

36. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. *Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109–D116.
37. Skjørtén I., Hilde J.M., Melsom M.N., Hisdal J., Hansteen V., Steine K., Humerfelt S. *Exercise capacity in COPD patients with exercise-induced pulmonary hypertension*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 3599–3610.
38. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation*. Chest. 2005;127(5):1531–1536. doi:10.1378/chest.127.5.1531
39. Wang L., Jin Y.-Z., Zhao Q.-H., Jiang R., Wu W.-H., Gong S.-G., He J., Liu J.-M., Jing Z.-C. *Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension*. International Journal of COPD 2017;12 3353–3360.
40. Александров А.Л., Матковский С.К., Чернякова Т.Г. *Влияние нитроглицерина на некоторые показатели гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочной гипертензией*. Терапевтический архив, 1985, № 5, с. 45-47.
41. Буторов И.В., Матковский С.К. *О декомпенсации хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом*. Проблемы туберкулеза, 1987, № 3, с. 38-41.
42. Буторов И.В., Матковский С.К. *Хроническое легочное сердце (патофизиология, лечения, профилактики)*. Кишинев: Штиинца, 1988, 284 с.
43. Матковский С.К., Буторов И.В., Жаров Е.И. *Клиника и лечение правожелудочковой недостаточности при хроническом обструктивном бронхите*. Клиническая медицина, 1986, № 12, с. 70-73.
44. Матковский С.К., Перлей В.Е. *Сократительная способность миокарда правого желудочка при декомпенсации хронического легочного сердца*. Советская медицина, 1988, № 6, с. 6-8.

CZU: 616.13/.14-005.6/.7-084:616-006-052

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.31>

TROMBOEMBOLISMUL VENOS ȘI TROMBOPROFILAXIA LA PACIENȚII CU CANCER

Liliana CĂLDARE, dr. în șt. med., **Nadejda DIACONU**, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Lilia DAVID, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., **Aurel GROSU**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Tatiana CUZOR, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, R. Moldova

e-mail: primasecund@yahoo.com

Rezumat

Tromboembolismul venos (TEV) este o complicație frecventă a pacienților cu cancer, care influențează evoluția clinică a bolii, crește mortalitatea, reduce calitatea vieții, interferează cu tratamentul specific. Riscul TEV asociat cancerului este determinat de o serie de factori, care au stat la baza elaborării scorurilor de risc. Stabilirea indicațiilor pentru tromboprofilaxie (TP) și selectarea pacienților oncologici cu risc înalt de TEV cu un raport beneficiu-risc de TP cât mai înalt rămâne o problemă în cercetare. Acest articol face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte-cheie: tromboembolism venos, cancer, factori de risc, trombofilaxie.

Summary. Venous thromboembolism and thromboprophylaxis in cancer patients

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in cancer patient, which influences the clinical course of the disease, increases mortality, reduces quality of life interferes with cancer treatment. The risk for VTE associated with cancer is caused by a number of factors, which have been basis for the development of risk scores. Identification of cancer patients at high risk of VTE, who would have the highest potential for benefit from thromboprophylaxis remains a problem in research. This article is part of the literature review of the state project with the number 20.80009.8007.28.

Key-words: venous thromboembolism, cancer, risk factor, thromboprophylaxis.

Резюме. Венозная тромбоземболия и тромбопрофилактика у онкологических пациентов

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) – частое осложнение у онкологических больных, которое влияет на клиническое течение заболевания, повышает смертность, снижает качество жизни, взаимодействует с лечением основ-

ного заболевания. Риск возникновения ВТЭ у онкологических больных определяется рядом факторов, которые были использованы для разработки шкалы риска. Определение показаний для тромбопрофилактики (ТП) и онкологических больных с высоким риском ВТЭ с максимально высоким соотношением польза-риск остается проблемой для дальнейших исследований. Данная статья является частью литературного обзора государственного проекта № 20.80009.8007.28.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, рак, шкала риска, тромбопрофилактика

Introducere. Tromboembolismul venos, prezentat clinic prin tromboza venoasă profundă (TVP) și/sau tromboembolismul pulmonar (TEP) constituie unul dintre cele mai frecvente sindroame cardiovasculare acute, fiind precedat doar de infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral [1,2]. Studiile epidemiologice au demonstrat că în populația generală rata anuală a TEP variază de la 39 la 115 cazuri la 100 000 de populație, iar cea a TVP – de la 53 la 162 cazuri, iar cercetările longitudinale au evidențiat o tendință de creștere a ratei incidenței anuale a TEP. În Statele Unite TEP poate cauza până la 300 000 de decese [3, 4].

În același timp analiza în timp a trendului de deces sugerează că rata de fatalitate a TEP poate fi redusă. Aplicarea metodelor mai eficiente de tratament intervențional și medicamentos, precum și sporirea aderenței la ghiduri pot influența pozitiv prognosticul TEP [4, 5].

În TEV există o totalitate întreagă de factori predispozanți – externi și genetici. TEV este considerat a fi consecința interacțiunii dintre factorii de risc corelați pacientului (de obicei permanenți) și factorii de risc externi (de obicei temporari). Spectrul factorilor de risc predispozanți este următorul:

- Factorii predispozanți cu valoare predictivă înaltă (OR>10): fracturi (șold, membru, inferior inferior), spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau fibrilație-flutter atrial (în ultimele 3 luni), protezare de șold sau genunchi, traumatism major, infarct miocardic (în ultimele 3 luni), leziuni medulare.
- Factori predispozanți cu valoare predictivă moderată (OR 2-9): chirurgie artroscopică, patologie autoimună, transfuzie de sânge, dispozitive intravenoase, cateter, venos central, insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică, chimioterapie, agenți stimulatori ai eritropoezei, fertilizarea în vitro, terapie de substituție hormonală, contraceptive orale, perioada post-partum, infecții, boli inflamatorii ale intestinului, cancer, accident vascular cu paralizie, trombofilie, tromboză venoasă superficială.
- Factorii predispozanți cu valoare predictivă redusă (OR <2): Imobilizare la pat > 3 zile, diabet zaharat, hipertensiune arterială, vîrstă avansată, imobilizare în poziție șezîndă, chirurgie laparoscopică, obezitate, sarcină, boală varicoasă.

Cancerul reprezintă o stare de procoagulare cu un risc majorat de TEV, amplificat în dinamică de aplicarea chimioterapiei, mai rar a radioterapiei. Tromboza asociată cancerului este una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate a pacienților cu malignități [6]. Efectul cancerului asupra cascadei de coagulare, care se manifestă prin tromboză, hemoragie și coagulare intravasculară diseminată, influențînd astfel tratamentul, prognosticul și calitatea vieții pacientului rămîne o provocare majoră în medicină. Evenimentele tromboembolice pot anticipa sau coincide cu stabilirea diagnosticului de cancer, pot complica intervențiile chirurgicale, perioada de spitalizare, chimioterapia. În prezența cancerului TEV se dezvoltă de 6 ori mai frecvent decît în lipsa acestuia, el fiind responsabil de pînă la 20% de cazuri de TEV, cel mai mare risc de dezvoltare a cărora fiind atestat în perioada dintre spitalizări și dezvoltarea metastazelor [7, 8].

După cancerul în sine, TEV este cea de-a doua cauză de deces al bolnavilor oncologici. Diagnosticarea și conduita evenimentelor trombotice poate duce la întreruperea terapiei de bază a maladiei de bază și manifestă un risc major de complicații hemoragice, iar aproximativ 25% din pacienții oncologici necesită re-spitalizare atît din cauza hemoragiei cît și din cauza recurențelor de TEV [7,9].

Mecanisme fiziopatologice. Celulele canceroase exercită o acțiune protrombotică prin mecanismele sale directe și indirecte, manifestîndu-se clinic prin tromboză. Starea protrombotică este rezultatul interacțiunii dintre factorii triadei Virchow: hemostază din cauza aflării în stare de repaus la pat și a compresiei vasculare de către masele tumorale; injurie vasculară, determinată de celulele canceroase, dispozitivele intravasculară și tratamentul sistemic și hipercoagulabilitate indusă de corelația dintre factorii clinici, celulele tumorale și răspunsul organismului. Cancerul este asociat formării de trombină și fibrină în mod direct prin eliberarea procoagulanților de celulele tumorale (de ex., factorul tisular, procoagulantul neoplazic, mucinele tumorale) și indirect prin eliberarea de citokine și producerea factorului X-activare a proteazei cisteinei, a glicoproteinelor mucinoase și a microparticulelor purtătoare de factorul tisular circulant, ceea ce duce la activarea trombocitelor, leucocitelor și a celulelor endoteliale [10]. Tot mai multe date susțin teoria că aceleași mecanisme genetice responsabile de malignizare sunt implicate în sporirea expresivității

Tabelul 1

Factorii de risc pentru TEV la pacienții oncologici

	Factorii de risc
Corelați pacientului	Vîrsta, etnicitatea, comorbidități (obezitate, infecții, maladii renale sau pulmonare)
Corelați cancerului	Localizarea primară, subtipul histologic, evoluția naturală a cancerului
Corelați tratamentului	Catetere permanente, chimioterapie sistemică, terapie de suport (de ex., agenți de stimulare a eritropoezei, transfuzii de masă eritrocitară sau plachetară)

ții genelor ce controlează hemostaza. Fibrina formată conferă celulelor canceroase un avantaj selectiv, facilitînd fixarea și invazia lor ulterioară. În acelaș timp relația dintre cancer și tromboză este bidirecțională – tumoarea este asociată unui risc înalt de TEV, iar TEV este un marker de agresivitate a procesului și a unui prognostic mai rezervat [7, 11].

Factorii de risc. Riscul TEV asociat cancerului este mai înalt printre pacienții supuși chimioterapiei și intervențiilor chirurgicale. Factorii de risc pentru TEV la pacienții oncologici pot fi divizați corespunzător corelării – cu pacientul, cu cancerul, cu tratamentul și sunt prezentați în Tabelul 1

Cel mai mare risc de TEV este atestat printre pacienții cu tumori cerebrale primare (47%), pancreatice (19,2%), gastrice (15,8%) și cele pulmonare (13,9%) [12]. Dintre pacienții cu malignități hematologice cei mai predispuși evenimentelor TEV sunt cei cu limfome. Accidentele TEV par să fie atestate mai frecvent în primele 3 luni de la stabilirea diagnosticului. Tratamentul chimioterapic majorează riscul TEV de aproximativ 2-6 ori . Remediile antiangiogenice, așa ca bevacizumab-ul, un anticorp monoclonal contra factorului vascular de creștere endotelială, majorează incidența evenimentelor trombotice atît venoase cît și arteriale. Potențial thromboembolic manifestă și talidomid-ul și lenalidomid-ul, în special în combinație cu dexametazona. Același efect este caracteristic agenților de stimulare a eritropoezei, transfuziilor de masă eritrocitară și plachetară [12,13].

Continuă cercetările în identificarea markerilor biologici, așa ca P-selectina, D-dimerii și factorul tisular, care ar fi utili în identificarea pacienților cu risc

înalt de TEV. Evenimentele TEV pot fi asociate unui număr crescut de leucocite și trombocite anterior chimioterapiei [12].

Evaluarea riscului. În scopul identificării pacienților cu risc înalt de TEV Societatea Americană de Oncologie Clinică cu susținerea Grupului Național de Lucru în Cancer și a Societății Europene pentru ghiduri în oncologie medicală promovează utilizarea scorurilor de risc și anume a scorului Khorana (tabelul 2).

Deci, un punctaj 0 corespunde unui risc redus, 1-2 puncte corespunde unui risc intermediar, iar pacienții cu un punctaj 3 și mai mult sunt în categoria de risc înalt. Ulterior, prin adăugarea variabilelor adiționale, au fost efectuate mai multe adaptări ale scorului Khorana. Dintre acești parametri adiționali s-ar putea menționa D-dimerii și P-selectina, tratamentul cu gemcitabilă sau platinum, substituția IMC cu starea funcțională, maladii metastatice, compresie vasculară, etapa cancerului, TEV în antecedente. Chiar dacă unele modele alternative de evaluare a riscului (CATS, PROTECHT, CONKO, ONKOTEV) au prezentat o valoare predictivă mai înaltă, scorul Khorana rămîne cel mai pe larg validat model [10,14,15].

Evaluarea riscului poate fi utilă în educarea pacienților, screening și profilaxie.

Educarea. Pacienții oncologici, în special cei din grupul de risc înalt sau intermediar, trebuie informați despre riscurile de apariție a TEV, despre simptomele acestuia și eventualele complicații.

Screening-ul. Aplicarea scorului de risc contribuie la identificarea pacienților cu TEV occult. Aplicarea ultrasonografiei vasculare și a tomografiei compu-

Tabelul 2

Scorul Khorana

Caracteristica pacientului	Punctaj
Localizarea tumorii	
Risc foarte înalt (stomac, pancreas)	2
Risc înalt (plămîn, ginecologic, genitourinar (cu excepția prostatei)	1
Numărul trombocitelor ≥ 350 mii/ μ L	1
Numărul leucocitelor > 11 mii/ μ L	1
Nivelul hemoglobinei < 100 g/L	1
Indicele masei corpului (IMC) ≥ 35 kg/m ²	1

terizare la pacienții cu un scor Khorana ≥ 3 contribuie la identificarea cazurilor de TVP și TEP. *Profilaxia*. În baza scorului de risc vor fi evidențiați pacienții oncologici eligibili pentru tromboprofilaxie (TP) [16].

Tromboprofilaxia la pacienții spitalizați cu cancer. În pofida introducerii multiplelor ghiduri de consens care recomandă TP la această categorie de pacienți gradul de aplicare a ei rămâne redus [37–39]. Deseori medicii sunt limitați și de contraindicațiile TP farmacologice, inclusiv trombocitopenie, hemoragie activă sau de riscul de hemoragie. Recomandările contemporane includ următoarele:

- Pacienții internați cu tumori active și patologie medicală acută sau mobilitate redusă vor fi supuși TP în absența hemoragiei sau altor contraindicații;
- Se va discuta TP farmacologică la pacienții internați cu tumori active fără factori de risc adiționali și în lipsa hemoragii acute sau a altor contraindicații;
- Nu se discuta TP de rutina la pacienții internați pentru proceduri minore, infuzii scurte de chimioterapice sau la cei supuși transplantului de celule stem sau de măduvă [10,11,17].

Tromboprofilaxia pacienților oncologici în ambulator. Ambulator se va defini acea perioadă în care pacientul nu este spitalizat pentru intervenție chirurgicală sau îngrijiri paliative, dar se află la domiciliu administrând tratament anticanceros. Înaintea inițierii TP se va acorda o atenție deosebită stratificării riscului în vederea evitării complicațiilor hemoragice. La această etapă recomandările vor fi:

- TP farmacologică de retina nu este recomandată pacienților oncologici ambulator neselectați;
- Pacienților cu cancer cu risc înalt (scor Khorana 2 și mai mult înainte de inițierea unei noi scheme de tratament sistemic) poate să li se indice TP cu apixaban, rivaroxaban sau heparine cu masă moleculară mică (HMMM), confirmându-se lipsa factorilor de risc pentru hemoragie și a interacțiunilor medicamentoase. Aplicare acestui tratament trebuie discutat cu pacientul, oferindu-i informații despre be-

neficii, riscuri, consturile medicamentului și durata de administrare;

- Pacienților cu mielom multiplu, care administrează talidomid sau lenalidomid și/sau dexametazonă trebuie să li se recomande TP cu aspirină sau HMMM în caz de risc moderat și HMMM – în caz de risc înalt [10,11,17].

Tromboprofilaxia pacienților chirurgicali cu cancer. Riscul perioperator al pacienților oncologici este de 2-3 ori mai mare decât al cel celor fără cancer. Recomandările curente ale TP în perioada perioperatorie includ următoarele:

- În lipsa hemoragiei active, a riscului înalt de hemoragie sau a altor contraindicații toți bolnavii oncologici supuși intervențiilor chirurgicale majore trebuie să fie considerați eligibili TP cu heparină nefracționată sau HMMM;
- TP trebuie inițiată preoperator;
- Metodele mecanice pot fi complementare TP farmacologice, dar nu trebuie utilizate în monoterapie, cu excepția cazurilor când TP este contraindicată din cauza hemoragiei active sau a riscului înalt de hemoragie;
- O schemă combinată de profilaxie – farmacologică și mecanică – poate ameliora eficiența, în special la pacienții cu risc înalt;
- Se recomandă continuarea TP farmacologice timp de cel puțin 7-10 zile tuturor pacienților supuși intervențiilor chirurgicale majore. Se recomandă TP prelungită, până la 4 săptămâni, cu HMMM pacienților supuși intervențiilor chirurgicale abdominale sau pelviene, majore, deschise sau laparoscopice, cauzate de cancer, care au așa factori de risc ca mobilitate limitată, obezitate, anamnestice de TEV sau alți factori adiționali. În cazul intervențiilor chirurgicale cu risc redus decizia referitor la durata TP se va lua individual [10,11,17].

Concluzie

Tromboembolismul venos este o complicație frecventă și potențial invalidizantă la pacienții oncologici. Identificarea pacienților oncologici cu risc înalt de TEV care ar avea cel mai mare beneficiu din tromboprofilaxie rămâne obiectivul cercetărilor ulterioare.

Bibliografie

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society*. European Heart Journal, 2019; 00: 1-61.
2. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral*

vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. European Heart Journal, 2018; 39: 4208-4218.

3. Wendelboe A.M., Raskob G.E. *Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects*. Circulation Research, 2016; 118: 1340-1347.

4. Keller K., Hobohm L., Ebner M., et al. *Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany*. European Heart Journal, 2020; 41: 522-529.

5. Jimenez D., Bikdeli B., Barrios D., et al. *Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism*. European Respiratory Journal, 2018; 51: 1800445.
6. Nigel S., Carrier M. *Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis*. Current Oncology, 2020; 27(5): 275-278.
7. Donnelan E., Khorana A.A. *Cancer and venous thromboembolic disease: a review*. The Oncologist, 2017; 22: 199-207.
8. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. *Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management*. Thrombosis and Haemostasis, 2017; 117:1334-1349.
9. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving chemotherapy*. Journal Thrombosis and Haemostasis, 2007; 5: 632-634.
10. Donnelan E., Kevane B., Bird B.R. *Cancer and venous thromboembolic disease: From molecular mechanisms to clinical management*. Current Oncology, 2014; 21: 134-143.
- Boccaccio C., Comoglio P.M. *Genetic link between cancer and thrombosis*. Journal of Clinical Oncology, 2009; 27: 4827-4833.
11. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2019; 38: 496-520.
12. Petterson T.M., Marks R.S., Ashrani A.A., et al. *Risk of side-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study*. Thrombosis Research, 2015; 135: 472-478.
13. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Archives of Internal Medicine, 2000; 160: 809-815.
14. Rossel A., Robert-Ebadi H. and Marti C. *Preventing venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer: a narrative review*. Cancers, 2020; 12,612.
15. Mulder F.I., Bosch F.T. and van Es N. *Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: where do we stand?* Cancers, 2020; 12,367.
16. Khorana A.A., Rubens D., Francis C.W. *Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study*. Thrombosis Research, 2014; 143: 1205-1207.
17. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2013; 31: 2189-2204.

CZU: 613.13.131:579.834.1SARS-COV-2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.32>

DEREGLĂRILE DE COAGULARE ÎN INFECȚIA CU SARS-COV-2 – PATOGENIE ȘI ABORDARE CLINICĂ

Dumitru CHESOV^{1,2}, dr. în șt. med., **Oxana MUNTEANU¹**, dr. în șt. med., conf. univ.,
Diana CALARAȘ¹, dr. în șt. med., **Cristina MACOVENCIUC^{1,3}**,
Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²Centrul de cercetări din Borstel, Borstel, Germania,

³IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: dumitru.chesov@usmf.md

Rezumat

Chiar din primele luni de la înregistrarea noului virus SARS-CoV-2 tulburările de coagulare au reprezentat o trăsătură distinctivă a acestei infecții respiratorii. Pe parcursul evoluției pandemiei COVID-19 au apărut o multitudine de date, unele contradictorii, privitor la patogenia și managementul clinic al acestei coagulopatii. Prezentul articol trece în revistă informațiile existente la ora actuală la acest subiect.

Cuvinte-cheie: COVID-19, coagulopatie, SARS-CoV-2, anticoagulante.

Summary. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection – pathogenesis and clinical approach

Even from the first months after the detection of the novel SARS-CoV-2 virus, coagulation abnormalities have been a distinctive feature of this respiratory infection. During the evolution of the pandemic a bulk of data, some of them contradictory, on the pathogenesis and clinical management of this COVID-19 associated coagulopathy have been emerged. In the present paper we review most relevant data on this topic published at the present.

Key-words: COVID-19, coagulopathy, SARS-CoV-2, anticoagulants.