

# COMITETUL REDACȚIONAL

**Redactor șef:**

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

**Redactor șef Adjunct:**

Prof. Dr. I. Bruckner

**Secretar de redacție:**

Conf. Dr. D. Isacoff

**Redactori:**

Corina Homentcoschi

Răzvan Ionescu

Octavian Pârvu

Ilinca Săvulescu-Fiedler

**Colegiul de redacție:**

Prof. Dr. Dan Andronescu (București), Prof. Dr. J. Ph. Assal (Elveția), Prof. Dr. Aurel Babeș (Oradea), Conf. Dr. Ștefan Blaj (București), Prof. Dr. Miron Bogdan (București), Prof. Dr. Horațiu Boloșiu (Cluj), Prof. Dr. Emilian Carașcă (Cluj), Prof. Dr. Dan Cheșa (București), Prof. Dr. Tudorel Ciurea (Craiova), Prof. Dr. Adrian Covic (Iași), Prof. Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara), Prof. Dr. Georgeta Datcu (Iași), Prof. Dr. Mircea Deac (Sibiu), Prof. Dr. Mircea Diculescu (București), Prof. Dr. Andrei Gheorghe Dan (București), Dr. J.V. Elte (Danemarca), Dr. A.G. Frazer (Marea Britanie), Prof. Dr. Carmen Ginghină (București), Prof. Dr. Mircea Grigorescu (Cluj), Prof. Dr. Alexandru Incze (Tg. Mureș), Dr. A. Ionescu (Marea Britanie), Prof. Dr. Cezar Macarie (București), Prof. Dr. Gabriel Mircescu (București), Prof. Dr. Ingrid Mülhauser (Germania), Prof. Dr. Minerva Muraru (București), Prof. Dr. Delia Mut-Popescu (București), Prof. Dr. Dan Olteanu (București), Prof. Dr. Oliviu Pascu (Cluj), Prof. Dr. Maria Pușchiță (Arad), Prof. Dr. Maria Rădoi (Brașov), Prof. Dr. Victor Stoica (București), Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel (București), Prof. Dr. Ștefăniță Tănăseanu (București), Prof. Dr. Coman Tănăsescu (București), Prof. Dr. Mirela Tomescu (Timișoara), Prof. Dr. Ioan Țintoiu (București), Prof. Dr. Gabriel Ungureanu (Iași), Prof. Dr. Mihai Voiculescu (București), Prof. Dr. Florea Voinea (Constanța).

**Editor**

Coloseum

**Publicitate**

Coloseum

**Tehnoredactare computerizată**

Teodor Popa, usc@uniscan.ro

Toate drepturile asupra articolelor apărute în această publicație sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă © 2006.

ISSN: 1220-5818



Revista Medicină Internă  
Nr. 3, iunie 2006

---

## REFERATE GENERALE

- Ameliorarea reperfuziei după angioplastia primară în infarctul miocardic acut. 5  
*Conf. Dr. Șerban Bălănescu*
- Tehnica și validarea aparatului pentru monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale. 13  
*Asist. univ. Gabriela Angelescu*  
*Conf. Dr. Horia Bălan*

## STUDII ORIGINALE

- Polipoza adenomatoasă familială (forma clasică și atenuată). 19  
*Prof. Dr. Vasile Andreica, Dr. Lidia Ciobanu, Asist. Univ. Dr. Dana Pașcă, Conf. Dr. Cornel Iancu*

## ACTUALITĂȚI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE

- Evaluarea ecocariografică a valvelor cardiace artificiale. Ghid orientativ pentru ecografistul clinic. 25  
*Dr. A. Ionescu, Dr. B Popescu*
- Afectarea cardiovasculară în poliartrita reumatoidă: fața nevăzută a lunii? 39  
*C. Jurcuț, Denisa Predețeanu*

## PREZENTARE CAZ

- Poliartrita reumatoidă cu manifestări vasculitice. 45  
*Cristina Enache, C-T Mitulescu, Daniela Opris, Luminița Vârzaru, Andreea Filote, Cristina Pop, Mariana Braicu, Daniela Opris, Denisa Predețeanu*

## PUNCTE DE VEDERE

- Soluție de echilibrare a sistemului de compensare susținută de asigurați 49  
*Radu Șerban Vasilescu, Adrian Carețu*

## RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

### REGULAMENT DE PUBLICARE

CONGRESUL NAȚIONAL DE MEDICINĂ INTERNĂ  
MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI - 24-25 NOIEMBRIE,  
BUCUREȘTI



### AMELIORAREA REPERFUZIEI DUPĂ ANGIOPLASTIA PRIMARĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Conf. Dr. Șerban Bălănescu, FESC  
Spitalul Clinic de Urgență București

Adresa de corespondență:  
Conf. Dr. Șerban Bălănescu, FESC,  
Clinica de Medicină Internă și Cardiologie  
Spitalul Clinic de Urgență București,  
Calea Floreasca nr 8,  
71406, Sector 1, București.  
Tel: 021-599-2300  
Fax: 021-317-0108.  
E-mail: [smbala99@hotmail.com](mailto:smbala99@hotmail.com)

#### Rezumat

Angioplastia primară este considerată astăzi metoda terapeutică cea mai bună pentru obținerea reperfuziei în infarctul miocardic acut. Rezultatele angioplastiei primare depind de obținerea cât mai precoce a patenței și, mai ales, de durata de dezobstrucție coronară de la diagnostic, așa zisul timp "door-to-balloon". Influența repermeabilizării coronare precoce este cercetată în prezent în studii în care reluarea fluxului coronarian se obține prin metode farmacologice, urmată de completarea reperfuziei prin angioplastie. Acest tip de abord combinat mecano-farmacologic poartă numele de angioplastie primară facilitată. Deși, prin oricare din metodele intervenționale menționate se poate obține patența arterei răspunzătoare de infarct cu flux TIMI 3, salvarea cardiomiocitelor nu este întotdeauna optimă datorită embolizării distale, sindromului de reperfuzie malignă sau fenomenului de "no reflow". Au fost imaginate metode diferite de ameliorare a rezultatelor angioplastiei primare. Embolizarea distală și leziunea de reperfuzie sunt în prezent tratate cu dispozitive de protecție anti-embolică și prin utilizarea inhibitorilor de GP 2b/3<sup>o</sup>, cu rezultate controversate. Protecția microvasculară se poate obține cu adenozină și nicorandil; inhibitorii de adeziune leucocitară și ai factorilor complementului nu au dovedit beneficii clare. Prezervarea miocardică se poate obține prin hipotermie endovasculară sau prin hiperoxigenare coronară cu scopul de a crește viabilitatea cardiomiocitelor și de a reduce dimensiunea infarctului; eficacitatea acestor metode este limitată la infarctele localizate anterior care sunt tratate în primele 6 ore de la debut.

**Cuvinte cheie:** infarct miocardic, angioplastie primară

#### Abstract

Reperfusion by primary PCI is currently the best therapy for acute myocardial infarction. The results depend on obtaining early coronary patency and particularly on short "door-to-balloon" time. Early patency is currently tested in studies of "facilitated PCI" that intend to pharmacologically re-establish coronary flow followed by PCI. Although patency of the infarct related artery with TIMI 3 flow is obtained, cardiomyocyte salvage is not always adequate. Different approaches were imagined to address various pathophysiological mechanisms responsible for insufficient benefit of primary PCI. Distal embolization and reperfusion injury may be addressed by use of protection devices and/or GP 2b/3a inhibitors with controversial results. Microvascular protection can be provided by adenosine and nicorandil; leukocyte and complement inhibitors did not show clear benefits. Myocardial preservation can be obtained by endovascular hypothermia or by coronary hyperoxygenation to increase myocyte viability and reduce infarct size; efficiency appears limited to anterior infarctions in the first six hours from onset.



## Introducere

Cunoștințele noastre despre reperfuzie în infarctul miocardic acut (IMA) sunt în continuă schimbare. Primele studii în terapia de reperfuzie au fost focalizate exclusiv asupra ocuziei arterei mari epicardice atunci când a fost recunoscută importanța fiziopatologică a trombozei coronare drept cauza principală a IMA. În consecință au fost imaginate și cercetate extensive, în studii mari multicentrice, mai întâi tromboliza farmacologică și apoi angioplastia (PCI - "Percutaneous Coronary Intervention") primară. Ambele metode, farmacologică și mecanică, au fost utilizate pentru a deschide artera responsabilă de infarct (ARI) cu scopul principal de a restabili fluxul coronarian normal pentru salvarea miocardului. PCI primară cu implantare de stent este în prezent cea mai bună opțiune pentru reperfuzia miocardică în IMA în comparație cu tromboliza medicamentoasă. Superioritatea metodei de reperfuzie mecanică, exprimată prin obținerea fluxului coronarian normal TIMI 3, asupra trombolizei a fost dovedită în studii randomizate, multicentrice și a fost confirmată într-o meta-analiză recentă.

A doua etapă în înțelegerea reperfuziei în IMA a apărut atunci când s-a observat că deși fluxul TIMI 3 se obține prin PCI primară la peste 90-95% din cazuri, reperfuzia miocardică nu se putea realiza în toate aceste cazuri. Astfel, a apărut ideea că obținerea fluxului epicardic normal la sfârșitul PCI primare trebuie să fie asociată cu flux bun și la nivelul capilarelor mici intramiocardice. Acest fenomen este exprimat printr-un blush miocardic de gradul 3 la angiografie, ca expresie a permeabilității capilarelor care se opacizează cu substanță de contrast în continuarea vaselor mari subepicardice. Permeabilitatea microcirculației după procedura de revascularizare se poate aprecia "post factum" prin ecocardiografie de contrast sau prin rezonanță magnetică nucleară, ambele tehnici nefiind larg disponibile. Mai multe mecanisme sunt implicate în alterarea fluxului sanguin la nivelul vaselor mici intramiocardice după PCI primară: embolizarea distală cu trombus și material aterosclerotic, leziunea endotelială extinsă indusă de leucocite și de complementul activat în condițiile ischemiei acute, vasoconstricția, agregarea plachetară la nivel capilar și reducerea lumenului vascular prin edem endotelial și compresie extrinsecă determinată de edemul cardiomiocitelor. Toate aceste mecanisme sunt responsabile de fenomenul de "no reflow", care se definește ca lipsa perfuziei miocardice adecvate în ciuda fluxului coronarian bun în artera epicardică răspunzătoare de infarct. Prevalența fenomenului de "no reflow" poate ajunge la cca o treime din cazurile de IMA, indiferent de metoda utilizată pentru obținerea reperfuziei. După tromboliză probabil că incidența embolizării distale este mai redusă, ținând cont de specificul metodei medicamentoase prin care se obține reperfuzia. În acest caz, domină mecanismele celulare cum sunt agregarea plachetară distală, activarea complementului și leziunea endotelială extinsă. Ultima etapă în înțelegerea tratamentului de reperfuzie pentru IMA este legată de cardiomiocitele însele, ținând

cont de faptul că ele sunt principalele beneficiare ale reluării fluxului coronar. Această componentă a tratamentului de reperfuzie în IMA este probabil și cea mai dificil de înțeles și de explorat: cardiomiocitele sunt afectate atât de ischemia prelungită determinată de ocuzia ARI și de afectarea microcirculației, cât și de leziunea celulară de reperfuzie atunci când fluxul coronarian se reia prin angioplastie sau tromboliză.

**Table 1.** Metode și agenți terapeutici utilizați în prezent pentru ameliorarea fluxului coronarian, prevenirea disfuncției microvasculare și protecția cardiomicitară în terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut.

Leziunea primară și fluxul epicardic	Integritatea microcirculației protecția anti-embolică	Protecția cardiomicitară
PCI primară	Filtre pasive	
Tromboliza	Trombectomia	
Inhibitorii GP 2b/3a	Dispozitivele de protecție proximală	
PCI primară facilitată	Inhibitorii GP 2b/3a	
	Adenozina	
	Nicorandilul	
	Inhibitorii complementului activat	
	Antagoniștii de adeziune leucocitară	
	Inhibitorii de P-selectină	

## A. Metodele de ameliorare a fluxului în artera răspunzătoare de IMA

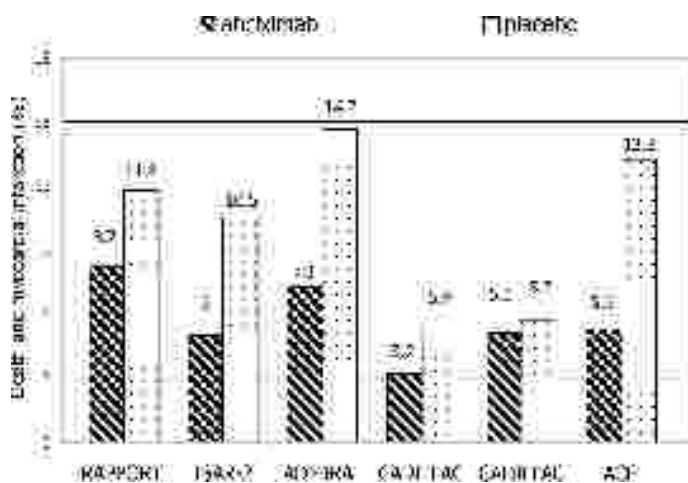
Scopul angiografic principal al angioplastiei primare este de obține fluxul coronarian normal, TIMI 3, asociat cu "blush" miocardic de gradul 3 la sfârșitul procedurii de revascularizare asociată obligatoriu cu implantare de stent; acestea se corelează cu reducerea volumului necrozei miocardice și cu scăderea mortalității. Din punct de vedere al tehnicii angioplastiei, leziunea responsabilă de infarct trebuie să demonstreze o stenoză reziduală de sub 10% fără disecție la extremitățile stentului implantat. Asemenea rezultate se asociază cu o mortalitate foarte redusă, de numai 3% la doi ani de la IMA.

### Inhibitorii de glicoproteină 2b/3a

Există un mare număr de dovezi prin care se demonstrează că blocarea agresivă a funcției plachetare cu medicație de tipul inhibitorilor de glicoproteină (GP) 2b/3a în timpul PCI primare poate ameliora marcat prevalența fluxului TIMI 3 asociată cu reducerea necrozei miocardice<sup>10</sup>. Dintre toți inhibitorii GP 2b/3a utilizați în practică, datele cele mai

numeroase susțin utilizarea abciximabului, un anticorp monoclonal specific. Inhibitorii GP 2b/3a cu masă moleculară mică pot fi de asemenea utili în PCI primară din IMA<sup>11-13</sup>. Deși calitatea fluxului și prevalența embolizării distale pot fi clar ameliorate de aceste medicamente atunci când se administrează ca adjuvante în PCI primară<sup>10,14</sup>, există date neconcordante privind reducerea scopurilor majore cum sunt mortalitatea și IMA recurent (figura 1). În cel mai mare studiu realizat până în prezent, CADILLAC, ce a inclus 2082 pacienți, administrarea de abciximab s-a asociat cu reducerea scopului compus din deces, reinfarctizare, stroke și revascularizarea vasului țintă numai în cazul pacienților tratați cu PCI simplă fără implantare de stent<sup>15</sup>. CADILLAC nu a înrolat suficient de mulți pacienți cu risc major, cum sunt cei cu IMA și disfuncție sistolică severă sau șoc cardiogen. La această categorie de pacienți care au fost înrolați într-un alt studiu, ACE, același scop combinat a fost în favoarea utilizării de abciximab, care s-a asociat cu o dimensiune redusă a IMA și cu rezoluția rapidă a supradenivelării de segment ST după PCI primară<sup>16</sup>. O meta-analiză recentă a studiilor în care abciximabul a fost administrat precoce după diagnosticul IMA (față de administrarea în sala de cateterism imediat înainte de PCI primară) a demonstrat beneficiul inhibitorului de GP 2b/3a asupra mai multor obiective clinice, fără a influența mortalitatea<sup>17</sup>. Datorită acestor date provenite din studii mari, randomizate, utilizarea inhibitorilor de GP 2b/3a în PCI primară este încă o problemă deschisă, iar în ghidurile actuale de tratament a IMA aceștia au indicație de clasă "IIa A" în asociere cu metoda de reperfuzie mecanică<sup>18</sup>.

**Figura 1.** Prevalența decesului și a IM recurent la 6 luni de la PCI primară în cele 5 studii principale publicate până în prezent la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST tratați cu abciximab.



## PCI primară facilitată

Conceptul de angioplastie primară facilitată a luat naștere din studii care au demonstrat că reluarea fluxului coronar înainte de PCI primară se asociază cu dimensiuni mai reduse ale infarctului și păstrarea funcției ventriculare. Necesitatea de a obține un flux minim prin metode farmacologice cât mai curând posibil după debutul IMA pentru a susține viabilitatea miocardului este evidențiată de timpul prelungit necesar pentru transferul pacientului cu infarct în vederea realizării PCI primare care depășește frecvent 90-120 minute. Ghidurile terapeutice în vigoare privind PCI primară nu acceptă timpi "door-to-balloon" mai lungi de 90 min, datorită reducerii avantajului de supraviețuire care se obține prin PCI primară față de tromboliza administrată rapid la diagnosticul IMA. Tratamentul farmacologic utilizat cu intenția de a obține patența precoce a ARI urmată de angioplastie variază de la fibrinoliza cu doză completă, la tromboliza cu jumătate de doză asociată cu inhibitori de GP 2b/3a sau numai inhibitorii de GP 2b/3a administrați singuri. Numai ultimele două regimuri terapeutice respectă conceptul de angioplastie facilitată; nu se poate vorbi de PCI primară facilitată când pacientul primește doză completă de trombolitic înainte de angioplastie, ci mai curând de o combinație a celor două metode de sine stătătoare. Combinația dintre fibrinoliza cu jumătate de doză asociată cu inhibitor de GP 2b/3a în studiile ASSENT 3 și GUSTO V a determinat un exces de hemoragie intracraniană, mai ales la pacienții mai vârstnici de 75 de ani. Recent, studiul ASSENT 4, în care s-a intenționat randomizarea a 4000 pacienți într-un grup care să primească tenecteplază la doză completă înainte de PCI (PCI facilitată) și un grup de control la care s-a efectuat PCI primară de rutină, a fost oprit prematur după includerea a numai o treime din pacienți din cauza ratei crescute de mortalitate și de reacții hemoragice la grupul tratat cu asocierea tromboliză-PCI. Facilitarea PCI primare cu combinația între jumătate de doză de reteplază și abciximab este testată în prezent în studiile FINESSE și CARESS și rezultatele lor sunt așteptate cu mare interes. Date promițătoare provin din studii mici randomizate, care au demonstrat că facilitarea PCI prin administrare prespitalicească de jumătate de doză de reteplază și abciximab reduce dimensiunea infarctului și accelerează normalizarea supradenivelării segmentului ST în comparație cu același tratament medicamentos neurmat de PCI. Datorită rezultatelor neconvingătoare provenite din cele câteva studii randomizate mari disponibile până în prezent, angioplastia primară facilitată are indicație de clasă IIb B în ghidurile actuale de tratament ale IMA, în ciuda conceptului teoretic atractiv și a unor date preliminare de beneficiu potențial. În momentul de față angioplastia primară clasică cu implantare de stent și timpi de deschidere a vasului de până la 90 min de la diagnostic reprezintă alternativa cea mai bună de tratament a IMA cu supradenivelare de segment ST între 3 și 12 ore de la debut. Tromboliza se consideră a avea rezultate asemănătoare cu angioplastia

primară în primele 3 ore de la debutul IMA cu supradenivelare ST și la pacienții cu risc scăzut (IMA cu localizare non-anterioară, fără insuficiență cardiacă).

## Trombectomia în PCI primară

Embolizarea distală evidențiată angiografic apare la 9-15% din pacienții tratați cu PCI primară și este cauza rezoluției incomplete a supradenivelării segmentului ST, a creșterii volumului necrozei miocardice și a prognosticului negativ cu o creștere de 8 ori a mortalității la 5 ani; prevalența reală poate fi mai mare așa după cum reiese din studii necroptice. Din aceste motive, utilizarea unui dispozitiv de protecție distală reprezintă un abord logic pentru tentativa de reperfuție mecanică a leziunilor de infarct bogate în trombus.

Dispozitivele de protecție distală s-au dovedit eficiente pentru reducerea unui scop combinat din deces, IM recurent, by-pass aorto-coronar de urgență și revascularizarea leziunii țintă după PCI efectuată pe grafturile venoase degenerate în studiul SAFER și astăzi sunt considerate obligatorii în angioplastia carotidiană.

Cu toate datele de eficiență din aceste teritorii extracoronare în intervențiile pe leziuni cu mare potențial emboligen, rezultatele utilizării acestor dispozitive pe vasele coronare native sunt neclare. Deși folosirea dispozitivelor de protecție poate ameliora fluxul coronarian și rezoluția supradenivelării segmentului ST, nu s-a obținut nici un impact asupra scorurilor clinice. Într-un studiu recent pe 200 pacienți dintre care 68% cu STEMI, randomizați pentru a fi supuși PCI primare cu un dispozitiv de tip filtru pasiv față de PCI primară cu stent, utilizarea filtrului nu a ameliorat reperfuția și nu a redus dimensiunea infarctului. În cel mai amplu studiu realizat până în prezent, EMERALD, efectuat pe 501 pacienți cu STEMI randomizați la PCI primară cu sau fără utilizarea unui dispozitiv de protecție aspirativă nu s-a ameliorat succesul reperfuției, nu s-a redus dimensiunea zonei de necroză și nu s-a îmbunătățit supraviețuirea la 6 luni, cu toate că a fost aspirat material aterotrombotic în 73% din cazuri.

Din perspectiva rezultatelor acestor studii, dispozitivele de protecție distală nu sunt recomandate pentru utilizarea de rutină în PCI primară și nu au pătruns în ghidurile de tratament ale IMA și de tehnică a angioplastiei. Ele trebuie, probabil, rezervate cazurilor de pacienți care au ARI de calibru mare, cu ocluzie proximală și trombi intracoronari voluminoși, care se asociază cu risc de embolizare într-un teritoriu coronar mare. Excepția o constituie cazurile de IMA pe grafturi venoase trombozate pe care s-a dovedit clar beneficiul folosirii acestui tip de dispozitive.

Recent au fost testate în PCI pe grafturi venoase degenerate unele dispozitive de protecție proximală care sunt proiectate pentru a opri fluxul anterograd prin umflarea unui balonaș plasat în amonte de leziunea ce urmează a fi tratată. Se induce o inversare a fluxului coronar prin aspirația sângelui care stagnează împreună cu fragmentele aterotrombotice de la nivelul leziunii. Un avantaj teoretic al acestui tip de dispozitiv este legat de expansiunea proximală de leziune

a materialului de protecție fără a fi necesară depășirea acesteia, cum se întâmplă cu filtrele pasive care se plasează în aval de stenoza ulcerată, existând astfel un risc mai mare de mobilizarea trombului în distalitate. Sistemul PROXIS a fost testat în studiul nerandomizat multicentric FASTER care a înrolat 40 pacienți cu grafturi venoase degenerate sau stenoze coronare în vase native mai mari de 3.5 mm. Nu au fost acceptați pentru înrolare pacienți cu IMA. Dispozitivul PROXIS a fost implantat cu succes în 95% din cazuri și a permis recuperarea de material embolic în toate cazurile, ceea ce sugerează rolul potențial al acestui tip de dispozitiv în PCI primară pe leziuni bogate în trombus. Studii cu dispozitive de protecție proximală în IMA nu sunt încă disponibile, dar datele preliminare cum sunt cele obținute din studiul FASTER sunt promițătoare.

## B. Protecția microvasculară și a cardiomiocitelor: adenoza, nicorandilul și inhibitorii leucocitelor și ai complementului

În ciuda recanalizării ARI leziunile circulației capilare pot împiedica obținerea reperfuției eficiente la nivelul microcirculației. Aceasta se datorează efectelor combinate ale alterărilor metabolismului mitocondrial, al xantinoxidazei, al fenomenului de marginație leucocitară și activării complementului. Eliberarea locală de endotelină și inhibiția eNOS sunt responsabile de vasoconstricție și joacă un rol important în leziunile microcirculației. Ca urmare, au fost realizate studii clinice cu vasodilatatoare puternice, inhibitori ai factorilor complementului activat și ai leucocitelor ca medicație adjuvantă la terapia de reperfuție în IMA.

Adenoza, un nucleotid endogen, poate ameliora leziunea de reperfuție după PCI primară prin reducerea necrozei miocitare și a apoptozei. Adenoza ameliorează metabolismul intracelular al calciului și inhibă acumularea de neutrofile și marginația leucocitară, producerea de ion superoxid și scăderea pH-ului intracelular prin creșterea utilizării glucozei. Rezultate promițătoare au fost obținute prin administrarea de adenozină intracoronar în studii mici care au arătat reducerea dimensiunii necrozei și a evenimentelor clinice, în timp ce asocierea cu nicorandil, un deschizător al canalelor de K ATP-sensibile și donator de NO, poate aduce beneficii suplimentare. Un alt studiu mic, randomizat, în care s-au administrat 12 mg nicorandil intravenos înainte de PCI primară pentru STEMI a demonstrat nu numai rezoluția superioară a supradenivelării de segment ST și un flux TIMI de calitate mai bună, dar și o mortalitate cardiovasculară mai redusă și scăderea respitalizărilor pentru insuficiență cardiacă în lotul cu tratament activ la o urmărire medie de 2.5 ani. În studii clinice mari (AMISTAD I) administrarea intravenoasă de adenozină înainte de terapia trombolitică în IMA a redus dimensiunea necrozei cu 33%; un beneficiu major a fost observat în IMA anterioare la care s-a obținut o reducere medie a dimensiunii infarctului cu 67%, cu tendința de ameliorare a scopului clinic combinat. AMISTAD II, cel mai mare studiu realizat până în prezent, a



înrolat 2118 pacienți cu STEMI tratați cu tromboliză sau PCI primară. Pacienții au fost randomizați să primească adenozină IV continuu pentru 3 ore imediat după terapia de reperfuzie sau placebo. S-a observat o dimensiune mai redusă a infarctului la pacienții care au primit doza cea mai mare de adenozină (70 microg/kg/min), fără ameliorarea scopurilor clinice (insuficiența cardiacă nou apărută, respitalizare pentru insuficiența cardiacă sau deces la 6 luni) (figura 2). Astfel, beneficiile adenozinei pentru terapia de reperfuzie se obțin mai ales după injectare intracoronară și la doze mari administrate intravenos; evident sunt necesare studii suplimentare înainte de a stabili definitiv valoarea administrării de adenozină în PCI primară. Ținând cont de efectele adverse ale adenozinei, care includ hipotensiunea arterială și bradicardia sau tulburările de conducere atrio-ventriculară limitele administrării acesteia în IMA apar evidente mai ales în formele de infarct acut care se prezintă de la internare cu acest tip de complicație (ex. IMA inferioare și de VD).

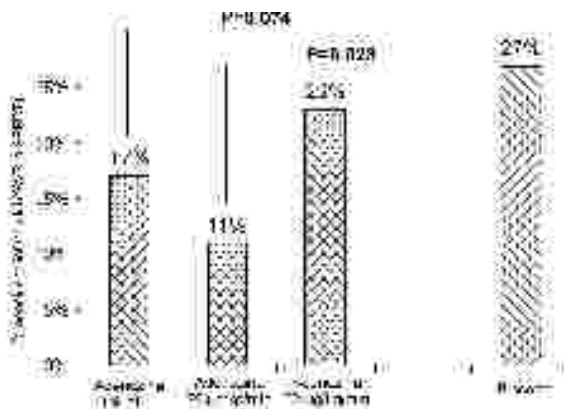
În unele studii experimentale, inhibiția receptorilor leucocitari responsabili de fenomenul de aderență, din clasa integrinelor (CD11/CD18) determină reducerea dimensiunilor infarctului prin ameliorarea fluxului coronarian și a funcției endoteliale. Blocarea CD11/CD18 reduce fenomenul de marginație capilară a leucocitelor precum și transmigrarea leucocitelor și eliberarea consecutivă a radicalilor liberi de oxigen indusă de fenomenul de adeziune. În studiul HALT-AMI au fost randomizați 420 pacienți cu STEMI pentru a primi LeukArrest (Hu23F2G) intravenos, un anticorp umanizat împotriva CD11/CD18, chiar înainte de efectuarea PCI primare. Nu s-a observat însă nici o diferență în dimensiunea infarctului determinată prin scintigrafia miocardică SPECT și nici ameliorarea evenimentelor adverse cardiovasculare la 30 zile.

Alți factori pro-inflamatori care pot fi răspunzători de leziunile microvasculare și distrugerea cardiomiocitelor sunt unii dintre factorii activați ai complementului. Factorul C5 activat poate fi inhibat selectiv de pexelizumab, un anticorp monoclonal specific. În studii experimentale ce au realizat modele de ischemie-reperfuzie, inhibiția complementului reduce leziunile inflamatorii, apoptoza și dimensiunea infarctului. În studiul COMMA au fost înrolați 960 pacienți cu STEMI tratați cu PCI primară care au fost randomizați pentru a primi pexelizumab bolus și perfuzie intravenoasă pentru 20 ore, numai pexelizumab bolus sau placebo. Scopul principal a fost dimensiunea infarctului exprimată prin nivelul CK-MB și nu a diferit între cele trei loturi. De asemenea, scopul secundar, constituit din asocierea dintre deces, insuficiența cardiacă nou-apărută sau agravată, șoc cardiogen sau accident vascular cerebral la 90 zile, nu a fost diferit între cele trei grupuri. Totuși mortalitatea la 90 de zile a fost mai redusă la grupul tratat cu pexelizumab în bolus plus perfuzie (figura 3), ceea ce justifică efectuarea studiilor clinice viitoare cu acest medicament în PCI primară (studiul APEX AMI este în curs de desfășurare). Atunci când a fost folosit ca tratament adjuvant la tromboliza intravenoasă,

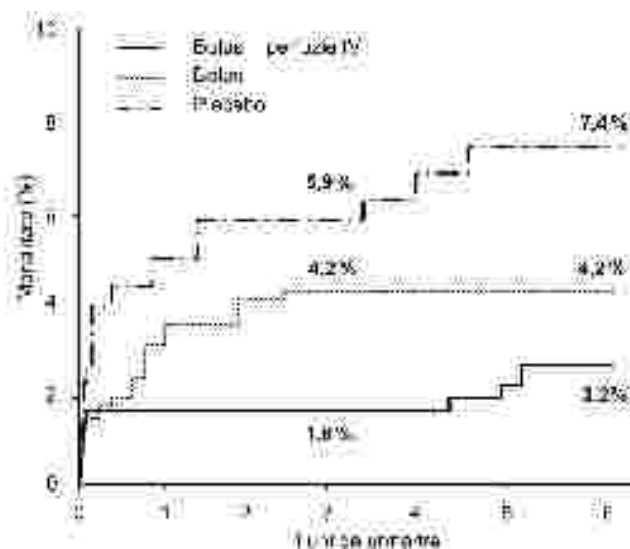
pexelizumabul nu a redus dimensiunea infarctului și nu a ameliorat scopurile clinice la 90 zile față de placebo într-un studiu realizat la 943 pacienți cu STEMI.

În ciuda reducerii dimensiunii infarctului cu 30-50% în studii experimentale prin utilizarea medicamentelor din aceste categorii, administrate cu scopul de a proteja cardiomiocitele și microcirculația intramiocardică, nu s-a putut demonstra eficiența acestora și în studii clinice care au înrolat în total peste 100.000 pacienți.

**Figura 2.** În studiul AMISTAD II doza mare de adenozină IV la pacienții tratați cu PCI primară s-a asociat cu reducerea dimensiunii zonei de necroză față de placebo și s-a corelat cu incidență redusă a evenimentelor adverse clinice. Cu toate acestea în acest studiu randomizat de mare amploare prognosticul pacienților cu IMA tratați cu angioplastie primară nu a fost influențat semnificativ de administrarea de adenozină.



**Figura 3.** Administrarea de pexelizumab, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva factorului C5 activat, în bolus și în perfuzie după PCI primară a redus mortalitatea la 6 luni de la debutul IMA, fără să reducă dimensiunea infarctului. Același medicament nu s-a dovedit eficient atunci când s-a administrat după tromboliză sistemică.



## C. Protecția cardiomiocitelor: hiperoxigenarea coronară percutanată cu O<sub>2</sub> apos (OA) și hipotermia endovasculară

### Hiperoxigenarea coronară percutanată

Administrarea intracoronară de sânge hiperoxigenat imediat după obținerea patenței coronare în artera răspunzătoare de infarct prin PCI poate crește difuziunea oxigenului de 3 – 4 ori în țesutul miocardic ischemic, reduce edemul interstițial și endotelial, reduce activarea leucocitară și ameliorează fluxul capilar. Infuzia hiperoxigenată ce conține oxigen dizolvat (1ml O<sub>2</sub>/ ml NaCl 0.9%) este amestecată cu sângele coronar și administrată direct în ARI imediat după PCI primară pentru 60-90 minute. În studiul TherOx Pilot s-a observat ameliorarea semnificativă a cineticii segmentare la 24 h după terapie hiperoxemică cu tendința bine definită către păstrarea funcției sistolice a VS. În studiul AMIHOT nepublicat încă și prezentat la Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2004, perfuzia intracoronariană hiperoxemică pentru 90 min a determinat aceeași dimensiune a necrozei miocardice și același scor de cinetică segmentară la 3 luni ca și PCI primară simplă; oarecum neobișnuit pentru terapia de reperfuție în IMA au fost înrolați 269 pacienți în primele 24 ore după debut. Așa cum era de așteptat, dimensiunea infarctului și cinetica segmentară au fost ameliorate numai la pacienții tratați în primele 6 ore de la debutul simptomelor și care aveau IMA cu localizare anterioară. Rezoluția supradenivelării segmentului ST a fost semnificativ mai bună la pacienții cu IMA anterior tratați cu terapie hiperoxemică în comparație cu PCI primară obișnuită.

### Hipotermia endovasculară ca tratament adjuvant în PCI primară

În unele modele experimentale de ischemie – reperfuție realizată la porc - s-a demonstrat că hipotermia miocardică poate reduce dimensiunea infarctului. Hipotermia ușoară, între 32 și 33°C, oferă suportul metabolic pentru protecția miocardică în PCI primară prin reducerea metabolismului miocardic și a necesarului de oxigen, scăderea răspunsului inflamator și a agregării plachetare concomitent cu creșterea concentrației miocardice de substrate energetice, cum este ATP. Hipotermia se obține cu un sistem endovascular cu un cateter central 10F inserat în vena cavă inferioară imediat după diagnosticul IMA cu supradenivelare de segment ST. Hipotermia până la temperatura țintă între 33 și 35C trebuie începută înainte de PCI (în departamentul de urgență sau în sala de angiografie) și menținută pentru 3 ore după angioplastia primară. Încălzirea cutanată, administrarea de antipiretice oral (busopironă) și de meperidină IV sunt necesare pentru a evita producerea de frisoane. După realizarea unor studii pilot de mici dimensiuni, care au demonstrat că hipotermia endovasculară poate fi realizată în siguranță ca modalitate terapeutică adjuvantă PCI primare a fost realizat studiul COOL-MI. Datele, de asemenea nepublicate ale acestui studiu comunicat la TCT 2003, au raportat înrolarea a 325 pacienți cu STEMI, dintre

care 168 pacienți au fost tratați cu hipotermie. Nu s-a observat nici o diferență în dimensiunea necrozei determinată prin SPECT la 30 zile de la PCI primară; reducerea semnificativă a dimensiunii necrozei s-a observat numai în cazul IMA anterioare. Rezultate similare au fost obținute în studiul ICE-IT 1 prezentate la TCT 2004.

### Concluzie: reperfuția mecanică în IMA – dincolo de fluxul TIMI 3

Fluxul TIMI 3 după PCI primară se poate obține la peste 90-95% din cazuri cu mortalitate intraspitalicească foarte redusă. Există un mare interes pentru rezultatele studiilor cu PCI primară facilitată, deși datele disponibile până în prezent nu susțin folosirea combinată a tromboliticelor cu PCI primară. Unele date încurajatoare s-au obținut prin asocierea de jumătate de doză de trombolitic cu inhibitor de GP 2b/3a. Rezultatele cele mai favorabile privind facilitarea PCI presupun administrarea inhibitorilor de GP 2b/3a cât mai devreme înainte de PCI primară, asociată cu timpi scurți de obținere a reperfuziei de la diagnostic (durata "door-to-balloon") de sub 90 de minute. Utilizarea de rutină a dispozitivelor de protecție distală, filtre sau dispozitive aspirative, nu este indicată în PCI primară pe vasele coronare native și trebuie rezervată pentru cazurile de IMA cu ARI de calibrul mare care conține o mare cantitate de trombus vizibil angiografic. Noile metode de conservare miocardică intervențională (hiperoxigenarea coronară și hipotermia endovasculară) sunt încă în stadiu de evaluare clinică, iar cost-eficiența și fezabilitatea în contextul PCI primare rămân de a fi stabilite. Astfel, angioplastia primară este astăzi metoda de reperfuție cea mai bună pentru IMA cu supradenivelare de segment ST, dar lupta pentru protecția miocardului ischemic nu este încheiată încă.

## Bibliografie:

1. Antman E, Anbe D, Armstrong P, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
2. Keeley E, Boura J, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. Stone G, Peterson M, Lansky A, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;59:1-7.
4. van 't Hof A, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje J, de Boer M, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-6.
5. Kotani J, Nanto S, Mintz G, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:1672-7.
6. Sheridan F, Cole P, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996;93:1784-7.
7. Iraculis E, Cequier A, Gomez-Hospital J, et al. Early dysfunction and long-term improvement in endothelium-dependent vasodilation in the infarct-related artery after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:257-65.
8. Rezkalla S, Kloner R. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
9. Henriques J, Zijlstra F, van 't Hof A, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115-9.
10. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
11. Cutlip D, Ricciardi M, Frederick S, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:977-80.
12. van 't Hof A, Ernst N, de Boer M, et al. for the On-TIME study Group. Facilitation of primary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004;25:837-46.
13. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J* 2005;26:1971-7.
14. Gyongyosi M, Domanovits H, Benzer W, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion. Results of the Austrian multicenter randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004;25:2125-33.
15. Stone G, Grines C, Cox D, et al. for the CADILLAC Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
16. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879-85.
17. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet J, Thomas D. Early versus late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2004;292:362-6.
18. Silber S, Albertsson A, Aviles F, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
19. Stone G, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
20. Nallamothu B, Bates E, Herrin J, Wang Y, Bradley E, Krumholz H. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States National Registry of Myocardial Infarction (NRMII)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
21. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
22. Hughes S. ASSENT-4 90 day results: lots of lessons learned. <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=604127&from=/searchLayout.do> 2005;2005.
23. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
24. Ellis E, Armstrong P, Betriu A, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
25. DiMario C, Bolognese L, Maillard L, et al. Combined Abciximab Reteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004;148:378-85.
26. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial



- infarction. *Eur Heart J* 2005;26:1956-63.
27. Henriques J, Zijlstra F, Ottervanger J, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112-7.
  28. Baim D, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285-90.
  29. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty. Safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003;108:171-6.
  30. Beran G, Lang I, Schreiber W, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-Sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome. A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002;105:2355-60.
  31. Gick M, Jander N, Bestehorn H, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-Segment elevation. *Circulation* 2005;112:1462-9.
  32. Stone G, Webb J, Cox D, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1116-8.
  33. Sievert H, Wahr D, Schuler G, et al. Effectiveness and safety of the Proxis system in demonstrating retrograde coronary blood flow during proximal occlusion and in capturing embolic material. *Am J Cardiol* 2004;94:1134-9.
  34. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-2159.
  35. Lim S, Bae E, Jeong M, et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2004;68:928-32.
  36. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:1284-8.
  37. Mahaffey K, Puma J, Barbagelata N, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: The Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711-20.
  38. Ross A, Gibbons R, Stone G, Kloner R, Alexander R, and AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775-80.
  39. Faxon D, Gibbons R, Chronos N, Gurbel P, Sheehan F, for the HALT-MI Investigators. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: The results of the HALT-MI Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1199-204.
  40. Granger C, Mahaffey K, Weaver W, et al. for the COMMA Investigators. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. The COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) Trial. *Circulation* 2003;108:1184-90.
  41. Mahaffey K, Granger C, Nicolau J, et al. for the COMPLY Investigators. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction The COMplement inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) Trial. *Circulation* 2003;108:1176-83.
  42. Dixon S, Bartorelli A, Marcovitz P, et al. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:387-92.
  43. Dae M, Gao D, Sessler D, Chair K, Stillson C. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1584-91.
  44. Dixon S, Whitbourn R, Dae M, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1928-34.
  45. Kandzari D, Chu A, Brodie B, et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004;93:636-9.

### TEHNICA ȘI VALIDAREA APARATURII PENTRU MONITORIZAREA AMBULATORIE AUTOMATĂ A TENSIUNII ARTERIALE

Asist. univ. dr. Gabriela Angelescu, Conf. Dr. Horia Bălan

Adresa de corespondență:

Clinica medicală II, Spitalul Județean Ilfov "Sfinții Împărați Constantin și Elena"  
Facultatea de medicină dentară, UMF "Carol Davila" - București

#### Rezumat

Metoda monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale (MAATA), folosită inițial în cercetarea fiziologiei TA, a devenit în prezent o recomandare de evaluare a unor categorii de pacienți hipertensivi, regăsindu-se în ghidurile societăților de profil. MAATA este utilă în evaluarea HTA "de halat alb", a hipertensivilor nou depistați fără afectare a organelor țintă, a HTA rezistente la tratament, în reevaluarea simptomelor hipotensive posibil legate de tratament, în formele de HTA episodică, în disfuncția autonomă, oferind informații valoroase la grupe speciale de pacienți (vârstnici, femei gravide, copii, adolescenți, diabetici, pacienți cu insuficiență renală cronică). Metoda este utilă în estimarea controlului terapeutic optim și în evaluarea afectării organelor țintă. Ca urmare a acestor avantaje s-au dezvoltat aparate fiabile, cu prețuri accesibile precum și software-uri performante. Articolul de față prezintă criteriile de validare ale unor astfel de aparate între societăți diferite de profil, precum și tehnica monitorizării. La final sunt enumerate parametrii obținuți, precum și dezavantajele metodei.

**Cuvinte cheie:** monitorizare ambulatorie automată, criteriu de validare, parametrii monitorizării.

#### Abstract

The ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), used initial in physiology research of HBP, it has becoming now a recommendation for estimate some categories of hypertensiv subjects. It is included in the guidelines of most important hypertension societies, as a valuable method for hypertension approach. The usefulness of ABPM in the diagnosis of hypertension refers to: assessment of "white coat" hypertension, resistant hypertension, episodic hypertension, the new hypertensives without target organ damage, investigation of hypotensive episodes due to the treatment, orthostatic hypotension or autonomic neuropathy. It is also helpful for special categories of hypertensives: older patients, pregnant women, children and persons with diabetes or chronic renal disease.

The ABPM also has a therapeutic utility in clinical practice - estimating the 24 hours blood pressure control - and it correlates best with target organ damage.

These advantages lead to the development, on medical market, of a variety of devices for ABPM with accessible cost and performant software. In this article are presented the validation criteria for devices and the technical approach of the method. At the end are discussed the obtained parameters and the disadvantages of the method.

**Key words:** ambulatory blood pressure monitoring, validations criteria, and parameters of ambulatory monitoring.



Măsurarea cât mai corectă a tensiunii arteriale impune respectarea unor recomandări în scopul de a reduce erorile de apreciere ale valorilor tensionale. Aceste erori sunt determinate fie de pacient (factori fiziologici), fie de aparatul sau de modul de examinare (factori tehnici). Spre deosebire de metoda sfigmomanometrică clasică, tehnicile de monitorizare presională pe 24 ore oferă date precise asupra aspectului curbei presionale pe parcursul întregii zile.

Dintre tehnicile de monitorizare, metoda sângerândă este considerată "standardul de aur". Ea înregistrează valorile presionale "bătaie - cu - bătaie" dar, având un caracter invaziv, este folosită doar în laboratoarele de cercetare. Metodele nesângerândă utilizează trei principii tehnice de efectuare a măsurătorilor:

- metoda auscultatorie ce folosește un microfon atașat cât mai aproape de artera brahială sub manșetă și care detectează zgomotele Korotkoff.
- metoda oscilometrică este cea mai frecvent utilizată și constă în captarea oscilațiilor arterei pe toată suprafața manșetei.
- metoda pletismografică în care sunt determinate oscilațiile vasculare. Determinările se pot efectua la nivelul degetului doi (finger) pe durata a 24 ore și poate fi limitată de prezența eventualei vasoconstricții periferice. Aparatele ce utilizează această metodă sunt FINAPRESS și varianta mai nouă PORTAPRESS. Deși înregistrează valorile tensionale non-invaziv, continuu în 24 ore, bătaie-cu-bătaie, folosirea lor pe scară largă nu se practică, fiind limitată de prețul de cost.<sup>1</sup>

Sunt disponibile în prezent numeroase aparate de monitorizare (tonoporturi) care, pentru a fi validate, trebuie să îndeplinească anumite criterii. Acestea sunt stabilite de două foruri:

- AAMI: Association for the Advancement of Medical Instrumentation.
- BHS: British Hypertension Society.

Protocoalele celor două societăți au fost revizuite în 1998 și în 2001, având un obiectiv comun: standardizarea procedurilor de validare pentru o bună acuratețe și performanță și pentru a ușura compararea dispozitivelor.<sup>2</sup>

Protocolul de validare al BHS cere ca aparatul să aibă cel puțin gradul B. Gradul A presupune cea mai bună corelație a valorilor TA sistolice și diastolice cu cele măsurate standard. Gradele reprezintă procentajul cumulat al citirilor ce diferă cu 5,10 sau 15 mmHg față de standard (tensiometrul cu mercur).

Protocolul AAMI presupune pentru ca un aparat să fie validat o diferență medie la măsurători simultane mai mică sau egală cu 5 mmHg și o deviație standard mai mică de 8 mmHg. Aparatele pot folosi metoda auscultatorie, oscilometrică sau ambele. Unele dintre ele sunt validate pentru utilizare la grupe speciale de pacienți (vârstnici, femei gravide, copii).

Câteva dintre aparatele validate sunt: 3;27

- CH - Druck (A) folosește metoda auscultatorie.
- Daypress 500 (0) folosește metoda oscilometrică.

- Diasys Integra (A/0).
- ES-H531 (A/0).
- Meditech ABPM 04 (0)
- Profimat (A)
- Quiet Trak (A) recomandat și în situații speciale.
- Schiller BR 102 (A).
- Space Labs 90207 (0) recomandat și în situații speciale.
- TM 2420 (0).
- TaKeda 2430 (0).

Sistemul de monitorizare conține monitorul propriu-zis, manșon cu tub flexibil, acumulatori, încărcător și software. Legătura monitorului cu calculatorul se face printr-un cablu special, livrat odată cu sistemul. Monitorul selectează automat presiunea de umflare a manșetei și ritmul de degonflare, reluarea măsurătorilor eșuate și semnalarea automată a artefactelor. Pacientul poate declanșa manual măsurători și poate semnală evenimente deosebite. La final, datele sunt preluate de program, analizate statistic, memorate și vizualizate.

Pentru a alege un monitor, acesta trebuie să fie validat de organizațiile amintite, iar soft-ul trebuie să furnizeze toate informațiile utile. Nu în ultimul rând, este necesară prezența unui personal antrenat, specializat în acest domeniu; un medic este cel mai potrivit pentru analiza și interpretarea datelor furnizate de această investigație. 4

Odată ales monitorul, acesta trebuie folosit cât mai corect pentru a obține rezultate optime. Se începe prin a instala aparatul, se pregătește pacientul. Durata medie a acestor manevre este de 15-30 minute.<sup>5</sup> După ce este invitat în camera în care se montează monitorul, pacientul va furniza câteva date pentru identificare, care vor fi introduse în computer. Alegerea brațului la care se montează aparatul este importantă: se măsoară TA în mod clasic la ambele brațe pentru a depista eventuale diferențe valorice. Dacă diferența TA sistolice la cele două brațe este sub 10 mmHg se va folosi pentru monitorizare brațul nondominant. Dacă diferența depășește (sau este egală) cu 10 mmHg, se va folosi brațul cu TA sistolică mai mare. Dacă diferența depășește 20 mmHg pentru TA sistolică și 10 mmHg pentru TA diastolică la măsurători repetate, pacientul va fi trimis pentru evaluare într-un centru specializat (chirurgie vasculară).<sup>7</sup> Pentru a fi siguri de corectitudinea măsurătorilor, se vor face determinări simultane ale TA cu un tensiometru cu mercur. Un număr de 3-6 citiri consecutive ce indică 5 mmHg în plus sau minus pentru TA sistolică și diastolică la începutul și sfârșitul monitorizării presupune că rezultatele obținute vor fi corecte.

În continuare se va alege manșeta potrivită brațului care va fi monitorizat. O manșetă prea îngustă sau prea scurtă (undercuffing) duce la supraestimarea valorilor tensionale ("cuff hypertension") în timp ce o manșetă prea lată sau prea lungă (overcuffing) va subestima valorile TA.

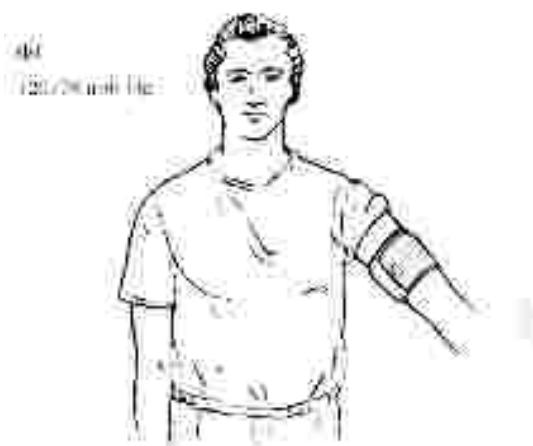
După British Hypertension Society, manșeta standard are 12 x 35 cm.<sup>8</sup> Sunt disponibile manșete cu dimensiuni mai mari pentru obezi (în această situație s-a văzut că lățimea este mai importantă decât lungimea). De asemenea, există manșete mai mici, pentru adulții cu circumferința brațului mică și pentru copii.

Următoarea etapă este selectarea intervalelor monitorizării. 24, 25, 26

De obicei măsurătorile se fac la intervale de 20-30 minute, dar perioada poate fi modificată. Nu se preferă înregistrări mai frecvente de 15 minute (devin supărătoare pentru pacient) dar nici la intervale mai mari de 30 minute (sunt insuficiente). Per total este nevoie de cel puțin 14 măsurători diurne și 7 nocturne. Segmentul diurn este stabilit arbitrar între orele 700-2200, cu un interval între citiri de 15 sau 30 minute. Segmentul nocturn este cuprins între orele 2200-700 dimineața cu citiri la 30 minute. Unii specialiști optează pentru un interval între citiri mai mare noaptea, deoarece pacienții mai anxioși sunt deranjați de aparat, au un somn nesatisfăcător, fiind catalogați eronat ca non-dipper. Cel mai studiat interval este cel cuprins între 600-800 dimineața (500-800 după unii autori). În acest interval valorile tensionale sunt fiziologic mai crescute ("morning surge") și reprezintă una dintre cauzele producerii cu predilecție între aceste ore a evenimentelor cardiovasculare. Indicatorul se calculează astfel: Morning surge = TAS medie măsurată timp de două ore după trezire minus TAS medie din ora ce include cea mai mică valoare a TAS din timpul somnului. 10 Pacientul este instruit oferindu-i informații despre derularea procedurii, dar și despre utilitatea ei, folosind limbaj clar, simplu, fără a oferi detalii inutile. Trebuie să i se comunice frecvența gonflărilor și degonflărilor manșetei, să fie învățat cum să dezumfle manual manșeta și să fie avertizat asupra faptului că aparatul poate relua singur măsurătorile în caz de eșec. Pacientului i se va pune la dispoziție un număr de telefon la care să apeleze în cazul unor probleme tehnice sau legate de anxietate. 5

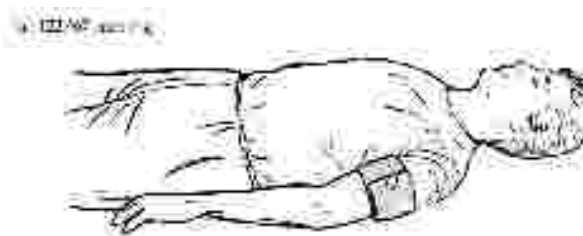
Pacientul va nota tipul activității în momentul măsurătorilor, ora de culcare și de trezire, ora la care își administrează medicația. Orice simptom apărut pe parcursul evaluării va fi consemnat împreună cu ora. Încă un aspect practic trebuie menționat: poziția brațului monitorizat. În figura 1 este prezentată schematic variația TA în funcție de poziția brațului (crește progresiv cu 5-6 mmHg pe măsură ce brațul coboară).<sup>6,22</sup>

FIGURA 1.



Ca urmare, brațul trebuie ținut în timpul măsurătorii nemișcat în dreptul inimii, paralel cu trunchiul. De asemenea, poziția pacientului (și a brațului monitorizat) în timpul somnului poate crea condiții de apreciere incorectă a TA. În figura 2 este ilustrată variația valorilor TA în funcție de poziția corpului (decubital lateral stâng sau drept) în cazul monitorizării brațului stâng.

FIGURA 2.





fi plasat sub pernă. Pentru obținerea unor înregistrări valide, monitorul trebuie să fie permanent conectat (atașat). Între determinări pacientul este încurajat să efectueze activități curente, normale. S-a demonstrat că acuratețea înregistrărilor este mai mică în timpul diferitelor exerciții fizice sau a altor activități (conducere escavator, elevator, automobil). Este util ca pacientul să menționeze în jurnal acest tip de activități și ora la care le efectuează, pentru a putea diferenția datele reale de artefacte sau de valori nevalidate. În prezența tulburărilor de ritm cardiac (fibrilație, extrasistole frecvente, episoade de TPSV), acuratețea înregistrărilor este scăzută, TA variază mult bătaie-cu-bătaie. Estimarea TA fiind imprecisă, necesită fie măsurători foarte frecvente, fie determinări invazive. Se recomandă ca degonflarea manșetei să se facă cu maxim 2 mmHg/bătaie în cazul fibrilației atriale și cu mai puțin în caz de bradiaritmii.

Pentru obținerea unor rezultate corecte și reproductibile este pusă în discuție tehnica folosită în construcția monitorului. Avantajele tehnicii oscilometrice sunt:

absența microfonului, absența problemelor legate de pauza auscultatorie, neinfluențată de zgomotul exterior. Pacientul poate scoate singur aparatul pentru o perioadă scurtă (ex. pentru a face un duș) după care îl pune la loc. De asemenea, capacitatea de îndepărtare automată a artefactelor este mai bună în cazul aparatelor ce folosesc tehnica oscilometrică. Pe de altă parte, măsurătorile efectuate prin această metodă sunt modificate de tremor. 21, 22

Următoarea etapă este reprezentată de analiza și prezentarea datelor. Acestea pot fi prezentate în numeroase feluri, în funcție de program. De obicei, sunt indicate într-un sistem de axe cu reprezentarea pe verticală a TA, exprimată în mmHg, și pe orizontală a timpului, exprimat în ore. Este deosebit de important de știut dacă valorile obținute sunt reale sau sunt artefacte (mișcarea brațului, diferite poziții, poziție inadecvată a manșetei, microfonul, bateriile descărcate). Există un program ce identifică citirile ca artefacte dacă:

- TAs este < 70 mmHg sau > 260 mmHg;
- TAd este < 40 mmHg sau > 150 mmHg;
- Presiunea pulsului < 20 mmHg sau > 150 mmHg.

Pe de altă parte, s-a văzut că eliminarea extremelor modifica substanțial rezultatele monitorizării (TAs medie și parametrii de variabilitate a TA), fără a reduce valoarea predictivă din punctul de vedere al afectării de organ. 11

Editarea inițială a datelor este făcută de computer, apoi înregistrarea este analizată atent de medic. Există două abordări în analiza datelor: prima examinează profilul circadian al TA cu individualizarea parametrilor caracteristici. A doua abordare este de domeniul cercetării, cronobiologiei, folosind analize statistice speciale (Fourier, cunoscută, cosinor), neutilizate în clinică. Componenta tonică a TA este reprezentată de parametrii: TAs, TAd, TA medie, sarcina de presiune (BP load), calculați în interval diurn, nocturn și pe 24 ore. Componenta pulsatilă a TA este reprezentată de presiunea pulsului iar componenta fazică este reprezentată de variabilitatea parametrilor tonici (deviația standard DS și indexul diurn ID).

TA medie se calculează astfel:

$$TA \text{ medie} = TAd + (TAs - TAd)/3$$

Reprezintă măsura adevărată a debitului arterial. Sarcina de presiune (BP load) reprezintă proporția de valori diurne ale TA mai mari de 140/90 mmHg, respectiv nocturne peste 120/80 mmHg. Acest parametru are o valoare prognostică 12,13, corelându-se cu afectarea organelor țintă (BP load peste 25% se corelează cu HVS – sensibilitate 47,5%, specificitate 55,2%). Există încercări de stratificare a prognosticului și stadializare a TA pe baza valorilor BP load. 14 Presiunea pulsului (PP) descrie unda de presiune arterială, fiind influențată de amplitudinea fenomenelor

aterosclerotice. PP crește de la arterele centrale spre periferie, iar după vârsta de 50 ani are aceeași valoare de-a lungul arborelui arterial. Riscul afectării cardiovasculare se asociază unei PP peste 53 mmHg.<sup>15</sup>

Presiunea pulsului este dată de diferența dintre TA sistolică și diastolică.

Derivația standard (DS) se calculează automat și indică variabilitatea TAs, TAd, TA medie în intervalele diurn, nocturn și pe 24 ore. Hipertensivii au o variabilitate crescută a TA și FC cu influență nefavorabilă asupra prognosticului cardiovascular. <sup>16,17</sup>

Indexul diurn (ID) reprezintă raportul TAs (sau medii) din intervalul diurn și nocturn. Astfel, hipertensivii dipper au un ID > 10%, over-dipper ID > 20%, non-dipper au valori nocturne în platon sau inversate. Profilul non-dipper se asociază cu afectare mai frecventă a organelor țintă și cu un risc înalt cardiovascular. <sup>18,19,28</sup>

### Bibliografie:

- Bălan Horia - Hipertensiunea arterială din perspectivă cronobiologică. Ed. Infomedica 2002.
- O'Brien E, Bernard Waeber, Parati G, Staessen J et al. - Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension - BMJ vol. 322, 2001.
- O'Brien E, Pickering T, Asmar R et al. - Working group on Blood Pressure Monitoring of the ESH. Blood Press. Monit. 2002; 7:3-17.
- Andrițoiu Al. - ABPM. Editura MJM Craiova 2002.
- O'Brien E, Asma R, Beilin L et al. - ESH recommendations for Conventional, ambulatory and home press meas. J. Hypert. 2003; 21:821-848.
- Pickering Th, Bruce S Alpert, Michael de Swiet - Biophysical Measurement Series - ABP - SpaceLabs Medical Inc, Redmond Washington, USA, 1994.
- Lane D, Beerers M, Barnes N, Bourne J et al. - Interarm differences in blood pressure: when are they clinically significant? J. Hypertens. 2002; 20:1089-1095.
- Perloff D, Grimm C et al. - Human blood pressure determination sphygmomanometry. Circulation 1993; 88:2460-2470.
- Stewart MJ, Gorgh K, Padfield PI - The accuracy of automated blood pressure measuring devices in patients with controlled atrial fibrillation. J. Hypertens. 1995; 13:297-300.
- Kario K, Pickering T, Umeda Y et al. - Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Circ 2003; 107:1041.
- Winnicki M, Canali C, Mormino P, Palatini P - Ambulatory blood pressure monitoring editing criteria. Is standardization needed? Am J Hypertens 1997; 10:419-427.
- Redon J, Liao Y et al. - ABP and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. J. Hypert. 1994; 12:947-953.
- White WB, Dey HM, Schulman P - Assessment of the average daily BP load as a determinant of cardiac function. Am. Heart J., 1989; 118:782-795.
- Andrițoiu A. - Semnificația parametrului BP load în evaluarea severității HTA. Al XXXVIII-lea Congres Național Cardiol. 1999, Sinaia.
- Verdecchia P. - Prognostic value of ABP - Hypertens. 2000; 35:844.
- Mancia G, Omboni S, Parati G - The importance of blood pressure variability in hypertension. Blood Press. Monit 2002; 5:S9-S15
- Parati G, Ulian C et al. - Blood Pressure Variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. J. Hypertens. Suppl., 1995; 13:S27-S34.
- Verdecchia P, Clemat D et al. - Blood pressure monitoring. Task force III: target-organ damage, morbidity and mortality. Blood Press. Monit. 1999; 4:303-317.
- Cuspidi C et al. - Target organ damage and non-dipping pattern. J. Hypertens. 2001; 19:1539-1545.
- White WB - Clinical utility of ambulatory blood pressure: perspectives for national insurance coverage. Blood Press Monit 2002; 7:27-31.
- O'Brien E, Coats A et al. - Use and interpretation of ABPM: recommendations of the British Hypertension Society. BMJ 2000; 320:1128-1134.
- Pickering T - Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. Am. J. Hypert. 1996; 9:1-11.
- Staessen J, Fagard R et al. - ABPM in clinical trials. J. Hypertens, 1991; 9:13-9S.
- Fagard R, Staessen J. - Optimal definition of day time and night time blood pressure. Blood Press. Monit 1997; 2:315-321.
- Pickering T, Pieper C - Methods of analysis of ABP data. In Pickering TG ed. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press, 1991:16.1-16.15.
- Domenic A. Sica Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 2005 - Medscape Cardiology 2005; 9(2):1-7.
- O'Brien E. - State of the market for devices for blood pressure measurement. Blood Press. Monit 2001; 6:281-286 (abstract).
- Palatini P. - Non-dipping in hypertension: still a challenging problem. J. Hypertens 2004; 22:2269-2272.



# Therapy Air Plus

By Zepter Group

## RESPIRÂND UN AER MAI CURAT, VEȚI AVEA O SĂNĂTATE MAI BUNĂ

Respirați mai ușor cu Therapy Air Plus.  
Aparatul de Purificat Aer potrivit și persoanelor alergice.

În ziua de azi, poluarea din mediul interior și exterior a devenit o problemă. Poluarea din interior poate fi de 100 de ori mai ridicată decât cea din exterior și poate provoca atacuri de astm, infecții la nivelul bronhiilor, dureri de cap și reacții alergice ale pielii. Într-o zi petrecem în interior până la 23% din timp, aerul poluat se înfăptuiește astfel în mediile în care sunt necesare cele mai ridicate standarde de igienă.

- SPITALI
- GRĂDINIȚE
- ȘCOLI
- CREȘI

Astăzi, datorită lui Therapy Air Plus,  
puteți respira un aer mai curat și mai sănătos.

Eficiența aparatului Therapy Air Plus constă în tehnologia sa unică și inovatoare.

UN PROCES certificat DE PURIFICARE A AERULUI  
ÎN 3 PAȘI:

- **UNITATEA DE FILTRU HEPA** elimină cele mai fine particule de praf.
- **MODULUL DE OXIGEN ACTIV** generează ozon, care sterilizează aerul și distruge ciupercile, sporii și alte microorganisme.
- **CATALIZATORUL** elimină poluanții rămași, ozonul și mirosurile neplăcute emise odată cu aerul.

Aerul este 99,9% aer purificat.  
Certificat care atestă că este „Potrivit și pentru persoanele alergice”.

S-a demonstrat științific faptul că utilizarea aparatului Therapy Air Plus reduce semnificativ nivelul poluanților din aerul de interior, aliniind alinarea persoanelor care suferă de alergii la nivel sau subnormal.

- SIMPLU
- RENTABIL
- ELEGANT
- UȘOR

**THERAPY AIR PLUS:**  
Aparat Certificat de Purificare a  
Aerului care întrunește cele mai  
ridicate standarde pentru mediile  
private și profesionale!

Zepter International Romania  
Bd. Știrbei - 70, Bl. J433, Sector 3, București  
Telefon: 021 - 3020487, 3020477  
Email: medical@zepter.ro, market@zepter.ro

**zepter**  
INTERNATIONAL  
MEDICAL

www.zepter-medical.com





## POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ (FORMA CLASICĂ ȘI ATENUATĂ)

Prof. Dr. Vasile Andreica<sup>1</sup>, Dr. Lidia Ciobanu<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. Dana Pașca<sup>1</sup>, Conf. Dr. Cornel Iancu<sup>2</sup>, Dr. Olimpia Chira<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. Claudia Hagiu<sup>1</sup>, Șef Lucrări Dr. Paula Szanto<sup>1</sup>, Șef Lucrări Doru Munteanu<sup>1</sup>, Dr. Șerban Alexandru<sup>1</sup>, Dr. Teodor Zaharie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca

## Adresa de corespondență:

Prof. Vasile Andreica  
Clinica Medicală III, Cluj, Cluj-Napoca  
str. Croitorilor nr.19-21,  
email: [andreica@email.ro](mailto:andreica@email.ro)

## Rezumat

**Scop:** Polipoza adenomatoasă familială (PAF) se caracterizează prin dezvoltarea progresivă a sute sau mii de polipi adenomatoși colorectali începând cu vârsta medie de 16 ani. În absența proctocolectomiei totale, malignizarea este inevitabilă în decada a patra. În acest studiu, ne-am propus descrierea fenotipică a pacienților cu PAF internați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca, în perioada 2000-2005.

**Metode:** Nouă bolnavi au fost analizați atât retrospectiv cât și prospectiv, dintre care șapte pacienți au prezentat forma clasică și doi forma atenuată. S-a specificat vârsta la diagnostic, prezența cancerului colorectal, tratamentul efectuat și evoluția. Pe baza antecedentelor heredocolaterale am întocmit arborele genealogic al fiecărei familii.

**Rezultat:** Vârsta medie a pacienților simptomatici cu PAF în momentul diagnosticului a fost de 27 de ani. Toți au prezentat la internare malignizarea polipilor. Doi pacienți au fost diagnosticați cu forma atenuată. Polipi duodenali au fost evidențiați la 2 paciente (surori). Șase pacienți cu formă clasică au suferit colectomie totală cu anastomoză ileorectală, iar trei dintre ei au prezentat la 1-2 ani polipi rectali cu displazie epitelială înaltă.

**Concluzie:** La toți bolnavii, PAF a fost malignizată în momentul diagnosticului.

**Cuvinte cheie:** polipoză adenomatoasă familială, polipi malignizați, proctocolectomie

## Abstract

**Background and aims:** Familial adenomatous polyposis (FAP) is characterized by the development of hundreds to thousands of adenomas throughout the entire colon and rectum, beginning at a mean age of 16 years. Without proctocolectomy, colorectal cancer is inevitable in the fourth decade. The aim of this study was to describe the phenotype of patients with FAP hospitalized in the Third Medical Clinic from Cluj-Napoca, between 2000 and 2005.

**Methods:** Medical records from nine patients were analyzed retrospective and prospective, seven with classical FAP and two with attenuated form. We specified the age at diagnosis, the presence of colorectal cancer, the treatment and evolution. From the family history analysis we established the genealogical tree.

**Results:** The mean age of symptomatic patients with FAP was 27 years at diagnosis. All of them had malignant polyps. Two patients presented the attenuated form. Two sisters had duodenal polyps. From six patients with FAP, who had been treated with colectomy with ileo-rectal anastomosis, three developed rectal polyps with high degree dysplasia changes at 1 or 2 years after surgery.

**Conclusion:** All of patients with FAP presented colorectal cancer at diagnosis.

**Key words:** familial adenomatous polyposis, malignant polyps, proctocolectomy

## Introducere

Polipoza adenomatoasă familială (PAF) este o afecțiune caracterizată prin nenumărate adenoame colorectale, manifestări extraintestinale și un risc crescut de dezvoltare a cancerului colorectal.<sup>1</sup> În această afecțiune transmisă autosomal dominant, sute sau mii de polipi colorectali tapetează cadrul colic, începând de la pubertate. În absența proctocolectomiei totale malignizarea este inevitabilă și se produce la 10-15 ani de la instalarea fenotipului polipozic.<sup>2,3</sup> O diversitate de manifestări conturează tabloul clinic al acestei afecțiuni. Astfel, numărul polipilor colorectali poate varia considerabil, independent de vârstă.<sup>1</sup> În majoritatea familiilor afectate, pacienții dezvoltă peste 100 de adenoame între 10 și 20 de ani. În alte familii, însă, debutul este mai tardiv, după vârsta de 40 de ani, iar numărul adenoamelor este sub 100.<sup>4</sup> În forma clasică a polipozei adenomatoase familiale, în care se dezvoltă între 1000 și 5000 de polipi colorectali, debutul simptomelor a fost raportat atât la vârsta de 2 ani cât și la 73 de ani, cu vârsta medie la diagnosticul pacienților simptomatici de 35 de ani.<sup>5</sup> Vârsta medie la diagnosticul malignizării este situată la sfârșitul decadei a patra.<sup>2,3,5</sup> În polipoza adenomatoasă familială atenuată (PAFA), în care se dezvoltă sub 100 de polipi, preponderent la nivelul colonului proximal, vârsta medie la diagnosticul pacienților simptomatici este cu o decadă mai târziu decât în forma clasică, iar diagnosticul malignizării se face la 56 de ani.<sup>4</sup>

Defectul genetic în PAF se datorează prezenței unor mutații inactivatoare ereditare ce interesează gena APC (adenomatous polyposis coli) situată pe brațul lung al cromozomului 5.<sup>6</sup> Această genă face parte din genele tumorale - supresoare, fiind un reglator negativ al apoptozei. De asemenea, gena APC este implicată în calea de semnalizare intracelulară pentru factorii mitogeni și în procesul de adeziune intercelulară.<sup>7,8,9,10</sup> Au fost raportate în literatură peste 300 de mutații inactivatoare ale genei APC, localizarea mutației la nivelul genei fiind corelată cu aspectul fenotipic.<sup>1</sup> Astfel, mutații la nivelul codonului 1309 se asociază cu un număr foarte mare de polipi, peste 5000, care determină simptome în jurul vârstei de 20 de ani și evoluează rapid spre cancer colorectal la aproximativ 28 de ani.<sup>11</sup> Mutații în porțiunea proximală, respectiv distală sau la nivelul exonului 9 al genei APC determină fenotipul atenuat al bolii.<sup>11</sup> Apariția manifestărilor extraintestinale se corelează, de asemenea, cu localizarea mutației, fiind descrise asociații între locusul defectului genetic și prezența tumorilor desmoide sau a hipertrofiei congenitale a epiteliului pigmentar al retinei.<sup>11</sup> Raportarea acestor mutații la nivelul genei APC și a corelațiilor dintre genotip și fenotip a condus la strategii de screening familial. Cu ocazia acestor testări genetice au fost descrise familii cu polipoză adenomatoasă familială fără mutații ereditare la nivelul genei APC, care prezintă un fenotip mai puțin sever. Aceștia sunt diagnosticați la vârste mai înaintate și au mai puține manifestări extracolice.<sup>12,13</sup> Pentru aceste familii trebuie identificate alte anomalii genetice.

Pe măsură ce studiile genetice devin mai avansate și diversificate, descrierile fenotipice sunt mai exacte. Astfel, analizând caracteristicile microscopice ale adenoamelor tubulare din cadrul PAF, Crabtree și colaboratorii<sup>14</sup> ajung la concluzia că variații în severitatea bolii sunt datorate, mai degrabă, diferențelor în procesul de inițiere carcinogenetică decât în diferențele de progresiune de la microadenom la tumoră macroscopică. Negăsindu-se o relație între numărul adenoamelor și vârstă, se crede că majoritatea proceselor carcinogenetice sunt inițiate la vârste tinere, probabil într-o perioadă de susceptibilitate genetică<sup>14</sup>

În cadrul sindroamelor de polipoză intestinală a fost descrisă o varietate de manifestări extracolice: polipi gastrici și duodenali, adenoame și carcinoame ale intestinului subțire, carcinoame periampulare, neoplasme hepatice, carcinoame tiroidiene, adenoame și carcinoame suprarenaliene, tumori maligne cerebrale.<sup>15</sup> Polipii tractului digestiv superior sunt manifestări comune ale sindroamelor de polipoză intestinală, de regulă asimptomatice. Polipii duodenali sunt întâlniți la 60-90% dintre pacienții cu PAF. De regulă, sunt adenoame mici și multiple; incidența crescută și creșterea severității adenoamelor duodenale cu vârsta justifică examinări profilactice prin endoscopie digestivă superioară.<sup>16</sup>

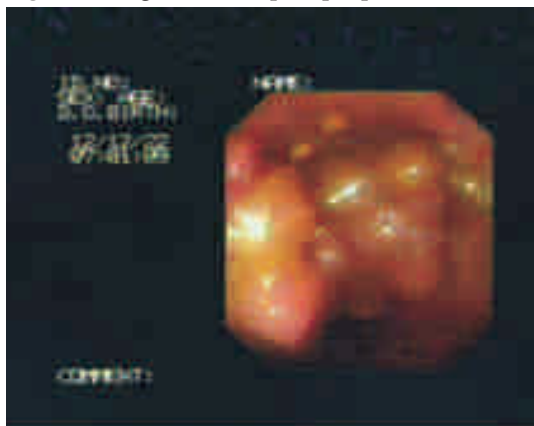
Rezeția profilactică a colonului și rectului înlătură riscul de cancer la acest nivel la pacienții cu PAF. Proctocolectomia totală cu anastomoză ileo-anală și rezervor ileal este procedura de elecție. Tratamentul farmacologic presupune utilizarea unui antiinflamator nesteroidian, Sulindac, pentru regresia adenoamelor la pacienții cu PAF, atât la cei neoperați cât și la cei care au suferit colectomie subtotală.<sup>17,18</sup> Scopul acestui studiu este descrierea fenotipică a pacienților cu polipoză adenomatoasă familială (forma clasică și atenuată) internați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca. S-au specificat vârsta în momentul diagnosticului, simptomatologia, respectiv prezența cancerului colorectal. De asemenea, s-a precizat conduita terapeutică și evoluția clinică a pacienților.

## Material și metodă

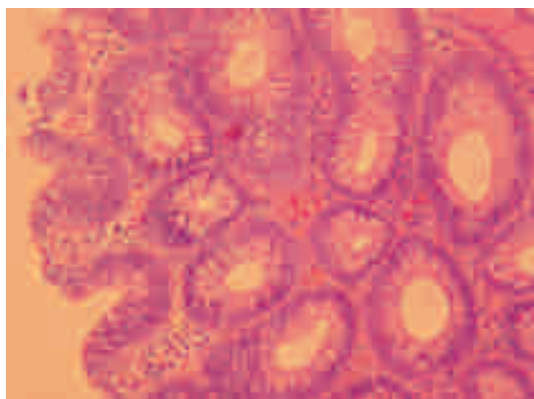
Au fost analizați atât retrospectiv cât și prospectiv nouă bolnavi cu polipoză adenomatoasă familială, diagnosticați în perioada 2000-2005 în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca, în cadrul a cinci familii. Șapte pacienți au prezentat forma clasică și doi forma atenuată.

Investigațiile au fost inițiate pe baza tabloului clinic (diaree cronică, rectoragii, dureri abdominale, sindrom anemic), sau antecedentelor heredocolaterale (în cadrul screening-ului familial al rudelor cu PAF). Colonoscopia a evidențiat, în cazul PAF, numeroase formațiuni polipoide (pediculate sau sesile) cu dimensiuni între 3 mm și 4 cm dispuse pe întreg cadrul colic (figura 1). La examinarea histologică a polipilor s-au constatat adenoame tubulare în majoritatea cazurilor, mai rar vilozitate sau mixte, cu diferite grade de displazie. Am considerat carcinom in situ modificările epiteliale displazice de grad înalt (figura 2).

**Figura 1.** Imagine endoscopică: polipi rectali.



**Figura 2.** Imagine histopatologică: adenom vilos rectal cu displazie epitelială înaltă (colorație hematoxilina-eozină, 20x)



Diagnosticul de PAFA a fost susținut de existența un număr redus de polipi pe cadrul colonic, sub 100, cu histologie de adenom tubular.

Descrierea fenotipului polipozic a cuprins specificarea vârstei, a prezenței simptomelor și a malignizării în momentul stabilirii diagnosticului. Pe baza antecedentelor heredocolaterale am întocmit arborele genealogic al fiecărei familii. De asemenea, s-au specificat distribuția pe sexe, mediul de proveniență, tratamentul urmat și evoluția pacienților.

Datorită asocierii frecvente cu polipi ai tractului digestiv superior, tuturor bolnavilor li s-a efectuat examenul endoscopic al acestui segment de tub digestiv.

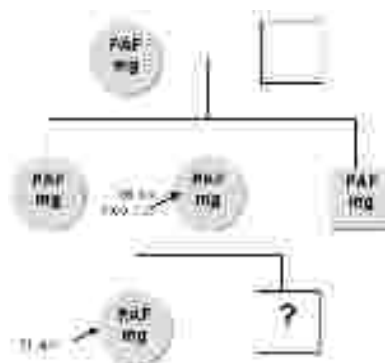
## Rezultate și discuții

Pornind de la pacienții diagnosticați în clinica noastră, pe baza antecedentelor heredocolaterale, arborii genealogici arată după cum urmează:

Provenind dintr-o familie cunoscută cu antecedente heredocolaterale de PAF malignizată, cu decese la vârste tinere (mama, o mătușă, un unchi și bunica din partea mamei), o tânără de 21 de ani s-a prezentat pentru sindrom diareic cronic prezent de peste 3 luni, intermitent, cu rectoragii. Menționăm că mama pacientei a prezentat și cancer uterin și a decedat la 36 de ani. Colonoscopia pacientei noastre a arătat polipi pe întreg cadrul colic și rect, iar examenul

histopatologic confirmă displazia de grad înalt de la nivelul adenoamelor tubulare. Diagnosticul a fost de PAF cu carcinom in situ și s-a indicat proctocolectomie totală. Reținem în cadrul acestei familii un fenotip sever cu debut la vârste tinere a procesului cariokinetic. (figura 3)

**Figura 3.** Arborele genealogic al primei familii. PAF mg: polipoză adenomatoasă familială malignizată.



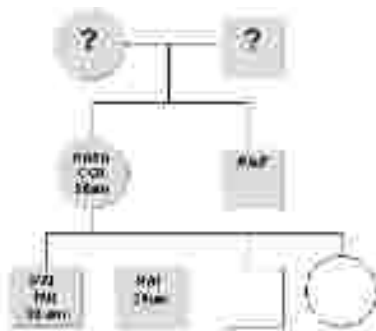
În cadrul celei de a doua familii, 2 surori se prezintă la un interval de 4 săptămâni pentru simptomatologie asemănătoare: sindrom diareic cronic cu rectoragii. Menționăm ca mama acestora a fost diagnosticată cu cancer colorectal, iar ambii bunici din partea mamei au prezentat cancer gastric. Prima pacientă, în vârstă de 29 de ani, prezenta polipi multipli la nivelul sigmei și rectului când s-a adresat serviciului nostru, iar asociat, exista un proces proliferativ stenozant la acest nivel. Se practică inițial rezecție rectosigmoidiană, stabilindu-se pe piesa de rezecție stadiul Dukes B1. La evaluările ulterioare endoscopice s-a constatat prezența a numeroși polipi pe cadrul colic restant și s-a recomandat rezecția colonului restant. Sora ei, în vârstă de 27 de ani, a prezentat endoscopic polipi nenumărabili pe întreg cadrul colic și pe rect, cu histologie de adenoame tubulare, unele zone cu diplazie epitelială de grad înalt. Se indică proctocolectomie totală, însă la dorința pacientei s-a prezervat rectul. La 1 an de la intervenția chirurgicală, polipii rectali prezentau displazie epitelială de grad înalt, „carcinom in situ”. Menționăm că aceste 2 surori au prezent și polipi duodenali cu displazie epitelială moderată la momentul diagnosticului. Valorile antigenului carcinoembrionar inițial și pe parcursul evoluției au fost în limite normale la ambele surori. Arborele genealogic al acestei familii este conturat în figura 4.

**Figura 4.** Familia a doua: arbore genealogic. PAF mg: polipoză adenomatoasă familială malignizată. CCR: cancer colorectal.



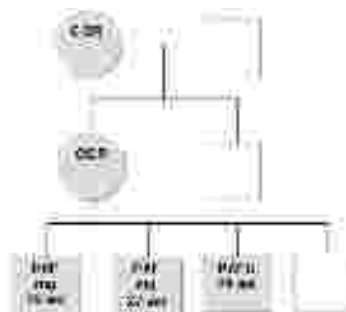
În cadrul celei de a treia familii, o pacientă este diagnosticată la 50 de ani cu neoplasm sigmoidian stadiul Duker A pe PAFA. S-a practicat hemicolectomie stângă, iar la evaluările endoscopice ulterioare nu s-au constatat polipi. Fratele pacientei este cunoscut cu forma clasică a bolii. Deducem că unul dintre părinți a prezentat defectul genetic, fără să se poată preciza anamnezic care părinte a fost afectat. Riscul ca ambii frați să fie suferit mutații spontane la nivelul genei APC este atât de mic, încât nu poate fi luat în considerare. Pacienta are patru copii, dintre care doi băieți. Ambii prezintă forma clasică, iar doi copii nu sunt afectați. Fiul care s-a adresat Clinicii Medicală III, avea la diagnostic 36 de ani, debutul fiind prin neoplasm de colon descendent perforat, pentru care s-a practicat în urgență hemicolectomie stângă. La evaluarea endoscopică ulterioară, s-au constatat polipi numeroși pe cadrul colic restant, iar la examenul histopatologic au existat zone de carcinom in situ. S-a practicat rezecția colonului restant cu prezervarea rectului cu evoluție favorabilă. Celălalt fiu a fost diagnosticat cu forma clasică de boală la vârsta de 34 de ani. Bolnavul a refuzat colectomia totală. În prezent se face chemoprolifaxia cancerului cu antiinflamatoare nonsteroidiene. Arborele genealogic al acestei familii este redat în figura 5.

**Figura 5.** Familia a treia: arbore genealogic. PAF mg: polipoză adenomatoasă familială malignizată. PAFA: polipoză adenomatoasă familială formă atenuată. CCR: cancer colorectal.



În a patra familie, trei frați au fost diagnosticați cu polipoză adenomatoasă familială în Clinica Medicală III. Menționăm că existau antecedente heredocolaterale (mama, bunica) de neoplasm colorectal. Primul pacient, de 25 de ani, s-a prezentat pentru un sindrom diareic cronic cu rectoragii, fiind diagnosticat cu forma clasică și cu adenocarcinom sigmoidian stadiul Duker B2. Deși indicația a fost de proctocolectomie totală, s-a efectuat numai colectomie, pacientul a refuzat excizia rectului. Pacientul are trei frați, asimptomatici în acel moment, care au fost supuși screeningului endoscopic. Unul dintre ei, de 27 de ani, deși asimptomatic, a prezentat fenotipul polipozic clasic cu carcinom in situ, indicându-se proctocolectomie totală. S-a efectuat numai colectomie cu prezervarea rectului la dorința pacientului. Un alt frate a fost diagnosticat cu forma atenuată, fiind urmărit endoscopic și histopatologic anual, iar cel de al patrulea frate nu a prezentat polipi la examinarea endoscopică. Menționăm ca cei doi frați cu formă clasică au prezentat la doi ani după colectomia totală polipi rectali cu displazie de grad înalt. În figura 6 este prezentat arborele genealogic al acestei familii.

**Figura 6.** Familia a patra: arbore genealogic. PAF mg: polipoză adenomatoasă familială malignizată. PAFA: polipoză adenomatoasă familială formă atenuată. CCR: cancer colorectal.



În cadrul celei de a cincea familii, un pacient de 24 de ani, cu antecedente heredocolaterale de PAF malignizată (mama), simptomatic, este diagnosticat cu PAF și carcinom in situ. S-a practicat colectomia totală. La doi ani postoperator s-a decelat la nivelul ileonului terminal un polip adenomatos cu displazie înaltă care a fost excizat endoscopic. La ultima endoscopie nu s-au constatat modificări patologice. Arborele genealogic al acestei familii este reprezentat în figura 7.

**Figura 7.** Familia a cincea: arbore genealogic. PAF mg: polipoză adenomatoasă familială malignizată. CCR: cancer colorectal.



În această serie de cazuri, șapte pacienți au fost diagnosticați cu forma clasică a PAF la o vârstă medie de 27 de ani, cu variații între 21 și 36 de ani. Dintre aceștia, șase pacienți prezentau simptome în momentul diagnosticului. Unui pacient i s-a stabilit diagnosticul cu ocazia screeningului familial la 27 de ani, fiind asimptomatic. La toți pacienții în momentul stabilirii diagnosticului existau polipi malignizați. Patru pacienți au prezentat carcinom in situ, un pacient neoplasm rectosigmoidian stadiul Duker B1, iar doi neoplasm de colon descendent, respectiv de sigmoid stadiul Duker B2. Astfel, în această serie de pacienți, diagnosticul cancerului colorectal s-a făcut în aceleași moment cu diagnosticul de polipoză adenomatoasă familială forma clasică la o vârstă medie de 27 de ani. Diagnosticul formei atenuate a fost stabilit la o femeie de 50 de ani, concomitent cu diagnosticul de neoplasm rectosigmoidian stadiul Duker A și la un pacient de 29 de ani asimptomatic, cu ocazia screeningului familial. În această serie de bolnavi au fost 4 femei și 5 bărbați, 4 provin din mediul rural și 5 din mediul urban. La nici un pacient nu s-au efectuat analize genetice.



Evoluția este cunoscută la șase pacienți cu PAF, la care s-a efectuat colectomie totală cu ileorectoanastomoză. Piesa de rezecție chirurgicală a colonului este reprezentată în figura 8. Dintre aceștia, trei au prezentat la un interval de 1-2 ani, polipi rectali cu displazie epitelială înaltă. Un alt pacient a prezentat la 2 ani de la intervenția chirurgicală un polip la nivelul ileonului terminal cu displazie epitelială înaltă care s-a excizat endoscopic.

**Figura 8.** Piesa de rezecție chirurgicală: colon cu polipi multipli.



Dintre pacienții cu formă atenuată, unul este urmărit endoscopic și histopatologic anual, iar pacienta care a efectuat hemicolectomie dreaptă pentru neoplasm rectosigmoidian nu a mai prezentat polipi la examinările endoscopice ulterioare.

Polipi duodenali au fost evidențiați la două paciente surori, având macroscopic aspect sesil, iar la examenul histopatologic s-au constatat adenoame cu displazie epitelială moderată.

La toți pacienții, în momentul diagnosticului, malignizarea era prezentă. Aceste date diferă de cele din literatură, care descriu o vârstă medie la diagnosticul PAF de 35 de ani, diagnosticul malignizării fiind făcut la sfârșitul decadei a patra de viață.

Majoritatea datelor bibliografice descriu o variabilitate fenotipică în corelație cu variabilitatea genotipică. În seria prezentată, toți pacienții aveau un fenotip sever, cu diagnostic la vârstă tânără, concomitent cu diagnosticul malignizării. Un studiu, publicat de Friedl și colaboratorii 11 pe un număr foarte mare de pacienți, raportează o corelație între vârstă tânără în momentul diagnosticului PAF (20 de ani) și dezvoltarea cancerului colorectal (28 de ani) la cei care prezentau mutații la nivelul codonului 1309 al genei APC 11. Pentru că nu dispunem de analize genetice, putem doar presupune că pacienții noștri prezentau un fenotip sever determinat de mutații la acest nivel.

Evoluția postcolectomie totală cu anastomoză ileorectală a fost urmată la jumătate dintre bolnavi de apariția polipilor rectali cu displazie înaltă la un interval de timp scurt postoperator, respectiv la 1-2 ani. Având în vedere că intervenția chirurgicală recomandată este proctocolectomie totală cu anastomoză ileoanală și cu rezervor ileal, această atitudine terapeutică ar trebui propusă pacienților cu fenotip sever.

Screeningul familial prin endoscopie digestivă inferioară la toți membrii familiilor cu PAF este cea mai eficientă metodă de prevenire a cancerului colorectal. Deși în cadrul acestor familii au existat antecedente de PAF sau de cancer colorectal,

pacienții s-au prezentat pentru prima dată la spital pentru simptomatologie digestivă. Se impune astfel o sensibilizare a medicilor de familie asupra importanței antecedentelor heredocolaterale. Membrii familiilor cu PAF trebuie supuși metodelor de screening. Se începe prin sigmoidoscopie de la o vârstă de 10-12 ani, care se repetă la intervale de 1-2 ani. Detectarea polipilor face necesară colonoscopia totală. Transformarea neoplazică a adenoamelor indică intervenția chirurgicală. De asemenea, trebuie avute în vedere și manifestările extraintestinale care trebuie căutate în mod activ în cadrul screeningului.

### Bibliografie:

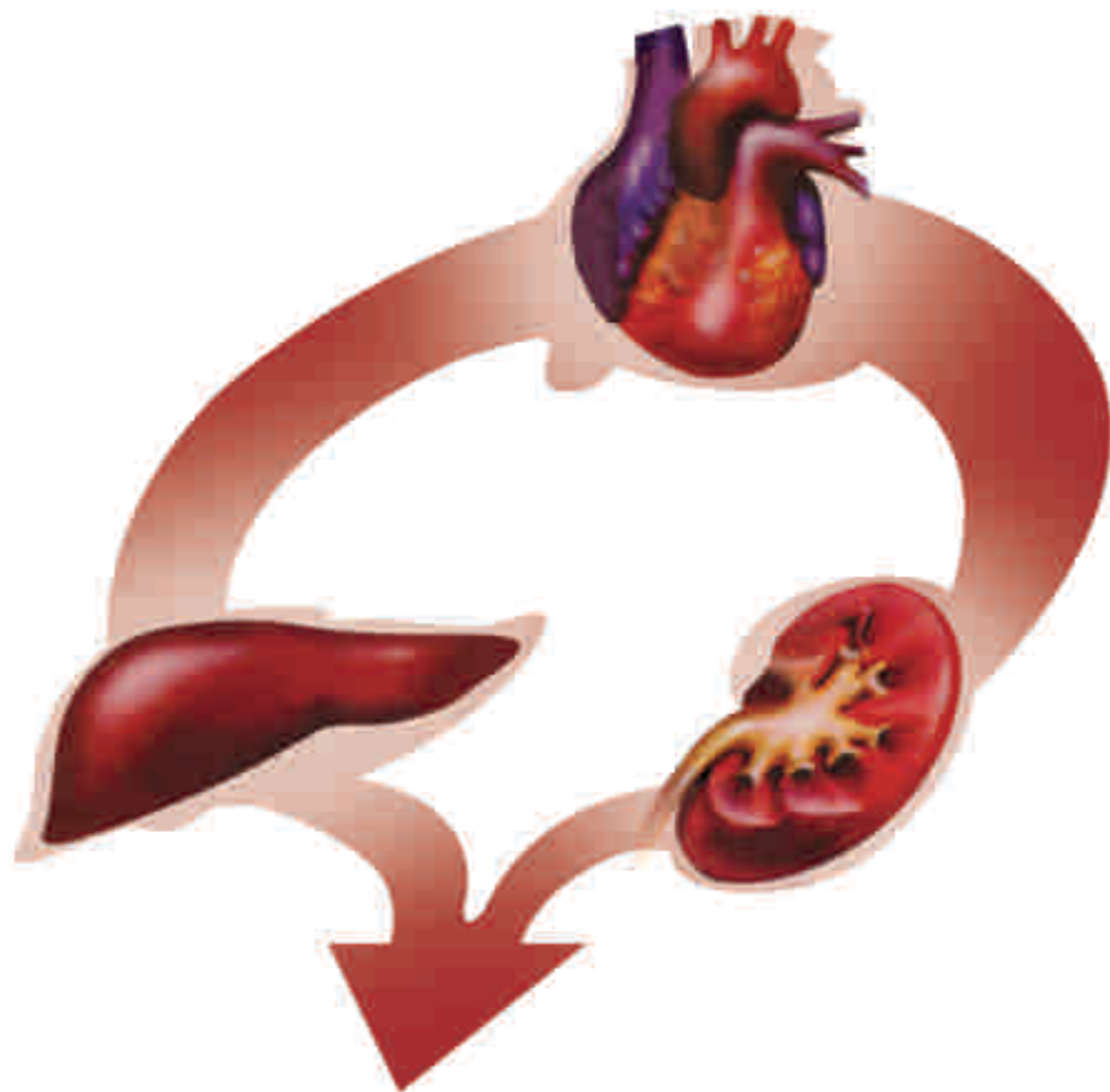
1. Crabtree M.D., Tomlinson I.P.M., Hodgson S.V., Neale K. Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes. *Gut* 2002; 51: 420-423
2. Bussey HJR. Familial polyposis coli. *Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975.
3. Bulow S. Familial polyposis coli. *Danish Med Bull* 1987; 34:1-15
4. Heikki J. Järvinen, Päiki Peltomäki. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16:5-8.
5. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-746
6. Leppert M., Dobbs M, Scrambler P et al. The gene for familial polyposis coli maps on the long arm of chromosome 5. *Science* 1987; 238: 1411-1413
7. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 1996; 87: 159-70
8. Munemitsu S, Albert I, Sanza B et al. Regulation of intracellular beta catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3046-3050
9. He TC, Sparks AB, Pao C, et al. Identification of c-myc as a target of APC pathway. *Science* 1998; 281: 1509-1512
10. Van Es JH, Giles RH, Clevers HC: The many faces of the tumor suppressor gene APC. *Exp. Cell res* 2001; 264: 126-134
11. Friedl W., Caspari R., Sengteller M. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? *Experience from 680 families.* *Gut* 2001; 48: 515-521
12. Scott R.J., Meldrum C., Crooks R. Familial adenomatous polyposis: more evidence for disease diversity and genetic heterogeneity. *Gut* 2001; 48: 508-514.
13. Moiso A-L., Järvinen H., Peltomäki P. Genetic and clinical characterisation of familial adenomatous polyposis: a population based study. *Gut* 2002; 50: 845-850.
14. Crabtree MD, Tomlinson IPM, Talbot IC, Phillips RKS. Variability in the severity of colonic disease in familial adenomatous polyposis results from differences in tumor initiation rather than progression and depends relatively little on patient age. *Gut* 2001; 49:540-543
15. Gheorghe L, Gheorghe C. Sindroame de polipoză gastrointestinală, în Grigorescu M. *Tratat de Gastroenterologie, Ed. Med. Națională*, 2001; vol 2: 126-131
16. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53(3):381-386
17. Giardiello, F.M., G.J.A. Offerhaus, and R.N. DuBois. 1995. The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in colorectal cancer prevention. *Eur. J. Cancer.* 31(A):1071-1076.
18. Giardiello FM, Offerhaus JA, Tersmette AC et al. Sulindac induced regression of colorectal adenomas in familial adenomatous polyposis: evaluation of predictive factors. *Gut* 1996; 38: 578-581





# MONOPRIL®

fosinopril sodic




*Eficiență*  
*Siguranță*  
*Complianță*

Promovat în România de:

**ArtMed** International

Str. Copilului nr. 16, sector 1, București  
Tel/Fax: 021-222 73 63; 222 61 98

 Bristol-Myers Squibb Company

## EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICA A VALVELOR CARDIACE ARTIFICIALE GHID PENTRU ECOGRAFISTUL CLINIC

Adrian Ionescu MD, FRCP (Edin.), FESC 1, Bogdan A. Popescu MD, PhD, FESC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Morrison Cardiac Centre, Swansea, United Kingdom

<sup>2</sup>Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", Bucuresti, Romania

Adresa de corespondență:

Dr. A. Ionescu

Consultant Cardiologist

Morrison Cardiac Centre

Morrison, Swansea SA6 6NL, UK

E-mail: AIONESCU@ONETEL.COM

### Introducere

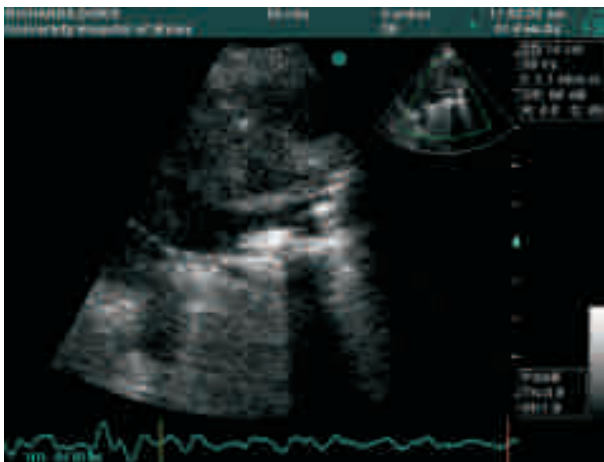
În fiecare an în lume au loc aproximativ 150.000 operații de protezare valvulară.<sup>1</sup> Odată cu dezvoltarea economică galopantă a Asiei și cu creșterea rapidă a proporției reprezentate de vârstnici în Europa și SUA, este de așteptat ca acest număr să crească vertiginos în anii care vin. Prin urmare, șansa ca ecografiștii din afara centrelor terțiare cu chirurgie cardiacă să aibă de evaluat pacienți cu valve artificiale este de așteptat să crească și ea.

Ecografia valvelor artificiale este un capitol dificil și aparte din următoarele motive:

- în primul rând, deprinderile și abilitățile dobândite în examenul valvelor native nu pot fi transpuse în domeniul valvelor artificiale, care arată complet diferit de valvele native (Figura 1);
- în al doilea rând, nu sunt multe situații în cardiologie în care decizia operatorie să se bazeze atât de mult pe un singur test cum este decizia de reintervenție într-un caz de malfuncție de valvă artificială. De exemplu, într-o suspiciune de disecție de aortă există pe lângă ecografia transesofagiană CT cu agenți de contrast, MRI, și chiar aortografia ca metode alternative de coroborare a unui diagnostic incert. În cazul unei obstrucții valvulare sau al unei dehiscențe, la un bolnav adesea instabil hemodinamic, intubat și ventilat, pe întotdeauna, realmente singurul test disponibil este ecografia esofagiană. Urmează deci ca răspunderea medicală și juridică a ecografistului să fie angajată într-un grad fără precedent atunci când ea se aplică acestui domeniu;
- în fine, abilitatea ecografiei transesofagiene de a evalua cu acuratețe valvele artificiale la bolnavii cu instabilitate hemodinamică de cauză neclară are implicații prognostice clare: identificarea unei cauze valvulare (adică potențial corectabile) delimitează un grup cu prognostic mai bun decât cel reprezentat de cauzele sistemice (șoc septic) sau miocardice (disfuncție ventriculară severă)<sup>2</sup> (Tabel 1). Din nou, ecografistului i se oferă o responsabilitate însemnată. Adesea statusul de 'non-resuscitabil', cu implicațiile sale evidente pentru agresivitatea tratamentului și pentru aplicarea sau nu a măsurilor de reanimare în eventualitatea unui stop cardiac, este definit după evaluarea ecografică a valvelor și miocardului.

Pentru toate aceste motive este de înțeles că majoritatea ecografistilor din afara centrelor terțiare se apropie cu anume sfială și timorare de protezații valvulari. Acest

articol își propune să fie un prim pas către diminuarea acestor inhibiții, oferind o trecere în revistă succintă, dar cuprinzătoare și axată pe implicațiile lor clinice, a metodelor de evaluare ecografică a protezelor valvulare.



**Figura 1.** Imagine obținută în secțiunea parasternală ax lung la un pacient cu proteze valvulare în poziție aortică și mitrală. Se remarcă aspectul "nefamiliar" al imaginii ecografice, precum și amplele "conuri de umbră" pe care le generează cele două proteze (asterisc).

Diagnostic eco al cauzei hipotensiunii	Supraviețuire
Non-ventriculară (pericardică, valvulară)	81%
Insuficiență ventriculară	41%
Boala sistemică necardiaca (hipovolemie, sepsis)	44%

**Tabel 1.** Rolul ecocardiografiei transesofagiene în diagnosticul hipotensiunii în terapia intensivă.<sup>2</sup>

## Nomenclatura

Aceasta poate fi cauză de confuzii. Recomandăm folosirea termenului de valvă artificială pentru orice valvă care a trecut printr-un proces de fabricație. Termenul de proteză valvulară poate fi folosit în același sens, dar există autori care îl rezervă pentru valvele mecanice.

Valvele artificiale se împart în valve mecanice și valve biologice<sup>3,5</sup>. La rândul lor, valvele biologice pot proveni de la o altă specie (xenogrefe), de la un alt membru din aceeași specie (homogrefe, valve cadaverice) sau de la același individ (de exemplu, valva pulmonară poate fi transpusă în poziție aortică procedura Ross), situație în care avem de-a face cu o autogrefă. **Tabelul 2** exemplifică această clasificare cu valve curent folosite în Europa și SUA.

**Tabel 2.** Tipuri de valve cardiace artificiale

### Valve mecanice

**Mono-disc:** Medtronic Hall (fosta Hall Kaster), Bjork Shiley (retrasă din uz), Ultracor.

**Bi-disc:** St Jude, Carbomedics, Duromedics-Edwards, Sorin, On-X

**Cu bila:** Starr-Edwards, Smeloff-Cutter

### Valve biologice

#### Xenogrefe

##### Cu protruții (stents)

*Porcine:* Carpentier, Hancock

*Pericardice:* Carpentier, Hancock, Ionescu-Shiley (retrasă din uz)

##### Fără protruții (stentless)

#### Homogrefe

Valve aortice, grefe compozite (valvă aortică + rădăcină aortică ± continuitatea fibroasă mitro-aortică; valvă mitrală + mușchi papilari)

#### Autogrefe

Valvă pulmonară în poziție aortică (operația Ross)

## Anatomia unei valve artificiale

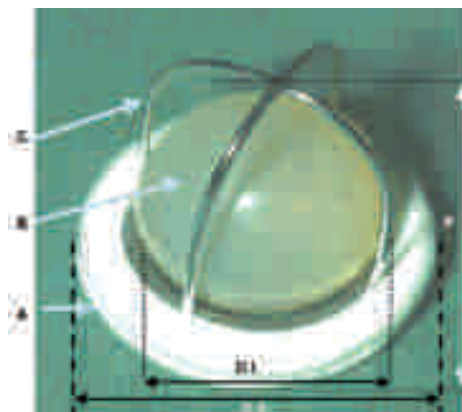
### Valve mecanice

Toate valvele mecanice au același "plan general" (**Figura 2**):

- inelul valvei efectiv o 'flanșă' dintr-un aliaj cu excelente proprietăți de reziliență (de obicei carbon pirolitic, mai apropiat de diamant decât de metale), și acoperit cu un material textil (dacron sau altele), în care chirurgul plasează suturile care solidarizează inelul protezei de inelul anatomic al valvei care este înlocuită;
- elementul mobil ('occluderul', de obicei un aliaj metalic) care are funcția de a permite doar un flux unidirecțional prin valvă; acesta poate fi o bilă (valva Starr-Edwards), un disc (Bjork-Shiley, Ultracor, Medtronic-Hall) sau două hemidiscuri (St Jude, Sorin, Carbomedics, On-X) (**Figura 3**);
- dispozitivul de ancorare a elementului mobil: o 'cușcă'

de sârmă (protezele cu bilă), protruții sudate sau sculptate din același bloc cu inelul (valvele cu disc), "pivoți" mici protruții care culbutează în cavități poliedrice degajate în concavitatea inelului în puncte diametral opuse (la valvele cu hemidiscuri).

Soluțiile găsite de ingineri pentru a realiza pe de o parte un dispozitiv stabil, în care elementul mobil să nu fie la risc de a "scăpa" din valvă, iar pe de altă parte o distribuție a stresului mecanic care să evite concentrarea repetitivă a acestuia în același punct sunt de ingeniozitate extremă, care depășește însă cadrul acestei discuții.



**Figura 2.** Anatomia unei proteze valvulare (Starr Edwards, poziție mitrală - valva aortică are doar 3 bare ale "cuștii" care reține bila).

A - inelul valvei, acoperit cu material textil; B - bila, elementul mobil care asigură curgerea într-o singură direcție a sângelui; C - cușca metalică care reține bila; D.I. - diametrul intern al inelului; D.E. - diametrul extern al inelului; P - profilul (înălțimea) valvei.



**Figura 3.** Câteva valve mecanice în uz contemporan.

Din colțul din stânga sus, în sensul acelor de ceasornic:

- Medtronic Hall (fosta Hall-Kaster). O valvă cu disc, având o excelentă performanță hemodinamică și o trombogenicitate redusă. O soluție ingineriască foarte elegantă: discul are un orificiu central care îi permite să gliseze și să se rotească de-a lungul unei protruții metalice în forma de "S" foarte turtit, în așa fel încât nu există riscul unor contacte repetitive între aceleași puncte ale celor

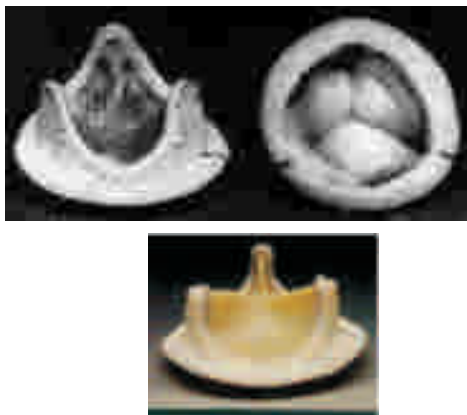


2 structuri. Prezența orificiului central produce un jet regurgitant caracteristic;

- Ultracor foarte similară cu (acum retrasă din uz) Bjork Shiley;
- St Jude cea mai folosită valvă contemporană;
- Starr-Edwards încă în uz, la mai bine de 30 de ani de la prima utilizare.

## Valve biologice

Cele mai folosite rămân xenogrefele valve aortice porcine sau pericardice (cu foițele valvulare manufacturate din pericard bovin). De reținut că pentru a obține o valvă biologică trebuie folosite valvele aortice de la 2 animale - septul ventricular al acestui animal trimite un fascicul muscular care distorsionează cuspa supraiacentă, așa încât ea este rezecată și înlocuită cu o cusă de la un alt animal. Aceste valve conțin cuspele aortice porcine atașate de un inel metalic de sârmă acoperit cu o manșetă textilă și sunt susținute de 3 protruții, câte una în dreptul fiecărei comisuri, pe fața de 'eflux' a valvei. Altfel spus, aceste protruții (și ele acoperite cu material textil) se vor afla în sinusurile lui Valsalva pentru o valvă în poziție aortică sau în ventriculul stâng pentru o valvă în poziție mitrală (Figura 4).



**Figura 4.** Valve biologice

Sus: Valva Carpentier-Edwards porcină pentru poziție aortică  
Jos: Valva Carpentier-Edwards pericardică

## Dimensiunile relevante clinic ale unei valve mecanice

Fabricantul valvei înscrie pe cutie un număr care dă 'măsura' (dimensiunea lineară, diametrul) valvei (de exemplu, St Jude size 21). Pentru ecografist este importantă înțelegerea semnificației acestui număr. În esență, semnificația variază enorm de la un fabricant la altul <sup>6</sup> (Tabelul 3): pentru unii, numărul reprezintă diametrul intern al inelului, pentru alții, diametrul extern (adică incluzând grosimea inelului), iar altele nu are nici o legătură clară cu vreo dimensiune măsurată a valvei (Figura 2). Din acest motiv nu este recomandabilă substituirea acestui număr pentru diametrul tractului de ejecție al ventriculului stâng atunci când se estimează aria unei valve în poziție aortică folosind ecuația de continuitate.

În literatură se citează adesea suprafața (aria) protezelor

valvulare <sup>7</sup>. Și aici există un potențial important pentru confuzie:

- Aria geometrică *in vitro* este aria oferită de valvă în poziție deschisă, în stare "statică și uscată" (adică nu în timp ce are loc curgerea de fluid prin valvă);
- Aria efectivă (*in vitro* sau *in vivo*) este aria disponibilă pentru flux și este întotdeauna mai mică decât aria geometrică (altfel spus, doar un anumit procent din aria geometrică este efectiv folosit pentru tranzitul de fluid; raportul între aria efectivă și aria geometrică definește coeficientul de contracție);
- În fine, ariile se pot calcula sub diverse încărcături hemodinamice (efort, dobutamină, pacing). Profilul valvei reprezintă "înălțimea" pe care aceasta o ocupă, măsurată de la nivelul zero al inelului până la 'vârful' protezei. Valvele moderne sunt foarte plate (profil scăzut) dar, în vremea când valvele cu bilă erau singurele disponibile, au existat cazuri în care valva a erodat peretele muscular al ventriculului stâng (de exemplu, la pacienți cu stenoză mitrală și cavități ventriculare mici, inapte să acomodeze o proteză voluminoasă). În era contemporană merită reținut profilul ceva mai înalt al valvei Medtronic Hall în comparație cu valvele cu hemidisc, ceea ce o face potențial vulnerabilă la antrenarea de aparat subvalvular (în poziție mitrală), ceea ce poate duce la obstrucție acută și catastrofică (a se vedea mai departe).

"Dimensiunea etichetată" - un parametru generator de confuzie

Model/Dimensiune pe cutie	N	Diametrul, in mm	
		Intern	Extern
St Jude Medical Standard	346		
19	57	14.7	19
21	91	16.7	21
23	117	18.5	23
25	50	20.4	25
27	22	22.3	27
29	9	24.1	29
Carpentier Edwards Perimount	463		
19	110	18	26
21	137	20	28
23	126	22	31
25	73	24	32
27	16	26	35
29	1	28	37

**Tabel 3.** Ce înseamnă "dimensiunea valvei"? Variații importante de la un fabricant la altul. <sup>6</sup>

## Patologia valvelor artificiale o perspectivă ecografică

Chirurgii raportează complicațiile valvelor artificiale conform unei scheme foarte clar codificate de Edmunds et al <sup>8</sup> în 1996 (Tabel 4), a cărei principală utilitate este epidemiologică și pentru audit. Pentru ecografist este utilă familiarizarea cu această schemă, pentru că ea a format și continuă să formeze perspectiva chirurgicală asupra acestei patologii, dar este totodată evident că ea nu are o valoare clinică, întrucât diversele entități nu se corelează bine cu modalitățile de prezentare clinico-ecografică ale



disfuncțiilor valvulare.

**Tabelul 5** oferă schema propusă de noi pentru evaluarea ecografică a protezelor valvulare, pe care o vom urma în această expunere.

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Tromboza valvei artificiale</b> Obstructiva Non-obstructiva</li> <li>● <b>Complicații embolice</b></li> <li>● <b>Deteriorare structurală</b> Uzura / fractura "Evadarea" elementului mobil Calcificarea / fisurare "Înmuierea" structurii de suport / dehiscenta suturilor</li> <li>● <b>Deteriorare non-structurală</b> Pannus Regurgitare paraprotetică/hemoliza Stînjîrea excursiei elementului mobil</li> <li>● <b>Endocardita operată</b></li> </ul>
---

**Tabel 4.** Clasificarea "chirurgicală" a complicațiilor protezelor valvulare

Proteze Valvulare: Patologie ecografică	
<b>Aspect anormal</b>	<b>Anomaliile hemodinamice</b>
<b>Instabilitate/dehiscenta</b>	<b>Obstrucție</b>
<b>Structuri mobile</b>	<b>Permanentă</b>
Trombus	<b>Intermitentă</b>
Vegetatii	<b>"Pseudo-obstrucție"</b>
[Filamente]	<b>Dimensiuni reduse/</b>
["Microbule"]	<b>"mismatch"</b>
Altele	<b>Debit cardiac crescut</b>
<b>Structuri imobile</b>	
Pannus	<b>Insuficiența</b>
Trombus	<b>'Fiziologică'</b>
Altele	<b>Patologica</b>
	<b>Intra-proteza</b>
	<b>Para-proteza</b>

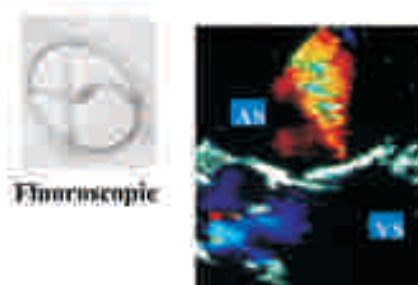
**Tabel 5.** O propunere de clasificare a patologiei valvelor artificiale din perspectiva ecografistului.

### Aspecte normale și artefacte

Este importantă cunoașterea particularităților ecografice ale diferitelor tipuri de valve artificiale. O mare parte din evaluarea ecografică a acestora se bazează pe recunoașterea unor aspecte caracteristice, o deprindere care se bazează pe experiență. De asemenea, întrucât densitatea acustică a protezelor valvulare este mult mai mare decât a țesuturilor biologice normale, valvele artificiale generează din abundență artefacte ecografice, care îngreunează suplimentar diagnosticul. **Tabelul 6** rezumă câteva din aspectele caracteristice valvelor actualmente în uz. Principalul artefact este "conul de umbră" pe care inelul sau discul îl proiectează asupra structurilor situate în profunzime. Ca atare, atriu stîng, de exemplu, este foarte greu de evaluat din poziție apicală la pacienții cu valve artificiale (mai ales metalice) în poziție mitrală, după cum, la aceiași pacienți, ventriculul stîng este aproape invizibil la ecografia esofagiană. Pacienții cu proteze atât în poziție mitrală cât aortică sunt deosebit de dificil de evaluat din cauza abundenței și extinderii zonelor de umbră acustică (**Figurile 1, 5 și 6**).

Din cauza densității acustice mari, protezele valvulare generează artefacte de reverberație care pot da impresia unor "structuri fantomă" parazitând imaginea 2D (**Figurile 6 și 7**) dar și pe cea Doppler color <sup>9</sup> (**Figura 8**). Valvele biologice sunt relativ mai ușor de examinat decât cele mecanice, fiind mai puțin ecogenice; în plus, cuspele arată întocmai ca cele ale unei valve aortice native. Valvele fără stent ("stentless") în poziție aortică sunt în uz din 1994. Teoretic, ele sunt mai puțin obstructive decât valvele biologice, dar necesită o îndemănare chirurgicală sporită, iar operația durează mai mult. <sup>10,11</sup> În plus, există riscul în caz de malalinieare a protezei cu inel aortic și/ sau cu aorta la joncțiunea sinotubulară al apariției regurgitației aortice. Caracteristicile ecografice ale acestor valve au fost prezentate în literatură. <sup>11,12,13</sup>

### Medtronic Hall (poziție mitrală)

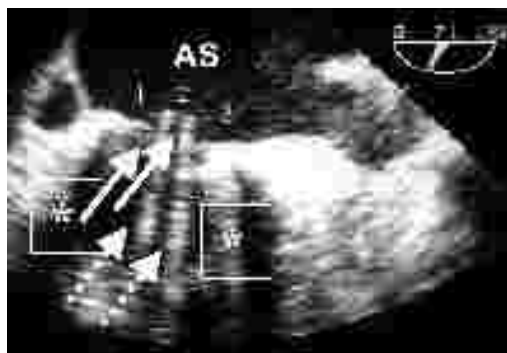


**Figura 5.**

Aspectul radiografic și la eco transesofagiană al unei valve Medtronic Hall în poziție mitrală. Radiografia demonstrează elocvent raportul dintre disc (în poziție deschisă, săgeți), suportul central (SC), protrușiunile inelului valvei care susțin discul în poziție închisă (asterisc) și inelul valvei. Pe imaginea Doppler color se remarcă un jet lung, turbulent, dar cu o vena contractă foarte îngustă, care pornește din centrul discului și se extinde în atriu stîng pe toată durata sistolei. Abrevieri: AS atriu stîng; VS-ventricul stîng.

Numele valvei	Tipul	Particularități eco 2D	Particularități Doppler color	Particularități Doppler spectral	Comentarii
St Jude	Metalică, 2 hemidiscuri	Discurile adesea vizibile cu ETT; asincronia închiderii (ETE, M), când este minoră, poate fi un aspect normal	3 orificii pentru fluxul anterograd, fiecare cu zona sa de convergență proximală (ETE, M); 5-10 jeturi de regurgitație fiziologică; câteva jeturi proeminente la pivoți, restul împrejurul ariei de contact dintre hemidisc și inel	Viteze mai mari ale fluxului anterograd în orificiul central; gradientele înalte datorate recuperării presiunii	Cea mai frecvent folosită valvă artificială; profil foarte jos; numeroasele jeturi fiziologice adesea vizibile cu ETT
Medtronic Hall	Metalică, 1 disc perforat	Suportul central în jurul căruia pivoțează discul vizibil ca ecou linear imobil	Jet regurgitant central prin orificiul discului, cu viteză înaltă și foarte turbulent, bine vizibil cu ETE, M; câteva jeturi mai mici pe circumferința discului	Performanța hemodinamică bună la dimensiuni mici	Jetul central este normal; cazuri anecdotice de proteze explantate din cauza interpretării eronate
Starr-Edwards	Metalică, cu bilă și cușcă	Ecogenitate crescută a bilei, cu artefact de reverberație și "bilă fantomă".	Doar jeturi de închidere (la începutul sistolei M sau diastolei A), fără jeturi "de spălare" în restul părții "închise" a ciclului cardiac.	Semnaltul Doppler adesea afișat de ambele părți ale liniei zero ("mirroring") din cauza imposibilității alinierii paralele	
Carpentier-Edwards	Biologică (porcină/pe ricardică)	Foarte asemănătoare cu o valvă nativă. Suportii verticali pot obstrua vizualizarea cuspelelor	Minimă, sau complet absentă, regurgitare fiziologică.	Performanța redusă la dimensiuni mici	Profil înalt

**Tabel 6.** Valve artificiale - caracteristici relevante pentru examenul ecografic



6a



6b

**Figura 6.** Aspecte ecografice (ETE) ale unei valve St Jude în poziție mitrală.

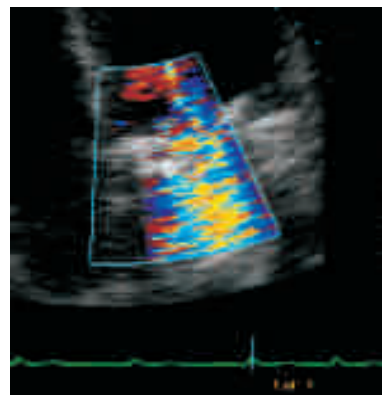
6a. Se observă cele 2 hemidiscuri în poziție deschisă (săgeți continue) și artefactul de reverberație asociate cu ele (săgeți punctate). De asemenea, sunt prezente 2 cunuri de umbră proiectate asupra ventriculului stâng de către inelul valvei (asterisc). Cele 3 orificii sunt numerotate (1 și 3 sunt orificiile majore, laterale, de forma literei 'D', iar 2 este orificiul central, în formă de fantă, delimitat de marginea medială a discurilor în poziție deschisă).

6b. Se observă cele 3 zone de convergență proximală de partea atrială a protezei, corespunzând celor 3 orificii disponibile pentru fluxul transvalvular anterograd în diastolă. Zona de convergență proximală din mijloc este mai mare, pentru că viteza de flux prin "fanta" centrală este mai înaltă decât prin orificiile laterale.

6c. Valva St Jude în poziție mitrală-regurgitație "fiziologică". Se observă numeroase jeturi punctiforme de jur-împrejurul liniei de contact dintre hemidiscuri și inel (asterisc) și 2 jeturi relativ mai voluminoase (însa cu minimă turbulență și scurte, săgeți) care sunt localizate în zona pivoților.



**Figura 7.** Artefact de reverberație (săgeată) proteză metalică în poziție aortică



**Figura 8.** Artefact de "pseudo-insuficiență mitrală".

Proteză metalică în poziție aortică (!), incidentă apicală 2-camere.

Se observă un artefact color care ocupă o mare parte din atrium stâng. Superficial, ar putea fi interpretat ca insuficiență mitrală.

Împotriva acestei interpretări pledează localizarea acestui fenomen în ciclul cardiac: cursorul (săgeata) indică vârful undei R pe traseul ECG, astfel încât ventriculul stâng de-abia a început să se contracte. De asemenea, este "suspectă" omogenitatea distribuției turbulenței în zona acoperită de sectorul Doppler color: un jet real ar prezenta decelerație pe măsură ce se îndepărtează de orificiul regurgitant.

## Instabilitate, dehiscența, cavitati perivalvulare, vegetații

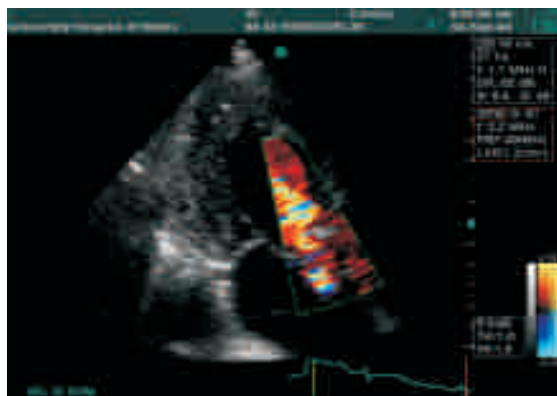
Instabilitatea unei valve artificiale este printre cele mai alarmante constatări pe care le poate face ecografistul, și ea necesită imediat o opinie din partea chirurgului cardiovascular. Cu alte cuvinte, un pacient cu o proteză care este instabilă trebuie internat imediat și trimis într-un centru terțiar cu chirurgie cardiovasculară. Uneori mișcarea excesivă de balans ("rocking")<sup>14</sup> a protezei parțial dehiscente este relativ subtilă. Ea trebuie căutată activ: întotdeauna ecografistul trebuie să aibă în minte această posibilitate când scanează pacienți cu valve artificiale. Instabilitatea protezei valvulare se însoțește întotdeauna de unul sau mai multe jeturi paravalvulare în modalitatea Doppler color. Cauza cea mai frecventă este endocardita infecțioasă, dar vegetațiile pot să lipsească<sup>15,16</sup>. Rareori, dacă valva a fost inserată folosind o tehnică de sutură continuă, (un singur fir chirurgical pentru 1/3 sau 1/4 din circumferința valvei) ligatura poate să cedeze (eroare de tehnică chirurgicală) producând dehiscență, instabilitatea valvei și insuficiență paravalvulară.

Aspectul ecografic al unei proteze dehiscente care "se balansează" este suficient de caracteristic pentru ca aproape să nu aibă diagnostic diferențial (Figura 9). Singura situație susceptibilă de a fi confundată cu dehiscența este întâlnită în poziția mitrală, când segmentul posteroinferior (vizibil în incidență parasternală ax lung sau apicală 2 camere) ori cel lateral (apicală 4 camere) al protezei este implantat în poziție parțial supra-anulară, adică atașat miocardului atrial și nu inelului mitral. În acest caz, joncțiunea proteză-

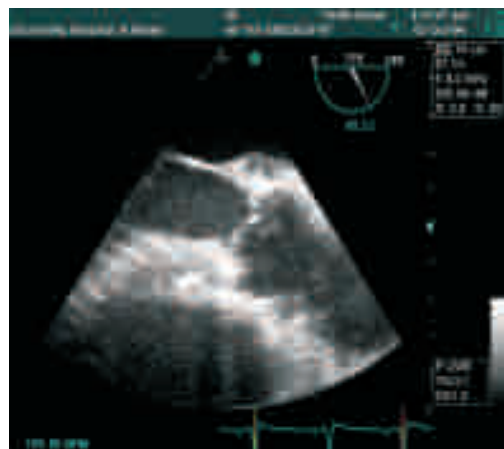
miocard poate să apară excesiv de mobilă, de "balantă", sugerând eventual o dehiscență. Regurgitația paravalvulară este însă absentă, iar un examen atent, folosind magnificație (zoom) va arăta că inelul valvular se mișcă de fapt la unison cu miocardul la care este atașat prin suturi, fără existența unei discontinuități la acel nivel. Prezența unui spațiu eco-transparent adiacent unei valve artificiale ridică imediat posibilitatea unui abces perivalvular, o complicație a endocarditei infecțioase, care necesită întotdeauna o rezolvare chirurgicală, și a cărei identificare corectă este extrem de importantă. În stadiile incipiente abcesele pot apărea ca zone de 'îngroșare' anormală a țesuturilor perivalvulare, cu ecodensitate adesea crescută și neomogenă (Figura 10). Odată stabilită conexiunea cu sistemul circulator, abcesul devine o cavitate pulsatilă cu ecogenitate redusă ("negru" pe o imagine în scala de gri). Localizarea pulsilității în raport cu ciclul cardiac permite identificarea compartimentului circulator cu care comunică abcesul: expansiune în sistolă înseamnă comunicare cu ventriculul (stâng, de obicei), iar expansiune diastolică înseamnă comunicare cu aorta (Figura 11). Abcesele perivalvulare coexistă adesea cu dehiscența și instabilitatea valvulară.

Mai ales pentru ecografia transesofagiană este importantă înțelegerea faptului că o localizare parțial supra-anulară a unei proteze aortice poate să sugereze în mod eronat existența unui abces perivalvular<sup>17</sup>. Dacă inelul protezei protruzionează deasupra inelului anatomic al valvei aortice, segmentul respectiv poate delimita împreună cu peretele aortic la nivelul sinusului Valsalva respectiv un spațiu hipodens ecografic, care însă nu manifestă pulsilitatea caracteristică abceselor (Figura 12). Ca întotdeauna în cazul ecografiei esofagiene, plasarea structurii de interes în centrul sectorului și utilizarea metodică a imagisticii multiplanare sunt obligatorii și permit rezolvarea dilemelor diagnostice.

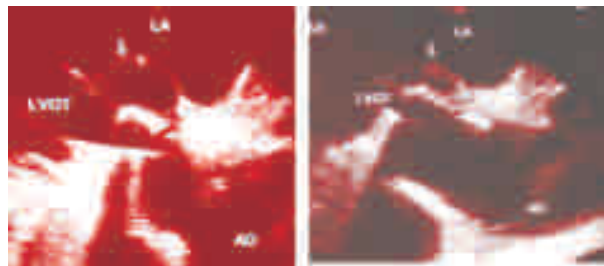
Vegetațiile pe proteze valvulare<sup>18</sup> sunt mai rar întâlnite și, în general, sunt mai mici decât pe valvele native, posibil din cauza turbulenței și vitezelor de flux mai mari în cele dintâi, care împiedică dezvoltarea la dimensiuni mari. În principiu, orice structura nodulară, cu mobilitate independentă de a valvei poate fi ori vegetație ori tromb, iar distincția este uneori imposibilă doar pe baze ecografice.



**Figura 9.** Un exemplu extrem de valvă "balantă" la un bolnav cu endocardită infecțioasă pe o proteză valvulară tisulară în poziție aortică (ax lung, incidență apicală). Săgețile indică pozițiile extreme în sistolă și diastolă ale segmentului anterior al inelului valvular (inelul este delimitat între liniile punctate). Intraoperator valva mai era reținută doar de 3 sau 4 suturi, restul circumferinței fiind complet detașat. De remarcat dilatația ventriculului stâng (supraîncărcare de volum prin insuficiență aortică acută severă). Pe imaginea Doppler color (în tele-diastolă) se remarcă cel puțin 2 jeturi paravalvulare foarte ample de insuficiență aortică.



**Figura 10.** Imagine de eco transesofagiană în ax lung. O zonă de hipoechogenitate în segmentul posterior al inelului unei valve biologice (homograft cadaveric) în poziție aortică, 7 zile după operație, la un bolnav febril (aceiași caz ilustrat imagini preoperatorii în figura 9). Acest aspect este sugestiv pentru un abces incipient, însă după discuții cu chirurgul un diagnostic de edem perivalvular a fost formulat și dovedit corect prin evoluția ulterioară a bolnavului.



**Figura 11.** Abces perivalvular (săgeată) la un bolnav cu o proteză Medtronic Hall în poziție aortică. Abcesul a disecat foița anterioară a valvei mitrale și se extinde în grosimea continuității fibroase mitro-aortice, bombând către atrium stâng. În imaginea din stânga, din timpul sistolei (a se remarca discul în poziție deschisă, cu un artefact amplu de reverberație înapoia sa), se observă expansiunea cavității, care se colabează în diastolă (imaginea din dreapta este vizibil discul închis iar artefactul corespunzător și-a modificat poziția). Abrevieri: LVOT - tractul de eiecție al ventriculului stâng; AO - aorta ascendentă; LA - atrium stâng.



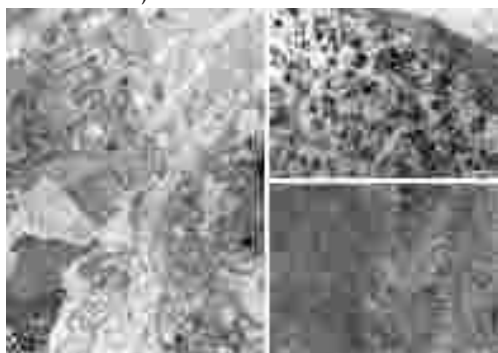
## Structuri mobile

Trombii sunt întâlniți mai ales pe protezele metalice, care necesită tratament anticoagulant pe toata durata vieții pacientului. Ei se prezintă ca structuri cu ecogenicitate variabilă, de obicei relativ redusă față de ecogenicitatea miocardului, cu dimensiuni și mobilitate extrem de diferite de la un pacient la altul. Diferențierea de o vegetație se bazează pe contextul clinic: un istoric de necomplianță la tratamentul cu anticoagulante orale, sau o variabilitate excesivă a INR-ului sugerează mai degrabă trombus, în timp ce un istoric de febră, transpirații nocturne, mazăre orientează către vegetații, ca și prezența de cavități sau jeturi paravalvulare.

Identificarea incidentală a unei structuri mobile la un pacient cu o valvă artificială care este scanat pentru un motiv diferit este o situație relativ frecventă și dificilă. În general, este prudentă intensificarea anticoagulării și repetarea ecografelei după 3-4 săptămâni. Atât pentru vegetații, cât și pentru trombi dimensiunile au valoare predictivă pentru riscul embolic și pentru prognosticul global al pacientului<sup>19,20</sup>: cu cât ecoul mobil este mai voluminos cu atât cresc riscurile pentru pacient.

## Ecouri filamentoase (strands)

La începutul anilor '90 s-a făcut observația că pacienți tineri, fără surse embolice, dar cu un istoric de accident vascular cerebral ischemic, au mai frecvent detectate la ecografia esofagiană ecouri lineare cu aspect filamentos, atașate de valva mitrală (era vorba de valve native, nu de valve artificiale).<sup>21</sup> Ulterior, observații similare s-au publicat referitor la protezele valvulare<sup>22</sup>, atât în poziție mitrală cât și aortică, și s-a emis ipoteza că detectarea unor asemenea structuri (botezate filamente fibrinoase 'fibrin strands') este un marker al riscului embolic la protezații valvulari. Consensul actual este că filamentele pe valve native sunt fenomene degenerative (cunoscute și sub denumirea de excrescențele lui Lambl) fără corelație cu riscul embolic<sup>23</sup>. Pe valvele artificiale a fost mai greu să se studieze aceste structuri, dar impresia generală este că ele sunt lipsite de semnificație patologică, întrucât nu se corelează cu indicii ai coagulării sau cu alți parametri recunoscuți ca indicatori ai riscului embolic. Atât pe proteze biologice<sup>24</sup> cât și metalice<sup>25</sup> filamentele par să fie compuse din colagen, și nu din fibrină (Figura 13). Mai mult, literatura în domeniu este greu de interpretat din cauza doveditei variabilități în evaluarea acestor structuri de către observatori diferiți și din cauza inconsecvenței în nomenclatură<sup>26</sup>.



**Figura 13.** Fotografie la microscopul electronic a unui filament izolat de pe o valvă biologică în poziție mitrală. Se remarcă structuri fibrilare de tip colagen (în stânga) și material amorf (dreapta jos).

## Microbule (microbubble)

Aceste ecouri intens ecogenice (Figura 14), circulare și foarte mobile (se distanțează rapid de valvă în timp ce aceasta este în poziție 'închisă' în ciclul cardiac de exemplu: în sistolă pentru protezele mitrale și în diastolă pentru cele aortice) se observă exclusiv la bolnavii cu valve mecanice<sup>27</sup>. Semnificația lor este incertă, dar, în ansamblu, ele reprezintă probabil un epifenomen al funcționării valvei mai degrabă decât un marker patologic. A fost postulată existența unui al doilea tip de cavitație (așa zisa 'soft cavitation') ca să se explice apariția lor<sup>28-30</sup>, iar semnificația lor clinică este probabil nulă, deși sunt unele rapoarte izolate care sugerează un potențial de activare plachetară în prezența microbulelor<sup>31</sup>. Ele se corelează cu un alt fenomen de semnificație incertă, în ciuda unei literaturi enorme, și anume: semnalele transiente de intensitate crescută (HITS) la examenul Doppler transcranian<sup>32</sup>. Merită menționate în raportul ecografic, dar caracterul lor benign trebuie, de asemenea, clarificat.



**Figura 14.**

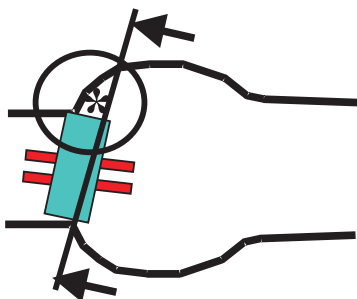
Microbule distanțându-se rapid de o valvă Medtronic Hall în poziție mitrală, în timpul sistolei ventriculare. Ecografie transesofagiană. Din nou se remarcă voluminoasele 'conuri de umbră' pe care proteza le proiectează asupra ventriculului stâng (asterisc) precum și intensă reverberație care este vizibilă dincolo de proteza (<). AS atriu stâng.

## Suturi, "franjuri" endoteliale, concrețiuni calcare mobile, material textil

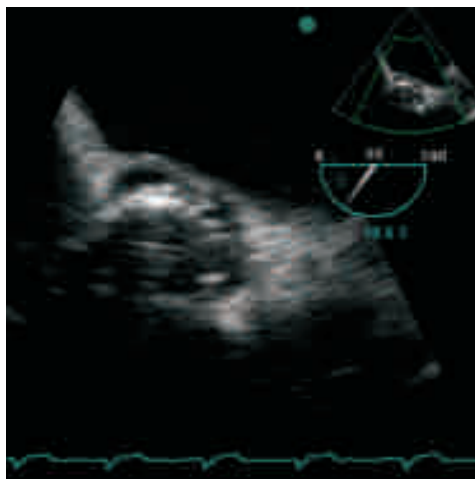
O prejudecată frecventă este aceea că suturile chirurgicale sunt ecouri lineare, filamentoase. Singura situație în care ele arată într-adevăr așa este cea rară și foarte anormală a 'deșirării' unei suturi continue, când, într-adevăr, se poate vedea un ecou linear și relativ dens mișcându-se șerpuitor și haotic în atriu stâng (suturile continue sunt folosite în exclusivitate în poziția mitrală). În realitate, suturile chirurgicale apar ca ecouri nodulare imobile pe fața atrială a protezelor mitrale sau pe cea aortică a protezelor aortice (Figura 12).



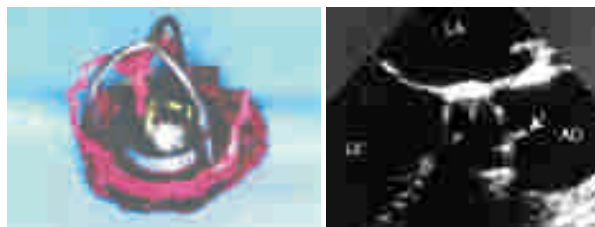
Uneori cele două capete ale nodului chirurgical sunt vizibile separat. Relativ rar se pot observa structuri filamentoase ecogene pe care o analiză atentă (imagine cu imagine, zoom, multiplan) le relevă ca atașate de aorta ascendentă în vecinătatea unei proteze valvulare. Asemenea ecouri au alteori un aspect nodular. În ambele cazuri ele sunt intens mobile și sunt detectate dacă pacientul are o ecografie transesofagiană la scurt timp după operația de protezare valvulară. Ele reprezintă "franjuri" endoteliale, mici lacerări ale intimei și/sau fragmente de țesut calcificat care nu au fost complet îndepărtate în etapa de "decalcificare" care urmează rezecției valvei ce va fi înlocuită. În fine, valva cu bilă Starr-Edwards a fost, pentru câțiva ani în deceniul șapte, fabricată într-o variantă în care "cușca" era acoperită cu material textil, în ideea că acesta ar favoriza enotilizarea suprafeței barelor care formează respectiva cușca, reducând astfel se spera riscul tromboembolic. Acest material textil se poate fragmenta spontan și poate genera aspecte extrem de "alarmante", cu ecouri mobile voluminoase atașate de valvă. (Figura 15<sup>33</sup>) Recomandarea actuală este că în absența simptomelor embolice (adică dacă acest aspect este o descoperire incidentală) nu este necesar un tratament specific.



**Figura 12.** Reprezentare diagramatică și imagine ecografică a unei "pseudo-cavități periaortice" la un pacient cu proteză mecanică în poziție aortică. Planul secțiunii ecografice este reprezentat de linia neagră desenată de cele două săgeți, iar asteriscul identifică localizarea pseudocavității. Acest aspect este normal și nu trebuie confundat cu un abces. De remarcat structurile nodulare (imobile) de pe inelul valvei, care sunt nodurile chirurgicale ale suturilor care ancorează valva artificială de inelul aortic al pacientului.



**Figura 15.** Proteza Starr-Edwards aortică explantată (stânga) și imaginea sa ecografică preoperatorie (dreapta). Se remarcă aspectul "zdrăncănit" al materialului textil care acoperă barele de metal care formează cușca protezei și ecoul dens și mobil (săgeată) pe imaginea de eco transesofagiană.<sup>22</sup>



## Pannus

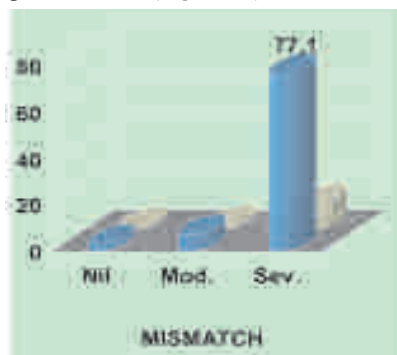
Acesta este un exces de țesut fibros, cicatricial, care se dezvoltă exuberant și ajunge să colmateze orificiul valvular și să producă obstrucție permanentă sau intermitentă a valvei. Perioada medie dintre operație și apariția pannusului este de circa 6 ani, dar există cazuri descrise în literatură în care acest fenomen a avut loc la 6 luni de la operație. Este întâlnit aproape în exclusivitate la valvele mecanice, dintre care cele monodisc (Bjork Shiley, Ultracor, Medtronic Hall) sunt mai vulnerabile decât cele cu dublu disc. Întrucât pannus-ul se depune în interiorul valvei, el este foarte greu de vizualizat ecografic (inelul este ecogen și nu se lasă penetrat de fasciculul de ultrasunete). Uneori pannusul pe o valvă mitrală poate fi vizualizat ca un ecou dens pe fața atrială a protezei la eco transesofagiană și atunci diferențierea față de trombus este dificilă.<sup>34</sup>

## Anomalii hemodinamice

Într-un fel evaluarea hemodinamică (Doppler, color și spectral) a valvelor artificiale este mai ușoară decât evaluarea lor "morfoloică", pentru că principiile și practica sunt aceleași care se aplică valvelor native. În esență, performanța hemodinamică este caracterizată prin gradientele presionale transvalvulare (maxim și mediu, calculate cu ecuația Bernoulli simplificată sau dacă viteza în tractul de ejecție este  $>1$  m/s în forma completă) și prin aria valvulară calculată pe baza ecuației de continuitate pentru valvele aortice și cu metoda timpului de înjumătățire pentru valvele mitrale. Merită notat că aceasta din urmă nu a fost riguros validată pentru valve artificiale<sup>35</sup>, dar este larg folosită din cauza simplității sale. Odată obținute valorile care caracterizează o anumită proteză, ele sunt comparate cu cele din tabelele de referință, ceea ce permite o apreciere asupra performanței hemodinamice la pacientul în cauză.<sup>36-38</sup> Singura particularitate a protezelor artificiale care le diferențiază de valvele native din punct de vedere al evaluării Doppler este posibilitatea ca fenomenul de recuperare a presiunii (pressure recovery) să ducă la măsurarea unor gradiente presionale transvalvulare neașteptat de mari pentru proteze care funcționează normal. Acest fenomen este bine caracterizat într-o literatură extensivă. În esență, energia kinetică a coloanei de sânge care se accelerează prin orificiul protezei este parțial recuperată în aval de proteză în loc să fie disipată ca energie termică, datorită unui flux laminar, neturbulent,

facilitat de suprafețele netede ale discului sau discurilor (fenomenul este caracteristic protezelor cu 2 hemidiscuri, dar recent s-a demonstrat că există și în cazul celor cu monodisc). Este important de reținut că acest gradient neașteptat de înalt este real (cu alte cuvinte nu este un artefact), iar faptul că un gradient la cateterism este mai mic nu înseamnă că "ecografia a dat-o în bară" cu evaluarea protezei respective. Totuși, este important de reținut că aceste gradientele înalte sunt localizate la o regiune spațială foarte restrânsă și ca atare, semnificația lor fiziologică este probabil neglijabilă.<sup>39-42</sup>

Aria efectivă a protezei valvulare este mai puțin dependentă de volumul bătaie decât gradientele. Noțiunea de nepotrivire între pacient și proteză (patient-prosthesis mismatch) a fost introdusă de Rahimtoola<sup>43</sup> pentru a defini situația în care aria protezei este mai mică decât aria unei valve native normale, ambele indexate la un parametru morfometric cum ar fi suprafața corporală (discuția se poartă aproape în exclusivitate pentru valvele aortice). De la acea publicație și până acum continuă controversa în legătură cu o valoare "prag" sub care aria indexată la suprafața corporală ar reprezenta un "mismatch" și în legătură cu semnificația clinică a fenomenului.<sup>44-52</sup> Fără o definiție unanim acceptată, literatura este greu de interpretat, dar există oricum un consens asupra noțiunii că mismatch-ul este nociv dacă fracția de eiecție a ventriculului stâng este redusă. (Figura 16)



**Figura 16** Impactul nepotrivirii (mismatch) dintre aria protezei și dimensiunile pacientului asupra mortalității. Coloanele albastre reprezintă pacienții cu fracție de eiecție <40%, pentru care fiecare grad de severitate a nepotrivirii (nil-absent; mod-moderat; sev-sever) crește mortalitatea semnificativ prin comparație cu pacienții cu fracție de eiecție normală (coloanele în gri).<sup>37</sup>

## Obstrucția valvelor artificiale

Aceasta este caracterizată prin constatarea unui gradient excesiv, sau a unei arii reduse față de valorile de referință pentru dimensiunile și tipul protezei în cauză. Rareori se poate vedea pe imagine bidimensională sau în modul M că mișcarea elementului mobil este anormală. Obstrucția poate fi permanentă sau intermitentă (situație dificil de diagnosticat dacă ecografistul nu este conștient de această posibilitate). Ecografia nu numai că permite stabilirea diagnosticului de obstrucție, dar adesea permite evaluarea cauzei, cu implicații terapeutice imediate.

Obstrucția valvelor artificiale este datorată trombilor sau pannusului, iar pentru valvele biologice, degenerării lor fibrocalcifice (un proces ineluctabil după 10-15 ani de

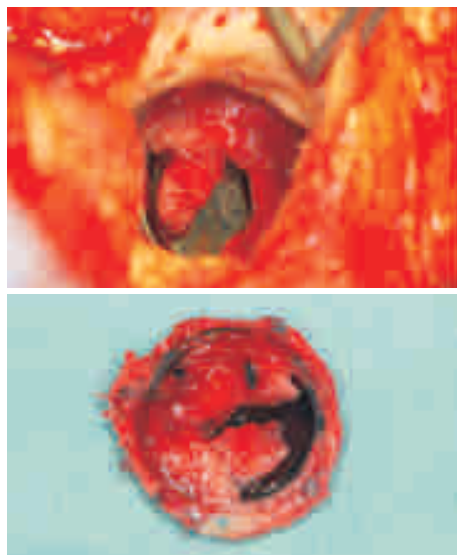
funcționare, mult mai rapid la pacienții tineri decât la cei vârstnici). De regulă, dacă o valvă mecanică este în mod clar obstruată, dar o cauză nu este imediat aparentă, se poate bănui cu destulă certitudine prezența pannusului (Figura 17). Dacă o valvă mecanică (aproape exclusiv monodisc) este obstruată intermitent, în majoritatea cazurilor acest lucru se datorește unei combinații de pannus cu trombus. Obstrucția intermitentă se diagnostichează cu monitorizarea funcției valvei pentru cel puțin 40-50 de cicluri cardiace cu Doppler spectral sau mod M (Figura 18)<sup>53</sup>. Rareori valvele mecanice se pot "înțepeni" printr-o eroare de tehnică chirurgicală (fragmente de aparat subvalvular mitral, sau chiar suturi prinse între disc și inel, blocând discul). Acest tip de blocaj este mai rar, dar nu neîntâlnit, la protezele cu 2 hemidiscuri comparativ cu cele monodisc.

Constatarea unei îngroșări a foițelor unei valve biologice peste 5 mm sugerează degenerarea ei fibrocalcifică și orientează asupra cauzelor obstrucției, care nu e niciodată intermitentă, ci numai continuă<sup>54</sup>.

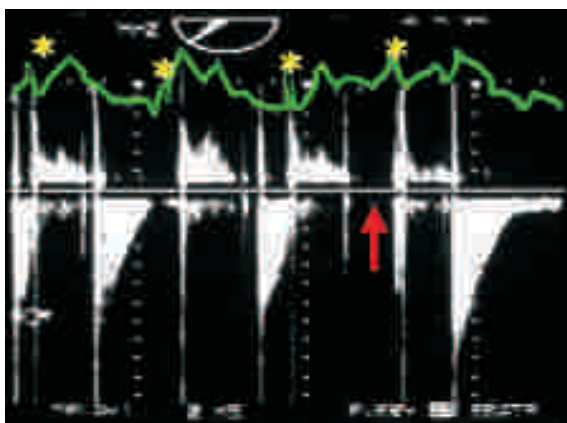
Este esențială efectuarea unui examen eco înainte de externare la bolnavii care au primit valve artificiale, care să servească drept termen de comparație în eventualitatea dezvoltării unor simptome sau a detectării unui gradient crescut în viitor.<sup>55</sup> Recomandăm urmărirea anuală a bolnavilor cu valve artificiale în centrul terțiar unde a avut loc operația. Ecografia nu trebuie repetată periodic în absența simptomelor decât dacă ventriculul stâng este insuficient (fracție de eiecție anormală) sau dacă o altă valvă neoperată are o patologie care reclamă acest lucru (de exemplu, insuficiență mitrală). În cazul valvelor biologice o ecografie trebuie obținută la 5 ani după implant, pentru a verifica prezența semnelor de degenerescență, apoi anual dacă eco la 5 ani este normală.

**Figura 17 a** imaginea din stânga. Aspect intraoperator (vedere dinspre partea aortică a valvei) al unei valve St. Jude obstruată de pannus (asterisc) în poziție aortică. Discul subiacent (săgeată) era complet imobilizat.

**Figura 17 b** imaginea din dreapta. Valva explantată, suprafața care privește spre tractul de eiecție al ventriculului stâng. Se remarcă abundența de țesut fibros care a invadat valva dinspre inelul ei către centru.



**Figura 18.** Obstrucție intermitentă a unei valve Medtronic Hall în poziție mitrală. Doppler spectral (CW), eco transesofagiană. Se observă că în toate diastolele (pentru facilitarea localizării semnalului Doppler în ciclul cardiac complexe QRS sunt desemnate cu asteriscuri) se înregistrează un flux anterograd, cu excepția celei marcate cu o săgeată, în care fluxul este complet absent. Acest fenomen survine aproximativ la fiecare 50-60 de cicluri cardiace, ceea ce subliniază nevoia de a monitoriza fluxul prin valvă un timp relativ îndelungat.



## Regurgitația trans- și para-valvulară

Toate valvele mecanice (dar nu și cele biologice) au inclusă din fabricație în mod deliberat prezența unor jeturi de regurgitare fiziologică.<sup>56-58</sup> Cu excepția valvei Starr-Edwards, toate celelalte valve mecanice au 2 tipuri de jet regurgitant:

- jeturi de închidere, scurte și tranzitorii, antrenate de mișcarea ocluderului către inelul valvei;
- jeturi de 'spălare' (wash-out) care continuă pe toată durata fazei "închise" a ciclului cardiac în poziția respectivei valve (de exemplu: sistolă pentru poziția mitrală, diastolă pentru cea aortică), a căror funcție este să prevină depunerea de trombi pe inel. Aceste jeturi nu sunt observate la protezele Starr-Edwards, unde apariția de jeturi pan-diastolice sau pan-sistolice sugerează uzura bilei. Dispoziția jeturilor fiziologice este specifică fiecărui tip de proteză, discutat mai sus.

Atunci când contactul dintre disc(uri) și inel este împiedicat de apariția de trombus, pannus sau aparat subvalvular apar jeturi de insuficiență valvulară intra-proteză, care sunt mai voluminoase, mai turbulente și mai intense decât cele fiziologice. Uneori, un asemenea jet cu aspect anormal este prima indicație asupra prezenței unei structuri anormale pe inelul valvei.

Jeturile de insuficiență în afara inelului valvei sunt jeturi paravalvulare. Este esențial de înțeles că majoritatea chirurgilor cardiovasculari au adânc înrădăcinată în minte noțiunea că un jet paravalvular este fie rezultatul unei erori tehnice, fie al dehiscentei valvei secundar endocarditei infecțioase. Această concepție se bazează pe datele dinaintea erei ecografice, când singurul mod de detectare al jeturilor paravalvulare era ventriculografia (pentru jeturile mitrale) sau aortografia (pentru cele aortice). Astăzi,

cu ecografia transesofagiană larg disponibilă, știm că între 1/3 - 1/4 din valvele artificiale au asociate jeturi paravalvulare minuscule, "punctiforme", care adesea dispar și reapar de-a lungul timpului, și care nu au semnificație clinică<sup>59</sup>. Folosirea suturilor continue pentru poziția mitrală și implantarea în planul supraanular pentru poziția aortică sunt asociate cu apariția acestor jeturi benigne.<sup>59-61</sup> Desigur că diagnosticul de regurgitație paravalvulară "benignă" este unul de excludere, dar este important pentru ecografist să nu se lase cuprins de panică dacă identifică unul sau mai multe asemenea jeturi la un pacient fără simptome de endocardită.

## Gradarea severității unui jet de regurgitare intra- sau paravalvulară

Aceasta este o sarcină dificilă care necesită aplicarea mai multor indici<sup>62-65</sup> (Tabel 7). O particularitate a regurgitării la valvele artificiale este dificultatea vizualizării jeturilor de insuficiență mitrală în atriu stâng, adesea acoperit de conuri de umbră și reverberații "emanând" de la proteză. De aici ideea folosirii unor măsurători indirecte ale cantității de sânge care trece prin inimă (care va fi evident crescută în prezența unei regurgități semnificative). De exemplu, pentru protezele mecanice în poziție mitrală, o viteză protodiastolică (E) de flux antegrad peste 1,9m/s (sensibilitate 92%, specificitate 78%) și o valoare peste 2,2 a raportului dintre integralele viteze - timp ale fluxului mitral diastolic din tractul de eiecție al ventriculului stâng (sensibilitate 91%, specificitate 74%) sunt utile pentru a diagnostica disfuncția de proteză valvulară mitrală. Odată stabilită această noțiune, distincția dintre obstrucție și regurgitație se face pe baza timpului de înjumătățire a presiunii:  $(T 1 < 130 \text{ msec}) + (E > 1,9 \text{ m/s}) + (VTI_{VM} / VTI_{TEVS} > 2,2)$  identifică valva ca regurgitantă (acuratețe 83%), în timp ce  $T 1 > 130 \text{ ms}$ , în compania aceluiași modificări ale E și raportului integralelor viteze timp identifică obstrucția cu acuratețe de 95%. În fine, combinația  $(T 1 < 130 \text{ msec}) + (E < 1,9 \text{ m/s}) + (VTI_{VM} / VTI_{TEVS} < 2,2)$  are o acuratețe de 98% pentru identificarea unei funcții normale a protezei mitrale<sup>66</sup>. Un indice mai simplu de regurgitație patologică a unei proteze în poziție mitrală este viteza crescută ( $> 1 \text{ m/s}$ ) de flux retrograd în sistolă a sângelui din regiunea sub-mitrală (în incidența apicală 4 camere, eșantionul de volum Doppler pulsat este plasat imediat sub proteză și se măsoară viteza semnalului sistolic<sup>67</sup>).

## O proteză valvulară "exotică": Valva Pop De Popa

În România s-au implantat în trecut proteze biologice Pop De Popa, pentru a căror fabricare erau folosite cuspele valvei aortice prelevate de la porc mistreț. Acest tip de valvă a avut un rol important, mai ales într-o perioadă în care nu erau disponibile alte tipuri de valve cardiace artificiale.

La Institutul de Cardiologie din București s-au implantat, între 1984 și 1990, 739 bioproteze Pop De Popa, unui număr de 626 pacienți. Dintre aceștia, 562 pacienți, cu vârste între 17 și 66 ani (vârsta medie: 42), 94% în clasa NYHA III-IV la momentul operației, au primit numai proteze Pop De Popa<sup>68</sup>. Autorii au raportat în acest grup o



mortalitate operatorie/postoperatorie precoce (la 30 zile) de 12% (68 decese), iar pe parcursul unei perioade de urmărire de  $32 \pm 22$  luni (3 luni -7 ani) alte 78 de decese.<sup>68</sup> Durabilitatea pe termen lung a acestei bioproteze este dificil de apreciat în lipsa unei evaluări hemodinamice sistematice, dar autorii afirmă o rată de supraviețuire liberă de disfuncție valvulară care să necesite reoperație de 90% la  $32 \pm 22$  luni postoperator.<sup>68</sup> Această proteză nu se mai folosește în prezent.

## Valve artificiale în poziție tricuspidiană

Această operație este mult mai rară comparativ cu cele pe valvele mitrală și aortică. În Occident majoritatea cazurilor se întâlnește fie la bolnavi cu afectare valvulară în cadrul sindromului carcinoid, fie la pacienți cu istoric de endocardită tricuspidiană în context de catetere arteriale pe termen lung (de exemplu pentru chimioterapie sau dializă) sau de abuz de droguri intravenoase. Prognosticul înlocuirii valvei tricuspide este foarte rezervat.<sup>69,70</sup> În general, se preferă valvele biologice deși (rar, și mai ales la bolnavii cu sindrom carcinoid) ele pot degenera într-o manieră similară cu cele aflate în circulația sistemică. Valvele mecanice, mai ales cele de tip Starr-Edwards sau monodisc<sup>71</sup>, sunt în mod particular susceptibile la tromboză, care însă tinde să răspundă bine la tromboliză sistemică<sup>72</sup>. Valorile Doppler normale pentru diferite tipuri de proteze în poziție tricuspidiană sunt disponibile în literatură.<sup>73,74</sup> În principiu, o viteză de flux diastolic  $> 1,5$  m/s ridică problema unei obstrucții, indiferent de tipul de valvă. Dacă mișcarea ocluderului/cuspelor este normală, rămâne, prin excludere, posibilitatea unei nepotriviri (mismatch) între pacient și proteză.<sup>73</sup>

## Concluzii

Evaluarea ecocardiografică a valvelor artificiale este dificilă și angajează responsabilitatea ecografistului într-o manieră deosebit de intensă. Aplicarea unui abord sistematic și metodic, axat pe evaluarea "morfologică" cu eco bidimensională și apoi pe cea "fiziologică" cu Doppler va oferi satisfacție în elucidarea diagnosticului, care aproape întotdeauna necesită completarea ecografiei transtoracice cu cea transesofagiană. **Tabelul 7** rezumă abordul nostru în această problemă.

### Tabel 7.

Indici ai severității regurgitației intra- și para-valvulare

#### Informație care (ideal) ar trebui să fie disponibilă pe formularul de trimitere

- Tipul, marca, dimensiunile valvei
- Anul când a fost implantată
- Suprafața corporală (pentru indexarea ariei valvelor)
- Indicația pentru ecocardiografie

#### Întrebări la care ecografia trebuie să ofere răspuns

- Ce tip de valvă este prezent?\*
- Este valva stabilă sau balantă?
- Este mișcarea elementului mobil (occluder) normală?
- Care sunt gradientele transvalvulare maxim și mediu?

- Care este aria efectivă a valvei?
- Există regurgitație fiziologică?
- Există regurgitație anormală? Este ea intra- sau para-proteză ?
- Structuri asociate: normale/anormale, mobile/imobile, dimensiuni.

## Bibliografie

1. <http://www.ukzn.ac.za/department/extra.asp?id=7&dept=carsu rgund>; accessed 19/07/2006.
2. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 152-8.
3. Harrison EC, Rashtian MY, Allen DT, Yoganathan AP, Rahimtoola SH. An emergency physician's guide to prosthetic heart valves: Identification and hemodynamic function. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 194-200.
4. Morse D, Steiner RM, Fernandez J. *Guide to Prosthetic Valves*. Springer-Verlag. New York. 1985.
5. Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM, Sethi GK, Soucek J, Oprian C, Cantor AB, Folland E, Khuri S, Rahimtoola S, and participants in the Veterans administration Cooperative Study on Valvular Heart Disease. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: Initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 719-32.
6. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119:963-74.
7. Bech-Hanssen O, Caidahl K, Wallentin I, Ask P, Wranne B. Assessment of effective orifice area of prosthetic aortic valves with Doppler echocardiography: an in vivo and in vitro study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Aug;122(2):287-95.
8. Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Sep;112(3):708-11.
9. Rudski LG, Chow C-M, Levine RA. Prosthetic mitral regurgitation can be mimicked by Doppler color flow mapping: Avoiding misdiagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:829-33.
10. Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M et al., for the ASSERT investigators. Randomized comparison of stentless vs. stented valves for aortic stenosis: Effect on left ventricular mass. *Circulation* 2005; 112: 2696-702.
11. Doty DB, Cafferty A, Kon ND, Huysmans HA, Krause AH Jr, Westaby S. Medtronic Freestyle aortic root bioprosthesis: Implant techniques. *J Card Surg*. 1998 Sep-Oct;13(5):369-75.
12. Baur LH, Peels K, Braun J et al. Echocardiographic imaging of stentless aortic valve prostheses. *Echocardiography*. 2000; 17: 625-9.
13. Bach DS. Echocardiographic assessment of stentless aortic bioprosthetic valves. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 941-948.
14. Voros M, Nolan RL. Excessive prosthetic valve motion: a sign of dehiscence. *J Thorac Imaging*. 2003; 2:94-6.
15. Ronderos RE, Portis M, Stoermann W, Sarmiento C. Are all



- echocardiographic findings equally predictive for diagnosis in prosthetic endocarditis? *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:664-9.
16. Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990s. *Eur Heart J* 1996; 17: 281-8.
  17. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: Abscesses vs. pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1995; 130: 93-100.
  18. Cohen IS, Franco KL, Harris SN. Pseudoabscess of the aortic root caused by ectopic seating of an aortic prosthesis *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11: 997-1000.
  19. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR: Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-8.
  20. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 562-8.
  21. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh T-K, Grogan HR, Choi D, Schmittger I. Enhanced detection of intracardiac sources of emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991; 22: 734-9.
  22. Isada LR, Torelli JN, Stewart WJ, Klein AL. Detection of fibrous strands on prosthetic mitral valves by transesophageal echocardiography: Another potential embolic source. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 641-45.
  23. Rioldan CA, Shively BK, Crawford MH. Valve excrescences: Prevalence, evolution and risk for cardioembolism. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1308-14.
  24. Ionescu A, Newman GR, Butchart EG, Fraser AG. Morphologic analysis of a strand recovered from a prosthetic mitral valve: No evidence of fibrin. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 766-8.
  25. Hutchinson K, Hafeez F, Woods TD, Chopra PS, Warner TF, Levine RL, Kamp TJ. Recurrent ischemic strokes in a patient with Medtronic Hall prosthetic aortic valve and valve strands. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 755-7.
  26. Ionescu A, Moreno de la Santa P, Dunstan F, Butchart EG, Fraser AG. Mobile echoes on prosthetic heart valves are not reproducible: Results and clinical implications of a multicentre trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 140-7.
  27. Orsinelli DA, Pasiński TJ, Pearson AC. Spontaneously appearing microbubbles associated with prosthetic cardiac valves detected by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1994; 128: 990-6.
  28. Mess WH, Lodder J. Letter to the editor. *Stroke* 1997; 28: 2570-1.
  29. Ekenhoff RG, Olstad CS, Carrod G. Human dose-response relationship for decompression and endogenous bubble formation. *J Appl Physiol* 1990; 69: 914-8.
  30. Deklunder G, Lecroart JL, Savoye C, Coquet B, Houdas Y. Transcranial high-intensity Doppler signals in patients with mechanical heart valve prostheses: their relationship with abnormal intracavitary echoes. *J Heart Valve Dis* 1996; 5:662-7.
  31. Deklunder G, Roussel M, Lecroart JL, Prat A, Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke* 1998; 29: 1821-6.
  32. Georgiadis D, Baumgartner RW, Karatschai R, Lindner A, Zerkowski HR Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 808-10.
  33. Cloth tears in asymptomatic survivors of aortic valve replacement with Starr-Edwards prostheses: Detection by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 355-9.
  34. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Toutouzas PK, Quinones MA, Zoghbi WA. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1410-7.
  35. Chambers JB. Mitral pressure half-time: Is it a valid measure of orifice area in artificial heart valves? *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 571-7.
  36. Rosenheck R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1116-27.
  37. Reisner SA, Meltzer RS. Normal values of prosthetic valve Doppler echocardiographic parameters: A review. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 210-10.
  38. Chambers J, Fraser A, Lawford P, Nihoyannopoulos P, Simpson I. Echocardiographic assessment of artificial heart valves: British Society of Echocardiography position paper. *Br Heart J (Suppl)* 1994; 71: 6-14.
  39. Tajik AJ. Continuous wave Doppler echocardiographic measurement of prosthetic valve gradients: A simultaneous Doppler-catheter correlative study. *Circulation* 1989; 80: 504-14.
  40. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high trans-prosthetic pressure gradients. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1992; 6(Suppl I): S34-S38.
  41. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro: A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation* 1990; 82: 1467-75.
  42. Stewart SFC, Nast EP, Arabia FA, Talbot TL, Proschian M, Clark RE. Errors in pressure gradient measurement by continuous wave Doppler ultrasound: Type, size, and age effects in bioprosthetic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 769-79.
  43. Rahimtoola S. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation.* 1978;58:20 24.
  44. Rao V, Jamieson E, Ivanov J, Armstrong S, David T. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation.* 2000; 102(suppl III):III-5III-9.
  45. Pibarot P, Honos G, Duranding L, Dumesnil J. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol.* 1996;12:379 387.
  46. Pibarot P, Dumesnil J. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:11311141.
  47. Blais C, Dumensil J, Baillot RM, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108:983988.
  48. Blackstone E, Cosgrove D, Jamieson W, Birkmeyer N, Lemmer J, Miller D, Butchart E, Rizzoli G, Yacoub M, Chai A. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surgery.* 2003;126:783796.
  49. Pibarot P, Dumesnil J, Lemieux M, Cartier P, Metras J, Durand L. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:211218.

50. de Carlo M, Milano A, Musumeci G, Tartarini G, Biadi O, Benedetti *Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Pulmonary Arterial Pressure After Mitral Valve Replacement.* *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1034-40.
51. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, Pibarot P, Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH: *Impact of Prosthesis Patient Size on Functional Recovery After Aortic Valve Replacement.* *Circulation.* 2005;111:3221-3229.
52. Crawford FA. *Size matters!* *JACC* 45; 2005: 10412.
53. Shahid M, Sutherland G, Hatle L. *Diagnosis of intermittent obstruction of mechanical valve prostheses by Doppler echocardiography.* *Am J Cardiol* 1995; 76: 1305-9.
54. Chambers JB, Monaghan MJ, Jackson G, Jewitt DE: *Doppler echocardiographic appearance of cusp tears in tissue valve prostheses.* *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 62-6.
55. Wiseth R, Hegrenaes L, Rossvoll O, Skjaerpe T, Hatle L. *Validity of an early postoperative baseline Doppler recording after aortic valve replacement.* *Am J Cardiol* 1991; 67:869-72.
56. Chambers J, Monaghan M, Jackson G. *Colour flow Doppler mapping in the assessment of prosthetic valve regurgitation.* *Br Heart J* 1989; 62: 1-8.
57. Flachskampf FA, O'Shea JP, Griffin BP, Guerrero L, Weyman AE, Thomas JD. *Patterns of normal transvalvular regurgitation in mechanical valve prostheses.* *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1493-8.
58. Alam M, Serwin JB, Rosman HS, Sheth M, Sun I, Silverman NA, Goldstein S. *Transesophageal color flow Doppler and echocardiographic features of normal and regurgitant St. Jude Medical prostheses in the mitral valve position.* *Am J Cardiol* 1990; 66: 871-3.
59. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. *Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvular regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography.* *Heart.* 2003 Nov;89(11):1316-21.
60. Meloni L, Aru G, Abbruzzese PA, Cardu G, Ricchi A, Cattolica FS, Martelli V, Cherchi A. *Follow-up of trivial periprosthetic leakage identified by intraoperative transesophageal echocardiography.* (Abstract). *Echocardiography* 1990; 7: 347.
61. Hjelm E, Vilhelmsen R, Rygg IH: *Continuous suture technique in prosthetic aortic valve replacement.* *J Cardiovasc Surg* 1982; 23: 145-8.
62. Bolger AF, Eigler NL, Maurer G: *Quantifying valvular regurgitation.* *Circulation* 1988; 78: 1316-8.
63. Bargiggia GS, Tronconi L, Raisaro A, Recusani F, Rogni T, Valdez-Cruz LM, Sahn DJ, Montemartini C. *Color Doppler diagnosis of mechanical prostheses mitral regurgitation: Usefulness of the flow convergence region next to the regurgitant orifice.* *Am Heart J* 1990; 120; 11: 37-42.
64. Vanderwoort PM, Rivera JM, Mele D, Palacios IF, Dinsmore RE, Weyman AE, Levine RA, Thomas JD. *Application of color Doppler flow mapping to calculate effective regurgitant orifice area: an in vitro study with initial clinical observations.* *Circulation* 1993; 88: 1150-6.
65. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. *Effective regurgitant orifice area: a non-invasive Doppler development of an old hemodynamic concept.* *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 443-51.
66. Fernandes V, Olmos L, Nagueh SF, Quinones MA, Zoghbi WA. *Peak early diastolic velocity rather than pressure half time is the best index of mechanical prosthetic mitral valve function.* *Am J Cardiol.* 2002; 89: 704-10.
67. Appleton CP, Hatle LK, Nellessen U, Schnittger L, Popp RL. *Flow velocity acceleration in the left ventricle: a useful Doppler echocardiographic sign of hemodynamically significant mitral regurgitation.* *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 35-45.
68. Pop De Popa I, Gherghiceanu D, Barsan M, Macarie C, Socoteanu I, Petrila T, Fotiade B, Fagarasanu R, Panta L. *Clinical results of the Pop De Popa xenobioprosthesis in patients with advanced heart failure.* *Tex Heart Inst J* 1992; 19:88-95.
69. McGrath LB, Chen C, Bailey BM, Fernandez J, Laub GW, Adkins MS. *Early and late phase events following bioprosthetic tricuspid valve replacement.* *J Card Surg.* 1992;7:245-53.
70. Scully HE, Armstrong CS. *Tricuspid valve replacement. Fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:1035-41.
71. Rizzoli G, De Perini L, Bottio T, Minutolo G, Thiene G, Casarotto D. *Prosthetic replacement of the tricuspid valve: biological or mechanical? Ann Thorac Surg.* 1998; 66(6 Suppl): S62-7.
72. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Junior SC, Carreras F, Girard SE, Arnaout S, Stainback RF, Thadhani R, Zoghbi WA. *Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry.* *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:77-84.
73. Connolly HM, Miller FA Jr, Taylor CL, Naessens JM, Seward JB, Tajik AJ. *Doppler hemodynamic profiles of 82 clinically and echocardiographically normal tricuspid valve prostheses.* *Circulation.* 1993; 88:2722-7.
74. Pye M, Weerasana N, Bain WH, Hutton I, Cobbe SM. *Doppler echocardiographic characteristics of normal and dysfunctioning prosthetic valves in the tricuspid and mitral position.* *Br Heart J.* 1990; 63:41-4.

## THE ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF ARTIFICIAL HEART VALVES A GUIDE FOR THE ECHOCARDIOGRAPHER

Adrian Ionescu MD, FRCP (Edin.), FESC 1, Bogdan A. Popescu MD, PhD, FESC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Morrison Cardiac Centre, Swansea, United Kingdom

<sup>2</sup>Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", Bucuresti, Romania

The increasing number of cardiac valve replacement operations coupled with the relative unfamiliarity of prosthetic valve appearance on echo, make this topic difficult for echographers outside tertiary centres. Moreover, unlike almost any other clinical setting, the assessment of the haemodynamically unstable patient with an artificial valve relies on a single diagnostic test (echocardiography, be it transthoracic or transoesophageal) for 'life and death' clinical decision-making.

### Classification of artificial valves

#### **Mechanical**

- Ball-in-cage (Starr Edwards, Smeloff Cutter)
- Single tilting disc (Bjork Shiley, Medtronic Hall)
- Bileaflet (St Jude, On-X)

#### **Biological**

- Xenografts (stented or stentless; porcine, bovine, pericardium)
- Homografts (aortic, mitral, composite)
- Autografts (Ross)

The surgical classification of prosthetic valve dysfunction (Edmunds et al 1996), useful as it may be for audit and epidemiological studies, carries little significance for the echocardiographer. We suggest an original scheme for approaching the patient with artificial valves from an echo perspective, based on a systematic approach, which emphasises the multi-modality approach (2D, Doppler, TOE) always required to answer clinical questions.

### Suggested framework for the echo assessment of artificial valves

Abnormal appearance	Haemodynamic abnormalities
<b>Rocking/dehiscence</b>	<b>Obstruction</b>
<b>Mobile echoes</b>	Permanent
Thrombus	Intermittent
Vegetations	<b>'Pseudo-obstruction'</b>
[Strands]	Small valve/mismatch
[Bubbles]	Stroke volume
Other	<b>Regurgitation</b>
<b>Immobile echoes</b>	'Physiological'
Pannus	Pathological
	Intraprosthetic
	Paraprosthetic

We illustrate our points with relevant examples from our own practice and from the literature, supported by an extensive an up-to-date set of references. We have given relatively more space to controversial topics such as strands on prosthetic valves and the issue of patient-prosthesis mis-match. We offer practical advice about caveats and difficulties associated with the echocardiography of artificial valves, and we conclude with a suggested checklist for the echocardiographer.

### Checklist for the echocardiographic assessment of prosthetic valves

#### *Information which should be available from the request form*

- Valve type and size
- Year of implantation
- BSA of patient (for indexing of valve areas)
- Reason for requesting the echo

#### *Questions which the echocardiogram should answer*

- What valve type is it?
- Is the valve well seated or does it 'rock'?
- Is the pattern of motion of the occluder normal?
- What are the peak and mean gradients?
- What is the effective valve area?
- Is there physiological regurgitation?
- Is there abnormal regurgitation? Is it intra- or paraprosthetic?
- Abnormal associated structures:
  - mobile
  - immobile

## APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ: FAȚA NEVĂZUTĂ A LUNII?

C. Jurcuț<sup>1</sup>, Denisa Predețeanu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Secția Medicală III, Spitalul Militar Central, București

<sup>2</sup>Clinica de Medicină Internă și Reumatologie "Sf. Maria"

Centrul de Cercetare în Patologia și Tratamentul Bolilor Sistemice Reumatismale

U.M.F. "Carol Davila" București

### Adresa de corespondență:

Dr. Denisa Predețeanu

Centrul de Cercetare în Patologia și Tratamentul Bolilor Sistemice Reumatismale

Clinica de Medicină Internă și Reumatologie "Sf. Maria"

U.M.F. "Carol Davila", București

B-dul Ion Mihalache, Nr. 37-39, Sector 1. cod 011172, București

Tel/Fax: +40 21 222 40 64

E-mail: [dprede@rdslink.ro](mailto:dprede@rdslink.ro)

### Rezumat

*Studiile epidemiologice recente au arătat că pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea bolii cardiovasculare (CV) în relație cu "ateroscleroza accelerată", care poate fi considerată actual ca una dintre manifestările extraarticulare ale suferinței. Mai mult, studiile terapeutice au adus în atenție statinele, medicamente larg utilizate în tratamentul dislipidemiilor, ca având efecte favorabile nu numai asupra parametrilor lipidici, dar și asupra evoluției bolii articulare.*

### Abstract

*Recent epidemiological studies have shown that patients with rheumatoid arthritis (RA) present a high risk for cardiovascular (CV) disease in connection with "accelerated atherosclerosis" which actually may be considered as one of the systemic effects of the disease. Moreover, therapeutic studies have focused on statins, largely used for the treatment of dyslipidemias, as having favorable effects not only for lipid control but also for the evolution of joint disease.*

### Introducere

Poliartrita reumatoidă (PR) este una dintre cele mai frecvente boli reumatice de tip inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Cu o patogenie autoimună, boala duce la deformări articulare invalidante, principalul scop al tratamentului fiind ameliorarea evoluției acestora. Au fost descrise numeroase manifestări sistemice, extraarticulare la pacienții cu PR. Aceste comorbidități (cardiovasculare, digestive, renale, boli limfoproliferative, osteoporoză, infecții etc.) determină invaliditate și duc la creșterea mortalității generale, fenomene implicate în scăderea dramatică a speranței de viață a acestor pacienți. Rata standardizată a mortalității (decesele observate raportate la decesele expectate) este de peste 2 la pacienții cu PR. Se consideră că pacienții cu PR decedază cu aproximativ 2,5 ani mai precoce decât populația generală în studiile efectuate în ambulator și cu până la 18 ani mai precoce în studiile efectuate la pacienții spitalizați 3,4. În acest context, s-a observat că pacienții cu PR prezintă o prevalență crescută a bolii cardiovasculare,

responsabilă de aproximativ 50% din cauzele de deces la pacienții cu PR 5. În sens larg, afectarea cardiovasculară semnifică prezența modificărilor funcționale sau morfologice la nivelul aparatului cardiovascular. În sens restrâns, cel mai frecvent utilizat în studiile ultimilor ani, aceasta semnifică boala cardiovasculară secundară modificărilor vasculare de tip aterosclerotic, cu diferitele teritorii de exprimare clinică (cardiac, cerebral, artere periferice). Trebuie precizat că, de obicei, determinările vasculare inflamatorii de tip vasculitic, posibile în evoluția bolii, nu sunt incluse în această ultimă categorie. Astfel, la pacienții cu PR, au fost descrise afectări ale valvelor cardiace, ale miocardului și pericardului, boală cardiacă ischemică (angina stabilă), infarct miocardic, accident vascular cerebral, prezența de noduli reumatoizi la nivel cardiac, hipertensiune pulmonară, anomalii ecocardiografice, tulburări de ritm etc. 6. Totodată, se consideră că acești pacienți au un risc crescut pentru apariția insuficienței cardiace 7. Mai mult, se consideră că prezența PR este un factor de risc independent pentru boala coronariană multivasculară 8. Astfel, evaluarea prezenței PR ar fi utilă și cardiologilor în stratificarea riscului cardiovascular. Similar, a fost



descrișă la pacienții cu PR creșterea grosimii intima-media (indice al aterosclerozei subclinice generalizate), evaluată la diferite nivele vasculare (carotidian, femural), asociată cu o durată crescută de evoluție a bolii și cu un grad de activitate importantă 9.

Se consideră că excesul de risc cardiovascular în PR poate fi atribuit procesului de "ateroscleroză accelerată", concept relativ nou, pe care mulți autori tind actualmente să o considere o manifestare extraarticulară a bolii și care duce în final la apariția bolii cardiovasculare clinic manifeste în diferite teritorii vasculare 10. Mai mult, există studii care arată că excesul de risc cardiovascular din PR precede diagnosticul pozitiv de boală conform criteriilor standard de diagnostic clinic - American College of Rheumatology (ACR). Boala cardiovasculară se poate manifesta ca moarte subită chiar la pacienții cu PR precoce, acesta impunând o monitorizare activă din punct de vedere cardiovascular și o corectă stratificare a riscului, chiar de la debutul bolii reumatice 11,12. Totodată, datorită magnitudinii problemei, recent au apărut și recomandări practice referitoare la afectarea cardiovasculară la pacienții cu PR 13.

### Rolul factorilor de risc în excesul de risc cardiovascular din poliartrita reumatoidă

Este bine cunoscut actualmente rolul factorilor de risc tradiționali (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia, obezitatea, fumatul) în inducerea aterosclerozei în populația generală, astfel că, inițial, studiile referitoare la riscul cardiovascular la pacienții cu PR au încercat să evalueze rolul acestora și la această grupă de pacienți. Totuși, majoritatea studiilor nu au reușit să demonstreze impactul acestor factori de risc la pacienții cu poliartrită reumatoidă, prevalența lor fiind similară populației generale.

Astfel, actualmente se discută despre identificarea unor noi factori de risc non-tradiționali implicați în inducerea „aterosclerozei accelerate” care caracterizează boala. Identificarea acestora la pacienții cu PR a evoluat în paralel cu studiile efectuate în populația generală, la care, în ultimii ani, s-a încercat descrierea de noi factori de risc cardiovascular (proteina C-reactivă, interleukina-6, TNF-alfa, disfuncția endotelială, homocisteina, statusul protrombotic etc), utili în procesul de ameliorare a stratificării riscului cardiovascular. Importanța factorilor de risc tradiționali și non-tradiționali pentru ateroscleroza din PR rezidă din faptul că prezența lor cumulativă poate crește riscul aterosclerozei și al comorbidității cardiovasculare în PR (Tabel 1).

FACTORI TRADIȚIONALI	FACTORI NON-TRADIȚIONALI
<b>Demografici:</b> vîrstă, sex <b>Stil de viață:</b> fumat, consum de alcool, sedentarism <b>Metaboli:</b> Hipertensiune arterială Diabet zaharat Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie Index de masă corporală crescut Circumferința taliei crescute	<b>Inflamatori:</b> PCR, fibrinogen, TNF $\alpha$ , IL-6 Hiperhomocisteinemia Disfuncția endotelială Moleculele de adeziune Insulinorezistență <b>Statusul protrombotic:</b> indicii activării plachetare (MPV, PDW) <b>Medicamente:</b> metotrexat, glucocorticoizi, inhibitorii specifici COX-2 <b>Caracteristici ale PR:</b> Durată de evoluție > 10ani Grad de activitate (DAS28 > 4) Factor reumatoid Manifestări extraarticulare

**Tabel 1.** Factori de risc tradiționali și non-tradiționali în PR, posibil implicați în determinarea apariției leziunilor aterosclerotice și a bolii cardiovasculare clinic manifeste.

Actual, în populația generală, importanța mecanismelor inflamatorii (inductorii inflamației, celulele efectoare și mediatorii implicați) în geneza leziunilor aterosclerotice a fost bine documentată. Astfel că, încă de la primele studii efectuate la pacienții cu PR, a apărut ca extrem de atractivă ipoteza implicării factorilor inflamatori în inducerea excesului de risc cardiovascular 14,15.

Proteina C-reactivă (PCR) este un marker important al inflamației nespecifice, fiind bine cunoscut faptul că există o corelație pozitivă între nivelul seric al PCR și activitatea PR. Studiile efectuate în populația generală au arătat cu mare acuratețe rolul puternic predictiv al nivelurilor de PCR pentru riscul cardiovascular, dozarea în practica clinică, pentru stratificarea riscului cardiovascular, fiind indicată actual în anumite circumstanțe. Mai mult, studiile de biologie moleculară au arătat că PCR nu este doar un marker al riscului cardiovascular, ci și un factor implicat activ în procesele de generare și de instabilitate de la nivelul plăcii de aterom 38. Trebuie menționat că, la pacienții cu PR, sunt prezente niveluri foarte mari ale PCR, mult mai ridicate decât cele întâlnite la pacienții din populația generală atunci când se evaluează riscul cardiovascular. Astfel, pe de o parte, rolul acesteia ca factor activ în procesele fiziopatologice generatoare de ateroscleroză ar putea fi mai important comparativ cu populația generală. Pe de altă parte, algoritmi actuali de stratificare a riscului cardiovascular nu utilizează astfel de valori crescute ale PCR, fiind necesare studii prospective care să evalueze riscul cardiovascular indus de valorile crescute ale PCR la pacienții cu PR.

Hiperfibrinogenemia care caracterizează, de asemenea, sindromul inflamator nespecific din PR are efect procoagulant și ar putea fi unul dintre determinanții riscului cardiovascular crescut la acești pacienți. Valorile fibrinogenului sunt crescute semnificativ statistic la pacienții cu PR și boala cardiovasculară comparativ cu pacienții cu PR fără boala cardiovasculară 16. De

asemenea, valorile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt crescute la pacienții cu PR și boală cardiovasculară, fapt ce reflectă un status inflamator mai important la acești pacienți 16. Trebuie menționat că atât nivelurile crescute ale fibrinogenului cât și ale VSH au fost demonstrate în studii longitudinale efectuate în populația generală ca fiind predictorii ai apariției bolii cardiovasculare 17,18.

Citokinele proinflamatoare (TNF-alfa, IL-6 etc.), implicate major în imunopatogenia PR, pot fi considerate, de asemenea, factori de risc non-tradiționali ai "aterosclerozei accelerate" care caracterizează această suferință. Astfel, este bine cunoscut că TNF-alfa, prin creșterea expresiei membranare a moleculelor de adeziune, prin disfuncție endotelială și chiar prin insulinorezistență, ar putea fi implicat în inducerea aterosclerozei la pacienții cu PR 19,20. S-a demonstrat că funcția endotelială s-a îmbunătățit semnificativ la pacienții cu PR după administrare de agenți biologici anti-TNF-alfa cum este infliximabul 21. De asemenea, IL-6, citokină cu nivele crescute la pacienții cu PR, implicată în multiple căi patogenice generatoare de ateroscleroză, ar putea fi un determinant al riscului cardiovascular în PR 6. Reducerea valorilor IL-6, prin tratamentul PR, se asociază cu reducerea indicilor de activare endotelială, cu posibil efect antiaterogen 22. Hiperhomocisteinemia este un alt factor de risc non-tradițional al "aterosclerozei accelerate" din PR. La pacienții cu PR au fost raportate niveluri crescute ale homocisteinei 23, în special la pacienții care prezintă concomitent și istoric de boală cardiovasculară. Prin efectele pe metabolismul lipidic, disfuncție endotelială și generarea unui status protrombotic, homocisteina este un factor important de risc la pacienții cu PR.

Tratamentul cu metotrexat induce creșteri ale nivelurilor homocisteinei, dar efectele acestui tratament din punct de vedere al riscului cardiovascular necesită studii suplimentare. Sunt studii care arată efecte benefice ale metotrexatului asupra riscului cardiovascular la pacienții cu PR 24 și efecte de reducere a concentrațiilor de PCR 25. Totodată, sunt necesare studii care să demonstreze impactul suplimentării cu acid folic la pacienții tratați cu metotrexat, nu numai din punct de vedere al reducerii valorilor homocisteinei (efect de altfel demonstrat), dar și asupra riscului cardiovascular. Moleculele de adeziune solubile (sICAM-1, sVCAM-1) prezintă valori crescute la pacienții cu PR și ar putea fi implicate în inducerea riscului cardiovascular suplimentar 26,27.

Disfuncția endotelială, actual considerată ca modificare primordială funcțională în apariția leziunilor aterosclerotice, prezentă la pacienții cu PR încă din stadii incipiente de evoluție a bolii 28, este probabil unul dintre elementele cheie în determinarea riscului cardiovascular crescut. Valorile IL-6, titrul factorului reumatoid și rata filtratului glomerular au fost raportați ca fiind predictorii independenți ai disfuncției

endoteliale la pacienții cu PR 27.

Medicamentele utilizate în tratamentul PR pot crește riscul cardiovascular. Tratamentul cu metotrexat, considerat ca fiind "standardul de aur în tratamentul PR", ar putea fi implicat în modularea riscului cardiovascular, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a determina balanța dintre efectele benefice și cele defavorabile. Glucocorticoizii, prin inducerea hipertensiunii arteriale și prin tulburările de glicoreglare și ale metabolismului lipidic pe care le pot genera, pot de asemenea fi implicați în creșterea riscului cardiovascular din PR și este recomandată utilizarea dozelor minime posibile 13. Tratamentul cu AINS de tip "COX2 specifice", prin scăderea producției de prostaglandină E2 și I2, fără inhibiția producției de tromboxan A2 (vasoconstrictor și proagregant) are un efect similar. Riscul cardiovascular, în special de apariție a infarctului miocardic acut, al AINS nespecific este încă un subiect în discuție și necesită studii suplimentare 29. O atenție specială, din punct de vedere al gastrotoxicității, necesită asocierea de AINS și aspirină în dozele uzuale utilizate în cardiologie și, în funcție de riscul individual, ar trebui limitată durata co-tratamentului și utilizarea de medicație gastroprotectoare. Cu toate că au fost raportate efecte benefice ale medicației anti-citokinice (în special infliximab) asupra funcției endoteliale, sunt necesare studii ample care să evalueze efectele asupra mortalității generale și a celei cardiovasculare în special. Un studiu recent a arătat că tratamentul anti-TNF-alfa s-a asociat cu creșterea valorilor colesterolului total și ale HDL-colesterolului 30. Totuși, valorile LDL-colesterolului și ale raportului colesterol total / HDL-colesterol, puternici factori de risc aterogen, nu au fost modificate de tratamentul cu infliximab la pacienții cu PR și spondilită ankilozantă 31. Efectele tratamentului anti-TNF-alfa în ceea ce privește parametrii lipidici și impactul asupra riscului cardiovascular global al acestei creșteri trebuie evaluat în studii noi.

Acest model de interrelație dintre PR și boala cardiovasculară, în care inflamația joacă un rol important, aduce în discuție reducerea riscului cardiovascular din PR prin supresia inflamației sistemice, atât prin medicație remitivă - disease modifying arthritis rheumatoid drugs (DMARDs) - sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu acțiune majoră pe sinovita reumatoidă, cât și prin statine, cu efect major pe scăderea nivelului de lipide proaterogene și minor pe activitatea bolii prin efectele lor pleiotropice bine cunoscute (Figura 1).<sup>32</sup> Caracteristicile clinice ale PR (vechimea bolii, activitatea clinico-biologică a suferinței, titrurile crescute de factor reumatoid, precum și existența altor manifestări extraarticulare) au, de asemenea, valoare majoră în inducerea comorbidității cardiovasculare din PR 11,14,33.



**Figura 1.** Interrelații potențiale între inflamația sistemică și ateroscleroză, boala cardiacă ischemică și potențiale modalități terapeutice (modificat după McInnes și col., 2004 32 și Sattar și col., 2003 14).

## Metode de evaluare a riscului cardiovascular din PR

În general, stratificarea clinică a riscului cardiovascular la pacienții cu PR ar trebui să utilizeze algoritmi similari populației generale. Utilizarea examenului clinic, evaluarea istoricului personal și familial de boli cardiovasculare și de fumat, dozarea parametrilor de laborator specifici (glicemie, bilanț lipidic etc), evaluarea indicilor obezității, inclusiv ai obezității abdominale, ar trebui efectuate încă de la stabilirea diagnosticului de PR. Totodată, ar trebui utilizate scorurile standard de risc cardiovascular (scorul Framingham, sistemul SCORE). În laboratoarele performante și, actual mai ales în scop de cercetare, ar putea fi utilizate și alte metode de evaluare a determinărilor cardiovasculare la acești pacienți (Tabel 2).

OBIECTIVE	METODE
Evaluarea disfuncției endoteliale	VCAM-1, ICAM-1, E și P-selectina, vasodilatația mediată de flux, factor von Willebrand PCR, VSH
Evaluarea inflamației sistemice	Fibrinogen, inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1), MPV (mean platelet volume), PDW (platelet distribution width)
Evaluarea statusului procoagulant	Ultrasonografia carotidiană (grosimea intima-media)
Evaluarea aterosclerozei precoce	Rigiditatea arterială prin pulse-wave analysis (PWA)
Evaluarea bolii aterosclerotice (placa de aterosclerose)	Metode angiografice (coronarografia, arteriografia)
Evaluarea bolii coronariene ischemice	Ultrasonografie intravasculară
Alți indicatori de boala cardiovasculară	Electrocardiograma standard (repaus și în timpul durerii)
	Teste de stress (de preferat ecografice sau scintigrafice cu modulare farmacologică, testul de efort fiind indicat în funcție de gradul de toleranță fizică)
	Ecografia cardiacă (standard, dobutamină)
	Rezonanța magnetică TC multislice
	Evaluarea prezenței anevrismelor aortice
	Indicele gleznă-braț

**Tabel 2.** Metode de evaluare a determinărilor și riscului cardiovascular din PR.

## Beneficiile potențiale ale tratamentului cu statine în scăderea riscului cardiovascular la pacienții cu PR

Studii ample, efectuate atât în prevenția primară, cât și cea secundară a bolii cardiovasculare au impus statinele (inhibitori de hidroximetilglutaril-coenzima A - HMG-CoA - reductază) ca unealtă terapeutică indispensabilă reducerii riscului cardiovascular în populația generală.

Efectele imunomodulatoare (pleiotropice) ale statinelor Există actualmente multiple studii de biologie moleculară care arată că, alături de efectele de modulare a metabolismului lipidic (scăderea colesterolului, scăderea LDL-colesterolului și creșterea HDL-colesterolului, scăderea trigliceridelor), statinele au multiple efecte imunomodulatoare, în special antiinflamatoare (Tabel 3).

TIP CELULAR	EFECT IMUNOMODULATOR
Cellula endotelială	Scăderea expresiei moleculelor de adeziune (E-selectina, ICAM-1 etc.) Creșterea producției de NOS Inhibiția producției de PAI-1 Reducerea disponibilității factorului von Willebrand
Monocit/Macrofag	Scăderea expresiei moleculelor HLA de clasa a II-a Inhibiția activării prin LDL-Ox Reducerea formării de celule spumoase (placa de aterosclerose) Scăderea expresiei/producției de MMP Scăderea producției locale de citokine Reducerea recrutării de macrofage
Cellula T	Inhibiția interacțiunii Macrofag/Cellula T Inhibiția activării/proliferării celulei T Inhibiția răspunsului celular de tip Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF) etc.
PMN	Reducerea generării de radicali de oxygen Reducerea activării PMN
Cellule musculare netede	Inhibiția migrării/proliferării celulare
Plachete	Reduc activarea plachetară

## Beneficiile potențiale ale statinelor în PR

PR se asociază cu o creștere importantă de morbiditate și mortalitate prin boli cardiovasculare răspunzătoare de exces de mortalitate la acești pacienți. De aceea, tratamentul optim în PR trebuie să aibă în vedere nu numai obiectivele bine cunoscute ale tratamentului (supresia inflamației, scăderea progresiei leziunilor distructive osteo-articulare, îmbunătățirea funcției musculo-articulare, ameliorarea calității vieții) ci și reducerea excesului de risc cardiovascular. Similitudinile patogenice dintre PR și ateroscleroză 34 - în care intervin celule și mediatori ai inflamației care în final duc la distrucția osteo-articulară, respectiv instabilitatea plăcii de aterosclerose - au adus în atenția cercetătorilor identificarea de intervenții terapeutice comune pentru PR și ateroscleroză. În acest context,



statinele, prin acțiunea lor duală pe modularea metabolismului lipidic și efecte imunomodulatoare, își pot găsi utilitatea practică la pacienții cu PR atât pentru reducerea riscului cardiovascular dar și, cum au demonstrat studii recente, în ameliorarea bolii osteo-articulare propriu-zise.

Recent s-au propus variate mecanisme potențial benefice ale statinelor în PR. Prin efectele imunomodulatoare, statinele scad inflamația sistemică, intervenind și la nivelul sinovitei reumatoide, cu scăderea producției locale și sistemice de citokine și scăderea mediatorilor inflamației care sunt și potențiali factori de risc cardiovascular (PCR, fibrinogen, ICAM-1 etc.). Astfel, prin efectele de control al bolii, dar și de reducere a riscului cardiovascular, statinele ar putea fi folosite la pacienții cu PR alături de medicația remisivă sau terapia biologică 32. Rolul statinelor ca medicație singulară în PR nu a fost evaluat încă.

În studiul TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis), studiu dublu-orb, randomizat și placebo-controlat, tratamentul cu atorvastatin (40mg/zi) a suprasat scorul de activitate al bolii, a redus valorile PCR și VSH și a redus numărul de articulații tumefiate la pacienți cu PR și formă activă de boală aflați în tratament remisiv 35. Deși amploarea modificărilor a fost modestă, reducerea semnificativă a scorului de activitate al bolii (DAS28) a oferit prima indicație clinică că anumite efecte metabolice și imunomodulatoare mediate de statine ar putea fi utile în tratamentul PR 35. Într-un alt studiu, efectuat la 29 de pacienți cu PR, tratamentul cu atorvastatin (20mg/zi) la pacienții cu PR a scăzut semnificativ rigiditatea arterială, odată cu reducerea valorilor parametrilor lipidici. Totuși, acest studiu nu a raportat reducerea VSH, PCR, DAS28, astfel că rolul statinelor în tratamentul propriu-zis al PR rămâne de stabilit prin studii suplimentare la grupuri mai mari de pacienți, eventual și cu alte statine sau cu doze mai mari 36.

Până la apariția unor studii concludente, recomandările recente referitoare la riscul cardiovascular la pacienții cu PR recomandă utilizarea statinelor doar atunci când nivelurile colesterolului o impun, utilizându-se ca ținte terapeutice valorile din recomandările utilizate actual în tratamentul hipolipemiant 13.

## Concluzii

1. PR se asociază cu un exces de risc cardiovascular, implicat în creșterea morbidității și mortalității care caracterizează suferința.
2. Baza patogenică a excesului de risc cardiovascular din PR este reprezentată de "ateroscleroza accelerată", considerată actual ca o manifestare extraarticulară a bolii.
3. Factorii de risc non-tradiționali (mediatorii inflamației, hiperhomocisteinemia, medicamentele utilizate și caracteristicile bolii) au valoare proaterogenică majoră.
4. Investigații paraclinice suplimentare (noninvazive și

invazive) sunt necesare pentru evaluarea riscului și a determinărilor cardiovasculare la pacienții cu PR.

5. Tratamentul cu statine, prin efectul lor metabolic și imunomodulator, este eficient pentru ambele suferințe, dar sunt necesare studii suplimentare pentru confirmare și pentru recomandări clinice precise.

## Bibliografie:

1. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17(5):729-752.
2. Wolfe F, Mitchel D, Sibley J et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
3. Pasceri V, Yeh ETH, A Tale o two diseases – atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;23:2124-2126.
4. Mutru O, Lasko M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985;290:1797-1799.
5. Prior P, Symmons DPM, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1984;23:92-99.
6. Jurcut C, Jurcut R, Tanasescu C. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach. *Rom J Intern Med* 2004;42:659-669.
7. Gabriel S, Crowson C, O'Fallon M. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-2479.
8. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R984-991.
9. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1487-1497.
10. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
11. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson SC, Ballman VC, Eherine G. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-411.
12. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(3):289-297.
13. Pham T, Gossec L, Constantin A et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379-387.
14. Sattar N, McCarrey, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
15. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune disease and atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:331-337.
16. Jurcut C, Jurcut R, Blaj S, Tanasescu C. Inflamația și activarea plachetară la pacienții cu poliartrita reumatoidă: posibili determinanți ai riscului cardiovascular crescut. Al 44-lea Congres National de Cardiologie, 21-24 septembrie 2005.

Abstract book.

17. Chambless LE, Folsom AR, Davis V et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.
18. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2000;21:1614-1620.
19. Blake GJ, Ridker PM. Tumour necrosis factor-alpha, inflammatory biomarkers, and atherogenesis. *Eur Heart J* 2002;23:345-347.
20. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type-2 diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000;6:212-217.
21. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-2187.
22. Dessein PH, Joffe BI. Suppression of circulating interleukin-6 concentrations is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):115-117.
23. Cisternas M, Gutierrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1619-1622.
24. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
25. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002;4(6):R12.
26. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:804-809.
27. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R634-643.
28. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003;170:177-180.
29. Bhatt DL. NSAIDs and the risk of myocardial infarction: do they help or harm? *Eur Heart J* 2006;27:1653-1636.
30. Serio B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:414-419.
31. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(5):921-923.
32. McInnes IB, McCarey DW, Sattar N. Do statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? *Ann Rheum Dis* 2004;63:1535-1537.
33. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:286-292.
34. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
35. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA: a double blind randomised placebo-controlled trial). *Lancet* 2004;363:2015-2021.
36. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571-1575.
37. Kausik RK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-1433.
38. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.

## POLIARTRITA REUMATOIDĂ CU MANIFESTĂRI VASCULITICE

*Cristina Enache, C-T Mitulescu, Daniela Opris, Luminița Vărzaru, Andreea Filote, Cristina Pop, Mariana Braicu, Daniela Opris, Denisa Predețeanu*  
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, "Sf. Maria"  
Centrul de Cercetare în Patologia și Tratamentul Bolilor Sistemice Reumatismale  
U.M.F. "Carol Davila" București

### *Adresa de corespondență:*

*Dr. Denisa Predețeanu*  
Centrul de Cercetare în Patologia și Tratamentul Bolilor Sistemice Reumatismale  
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie "Sf. Maria"  
U.M.F. "Carol Davila", București  
B-dul Ion Mihalache, Nr. 37-39, Sector 1. cod 011172, București  
Tel/Fax: +40 21 222 40 64  
E-mail: [dpredef@rdslink.ro](mailto:dpredef@rdslink.ro)

### Rezumat

*Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatoare cronică cu etiologie necunoscută și patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluție deformantă și distructivă asociată cu manifestări sistemice multiple.*

*Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 68 ani diagnosticată în urmă cu 6 ani cu PR seropozitivă și care, în contextul unei activări clinice și imunobiologice a bolii, prezintă vasculită necrotică la nivelul falangei distale a degetului al III-lea de la mâna stângă.*

*Se discută diagnosticul diferențial al vasculitei necrotice și tratamentul corespunzător al acestei leziuni. Ciclofosfamida este eficientă în vasculita reumatoidă, dar ea se poate asocia cu multe reacții adverse, unele dintre ele fiind amenințătoare de viață.*

**Cuvinte-cheie:** *poliartrita reumatoidă, vasculita reumatoidă, ciclofosfamida*

### Abstract

*Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease with unknown etiology and autoimmune pathogeny characterized by an arthropathy with a deforming and destructive course in conjunction with many systemic manifestations.*

*We have presented the case of a 68 years old age who has been diagnosed 6 years ago with seropositive RA and who have presented, in the context of a clinic and immuno-biologic activity of the disease, necrotic vasculitis of distal phalange of the 3rd finger of left hand.*

*We have discussed the differential diagnosis of necrotic vasculitis and the proper treatment of this lesion. Cyclophosphamide is effective in rheumatoid vasculitis, but it may associate with many side effects, some of them being life-threatening.*

**Key-words:** *rheumatoid arthritis, rheumatoid vasculitis, cyclophosphamide.*

Pacienta F.F. în vârstă de 68 ani, pensionară, se internează în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic "Sf. Maria" pentru vasculită necrotică a degetului al III-lea de la mâna stângă, asociată cu dureri cu caracter inflamator la nivelul articulațiilor radiocubito-carpene și interfalangiene proximale ale mâinilor, bilateral, însoțite de tumefacții și impotență funcțională marcată. Simptomatologia algică reumatică s-a accentuat în

ultimele 2 săptămâni pe fondul unor dureri articulare generalizate de intensitate moderată, iar în urmă cu 4-5 zile pacienta a observat apariția bruscă a unei leziuni eritemato-cianotice la nivelul pulpei degetului, intens dureroasă și asociată cu marcată tendință de extindere, ceea ce a determinat internarea de urgență. Din antecedentele personale patologice ale pacientei reținem că ea a fost diagnosticată în urmă cu 6 ani cu PR seropozitivă, diagnostic stabilit în clinică pe baza



criteriilor American College of Rheumatology (ACR), și a urmat variate tratamente remisive (săruri de aur, salazopirină, metotrexat), actualmente fiind în tratament cu leflunomid (Arava) și corticoterapie în doză mică. Evoluția bolii în timp a fost favorabilă cu ameliorare clinică evidentă, dar cu persistența afectării genunchiului drept prin sinovită proliferativă infiltrativă, motiv pentru care în urmă cu 5 ani s-a practicat sinovectomie totală și protezare articulară secundară cu îmbunătățire funcțională evidentă prin ameliorarea mersului și a menținerii poziției ortostatice. În urmă cu 3 ani, pe baza unor dureri dorso-lombare intense asociate cu scăderea în înălțime de aproximativ 3 cm, pacienta a fost diagnosticată cu osteoporoză algică pentru care urmează tratament cu alendronat (Fosamax), calciu și vitamina D. De menționat, că antecedentele heredo-colaterale sunt nesemnificative pentru patologia actuală. Examenul clinic obiectiv la internare a evidențiat o pacientă normoponderală, cu stare generală alterată, astenică și somnolentă, subfebrilă (F=37,80C), cu discretă cifoză dorsală, cu ușoară deviere cubitală a degetelor bilateral, cu tumefacții importante la nivelul articulațiilor radiocubito-carpie și interfalangiene proximale ale mâinilor bilateral, asociate cu noduli reumatoizi la nivelul coatelor bilateral și atrofii importante ale mușchilor interosoși. La nivelul falangei terminale a degetului al III-lea de la mâna stângă se decelează o zonă necrotică cu diametre de aproximativ 1,2/0,8 cm, net delimitată și având aspect tipic de infarct digital (Figura 1).



**Figura 1.** Vasculită necrotică a falangei terminale (în evoluție)

În rest, examenul clinic pe aparate și sisteme este în limite normale. TA=140/80mm/Hg, AV=68b/min ritmic.

Investigațiile biologice evidențiază un important sindrom inflamator nespecific (leucocitoză, trombocitoză, creșterea VSH-ului, hiperfibrinogenemie, nivele crescute ale proteinei C reactive) în concordanță cu sindromul inflamator clinic articular, iar investigațiile imunologice arată titruri foarte mari ale factorului reumatoid (FR) în asociere cu nivele scăzute ale fracției C3 a complementului seric (C3) și creșteri ale nivelului complexelor imune circulante (CIC) (Tabel 1).

TEST	REZULTAT	VALORI NORMALE
Nr. Leucocite	11,5	
Hemoglobina	11,8	
Nr. Trombocite	Nr. Trombocite	
VSH	VSH	
Glicemie	Glicemie	
Uree	Uree	
AST	AST	
ALT	ALT	
Fibrinogen	Fibrinogen	
Proteină C reactivă		
Factor reumatoid	Factor reumatoid	
C3	C3	
Complexe imune circulante	Complexe imune circulante	

**Tabel 1.** Investigații biologice la internare (hematologice, biochimice, imunologice)

De menționat că alte investigații paraclinice (colesterol, LDL-colesterol, trigliceride) au fost în limite normale. Radiografia de mâini arată carpită erozivă bilaterală și pensări ale spațiilor articulare ale articulațiilor metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale, iar radiografia de genunchi confirmă existența protezei metalice la nivelul genunchiului drept și semne de gonartroză la nivelul genunchiului stâng (Figura 2, Figura 3).

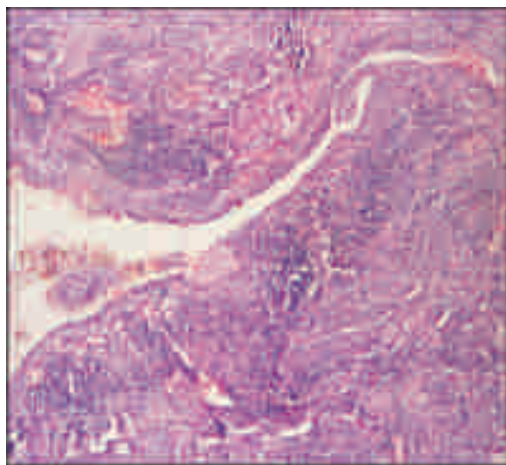


**Figura 2.** Radiografie mâini (carpită erozivă a mâinilor bilateral)



**Figura 3.** Radiografie de genunchi (proteză metalică, gonartroză)

Radiografia de coloană dorso-lombară în incidență de profil arată transparență vertebrală crescută cu menținerea integrității platourilor vertebrale, cu accentuarea traveelor verticale și diminuarea importanță a celor transversale cu aspect clasic de vertebre osteoporotice (vertebra "în ramă de tablou"). Examenul histopatologic al sinovialei recoltate cu ocazia artroplastiei genunchiului drept evidențiază elementele caracteristice ale sinovialei reumatoide: infiltrat inflamator limfo-plasmocitar difuz și nodular, neoangiogenează, colagenizare (**Figura 4**)



**Figura 4.** Examenul histopatologic al sinovialei (MO)

Investigația masei osoase prin tehnica absorbtimetriei duale cu raze X (DXA) arată la nivelul coloanei lombare (L1-L4) un scor T= -4,5 DS.

De menționat că alte investigații paraclinice (ecografie abdominală, ecografie cardiacă etc.) nu au evidențiat modificări patologice în relație cu boala actuală și au fost în limitele vârstei.

Pentru stabilirea activității PR am utilizat disease activity score (DAS) a cărui valoare crescută ne-a confirmat că actualmente boala este în puseu de activitate intensă (DAS28=5,47).

Astfel, pe baza anamnezei, a examenului clinic obiectiv și a investigațiilor paraclinice am stabilit următorul diagnostic pozitiv: PR seropozitivă intens activă cu vasculită necrotică secundară a falangei terminale a degetului al III-lea al mâinii stângi, osteoporoză algică predominant trabeculară cu mecanisme patogenice multiple, proteză metalică a genunchiului drept pentru sinovită proliferativ-infiltrativă, gonartroză posibil secundară a genunchiului stâng.

### Diagnostic diferențial al vasculitei necrotice

Diagnosticul diferențial impune excluderea altor suferințe care se pot manifesta prin leziune vasculitică

necrotică:

- ✓ alte vasculite necrotice secundare altor boli ale țesutului vasculo-conjunctiv (lupus eritematos sistemic, sclerodermie), infecții (virusul hepatitic B, virusul hepatitic C, citomegalovirus etc), medicamente (efedrină, cocaină etc.), neoplazii sunt ușor de exclus pe baza anamnezei și a examenului clinic.
- ✓ vasculite necrotice primitive cum sunt granulomatoza Wegener și poliangiita microscopică sunt eliminate prin lipsa altor afectări viscerale (plămân, rinichi), iar poliarterita nodoasă este exclusă prin absența implicării altor organe și sisteme (nervi periferici, rinichi, tub digestiv, etc)
- ✓ aterotromboza arterei digitale este exclusă prin absența altor stigmatice clinice ale ateromatozei și a modificărilor metabolismului lipidic, în ciuda vârstei pacientei
- ✓ embolia prin colesterol se manifestă foarte frecvent prin infarct digital, dar antecedentele de PR care în momentul dezvoltării vasculitei este foarte activă susțin diagnosticul de vasculită reumatoidă

În cursul spitalizării pacienta a primit ca tratament puls terapie i.v. cu ciclofosamidă în doză de 1 000 mg/m<sup>2</sup> (200 mg/zi 5 zile consecutiv) asociat cu metil prednisolon în doză de 1250 mg (250 mg/zi 5 zile consecutiv), heparină cu greutate moleculară mică, antibiotice, vasodilatatoare, tratament local. Totodată s-a continuat tratamentul osteoporozei (Fosamax, calciu, vitamina D). A fost externată după aproximativ 14 zile cu indicația de a continua tratamentul anterior pentru PR (Arava, prednisolon) și de a se prezenta la 6 săptămâni pentru o nouă cură de Ciclofosamidă. După 3 cure de Ciclofosamidă evoluția bolii a fost favorabilă, cu ameliorarea evidentă a leziunii vasculitice necrotice a falangei terminale și pseudonormalizarea investigațiilor paraclinice, în ciuda persistenței titrului crescut de factor reumatoid (**Figura 5**).



**Figura 5.** Vasculită necrotică a falangei terminale (în remisiune)

Înainte administrării celei de a 4-a cure de Ciclofosamidă pacienta este adusă de familie la camera de gardă și

internată de urgență pentru dureri intense și tumefacție la nivelul obrazului stâng, asociată cu febră (F=39,5 C), transpirații profuze, stare generală alterată, pe fondul unei evoluții favorabile a suferinței reumatice de bază. Investigațiile paraclinice efectuate de urgență arată un intens sindrom inflamator nespecific cu leucocitoză importantă (>14 000/mm<sup>3</sup>) și creșterea importantă a VSH/ului (90 mm/1 oră). Examenul ORL ridică suspiciunea de abces maseterin stâng și pacienta este trimisă într-o clinică de specialitate pentru tratament adecvat. Este internată într-o clinică de chirurgie buco-maxilo-facială care stabilește diagnosticul de abces maseterin fuzat în spațiul bucal și în regiunea ramului și unghiului mandibulei pe partea stângă. Se efectuează incizia și evacuarea colecției purulente, toaleta plăgii și lavaj cu antiseptice. Se administrează antibiotice, antiinflamatoare și antialgice. Evoluția este lent favorabilă pe fondul bolii cronice de bază (PR) și a tratamentului imunodeprimant (corticoterapie, imunosupresoare).

## Discuții

PR este o boală inflamatoare cronică cu etiologie necunoscută și patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluție deformantă și distructivă asociată cu manifestări sistemice multiple.

Dintre manifestările extraarticulare ale PR, vasculita reumatoidă este una dintre cele mai severe, ea putând fi implicată în inducerea unor complicații majore. Vasculita reumatoidă afectează 1% dintre pacienții cu PR, ea apărând mai ales în formele de boală active și intens distructive<sup>1</sup>. Vasculita reumatoidă se prezintă cu manifestări clinice variate, cea mai frecventă formă de prezentare fiind cea de infarct digital prin afectarea arterelor digitale ale mâinilor sau picioarelor. Alte forme de prezentare sunt: ulcerul cutanat retromaleolar, purpura palpabilă și neuropatia periferică secundară vasculitei de *vasa nervorum*. Prin implicarea arterelor viscerale din teritorii variate (cardiac, pulmonar, renal hepatic etc.) apar manifestări diferite în funcție de organul afectat<sup>2</sup>.

Din punct de vedere histologic, vasculita reumatoidă este o panarterită care afectează arterele mici și medii; afectarea arterelor mici produce ischemii digitale cu prognostic relativ bun, pe când afectarea arterelor mari poate induce infarcte digitale sau poate implica orice organ visceral cu complicații amenințătoare de viață<sup>3</sup>.

Mecanismul patogenetic de inducere al vasculitei reumatoidă nu este cunoscut, dar complexe imune circulante par a avea rolul cel mai important<sup>4</sup>.

Vasculita apare în formele severe și intens erozive de boală, care asociază și alte manifestări extraarticulare, cele mai frecvente fiind nodulii reumatoizi și sclerita. Pacienții cu PR asociată cu vasculită reumatoidă au frecvent titruri crescute de FR; spre deosebire de majoritatea pacienților cu PR care au valori normale sau chiar crescute ale complementului seric, cei cu vasculită reumatoidă prezintă complementul seric scăzut și au complexe imune circulante prezente<sup>5</sup>. Tratamentul standardizat al vasculitei reumatoidă a modificat favorabil prognosticul suferinței. El este diferențiat în funcție de forma clinică de boală. Pacienții cu ischemii cutanate limitate beneficiază de corticoterapie în doză medie, eventual asociată cu antibiotice pentru prevenția infecțiilor cutanate secundare. Existența ulcerelor

digitale necrotice, precum și afectarea diverselor viscere impun tratamentul cortizonic, cel mai frecvent cu prednison în doze de la 40 mg/zi la 120 mg/zi, asociat tratamentului imunosupresor cu ciclofosamidă administrată în pulsuri i.v. în doze de 750 până la 1000 mg/m<sup>2</sup>. Între pulsurile cu ciclofosamidă acești pacienți pot beneficia, sub o atentă monitorizare hematologică, de tratament cu azathioprină per os în doză de 1,5-2,5 mg/kg/zi. Formele rezistente la terapia imunosupresoare asociată corticoterapiei pot beneficia de alte intervenții neconvenționale cum este plasmafereza<sup>6</sup>.

Recent s-a arătat că terapia biologică anti-TNF $\alpha$  (influximab, adalimumab, etanercept), prin acțiunea sa de neutralizare a TNF $\alpha$  cu efect de activare a endoteliului vascular, este o alternativă terapeutică la pacienții cu vasculită reumatoidă severă care nu răspunde la tratament cu imunosupresoare sau care au contraindicații la astfel de terapii<sup>7,8</sup>.

## Concluzii

1. PR este o boală inflamatoare cronică, caracterizată printr-o artropatie cu evoluție deformantă și distructivă în asociere cu multiple manifestări extraarticulare.
2. Vasculita reumatoidă este o manifestare extraarticulară rară, dar prezența ei oferă bolii de bază un prognostic rezervat.
3. Factorii predispozanți pentru dezvoltarea vasculitei reumatoidă sunt multipli (boală articulară erozivă, titruri crescute de factor reumatoid, alte manifestări extraarticulare, terapia cortizonică etc.)
4. Tratamentul standard cu glucocorticoizi (prednison, prednisolon) și imunosupresoare (ciclofosamidă, azathioprină) are efect favorabil, dar el poate fi asociat cu multiple reacții adverse.
5. Terapia biologică anti TNF $\alpha$ , datorită efectului de stabilizare a endoteliului vascular, este o alternativă terapeutică.

## Bibliografie

1. O'Dell R. *Rheumatoid Arthritis clinical aspects* în Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR eds. *Clinical Primer of Rheumatology*, Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; 97-115
2. Andra Bălănescu. *Poliartrita reumatoidă și boli înrudite* în Ruxandra Ionescu ed. *Esențialul în Reumatologie*, 2006, 214-280
3. [www.postgradmed.com/issues/2003/11\\_03/william.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2003/11_03/william.htm)
4. [www.vasculitis.med.jhu.edu/typesof/rheumatoid.html](http://www.vasculitis.med.jhu.edu/typesof/rheumatoid.html)
5. [www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/rheumatology/rheumarth/rheumarth.htm](http://www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/rheumatology/rheumarth/rheumarth.htm)
6. Harris ED. *Treatment of Rheumatoid Arthritis* în Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, Philadelphia: WB Saunders 1997; 933-950
7. Van de Bijl, Allaart CF, van Vugt I, Van Duiven S, Breedveld F. *Rheumatoid vasculitis treated with infliximab*, *J Rheumatol*, 2005; 1607-09
8. Unger L, Karper M, Nusslein HG. *Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by Infliximab* *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003; 62:587-588.



### SOLUȚIE DE ECHILIBRARE A SISTEMULUI DE COMPENSARE SUSȚINUTĂ DE ASIGURAȚI

Radu Șerban Vasilescu, Adrian Carețu

La sfârșitul anului 2005 compania de cercetare de piață Synovate România a efectuat o cercetare de tip Omnibus pe un eșantion reprezentativ la nivel național de 1500 de respondenți având ca temă cumpărarea de medicamente. Este primul studiu care investighează în detaliu opinia și comportamentul persoanelor implicate în mod direct în decizia de cumpărare a medicamentelor. Rezultatele acestui studiu de piață fotografiază așadar situația înainte de reforma inițiată de actuala conducere a Ministerului Sănătății; parte din rezultatele sondajului de piață au fost prezentate în presa centrală cu diverse prilejuri, dar ele sunt pentru prima dată prezentate pe larg medicilor, într-o revistă de specialitate. Informațiile au fost obținute prin intermediul unor interviuri individuale realizate la domiciliul respondenților, pe baza unui chestionar standardizat. Dintre cei 1500 de respondenți 995 au luat efectiv decizia de cumpărare în privința medicamentelor și aceștia reprezintă baza pentru datele care urmează; dintre aceștia 63% în medie au întâmpinat probleme la cumpărarea medicamentelor compensate, procentul fiind mai mare în Banat, Oltenia și Crișana și mai scăzut în Dobrogea și în municipiul București. Întrucât în aprilie 2005 avuseseră loc modificări în sistemul de compensare a medicamentelor și intrase în vigoare o nouă listă de medicamente compensate și gratuite listă care este de altfel și astăzi în vigoare - una dintre întrebări a vizat opinia respondenților în legătură cu această modificare. 2/3 dintre respondenți și-au exprimat opinia în legătură cu schimbarea; dintre aceștia 23% consideră că este la fel ca înainte, 13% cred că schimbarea este în bine și 31% cred că schimbarea este în rău. Argumentele principale în favoarea schimbării și percepute ca fiind probleme mai degrabă rămase nerezolvate sunt fondurile alocate medicamentelor, accesibilitatea și costurile medicamentelor compensate precum și nivelurile de compensare. Introducerea obligativității medicilor de a scrie pe rețetă doar substanța activă pe care o conțin medicamentele compensate și a farmaciștilor de a elibera pacienților medicamentul cel mai ieftin care conține substanța activă prescrisă de medic a reprezentat de asemenea una dintre modificările principale aduse sistemului de compensare și a fost în mod direct percepută de persoanele implicate direct în decizia de cumpărare a medicamentelor. Cu toate acestea 56% dintre respondenți au continuat să cumpere medicamentul mai scump; principalele două motive pentru care respondenții au ales medicamentele mai scumpe sunt sfatul medicului și convingerea că medicamentele mai scumpe sunt mai bune. Pe viitor un sfert dintre cumpărători vor continua să cumpere medicamentul pe care-l cumpără de obicei, iar 38% dintre

ei vor alege medicamentul cel mai scump. Una dintre cele mai interesante părți ale cercetării de piață s-a focalizat asupra disponibilității persoanelor implicate direct în decizia de cumpărare a medicamentelor de a plăti în plus o sumă fixă pentru fiecare medicament compensat 50% sau gratuit dacă astfel s-ar evita blocajele și problemele care împiedică accesul la aceste medicamente. Răspunsul a fost foarte favorabil: 82% dintre cei 995 de respondenți ar plăti suplimentar minim 1 RON și dintre aceștia 55% ar plăti 5 RON pentru a elimina problemele de accesibilitate pentru medicamentele compensate 50%; în ceea ce privește medicamentele compensate 100%, 85% dintre respondenți ar plăti suplimentar minim 1 RON și dintre aceștia 67% ar plăti 5 RON pentru a elimina problemele de accesibilitate. În ambele cazuri rezultatele se mențin omogene indiferent de vârstă, sex, regiune geografică, venit lunar sau categorie socială. În esență, această cercetare de piață inovatoare pune sub semnul întrebării o serie dintre prejudecățile legate de mentalitatea și comportamentul persoanelor implicate direct în cumpărarea de medicamente.

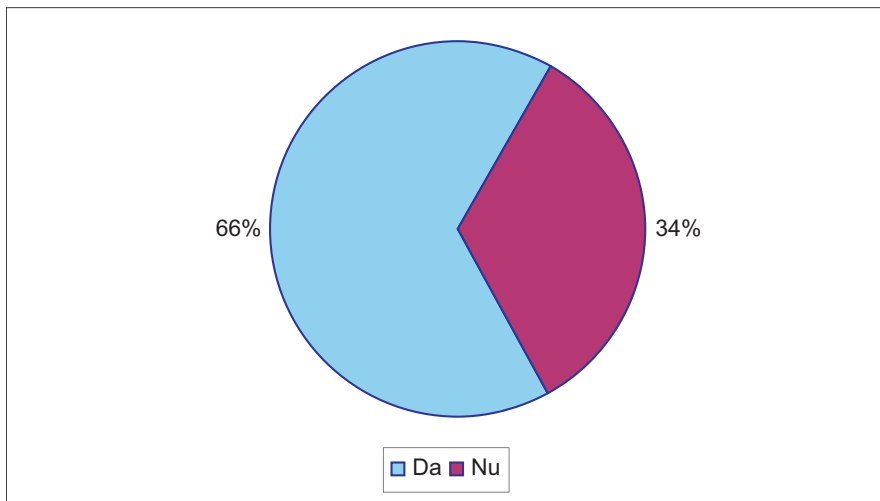
# CUMPARAREA DE MEDICAMENTE

## REZULTATELE CERCETĂRII DE PIATA

### DATELE GENERALE ALE STUDIULUI

- Rezultatele au fost obtinute prin intermediul unei cercetari de piata efectuate de compania de research Synovate Romania.
- Cercetarea sindicalizata de tip Omnibus s-a derulat pe un esantion reprezentativ la nivel national format din 1500 repondenti.
- Informatiile au fost obtinute prin intermediul unor interviuri individuale realizate la domiciliul repondentilor, pe baza unui chestionar standardizat.
- Etapa de colectare a datelor s-a desfasurat in luna noiembrie a anului 2005.

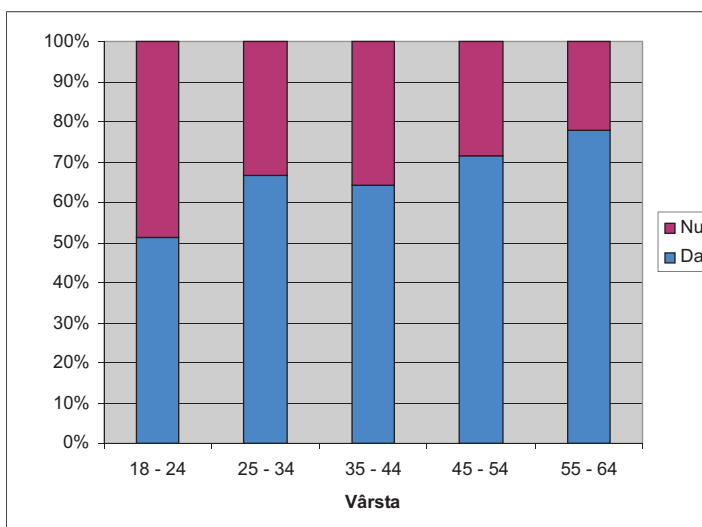
**Grafic 1. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500.**

**Grafic 2. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**

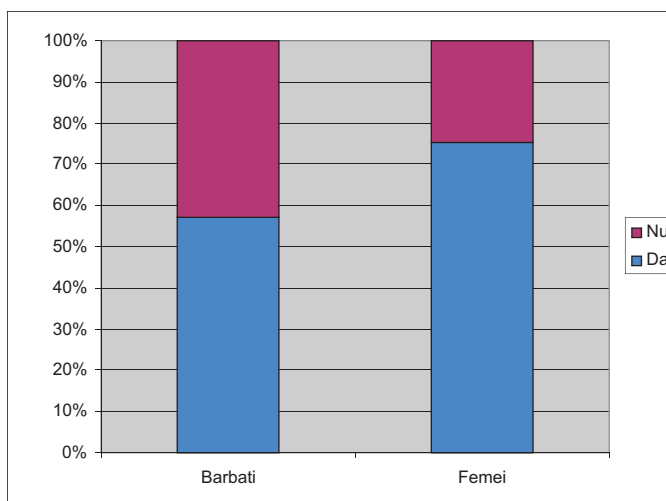


În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500.**



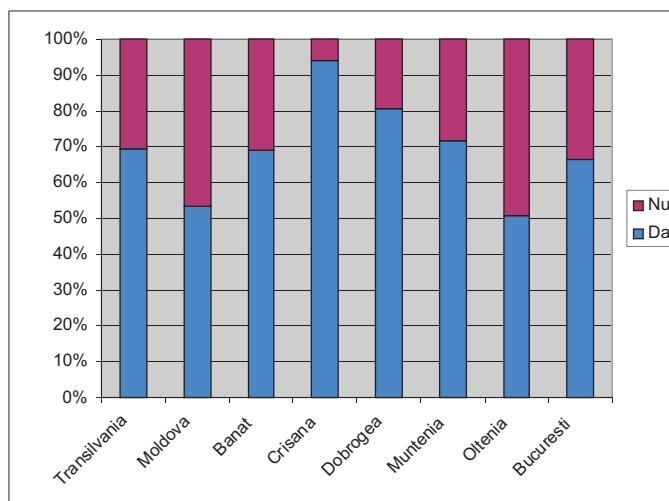
**Grafic 3. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievat i: 1500.**

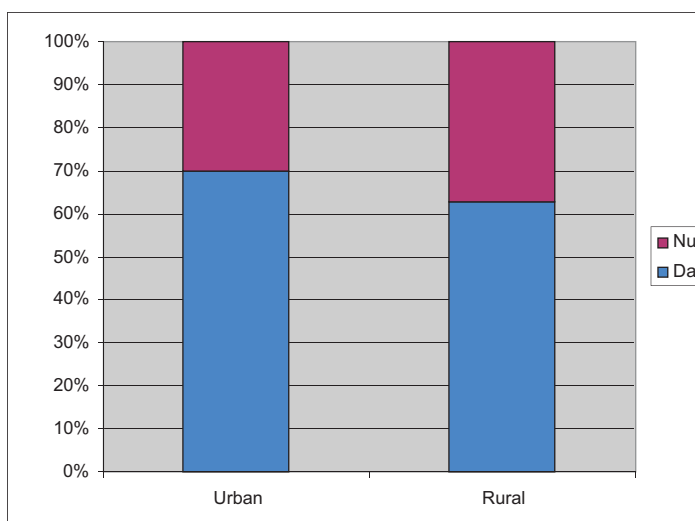
**Grafic 4. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievat i: 1500.**

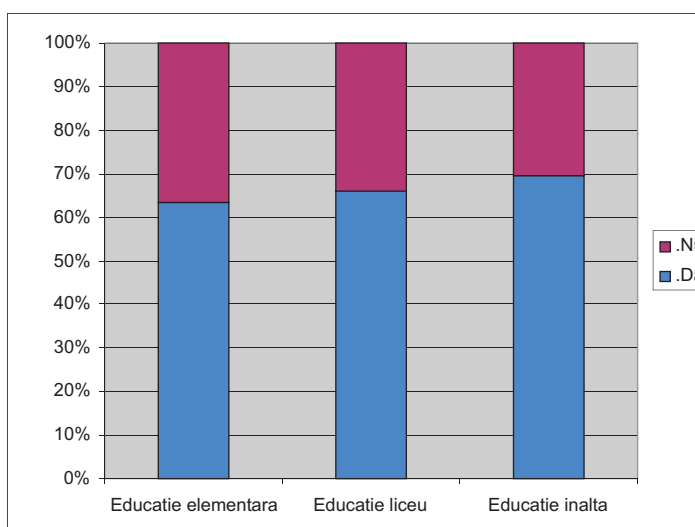
### Grafic 5. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500.**

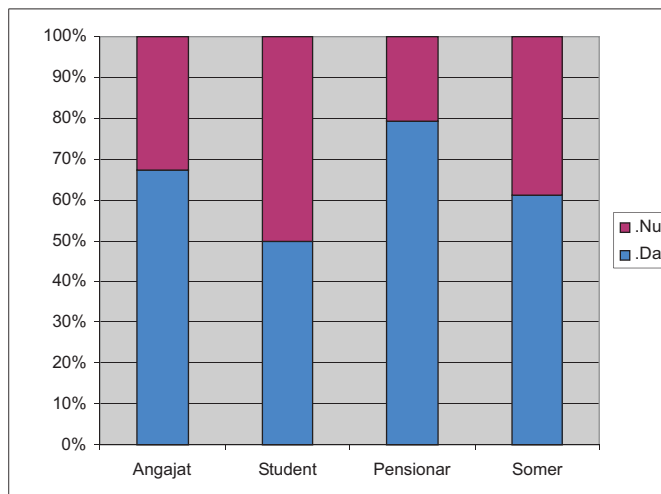
### Grafic 6. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500.**

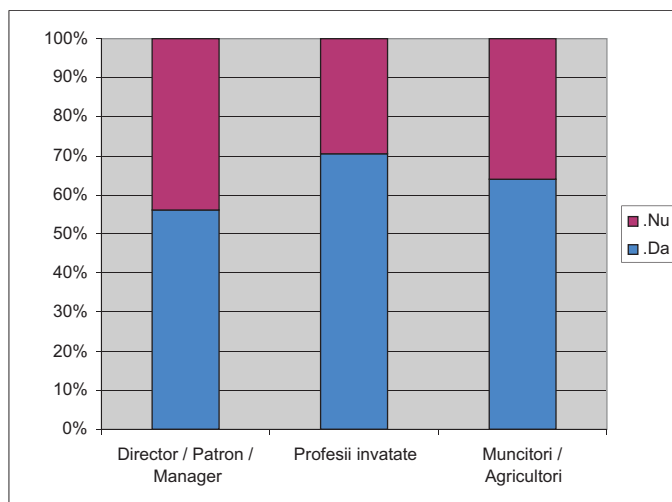
**Grafic 7. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500.**

**Grafic 8. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE**

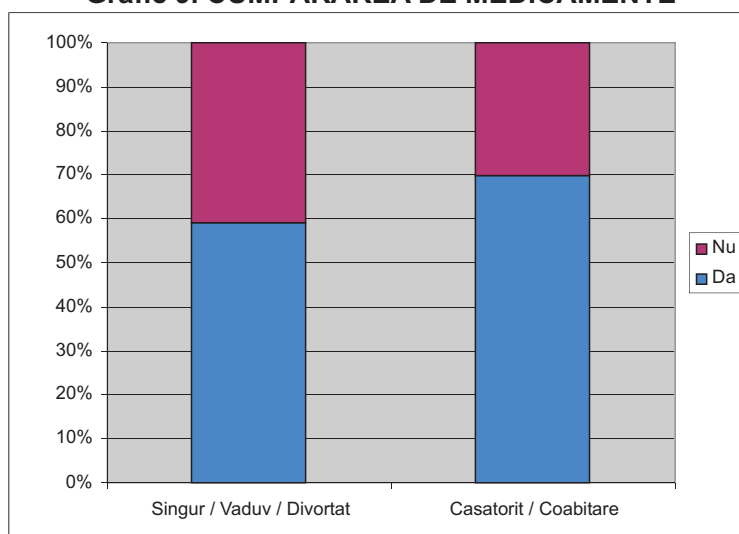


În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Baza de interviu: cei 847 repondenti încadrati în munca.**



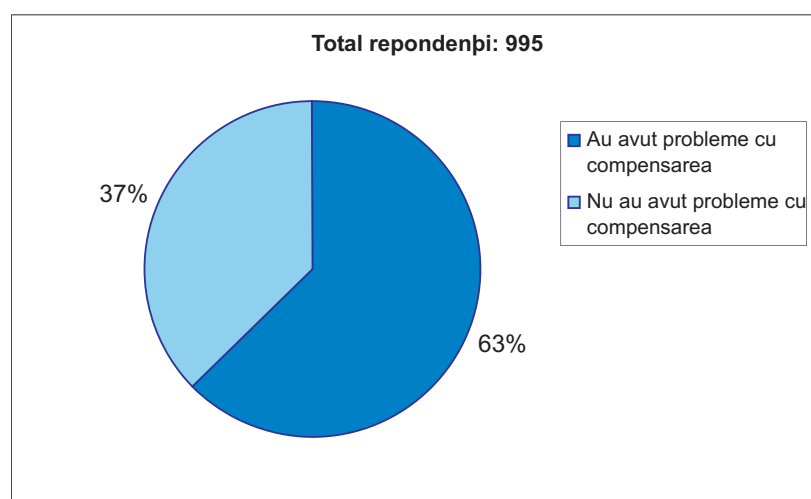
### Grafic 9. CUMPARAREA DE MEDICAMENTE



În ultimul an dvs. personal ati cumparat sau ati luat decizia de cumparare în ceea ce priveste medicamentele achizitionate pentru dvs. sau pentru un alt membru al familiei?

**Total intervievați: 1500**

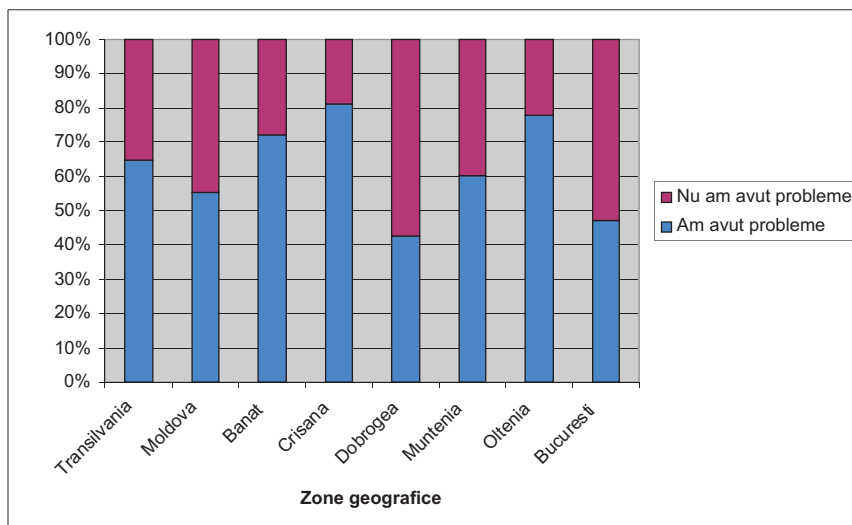
### Grafic 10. PROBLEME CU COMPENSAREA



În ultimii ani apar foarte des probleme/blocaje ale sistemului de compensare a medicamentelor. În aceste perioade farmaciile nu mai eliberează medicamente compensate sau gratuite, pacientul fiind nevoit să plătească integral prețul medicamentelor, chiar dacă a primit de la medic o rețetă compensată sau gratuită. Dumneavoastră sau familia dvs. ați întâmpinat asemenea probleme?

**Baza de interviu:** cei 995 respondenți care iau decizia de cumpărare în privința medicamentelor

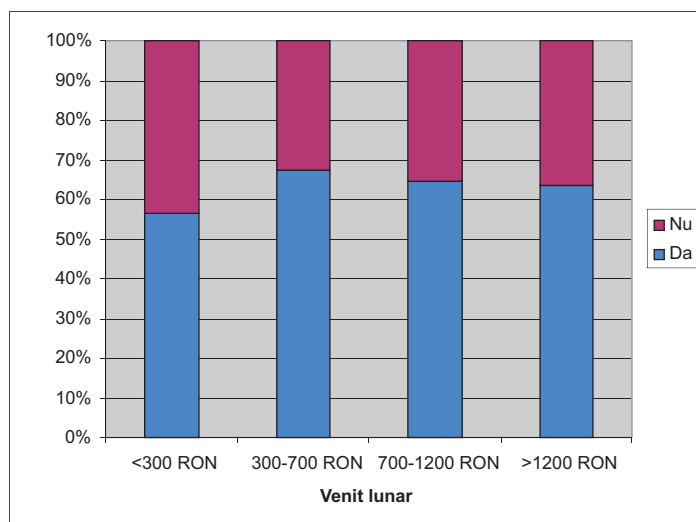
**Grafic 11. PROBLEME CU COMPENSAREA**



In ultimii ani apar foarte des probleme/blocaje ale sistemului de compensare a medicamentelor. In aceste perioade farmaciile nu mai elibereaza medicamente compensate sau gratuite, pacientul fiind nevoit sa plateasca integral pretul medicamentelor, chiar daca a primit de la medic o reteta compensata sau gratuita. Dumneavoastra sau familia dvs. ati intampinat asemenea probleme?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor.

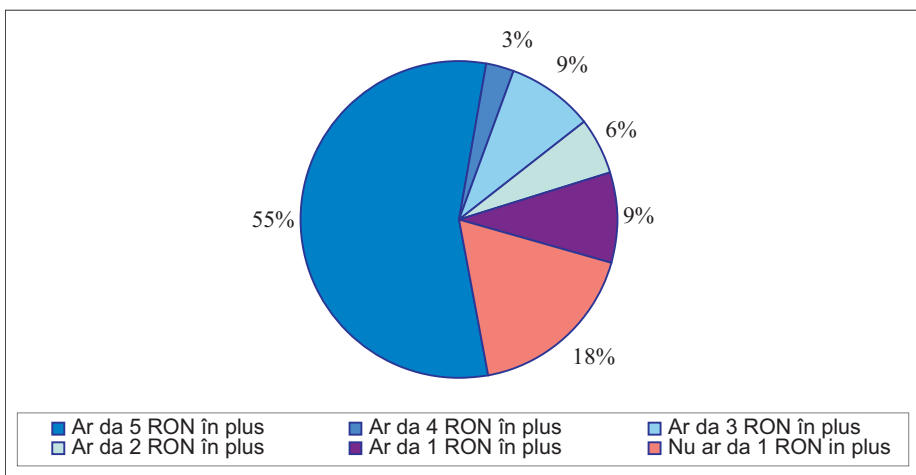
**Grafic 12. PROBLEME CU COMPENSAREA**



In ultimii ani apar foarte des probleme/blocaje ale sistemului de compensare a medicamentelor. In aceste perioade farmaciile nu mai elibereaza medicamente compensate sau gratuite, pacientul fiind nevoit sa plateasca integral pretul medicamentelor, chiar daca a primit de la medic o reteta compensata sau gratuita. Dumneavoastra sau familia dvs. ati intampinat asemenea probleme?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor, mai puțin cei care nu si-au declarat venitul.

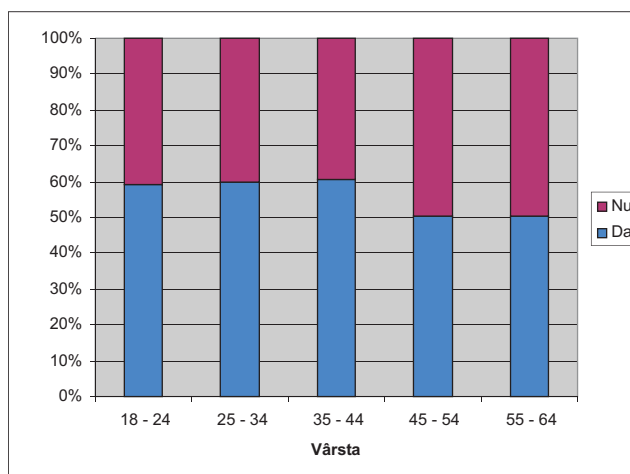
**Grafic 13. ATI FI DE ACORD SA PLATITI ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, cât ati fi de acord sa platiti în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

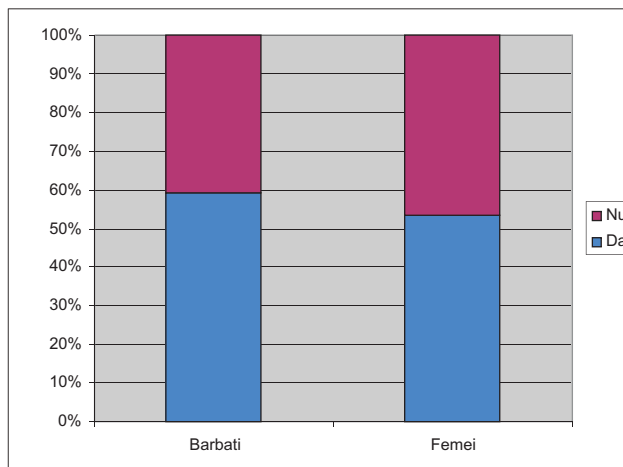
**Grafic 14. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

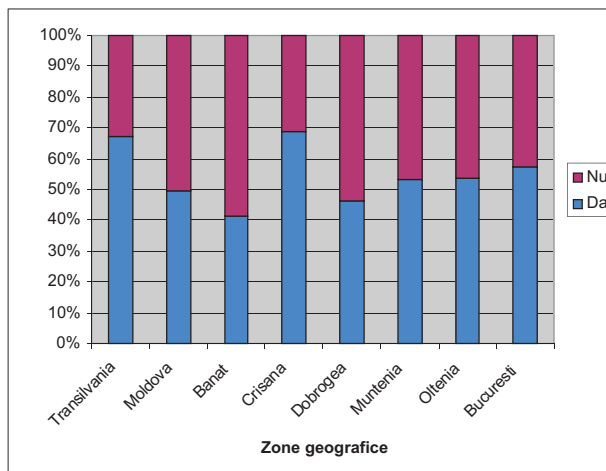
**Grafic 15. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare: cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor**

**Grafic 16. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**

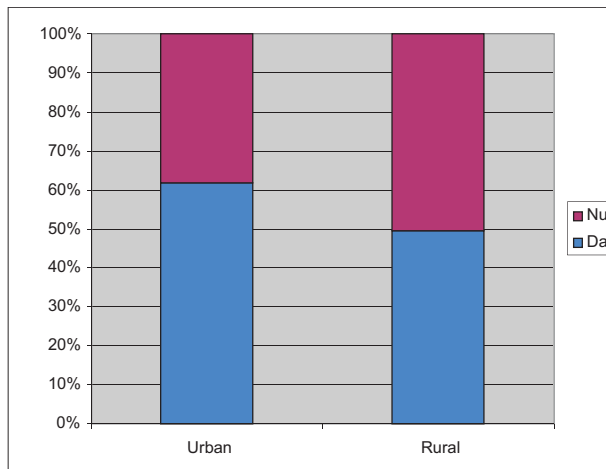


Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare: cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor**



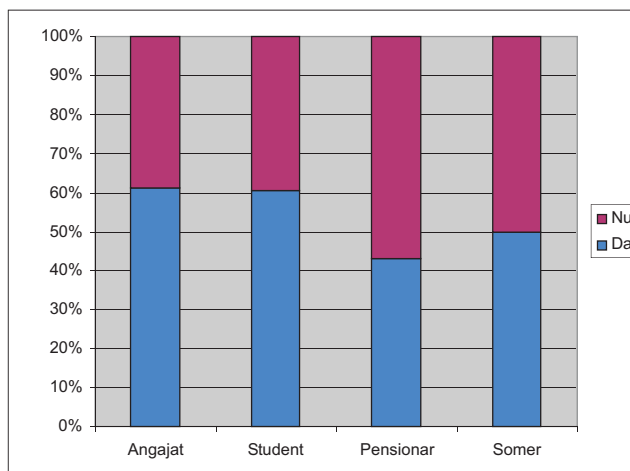
**Grafic 17. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

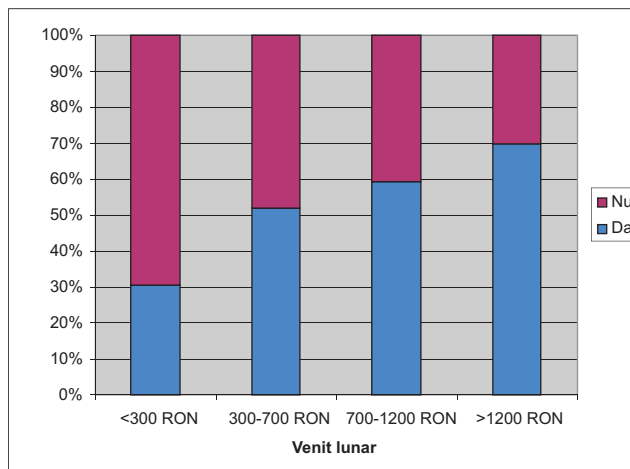
**Grafic 18. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

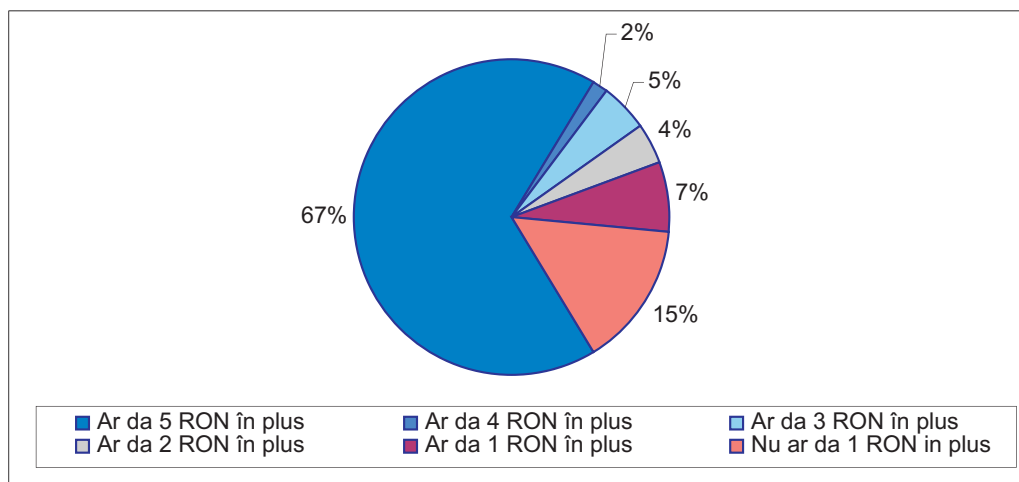
**Grafic 19. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 50% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 50% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

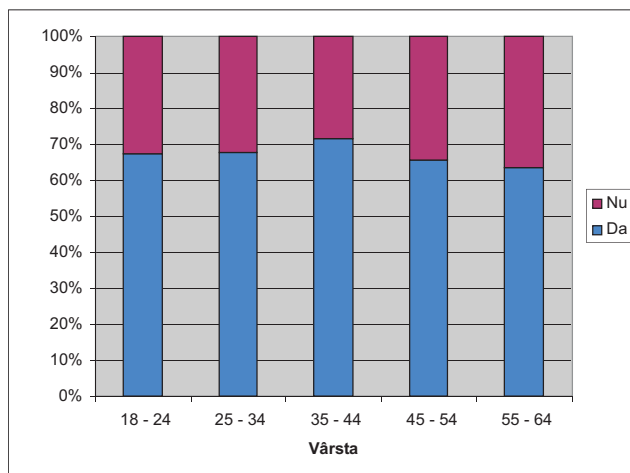
**Grafic 20. ATI FI DE ACORD SA PLATITI ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, cât ati fi de acord sa platiti în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

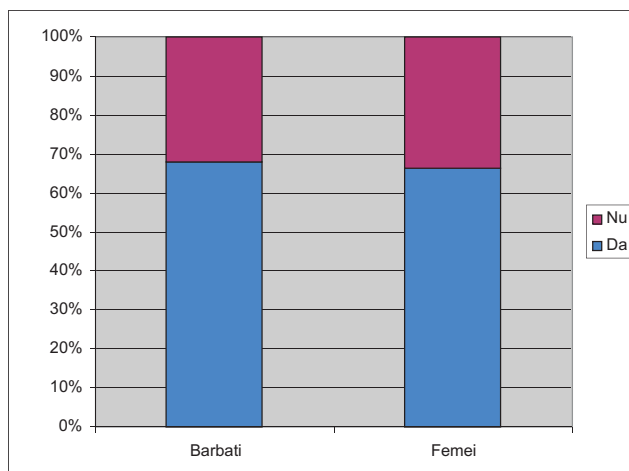
**Grafic 21. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

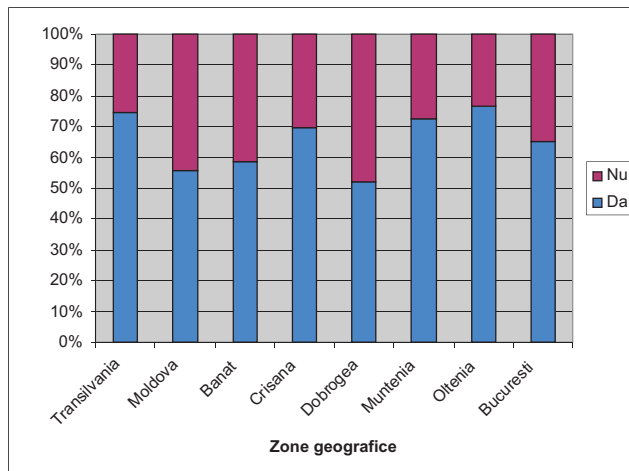
**Grafic 22. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

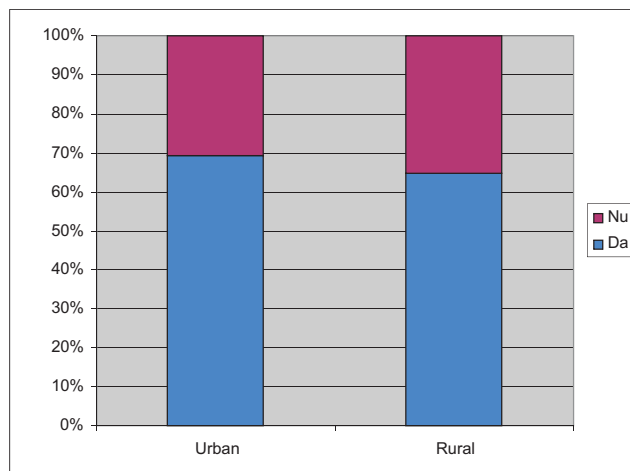
**Grafic 23. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

**Grafic 24. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**

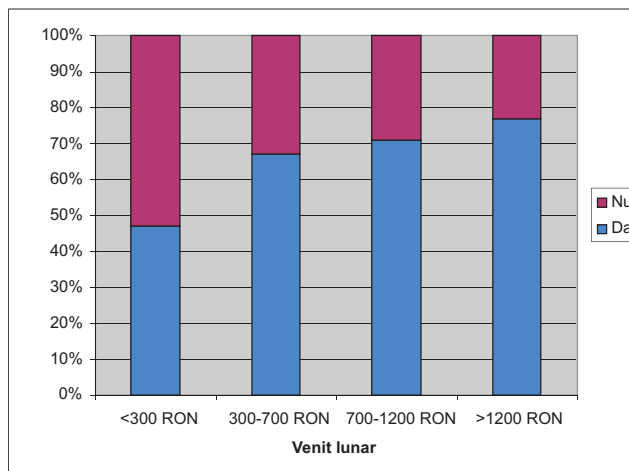


Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor



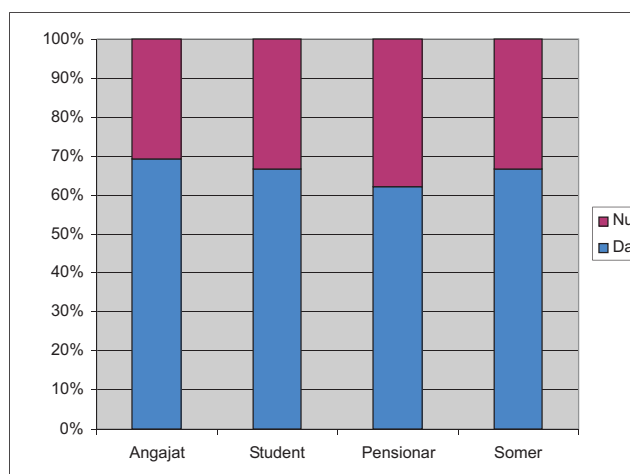
**Grafic 25. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor, mai puțin cei care nu si-au declarat venitul.

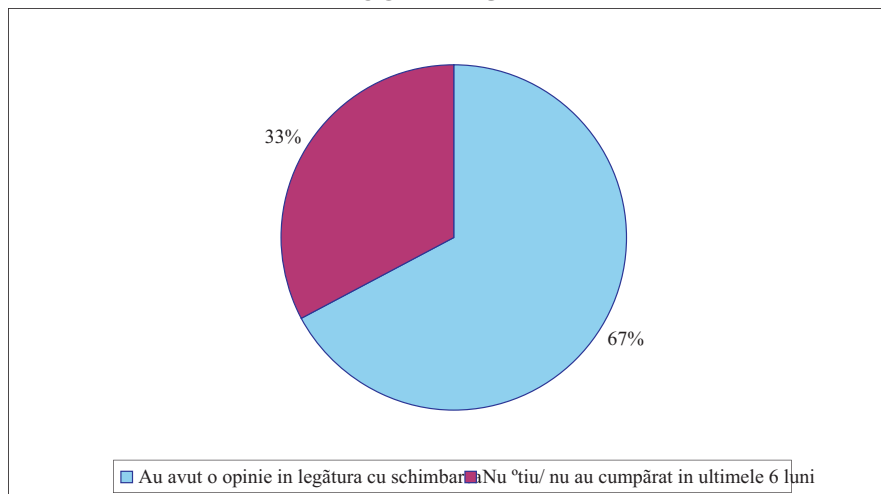
**Grafic 26. ATI FI DE ACORD SA PLATITI 5 RON ÎN PLUS PENTRU MEDICAMENTE COMPENSATE 100% DIN PRETUL DE REFERINTA ?**



Pentru a nu mai exista asemenea probleme/blocaje si a va putea cumpara întotdeauna fara probleme medicamente compensate 100% din pretul de referinta, ati fi de acord sa platiti 5 RON în plus pentru fiecare medicament compensat 100% din pretul de referinta, pe care vi-l prescrie medicul?

**Baza de interviuare:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

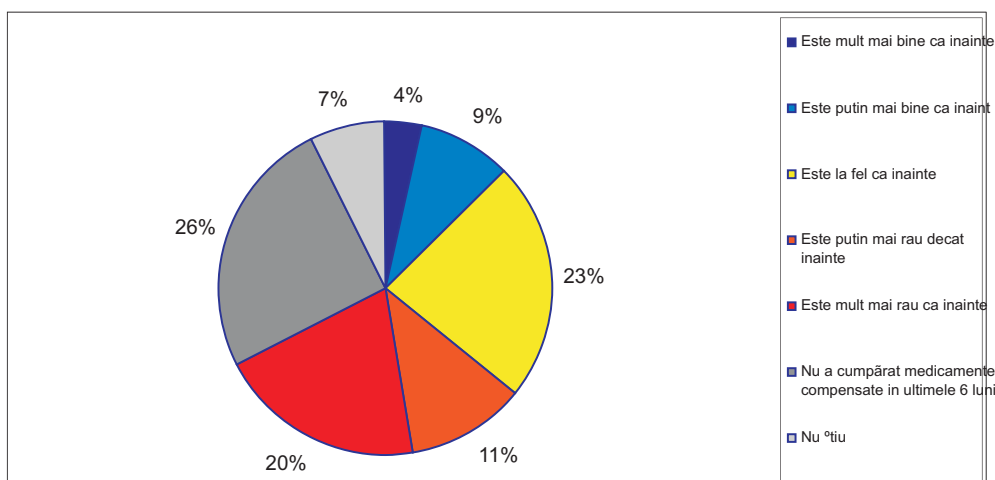
**Grafic 27. OPINIA ÎN LEGATURA CU SCHIMBAREA SISTEMULUI DE COMPENSARE**



În ultimele 6 luni au fost efectuate schimbări în SISTEMUL DE COMPENSARE A MEDICAMENTELOR din punctul de vedere al prețurilor medicamentelor și al posibilității farmaciilor de a da/elibera medicamente compensate. Când spun medicamente compensate mă refer atât la medicamentele compensate 50% cât și la cele compensate 100% din prețul de referință. Din acest punct de vedere, care este părerea dumneavoastră față de situația actuală?

**Baza de interviu:** cei 995 respondenți care iau decizia de cumpărare în privința medicamentelor

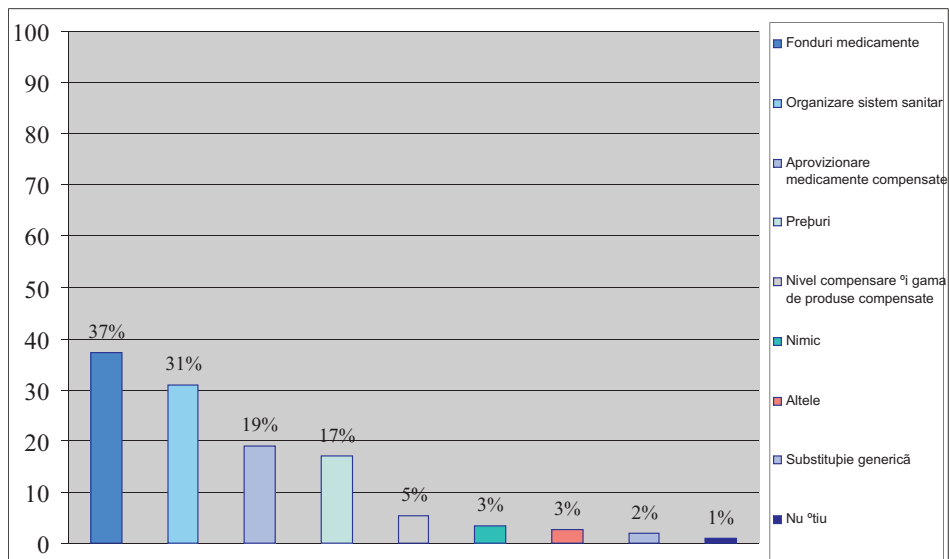
**Grafic 28. EVALUAREA SITUAȚIEI ACTUALE**



În ultimele 6 luni au fost efectuate schimbări în SISTEMUL DE COMPENSARE A MEDICAMENTELOR din punctul de vedere al prețurilor medicamentelor și al posibilității farmaciilor de a da/elibera medicamente compensate. Când spun medicamente compensate mă refer atât la medicamentele compensate 50% cât și la cele compensate 100% din prețul de referință. Din acest punct de vedere, care este părerea dumneavoastră față de situația actuală?

**Baza de interviu:** cei 995 respondenți care iau decizia de cumpărare în privința medicamentelor

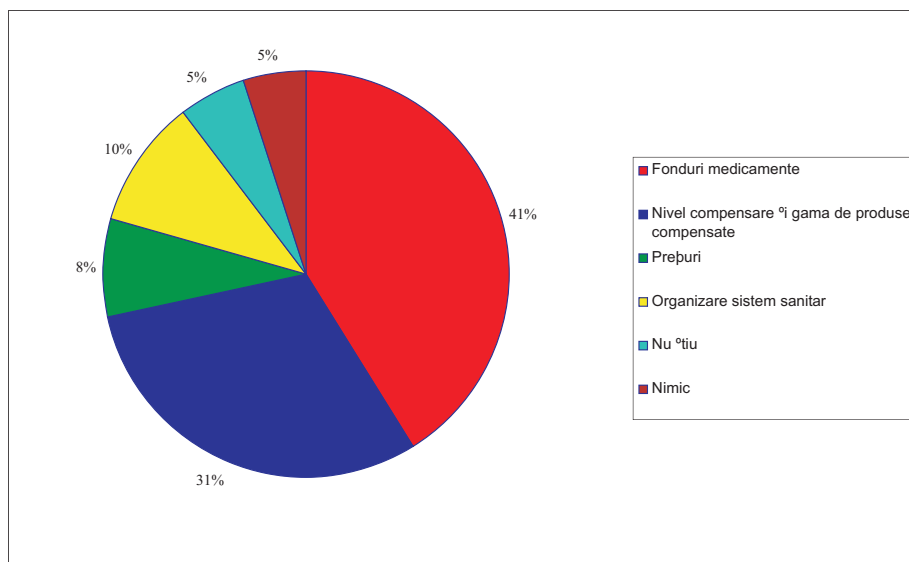
### Grafic 29. ARGUMENTAREA SCHIMB ARII



De ce considerați ca sistemul de compensare s-a schimbat?

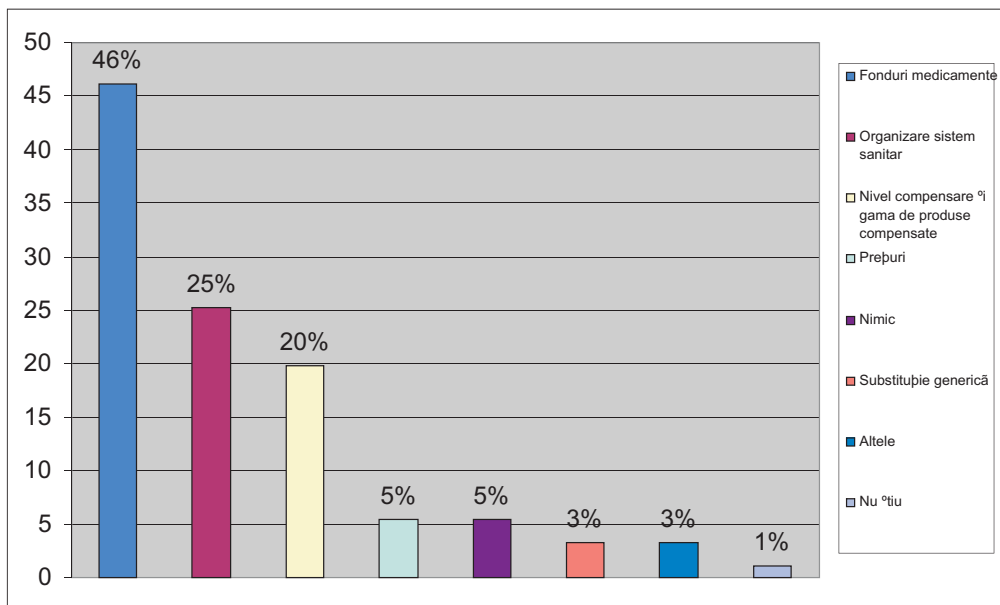
**Baza de interviuare: cei 668 repondenti care au avut o opinie în legatura cu schimbarea.**

### Grafic 30. DE CE ESTE MULT MAI BINE CA ÎNAINTE?



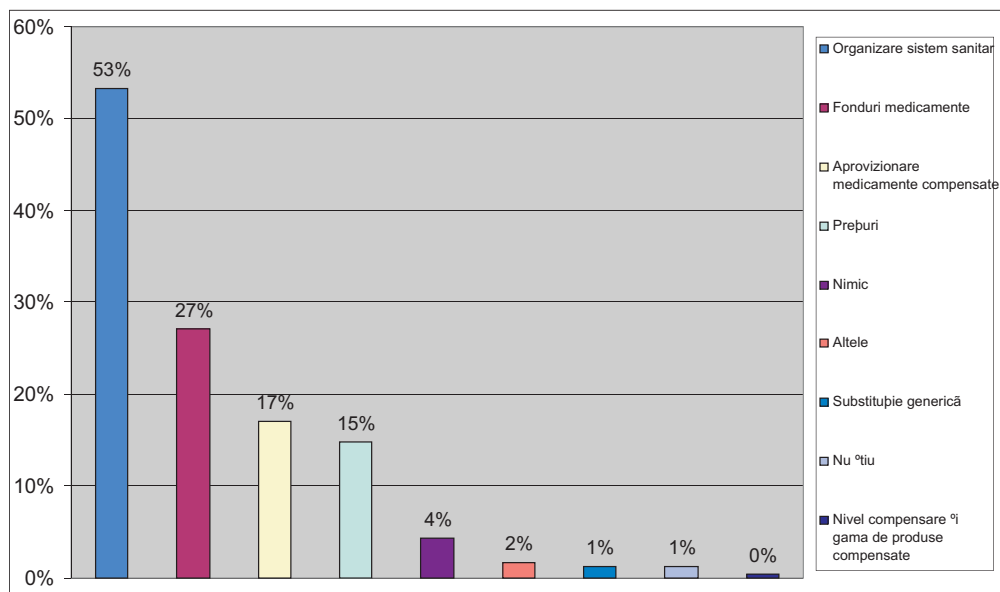
**Baza de interviuare: cei 37 repondenti care au raspuns ca este mult mai bine ca înainte (baza mica dpdv statistic).**

**Grafic 31. DE CE ESTE PUTIN MAI BINE CA ÎNAINTE?**



Baza de interviu: cei 91 repondenti care au raspuns ca este putin mai bine ca înainte.

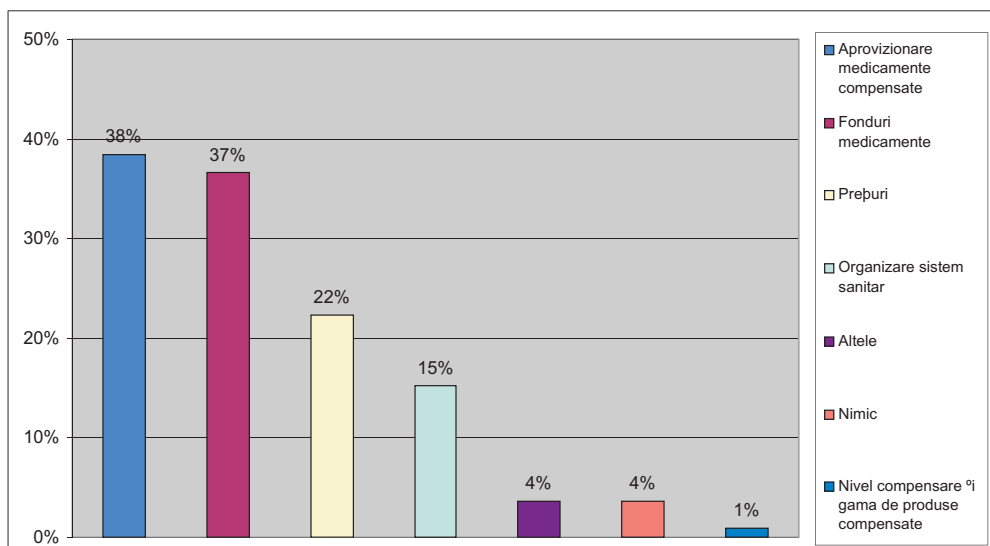
**Grafic 32. DE CE ESTE LA FEL CA ÎNAINTE?**



Baza de interviu: cei 229 repondenti care au raspuns ca este la fel ca înainte.

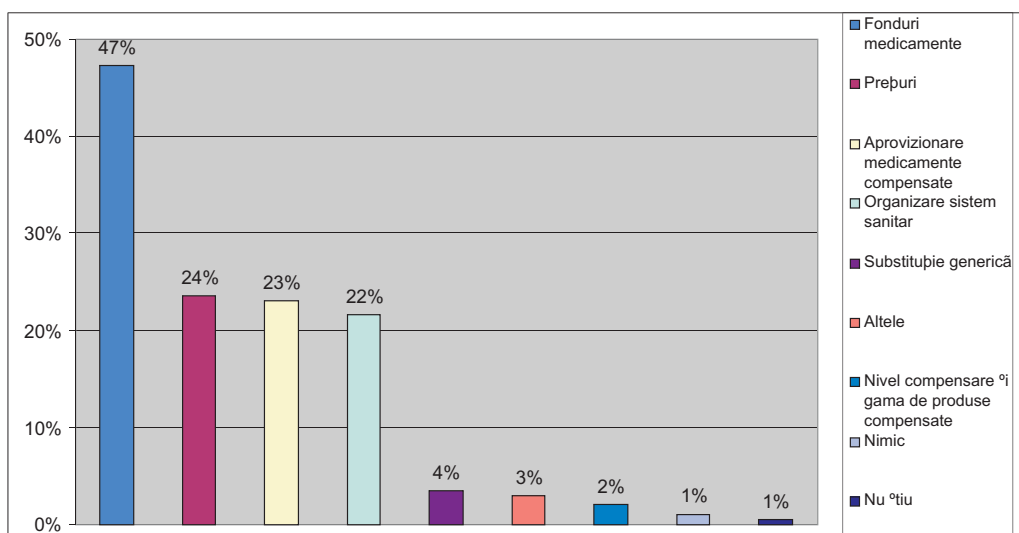


### Grafic 33. DE CE ESTE PUTIN MAI RAU CA ÎNAINTE?



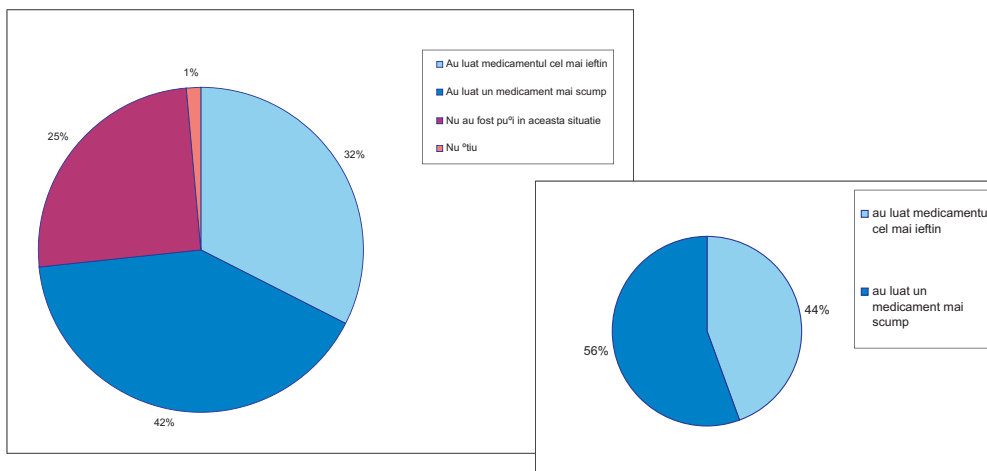
Baza de interviu: cei 112 repondenti care au raspuns ca este puțin mai rau ca înainte.

### Grafic 34. DE CE ESTE MULT MAI RAU CA ÎNAINTE?



Baza de interviu: cei 199 repondenti care au afirmat ca este mult mai rau ca înainte.

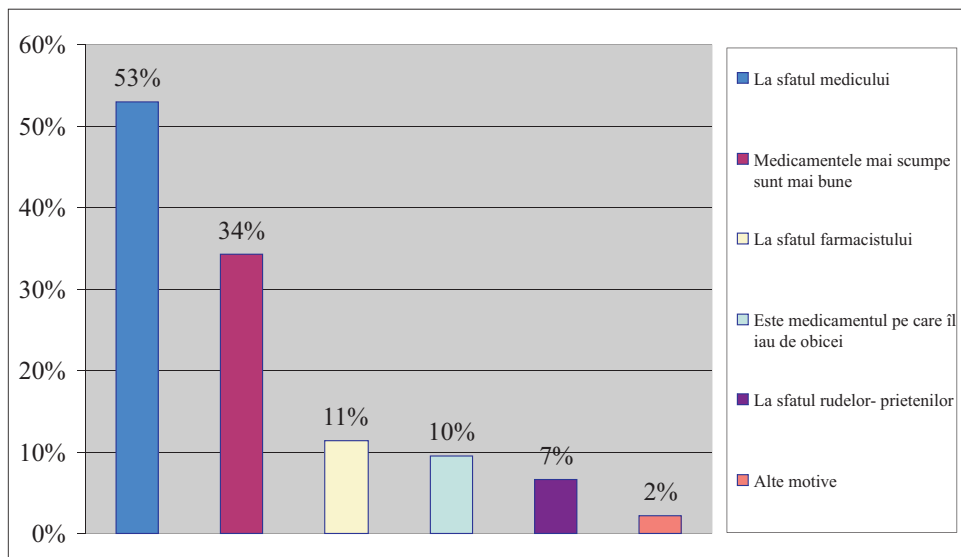
**Grafic 35. ALEGEREA MEDICAMENTELOR ÎN FUNCȚIE DE PREȚ**



În ultimele 6 luni s-a luat decizia ca medicii să scrie pe rețeta doar substanța activă pe care o conțin medicamentele compensate, iar farmaciile să dea/ să elibereze pacienților medicamentul cel mai ieftin care conține substanța activă prescrisă de medic. Acest lucru este valabil pentru ambele tipuri de rețete compensate (cele compensate cu 50% din prețul de referință și cele compensate cu 100% din prețul de referință). În cazul în care pacientul dorește un medicament mai scump care conține aceeași substanță activă, el trebuie să plătească diferența de preț între medicamentul cel mai ieftin și cel pe care îl dorește. În această situație, dvs. cum ați procedat?

**Baza de interviu:** cei 668 respondenți care au avut o opinie în legătură cu schimbarea.

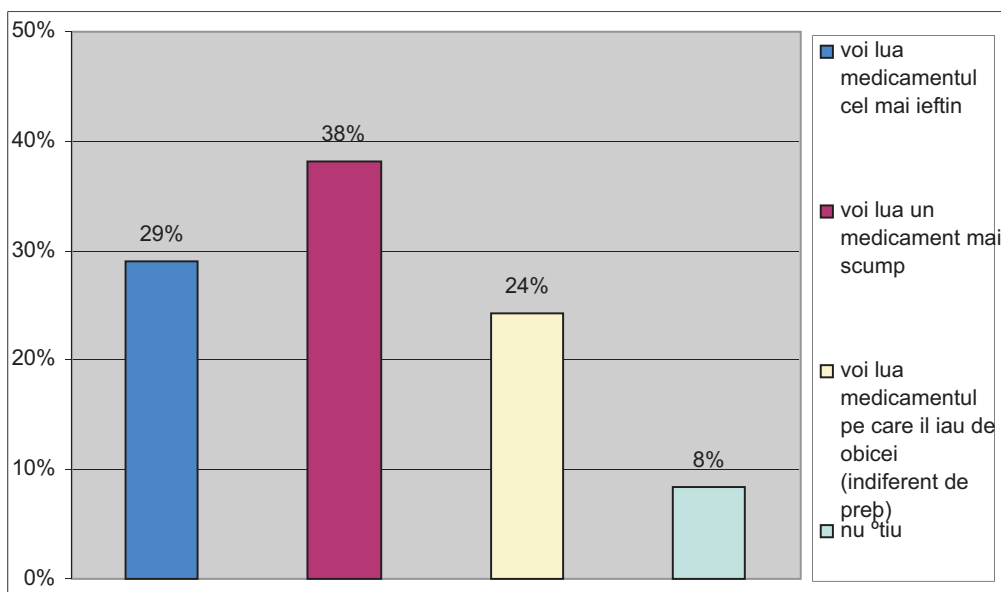
**Grafic 36. ARGUMENTAREA PREFERINȚEI PENTRU MEDICAMENTELE SCUMPE**



De ce ați PREFERAT să vi se dea un medicament mai scump?

**Baza de interviu:** cei 272 respondenți care au ales un medicament mai scump, chiar dacă au fost nevoiți să plătească diferența de preț.

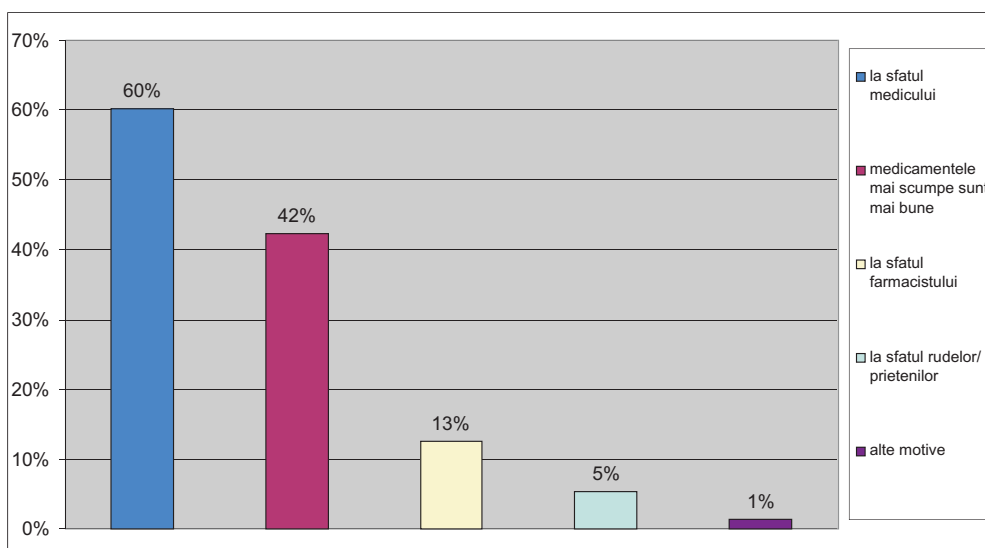
**Grafic 37. ALEGEREA MEDICAMENTELOR ÎN VIITOR**



Cum veti proceda în viitor în aceeași situație dată?

**Baza de interviuare:** cei 995 respondenți care iau decizia de cumparare în privința medicamentelor

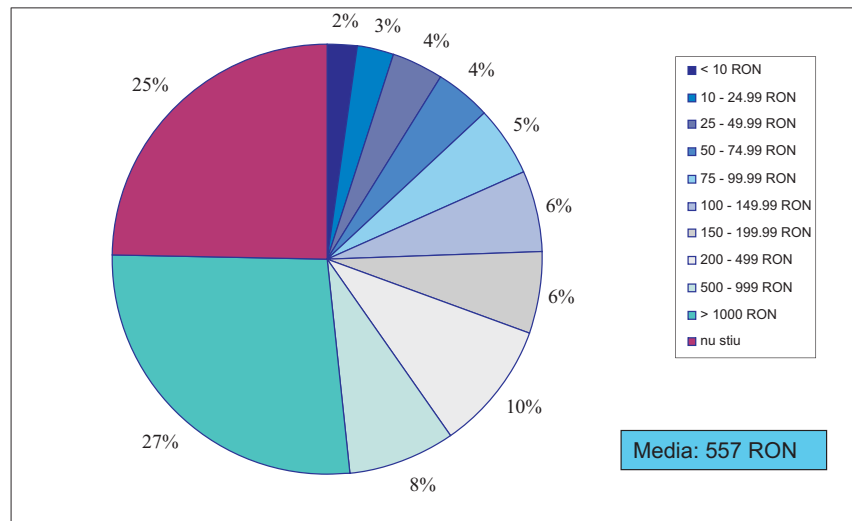
**Grafic 38. ARGUMENTAREA PREFERINȚEI PENTRU MEDICAMENTELE SCUMPE ȘI PE VIITOR**



De ce ați PREFERA să vi se dea un medicament mai scump?

**Baza de interviuare:** cei 380 respondenți care vor prefera medicamentele mai scumpe.

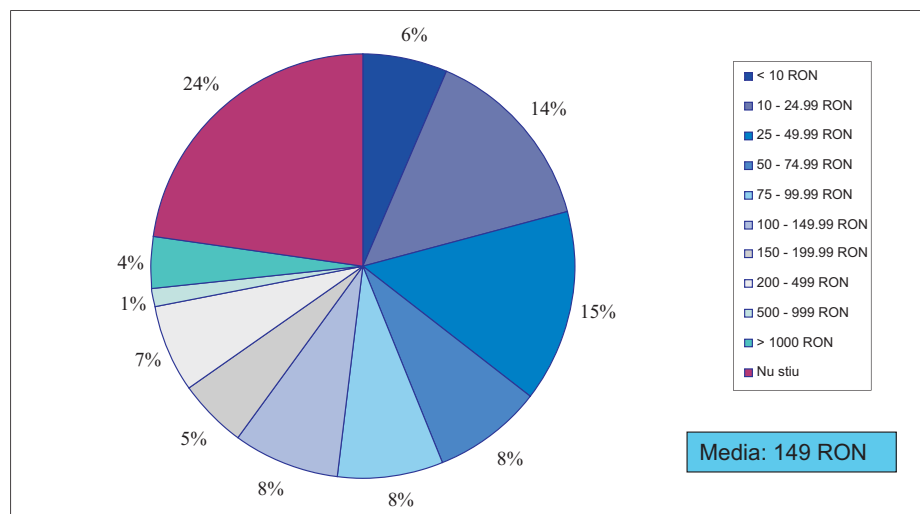
**Grafic 39. PRETUL MAXIM PENTRU UN MEDICAMENT SCUMP, O SINGURA DATA**



Daca ati fi diagnosticat cu o boala grava care poate fi controlata luând O SINGURA DATA un medicament scump, care ar fi PRETUL MAXIM pe care ati fi dispus sa-l platiti pentru acest medicament, mentinându-va astfel sanatatea?

**Baza de interviu:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

**Grafic 40. PRETUL MAXIM PENTRU UN MEDICAMENT SCUMP, LUNAR**

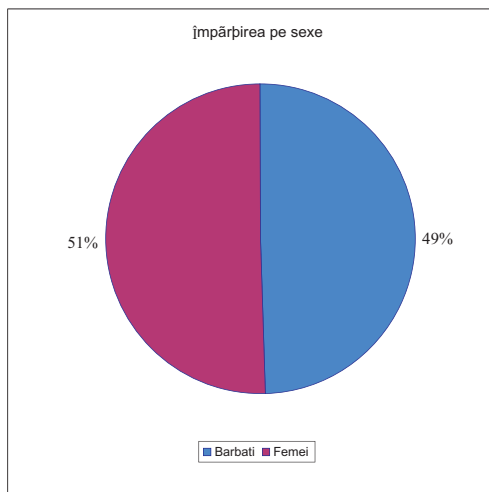
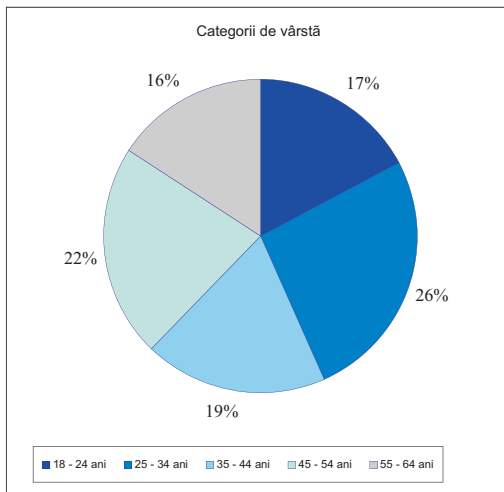


Daca ati fi diagnosticat cu o boala grava care poate fi controlata luând ÎN FIECARE LUNA un medicament scump, care ar fi PRETUL MAXIM pe care ati fi dispus sa-l platiti pentru acest medicament, mentinându-va astfel sanatatea?

**Baza de interviu:** cei 995 repondenti care iau decizia de cumparare în privinta medicamentelor

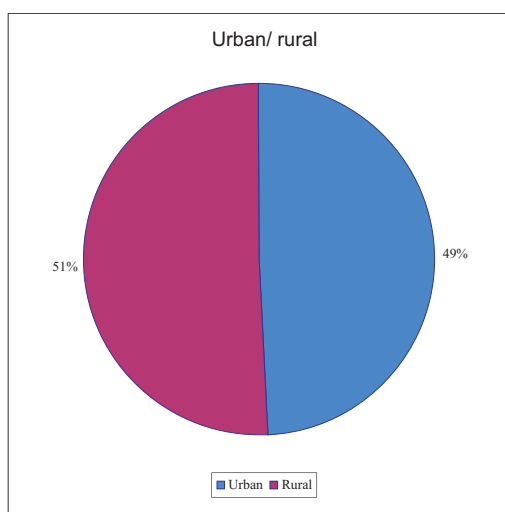
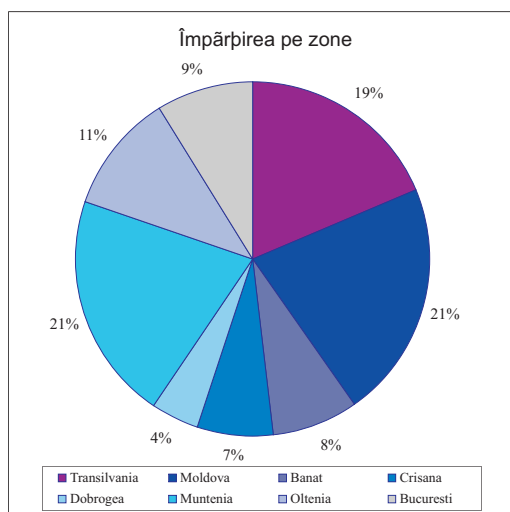


## STRUCTURA ESANTIONULUI ANALIZAT



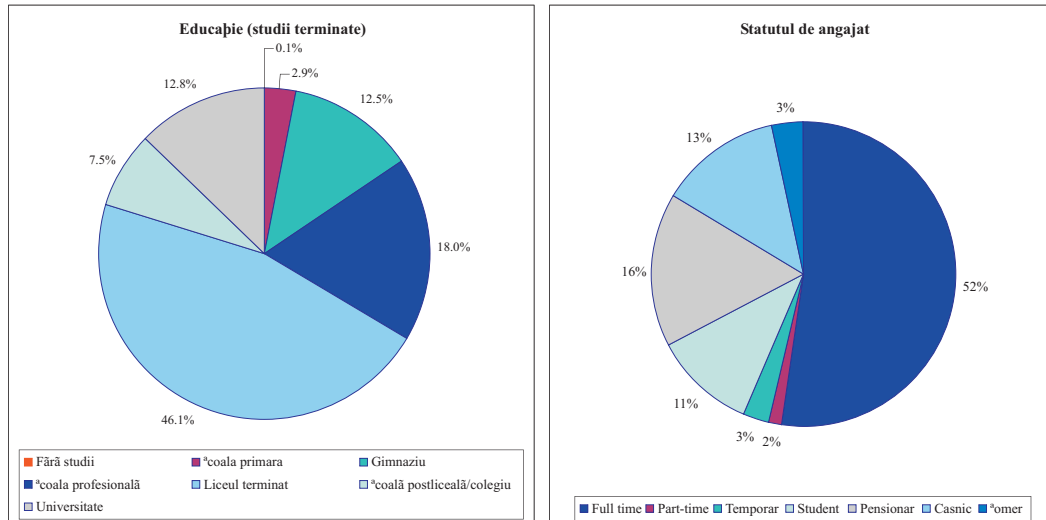
Total intervievați: 1500.

## STRUCTURA ESANTIONULUI ANALIZAT



Total intervievați: 1500.

## STRUCTURA ESANTIONULUI ANALIZAT



**Total intervievați: 1500.**

# ORCHESTRA MEDICILOR "Dr. ERMIL NICHIFOR" - BUCUREȘTI

*Music brings people closer*

Orchestra Medicilor Dr. Ermil Nichifor are o activitate de peste 50 ani, desfășurată sub patronajul Filarmonicii George ENESCU. Desfășoară în mod constant un program de 10 concerte pe an, din care o Stagiune proprie la ATENEUL ROMÂN de 5 concerte pe an. Menționăm în mod special concertele tradiționale festive cu ocazia Zilei Mondiale a Sănătății, și cu ocazia Crăciunului și a Anului Nou care adună un public entuziast ce umple până la refuz cea mai mare sală de concerte a țării.

Recunoscută prin bucuria de a cânta, orchestra susține constant concerte la congrese, simpozioane, lansări de medicamente. După revoluție a urmat o deschidere internațională cu turnee: Italia 2002 (Roma), Germania 2004 (Wetzlar) și 2006 (Munchen). Orchestra este câștigătoare a Marelui Premiu "Musicisti senza frontiere" - la festivalul MILLENIUM IN MUSICA - Roma 2002.



**PUTEȚI DONA 1% DIN IMPOZITUL PE VENITUL GLOBAL ÎN CONTUL  
RO81 BRDE 410SV19768734100 DESCHIS LA BRD-GSG - SUC. BRĂȚIANU,  
BENEFICIAR: FUNDAȚIA MEDICINA ȘI MUZICA. COD CIF 9782130.**



FUNDAȚIA MEDICINA ȘI MUZICA (FMM)

PREȘEDINTE: Dr. Mircea PENESCU, tel: 0722366592 e-mail: mirceapenescu@yahoo.com

Managing Director: Dr. Laurențiu DAȘCĂ, tel: 0722296642 e-mail: laurentiudasca@yahoo.com

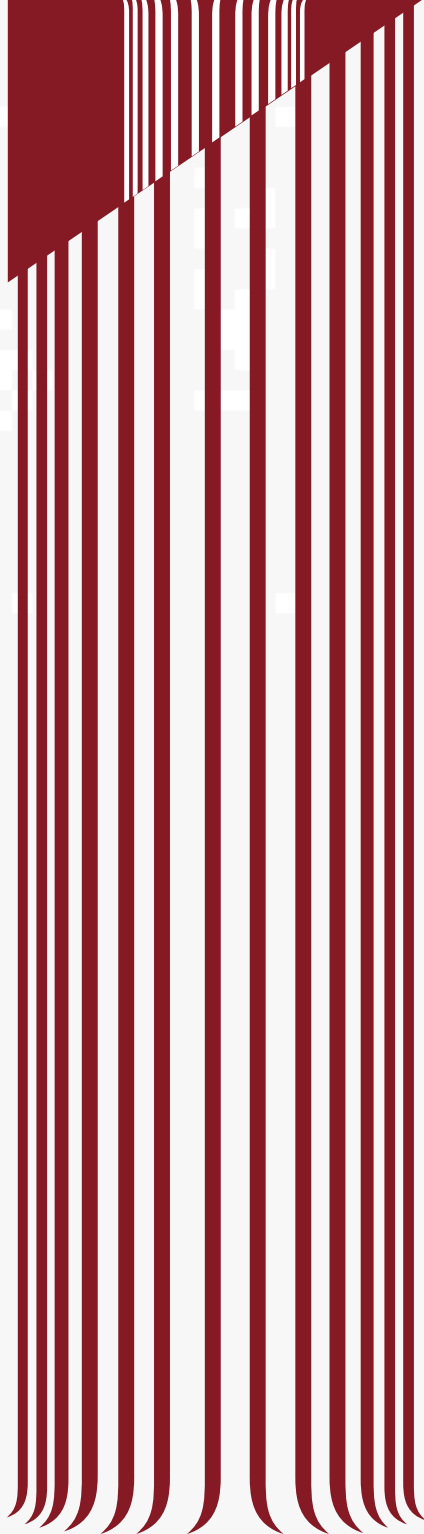
Orchestra Medicilor "Dr. Ermil Nichifor"

Dirijor: Iosif Ion PRUNNER, Concert Maestru: Dr. Mircea PENESCU

www.eliteart.org (secțiunea Artiști / Orchestre), e-mail: office@eliteart.org

Orchestra își desfășoară activitatea sub egida FMM.

**COLOSEUM**  
SINE QUA NON.



Str. Domnița Anastasia nr.13  
Sector 5, București  
Tel: 021-315.65.11  
Fax: 021-315.65.37  
office@coloseumevents.com  
www.coloseumevents.com



**După mulți ani de activitate în  
domeniul organizării de evenimente,  
avem competența și experiența  
necesare pentru organizarea integrală  
a unui eveniment medical de succes.**

**Suntem medicul Dvs.  
... de eveniment.**







**Informații adresate de prescripție:**  
**Compoziție:** Nexium 20 mg, Nexium 40 mg. În ambele gastro-rezistenți capsule conținând 20 mg și respectiv 40 mg sub formă de esomeprazol înveliș înveliș.

**Indicații terapeutice:** Este de utilizat pentru prevenirea și tratamentul eructațiilor și refluxului gastroesofagian în asociere cu refluxul profesional de durată și recidivă la pacienți cu esofagită refluxivă, eructații, melancolie și dureri în cadrul abdomenului superior, alături de refluxul profesional de durată sau recidivă și dureri în cadrul abdomenului superior. După încheierea de eructație cu durată de 6 săptămâni, nu este necesară în continuare utilizarea cu medicamentele antiacide pentru prevenirea eructațiilor și durerii în cadrul abdomenului superior.

**Contraindicații:** Hiperaciditatea și gastroenterita, dar nu gastroenterita sau leziuni intestinale.

**Bere și alcool:** Nu sunt disponibile date clare privind interacțiunile dintre esomeprazol și alcool. Se recomandă precauție atunci când se consumă alcool în timp ce se utilizează Nexium. Nu se recomandă consumul de alcool în timpul tratamentului. Nu se recomandă consumul de alcool în timpul tratamentului.

**Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:** Nexium nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi. În vederea de refluxul gastroesofagian în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

**Doza și mod de administrare:** Este de utilizat gastroenterita și hiperaciditatea asociată în vederea de reflux. Doza recomandată este de 40 mg esomeprazol administrat o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. Tratamentul eructațiilor în vederea de reflux: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux. După încheierea tratamentului, doza recomandată este de 20 mg esomeprazol administrat o dată pe zi la pacienți cu refluxul gastroesofagian în vederea de reflux.

# PUTEREA de a proteja

● Dovedit clinic: **vindecă mai mulți pacienți** cu esofagită de reflux comparativ cu omeprazol<sup>®</sup>, lansoprazol<sup>®</sup> și pantoprazol<sup>®</sup>

● Remisiune rapidă și susținută a **pirozis** la mai mulți pacienți comparativ cu omeprazol<sup>®</sup>, lansoprazol<sup>®</sup> și pantoprazol<sup>®</sup>

● Control mai eficient a secreției acide gastrice comparativ cu ceilalți IPP<sup>®</sup>

  
**Nexium**<sup>®</sup>  
esomeprazol



fondată în anul 1919

**Al VII-lea Congres Național de  
Medicină Internă  
cu participare internațională  
18-21 aprilie 2007  
Călimănești - Căciulata**



# Aulin®

nimesulida

Tablete 100 mg  
1 tb x 2 / zi



Plicuri 100 mg  
1 plic x 2 / zi



Analgezia începe cu **Aulin®**

**ESE**  
PHARMACEUTICALS  
REPRESENTANȚA  
ROMÂNIA



# ERDOMED<sup>®</sup>

## erdosteină

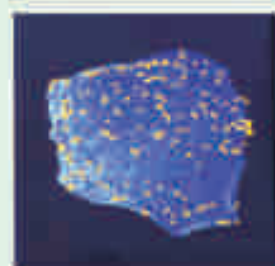


**Mucomodulator**

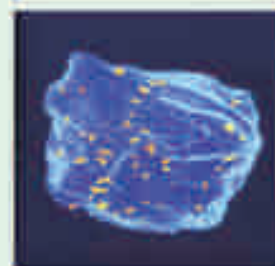
**Antioxidant**

**Antibacterian\***

A



B



### Indicații:

- Exacerbări / Tratament cronic în Bronșite Cronice și BPOC
- Afecțiuni acute/cronice ale tractului respirator superior/inferior

**Copii:**

**2 administrări /zi**



**Adulți:**

**1 cps x 2/zi**



**CSF**  
PHARMACEUTICILE  
Tel: +4021-337.3281  
Fax: +4021-336.5100

\*Imagini de microscopie electronică înainte (A) și după (B) expunerea *Stafilococilor auri* la 5μg/ml de metabolit 1 al ERDOMED ( reduce capacitatea de aderare a *Stafilococilor auri* la celulele mucoasei respiratorii).



# TARKA®

trandolapril / verapamil RR

## TARKA® CONTROL TENSIONAL DE ÎNCREDERE

O analiză de subgrup din studiul INVEST, realizat pe **22,000** pacienți hipertensivi, pe o perioadă de 4 ani, a arătat că:



**8 din 10** pacienți

care au primit **TARKA®** au atins valorile țintă ale tensiunii arteriale sistolice ( $<140$  mmHg)<sup>1</sup>

**9 din 10** pacienți

care au primit **TARKA®** au atins valorile țintă ale tensiunii arteriale diastolice ( $<90$  mmHg)<sup>1</sup>

Pentru pacienții hipertensivi și diabetici, **TARKA®** controlului eficient asupra valorilor tensiunii arteriale

ACRIS, S.A.

Rezultatele prezentate în această prezentare sunt rezultatul unei analize de subgrup din studiul INVEST. Studiul INVEST este un studiu de control randomizat, dublu-blind, controlat cu placebo, care a evaluat efectele asupra tensiunii arteriale a tratamentului cu TARKA® (trandolapril/verapamil RR) față de un tratament cu placebo. Studiul INVEST a inclus 22.000 pacienți hipertensivi, care au fost randomizați în două grupuri de tratament: unul cu TARKA® și unul cu placebo. Pacienții au fost tratați timp de 4 ani. Rezultatele prezentate în această prezentare sunt rezultatul unei analize de subgrup din studiul INVEST, care a evaluat efectele asupra tensiunii arteriale a tratamentului cu TARKA® față de un tratament cu placebo la pacienții hipertensivi și diabetici. Pentru mai multe informații, vă rugăm să consultați prospectul și literatura de specialitate. © 2014 ACRISS, S.A. Toate drepturile rezervate.