

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(72)/2022

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005
(Certificat de înregistrare nr. MD 003026) și reînregistrată la I.P. „Agenția Servicii Publice”
(Extras din Registrul de stat al persoanelor juridice din 03-06-2021, nr. EB 0223273).

Prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație
și Cercetare nr. 17 din 22 decembrie 2021, revista este inclusă în **categoria B** la profilul *Științe medicale*.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

Revista este publicată cu suportul financiar al IMSP Institutului de Cardiologie

CHIȘINĂU • 2022

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău R. M.

REDACTOR ONORIFIC

Țăbărnă Gheorghe, acad., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCȚI

Emil Ceban, prof. univ., dr. hab., USMF, R. M.

Stanislav Groppa, acad. dr. hab., prof. univ., USMF R.M.

Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Sciuca Svetlana, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.

Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.

Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.

Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Paladi Gheorghe, acad., prof. univ., dr. hab., Institutul Național de Cercetări Economice, R. M.

Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.

Opopol Nicolae, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Ghicavii Victor, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului R. M.

Zăpuhlâh Grigore, prof. univ., dr. hab., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie R. M.

Ciocanu Mihail, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă R. M.

Poleacov Vladimir, acad., prof.univ., Academia Științe Medicale din Federația Rusă, Federația Rusă.

Robert Piet van Oort, prof. univ., Centrul medical Groningen, Olanda.

Brașoveanu Vladislav, prof. univ., dr., Institutul Clinic Fundei, București, România.

Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Universitatea Tehnică a Moldovei, R. M.

Forna Norina Consuela, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași (România)

Spînu Constantin, prof. univ., dr. hab., Centrul Național de Sănătate Publică, R. M.

Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA

Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franța.

Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barcelona, Barcelona, Spania.

Levy Roger, prof. univ., Universitatea de Stat din Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazilia.

Caproș Nicolae, prof.univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Cebotari Anatol, prof. univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Șandru Serghei, prof.univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Vudu Lorina, conf.univ., dr., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Tudor Elena, conf.univ., dr., Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”, R.M.

Aprodu Sandu Gabriel, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România.

Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Marie Curie”, București, România.

Halangot Nicolae, prof.univ., dr.hab., Institut de Endocrinologie, a ASM din Kiev, Ucraina.

Ciurilov Leonid, prof.univ., dr.hab., Universitatea de Medicină, Sankt Petersburg, Federația Rusă.

Cobăleanschi Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI

Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Cojocari Svetlana, dr., IMSP Institutul de Cardiologie, R. M.

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;

Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Țăbărnă Gheorghe, acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemițanu” R.M.

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. Prof., USMF, R. Moldova

Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh RM.

Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Sciuca Svetlana, prof. univ., Dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.

Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, R.M.

Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R.M.

Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Paladi Gheorghe, acad., prof., dr. hab., National Institute of Economic Research, R. M.

Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.

Opopol Nicolae, Ph.D., prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Ghicavii Victor, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.

Zăpuhlîh Grigore, PhD, Prof. univ., Institute of Neurology and Neurosurgery, R. M.

Ciocanu Mihail, PhD, Univ. Professor, Institute of Emergency Medicine, R. M.

Poleacov Vladimir, acad., Prof., Academy of Medical Sciences of the Russian Federation, Russian Federation.

Robert Piet van Oort, prof., University Medical center Groningen (Olanda)

Brașoveanu Vladislav, Prof. univ., dr., Fundei Clinical Institute, Bucharest, Romania.

Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Technical University of Moldova, R. M.

Forna Norina Consuela, prof., dr., University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași (Romania)

Spînu Constantin, Prof. univ., dr. hab., National Center for Public Health, R. M.

Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.

Karamanou Marianna, Prof. univ., University of Crete Medical School, Heraklion, Greece.

Plouin Pierre-Francois, university professor, University of Paris, Paris, France

Cervera Ricard, professor, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Levy Roger, Professor, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Caproș Nicolae, Prof.univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Cebotari Anatol, Prof. univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Șandru Serghei, Prof.univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Tudor Elena, conf.univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganuic", R. M.

Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., "Grigore T. Popa" University of Medicine and pharmacy, Iasi, Romania.

Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., "Marie Curie" University of Medicine and pharmacy, Bucharest, Romania.

Halangot Nicolae, Prof.univ., dr.hab., Institute of Endocrinology, of the ASM in Kiev, Ukraine.

Ciurilov Leonid, Prof.univ., dr.hab., Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Cobăleanschi Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu”, R. M.

EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL

Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sanocreatology, R. M.

SECRETARY IN CHARGE OF THE NUMBER

Cojocari Svetlana, PhD., IMSP Institute of Cardiology, R. M.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Р. М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, акад., проф., ГУМиФ "Николае Тестемицану", Р.М.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмиль Чебан, унив. проф., ГУМиФ, Р. М.

Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ Р. М.

Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М.

Шука Светлана, проф., др. хаб., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ, РМ.

Гидирим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М.

Фурдуй Теодор, акад., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.

Михай Попович, проф., акад., Институт кардиологии, Р.М.

Ольга Тагадюк, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М.

Палади Георге, акад., проф., др. мед., Национальный Институт Экономических Исследований, Р. М.

Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.

Опопол Николае, чл. корр., др. хаб., проф. унив., ГУ-МиФ «Н. Тестемицану» Р. М.

Присакари Виорел, д.м.н., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану», Р. М.

Гикавий Виктор, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М.

Ревенко Нинель, проф., др. хаб., Институт матери и ребенка, Р. М

Зăпухлых Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии, Р. М.

Чокану Михаил, д.м.н, проф. унив., Институт Неотложной Медицины, Р. М.

Поляков Владимир Александрович, акад., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.

Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена, Нидерланды.

Брашовану Владислав, проф. унив., др., Ин-г трансплантации печени Фундеш, Бухарест, Румыния.

Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.

Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Рора», Яссы (Румыния)

Спъну Константин, проф. унив., др. хаб., Национальный центр общественного здоровья, Р. М.

Тома Ян, прф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.

Караманов Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция

Плуэн Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция

Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания

Левн Ролжер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия

Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемицану», Р. М.

Чеботарь Анатол, проф. унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемицану", Р. М.

Шандру Сергей, проф.унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемицану", Р. М.

Вуду Лорина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемицану", Р. М.

Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк", Р. М.

Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Яссы, Румыния.

Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет медицины и фармации „Мария Курия", Бухарест, Румыния.

Халангот Николай, проф. унив., др.хаб., Институт эндокринологии, АН Киев, Украина.

Чурилов Леонид, проф. унив., др.хаб., Медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Кобылянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану», Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ЖУРНАЛА

Полякова Лилия, др., Институт физиологии и Санокреатологии, Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Кожокарь Светлана, др., Институт кардиологии, Р. М.

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE ORIGINALE

Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Calenici Oleg, Untură Ludmila. Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale efectuată cu diverse generații de catetere.

Dicusar Olga, Darii Olga, Popovici Ion, Munteanu Mihaela, Ciobanu Lucia, Ivanov Victoria, Popovici Mihail. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare și în determinarea altor cauze MINOCA la pacienții cu NSTEMI.

Abraș Marcel, Surev Artiom, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Pasat Ecaterina, Beiu Cătălina. Implantarea valvei aortice transcater cu proteză autoexpandabilă în Republica Moldova. Rezultatele unui an de evidență a primilor zece pacienți.

Bursacovschi Daniela, Cazacu Janna, Lîsîi Dorin, Eleonora Vataman. Evaluarea efectului reabilitării cardiace asupra funcției diastolice ventriculare stângi la pacienții ce au suferit revascularizare coronariană percutanată.

Sorici Galina, Popovici Ion, Gorohova Marina, Ciobanu Lucia, Popovici Mihail. Afecțiunea cardiacă la pacienții Covid-19 în faza postacută.

Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Calenici Oleg, Untură Ludmila. Antihypertensive effect of renal artery denervation performed with various generations of catheters.

Dicusar Olga, Darii Olga, Popovici Ion, Munteanu Mihaela, Ciobanu Lucia, Ivanov Victoria, Popovici Mihail. The role of CMR in the evaluation of microvascular coronary dysfunction and in the diagnosis of other causes of MINOCA in patients with NSTEMI.

Abraș Marcel, Surev Artiom, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Pasat Ecaterina, Beiu Cătălina. Transcatheter aortic valve implantation with self-expandable prosthesis in the Republic of Moldova. The one year follow-up of the first ten patients.

Bursacovschi Daniela, Cazacu Janna, Lîsîi Dorin, Eleonora Vataman. The effect of cardiac rehabilitation on left ventricular diastolic function in patients with percutaneous revascularization procedures.

Sorici Galina, Popovici Ion, Gorohova Marina, Ciobanu Lucia, Popovici Mihail. Cardiovascular involvement in post Covid patients.

Карауш Александру, Моисеева Анна, Каленич Олег, Унтурă Людмила. Антигипертензивный эффект ренальной денервации выполненной катетерами разных поколений.

Дикусар Ольга, Дарии Ольга, Попович Ион, Мунтяну Михаела, Чобану Лучия, Иванов Виктория, Попович Михаил. Роль МРТ сердца в оценке микрососудистой коронарной дисфункции и в диагностике других причин MINOCA у пациентов с NSTEMI.

Абраш Марчел, Сурев Артем, Москалу Виталие, Чобану Николае, Пасат Екатерина, Бейу Кэтэлина. Транскатетерная имплантация аортального клапана саморасширяющимся протезом в Республике Молдова. Результаты после одного года первых десяти пациентов.

Бурсаковски Даниела, Казаку Жанна, Лысый Дорин, Ватаман Еленора. Оценка влияния программы кардиологической реабилитации на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов перенесших процедуру коронарной реваскуляризации путем чрескожной ангиопластики.

Сорич Галина, Чобану Лучия, Горохова Марина, Чобану Лучия, Попович Михаил. Сердечно-сосудистые поражения у пациентов, перенесших коронавирус.

7

11

18

23

27

Caraus Alexandru, Moiseeva Anna, Cociu Maria. Evaluarea eficacității inhibării sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice asupra variabilității nictemerale a tensiunii arteriale și profilului diurn circadian la pacienții cu hipertensiune rezistentă.

Caraus Alexandru, Moiseeva Anna, Cociu Maria. Assessment of the effectiveness of sympathetic nervous system inhibition through various therapeutic regimes on nictemeral variability of blood pressure and circadian profile in patients with resistant hypertension.

Карауш Александру, Моисеева Анна, Кочу Мария. Оценка эффективности ингибирования симпатической нервной системы с помощью различных терапевтических режимов на вариабельность и суточный профиль артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

37

Dicusar Olga, Ivanov Mihaela, Dumanschii Carolina, Fuior Stela, Litvinenco Natalia, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia, Popovici Mihail. Particularitățile infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST la femei.

Dicusar Olga, Ivanov Mihaela, Dumanschii Carolina, Fuior Stela, Litvinenco Natalia, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia, Popovici Mihail. Particularities of non-ST-elevation myocardial infarction in women.

Дикусар Ольга, Иванов Михаела, Думански Каролина, Фуиор Стела, Литвиненко Наталия, Иванов Виктория, Чобану Лучия, Попович Михаил. Особенности инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у женщин.

43

Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dogot Marta, Lîsîi Dorin, Tofan Victoria, Ureche Andrei, Moscalu Vitalie V., Batrînac Aureliu, Moscalu Vitalie D., Vataman Eleonora. Evoluția perioperatorie a fenotipului de insuficiență cardiacă cronică la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală cardiacă.

Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dogot Marta, Lîsîi Dorin, Tofan Victoria, Ureche Andrei, Moscalu Vitalie V., Batrînac Aureliu, Moscalu Vitalie D., Vataman Eleonora. Perioperative evolution of chronic heart failure phenotype in patients with cardiac surgery.

Казаку Жанна, Бурсаковский Даниела, Догот Марта, Лысый Дорин, Тофан Виктория, Уреке Андрей, Москалу Виталие В, Бэтрынак Аурелиу, Москалу Виталие Д, Ватаман Элеонора. Периперационная эволюция фенотипа хронической сердечной недостаточности у кардиохирургических больных.

48

Vetрилă Snejana, Vataman Eleonora, Șalaru Virginia, Ivanec Anastasia. Sindromul fragilității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Vetрилă Snejana, Vataman Eleonora, Șalaru Virginia, Ivanec Anastasia. Fragility syndrome in patients with chronic heart failure.

Ветрилэ Снежана, Ватаман Элеонора, Иванес Анастасия. Синдром хрупкости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

56

Cuzor Tatiana, Diaconu Nadejda. Embolia pulmonară: particularitățile ecocardiografice în faza acută și monitorizarea la distanță.

Cuzor Tatiana, Diaconu Nadejda. Pulmonary embolism: echocardiographic particularities in acute phase and distance monitoring.

Кузор Татьяна, Дьякону Надежда. Эмболия легочной артерии: особенности данных эхокардиографии в острой фазе в периоде наблюдения.

60

Popovici Mihail, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia, Moraru Ion, Rotaru Victoria, Tacu Lilia, Todiraș Mihail, Cobet Valeriu. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă.

Popovici Mihail, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia, Moraru Ion, Rotaru Victoria, Tacu Lilia, Todiras Mihail, Cobet Valeriu. The benefit of antiinflammation treatment via IL-10 in diverse experimental models of heart failure.

Попович Михаил, Мунтяну Михаела, Попович Ион, Иванов Виктория, Чобану Лучия, Морару Ион, Ротару Виктория, Таку Лилия, Тодираш Михаил, Кобец Валериу. Доказанный положительный функциональный эффект ИЛ-10 в различных экспериментальных моделях сердечной недостаточности.

65

ARTICOLE DE SINTEZĂ

Grosu Aurel. Tromboembolismul venos: aspecte epidemiologice, medico-sociale și economice.

Moscalu Vitalie, Răcilă Valentin, Rizov Mihail, Guțan Inesa, Vataman Eleonora. Tratatamentul chirurgical și cu dispozitive cardiace implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă prin prisma ghidului societății europene de cardiologie „Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2021”.

David Lilia. Tromboembolia arterei pulmonare și diabetul zaharat.

Danila Tatiana, Munteanu Mihaela, Ciobanu Lucia, Cobet Valeriu, Popovici Mihail. Tulburările hemostazei la pacienții cu NSTEMI și markerii de diagnostic.

Târîță Dumitru, Danila Tatiana, Ciobanu Lucia, Popovici Ion. Rolul rezervei de flux coronarian (CFR) și a rezervei fracționale de flux (FFR) în sindromul coronarian acut – revizuire sistematică.

Sapojnic Nadejda, Bîtcă Angela, Durnea Aliona, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie. Boala Covid 19 și vaccinurile anti SARS-CoV-2: echilibrul între riscuri și beneficii.

Chiriliuc Nadejda. Rolul diabetului zaharat și al infarctului miocardic acut în dezvoltarea fibrilației atriale.

Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Durnea Aliona, Carauș Alexandru. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat: coexistența a două condiții medicale (aspecte fiziopatologice și atitudine terapeutică).

Grosu Aurel. Venous thromboembolism: epidemiological, medicosocial and economic aspects.

Moscalu Vitalie, Răcilă Valentin, Rizov Mihail, Guțan Inesa, Vataman Eleonora. Device and surgical treatment of patients with heart failure based on the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

David Lilia. Pulmonary thromboembolism and diabetes mellitus.

Danila Tatiana, Munteanu Mihaela, Ciobanu Lucia, Cobet Valeriu, Popovici Mihail. Hemostasis disorders in patients with NSTEMI and diagnostic markers.

Târîță Dumitru, Danila Tatiana, Ciobanu Lucia, Popovici Ion. The role of coronary flow reserve (CFR) and fractional flow reserve (FFR) in acute coronary syndrome - systematic review.

Sapojnic Nadejda, Bîtcă Angela, Durnea Aliona, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie. Covid 19 disease and SARS-COV-2 vaccines: the balance between risks and benefits.

Chiriliuc Nadejda. The association of diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the development of atrial fibrillation.

Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Durnea Aliona, Carauș Alexandru. Arterial hypertension and diabetes: coexistence of two medical conditions (aspects of pathophysiology and management).

Гросу Аурел. Венозная тромбоземболия: эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты.

Москалу Виталие, Рăчилă Валентин, Ризов Михаил, Гуцан Инеса, Ватаман Елеонора. Устройство и хирургическое лечение пациентов с сердечной недостаточностью через призму Рекомендаций ESC 2021 по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Давид Лилия. Тромбоземболия легочной артерии и сахарный диабет.

Данила Татьяна, Мунтяну Михаела, Чобану Лучия, Кобец Валериу, Попович Михаил. Нарушения гемостаза у больных с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и диагностические маркеры.

Тэрыцэ Думитру, Данила Татьяна, Чобану Лучия Попович Ион. Роль резерва коронарного потока (CFR) и фракционного резерва потока (FFR) при острым коронарном синдроме - систематический обзор.

Сапожник Надежда, Быткэ Анжела, Дурня Алёна, Караш Александр, Москалу Виталие. Ковид-19 и вакцины анти-SARS-COV-2: баланс между рисками и выгодами.

Кирилюк Надежда. Значение сахарного диабета и острого инфаркта миокарда в развитии мерцательной аритмии.

Попеску Люба, Моисеева Анна, Дурня Алёна, Караш Александр. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: взаимосвязь двух нозологий (физиопатология и лечение).

73

82

91

97

106

110

114

117

Calenici Oleg, Carauş Alexandu, Moiseeva Anna, Cociu Maria, Untură Ludmila, Carauş Mihaela. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată la vârstnici.

Bătrînac Aureliu. Argumentarea funcționării integrate a serviciilor de chirurgie a inimii și cardiologiei în cadrul Institutului de Cardiologie.

Cociu Maria. Predictorii eficienței denervării renale.

Cîvîrjic Irina. Infarctul miocardic acut fără obstrucția arterelor coronariene: trecut, prezent și viitor.

Mătrăgună Nelea, Turea Tatiana. Inhibitorii lipazei intestinale în tratamentul sindromului metabolic la copii.

Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea. Particularitățile sindromului metabolic la copii.

Calenici Oleg, Carauş Alexandu, Moiseeva Anna, Cociu Maria, Untură Ludmila, Carauş Mihaela Diastolic left ventricular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in elderly.

Bătrînac Aureliu. Argumentation of the integrated functioning of the heart surgery and cardiology services within the Institute of Cardiology.

Cociu Maria. Predictors of anti-hypertensive efficiency of renal denervation. (Literature review)

Cîvîrjic Irina. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: the past, present and the future.

Mătrăgună Nelea, Turea Tatiana. Intestinal lipase inhibitors in the treatment of metabolic syndrome in children.

Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea. Particularities of metabolic syndrome in children.

Каленич Олег, Карауш Александр, Моисеева Анна, Кочу Мария, Унтурэ Людмила, Карауш Михаела. Диастолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у пожилых.

Бэтрынак Аурелиу. Аргументация интегрированного функционирования кардиохирургической и кардиологической служб в Институте Кардиологии.

Кочу Мария. Показатели эффективности десимпатизации почечных артерий.

Кывыржик Ирина. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: прошлое, настоящее и будущее.

Мэтрэгунэ Неля, Туря Татьяна. Ингибитор кишечной липазы в лечении метаболического синдрома у детей.

Кожокаръ Светлана, Мэтрэгунэ Неля. Особенности метаболического синдрома у детей.

123

130

135

141

148

155

CAZURI CLINICE

Guţan Inesa, Dodu Stela, Panfile Elena, Lîsîi Dorin, Ciobanu Nicolae, Vetrilă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Mazur Minodora. Afectarea cardiovasculară la pacienții cu sclerodermie sistemică.

Guţan Inesa, Dodu Stela, Panfile Elena, Lîsîi Dorin, Ciobanu Nicolae, Vetrilă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Mazur Minodora. Cardiovascular damage in patients with systemic scleroderma.

Гуцан Инеса, Доду Стела, Панфиле Елена, Лысый Дорин, Чобану Николай, Ветрилэ Снежана, Мазур-Никорич Лучия, Мазур Минодора. Сердечно-сосудистые поражения у пациентов с системной склеродермией.

164

VARIA

Sciuca Svetlana, Cepraga Victoria, Balaneţchi Ludmila, Rotaru-Cojocari Diana, Selevestru Rodica, Palii Ina. Modificări cardiovasculare în afecţiuni cronice bronhopulmonare la copii.

Sciuca Svetlana, Cepraga Victoria, Balaneţchi Ludmila, Rotaru-Cojocari Diana, Selevestru Rodica, Palii Ina. Cardiovascular changes in chronic bronchopulmonary diseases in children.

Щука Светлана, Чепрага Виктория, Баланецки Людмила, Ротару-Кожокаръ Диана, Селевестру Родика, Палии Инна. Сердечно-сосудистые изменения при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей.

169

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.12-008.331.1-08:616.136.7-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.01>**EFFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE EFECTUATĂ CU DIVERSE GENERAȚII DE CATETERE**¹ CARAUȘ Alexandru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,¹ MOISEEVA Anna, dr. șt. med., cercetător științific,² CALENICI Oleg, MD, PhD,³ UNTURĂ Ludmila, medic cardiolog.¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”²Hospital Centre, Department of Normandy, Lillebonne, France³IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală*e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com***Rezumat**

Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente rămâne a fi dificilă în pofida progresului înregistrat în dezvoltarea remediilor antihipertensive. În acest context, desimpatizarea arterelor renale și-a demonstrat eficacitatea și siguranța confirmată în studii clinice publicate în ultimii trei ani. Ablatia complexă a arterelor renale principale și ramificațiilor mici a acestora cu diametru peste 4 mm obținută cu catetere de a doua generație și-a demonstrat superioritatea în reducerea valorilor tensiionale față de catetere de prima generație, care permiteau efectuarea ablației doar în ramurile principale ale arterelor renale.

În lucrarea actuală este prezentată o parte din cercetarea efectuată în Departamentul Hipertensiuni arteriale, scopul acesteia fiind evaluarea eficacității denervării renale la pacienți cu HTA rezistentă.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. Antihypertensive effect of renal artery denervation performed with various generations of catheters.

The treatment of resistant hypertension remains difficult despite the progress made in the development of antihypertensive remedies. In this context, renal artery denervation has been shown to be effective and safe in clinical trials published over the past three years. The complex ablation of the main renal arteries and their small branches with a diameter over 4 mm obtained with second-generation catheters has demonstrated its superiority in reducing blood pressure compared to first-generation catheters, which allowed ablation to be performed only in the main branches of the renal arteries.

The present paper presents part of the research conducted in the Department of Hypertension, its purpose being to evaluate the effectiveness of renal denervation in patients with resistant hypertension.

Key words: denervation of renal arteries, resistant hypertension.

Резюме. Антигипертензивный эффект ренальной денервации выполненной катетерами разных поколений.

Несмотря на прогресс, достигнутый в разработке гипотензивных средств, лечение резистентной гипертензии остается довольно сложной проблемой. В этом контексте, в клинических исследованиях, опубликованных за последние три года было доказано, что денервация почечных артерий является эффективной и достаточно безопасной. Комплексная абляция главных почечных артерий и их мелких ветвей диаметром более 4 мм, полученная с помощью катетеров второго поколения, продемонстрировала свое превосходство в снижении артериального давления по сравнению с катетерами первого поколения, которые позволяли проводить абляцию только в основных ветвях почечных артерий.

В данной статье представлена часть исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий, цель которого - оценить эффективность денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия.

Introducere.

În pofida disponibilității tratamentului farmacologic eficace hipertensiunea arterială rămâne a fi principală cauză globală a mortalității și dizabilității, ratele de control al valorilor tensionale fiind stagnante sau într-un declin moderat [1]. Conform datelor EUROASPIRE IV și V fiecare al doilea pacient aflat la terapie antihipertensivă are valori tensionale necontrolate [2]. Această categorie de pacienți ar putea fi

candidați potriviți pentru desimpatizarea arterelor renale, care reprezintă o cale terapeutică cu perspectivă în hipertensiunea arterială. În urma unei succesiuni de studii pilot promițătoare entuziasmul pentru eficacitatea DSAR a fost temperat de rezultatele neutre ale studiului clinic randomizat Symplicity-3 în 2014 care a demonstrat siguranța DSAR, dar nu și reducerea semnificativă a valorilor TA comparativ cu placebo [3]. Pe fondalul interesului persistent pentru benefi-

ciile potențiale ale DSAR și lecțiile învățate cu privire la desfășurarea procesului, tehnica procedurală și populația de studiu, a fost efectuată o nouă generație de studii randomizate, controlate prin simulare (SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTAL, RADIANCE-HTN SOLO și RADIANCE-HTN TRIO) [4-8].

Scopul studiului

Evaluarea comparativă a efectului antihipertensiv al DSAR efectuată cu catetere de diverse generații la pacienții cu HTA rezistentă.

Material și metode

Desimpatizării arterelor renale au fost supuși 25 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități dintre care la 13 pacienți procedura s-a efectuat folosind sisteme multi-electrod EnligHTN™ de prima generație și 12 pacienți cu catetere de a doua generație Spyral. Inițial, la 3 și 6 luni postprocedural au fost evaluate valorile TA de birou și mediile nictemerale apreciate prin monitorizarea ambulatorie a TA 24 ore. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.04.

Rezultate

Astfel, tratamentului minim invaziv au fost supuși 7 (53,8%) pacienți de gen feminin și 6 (46,2%) pacienți de gen masculin din lotul I versus 3 (25%) și 9 (75%) subiecți din lotul II de gen feminin și masculin, respectiv ($p > 0,05$). Vârsta medie a pacienților a fost $49,31 \pm 0,23$ ani în lotul I versus $48,83 \pm 0,35$ ani în lotul II, $p > 0,05$. Ereditatea agravată a fost constatată la câte 9 pacienți din fiecare lot. Astfel, loturile au fost omogene după caracteristicile generale la etapa de înrolare în studiu.

Complianța pacienților la tratament apreciată prin completarea chestionarului Morisky a fost înaltă la 12 (92,3%) pacienți din lotul I versus 12 (100%) pacienți din lotul II, aderența medie fiind constatată la 1 (7,7%) pacient din lotul I, $p > 0,05$. La etapele următoare de evaluare toți pacienți din ambele loturi au înregistrat o complianță înaltă la tratament, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere.

Luând în considerare diferența în procesul tehnic de efectuare a ablației renale cu diverse tipuri de catetere, interes reprezintă și analiza comparativă a numărului mediu de artere renale principale și ramificațiile acestora supuse ablației, cât și numărul total al punctelor de ablație. În acest mod, pacienții la care DSAR a fost efectuată cu catetere EnligHTN au avut câte 2 artere renale principale supuse ablației, aceasta nefiind efectuată în ramificațiile arterelor renale. Pe când, numărul arterelor renale principale supuse ablației cu catetere Spyral a constituit $2,33 \pm 0,14$, iar numărul mediu al ramificațiilor – $5,17 \pm 0,35$. Numărul total al

punctelor de ablație a constituit în mediu $11,08 \pm 0,29$ în sublotul I versus $41,33 \pm 2,43$ în sublotul II, fiind consemnată o diferență statistic semnificativă maximă între acestea ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica tehnică a procesului ablativ cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Numărul arterelor renale principale supuse ablației	$2,00 \pm 0$	$2,33 \pm 0,14$	$< 0,05$
Numărul ramificațiilor supuse ablației	0	$5,17 \pm 0,35$	$< 0,001$
Numărul total al punctelor de ablație	$11,08 \pm 0,29$	$41,33 \pm 2,43$	$< 0,001$

Analiza comparativă a valorilor TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere a constatat omogenitatea subloturilor la etapa de înrolare în studiu: $189,77 \pm 1,97$ mmHg în sublotul I versus $189,92 \pm 1,23$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. La 3 luni postprocedural s-a înregistrat reducerea autentică a TAS de birou în ambele subloturi cu o superioritate manifestă în sublotul II, cea ce determină și apariția diferenței statistice între valorile absolute la această etapă, tendința fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAS de birou a constituit $173,15 \pm 0,78$ mmHg ($- 9,57\%$ de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în sublotul I versus $167,33 \pm 1,09$ mmHg ($- 13,54\%$ de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în sublotul II, $p < 0,001$. La 6 luni după efectuarea DSAR s-a notat o reducere totală a TAS de birou cu $- 14,67\%$ în sublotul I, constituind $165,54 \pm 0,67$ mmHg, și $- 18,27\%$ în sublotul II, constituind $160,67 \pm 1,20$ mmHg, $p < 0,05$ (Tabelul 2).

Tabelul 2

Evoluția TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$189,77 \pm 1,97$	$189,92 \pm 1,23$	$> 0,05$
3 luni 95% CI	$173,15 \pm 0,78$ $171,59 - 174,71$ $- 9,57\%^{***}$	$167,33 \pm 1,09$ $165,15 - 169,51$ $- 13,54\%^{***}$	$< 0,001$ $< 0,01$
6 luni 95% CI	$165,54 \pm 0,67$ $164,20 - 166,88$ $- 14,67\%^{***}$	$160,67 \pm 1,20$ $158,27 - 163,07$ $- 18,27\%^{***}$	$< 0,01$ $< 0,05$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Valorile TAD de birou au evoluat în mod similar TAS de birou fiind omogene în subloturi la etapa inițială ($112,62 \pm 0,79$ mmHg versus $111,58 \pm 1,13$ mmHg în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$). A fost

documentată apariția diferenței statistice începând cu 3 luni de evaluare atât între valorile absolute, cât și dinamicile acestora grație efectului superior în sublotul pacienților tratați cu catetere tip Spyral. Astfel, la 3 luni de monitorizare TAD de birou a constituit $97,62 \pm 0,90$ mmHg în sublotul I versus $93,83 \pm 0,68$ mmHg în sublotul II, $p < 0,01$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a constatat o reducere cu $-15,47\%$ versus $-18,93\%$ de la valori inițiale în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea progresivă a valorilor TAD de birou a continuat până la finele perioadei de monitorizare, când acestea au constituit $93,54 \pm 0,61$ mmHg cu o dinamică de la valori inițiale de $-20,44\%$ ($p < 0,001$) în sublotul I versus $89,42 \pm 0,66$ mmHg, notând o dinamică de $-24,80\%$ ($p < 0,001$) în sublotul II, $p < 0,01$ (Tabelul 3).

Tabelul 3

Evoluția TAD de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$112,62 \pm 0,79$	$111,58 \pm 1,13$	$> 0,05$
3 luni	$97,62 \pm 0,90$	$93,83 \pm 0,68$	$< 0,01$
95% CI	$95,82 - 99,42$ $-15,47\%^{***}$	$92,47 - 95,19$ $-18,93\%^{***}$	$< 0,05$
6 luni	$93,54 \pm 0,61$	$89,42 \pm 0,66$	$< 0,001$
95% CI	$92,32 - 94,76$ $-20,44\%^{***}$	$88,10 - 90,74$ $-24,80\%^{***}$	$< 0,01$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Valorile TAS m/24 ore majorate la etapa de înrolare în studiu în ambele subloturi s-au redus statistic semnificativ de la a 3-a lună de evaluare, efectul benefic maxim fiind notat la finele perioadei de supraveghere, sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere tip Spyral manifestând o superioritate absolută față de sublotul I. Așa, valorile TAS m/24 ore la 3 luni postprocedural au constituit $157,46 \pm 3,58$ mmHg în sublotul I versus $149,50 \pm 3,25$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a notat o reducere statistic autentică ($p < 0,001$) în ambele subloturi cu efect superior în sublotul II: $-12,46\%$ versus $-18,94\%$ în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea TAS m/24 ore a continuat până la 6 luni de evaluare, când se înregistrează un recul de $18,38\%$ de la valoarea inițială în sublotul I versus $-26,17\%$ în sublotul II, $p < 0,05$. Astfel, DSAR a redus valorile TAS m/24 ore de la $176,54 \pm 3,30$ mmHg la etapa inițială la $149,46 \pm 3,11$ mmHg în sublotul I și de la $177,33 \pm 2,19$ mmHg la $141,0 \pm 3,10$ mmHg în sublotul II, cateterele Spyral manifestând un efect net superior (Tabelul 4).

Tabelul 4

Dinamica TAS m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$176,54 \pm 3,30$	$177,33 \pm 2,19$	$> 0,05$
3 luni	$157,46 \pm 3,58$ $-12,46\%^{***}$	$149,50 \pm 3,25$ $-18,94\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,05$
6 luni	$149,46 \pm 3,11$ $-18,38\%^{***}$	$141,00 \pm 3,10$ $-26,17\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,05$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Odată cu reducerea valorilor TAS a fost înregistrată și ameliorarea autentică a valorilor TAD apreciate prin MAATA începând cu 3 luni postprocedural, efectul benefic fiind în creștere progresivă până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAD m/24 ore s-a redus de la $106,08 \pm 1,22$ mmHg la $90,31 \pm 0,71$ mmHg în sublotul I, prezentând un recul de $17,48\%$ de la valoarea inițială și de la $108,50 \pm 1,36$ mmHg la $88,33 \pm 0,43$ mmHg în sublotul II, diminuarea cu $-22,82\%$. Subloturile fiind omogene după valorile TAD m/24 ore la etapa inițială și 3 luni de evaluare, către a 6-a lună postprocedural devin neomogene ($p < 0,05$) din contul dinamicii mai exprimate în sublotul pacienților tratați cu catetere Spyral ($p < 0,01$) (Tabelul 5).

Tabelul 5

Dinamica TAD m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$106,08 \pm 1,22$	$108,50 \pm 1,36$	$> 0,05$
3 luni	$95,69 \pm 1,12$ $-10,89\%^{***}$	$94,58 \pm 1,26$ $-14,76\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,01$
6 luni	$90,31 \pm 0,71$	$88,33 \pm 0,43$	$< 0,05$
95% CI	$88,89 - 91,73$ $-17,48\%^{***}$	$87,47 - 89,19$ $-22,82\%^{***}$	$< 0,01$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Concluzii

DSAR cu ambele tipuri de catetere a redus statistic semnificativ atât valorile TA de birou, cât și cele apreciate la MAATA. Catetere Spyral au manifestat un efect antihipertensiv superior cateterelor EnligHTN grație unei ablații mai ample a arterelor renale.

Bibliografie

1. Kearney PM., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton PK., He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet., 2005; 365, p. 217–223.
2. Kotseva K., *The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention*. Cardiovascular Diagnosis Therapy., 2017; 7(6), pp. 633-639. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06.
3. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., et al., *A controlled trial of renal denervation for resistant hyperten-*

sion. New England Journal of Medicine., 2014; 370, pp. 1393 – 1401.

4. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., et al., *Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial*. Lancet., 2017; 390, pp. 2160 – 2170.

5. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., et al., *Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial*. Lancet., 2018; 391, pp. 2335 – 2345.

6. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., et al., *Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of*

antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet., 2020; 395, pp. 1444 – 1451.

7. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., et al., SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators., *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial*. Lancet., 2018; 391, pp. 2346 – 2355.

8. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., et al., *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. Lancet., 2021; 397, pp. 2476 – 2486.

CZU: 616.127-005.8-073.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.02>

ROLUL RMN CARDIACE ÎN EVALUAREA DISFUNCȚIEI CORONARIENE MICROVASCULARE ȘI ÎN DETERMINAREA ALTOR CAUZE MINOCA LA PACIENȚII CU NSTEMI

¹DICUSAR Olga, ³DARII Olga, ²POPOVICI Ion, ¹MUNTEANU Mihaela,²CIOBANU Lucia, ¹IVANOV Victoria, ¹POPOVICI Mihail¹IMSP Institutul de Cardiologie²Spitalul Polivalent NovaMed³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Rezumat.

Infarctul miocardic fără obstrucția arterelor coronare (MINOCA) se întâlnește de 3 ori mai frecvent la pacienții cu NSTEMI comparativ cu STEMI. Cauzele potențiale MINOCA pot fi coronariene și non-coronariene, iar un rol important în etiopatogenia sa îl are disfuncția coronariană microvasculară (DCM). Scopul studiului este de a aprecia fezabilitatea RMN cardiace ca metodă non-invazivă de evaluare a DCM la pacienții cu NSTEMI cât și de a determina rolul său în stabilirea cauzelor MINOCA. Conform rezultatelor RMN cardiace, dintre cei 16 pacienți incluși în studiu, etiologia coronariană a fost confirmată la doar 1/3, restul prezentând cauze non-coronariene (miocardita, cardiomiopatia hipertrofică și cardiomiopatia dilatativă). Disfuncția coronariană microvasculară (DCM) a fost determinată la 30 % dintre pacienții cu afectare non-coronariană (lotul I) și la 50% dintre cei cu afectare coronariană (lotul II), ($\chi^2=0.64$, $p>0.05$). Diferențe semnificative între loturi s-au observat în localizarea fibrozei, astfel în lotul II toți pacienții au avut fibroză subendocardică- 100 %, în timp ce în lotul I a predominat fibroza intramurală în 50% (n=5) cazuri, urmată de fibroza subepicardică- 20% (n=2) și ambele tipuri de acumulare a contrastului în 20% (n=2) dintre pacienți, $\chi^2 = 12.44$ $p<0.05$. În concluzie, RMN cardiacă reprezintă un instrument diagnostic important atât în aprecierea cauzelor MINOCA, cât și în evaluarea DCM la această categorie de pacienți. Totuși, sunt necesare studii ulterioare pentru a îmbunătăți acuratețea diagnostică a acestei metode în ceea ce privește studiul microcirculației coronariene.

Cuvinte cheie: infarct miocardic acut, NSTEMI-MINOCA, RMN cardiac.

Abstract. The role of CMR in the evaluation of microvascular coronary dysfunction and in the diagnosis of other causes of MINOCA in patients with NSTEMI.

Myocardial infarction without coronary artery obstruction (MINOCA) is 3 times more common in patients with NSTEMI compared to STEMI. The potential etiology of MINOCA can be divided in coronary and non-coronary causes. At the same time, an important role in its etiopathogenesis is played by microvascular coronary dysfunction (DCM). The aim of the study is to assess the feasibility of cardiac magnetic resonance (CMR) as a non-invasive method of evaluating DCM in patients with NSTEMI and in addition, to verify the substrate of MINOCA according to CMR. A diagnostic examination was carried out in 16 patients, of which coronary etiology was confirmed only in 1/3, the rest of the patients had a non-coronary etiology of the disease (myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy). Microvascular coronary dysfunction (CDM) was determined in 30% of patients with non-coronary impairment (group I) and in 50% of those with coronary heart disease (group II) ($\chi^2 = 0.64$, $p > 0.05$). Significant differences between groups were observed in the localization of fibrosis, so in group II, according to CMR, all patients had subendocardial fibrosis - 100%, while in group I, intramural fibrosis prevailed in 50% (n = 5), subepicardial fibrosis – 20% (n = 2) and in 20% (n = 2) both types of contrast enhancement were noted, $\chi^2 = 12.44$ $p < 0.05$. In conclusion, CMR is an important diagnostic tool both in assessing the causes of MINOCA and in evaluating DCM in this category of patients. However, further studies are needed to improve the diagnostic accuracy of this method in the study of coronary microcirculation.

Key-words: acute myocardial infarction, NSTEMI-MINOCA, CMR

Резюме. Роль МРТ сердца в оценке микрососудистой коронарной дисфункции и в диагностике других причин MINOCA у пациентов с NSTEMI

Известен факт, что инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (MINOCA) встречается в 3 раза чаще у пациентов с NSTEMI по сравнению с пациентами STEMI. Принято выделять коронарную и не коронарную этиологию MINOCA, в тоже время важную роль в патогенезе заболевания играет микрососудистая коронарная дисфункция. Цель нашего исследования была, определить роль МРТ сердца в оценке микрососудистой коронарной дисфункции у больных с NSTEMI без обструкции коронарных артерий, а кроме того, верифицировать субстрат MINOCA по данным МРТ. Проведено диагностическое обследование 16 пациентам, из них коронарная этиология была подтверждена только лишь у 1/3, остальные пациенты имели не коронарную этиологию забо-

левания (миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия и дилатационная кардиомиопатия). Микрососудистая коронарная дисфункция (МКД) определялась у 30% больных с не коронарной недостаточностью (I группа) и у 50% больных с ишемической болезнью сердца (II группа) ($\chi^2 = 0,64$, $p > 0,05$). Значимые различия между группами наблюдались в локализации фиброза, так во II группе у всех больных по данным МРТ отмечался субэндокардиальный фиброз - 100%, тогда как в I группе преобладал интрамуральный фиброз в 50% ($n = 5$) и субэпикардиальный фиброз - 20% ($n = 2$), в 20% ($n = 2$) – отмечался оба типа наклонения контраста - $\chi^2 = 12,44$ $p < 0,05$. Таким образом, МРТ сердца является важным диагностическим инструментом как при оценке причин MINOCA, так и при оценке МКД у этой категории пациентов. Однако необходимы дальнейшие исследования для повышения диагностической точности этого метода при изучении коронарной микроциркуляции.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, NSTEMI-MINOCA, МРТ сердца.

Introducere

Infarctul miocardic acut (IMA) apare ca rezultat a reducerii bruște a fluxului coronarian la nivelul miocardului. În cazul infarctului miocardic cu elevarea segmentului ST (STEMI), dereglarea circulației coronariene, de regulă, este cauzată de ruptura plăcii aterosclerotice și obstrucția prin tromboză a arterei coronare. În același timp, infarctul miocardic fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) are la bază un spectru mai larg de mecanisme fiziopatologice, iar injuria miocardului poate apărea atât în cazul unei stenoze critice cât și în cazul stenozelor nesemnificative [16]. Datele din mai multe registre IMA ne indică că infarctul miocardic fără obstrucția arterelor coronare (MINOCA), mai des ia aspectul clinic NSTEMI comparativ cu STEMI [1; 14; 15]. Conform studiului ACUITY, rata MINOCA la pacienții cu NSTEMI este de 8.8% [12]. Absența leziunilor stenozante a arterelor coronare confruntă clinicienii cu o mare dilemă diagnostică și terapeutică. Termenul MINOCA a fost propus de către Societatea Europeană de Cardiologie în anul 2016, cu scopul stabilirii unui diagnostic de lucru în vederea identificării cauzelor subiacente acestui sindrom clinic [2].

Agewall et.al propune clasificarea cauzelor potențiale MINOCA în funcție de implicarea arterelor coronare în dezvoltarea injuriei miocardului. Astfel, cauzele non-coronariene includ: miocardita, cardiomiopatiile, sindromul Takotsubo, trauma cardiacă, tahiaritmiile și cardiotoxinele. La rândul lor, arterele coronare pot fi implicate în dezvoltarea MINOCA prin următoarele mecanisme: ruptura sau eroziunea plăcii, spasmul coronarian, disecția spontană coronariană, disecția acută a aortei cu implicarea arterelor coronare, tromboza spontană în trombofilii, emboli coronarieni și nu în ultimul rând disfuncția microvasculară [3].

Spectrul etiologic atât de larg reprezintă cea mai mare provocare în diagnosticul MINOCA. De-a lungul ultimelor decade au fost implementate mai multe strategii, iar rolul central în toate îl are rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă. Acest instrument permite aprecierea diagnosticului final la ~87% de pacienți cu MINOCA. Datorită captării tardive de gadolinu (LGE) de către miocardul fibrozat, RMN

cardiacă ne indică cu precizie zona afectată a miocardului, care reprezintă elementul cheie în stabilirea diagnosticului final. De exemplu, aspectul non-ischemic al LGE ne orientează spre diagnosticul de miocardită sau patologie infiltrativă, localizarea subepicardică vorbește în favoarea cardiomiopatiei, iar o zonă de LGE la nivel subendocardic sugerează o cauză coronariană a leziunii [11]. În plus, datorită evaluării perfuziei “la prima trecere” a substanței de contrast și analiza captării tardive a contrastului, RMN cardiacă ne oferă informație valoroasă despre disfuncția coronariană microvasculară (DCM) [18].

Din punct de vedere clinic, DCM este definită în baza următoarelor criterii: prezența simptomelor de angină/dispnee; modificări ischemice electrocardiografice; absența bolii arteriale coronariene obstructive și dovada afectării funcției microvasculare coronariene. Cea din urmă poate fi confirmată prin unul din următorii parametri: 1) rezerva de flux coronarian < 2.0 ca răspuns la stimuli vasodilatatori, cum ar fi adenzina; 2) spasm microvascular diagnosticat în timpul testării cu acetilcolină sau 3) fenomenul de flux coronarian lent, conform numărului de cadre TIMI, apreciat la angiografia coronariană [8].

DCM poate fi detectată la 30% până la 50% dintre pacienții cu disconfort toracic și boală arterială coronariană non-obstructivă, totuși puțini dintre ei dezvoltă un infarct miocardic ulterior. Conform studiului WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation), doar la 8% dintre femeile cu disfuncție microvasculară dovedită s-a depistat cicatrice miocardică la RMN cardiacă. Există puține studii care să evalueze DCM la pacienții care au dezvoltat deja un infarct miocardic. În plus, o dată diagnosticată apare dilema: DCM este cauza ischemiei sau ea reprezintă deja o consecință a leziunii miocardice de origine ischemică sau non-ischemică? [17].

Pentru a aprecia rolul DCM în fiziopatologia infarctului miocardic sunt cunoscute o serie de metode diagnostice, dar majoritatea tehnicilor disponibile au un caracter invaziv. Scopul studiului nostru este de a aprecia fezabilitatea RMN cardiace ca metodă non-invazivă de evaluare a DCM la pacienții cu NSTEMI fără obstrucția arterelor coronare. Totodată, având în

vedere rolul acestei metode în identificarea cauzelor potențiale MINOCA, ne propunem să elucidăm și alte mecanisme fiziopatologice implicate în afectarea miocardului la această categorie de pacienți.

Material și metode

În studiu au fost incluși pacienți consecutivi, cu vârsta ≥ 18 ani, examinați în perioada 06.2019-09.2021 cu diagnosticul NSTEMI care întruneau criteriile relevante MINOCA, mai exact: 1) diagnosticul de IMA conform criteriilor din A patra definiție universală a infarctului miocardic; 2) artere coronare non-obstructive conform angiografiei coronariene, definite ca lipsa stenozei $\geq 50\%$ a arterelor epicardice mari și 3) lipsa unui diagnostic alternativ, specific prezentării clinice[5].

Informațiile de bază despre pacienți au fost colectate prin intermediul unui chestionar cu următoarea structură: date demografice, factorii de risc cardiovascular, anamneza patologiei cardiovasculare și datele clinice (simptome, ECG, troponină).

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin RMN cardiacă cu contrast intravenos. Examinarea a fost efectuată cu un scanner RMN de 1,5 Tesla, cu sincronizare ECG și monitorizare a respirației. Protocolul standard de scanare a inclus imagini ponderate T2 pentru a evalua morfologia mediastinului, secvențe cine în proiecția 4 camere și 2 camere, ax scurt și în planul tractului de ejeție, scanarea perfuziei în repaos și scanarea captării tardive de contrast (LGE). Grosimea secțiunii a fost de 8-10 mm.

Conform diagnosticului clinic, pacienții s-au divizat în 4 grupuri: infarct miocardic (IM), miocardită, cardiomiopatie hipertrofică (CMH) și cardiomiopatie dilatativă (CMD), iar în funcție de natura afectării miocardului, pacienții s-au repartizat în 2 loturi: lotul I – care a inclus preponderent pacienții cu afectare coronariană și lotul II – pacienții cu patologie non-coronariană. Datele obținute au fost analizate statistic utilizând testul F (Fisher) și χ^2 .

Acest studiu face parte din Programul de Stat (2020-2023) „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.

Rezultate.

Caracteristica clinică a pacienților.

În studiu au fost incluși 16 pacienți MINOCA care au întrunit criteriile propuse și la care a fost posibilă evaluarea RMN cardiacă. Totodată, 2 pacienți au fost excluși, din motivul depistării leziunilor obstructive a arterelor coronare. Caracteristica de bază a pacienților este rezumată în Tabelul 1.

Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de 55.9 ani, ceea ce corespunde cu datele din revizuirea sistematică a 28 de studii MINOCA care raportează vârsta medie de aproximativ 55 ani [9; 17]. Au predominat bărbații, în proporție de 3:1, în timp ce în majoritatea studiilor MINOCA, femeile reprezintă până la 50 % de cazuri și au o probabilitate de 2 ori mai mare decât bărbații de a dezvolta IM cu artere coronare non-obstructive [17].

Ca și în majoritatea studiilor factorul de risc predominant a fost HTA, urmat de dislipidemie. Rata DZ este mai mare decât în studiile echivalente, iar obezitatea dimpotrivă indică o proporție mai mică comparativ cu alte grupuri de pacienți MINOCA. Totodată, este semnificativ numărul de pacienți fumători[1; 14; 15].

Datele anamnestice despre boala arterială coronariană, ne indică că doar 18.7% dintre pacienți au suportat PCI în anamneză, iar cei care au suportat by-pass aorto-coronarian sau au avut IMA repetat au fost în minoritate. Totodată, comorbiditățile cardiace ca fibrilația atrială și AVC suportat au fost sporadice.

Cea mai mare parte dintre pacienți au acuzat angină - 87.5%, mai puțini – dispnee (12.5%). Insuficiența cardiacă s-a determinat la 87.5% cazuri, preponderent- clasa II NYHA (68.8%). Mediana nivelului de troponină cardiacă I (cTnI) la pacienții cu MINOCA a fost de 4.99 ng/l.

Tabelul 1

Caracteristica de bază a pacienților MINOCA (n=16)

Date demografice		
Vârsta medie		56.9(± 3.06)
Femei		25% (4)
Bărbați		75%(12)
Factorii de risc CV		
HTA		81.3% (13)
Dislipidemie		56.3% (9)
Diabet zaharat		25% (4)
Fumător		43.8% (7)
Istoric familial de maladii CV		33.3% (4)
Obezitate		25% (4)
Anamneza patologiei CV		
IM vechi		6.25% (1)
PCI în anamneză		18.75% (3)
CABG		6.25% (1)
Insuficiență cardiacă cronică		87.5% (14)
C l a s a NYHA	I	6.3%(1)
	II	68.8%(11)
	III	12.5%(2)
	IV	0
Fibrilație atrială		6.3% (1)
AVC în antecedente		6.3% (1)
Tabloul clinic		

Angină		87.5% (14)
Dispnee		12.5% (2)
ECG	fără modificări ischemice	50% (8)
	unde T negative	18.8% (3)
	subdenivelarea seg. ST,	18.8% (3)
	supradenivelarea seg. ST	0
	modificări difuze,	12.5%(2)
	unda Q patologică	0
Troponina (mediana)		4.99 ng/l

Parametrii derivați din RMN cardiacă

În baza datelor RMN cardiace a fost stabilit diagnosticul final, astfel infarctul miocardic a fost confirmat doar în 37.5%(n=6) pacienți, restul fiind diagnosticați cu patologie non-coronariană: miocardită - 31.25% (n=5), CMH - 12.5% (n=2), CMD 12.5% (n=2), iar în 6.25% (n=1) cazuri, parametrii RMN cardiace au fost normali.

În urma analizei dimensiunilor și volumelor cordului în cele 4 grupuri, observăm că diametrul telediastolic (DTD) al VS este mai mare la pacienții cu CMD-77.5±1.5, urmată de IM - 55.5±3.22, miocardită - 47.4±3.31 și CMH - 41.0±3.0 (F=11.09, p<0.01). Diametrul telesistolic s-a încadrat în aceeași ordine: în CMD - 67.0 ±3, infarct miocardic - 41.17±3.35, miocardită - 31.8 ±1.77 și CMH - 27.0 (F=18.77, p<0.001). Volumul telediastolic (VTD) al VS a fost semnificativ mai mare în CMD - 377.5 ±42.5, urmat de infarctul miocardic 188.5±21.57, miocardită - 111± 15.83 și CMH 110.5±14.5 (F=17.8, p<0.001). Volumul telesistolic al VS de asemeni a predominat în CMD -288 ± 37 și infarct miocardic -104.8 ±21.43, urmat de CMH- 47 ±9 și miocardită-38.4±5.94. Volumul sistolic al VS a variat nesemnificativ între grupe (F=0.54 p=0.54). Frația de ejeție (FE) a fost mai mare în grupul cu miocardită – 64.2±2.6, urmată de

CMH - 55.5± 13.5, IM 46.7±5.8 și semnificativ mai mică în grupul CMD - 24±1.00 (p<0.05).

Referitor la grosimea pereților VS, remarcăm diferențe semnificative la nivelul peretelui anterior (PA) și peretelui lateral (PL). Astfel PA a avut cea mai mare grosime în CMH -19.5±4.5, urmată de miocardită - 7.6±0.4, infarct miocardic 6.67±0.56 și CMD - 6.5±0.5 (F=17.79, p<0.001). La fel și grosimea PLVS a predominat în CMH -10.0 ±1, urmată de miocardită -7.4 ±0.25, CMD- 6.5 ±0.5 și IM – 5.67 ±0.49 (F=9.94, p<0.01). În ceea ce privește grosimea peretelui posterior, nu s-au determinat diferențe semnificative între grupuri.

La evaluarea VD au fost măsurați următorii parametri: diametrul medio-lateral, volumul telediastolic, volumul telesistolic și tractul de ejeție. În urma comparării datelor între grupele studiate nu s-au determinat diferențe semnificative.

În urma evaluării captării tardive de contrast (LGE), pacienții s-au împărțit în 2 loturi: lotul I, non-coronarian a inclus 62.5% (n=10) dintre pacienți și lotul II, preponderent coronarian, respectiv- 37.5% (n=6) (Tabelul 2).

După evaluarea perfuziei în repaos, în lotul I de reglările de perfuzie au fost în proporție de 30%, iar în lotul II - 50% ($\chi^2=0.64$, p>0.05). Diferențe semnificative s-au determinat în localizarea fibrozei, astfel în lotul II toți pacienții au avut fibroză subendocardică- 100 %, în timp ce în lotul I a predominat fibroza intramurală în proporție de 50% (n=5), urmată de fibroza subepicardică 20% (n=2) și varianta combinată - 20% (n=2), $\chi^2=12.44$ p<0.05.

Discuții
Caracteristici de bază

Pacienții cu MINOCA incluși în studiu au fost mai tineri și au avut mai puțini factori de risc comparativ cu cei care au suportat IM cu obstrucția arterelor coronare[13]. În studiul realizat au predominat băr-

Tabelul 2

Localizarea fibrozei și afectarea perfuziei la pacienții MINOCA

		Lot				Total		X2	P
		non coronarian		Coronarian		n	%		
		n	%	n	%				
Localizarea fibrozei	Lipsa fibrozei	1	10			1	6.25	12.444	<0.05
	Subendocardică	0		6	100	6	37.5		
	Subepicardică	2	20			2	12.5		
	Intramurală	5	50	0		5	31.25		
	Difuză	2	20	0			12.5		
	Total	10	100	6	100	16	100		
Perfuzia	Lipsa afectării	7	70	3	50	10	62.5	0.64	>0.05
	Perfuzie afectată	3	30	3	50	6	37.5		
Total		10	100	6	100	16	100		

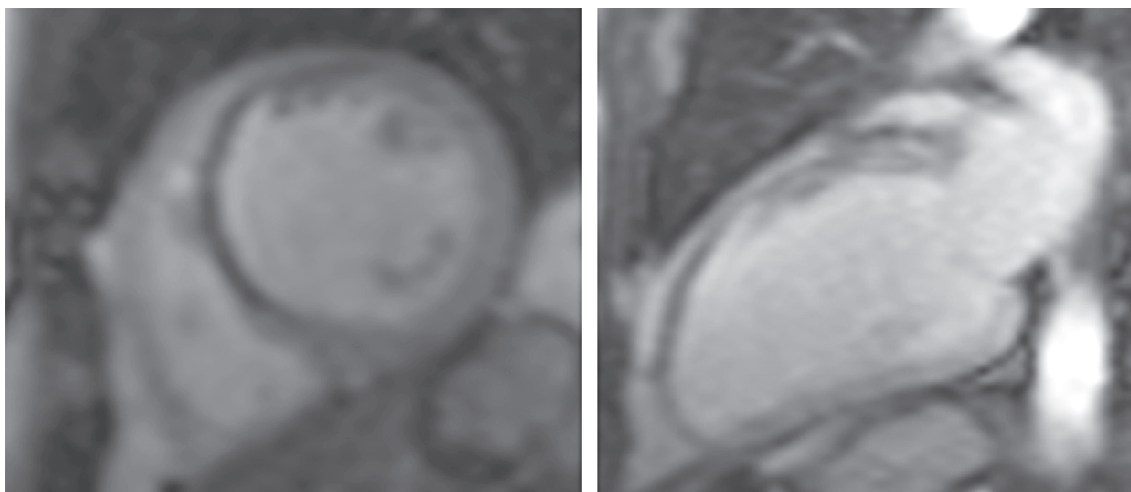


Figura 1. Scăderea perfuziei în peretele anterior al ventriculului stâng în bazinul arterei descendente anterioare.

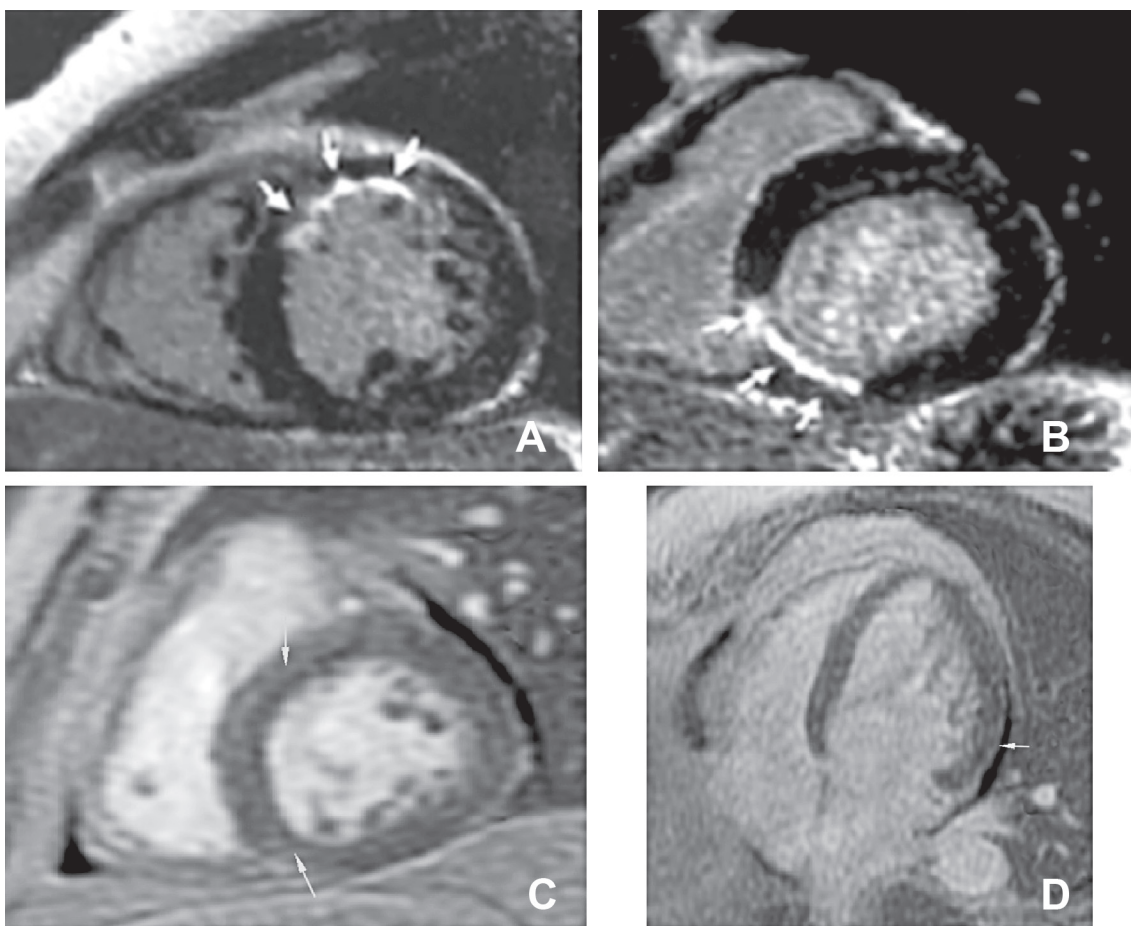


Figura 2 Localizarea fibrozei miocardice la pacienții cu MINOCA. A - fibroză subendocardică în segmentul antero-septal, bazinul LAD; B- fibroză subendocardică în segmentul infero-septal (bazinul RCA); C fibroză intramurală în segmentul antero-septal al VS (bazinul LAD); D fibroză subepicardică în segmentul infero-septal al VS (bazinul RCA)

bații, contradictoriu datelor din studiile echivalente. Posibil că această divergență derivă din numărul mic de pacienți incluși în studiu.

Cea mai mare parte dintre pacienții n-au avut istoric de boală arterială coronariană, iar comorbiditățile cardiace au fost în minoritate. În tabloul clinic au predominat angina, insuficiență cardiacă ușoară, iar la ECG – jumătate dintre pacienți n-au avut modificări ischemice.

Rolul diagnostic și prognostic al RMN cardiace în MINOCA

Conform rezultatelor RMN cardiace, infarctul miocardic a fost confirmat la doar 1/3 din pacienții cu NSTEMI fără obstrucția arterelor coronare, restul fiind diagnosticați cu maladii cardiace non-coronariene: miocardită sau cardiomiopatii. Determinarea corectă a cauzei subiacente MINOCA este foarte im-

portantă pentru abordarea unei strategii corecte de tratament ulterior, specific fiecărei patologii în parte.

Dincolo de valoarea diagnostică, RMN cardiacă are și un rol prognostic important. Datele din literatură ne indică că cel mai nefavorabil prognostic îl au pacienții cu cardiomiopatie, urmați de pacienții cu infarct miocardic și miocardită [6]. În cadrul studiului elaborat nu ne-am propus evaluarea mortalității sau MACE, dar putem specula despre prognosticul acestor pacienți în baza parametrilor VS evaluați prin RMN cardiacă. Astfel, observăm că cea mai scăzută FE și cele mai mari diametre și volume ale VS se determină în CMD, urmată de IMA, CMH și miocardita, care are cel mai favorabil tablou prognostic.

RMN cardiacă în evaluarea afectării microvasculare

Integritatea microcirculației coronariene poate fi evaluată la RMN cardiacă în baza urmăririi tranzitului substanței de contrast prin miocard. La prima trecere a gadoliniului, din cauza dereglărilor de perfuzie la nivel microcirculator, se determină o creștere întârziată a semnalului și se vizualizează zone hipointense. (Figura 1)

Ulterior, la etapa de spălare a gadoliniului, putem observa zone de captare tardivă a acestuia (LGE) ceea ce ne indică prezența țesutului fibrotic, iar în funcție de localizarea lui (Figura 2) putem aprecia natura afectării miocardului (coronariană sau non-coronariană) [10].

În urma studierii disfuncției coronariene microvasculare prin RMN cardiac s-au determinat diferențe nesemnificative statistic între loturi ($p > 0.05$). În lotul I, cu afectare predominant non-coronariană, perfuzia este afectată la 30 % dintre pacienți, fiind mai degrabă o consecință a patologiei de bază. În CMH, dereglările microcirculatorii coronariene se datorează rarefierii capilare și remodelării adverse a arteriolelor coronariene intramurale [4], iar în CMD, arteriolele au un perete muscular neted incomplet și o densitate scăzută a lungimii, ceea ce oferă o bază anatomică pentru disfuncția microcirculatorie [7].

În lotul II, cu afectare predominant coronariană, disfuncția microvasculară s-a determinat la doar jumătate dintre pacienți. Conform metodologiei studiului, protocolul RMN cardiac a inclus studierea perfuziei în repaus. Posibil, dacă microcirculația coronariană ar fi fost evaluată în condiții de stres vasodilatator ar fi fost vizualizate zone noi de hipoperfuzie care în condiții de repaus nu se identifică [18].

Referitor la captarea tardivă de contrast (LGE), remarcăm că în lotul I, fibroza a fost identificată în diferite straturi a miocardului (subepicardic, intramural), în timp ce în lotul II, fibroza a fost localizată doar subendocardic, acesta fiind un element cheie în aprecierea DCM.

Concluzii

• În urma evaluării prin RMN cardiacă, la doar 1/3 dintre pacienții cu MINOCA a fost confirmat infarctul miocardic, restul prezentând patologii cardiace non-coronariene (miocardită sau cardiomiopatii). Aceste rezultate ne demonstrează rolul important al RMN cardiace în stabilirea diagnosticului final și respectiv indicarea unui tratament corect, specific cauzei subiacente. În pofida acestui fapt, clinicienii utilizează foarte puțin RMN cardiacă în evaluarea pacienților cu MINOCA.

• RMN cardiacă reprezintă un instrument fezabil în aprecierea disfuncției coronariene microvasculare. Totuși, valoarea sa diagnostică în acest sens poate fi crescută prin includerea în protocolul de examinare a perfuziei de stres. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina fezabilitatea acestei metodei în contextul unui infarct miocardic.

Bibliografie

1. Abdu F.A.; Liu L.; Mohammed A.Q.; Luo Y.; Xu S.; Auckle R.; Xu Y.; Che W. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up*. International Journal of Cardiology, 2019; 287:27–31.
2. Agewall S.; Beltrame J.F.; Reynolds H.R.; Niessner A.; Rosano G.; Caforio A.L.P.; De Caterina R.; Zimarino M.; Roffi M.; Kjeldsen K.; Atar D.; Kaski J.C.; Sechtem U.; and Tornvall P. *ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*. European Heart Journal, 2017, 38(3):143–153.
3. Agewall S.; Giannitsis E.; Jernberg T.; Katus H. *Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease*. European Heart Journal, 2011, 32 (4):404–411.
4. Camici P.G.; Tschöpe C.; Di Carli M.F.; Rimoldi O.; Van Linthout, S. *Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure*. Cardiovascular Research, 2020; 116, 4, 806–816.
5. Collet J.P.; Thiele H.; Barbato E.; Bauersachs J.; Dendale P.; Edvardsen T.; Gale C.P.; Jobs A.; Lambrinou E.; Mehilli J.; Merkely B.; Roffi M.; Sibbing D.; Kastrati A.; et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. European Heart Journal, 2021; 42(14):1289–1367.
6. Dastidar A.G.; Baritussio A.; De Garate E.; Drobni Z.; Biglino G.; Singhal P.; Milano E.G.; Angelini G.D.; Dorman S.; Strange J.; Johnson T.; Bucciarelli-Ducci C. *Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2019; 12(10):1973–1982.
7. Laguens R.; Alvarez P.; Vigliano C.; Cabeza Meckert P.; Favaloro L.; Diez M.; Favaloro R. *Coronary microcirculation remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Cardiology, 2011; 119(4):191–196.
8. Ong P.; Camici P.G.; Beltrame J.F.; Crea F.; Shimokawa H.; Sechtem U.; Kaski J.C.; Bairey Merz C.N.

International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. International Journal of Cardiology, 2018 250:16–20.

9. Pasupathy S.; Air T.; Dreyer R.P.; Tavella R.; Beltrame J.F. *Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries*. Circulation, 2015; 131(10):61–870.

10. Patel A.R.; Epstein F.H.; Kramer C.M. *Evaluation of the microcirculation: Advances in cardiac magnetic resonance perfusion imaging*. Journal of Nuclear Cardiology, 2008; 15 (5): 698–708.

11. Pathik B.; Raman B.; Hanim Mohd Amin N.; Mahadavan D.; Rajendran S.; McGavigan A.D.; Grover S.; Smith E.; Mazhar J.; Bridgman C.; Ganesan A.N.; Selvanayagam J.B. *Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging*. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2016; 17:1146–1152.

12. Planer D.; Mehran, R. Ohman, E.M. White, H.D. Newman, J.D. Xu, K.; Stone G.W. *Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2014; 7 (3):285–293.

13. Plugaru A.; Ivanov M.; Ivanov V.; Popovici I.; Ciobanu L.; Dicusar O.; Popovici M. *Preliminary data from the retrospective and prospective observational studies on NSTEMI patient management in Moldova*. The Moldovan Medical Journal, 2021; 64 (1):56–62.

14. Rakowski T., De Luca G., Siudak Z., Plens K., Dziewierz A., Kleczyński P., Tokarek T., Węgiel M., Sadowski M., Dudek D. *Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2019; 47 (3):462–466.

15. Safdar B.; Spatz E.S.; Dreyer R.P.; Beltrame J.F.; Lichtman J.H.; Spertus J.A.; Reynolds H.R.; Geda M.; Bueno H.; Dziura J.D.; Krumholz H.M.; D'Onofrio G. *Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study*. Journal of the American Heart Association, 2018; 7 (13).

16. Shamsi F.; Hasan K.Y.; Hashmani S.; Jamal S.F.; Elalaham S. *Review Article--Clinical Overview of Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA)*. Journal of the Saudi Heart Association, 2021; 33 (1): 9.

17. Tamis-Holland J.E.; Jneid H.; Reynolds H.R.; Agewall S.; Brilakis E.S.; Brown T.M.; Lerman A.; Cushman M.; Kumbhani D.J.; Arslanian-Engoren C.; Bolger A.F.; Beltrame J.F. *Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2019; 139 (18):891–908.

18. Trifunovic D.; Dudic, J. *Coronary microcirculation – from basic research to cardiac magnetic resonance (CMR), imaging – part I*. J Hypertens Res., 2019; 5(1):8–20.

CZU: 616.126.52-089.819.843(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.03>

IMPLANTAREA VALVEI AORTICE TRANSCATETER CU PROTEZĂ AUTOEXPANDABILĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA. REZULTATELE UNUI AN DE EVIDENȚĂ A PRIMILOR ZECE PACIENȚI

^{1,2}ABRAȘ Marcel²SUREV Artiom²MOSCALU Vitalie²CIOBANU Nicolae^{1,2}PASAT Ecaterina¹BEIU Cătălina¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”²IMSP Institutul de Cardiologie*e-mail: abrashmarcel@gmail.com*

Rezumat

Stenoza aortică (SA) este o patologie cardiacă valvulară frecvent întâlnită în populația vârstnică. Tratamentul SA simptomatice trebuie inițiat cât mai precoce de la diagnosticare din cauza prognosticului nefavorabil cu o rată înaltă de deces. Implantarea valvei aortice transcater (TAVI) este tratamentul de elecție la pacienților vârstnici cu risc chirurgical înalt. Scopul studiului constă în evaluarea primilor 10 pacienți supuși TAVI în Republica Moldova, la 30 de zile și un an, privind parametrii ecocardiografici pre- și post-TAVI, și evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE).

Cuvinte cheie: stenoza aortică, implantarea valvei aortice transcater, pacienți vârstnici.

Summary. Transcatheter aortic valve implantation with self-expandable prosthesis in the Republic of Moldova. The one year follow-up of the first ten patients.

Aortic stenosis (AS) is a valvular heart disease commonly found in the elderly patients. Treatment should be initiated prompt after the diagnosis of symptomatic AS, due to its poor prognosis and a high death rate. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is the elective treatment for elderly patients with AS and high surgical risk. This study aims to evaluate the pre- and post-TAVI echocardiographic parameters and the major adverse cardiovascular events (MACE) within the first 30 days and at 1 year, in the first 10 patients subjected to TAVI in the Republic of Moldova.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, elderly patients.

Резюме. Транскатетерная имплантация аортального клапана саморасширяющимся протезом в Республике Молдова. Результаты после одного года первых десяти пациентов.

Аортальный стеноз (АС) является распространенным пороком сердца у пациентов пожилого возраста. Лечение АС следует начинать у симптоматичных пациентов как можно раньше, из-за негативного прогноза и высокой летальности. Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) является методом выбора у пациентов с высоким хирургическим риском. Целью исследования является оценка результатов первых 10 процедур TAVI произведенных в Молдове, на этапе 30 дней и через год, по эхокардиографическим параметрам, а также анализ основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE).

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, пациенты пожилого возраста.

Introducere

Stenoza aortică (SAo) este o leziune, care diminuează fluxul sanguin prin orificiul aortic ca urmare a deschiderii incomplete a valvei aortice în timpul sistolei. Stenoza aortică în prezent este definită printr-o arie valvulară aortică (AVA) $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ (cu AVA indexat la suprafața corporală $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) și/sau gradientul mediu de presiune (GMP) $\geq 40 \text{ mmHg}$ și/sau o viteză maximă a jetului prin VAo (V_{max}) $\geq 4 \text{ m/s}$ [1]. Această schimbare a valvei aortice se caracterizează prin remodelarea fibro-calcifică a ei, urmată de disfuncționalitatea sa [2].

SAo este o patologie cardiacă valvulară frecvent întâlnită în populația vestică, rata în cea estică fiind mai scăzută din cauza subraportării și a unei rate diminuate de diagnosticare. Schimbările demografice în aceste țări dezvoltate, explică originea degenerativă a patologiei (82%) pe lângă cea reumatică (11%) și cea congenitală (VA bicuspidă, 5%). Prevalența patologiei este de 0.2% pentru adulții de 50-59 ani, 3.9% pentru cei cu vârsta între 70-79 ani, și cu o creștere de până la 10% pentru cei de peste 80 de ani [3].

Opțiunea de tratament în SAo folosește cel mai frecvent în lume a fost înlocuirea valvei aortice pe

cale chirurgicală clasică (SAVR – surgical aortic valve replacement). Pentru pacienții cu risc chirurgical crescut, în 2002, Alain Cribier a propus o inovație în tratamentul stenozei de valvă aortică, și anume implantarea transcater a unei proteze valvulare [5]. În primii ani, implantarea valvei aortice transcater a fost o opțiune de tratament doar pentru pacienții cu risc chirurgical crescut [6]. La momentul actual, TAVI este luat în considerație și pentru pacienții cu risc chirurgical scăzut spre intermediar, datele la distanță de un an post-procedural arătând rezultate promițătoare pentru această categorie de pacienți [7], această intervenție fiind asociată cu o incidență mai mică a accidentelor cerebrale vasculare, a complicațiilor hemoragice, a injuriei renale acute și a fibrilației atriale, însă cu o rată mai mare de regurgitări aortice și a implantării permanente de pacemaker, în comparație cu SAVR [13].

Compoziția valvei biologice transcater și a celei chirurgicale este predispusă la degenerare. Prin urmare, durabilitatea pe termen lung, împreună cu factorii care pot influența performanța pe termen lung a valvelor, cum ar fi hemodinamica acestora, au devenit un obiectiv major al studiilor. Mecanismul principal de deteriorare a structurii valvei nu au fost deocamdată pe deplin elucidate, dar probabil ar include deteriorarea sau îngroșarea tisulară, datorită combinării a mai multor factori cu acțiune asupra cuspelor: stresul mecanic, flux anormal, depozitare de fibre de collagen, calcificare a țesuturilor și stresul de forfecare la suprafața valvei [13].

În 2019 această procedură a fost implementată și în Republica Moldova [6], până în prezent de ea beneficiind 24 de pacienți, toți prezentând risc chirurgical intermediar și înalt, cu o vârstă > 70 ani. Managementul SAo trebuie inițiat cât mai precoce la toți pacienții cu SAo simptomatică din cauza prognosticului nefavorabil al patologiei, mortalitatea la 5 ani fiind ~ 70% [4]. Excepție sunt pacienții cu comorbidități severe, care indică o supraviețuire de până la un an și pacienții a căror comorbidități și vârstă înaintată fac imposibilă îmbunătățirea calității vieții post-procedural [2]. Pentru efectuarea procedurii TAVI au fost utilizate valve protetice de nouă generație, produse de Abbot – sistemul de valvă Portico [6] și Medtronic – sistemul CoreValve Evolut-R. Sistemul de valvă Portico constă dintr-un cadru autoexpandabil al nitinolului (aliaj din nichel și titan) care conține trei cuspe pericardice bovine și o manșetă de etanșare pericardică porcină [8]. Valva din sistemul Medtronic CoreValve este creată după același principiu, conținând un cadru autoexpandabil flexibil din nitinol, la care este atașat țesut de origine porcină [9]. Ambele sisteme de valve au în calitate de component obligatoriu un sistem de livrare transcater, flexibil și ușor de navigat, care are capa-

citatea de a prelua și re poziționa valva sintetică, caracteristici apreciable în cadrul intervenției TAVI [8].

Pentru aprecierea rezultatelor postprocedurale se înregistrează rata evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE), care nu au încă o definiție concretă și de-a lungul timpului utilizând diferite definiții în cercetările post-TAVI. Evenimentele adverse multiple incluse în diferite cercetări ca o componentă a MACE sunt mortalitatea cardiovasculară, accidentul cerebral vascular, infarctul miocardic acut sau revascularizarea miocardică, reinternare din cauza insuficienței cardiace [22].

Scopul acestui studiu constă în determinarea parametrilor ecocardiografici pre- și post-TAVI, și inclusiv evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE) la 30 de zile și un an la primii 10 pacienți supuși TAVI în Republica Moldova.

Materiale și metode

În acest studiu, au fost incluși primii 10 pacienți cu vârsta medie de 74.4 ani (70.5 – 78.25), 8 dintre care sunt femei, și respectiv, 2 bărbați. La acești pacienți ne-am propus aprecierea hemodinamică la 30 de zile și la 1 an post-TAVI. Pacienții au fost selectați conform recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru valvulopatii, și anume: vârsta, criteriile ecocardiografice, tomografia computerizată în regim angiografic, aprecierea Scorului Societății Chirurgiei Toracale (STS score) și The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II). În baza EuroSCORE II, procentajul mediu a fost de 2.29% (1.702- 2.91), 6 pacienți fiind clasați în grupa celor cu risc intermediar, iar 4 fiind cu risc scăzut chirurgical. Pentru STS score valoarea medie a constituit 6.51% (5.92 – 6.7), 2 pacienți prezentând risc chirurgical înalt, 7 – risc chirurgical intermediar, iar unul risc chirurgical scăzut. La 4 dintre pacienți s-a folosit sistemul de valvă Portico (Abbot), iar pentru ceilalți 6, sistemul CoreValve Evolut-R (Medtronic). Intervenția a fost realizată de doi cardiologi intervenționiști din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, un chirurg cardiovascular și cu suportul anesteziologic.

Pentru a aprecia starea pacienților post-TAVI la distanță de un an, s-au luat în considerație datele ecocardiografice, MACE.

Rezultate

Pentru a putea compara efectele TAVI asupra pacienților, prezentăm caracteristicile pre-procedurale. Valorile medii ale gradientului maxim de presiune și gradientului mediu de presiune au fost 90.49 mmHg (IQR 65.7 – 136.6) și respectiv 53.78 mmHg (IQR 35-89.9), iar valoarea medie a vitezei jetului prin valva aortică a fost de 4.705m/s (IQR 4.2- 5.26). Caracteristicile de bază ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1
Caracteristicile de bază ale pacienților.

Parametru	TAVI transfemural (n=10)
Vârsta (IQR) [ani]	74.4 ani (70.5 – 78.25)
Greutatea medie (IQR)[kg]	83.7 (73.75-93.5)
IMC (IQR)[Valoarea medie kg/m2]	31.02 (28.02 – 32.75)
Bărbați, n (%)	2 (20)
Diabet zaharat, n (%)	6 (60)
Fibrilație artială, n (%)	1 (10)
Hipertensiune, n (%)	10 (100)
AVC, n (%)	0
BPOC, n (%)	1(10.0)
PCI pre- TAVI, n (%)	3 (30)
CABG, n (%)	0
Creatinina, valoare medie (IQR) [mmol/l]	87.15 (70.225 – 102.75)
Hemoglobina, valoare medie ± SD [g/l]	125,8 ±17.15
EuroSCORE 2, valoarea medie (IQR) (%)	2.29 (1.702-2.91)
STS, valoarea medie(IQR) (%)	6.51 (5.92 – 6.7),
Fracția de ejeție, valoarea medie (IQR) (%)	61.0 (60 - 63.5)
GPmax, valoarea medie (IQR) [mm Hg]	90.49 (70.25 - 110.5)
GPmed, valoarea medie (IQR) [mm Hg]	53.78 (40.32-65.5)
Viteza jetului prin VAo (IQR) [m/s]	4.705 (4.2-5.26).
*SD – abaterea standart, IQR-Intervalul intercuantil, IMC- indexul masei corporale, AVC- accident vascular cerebral, BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică, PCI- intervenție coronariană percutană, CABG – Grefă de bypass coronariană, AVA- aria valvei aortice, GPmax – gradientul maxim de presiune al valvei Ao, GPmed – Gradientul de presiune mediu al valvei Ao.	

Procedura de TAVI a fost efectuată cu o rată de succes 100%. Valvuloplastia cu balon la etapa pre-implantării valvei aortice a fost efectuată la 4 pacienți. Tuturor pacienților li s-a implantat o singură valvă protetică, cu diametrul selectat în urma evaluării prin tomografia computerizată a aortei. La 6 pacienți a fost implantată o valvă cu diametrul de 29 mm, la 2 – cu diametrul de 25 mm, iar la alti doi o valvă cu diametrul de 26 mm și respectiv 34 mm. Post- dilatarea cu balon a fost necesară în cazul a 4 pacienți. După procedură la toți pacienții a crescut neconsiderabil fracția de ejeție, iar gradientul mediu de presi-

une a scăzut impunător, valoare medie fiind de 14.16 mmHg (IQR 9.59 – 15.19). Viteza maximă a jetului prin valva aortică este 2.36 m/s (IQR 2.13 – 2.33). Toți pacienții care au fost supuși implantării de VAo, postprocedural prezintau clasa de insuficiență cardiacă după NYHA I sau II.

Tabelul 2
Datele procedurale.

Parametru	Rezultat
Tipul valvei, n (%):	
Expandabile cu balon	0
Auto-expandabile	10
GPmax, median (IQR) [mm Hg]	25.02 (18.87 – 33.28)
GPmed, median (IQR) [mm Hg]	14.16 (9.59 – 15.19).
Fracția de ejeție (%), median (IQR)	62.0 (61.0 – 62.7)
Viteza jetului prin VAo (IQR)[m/s]	2.36 (2.13 – 2.33)
Regurgitare paravalvulară	
Deloc	0
Ușoară	10
Medie	0
Severă	0

Dintre complicațiile posibile post- TAVI, menționăm că 3 pacienți post-procedural au dezvoltat bloc atrio-ventricular complet, fiind necesară implantarea unui pacemaker cardiac. Preoperator la doi dintre acești pacienți nu se determina dereglări de conducere, iar unul prezenta bloc complet de ram drept a fascicolului Hiss. Bloc de ram stâng al fascicolului Hiss a aparut la 3 dintre pacienți postprocedural. Regurgitări paravalvulare ușoare au fost determinate la toți pacienții, însă cu o stare generală de sănătate raportată ca fiind net superioară celei dinainte de intervenție. Fibrilația atrială de asemenea, au dezvoltat 3 pacienți, unul dintre ei fiind printre cei cărora li s-a implantat pacemaker. Cât despre regurgitări paravalvulare severe, obstrucție coronariană, infarct miocardic, perforare a ventriculului stâng, accident vascular cerebral, complicații vasculare în abordul transfemural sau moarte asociată procedurii, aceste complicații nu au apărut la nici unul dintre pacienți (Tabelul 3).

Tabelul 3
Complicații procedurale.

Regurgitări paravalvulare severe	0/10
Embolizarea valvei	0/10
Implantare valvă în valvă	0/10
Obstrucție coronariană	0/10
Infarct miocardic	0/10
Perforarea ventriculului stâng	0/10
Pacemaker permanent	3/10
Complicații vasculare în abordul transfemural	0/10
Accident cerebral vascular	0/10
Moarte asociată procedurii	0/10

Discuții

În prezent, TAVI oferă opțiunea pentru un tratament eficient la pacienții care, în conformitate cu decizia Heart Team, nu sunt candidați corespunzători pentru înlocuirea valvei aortice chirurgicale [10].

Principalele rezultate ale acestui studiu, la un interval de 30 de zile, cât și la un an după TAVI, reprezintă MACE cu o rată de 0 %, ceea ce presupune un rezultat net superior studiilor similare [19,20].

Conform ultimelor studii, selectarea abordului transfemural în timpul procedurii TAVI a dus la o rată mai mică de deces din orice cauză sau accident vascular cerebral invalidizant, decât intervenția chirurgicală clasică [16]. La toți pacienții incluși în acest studiu pentru efectuarea TAVI, a fost selectat anume abordul transfemural după efectuarea tomografiei computerizate prin regim angiografic a aortei și studierea minuțioasă a căii de acces. În rezultat, postprocedural nu a fost determinată nici o complicație atribuită abordului transfemural.

Anomaliile de conducere cardiace sunt relativ frecvente la pacienții cu stenoză aortală severă, deoarece valva aortică se află în apropiere anatomică strânsă cu nodul AV și originea ramurii fasciculului stâng, care poate fi afectată de procesele de degenerare și calcificare provocate de stenoza valvei aortice.

În plus, atât înlocuirea valvei aortice chirurgicale, cât și TAVI pot induce anomalii ale conducerii și bloc complet al fascicolului His [11]. În studiul nostru, rata de implantare postprocedurală a unui pacemaker permanent (PMI) a fost de 33,3%, ceea ce este în concordanță cu rezultatele raportate anterior [12]. O meta-analiză a raportat că dintre 11.210 pacienți din 41 de studii, 1.917 (17%) au avut nevoie de PMI după TAVI. Incidența PMI după TAVI a variat între 2% și 51% în studiile individuale [15].

Efectuarea ecocardiografiei este vitală în evaluarea pacienților cu SA atât pre-, cât și post - TAVI. Conform criteriilor Valve Academic Research Consortium (VARC) - 3 efectuarea ecocardiografiei transtoracice (TTE) este recomandată după următorul program: imediat post-procedural (înainte de externare); în decurs de 30 de zile, 1 an și ulterior anual. O ecocardiografie la 6 luni este recomandată pentru cercetare și poate fi omisă din motive practice [17].

Criteriu al unei intervenții TAVI reușite conform VARC-3 este un GPmed < 20 mmHg, Vmax < 3 m/s [17], indicatori obținuți la pacienții incluși în studiul nostru atât la 30 zile, cât și la 1 an postprocedural: GPmed 14.16 mmHg (IQR 9.59 – 15.19), și respectiv Vmax 2.36 m/s (IQR 2.13 – 2.33).

TAVI de succes este asociat cu o îmbunătățire semnificativă a funcției sistolice și diastolice ale VS [18]. Webb și colab. a demonstrat că FEVS a crescut

după TAVI de la o medie de 53% la 57% ($P < 0,0001$) în câteva zile și a fost susținută până la 1 an la 50 de pacienți supuși TAVI. Efectuând o paralelă cu studiul nostru, observăm creșterea FEVS de la 61.0 % (IQR 60- 63.5) la 62.0 % (IQR 61.0 – 62.7) postprocedural, ceea ce demonstrează un rezultat similar studiilor contemporane, și au un prognostic favorabil pe termen lung la această categorie de pacienți.

S-a demonstrat că incidența bolii arteriale coronariene (CAD) influențează rezultatul la pacienții cu stenoză aortică severă supuși TAVI. Cu toate acestea, relevanța CAD, cât și revascularizarea la pacienții supuși TAVI este încă în curs de dezbateri [21]. Conform ultimelor studii, pacienții cu CAD concomitent au prezentat rata de IM semnificativ crescută în primul an post- TAVI [21]. La pacienții selectați, PCI înainte de TAVI pare a fi fezabilă și sigură. Printre pacienții cu CAD, PCI ca parte a managementului TAVR a fost asociat cu un rezultat îmbunătățit pe termen lung de până la un an în comparație cu grupul de tratament conservativ. În special, o strategie de revascularizare coronariană cu un Syntax Score < 8, a fost asociată cu rate semnificativ mai scăzute ale mortalității la un an și MACE. Astfel, Syntax Score rezidual a afișat un predictor puternic al mortalității de un an post- TAVI la pacienții cu CAD concomitent.

TAVI a devenit tratamentul standard la pacienții cu risc chirurgical crescut și se efectuează din ce în ce mai mult la pacienții cu risc mediu, chiar și cu risc chirurgical scăzut. La momentul actual se fac mai multe studii la pacienții cu risc chirurgical scăzut și noi avem rezultat final bun la aceasta categorie de pacienți, mai ales în rîndul pacienților care refuză categoric efectuarea intervenției chirurgicale deschise.

Pentru a avea o putere statistică semnificativă a rezultatelor obținute este nevoie de crescut numărul de implantări a valvei aortice transcater per centru.

Concluzii

Rezultatele noastre indică faptul că o strategie de tratament a stenozei de valvă aortală la pacienții vârstnici cu risc intermediar și înalt prin metoda TAVI este sigură și eficientă. Evaluarea acestor pacienți pentru o perioadă mai îndelungată este obligatorie, inclusiv cu suplینirea numărului de participanți.

Bibliografie

1. Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow; 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (22) e57–e185
2. Baumgartner H. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739-2791

3. Gry Wisthus Eveborn et al. *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study*. Heart. 2013;99(6):396-400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
4. Strange G., Stewart S. et al. *Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (15):1851-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.004>
5. Alain Cribier et al. *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis*. First Human Case Description. 2002;106:3006–3008. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8>
6. Abras M. et. al. *Transcatheter aortic valve implantation. First experience of minimally invasive treatment in the Republic of Moldova*. Mold Med J. 2020;63(3):58-65. doi: 10.5281/zenodo.3958567.
7. Roisin Mc Morrow et al. *Assessing the safety and efficacy of TAVR compared to SAVR in low-to-intermediate surgical risk patients with aortic valve stenosis: An overview of reviews*. Int. J. Cardiol. 2020 Sep 1; 314: 43–53. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.022
8. Axel Linke et. al. *Treatment of Aortic Stenosis With a Self-Expanding, Resheathable Transcatheter Valve One-Year Results of the International Multicenter Portico Transcatheter Aortic Valve Implantation System Study Circulation*. Cardiovascular Interventions. 2018;11:2 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005206>
9. Schulz E., Jabs A. et al. *Transcatheter aortic valve implantation with the new-generation Evolut R™: Comparison with CoreValve® in a single center cohort*. Int J Cardiol Heart & Vasculture. 2016;12,52-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.06.002>
10. Gil Marcus et al. *Temporal Trends and Drivers of Heart Team Utilization in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Population-Based Study in Ontario, Canada*. Journal of the American Heart Association. 2021;10:e020741. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020741>
11. Karyofyllis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, Habibi M, Livanis E, Karavolias G, Voudris V. *Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation*. J Geriatr Cardiol. 2018;15:105–112.
12. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, et al. *Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients*. N. Engl J Med. 2017;376:1321–1331.
13. Joao Braghierioli et al., *Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials*. Cardiovasc Diagn Ther. 2020; 10(1): 59–71. doi: 10.21037/cdt.2019.09.12
14. Godoy M, Mugharbil A, Anastasius M, Leipsic J. *Cardiac computed tomography (CT) evaluation of valvular heart disease in transcatheter interventions*. Curr Cardiol Rep. 2019;21:154. doi:10.1007/s11886-019-1241-6
15. Siontis GC, J-ni P, Pilgrim T et al. *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2014;64:129–40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.033.
16. Martin B. Leon, M.D., Craig R. Smith, M.D., et al. *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med. 2016;374:1609-20.
17. Philippe G  n  reux, Nicolo Piazza, Maria C. Alu, Tamim Nazif., et al. *Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research*. J Am Coll Cardiol. 2021;77 (21) 2717–2746.
18. Toshinari Onishi, Kaoruko Sengoku, Yasuhiro Ichibori, et al. *The role of echocardiography in transcatheter aortic valve implantation*. Cardiovasc Diagn Ther. 2018; 8(1): 3–17.
19. Christos Eftychiou, Nicolaos Eteocleous , Ioannis Zittis, Krikor Simamonian, et al. *Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and predictors of thirty-day major adverse cardiovascular events (MACE) and one-year mortality*. Hellenic J Cardiol. 2021;62(1):57-64.
20. Federico Marin 1 , Roberto Scarsini 2, et al. *Aortic Valve Disease and Associated Complex CAD: The Interventional Approach*. J. Clin. Med. 2021; 10, 946. <https://doi.org/10.3390/jcm10050946>.
21. Tilman Stephan, Eva Thoma, et al. *Impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularization assessed by the SYNTAX score on outcomes following transcatheter aortic valve replacement*. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21:568. doi: 10.1186/s12872-021-02374-y.
22. Adrien Carmona, Benjamin Marchandot, et al. *Impact of Incomplete Coronary Revascularization on Late Ischemic and Bleeding Events after Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J. Clin. Med. 2020;9,2267; doi:10.3390/jcm9072267.

CZU: 616.124.2-008.6:616.127-089.844

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.04>

EVALUAREA EFECTULUI REABILITĂRII CARDIACE ASUPRA FUNCȚIEI DIASTOLICE VENTRICULARE STÂNGI LA PACIENȚII CE AU SUPORTAT REVASCULARIZARE CORONARIANĂ PERCUTANATĂ

BURSACOVSKI Daniela, cercetător științific,
CAZACU Janna, cercetător științific,
LÎȘÎ Dorin, doctor în științe medicale, conf. cercetător,
VATAMAN Eleonora, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar.
Laboratorul Insuficiență Cardiacă Cronică, IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com

Rezumat

Multiple studii au evidențiat că programul de reabilitare cardiacă îmbunătățește rezultatele pacienților cu boli coronariene și este asociat cu o reducere semnificativă a mortalității în perioada de după infarctul miocardic acut. Mecanismele care stau la bază sub aspectul funcției complexe cardiace, fie sistolică sau diastolică sunt încă nu pe deplin studiate. Sunt puține studii care au evaluat funcția diastolică la pacienții cu insuficiență cardiacă după programul de reabilitare cardiacă. Majoritatea studiilor pledează pentru o creștere a volumului bătaie și a fracției de ejeție a ventriculului stâng cât și o descreștere în frecvența contracțiilor cardiace și a presiunii arteriale diastolice. În acest articol am studiat efectul programului de reabilitare cardiacă la pacienții care au suportat procedura de revascularizare coronariană prin angioplastie percutanată asupra funcției diastolice și a dimensiunilor ventricolului stâng.

Cuvinte cheie: reabilitare cardiacă, funcție diastolică, insuficiență cardiacă.

Summary. The effect of cardiac rehabilitation on left ventricular diastolic function in patients with percutaneous revascularization procedures

A lot of studies have demonstrated that the cardiac rehabilitation program enhanced results in ischemic patients and was associated with a reduction in mortality in the post-myocardial period. The mechanisms of these in certain aspects of cardiac function, either systolic or diastolic are not fully understood. These studies have reported an increase in stroke volume and left ventricular ejection fraction as well as a decrease in heart rate and diastolic arterial pressure. In the present study, we aimed to evaluate the effect of the cardiac rehabilitation program on patients who underwent PCI by measuring and comparing their diastolic function as well as ventricular dimensions with those of un-rehabilitated patients who underwent PCI.

Key words: cardiac rehabilitation program, diastolic function, heart failure.

Резюме. Оценка влияния программы кардиологической реабилитации на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов перенесших процедуру коронарной реваскуляризации путем чрескожной ангиопластики.

Многочисленные исследования показали, что программа кардиологической реабилитации улучшает исходы пациентов с ишемической болезнью сердца и связана со значительным снижением смертности в постинфарктном периоде. Основные механизмы сложной сердечной функции, будь то систолическая или диастолическая, еще полностью не изучены. Есть несколько исследований, в которых оценивалась диастолическая функция у пациентов с сердечной недостаточностью после программы сердечной реабилитации. Большинство исследований приводят доводы в пользу увеличения объема биения и фракции выброса левого желудочка, а также снижения частоты сердечных сокращений и диастолического артериального давления. В этой статье мы изучили влияние программы кардиологической реабилитации у пациентов, перенесших процедуру коронарной реваскуляризации путем чрескожной ангиопластики, на диастолическую функцию и размеры левого желудочка.

Ключевые слова: кардиологическая реабилитация, диастолическая функция, сердечная недостаточность.

Introducere

Incidența bolii cardiace ischemice este în continuă creștere în întreaga lume. Pentru anul 2017, s-au raportat 108,7 milioane de pacienți cu cardiopatie ischemică în 54 de țări membre ale Uniunii Europene [1]. Programul de reabilitare cardiacă a devenit o

parte integrală a standardului de tratament în cardiologia modernă. Reabilitarea cardiacă prezintă clasa I de recomandare în majoritatea ghidurilor internaționale din întreaga lume, fiind indicată după suportarea infarctului miocardic acut, angină pectorală stabilă sau după proceduri de revascularizare a miocardu-

lui, fie prin bypass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană [2]. Antrenamentele fizice la pacienții cu cardiopatie ischemică cresc toleranța la efort fizic și calitatea vieții, descresc simptomatologia anginei pectorale, evenimentele ischemice cât și scad ratele de spitalizare și mortalitate ulterioară [3]. Infarctul micoardic acut poate duce la afectarea funcției diastolice, care este un marker independent de prognostic la această grupă de pacienți chiar și în prezența unei funcții sistolice suficiente a ventriculului stâng [4]. Puține studii au cercetat efectul programului de reabilitare cardiacă asupra funcției diastolice a ventriculului stâng, iar rezultatele din aceste studii sunt contradictorii. Unul dintre studii a prezentat o îmbunătățire nesubstanțială după un program de reabilitare de circa 6 săptămâni, iar alte 2 studii au semnalat lipsa efectului asupra funcției diastolice după un program intens de antrenamente fizice [5]. Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice presupune obținerea de informații prognostică importantă la pacienții care au suportat un infarct miocardic acut, după cum în studiul pulbicat în *Circulation* care a arătat că raportul E/e' este un predictor al evenimentelor cardiace adverse și deasemenea un predictor al supraviețuirii [6]. Într-un alt articol publicat recent care a inclus circa 405 pacienți ce au suportat infarct miocardic acut sa ajuns la concluzia că programul de reabilitare cardiacă este semnificativ asociat cu îmbunătățirea funcției diastolice, cu valoarea cea mai înaltă a undelor e' și a' și cu cea mai mică valoare a raportului E/e' [7].

Astfel, scopul acestui studiu a fost de a evalua efectul reabilitării cardiace asupra funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții care au suportat revascularizare miocardică prin angioplastie percutanată (PCI).

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 90 de pacienți care au suportat infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST, cu vârsta medie $63 \pm 0,5$ ani (74,9% bărbați, 25,1% femei), la care ulterior sa aplicat programul de reabilitare complexă. Pacienții dați au fost internați în secția de Reabilitare Cardiacă a IMSP Institutul de Cardiologie. Pacienții incluși în cercetarea dată au suportat intervenție de revascularizare coronariană prin angioplastie primară. Pacienții au fost divizați în 2 grupe: cei care au efectuat programul de reabilitare și grupa de control. Primul grup care a inclus pacienții cu PCI și la care a fost aplicat programul de reabilitare complexă care a inclus: antrenamente fizice sub supravegherea medicului, măsuri de profilaxie secundară cât și consilierea psihologică. La externare li sa recomandat un program de reabilitare individualizat pentru fiecare pacient pentru o durata de 3 luni care includea și exerciții fizice. Grupul de

control a inclus pacienții care nu au îndeplinit program de reabilitare.

La toți pacienții am efectuat un examen ecocardiografic la a 3-a zi după efectuarea de PCI și la circa 3 luni. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost calculată conform metodei Simpson. Măsurările standart au fost efectuate prin metoda 2D cât și prin aplicarea modului M. Funcția diastolică a ventriculului stâng a fost evaluată conform ultimilor recomandări ale Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară din 2016, disfuncția diastolică fiind de trei grade: gradul 1, gradul 2, gradul 3. Funcția diastolică fiind cercetată prin intermediul variabilelor: viteza maxima a umplerii diastolice precoce și tardive (unda E respectiv A), raportul E/A , timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), unde derivate din metoda doppler tisular - e' septal, e' lateral și e' mediu, raportul E/e' , viteza regurgitării valvei tricuspid.

Rezultate

Pacienții studiului care au suportat revascularizarea miocardică prin PCI au fost împărțiți în 2 grupuri: cei care au aderat la programul de reabilitare cardiacă și grupul celor de control. Nu au fost diferențe esențiale între cele 2 grupuri de pacienți în dependență de sex și vârstă. La debutul programului de reabilitare distribuția disfuncției diastolice a ventriculului stâng printre pacienții ambelor loturi nu a înregistrat valoare semnificativă statistic ($p = 0,34$). Însă, după completarea programului de reabilitare această distribuție sa modificat semnificativ ($p < 0,05$) în lotul de pacienți care au efectuat reabilitarea cardiacă (tabelul 1). Disfuncția diastolică a ventriculului stâng printre pacienții care au efectuat reabilitare cardiacă sa distribuit în felul următor: gradul 1 la 64,2 % din pacienți, gradul 2 la 5,3 % și gradul 3 la 2,5 % din pacienți. Această distribuție sa schimbat la finisarea programului de reabilitare după cum urmează: gradul 1 la 53,7 %, gradul 2 la 3,7 % și gradul 3 nu sa atestat la finisarea programului de reabilitare.

În tabelul 2 am descris dimesniunile cardiace standarte apreciate la fiecare examen ecocardiografic de rutină la pacienții care au îndeplinit programul de reabilitare și la pacienții din grupul de control. Rezultatele au arătat că în ambele loturi nu s-au atestat modificări statistic importante referitor la dimensiunile ventriculului stâng și atriului drept. La nivel de FE a ventriculului stâng, diametrul transversal al atriului stâng și diametrul ventriculului drept se atestă valori statistic semnificativ importante ($p < 0,001$), fapt ce poate fi explicat prin impactul pozitiv al programului de reabilitare, deși modificările în FE se pot datora și efectului procedurii de revascularizare.

Tabelul 1

Prevalența disfuncției diastolice ventriculare stângi până și după încheierea programului de reabilitare cardiacă

	Disfuncție Diastolică				
	Norma	Gradul I	Gradul II	Gradul III	p
Grupul pacienților cu reabilitare cardiacă					0,05
- Până la reabilitarea cardiacă	28 %	64,2 %	5,3 %	2,5 %	
- După reabilitarea cardiacă (3 luni)	42,6 %	53,7 %	3,7 %	-	
Grupul de control (3 luni)	24,6 %	68,0%	6,0 %	1,4 %	0,34
Grupul pacienților cu reabilitare cardiacă versus grupul de control					0,043

Tabelul 2

Datele EcoCG la pacienții ce au efectuat reabilitare cardiacă și la grupul de control

Parametrul	Lotul pacienților ce au efectuat reabilitare cardiacă (M±m)	Grupul de control (M±m)	P
Diametrul VD, mm	27,7±0,3	30,9±0,2	<0,001
Diametrul VS în diastolă, mm	53,3±0,4	55,3±0,3	<0,05
Grosimea SIV, mm	11,5±0,1	10,5±0,2	Ns
Grosimea PPVS, mm	10,4±0,2	9,5±0,2	Ns
Diametrul transversal al AS, mm	42,9±0,3	44,3±0,2	<0,01
Diametrul transversal al AD, mm	42,6±0,3	42,7±0,3	Ns
Volumul telediastolic al VS, ml	141±3,2	143±3,8	Ns
FE a VS, %	46,2±0,7	44,2±0,8	<0,01

Discuții

Studiul dat a fost desfășurat pentru a evalua impactul programului de reabilitare cardiacă asupra funcției diastolice a ventriculului stâng până și după finisarea programului de reabilitare și deasemenea am evaluat morfologia cardiacă prin intermediul studierii dimensiunilor cordului la pacienții ce au efectuat PCI (tabelul 2). În studiul dat nu am obținut o reducere în dimensiuni a camerelor cardiace, date similare fiind prezentate și de alți cercetători care deși au arătat o îmbunătățire a funcției sistolice a ventriculului stâng la pacienții post-reabilitare, efectul reabilitării fiind neutru asupra dimensiunilor camerelor inimii (diametrul diastolic și sistolic a ventriculului stâng, diametrul diastolic a ventriculului drept și a volumului atriului stâng) [8]. Reabilitarea cardiacă poate reduce mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la pacienții după infarct miocardic acut revascularizați prin PCI. Acest program crește capacitatea fizică, are efecte pozitive asupra factorilor de risc cardiovascular inclusiv profilul lipidic și sensibilitatea la insulină [9]. De fapt, efectul exercițiilor fizice asupra funcției diastolice nu este pe deplin înțeles și datele diferitor studii nu sunt unanime. Într-un studiu pe circa 105 pacienți care au suportat PCI și aveau o fracție de ejeție păstrată a ventriculului stâng sa demonstrat o îmbunătățire a funcției diastolice și a VO₂ de vârf, dar modificarea în funcția diastolică nu a corelat și cu creșterea

toleranței la efort fizic [10]. Wuthiwaropas et al. au raportat o normalizare a funcției diastolice la jumătate din pacienții săi după ce au efectuat reabilitarea cardiacă pe o perioadă de 3 luni, schimbare atestată prin calcularea raportului E/e' [11]. Sandri et al. au specificat o ameliorare a raportului E/e' la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă la completarea a 4 săptămâni de exerciții fizice individualizate [12]. Sunt câteva limite a studiilor publicate în literatură cât și a studiului dat. În primul rând caracterul retrospectiv bazându-se pe review-ul protocoalelor ecocardiografice. Deasemenea, faptul că o bună parte din participanți nu finalizează programul de reabilitare. Vârsta mai tânără a pacienților, întrucât acești pacienți au o toleranță fizică mai înaltă, sunt mai entuziasmați de a practica exercițiile fizice. Un alt punct fiind faptul că am folosit o sumă de parametri diastolici, întrucât ghidul actual pentru evaluarea funcției diastolice sugerează faptul că la întrunirea unui număr mai mare de parametri anormali ar putea sugera o disfuncție diastolică mai avansată. Nu am exclus din studiu pacienții cu fibrilație atrială, aprecierea parametrilor dați este destul de anevoioasă, nu am exclus pacienții cu patologii valvulare semnificative. Astfel, un studiu prospectiv ce ar întruni un lot mai mare de pacienți ar fi benefic pentru o mai bună elucidarea a rolului programului de reabilitare asupra funcției diastolice a ventriculului stâng.

Concluzii

Programul de reabilitare cardiacă este efectiv în ameliorarea funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții care au suportat infarct miocardic acut și ulterior procedură de revascularizarea miocardică prin PCI.

Bibliografie

1. Adam Timmis, Nick Townsend, Chris P Gale, et. al. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019*, European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 12–85.
2. Mampuya WM. *Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview*. Cardiovasc Diagn Ther. 2012;2(1):38-49.
3. McMahon SR., Ades PA., Thompson PD. *The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease*. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(6):420-425.
4. Moller JE., Whalley GA. et al. *Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction*. Circulation. 2008;117(20):2591-2598.
5. Lund, JS, Aksetøy, I-LA, Dalen, H, Amundsen, BH, Støylen, A. *Left ventricular diastolic function: Effects of high-intensity exercise after acute myocardial infarction*. Echocardiography. 2020; 37: 858-866.
6. Hammill BG., Curtis LH., Schulman KA., Whellan DJ. *Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries*. Circulation 2010;121:63-70.
7. Lee, J.-H., Kim, J. Sun, et.al. *Effect of Cardiac Rehabilitation on Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Acute Myocardial Infarction*. J. Clin. Med. 2021, 74(5):2088-10.
8. Soleimannejad K., Nouzari Y., Ahsani A., Nejatian M., Sayehmiri K. *Evaluation of the effect of cardiac rehabilitation on left ventricular diastolic and systolic function and cardiac chamber size in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. J Tehran Heart Cent. 2014;9(2):54-58.
9. Lavie, C.J.; Milani, R.V. *Benefits of cardiac rehabilitation and exercise training*. Chest 2000, 117, 5-7.
10. Shota Yamana, Yuya Terao, Hajime Nakaoka, et.al. *Effects of Comprehensive Cardiac Rehabilitation on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Cardiac Disease*, Journal of Cardiac Failure, Volume 23, Issue 10, Supplement, 2017, Page S87, ISSN 1071-9164.
11. Wuthiwaropas, P.; Bellavia, D.; Omer, et. al. *Impact of cardiac rehabilitation exercise program on left ventricular diastolic function in coronary artery disease: A pilot study*. Int. J. Cardiovasc. Imaging 2013, 29, 777-785.
12. Sandri, M.; Kozarez, I.; Adams, V.; Mangner, et al. *Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study*. Eur. Heart J. 2012, 33, 1758-1768.

CZU: 616.124.2-008.6-02:616.98:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.05>

AFEȚIUNEA CARDIACĂ LA PACIENȚII COVID-19 ÎN FAZA POSTACUTĂ

SORICI Galina, POPOVICI Ion, GOROHVA Marina,
CIOBANU Lucia, POPOVICI Mihail

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie
Spitalul Polivalent Novamed
e-mail: dr.sorici@gmail.com

Rezumat

Scopul: evidențierea sechelelor cardiovasculare Covid-19, în special a disfuncției subclinice de ventricul stâng.

Materiale și metode: studiul a inclus 74 pacienți convalescenți Covid-19, fără patologie cardiovasculară în antecedente, cu vârsta medie 42.01 ani $\pm$ 1.4 ani. Pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie speckle tracking.

Rezultate: Rezultatele studiului nostru au determinat că 41 (55.4%) pacienți convalescenți Covid-19 prezintă disfuncție sistolică subclinică de ventricul stâng, GLS mediu în grup fiind 15.8 ± 0.39 , pe când în lotul de control nici o persoană nu are GLS $< 16\%$ ($p < 0.001$). Alte manifestări au fost: disfuncție diastolică – 23 (31.1%), disfuncție de ventricul drept – 22 (30.1%), efuzie pericardică – 19 (25.7%), simptome – 67 (90%).

Concluzii: Disfuncția subclinică cardiacă este o complicație frecvent întâlnită la pacienți convalescenți Covid-19, iar determinarea GLS prin ecocardiografia speckle tracking rămâne un instrument practic și costeficient pentru a depista această injurie; Persistența simptomelor, încadrate în longCovid, nu se corelează cu rezultatele investigațiilor imagistice.

Cuvinte cheie: Covid-19, GLS, longCovid.

Summary. Cardiovascular involvement in post Covid patients.

Objectives: to highlight the cardiovascular sequelae of Covid-19, especially subclinical dysfunction of the left ventricle.

Materials and methods: the study included 74 Covid-19 convalescent patients with no history of cardiovascular disease, with a mean age of 42.01 years $\pm$ 1.4 years. Patients were assessed by speckle tracking echocardiography.

Results: The results of our study determined that 41 (55.4%) Covid-19 convalescent patients have subclinical left ventricular systolic dysfunction, the mean GLS in the group being 15.8 ± 0.39 , while in the control group no person has GLS $< 16\%$ ($p < 0.001$). Other manifestations were: diastolic dysfunction - 23 (31.1%), right ventricular dysfunction - 22 (30.1%), pericardial effusion - 19 (25.7%), symptoms - 67 (90%).

Conclusions: Subclinical cardiac dysfunction is a common complication encountered in convalescent Covid-19 patients, and determination of GLS by speckle tracking echocardiography remains a practical and cost-effective tool to detect this injury; The persistence of symptoms, included in longCovid, does not correlate with the results of imaging investigations.

Keywords: Covid-19, GLS, longCovid.

Резюме: Сердечно-сосудистые поражения у пациентов, перенесших коронавирус.

Цель: выявить сердечно-сосудистые последствия Covid-19, особенно субклиническую дисфункцию левого желудочка.

Материалы и методы: в исследование были включены 74 пациентов, перенесших Covid-19 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, средний возраст которых составил $42,01 \pm 1,4$ года. Пациентов обследовали с помощью эхокардиографии speckle tracking.

Результаты: Результаты нашего исследования выявили, что 41 (55,4%) выздоровевших пациентов после перенесенного Covid-19 имеют субклиническую систолическую дисфункцию левого желудочка; среднее значение GLS в группе пациентов перенесших Covid-19 составляет $15,8 \pm 0,39$, в то время как в контрольной группе ни у одного обследованного GLS $< 16\%$ ($p < 0,001$). Другие проявления: диастолическая дисфункция – 23 (31,1%), правожелудочковая дисфункция – 22 (30,1%), перикардальный выпот – 19 (25,7%), симптомы – 67 (90%).

Выводы: Субклиническая сердечная дисфункция является частым осложнением у выздоравливающих пациентов перенесших Covid-19; определение GLS с помощью эхокардиографии speckle tracking является практичным и экономически эффективным инструментом для выявления этого нарушения; Перетестирование симптомов, включенных в longCovid, не коррелирует с результатами параклинических исследований.

Ключевые слова: Covid-19, GLS, longCovid.

Introducere

Bolala cauzată de SARS-CoV-2 – COVID-19 provoacă în primul rând afectare pulmonară, dar poate implica o serie de organe și sisteme, sistemul cardiovascular nefiind o excepție. [58,3,23]. Manifestările cardiace par să apară în diferite momente de timp: în faza acută a bolii și/sau după recuperarea aparentă a COVID-19.[46,17,13]

Complicațiile cardiace descrise în faza acută includ inflamație miocardică și/sau pericardică, aritmii, insuficiență cardiacă și moarte subită cardiacă, care sunt mai frecvent asociate cu severitatea COVID-19, prezența comorbidităților și vârsta mai înaintată. [46] Mai puțin, însă, se cunoaște despre manifestările cardiace care apar după faza acută COVID-19. [40]

Un număr important de studii retrospective de cohortă au demarat pentru a evidenția incidența afecțiunii cardiovasculare în faza postacută. Ayoubkhani și coautorii au studiat 47000 pacienți spitalizați cu COVID-19 la ziua 28 de la infecție și i-au comparat cu grupul de control non-COVID.[6]. S-a observat creșterea de 3 ori a riscului cardiovascular la pacienții COVID dincolo de faza acută. Acest risc pare a fi persistent în alt studiu, în care s-a observat creșterea de 3 ori a riscului de cardiopatie a pacienților postCOVID, comparativ cu populația generală.[14].

S-a constatat deasemenea, că peste jumătate dintre pacienți au simptome cardiace la multe săptămâni după COVID-19, iar la o proporție similară se depistează diferite anomalii cardiace structurale și funcționale la investigațiile diagnostice.[26,15,17]

Miocardita de la alți agenți patogeni virali poate evolua în disfuncție miocardică evidentă sau subclinică, iar moartea subită a fost descrisă în faza convalescentă a miocarditei virale. [4]. Acest lucru ridică îngrijorări pentru pacienții care se recuperează după COVID-19. Unii pacienți vor avea anomalii cardiovasculare subclinice alții, probabil, evidente. Pacienții cu funcție cardiacă recuperată aparent pot fi încă expuși riscului de cardiomiopatie și aritmii cardiace. [42].

La etapa actuală, devine imperativ de a determina gradul de afectare cardiovasculară, care sunt grupurile de risc, cine ar trebui să fie urmărit și tratat pentru afectarea cardiacă pe termen lung.[40] Rezonanța magnetică (RMN) cardiovasculară este standardul de aur printre investigațiile neinvazive pentru evaluarea patologiei țesutului miocardic, în special a edemului miocardic, fiind capabilă să evalueze pacienții cu inflamație activă.[50] Cu toate acestea, RMN este mai puțin disponibil decât ecocardiografia, în special din considerente socioeconomice, mai ales la nivel ambulator. Mai multe studii sugerează că analiza deformării miocardice – GLS (global longitudinal strain) poate fi o alternativă fiabilă a RMN cardiac pentru identificarea disfuncției subclinice miocardice.[31,47,12]

În pofida avansării tratamentelor COVID-19, sechelele pe termen lung ale acestei boli, inclusiv cele cardiace, sunt de așteptat să persiste la supraviețuitori. Prin urmare, investigarea implicării cardiace după recuperarea COVID-19 are un rol clinic crucial în direcționarea dezvoltării programelor de supraveghere post-externare, împreună cu politicile de sănătate publică, economice și sociale. [33] Din aceste motive am inițiat un studiu pe pacienți convalescenți COVID-19, anterior nefiind cunoscuți cu patologie cardiovasculară pentru a evidenția posibile sechele cardiovasculare postCOVID, în special disfuncția subclinică de ventricul stâng (VS).

Materiale și metode

Lotul de studiu a fost format din pacienți convalescenți COVID -19, adresați în SP Novamed, perioada 29.01.2021-30.06.2021 pentru evaluarea sistemului cardiovascular.

Criteriile de includere:

- pacienți diagnosticați cu infecție SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț, minimum o lună anterior efectuării ecocardiografiei;
- lipsa evidenței patologiei cardiovasculare preexistente;
- parametrii de bază ecocardiografici în limite normale;

Criteriile de excludere:

- vârsta <18 ani și >65 ani. Nu s-au inclus persoanele peste 65 ani, deoarece la această vârstă este dificil de a infirma preexistența cardiopatiei ischemice;
- pacienții cu diabet zaharat, deoarece prezența acestuia este uneori asociată de valori scăzute ale deformării miocardice; [5]

Drept dovadă a bolii COVID-19 suportate a fost testul PCR SARS-CoV-2 efectuat de către pacient în perioada bolii, iar aceștea au semnat un acord informat privind asumarea responsabilității pentru veridicitatea datelor expuse.

Pentru analiza comparativă, a fost luat un grup de control, format dintr-un număr omolog de subiecți, evaluați în cadrul serviciului nostru ambulator în anul 2019 (perioada prepandemică), datele fiind colectate din baza de date electronică a instituției. Acești pacienți au respectat toate criteriile de includere, iar patologia cardiovasculară s-a exclus în baza anamnesticalui și investigațiilor, precum: electrocardiograma (ECG), ecocardiografia, testul de efort ECG, analize de laborator, plus la necesitate alte investigații specifice și consult interdisciplinar pentru diagnostic diferențial.

Pacienții din ambele loturi au fost supuși examenului primar (anamnesticul general, examenul fizic), investigațiilor instrumentale. A fost efectuată ECG de repaus în 12 derivații standard și ecocardiografia. Parametrul principal analizat a fost deformarea globală miocardică – GLS, determinată prin ecocardiografie speckle tracking.

Datele demografice și generale analizate au fost: vârsta, sexul, indicele de masă corporală, factori de risc cardiovascular: hipercolesterolemia, statutul de fumător, istoricul familial de boală cardiovasculară. Hipercolesterolemia s-a definit ca fiind valoarea colesterolului total $> 6,5$ mmol/l. Statutul de fumător a divizat pacienții în categorii: nefumători, fumători curent. Istoricul familial de boală cardiovasculară a presupus prezența a cel puțin un membru al familiei cu patologie cardiovasculară – angina/infarctul miocardic/revascularizare coronariană/moarte subită la bărbați < 55 ani, la femei < 60 ani.

Pacienții din lotul de studiu au fost divizați pe grupe în dependență de timpul efectuării ecocardiografiei de la debutul bolii COVID-19, care a fost considerat a fi data testului PCR pozitiv. Au fost analizate simptomele care au determinat pacienții să efectueze un control cardiologic și datele clinice: frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială, saturația oxigenului la momentul efectuării ecocardiografiei. Parametrii electrocardiografici analizați au fost: ritmul, intervalul PR, intervalul QT corectat (dupa Bazett). Saturația oxigenului a fost determinată cu pulsoximetru. Frecvența contracțiilor cardiace a fost calculată de pe traseul electrocardiografic. Tensiunea arterială a fost măsurată cu tonometre mecanice Microlife. Indicele masei corporale a fost calculat după măsurarea masei corporale și a înălțimii pacientului.

Examenul ecocardiografic. Pentru a evita diferențele interobservator, ecocardiografia a fost efectuată de către un singur operator experimentat, iar măsurările raportate recomandărilor ghidului actual.[41] Ecocardiografia transtoracică și speckle tracking au fost efectuate utilizând Siemens Acuson SC2000, USA, cu sonda cu frecvența de 1,0-5,0 MHz. Au fost obținute și înregistrate imagini prin tehnici standard (parasternal ax lung și ax scurt, apical cu două, trei și patru camere). Imaginile de deformare miocardică au fost obținute prin ecografia speckle tracking - tehnica postprocesare semiautomată, utilizând imagini obținute din secțiunea apical 2-, 3- și 4 camere.[29]

S-au analizat:

- dimensiunile cavităților cardiace (măsurate M mode sau/și 2D): diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS); grosimea septului interventricular (SIV) și al peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS); dimensiunea cavității atriului stâng (AS); atriului drept (AD); a ventriculului drept (VD). Pentru comoditatea exprimării s-a calculat cifra medie dintre diametrele măsurate din diferite secțiuni pentru fiecare cavitate în parte pentru AD, AS și VD.

- evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost determinată după metoda Simpson modificată, valorile de FEVS $< 50\%$ fiind considerate anormale;

- funcția diastolică a fost caracterizată prin viteza maximă a unde E și A (V_{maxE} , V_{maxA}), raportul E/A, raportul E/Em (V_{maxE} și viteza miocardică maximă (Em) a inelului mitral la bază), timpul de relaxare izovolumetrică, obținută prin Doppler pulsat;

- media vitezelor la nivelul inelului mitral infero-septal și anterolateral din apical 4 camere - imagistica Doppler tisular Sm valori < 7 cm/s s-au considerate anormale;

- indicii de deformare miocardică au fost determinați din secțiunea apicală cu 2, 3 și 4 camere, regiunea de interes fiind generată automat, ulterior au fost efectuate corecții manuale pentru selectarea mai precisă a endocardului. GLS a fost calculat ca medie a picului sistolic global a strainul de la fiecare din cele 3 poziții. Deși există mai multe recomandări privind valoarea prag normală a GLS, am decis să alegem valoarea corespunzătoare sistemului de ultrasunete utilizat - Siemens, respectând recomandările unei metaanalize recente. [45]. Pentru a se exclude confuzia creată de analiza comparativă a semnelor $<$ și $>$ legată de valorile matematice negative a GLS în acest articol, s-a omis semnul negativ, astfel GLS se exprimă în continuare în valoare numerică absolută. Am considerat, astfel un GLS $< 16\%$ ca fiind anormal și care indică o disfuncție sistolică de ventricul stâng;

- dispersia mecanică a fost apreciată prin diferența dintre valorile maxime strain prin analiza vizuală a curbelor și abaterea acestor valori de la standard;

- funcția ventriculului drept: evaluarea mișcării sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE), estimarea presiunii în artera pulmonară (PAPs) determinate prin aprecierea vitezei maxime a regurgitării tricuspide utilizând doppler continuu. TAPSE < 17 mm este considerat ca disfuncție de VD;

- prezența lichidului în pericard măsurat în telediastolă.

Metodele de evaluare statistică: Datele au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, variațională. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T criteriu de selecții coerente.

Rezultate

Lotul de studiu a inclus 74 pacienți convalescenți COVID-19 cu vârsta medie de 42.01 ani ± 1.4 ani (limite de vârstă între 19 și 65 de ani). Bărbații au constituit 51.4%, iar femeile 48.6%. În lotul de control au fost selectați 74 subiecți fără patologie cardiovasculară cu vârsta medie 39.9 ani ± 1.5 ani (limite de vârstă între 18 și 64 de ani), dintre care persoanele de gen masculin au alcătuit 43.2%. Caracteristica generală a loturilor este sumarizată în tabelul 1, iar rezultatele examenului ecocardiografic – în tabelul 2.

Tabelul 1

Caracteristica generală comparativă a loturilor

Parametri,	Total (M±m)	Lot de studiu (M±m)	Lot de control (M±m)	Valoarea p
Vârsta, ani	41.3±1.4	42.01 ±1.4	39.9 ±1.5	>0.05
Indicele masă corporală (IMC), kg/m	25.64±0.3	26.3±0.4	24.9±0.4	>0.05
Repartizare în dependență de IMC	4 (2.7%)	0	4 (5.4%)	>0.05
Subponderali, < 18,5 kg/m²	59 (39.9%)	26 (35.1%)	33(44.6%)	
Normoponderali, 18,5-24,9 kg /m²	66 (44.6%)	39 (52.7%)	27 (36.5%)	
Supraponderali, 25-29,9 kg/m²	14 (9.5%)	6 (8.1%)	8 (10.8 %)	
obezitate gr I, 30-34,99 kg/m²	3 (2.0 %)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	
obezitate gr II, 35-39,9 kg/m²	2 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
obezitate gr III, > 40 kg/m²				
Sexul				>0.05
bărbați	70 (47.3)	38 (51.4%)	32 (43.2%)	
femei	78 (52.7)	36 (48.6%)	42 (56.8%)	
Hipercolesterolemie	27 (18.4%)	13 (17.6%)	14 (19.2%)	>0.05
Statut fumător				>0.05
niciodată	103 (70.1%)	47 (63.5%)	56 (76.7%)	
curent	40 (27.2%)	23 (31.1%)	17 (23.3%)	
anterior	4 (2.7%)	4 (5.4%)	0	
Istoric familial BCV				< 0.01
nu	101 (68.7%)	43 (58.1%)	58 (79.5%)	
da	35 (23.8%)	20 (27.0%)	15 (20.5%)	
nu se cunoaște	11 (7.5%)	11 (14.9%)	0	
Tensiunea arterială, mmHg				>0.05
sistolică	119.77±1.3	119.47±1.8	120.06±1.8	
diastolică	76.85±0.7	76.56±1.0	77.13±1.1	
Saturația oxigenului, %	96.59±0.4	95.89±0.8	97.31±0,1	>0.05
Frecvența contracțiilor cardiace, b/min	75.85±1.0	76.05±1.4	75.65±1.3	> 0.05

Tabelul 2

Rezultatele parametrilor ecocardiografici

Parametru	Total	Lot de studiu	Lot de control	Valoarea P
DTD VS, mm	48.49±0.38	47.41±0.59	49.58±0.47	p< 0.01
SIV, mm	10.42±0.09	10.6±0.13	10.24±0.14	p>0.05
PPVS, mm	9.56±0.07	9.6±0.09	9.5±0.1	p>0.05
FEVS,%	57.89±0.39	58.17±0.61	57.62±0.5	p>0.05
AS, mm	39.23±0.35	38.75±0.59	39.7±0.4	p>0.05
AD, mm	41.22±0.39	41.31±0.64	41.13±0.44	p>0.05
VD, mm	32.39±0.63	32.93±0.54	31.86±0.71	p>0.05
Sm VS, cm/sec	9.32±0.1	9.09±0.15	9.55±0.12	p< 0.05
Sm VD, cm/sec	11.58±0.12	11.36±0.19	11.8±0.16	p>0.05
TAPSE, mm	18.12±0.17	18.29±0.26	17.95±0.2	p>0.05
PsAP, mmHg	28.78±0.3	28.82±0.56	28.74±0.04	p>0.05
GLS VS, %	17.47±0.25	15.8±0.39	19.13±0.14	p< 0.001

Rezultatele studiului nostru a determinat că 41 (55,4%) pacienți convescenți COVID-19 prezintă disfuncție sistolică subclinică de VS, GLS mediu în grup fiind 15.8 ± 0.39 , pe când în lotul de control nici o persoană nu are $GLS < 16\%$ ($p < 0.001$).

Majoritatea pacienților (47; 63.5%) s-au adresat în primele 3 luni după debutul COVID-19, în această perioadă alterarea deformării miocardice se atestă la 82.9% din totalitatea pacienților cu GLS anormal. Totodată, se observă că după 3 luni, ponderea pacienților cu performanță miocardică scăzută versus cei cu funcție sistolică normală este aceeași, Fig. 1.

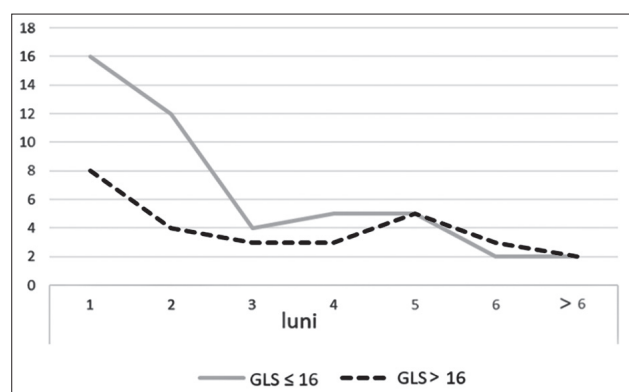


Figura 1. Relația între timpul efectuării ecocardiografiei și valoarea GLS a pacienților din lotul de studiu

Legendă:

- pe verticală: numărul pacienților convescenți Covid-19;
- pe orizontală: timpul trecut de la faza acută Covid-19.
- Linia neîntreruptă semnifică pacienții cu GLS scăzut
- Linia întreruptă- pacienții cu GLS >16

În faza activă a bolii 20 pacienți (27%) au fost spitalizați, fiind diagnosticați cu formă medie COVID-19, la 16 (80%) dintre care se depistează valoarea GLS sub 16%. Nici unul dintre pacienți nu a fost internat în secția de terapie intensivă și nu a necesitat suport ventilator.

Conform coeficientului Pearson nu s-a observat nici o corelație între vârstă sau indice de masă corporală și GLS ($r = -0.068$; $p > 0.05$), respectiv ($r = -0.207$; $p > 0.05$). Deasemenea, disfuncția sistolică de VS nu a fost influențată de sexul pacientului sau de factorii de risc cardiovasculari, după cum este elucidat în tabelul 3.

Funcția diastolică a fost afectată la 23 (31,1%) pacienți vs 10 (13.5%) pacienți în lotul de control, dar nu s-a observat o asociere a disfuncției diastolice cu scăderea deformării miocardice.

Totodată, în grupul cu strain miocardic diminuat este mai des întâlnit fenomenul de dispersie mecanică, fiind descris la 38 (51.35%) vs 16 (21.6%) pacienți.

Disfuncția de ventricul drept a fost caracterizată prin scăderea GLS VD și forma rotunjită a apexului VD, descrisă la 22 (30,1%) pacienți post Covid și s-a asociat mai frecvent cu scăderea deformării longitudinale.

Un număr important de pacienți 19 (25.7%) au avut efuzie pericardică, care a fost descrisă ca fiind prezența lichidului peste 5 mm, măsurat în telediastolă cel puțin într-o secțiune.

Motivul adresării la consultație a pacienților din lotul de studiu a fost în mare parte prezența simptomelor în 90% cazuri cum ar fi: senzația de insufici-

Tabelul 3

Asocierea deformării miocardice cu diferiți parametrii.

Variabile analizate	Total	GLS≤16	GLS>16	p
Barbati	38 (51,4%)	23 (56,1%)	15 (45,5%)	>0.05
Femei	36 (48,6%)	18 (43,9%)	18 (54,5%)	
Hipercolesterolemie	13 (17,6%)	8 (19,5%)	5 (15,2%)	>0.05
Fumători	23 (31,1%)	14 (34,1%)	9 (27,3%)	>0.05
Antecedente eredocolaterale de boală cardiovasculară	20 (27,0%)	14 (34,1%)	6 (18,2%)	>0.05
Disfuncția diastolică	23 (31,1%)	15 (36,6%)	8 (10,8%)	>0.05
Dispersia mecanică	54 (73,15%)	38 (51,35%)	16 (21,5%)	<0.01
Efuzie pericardică	19 (25,7%)	11 (26,8%)	8 (24,2%)	>0.05
Scăderea GLS VD+forma rotunjită a apexului VD	22 (30,1%)	16 (40%)	6 (18,2%)	<0.05
Prezența minim a unui simptom cardiovascular	67 (90,5%)	38 (51,3%)	29 (39,18%)	>0.05

Tabelul 4

Acuzele pacienților convescenți COVID-19 și non-COVID-19.

Simptom	Total	Lotul de studiu	Lotul de control	Valoarea p
Asimptomatici	56 (35,4%)	7 (9,5%)	49 (66,2%)	< 0.001
Dispnee	42 (28,4%)	31 (41,9%)	11 (14,9%)	< 0.001
Palpitații	64 (43,2%)	39 (52,7%)	25 (33,8%)	< 0.05
Durere toracică	31 (20,9%)	22 (29,7%)	9 (12,2%)	< 0.01
Slăbiciune generală	14 (9,5%)	12 (16,2%)	2 (2,7%)	< 0.01

ență de aer (dispnee), palpitații, durere toracică (cu localizări diverse), slăbiciune generală, după cum e sumarizat în tabelul 4.

Ponderea pacienților post COVID-19 cu diferite simptome a fost mai mare decât în lotul de control, cel mai frecvent simptom fiind palpitațiile în 52.7% cazuri versus 33.8% și dispneea în 41.9% cazuri versus 14.9%. Prezența simptomelor, însă, nu s-a asociat cu scăderea deformării miocardice, după cum se observă în tabelul 3.

Discuții

Problema sechelelor cardiace ale COVID-19 rămâne un subiect relevant, care ne-a determinat să efectuăm o analiză a manifestărilor cardiace la adulți după recuperarea COVID-19.

Mai multe studii raportează modificări cardiovasculare la distanță de infecția acută (de la 1 la 6 luni): de la persistența simptomelor cardiovasculare, până la diverse afecțiuni cum ar fi: disfuncția subclinică de VS (78%), disfuncția de VD (13%), hipertensiunea pulmonară cronică (10%), disfuncția diastolică de VS (60%), insuficiența cardiacă cu FEVS scăzută (18%), efuzia pericardică (13%), test cardiopulmonar anormal (34-61%), aritmii, dintre care tahicardia posturală a fost cea mai frecvent descrisă. [51,54,39,57,7,9].

Prezența simptomelor cardiovascular- like.

S-a observat că mulți pacienți convalescenți COVID-19 se confruntă cu simptome precum: slăbiciune prelungită, reducerea capacității la efort fizic, senzație de insuficiență de aer, palpitații, disconfort toracic la distanță de la infecția acută, iar această incidență este mult mai mare decât în alte infecții virale.[52]. LongCOVID este un termen creat pentru a defini simptomele COVID -19 care persistă sau apar după infecția acută. Cu toate că nu există un consens unanim acceptat, definiția longCovid utilizată mai frecvent este cea elaborată de către NICE (National Institute for Health and Care Excellence) din Marea Britanie și se referă la persistența simptomelor mai mult de 4 săptămâni de la debutul infecției Covid-19. NICE propune divizarea pacienților COVID-19 în categorii:

- 1) COVID-19 acut;
- 2) longCOVID - persistența simptomelor de la 4 până la 12 săptămâni de la debutul bolii;
- 3) sindrom postCOVID- persistența simptomelor peste 12 săptămâni. [25]

Au fost raportate peste 200 de simptome, diversitatea lor implică mai multe organe, după cum se arată în studiul facut de Lopez-Leon et al. [37] Cel mai frecvent simptom este oboseala, dispneea, cefaleea, amețelile, durerea toracică, palpitațiile. Persistența simptomelor alterează calitatea vieții, după cum a fost elucidat în mai multe studii, până la 30% persoane cu longCOVID fiind incapabili de a se returna la mun-

că sau se reintorc la un program modificat. Timpul mediu prelungit până la prezentare la serviciu este de aproximativ trei luni după infecția acută.[8,56]

Epidemiologia longCOVID este destul de variabilă și depinde de caracteristica coortei. În studiul nostru majoritatea (90.5%) pacienților post-COVID-19 adresați pentru consultație au prezentat diverse simptome: palpitații - 52.7%, dispnee 41.9%, disconfort toracic - 29.7%, fatigabilitate - 16.2%. La pacienții care au fost spitalizați cu COVID-19 a fost descrisă persistența simptomelor în 76% cazuri dintre care fatigabilitate (56-63%), urmată de dispnee (26-48%), durere toracică (5-27%), palpitații (9-20%). [19, 22]. Sondajul populației, efectuat online prin diferite platforme, publicat de către Davis et al, a identificat că 91% persoane postCOVID au raportat diverse simptome dincolo de prima lună de îmbolnăvire, dintre care: fatigabilitate- 76-86.7%, dispnee (52-66%), durere toracică și palpitații în 42-66% cazuri.[24] Datele sunt diferite în populația generală. Un studiu de amploare, publicat de ONS - (Office for National Statistics, Marea Britanie) în august 2021 care a inclus aprox. 945000 persoane a estimat că 13% subiecți au raportat simptome, dintre care fatigabilitate - 63-98%, dispnee 37-70.8%, durere toracică 16-60%, palpitații - 16%.[48].

Asemănător cu rezultatele cercetării noastre, simptomele nu par să se coreleze cu sechelele cardiovasculare, după cum se arată prin procentul înalt de afectare cardiacă depistat la rezonanța magnetică nucleară la pacienții asimptomatici. [60, 30] Această constatare s-ar putea datora naturii nespecifice a acestor simptome, care ar putea fi explicată prin cauze non-cardiace precum afectarea pulmonară sau psihiatrică (depresie, anxietate), care au fost raportate tot mai mult la această categorie de pacienți. [27].

Disfuncția de VD

Afectarea VD este recunoscută ca fiind o complicație comună COVID-19, descrisă mai ales la pacienții spitalizați [21] și manifestă importante implicații prognostice. [61] În studiul nostru disfuncția de VD a fost depistată la 30% pacienți și s-a asociat cu alterarea subclinică de VS care este mai frecventă la pacienții spitalizați (80% cazuri).

Disfuncția diastolică VS.

Datele cercetării noastre evidențiază alterarea funcției diastolice în 23 (31,1%) cazuri. Nu este clar dacă această disfuncție ar fi preexistentă infecției COVID-19. Constatările noastre nu relevă o asociere între disfuncția diastolică și deformarea miocardică, cu toate că în lotul de studiu disfuncția diastolică a fost mai frecventă decât în lotul de control. Vârsta și excesul de masă corporală sunt factori bine cunoscuți responsabili pentru modificările performanței cardiace,

în special în disfuncția diastolică, dar nu am observat o corelație dintre acești indici în cohorta noastră.

Patogenia disfuncției diastolice la pacienții cu COVID-19 reprezintă un subiect controversat, fiind propuse mai multe ipoteze: o infiltrare virală directă a miocardului, inflamație, ischemie sau fibroză ulterioară. Exacerbarea unei disfuncții diastolice preexistente sau demascarea formelor subclinice la subiecții cu factori de risc nu poate fi exclusă în totalitate. [20].

Disfuncția subclinică cardiacă este tot mai frecvent descrisă și constă în depistarea injuriei miocardice, utilizând diferite metode instrumentale la pacienți cu FEVS păstrată. Au fost publicate mai multe studii care au analizat pacienți prin ecocardiografie, RMN cardiacă, biopsie miocardică. Studiul publicat de către Puntmann et al, care a analizat pacienți convalescenți Covid-19, fără patologie cardiovasculară preexistentă, evaluați la 4 săptămâni după faza acută a bolii, a constatat că 78% dintre aceștia au avut cel puțin o modificare anormală la RMN cardiacă: inflamație miocardică, cicatrice regională, semne de infamație pericardică.[51]. Aceste descoperiri indică faptul că sechele cardiace pe termen lung pot fi observate la pacienții fără afectare miocardică aparentă în timpul infecției acute.

Recent, a fost publicat un review care a analizat spectrul modificărilor depistate la RMN cardiacă la 1018 pacienți coalescenți COVID-19 [43] care includ: creșterea intensității T1 (0-73%), captarea tardivă a gadoliniumului (0-46%), creșterea intensității T2 (0-60%), efuzie pericardică (0-58%), scăderea deformării longitudinale globale-GLS(0-70%), scăderea fracției de ejeție VS (0-8%), creșterea volumului extracelular (31%), edem miocardic (0-54%). De notat că nici o publicație nu a relatat lipsa în totalitate a modificărilor RMN la pacienți postCOVID.

Examinarea morfopatologică a detectat virusul SARS-CoV-2 în țesutul cardiac până la 62,5% dintre pacienți [35], iar persistența acestuia în miocard a fost descrisă până la 9 luni de la infecție.[11].

Deformarea longitudinală miocardică este un marker sensibil al disfuncției ventriculare, indiferent de FEVS, după cum a demonstrat Ludwig et al. în studiul lor, în care au evaluat pacienți cu COVID-19 și au comparat GLS determinat prin ecocardiografie speckle tracking, RMN și biopsia miocardică. [38] În cohorta lor de pacienți RMN cardiacă a dezvăluit modele de miocardită la majoritatea pacienților, care a fost însoțită de scăderea GLS global la ecocardiografie. Analiza histopatologică a biopsiilor endomiocardice a arătat prezența unui număr sporit de macrofage. Astfel, GLS poate fi o alternativă fiabilă rezonanței magnetice în identificarea disfuncției subclinice miocardice la pacienții COVID-19.

Conform rezultatelor studiului nostru disfuncția ventriculară subclinică de VS a fost întâlnită în 55,4 %, în 30% fiind biventriculară, iar efuzia pericardică a fost prezentă la 25.7% cazuri.

Asemănător cu alte studii nu s-a observat o corelație între scăderea GLS și sexul pacientului, vârsta sau factorii de risc cardiovasculari preexistenți.[10, 49, 53]

Afectarea cardiacă în COVID-19 se poate datora mai multor factori. Sunt descrise 4 mecanisme: [44]

- Citotoxicitatea directă a virusului care penetrează în cardiomiocite via receptorii ACE2 cauzând leziune toxică directă;
- Dereglările sistemului renin-angiotensin-aldosteron;
- Injuria endotelială și efectele sale;
- Dereglările răspunsului imun – sindromul de eliberare a citokinelor.

Semnificația clinică a disfuncției subclinice de VS nu este pe deplin cunoscută. Se știe că GLS VS mai scăzut la populații mari de pacienți prezice evenimente cardiace viitoare, inclusiv insuficiență cardiacă independent de FEVS, vârstă, sex și hipertensiune. [32] Se descrie că pacienții recuperați COVID-19 pot avea o creștere persistentă a cererii cardiometabolice, după cum s-a observat în evaluarea pe termen lung a supraviețuitorilor SARS. [59]. Acest lucru poate fi asociat cu rezerva cardiacă redusă, utilizarea corticosteroizilor și dereglarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron. Fibroza sau cicatricile miocardice și cardiomiopatia rezultată din infecția virală pot duce la aritmii. [36]. COVID-19 poate perpetua, de asemenea, aritmiile datorate unei stări catecolaminergice crescute datorită citokinelor precum IL-6, IL-1 și factorul de necroză tumorală- α , care poate prelunge potențialele de acțiune ventriculare prin modularea expresiei canalului ionic cardiomiocitar. [34]. S-a raportat anterior o disfuncție autonomă după boala virală, care duce la sindrom de tahicardie ortostatică posturală și tahicardie sinusală inadecvată, ca urmare a modulației adrenergice, [2,16] această disritmie fiind descrisă drept o complicație comună a pacienților postCOVID. [55]. Analiza dereglărilor de ritm nu a constituit scopul acestui articol, dar am observat prezența dispersiei mecanice la 51.3% pacienți cu deformarea miocardică scăzută. După cum se cunoaște, prezența unei dispersii mecanice marcate la speckle tracking se asociază cu un risc crescut de aritmii.[1,18].

Mai multe studii demonstrează o ameliorare în timp a datelor cardiorespiratorii, ecografice și RMN care par a avea o recuperare spontană. Aceste descoperiri oferă dovezi ale inflamației miocardice drept cauză frecventă a leziunilor miocardice la pacienții cu COVID-19. [52].

În studiul nostru ponderea pacienților cu GLS scăzut a fost mult mai mică după 3 luni de la infectare. Îmbunătățirea strainului VS poate sugera disfuncție cardiacă tranzitorie. Cu toate acestea, impactul pe termen lung al inflamației miocardice asociate COVID-19 asupra funcției sistemului cardiovascular și a prognosticului rămâne neclar. Prin urmare, acești pacienți ar necesita monitorizare ulterioară.

Concluzii

Sechele cardiovasculare în COVID-19, faza post-acută cum ar fi: miocardita, disfuncția de VD, efuzia pericardică pot fi găsite la pacienți la distanță de la debutul bolii; evoluția pe termen lung și prognosticul acestora rămâne neclar.

Disfuncția subclinică cardiacă este o complicație frecvent întâlnită la pacienții convescenți COVID-19, iar determinarea GLS prin ecocardiografia speckle tracking rămâne un instrument practic și costeficient pentru a depista această injurie;

Persistența simptomelor, încadrate în longCOVID, determină adresarea pacienților la medic, cu toate că în mare parte acestea sunt nespecifice și în majoritatea studiilor nu se corelează cu rezultatele investigațiilor imagistice, iar disociația dintre simptome și măsurările obiective este o adevărată provocare pentru medici.

Abrevieri:

SARS-CoV-2 - eng. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

COVID-19 - eng. Coronavirus disease 2019

RMN - rezonanța magnetică nucleară

GLS - eng. Global longitudinal strain- deformarea miocardică longitudinală

VS - ventricul stâng

DTD VS - diametrul telediastolic al ventriculului stâng

SIV - grosimea septului interventricular

PPVS - grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng

AS - atriul stâng

AD -atriul drept

VD - ventriculul drept

FEVS - fracția de ejeție a ventriculului stâng

ECG - electrocardiograma

TAPSE - mișcării sistolice a planului inelului tricuspidian

PAPs - presiunea în artera pulmonară

Bibliografie

1. Aagaard EN., Kvisvik B., Pervez Moet al. *Ventricular mechanical dispersion in a general population: Data from the Akershus Cardiac Examination 1950 study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;1;21(2):183-190. doi: 10.1093/ehjci/jez210. PMID: 31504360.
2. Agarwal A. K., Garg, R., Ritch et al. *Postural orthostatic tachycardia syndrome*. Postgrad. Med. J. 83, 478–480 (2007).

3. Akbarshakh A, Marban E. *COVID-19 and the heart*. Circ Res 2020;126(10):1443–1455;

4. Ali-Ahmed F, Dalgaard F, Al-Khatib SM. *Sudden cardiac death in patients with myocarditis: Evaluation, risk stratification, and management*. Am Heart J. 2020;220:29-40. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.007.

5. Arnold C.T. Ng, Matteo Bertini, See Hooi Ewe et al. *Defining Subclinical Myocardial Dysfunction and Implications for Patients With Diabetes Mellitus and Preserved Ejection Fraction*. The American Journal of Cardiology. 2019; 124(6),892-898. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.06.011>.

6. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I et al. *Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study*. BMJ 2021;372 :n693

7. Baratto C, Caravita S, Faini A et al. *Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study*. J Appl Physiol. 2021;130(5):1470-1478. doi: 10.1152/japphysiol.00710.2020.

8. Bergman E, Loytyniemi E, Myllyntausta et al. *Factors associated with quality of life and work ability among Finnish municipal employees: a cross-sectional study*. BMJ Open. 2020;10:e035544.

9. Betty Ramana, Mark Philip Cassara et al. *Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study*. Circ Cardiovasc Imaging. 2017; 10:3

10. Bhatia HS, Bui QM, King K, DeMaria A, Daniels LB. *Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19*. Int J Cardiol Heart Vasc. 2021 Jun;34:100770. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100770. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33778152; PMCID: PMC7988446.

11. Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YA, et al. *Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms*. Kardiologiya. 2021;61(6):11-27. Russian, English. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1659. PMID: 34311684.

12. Brage H. Amundsen, Thomas Helle-Valle et al. *Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography: Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging*. Journal of the American College of Cardiology. 2006; 47, (4)789-793, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.040>.

13. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A et al. *Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset*. Clin Microbiol Infect 2021;27:258e63.

14. Daugherty S E, Guo Y, Heath K, et al. *Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort*. BMJ 2021; 373 :n1098 doi:10.1136/bmj.n1098

15. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. *Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study*. BMJ. 2021;11:e048391.

16. Desai, A. D., Boursiquot, B. C., Melki, et al. *Management of arrhythmias associated with COVID-19*. Curr. Cardiol. 2020;23, 2.
17. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, et al. *Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a crosssectional descriptive study in health-care workers*. medRxiv 2020. Preprint.
18. Ermakov S, Gulhar R, Lim L, et al *Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse* Heart 2019;105:1063-1069.
19. Evans A, McAuley H, Ewen et al. *Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation – a multi-centre prospective cohort study*. xiv 2021.03.22.21254057; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254057>
20. Freaney, P.M.; Shah, S.J.; Khan, S.S. *COVID-19 and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. JAMA. 2020, 324, 1499. [CrossRef] [PubMed]
21. G.D. Aquaro, F. Negri, A. De Luca, et al., *Role of right ventricular involvement in acute myocarditis, assessed by cardiac magnetic resonance*. Int. J. Cardiol. 2018;271:359–365. H. Shmueli, M. Shah, J.E. Ebinger et al. IJC Heart & Vasculature 32 (2021) 100719 6
22. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, Laouénan C; French COVID cohort study and investigators groups. *Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort*. Clin Microbiol Infect. 2021;27(7):1041.e1-1041.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.012. Epub 2021 May 10. PMID: 34125067; PMCID: PMC8107834.
23. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al (2020). *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2002032>.
24. Hannah E. Davis, Gina S. Assaf, et al. *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*, EClinicalMedicine, Volume 38, 2021,101019, ISSN 2589 5370,<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
25. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>).
26. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. *Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging*. JACC Cardiovasc Imag 2020;13:2330e9.
27. Iqbal A, Iqbal K, Ali SA, et al. *The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors*. Cureus. 2021;13:e13080.
28. JB Institute. *JBI critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies 2020*. 2021. Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies.pdf.
29. Jens-Uwe Voigt, Gianni Pedrizzetti. *Definitions for a Common Standard for 2D SpeckleTracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging*. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:183-93./ [dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003);
30. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. *Assessment and characterization of post-COVID-19 manifestations*. Int J Clin Pract 2020:e13746.
31. Karim Taha, Mimount Bourfiss, et al. *A head-to-head comparison of speckle tracking echocardiography and feature tracking cardiovascular magnetic resonance imaging in right ventricular deformation*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 22, Issue 8, August 2021, Pages 950–958, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa088>
32. Lassen, M.C.H., Skaarup, K.G., Lind, J.N., Alhakak et al. (2021), *Recovery of Cardiac Function Following COVID-19 - ECHOVID-19: A Prospective Longitudinal Cohort Study*. Eur J Heart Fail. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2347>
33. Lau D, McAlister FA. *Implications of the COVID-19 pandemic for cardiovascular disease and risk factor management*. Can J Cardiol 2021;37:722e32.
34. Lazzarini, P. E., Laghi-Pasini, Fet al. *Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies*. Nat. Rev. Immunol. 19, 63–64 (2019)
35. Lindner, D. et al. *Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases*. JAMA Cardiol. 5, 1281–1285 (2020),
36. Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D. & Li, H. *The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system*. Circulation 142, 68–78 (2020).
37. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C. et al. *More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep 2021; 11, 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
38. Ludwig Weckbach, Adrian Curta, Stephanie Bieber, et al. *Inflammation and Dysfunction in COVID-19–Associated Myocardial Injury*. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021;14:1 <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011713>
39. M.A. de Graaf, M.L. Antoni, et al (2020) *Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review*. JAMA Cardiol. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.128>
40. Maleszewski JJ, Young PM, Ackerman MJ, Halushka MK. *An urgent need for studies of the late effects of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system*. Circulation 2021;143:1271e3.
41. Maurizio Galderisi, Bernard Cosyns, Thor Edvardsen, et al. *Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2017;18(12),1301- 1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.
42. Mitrani RD., Dabas N., Goldberger JJ. *COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and*

- outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599178; PMCID: PMC7319645
43. Mohammad Said Ramadan, Lorenzo Bertolino, Rosa Zampino, Emanuele Durante-Mangoni. *Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:1250e1261. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015>
44. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med*. 2021; 27, 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283>
45. Nicholas D'Elia, Stefano Caselli, et al. *Normal Global Longitudinal Strain*. An Individual Patient Meta-Analysis. *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*. 2020;13:1. ISSN 1936-878X.
46. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. *COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives*. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:543e58.
47. Obokata M, Nagata Y, Wu VC, et al. *Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(5):525-32. doi: 10.1093/ehjci/jev227. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26377901.
48. ONS, August 5 Long Covid report, 2021) <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/ovid-19infectionintheuk/5august2021>.
49. Özer S., Candan L., Özyıldız AG., Turan OE. *Evaluation of left ventricular global functions with speckle tracking echocardiography in patients recovered from COVID-19*. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(7):2227-2233. doi: 10.1007/s10554-021-02211-5. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33725265; PMCID: PMC7961169.
50. Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al. *Screening of potential cardiac involvement in competitive athletes recovering from COVID-19: an Expert Consensus Statement*. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2635–2652).
51. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, M. Fahim, C. Arendt, J. Hoffmann, et al., *Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, *JAMA Cardiol.* (2020).
52. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. *Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge*. *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 7;31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683. PMID: 33490928; PMCID: PMC7808914
53. Shmueli H, Shah M, Ebinger JE, et al. *Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19*. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100719. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100719
54. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. *Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial*. *Eur Respir J*. 2021;29;57(4):2003481. doi: 10.1183/13993003.03481-2020. PMID: 33303539; PMCID: PMC7736754.
55. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. *Post-Covid-19 Tachycardia Syndrome: A distinct phenotype of Post-acute Covid-19 Syndrome* [published online ahead of print, 2021 Aug 11]. *Am J Med*. 2021;S0002-9343(21)00472-1. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.004
56. Vanichkachorn G, Newcomb R, et al. *Post COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at the Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort*, *Mayo Clinic Proceedings* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
57. Wang, H., Li, R., Zhou, Z. et al. *Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson* , 2021;23, 14. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>
58. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng et al. *Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review*, *JAMA*. 2020; 324 (8),782–793.
59. Wu, Q. et al. *Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection*. *Sci. Rep*. 2017; 7, 9110.
60. Xiong Q., Xu M., Li J., Liu Y., Zhang J., Xu Y. et al. *Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study*. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:89e95.
61. Y. Li., H. Li., S. Zhu., Y. Xie, B. Wang, L. He, et al., *Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with COVID-19*. (2020) 3423.

CZU: 616.12-008.331.1-08:[616.136.7+616.839]-085.849

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.06>

EVALUAREA EFICACITĂȚII INHIBĂRII SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC PRIN DIVERSE REGIMURI TERAPEUTICE ASUPRA VARIABILITĂȚII NICTEMERALE A TENSIUNII ARTERIALE ȘI PROFILULUI DIURN CIRCADIAN LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ

¹ CARAUȘ Alexandru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,¹ MOISEEVA Anna, dr. șt. med., cercetător științific¹ COCIU Maria, cercetător științific¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat

În pofida administrării diverselor scheme de tratament farmacologic o mare parte dintre pacienții cu hipertensiunea arterială rezistentă rămân cu valori tensionale necontrolate, aceștia prezentând un risc sporit pentru complicații cardiovasculare și renale. Recunoașterea rolului major al sistemului nervos simpatic în patogenia hipertensiunii arteriale a dus la elaborarea unor metode minim invazive noi, care diminuează activitatea sistemului nervos simpatic la nivelul periferic renal, rezultând în reducerea valorilor tensionale. Un astfel de tratament reprezintă și desimpatizarea arterelor renale – metoda inovațională concepută acum 10 ani care presupune întreruperea fibrelor simpatice renale aferente și eferente prin aplicarea energiei cu radiofrecvență.

În acest mod, ne-am propus realizarea unui studiu clinic deschis care va aprecia eficacitatea blocării sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice asupra variabilității nictemerale a tensiunii arteriale și profilului diurn circadian la pacienții cu hipertensiunea arterială rezistentă. Datele obținute au demonstrat eficacitatea antihipertensivă atât a tratamentului farmacologic, cât și cel intervențional, desimpatizarea arterelor renale însă având un impact net superior.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. Assessment of the effectiveness of sympathetic nervous system inhibition through various therapeutic regimes on nictemeral variability of blood pressure and circadian profile in patients with resistant hypertension.

Despite administration of various drug treatment regimens leaves a large proportion of patients with resistant hypertension with uncontrolled blood pressure values, who are at increased risk for cardiovascular and renal complications. Recognition of the major role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension has led to the development of new minimally invasive methods, which reduce the activity of the sympathetic nervous system at the peripheral renal level, resulting in reduced blood pressure. One such treatment is renal artery denervation - an innovative method devised 10 years ago that involves disrupting afferent and efferent renal sympathetic fibers by applying radiofrequency energy.

In this way, we aimed to conduct an open-label clinical study that will assess the effectiveness of blocking the sympathetic nervous system through various therapeutic regimens on blood pressure variability and diurnal profile in patients with resistant hypertension. The data obtained demonstrated the antihypertensive effectiveness of both pharmacological and interventional treatment, but renal denervation having a much higher impact.

Key words: denervation of renal arteries, resistant hypertension.

Резюме. Оценка эффективности ингибирования симпатической нервной системы с помощью различных терапевтических режимов на вариабельность и суточный профиль артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Несмотря на применение различных схем медикаментозного лечения большая часть пациентов с резистентной артериальной гипертензией остаётся с неконтролируемыми значениями артериального давления, последняя, будучи подвержена повышенному риску сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Признание ведущей роли симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии привело к разработке новых мини инвазивных методов лечения, которые уменьшают активность симпатической нервной системы на периферическом почечном уровне, что приводит к снижению артериального давления. Одним из таких методов лечения является денервация почечных артерий - инновационный метод, разработанный 10 лет назад, который включает в себя прерывание афферентных и эфферентных почечных симпатических волокон с помощью радиочастотной энергии.

Исходя из этого, нами было решено проведение открытого клинического исследования, которое позволит оценить эффективность блокирования симпатической нервной системы с помощью различных схем лечения на вариабельность и суточный профиль артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. Полученные данные продемонстрировали антигипертензивную эффективность как фармакологического, так и интервенционного лечения, но ренальная денервация проявила гораздо более эффективной.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, резистентная гипертензия.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă principalul factor de risc pentru decesul prematur și dizabilitate la nivel mondial care poate fi prevenit [1]. HTA are o contribuție majoră în structura mortalității cardiovasculare, constituind în anul 2015 până la 53% în Europa de West la ambele sexe și până la 64% la bărbați în Europa Centrală. În Republica Moldova aceasta este responsabilă de 64,2% de decese CV la bărbați și 65,2% la femei [2, 3]. Există o relație liniară continuă între valorile tensiunii arteriale și riscul de accident vascular cerebral sau infarct miocardic [4].

În pofida disponibilității vaste a remediilor antihipertensive pe piața farmacologică aproximativ 10% de pacienți aflați la terapie rămân cu valori tensionale necontrolate, astfel, fiind expuși riscului sporit pentru evenimente cardiovasculare fatale [5].

Grație publicării recente a rezultatelor unor studii de generația a doua în ultimii 3 ani desimpatizarea arterelor renale s-a poziționat ca o cale terapeutică eficientă și sigură la pacienții cu HTA [6].

Scopul studiului

Evaluarea comparativă a impactului DSAR versus tratament farmacologic asupra variabilității nictemurale și profilului diurn circadian a TA la pacienții cu HTA rezistentă.

Material și metode

În studiu au fost înrolați 75 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități. Pe parcursul a trei săptămâni toți pacienții au administrat tratament standardizat cu Losartan, Amlodipin și Indapamid. După confirmarea HTA rezistente subiecții au fost randomizați în trei loturi egale a câte 25 pacienți în funcție de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I M – Moxonidină, lotul II B – Bisoprolol, lotul III D – DSAR. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale a fost realizată cu utilizarea aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia). Evaluarea pacienților a fost efectuată inițial, la 3 și 6 luni. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.04.

Rezultate

Analiza variabilității TAS m/zi a înregistrat valori majorate ale acestui parametru în toate loturile de observație la etapa inițială: $18,12 \pm 0,47$ mmHg în lotul I M versus $17,61 \pm 0,34$ mmHg în lotul II B și $17,99 \pm 0,27$ mmHg în lotul III D, $p > 0,05$. Reducerea statistic semnificativă a acestuia ($p < 0,001$ pentru toate loturi) s-a notat deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi de cercetare, efectul benefic fiind menținut pe toată perioada de desfășurare a studiului. În acest mod, la 3 luni de evaluare în lotul I M STD TAS m/zi a consti-

tuit $15,06 \pm 0,41$ mmHg, demonstrând o reducere cu $-3,06 \pm 0,33$ mmHg față de valori inițiale; în lotul II B – $15,37 \pm 0,28$ mmHg, cu o reducere de $-2,24 \pm 0,22$ mmHg; lotul III D a avut o potență superioară în îmbunătățirea acestui parametru atingând valori normale – $14,25 \pm 0,28$ mmHg (o diminuare de $-3,74 \pm 0,20$ mmHg). Analiza comparativă a variabilității TAS m/zi între loturi la această etapă nu a demonstrat diferențe statistice între ele ($p > 0,05$), dinamica însă având o diferență statistică înaltă ($p < 0,001$).

La 6 luni de monitorizare se manifestă efect maxim de îmbunătățire a variabilității TAS m/zi, înregistrând valori normale ale acestuia în toate trei loturi: $11,74 \pm 0,48$ mmHg în lotul I M versus $12,91 \pm 0,37$ mmHg în lotul II B și $11,62 \pm 0,33$ mmHg în lotul III D, $p < 0,05$. Dinamica reducerilor la această etapă a constituit $-6,38 \pm 0,30$ mmHg în lotul I M versus $-4,70 \pm 0,29$ mmHg în lotul II B și $-6,37 \pm 0,26$ mmHg în lotul III D, loturile de tratament cu Moxonidină și DSAR demonstrând un efect superior față de grupul pacienților tratați cu Bisoprolol ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Variabilitatea TAS m/noapte de asemenea a cunoscut o dinamică favorabilă la toate cele trei scheme aplicate, atingând valori de referință ale acestui parametru deja la 3 luni, efectul benefic fiind menținut până la 6 luni de monitorizare. Astfel, majorată la etapa de înrolare în studiu ($16,81 \pm 0,24$ versus $16,75 \pm 0,18$ și $17,01 \pm 0,15$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv), variabilitatea la 3 luni de observație a înregistrat următoarele valori: în lotul I M – $14,16 \pm 0,22$ mmHg, în lotul II B – $14,94 \pm 0,13$ mmHg și în lotul III D – $13,79 \pm 0,28$ mmHg. Analiza comparativă a valorilor STD TAS m/noapte între loturi, omogene la etapa inițială, la această etapă a notat apariția diferenței statistice semnificative ($p < 0,01$) din conținutul ritmului divers de scădere a acestora sub acțiunea schemelor de tratament: $-2,65 \pm 0,16$ mmHg în lotul I M versus $-1,81 \pm 0,10$ mmHg în lotul II B și $-3,22 \pm 0,25$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Dinamica modificărilor în fiecare lot la 3 luni de monitorizare a fost statistic autentică.

Variabilitatea TAS m/noapte a continuat să scadă până la 6 luni, constituind la această etapă $11,98 \pm 0,30$ mmHg în lotul I M versus $13,23 \pm 0,19$ mmHg în lotul II B și $11,56 \pm 0,29$ mmHg în lotul III D, loturile nefiind comparabile după acest parametru, $p < 0,001$. Din momentul de includere în studiu și până la finele perioadei de monitorizare reducerea variabilității TAS m/noapte a constituit $-4,84 \pm 0,26$ mmHg în lotul I M, $-3,52 \pm 0,19$ mmHg în lotul II B și $-5,45 \pm 0,25$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Deși tratamentul suplimentat cu Moxonidină a demonstrat un efect superior celui cu Bisoprolol, iar DSAR - o superioritate absolută față de ambele, toate trei scheme au avut o

Tabelul 1

Evoluția variabilității TAS m/zi în funcție de tratamentul aplicat, mmHg

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	18,12 ± 0,47	17,61 ± 0,34	17,99 ± 0,27	> 0,05	0,52
3 luni	15,06 ± 0,41	15,37 ± 0,28	14,25 ± 0,28	> 0,05	3,09
6 luni	11,74 ± 0,48	12,91 ± 0,37	11,62 ± 0,33	< 0,05	3,25
95% CI	10,78 – 12,70	12,17 – 13,65	10,96 – 12,28		
Dinamica 3 luni	- 3,06 ± 0,33***	- 2,24 ± 0,22***	- 3,74 ± 0,20***	< 0,001	8,67
Dinamica 6 luni	- 6,38 ± 0,30***	- 4,70 ± 0,29***	- 6,37 ± 0,26***	< 0,001	11,62

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Tabelul 2

Evoluția variabilității TAS m/noapte în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	16,81 ± 0,24	16,75 ± 0,18	17,01 ± 0,15	> 0,05	0,51
3 luni	14,16 ± 0,22	14,94 ± 0,13	13,79 ± 0,28	< 0,01	7,09
95% CI	13,72 – 14,60	14,68 – 15,20	13,23 – 14,35		
6 luni	11,98 ± 0,30	13,23 ± 0,19	11,56 ± 0,29	< 0,001	10,69
95% CI	11,38 – 12,58	12,85 – 13,61	10,98 – 12,14		
Dinamica 3 luni	- 2,65 ± 0,16***	- 1,81 ± 0,10***	- 3,22 ± 0,25***	< 0,001	15,66
Dinamica 6 luni	- 4,84 ± 0,26***	- 3,52 ± 0,19***	- 5,45 ± 0,25***	< 0,001	17,39

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Tabelul 3

Evoluția variabilității TAD m/zi în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	15,88 ± 0,15	15,79 ± 0,08	15,66 ± 0,10	> 0,05	0,92
3 luni	13,50 ± 0,12	14,18 ± 0,11	12,98 ± 0,25	< 0,001	12,45
95% CI	13,26 – 13,74	13,96 – 14,40	12,48 – 13,48		
6 luni	11,70 ± 0,16	12,45 ± 0,19	11,13 ± 0,26	< 0,001	10,27
95% CI	11,38 – 12,02	12,07 – 12,83	10,61 – 11,65		
Dinamica 3 luni	- 2,37 ± 0,12***	- 1,61 ± 0,08***	- 2,68 ± 0,23***	< 0,001	12,55
Dinamica 6 luni	- 4,18 ± 0,16***	- 3,34 ± 0,18***	- 4,53 ± 0,23***	< 0,001	9,80

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Tabelul 4

Evoluția variabilității TAD m/noapte în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	13,88 ± 0,14	13,53 ± 0,11	13,60 ± 0,11	> 0,05	2,44
3 luni	11,70 ± 0,12	11,96 ± 0,12	11,29 ± 0,16	< 0,01	6,34
95% CI	11,46 – 11,94	11,72 – 12,20	10,97 – 11,61		
6 luni	10,89 ± 0,10	11,16 ± 0,10	10,10 ± 0,16	< 0,001	20,16
95% CI	10,69 – 11,09	10,96 – 11,36	9,78 – 10,42		
Dinamica 3 luni	- 2,18 ± 0,12***	- 1,57 ± 0,09***	- 2,31 ± 0,17***	< 0,001	9,20
Dinamica 6 luni	- 3,00 ± 0,14***	- 2,36 ± 0,11***	- 3,50 ± 0,19***	< 0,001	14,42

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

dinamică statistic semnificativă în ameliorarea TAS m/noapte la 6 luni de evaluare ($p < 0,001$), (Tabelul 2).

Variabilitatea TAD m/zi majorată la etapa inițială (15,88 ± 0,15 mmHg în lotul I M versus 15,79 ± 0,08 mmHg în lotul II B și 15,66 ± 0,10 mmHg în lotul III D, $p > 0,05$) la 3 luni de evaluare s-a redus statistic semnificativ în toate trei loturi de observație astfel, încât a ajuns la valori normale în lotul I M – 13,50 ± 0,12 mmHg și III D – 12,98 ± 0,25 mmHg, în lotul II B fiind ușor peste limita normei – 14,18 ± 0,11 mmHg, $p < 0,001$. Dinamica reducerii variabilității la această etapă a fost neomogenă între loturi, demonstrând un

efect benefic comparabil în loturile I M (- 2,37 ± 0,12 mmHg) și III D (- 2,68 ± 0,23 mmHg), acesta fiind superior lotului II B (- 1,61 ± 0,08), $p < 0,001$.

La 6 luni de monitorizare s-a notat o variabilitate a TAD m/zi normală în toate grupurile de evaluare: I M – 11,70 ± 0,16 mmHg, II B – 12,45 ± 0,19 mmHg și III D – 11,13 ± 0,26 mmHg, $p < 0,001$. Dinamica modificărilor produse a avut ca și la etapa precedentă o veridicitate cu semnificație statistică înaltă în fiecare grup ($p < 0,001$). Analiza comparativă a reducerii variabilității TAD m/zi între loturi a constatat prezența diferenței statistic semnificative cu o predilecție

Tabelul 5

Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAS

		Lotul I M N (%)	Lotul II B N (%)	Lotul III D N (%)	χ^2	p
Inițial	Night-picker	3 (12%)	2 (8%)	3 (12%)	3,10	> 0,05
	Non-dipper	20 (80%)	17 (68%)	19 (76%)		
	Dipper	1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)		
	Over-dipper	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)		
3 luni	Night-picker	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	3,91	> 0,05
	Non-dipper	21 (84%)	19 (76%)	18 (72%)		
	Dipper	1 (4%)	3 (12%)	5 (20%)		
	Over-dipper	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)		
6 luni	Night-picker	1 (4%)	-	-	6,28	> 0,05
	Non-dipper	19 (76%)	21 (84%)	15 (60%)		
	Dipper	5 (20%)	4 (16%)	10 (40%)		
	Over-dipper	-	-	-		

Tabelul 6

Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAD
(N, %)

		Lotul I M N (%)	Lotul II B N (%)	Lotul III D N (%)	χ^2	p
Inițial	Night-picker	4 (16%)	2 (8%)	2 (8%)	3,16	> 0,05
	Non-dipper	18 (72%)	16 (64%)	19 (76%)		
	Dipper	2 (8%)	5 (20%)	3 (12%)		
	Over-dipper	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)		
3 luni	Night-picker	2 (8%)	-	1 (4%)	5,10	> 0,05
	Non-dipper	20 (80%)	19 (76%)	18 (72%)		
	Dipper	2 (8%)	5 (20%)	6 (24%)		
	Over-dipper	1 (4%)	1 (4%)	-		
6 luni	Night-picker	-	-	-	0,90	> 0,05
	Non-dipper	19 (76%)	18 (72%)	16 (64%)		
	Dipper	6 (24%)	7 (28%)	9 (36%)		
	Over-dipper	-	-	-		

pentru lotul tratat prin DSAR: - $4,18 \pm 0,16$ mmHg în lotul I M versus - $3,34 \pm 0,18$ mmHg în lotul II B și - $4,53 \pm 0,23$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$ (Tabelul 3).

Evoluția variabilității TAD m/noapte a notat efect benefic statistic autentic începând cu 3 luni de observație: $11,70 \pm 0,12$ mmHg în lotul I M versus $11,96 \pm 0,12$ mmHg în lotul II B și $11,29 \pm 0,16$ mmHg în lotul III D, $p < 0,01$. Ameliorarea acestui parametru a continuat până la 6 luni, constituind $10,89 \pm 0,10$ mmHg versus $11,16 \pm 0,10$ mmHg și $10,10 \pm 0,16$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicii reducerilor a demonstrat prezența diferenței statistice între loturi atât la 3 (- $2,18 \pm 0,12$ mmHg în lotul I M versus - $1,57 \pm 0,09$ mmHg în lotul II B și - $2,31 \pm 0,17$ mmHg în lotul III D), cât și la 6 luni de monitorizare (- $3,0 \pm 0,14$ mmHg în lotul I M versus - $2,36 \pm 0,11$

mmHg în lotul II B și - $3,50 \pm 0,19$ mmHg în lotul III D). Deși reducerea variabilității TAD m/noapte a fost statistic autentică în toate trei loturi la toate etapele de evaluare, grupul de tratament cu Bisoprolol a notat un efect mai modest în ameliorarea acestui parametru, efectul net superior fiind manifestat de grupul pacienților supuși DSAR (Tabelul 4).

MAATA a permis și definitivarea profilului diurn al ritmului circadian pentru TAS și TAD la fiecare etapă de monitorizare pentru evaluarea eficacității de modulare a activității SNS, fie medicamentos, fie prin DSAR, asupra ameliorării acestui indicator.

Astfel, aprecierea pattern-ului diurn al ritmului circadian GMTAN TAS la etapa de înrolare în studiu a notat prezența profilurilor patologice „night-picker”, „non-dipper” și „over-dipper” la majoritatea pacienților: 24 (96%) subiecți în lotul I M, 22 (88%) - în lotul II B și 24 (96%) - în lotul III D, repartiția paci-

enților fiind omogenă între loturi ($p > 0,05$). Profilul patologic „night-picker” a fost notat inițial la 3 (12%) pacienți din lotul I M, 2 (8%) pacienți din lotul II B și 3 (12%) – din lotul III D. La 3 luni de medicație ponderea subiecților cu acest tip de profil s-a redus până la 2 (8%) în lotul I M, 1 (4%) în lotul II B și 1 (4%) în lotul III D. Către luna a 6-a de tratament prezența profilului diurn patologic „night-picker” a fost constatată doar la 1 (4%) pacient din lotul tratat cu Moxonidină, nefiind înregistrat la pacienții din loturile de tratament cu Bisoprolol și DSAR (Tabelul 5).

Profilul patologic „non-dipper” pentru GMTAN TAS a fost documentat la majoritatea pacienților la etapa inițială: în lotul I M – 20 (80%), în lotul II B – 17 (68%) și în lotul III D – 19 (76%). La 3 luni de evaluare se observă majorarea numărului de subiecți cu acest profil patologic în loturile de tratament cu Moxonidină (21 (84%) pacienți) și Bisoprolol (19 (76% pacienți)) din contul reculului acestora din profilurile mai agresive „night-picker” și „over-dipper”, în grupul tratat prin DSAR s-a înregistrat reducerea acestui număr (18 (72%) pacienți) datorită revenirii pacienților la profil fiziologic „dipper”. Această „migrare” a pacienților dintr-un profil mai nefast într-unul mai puțin nefast sau normal a continuat până la finele studiului, când ponderea pacienților cu profilul diurn „non-dipper” pentru GMTAN TAS a constituit 76% (19) în lotul I M, 84% (21) în lotul II B și 60% (15) în lotul III D.

Profilul fiziologic „dipper” pentru GMTAN TAS a fost apreciat la etapa inițială doar la 3 (12%) pacienți din lotul II B și câte 1 (4%) pacient din loturile I M și III D. Acest număr a rămas constant la 3 luni de monitorizare în loturile I M și II B și s-a majorat în lotul III D, fiind apreciat la 5 (20%) subiecți. Către luna a 6-a s-a atins efectul maxim de ameliorare a profilurilor diurne patologice, astfel profilul fiziologic „dipper” fiind înregistrat la 5 (20%) pacienți din lotul I M, 4 (16%) pacienți din lotul II B și 10 (40%) din lotul III D, ultimul prezentând superioritate absolută față de grupurile de tratament farmacologic.

La etapa inițială profilul patologic „over-dipper” pentru TAS a fost înregistrat la 1 (4%) pacient din lotul I M, 3 (12%) pacienți din lotul II B și 2 (8%) pacienți din lotul III D. La 3 luni de evaluare acest număr a rămas constant în lotul I M și s-a redus în loturile II B și III D, fiind înregistrat la 2 (8%) și 1 (4%) pacient, respectiv. Spre sfârșitul studiului acest tip de profil diurn patologic nu a fost apreciat în niciun lot.

Aprecierea profilului diurn pentru TAD (GMTAN TAS) la etapa de înrolare a notat prezența profilurilor patologice la majoritatea pacienților înrolați: 92% (23 pacienți) din lotul I M, 80% (20 pacienți) din lotul II

B și 88% (22 pacienți) din lotul III D, repartitia între loturi fiind omogenă ($p > 0,05$).

Profilul patologic „night-picker” a fost înregistrat la etapa inițială la 16% (4), 8% (2) și 8% (2) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. La 3 luni de monitorizare rata subiecților cu acest tip de profil a scăzut considerabil în lotul tratat cu Moxonidină, constituind 8% (2), și în lotul pacienților supuși DSAR – 4% (1), totodată a dispărut în rândul pacienților schema de tratament a cărora a fost suplimentată cu Bisoprolol. La finele perioadei de supraveghere profilul „night-picker”, nu a fost consemnat în niciun lot (Tabelul 6).

Majoritatea pacienților la etapa inițială au avut profil diurn patologic pentru TAD „non-dipper”: în lotul I M – 72% (18), în lotul II B – 64% (16) și 76% (19) în lotul III D, $p > 0,05$, $\chi^2 = 3,16$. Către a 3-a lună de monitorizare rata pacienților cu acest tip de profil diurn s-a majorat în loturile I M și II B datorită migrării pacienților din profiluri mai agresive „night-picker” și „over-dipper”, astfel, constituind 80% (20) și 76% (19), respectiv. Lotul III D a înregistrat reducerea ponderii pacienților cu profil „non-dipper” (72% (18) pacienți) prin recuperarea profilului fiziologic „dipper”. La finele perioadei de supraveghere s-a notat prezența doar a două tipuri de profiluri diurne – fiziologic „dipper” și patologic „non-dipper”, ultimul fiind consemnat la 76% (19) pacienți din lotul tratat cu Moxonidină, 72% (18) – din lotul tratat cu Bisoprolol și 64% (16) pacienți supuși DSAR.

Profilul fiziologic „dipper” la etapa inițială a fost apreciat la 8% (2) pacienți din lotul I M, 20% (5) din lotul II B și 12% (3) din lotul III D. Recuperarea profilului fiziologic a durat mai lent în loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol, astfel la 3 luni de evaluare rata pacienților cu profil „dipper” rămâne neschimbată comparativ cu etapa inițială, dinamica fiind înregistrată abia la 6 luni de tratament continuu – 24% (6) și 28% (7) pacienți în loturile I M și II B, respectiv. Lotul pacienților supuși DSAR a demonstrat, în acest sens, un efect net superior, dinamica fiind notată deja la 3 luni după procedură, când numărul subiecților cu profil fiziologic s-a dublat față de etapa preprocedurală, constituind 24% (6 subiecți). La 6 luni de evaluare lotul III D a fost format din 36% (9) pacienți cu profil „dipper”.

Profilul diurn patologic „over-dipper”, pentru TAD a fost înregistrat la 4% (1), 8% (2) și 4% (1) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. La 3 luni de monitorizare s-a notat ameliorarea profilului diurn patologic prin reculul pacienților din profil „over-dipper” în „non-dipper” în lotul de tratament cu Bisoprolol (4% (1)) și DSAR, în care a dispărut

complet profilul „over-dipper”. Grupul de tratament cu Moxonidină nu a înregistrat dinamica la această etapă. Spre finele studiului profilul diurn „over-dipper” pentru TAD nu a fost notat în niciun lot.

Concluzii

1. Variabilitatea TA fiind majorată inițial în toate loturile de observație, s-a redus statistic semnificativ sub influența a toate trei scheme de tratament, astfel s-a notat ameliorarea acestui parametru la diferite etape de evaluare în funcție de medicație administrată. DSAR în acest context a demonstrat o superioritate netă față de tratamentul farmacologic.

2. Ameliorarea profilului diurn s-a realizat sub influența a toate trei scheme de tratament administrat, DSAR prezentând modificări cantitative și calitative superioare tratamentului farmacologic în restabilirea pattern-ului circadian fiziologic. Astfel profilul fiziologic „dipper” spre finele studiului a fost înregistrat pentru TAS la 20% versus 16% și 40% pacienți și pentru TAD la 24% versus 28% și 36% din loturile de tratament cu Moxonidină, Bisoprolol și completat cu DSAR, respectiv.

Bibliografie

1. Vardas P., Maniadakis N., Bardinet I. et al., *The European Society of Cardiology Atlas of Cardiology: rational, objectives, and methods*. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes., 2016; vol. 2(1), pp. 6-15. ISSN: 2058-1742.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet., 2005; 365, p. 217–223.
3. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., *US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008*. JAMA., 2010; 303, p. 2043–2050.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., *Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet., 2002; 360, p. 1903–1913.
5. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., et al., *Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials*. BMJ., 2008; 336, p. 1121–1123.
6. Krum H., et al., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet., 2009; 373, p. 1275–1281.

CZU: 616.127-005.8-055.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.07>

PARTICULARITĂȚILE INFARCTULUI MIOCARDIC FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST LA FEMEI

DICUSAR Olga, IVANOV Mihaela, DUMANSCHII Carolina, FUIOR Stela,
LITVINENCO Natalia, IVANOV Victoria, CIOBANU Lucia, POPOVICI Mihail

IMSP Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific de cardiologie intervențională

Rezumat

Femeile cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI), deși au o incidență a bolii mai scăzută decât bărbații, prezintă o mortalitate mai mare, fiind determinată de vârsta mai înaintată, sarcina mai mare de comorbidități, tabloul clinic atipic și posibil diferențele de management în diagnosticul și tratamentul NSTEMI. În acest context, ne-am propus să evaluăm diferențele de sex în prezentarea clinică, managementul și complicațiile cardiovasculare majore (MACE) a pacienților care se prezintă cu NSTEMI în Republica Moldova. Datele au fost colectate în cadrul studiilor observaționale: retrospectiv (2019) și prospectiv (2020-2021), realizate în 3 centre PCI din Moldova, care au inclus 351 de pacienți consecutivi cu NSTEMI, iar datele obținute au fost prelucrate prin metode statistice descriptive, fiind utilizate t-testul, testul Pearson χ^2 și valoarea p. În urma analizei rezultatelor obținute, am observat că femeile au avut o incidență mai joasă NSTEMI, dar cu o rată mai mare a factorilor de risc și a comorbidităților, s-au prezentat mai frecvent ca bărbații cu tablou clinic atipic și cu infarct miocardic cu arterele coronare non-obstructive (MINOCA). Totodată, au fost scoase în evidență câteva lacune în managementul pacienților cu NSTEMI din Republica Moldova și a femeilor în special, iar MACE s-a dovedit a fi similar la ambele sexe, dar cu o mortalitate mai mare la femei. Aceste date ne orientează spre necesitatea unei abordări exhaustive a femeilor cu NSTEMI, luând în considerație particularitățile de sex în prezentarea clinică și managementul bolii.

Cuvinte-cheie: infarct miocardic fără elevarea segmentului ST, infarct miocardic, femei.

Abstract. Particularities of non-ST-elevation myocardial infarction in women.

Despite the fact that women have lower incidence of non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) compared with men, they have a higher mortality, attributed to the impact of the age, higher burden of comorbidities, atypical symptoms and possible differences in the diagnosis and treatment of NSTEMI. Based on this, we aimed to evaluate the sex differences in the clinical presentation, management and major adverse cardiovascular events (MACE) of patients presenting with NSTEMI in the Republic of Moldova. Data were collected from the observational studies: retrospective (2019) and prospective (2020-2021), conducted in 3 PCI centers in Moldova, which included 351 consecutive patients with the clinical diagnosis NSTEMI. The data obtained were processed by descriptive statistical methods, using the t-test, the Pearson χ^2 test and the p-value. After analyzing the obtained results, we concluded that women had a lower incidence of NSTEMI, but had a higher rate of risk factors and comorbidities, compared to men, they presented more frequently atypical symptoms and more often had myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). At the same time, several gaps in the management of women with NSTEMI in the Republic of Moldova were highlighted. MACE proved to be similar at both sexes, but with a higher mortality at women. These data guide us to the need of a comprehensive approach of women with NSTEMI, taking into account the gender particularities in the clinical presentation and management of the disease.

Key words: myocardial infarction without ST-segment elevation, myocardial infarction, women.

Резюме. Особенности инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у женщин.

Целью данного исследования является выявление гендерных особенностей в клинической картине, тактики лечения и основных сердечно-сосудистых осложнениях (MACE) у пациентов с NSTEMI. Данные были собраны в двух обсервационных исследованиях: ретроспективное (2019 г.) и проспективное (2020-2021 гг.), проведенных в 3 центрах Республики Молдова, имеющие возможность проведения ангиопластики. В исследовании были включены 351 пациент с NSTEMI, а полученные данные были обработаны методами описательной статистики с использованием t-критерия и критерия Пирсона χ^2 . Проанализировав полученные результаты, мы выявили, что частота NSTEMI у женщин меньше, но сопутствующих факторов риска и коморбидных заболеваний больше. Для женщин было более характерно атипичное течение заболевания. Так же, выявлено что инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) у мужчин наблюдалось чаще чем у женщин при одинаковом MACE для обоих полов, и с более высокой смертностью у женщин. Эти данные указывают на необходимость осторожно-го комплексного подхода к тактике ведения пациентов с NSTEMI, с учетом гендерных особенностей.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда, женщины.

Introducere

Sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST (SCA-NSTE) sunt responsabile de circa 2/3 din totalul spitalizărilor din Europa și SUA. Raportul dintre componentele SCA-NSTE s-a schimbat de-a lungul timpului datorită creșterii disponibilității troponinei înalt sensibile, astfel rata anginei instabile a scăzut, iar rata NSTEMI a crescut în ultimii 20 de ani [12]. În mod tradițional, pacienții cu NSTEMI au o mortalitate precoce substanțial mai mică decât cei cu STEMI, dar au un risc mai mare de mortalitate pe termen lung, explicat de factorii de risc și comorbiditățile mai frecvente. În pofida utilizării pe larg a strategiilor invazive, NSTEMI rămâne cel mai vulnerabil fenotip al SCA cu un nivel crescut al morbidității și mortalității [13].

Deși NSTEMI reprezintă un risc crescut pentru ambele sexe, rămâne a fi considerată o „boală a bărbaților”, convingere inspirată din incidența crescută a bolii în rândul acestora [9]. În pofida acestui fapt, femeile prezintă o mortalitate intraspitalicească mai mare și o rată crescută MACE [2; 8; 9]. Studiile care au abordat această problemă sugerează că aceste diferențe sunt explicate de mai mulți factori. În primul rând, ar fi determinate de faptul că femeile cu NSTEMI sunt mai în vârstă, au un profil de risc nefavorabil și o sarcină mai mare de comorbidități [1; 2; 6; 8; 10].

Studiile care au evaluat managementul pacienților cu NSTEMI denotă existența particularităților de sex la diferite etape de diagnostic și tratament. Astfel, femeile ar beneficia într-o măsură mai mică de coronaroangiografie și respectiv de o strategie invazivă precoce [6; 7; 10; 13; 15]. Referitor la tratamentul medicamentos, majoritatea studiilor relevă faptul că femeilor li se indică mai puțin, comparativ cu sexul opus statinele și dubla terapie antiplachetară (DAPT), totodată ele primesc mai des sau în aceeași măsură ca bărbații IEC/BRA și beta-blocantele [1; 8; 10].

La evaluarea prin angiografie coronariană, femeile de obicei au o afectare coronariană mai puțin extinsă în comparație cu bărbații [6; 7]. Totodată, ele se prezintă mai des cu infarct miocardic cu arterele coronare non-obstructive (MINOCA), care conform datelor din studiile existente ar avea un prognostic mai bun decât infarctul miocardic determinat de leziuni coronariene stenozante [3–5; 11]. Cu toate acestea, având în vedere multitudinea de fenotipuri incluse în acest termen și respectiv implicarea mai multor mecanisme fiziopatologice, strategia de management a MINOCA este una destul de laborioasă, iar femeile cu acest diagnostic rămân a fi un grup vulnerabil care necesită o abordare complexă și personalizată.

În contextul datelor obținute în cadrul studiilor din mai multe țări, ne-am propus să evaluăm particularitățile femeilor cu NSTEMI în Republica Moldova. Pe lângă aprecierea caracteristicilor de bază a acestui grup de pacienți, avem ca scop evaluarea managementului de diagnostic și tratament prin prisma indicatorilor de calitate care sunt clar stipulați în noul ghid NSTEMI al Societății Europene de Cardiologie și anume: 1) utilizarea troponinei înalt sensibile; 2) rata pacienților NSTEMI care au beneficiat de strategie invazivă și utilizarea abordului radial; 3) evaluarea riscului intraspitalicesc prin aprecierea ratei de evaluare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și ratei de evaluare a colesterolului LDL; 4) tratamentul antitrombotic pe durata spitalizării; 5) tratamentul de prevenție secundară, care include administrarea statinelor de intensitate înaltă; IEC/BRA și beta-blocantele la pacienții cu FE a VS $\leq 40\%$ [5]. Și nu în ultimul rând urmează să apreciem rata complicațiilor majore cardiovasculare (MACE), inclusiv mortalitatea la femeile cu NSTEMI comparativ cu sexul opus.

Datele obținute ne-ar permite o abordare mai personalizată a femeilor cu NSTEMI, în funcție de particularitățile clinice conturate în cadrul studiului. Totodată, aprecierea indicatorilor de calitate ne va permite cuantificarea aderenței la recomandările de clasa I din ghid întru identificarea eventualelor lacune și îmbunătățirea strategiei de management NSTEMI în instituțiile vizate.

Material și metode

Datele au fost colectate în cadrul studiilor observaționale: retrospectiv, care a inclus analiza fișelor de observație a pacienților cu NSTEMI, internați consecutiv în 3 centre PCI din Chișinău, pe parcursul anului 2019 și studiul prospectiv, realizat în aceleași 3 centre PCI cu includerea tuturor pacienților internați consecutiv cu diagnosticul NSTEMI, în perioada anilor 2020-2021. Aceste proiecte reprezintă o parte componentă a programului de stat (2020-2023) cu cifra nr. 20.80009.8007.10.

Au fost incluși pacienți cu vârsta peste 18 ani, cu diagnosticul NSTEMI stabilit conform definiției universale a infarctului miocardic, fără elevarea segmentului ST [5]. Pentru colectarea datelor, a fost elaborat un chestionar special, format din 178 de întrebări, elaborat în baza registrului NSTEMI al programului de cercetare EURObservational al Societății Europene de Cardiologie și adaptat condițiilor locale, iar datele obținute au fost prelucrate prin metode statistice descriptive, fiind utilizat t-testul, testul Pearson χ^2 și valoarea p.

Rezultate

La momentul analizei datelor pentru acest articol, au fost înrolați în studiu 351 de pacienți care au înde-

plinit criteriile de includere. În urma analizei datelor s-a stabilit că femeile cu NSTEMI au fost în minoritate față de bărbați: 38.2% vs 61.8%, cu toate acestea au prezentat o pondere mai mare a factorilor de risc și comorbidităților comparativ cu sexul opus. Astfel, femeile care s-au prezentat cu NSTEMI au avut vârsta medie mai mare: 71.06 ($s=10.168$) vs 63.08 ($s=9.7$) ani, $p<0.001$, au avut o rată mai mare de hipertensiune arterială - 96.3% vs 87.6% (χ^2 9.0, $p<0.05$), hipercolesterolemie- 66.4% vs 63.9% (χ^2 4.2, $p<0.05$), diabet zaharat - 44.8% vs 33.6% (χ^2 0.35, $p>0.05$), boala cronică renală- 20.3% vs 13.4% (χ^2 4.24, $p>0.05$) și anamneza heredocolaterală agravată 18% vs 15.6 % (χ^2 1.37, $p>0.05$), totuși la capitolul fumat, bărbații au predominat semnificativ 3.7% vs 27.9% (χ^2 59.3, $p<0.001$).

Femeile cu NSTEMI s-au prezentat mai frecvent cu un tablou clinic atipic în comparație cu bărbații. Astfel, au acuzat dureri anginale tipice într-o proporție mai mică, comparativ cu sexul opus 92.5% vs 94.9% (χ^2 0.8, $p>0.05$) și au avut mai frecvent simptome adiționale: dispnee 83.6% vs 73.7% (χ^2 4.6, $p<0.05$), fatigabilitate- 86.6% vs 73.7% (χ^2 10.8, $p<0.01$), palpitații- 43.3% vs 29.5 % (χ^2 6.9, $p<0.01$), greață/vomă- 21.6 % vs 9,9% (χ^2 9.3, $p<0.01$). Totodată, femeile au făcut forme mai grave a bolii, fiind diagnosticate cu insuficiență cardiacă de grad mai avansat: Killip III- 8.1% bărbați vs 18.0 % femei și Killip IV- 5.7% vs 8.6% (χ^2 9.5, $p<0.05$).

După stratificarea riscului observăm că scorurile de evaluare a riscului ischemic au indicat valori ușor mai mari la femei vs bărbați, astfel scorul GRACE a avut o valoare medie de 97.8 ($s=57.8$) la femei și 94.3 ($s=47.2$) la bărbați, $p>0.05$ și scorul TIMI – 5.3 ($s=8.0$) vs 6.1 ($s=5.33$), $p>0.05$, iar riscul hemoragic calculat conform scorului CRUSADE, s-a dovedit semnificativ mai mare la femei comparativ cu sexul opus, 43.6 ($s=15.2$) vs 29.5 ($s=14.2$), $p<0.001$.

Referitor la managementul NSTEMI, remarcăm că hs-cTn s-a efectuat doar la 33.6% dintre pacienții incluși în studiu, femeile beneficiind mai puțin decât bărbații - 30.6% vs 35.5% ($p>0.05$), iar coronaroangiografia a fost indicată la 85.1% femei vs 88.9 % bărbați (χ^2 1.13, $p>0.05$). FE a VS a fost apreciată la majoritatea pacienților: 97.7% bărbați și 98.5% femei, iar colesterolul LDL doar la 74.7% bărbați și 63.4 % femei. În ceea ce privește tratamentul cu dubla terapie antiplachetară (DAPT) femeile au beneficiat într-o măsură mai mică 72.4% vs 87.6 % (χ^2 12.15, $p<0.001$) și cu o întârziere mai mare de inițiere a tratamentului cu DAPT comparativ cu bărbații, astfel de DAPT ≤ 24 ore au beneficiat 73.5% vs 85% și respectiv DAPT ≥ 24 ore- 26.5% vs 15.0% (χ^2 3.8, $p>0.05$). În ceea ce privește terapia secundară, am evaluat gradul de utilizare a inhibitorilor enzimei de conversie

sau blocanților receptorilor angiotensinei (IEC/BRA) la pacienții cu FE $\leq 40\%$, așa cum recomandă ghidul SEC, astfel femeile au avut o rată mai mare de utilizare a IEC/BRA 88.5% vs bărbații 83.7% ($p>0.05$) și a beta-blocanțelor, indicate la 88.5 % femei și 86.1% bărbați ($p<0.05$). Femeile au administrat într-o proporție semnificativ mai mică statinele comparativ cu bărbații : 60.8% vs 74.5%, inclusiv terapia de intensitate înaltă 20% vs 29.9 % (χ^2 7.86, $p<0.05$).

În urma analizei rezultatelor angiografiei coronariene, remarcăm faptul că femeile au fost diagnosticate mai des ca bărbații cu infarct miocardic cu arterele coronare epicardice non-obstructive (MINOCA): 15.8% vs 3.6% (χ^2 14.7, $p<0.05$), dintre care doar 10.5% femei au avut leziuni coronariene cu obstrucție $< 50\%$, iar la 84.2 % dintre femeile cu MINOCA arterele coronariene au fost angiografic normale (χ^2 2.98, $p>0.05$). În celelalte grupe care se referă la numărul de vase afectate, au predominat bărbații: afectare monovasculară- 18.1% vs 14.9 %, leziuni aterosclerotice biconariene - 16,6 % vs 12,3% și leziuni aterosclerotice tricoronariene 53.9% vs 50.9% (χ^2 14.7, $p<0.05$). În același timp femeile au beneficiat într-o rată mai mică decât bărbații de revascularizare prin angioplastie coronariană - 67.4% vs 77.7% (χ^2 1.7, $p>0.05$).

După evaluarea complicațiilor cardiace majore (MACE) la 30 de zile obținem valori similare la ambele sexe (13.36% - bărbați și 13.4% - femeile), la femei fiind determinate preponderent de mortalitate mai înaltă - atât intraspitalicească 11.6 % vs 6.8% (χ^2 2.07, $p>0.05$) cât și la 30 de zile 4.1% vs 1.4 % (χ^2 2.07, $p>0.05$), iar la bărbați de infarct miocardic repetat 5.1%- bărbați vs 0.5% femei (χ^2 4.65, $p<0.05$), în timp accident vascular cerebral (AVC) s-a determinat la 0.8% femei și 0.9% bărbați (χ^2 0.03, $p>0.05$).

Discuții

Particularitățile clinice

Rezultatele obținute denotă o incidență mai mică a bolii în rândul femeilor comparativ cu bărbații. Totuși, femeile s-au prezentat cu forme mai grave NSTEMI, având un grad de insuficiență cardiacă mai avansat. Rezultate similare au fost obținute în cadrul studiilor asemănătoare din alte țări [1; 8; 9; 14]. În mare parte aceste discrepanțe pot fi explicate de faptul că femeile cu NSTEMI sunt mai în vârstă și au o pondere mai mare a factorilor de risc și a comorbidităților. În cadrul studiului nostru, femeile au fost mai în vârstă și au avut o rată mai mare a majorității factorilor de risc: hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperlipidemie, anamneza heredocolaterală agravată, boala cronică renală, excepție fiind doar fumatul, la care au predominat semnificativ bărbații, această distribuție fiind în concordanță cu studiile echivalente din alte state [1; 6; 8; 10]. Totodată, femeile prezintă

mai frecvent un tablou clinic atipic, ceea ce deseori conduce la întârzieri în stabilirea diagnosticului și strategia invazivă precoce [9; 10; 13; 15]. În cadrul studiului nostru, de asemeni observăm această tendință, astfel femeile au acuzat mai rar durere anginală tipică comparativ cu bărbații și au avut mai frecvent simptome adiționale (dispnee, fatigabilitate, palpitații, greață/voma).

Diferențe esențiale s-au determinat și la gradul de afectare coronariană evaluată prin angiografie coronariană, astfel femeile au prezentat o afectare coronariană mai puțin extinsă și au predominat semnificativ față de bărbați la capitolul infarct miocardic cu arterele coronare epicardice non-obstructive (MINOCA). Având în vedere că în Republica Moldova, MINOCA reprezintă o entitate care încă nu are o strategie de management bine stabilită și accesibilă, femeile cu acest diagnostic rămân a fi un grup vulnerabil.

Managementul pacienților cu NSTEMI

Un interes deosebit prezintă evaluarea diferențelor de sex în managementul pacienților cu NSTEMI. Ne-am propus să efectuăm această analiză prin prisma indicatorilor de calitate, reflectați în noul ghid NSTEMI al Societății Europene de Cardiologie [5].

Primul indicator de calitate studiat ține de proporția utilizării troponinei înalt sensibile la internare. În cadrul centrelor implicate în studiu acest parametru a fost evaluat doar la 1/3 dintre pacienți. Una din explicații fiind faptul că noul ghid NSTEMI al Societății Europene de Cardiologie, publicat în luna august 2020 n-a putut influența managementul abordat în cadrul studiului retrospectiv (2019) și a fost respectat parțial în cadrul studiului prospectiv (2020-2021). Pornind de la această recomandare de clasa I, nivel de evidență B, sugerăm utilizarea pe larg a troponinei înalt sensibile la internarea pacienților cu NSTEMI pentru a crește precizia diagnosticului și a detecta cât mai precoce infarctul miocardic acut.

Următorul indicator se referă la strategia invazivă și anume proporția pacienților la care s-a efectuat angiografia coronariană și/sau angioplastia coronariană. Observăm că la fel ca și în majoritatea studiilor femeile au avut o rată ușor mai mică de utilizare a strategiei invazive comparativ cu bărbații. Se presupune că acest fapt ar fi determinat de rata mai mare de comorbidități, vârsta mai înaintată și riscul peri-procedural mai mare comparativ cu sexul opus [6; 9; 13; 15].

Un alt indicator ține de utilizarea abordului radical în timpul procedurilor invazive, care s-a dovedit a fi abordul utilizat maximal în cadrul centrelor PCI din țară, aproape în aceeași măsură la ambele sexe. Referitor la evaluarea riscului intra-spitalicesc care include 2 indicatori de calitate – rata de evaluare a FE a VS și rata de apreciere a LDL-colesterolului, remar-

căm că ecocardiografia a fost efectuată la majoritatea pacienților, cu ușoară predominare la femei, iar evaluarea colesterolului LDL necesită a fi evaluat într-o proporție mai mare, în special la femei.

De asemeni, pentru aprecierea calității managementului NSTEMI este necesar de apreciat rata utilizării tratamentului antitrombotic. În cadrul studiului nostru femeile au primit DAPT într-o proporție mai mică decât bărbații și cu o întârziere ușor mai mare decât sexul opus, rezultate concordante cu cele obținute de către alți investigatori [1; 8]. Aceste discrepanțe pot fi explicate parțial de riscul hemoragic crescut la femei vs bărbații, confirmat și în cadrul studiului nostru în care scorul CRUSADE a fost semnificativ mai mare la femei comparativ cu sexul opus.

Și nu în ultimul rând ca indicator de calitate am evaluat rata tratamentului secundar la externare, care include statine de intensitate înaltă și IEC/BRA cu beta-blocante la pacienții cu FE a VS $\leq 40\%$. În cadrul studiului nostru am observat o administrare suboptimală a statinelor, astfel doar 2/3 dintre pacienți au beneficiat de tratament cu statine, și mai puțini fiind cei care au administrat terapie de intensitate înaltă, în ambele categorii femeile fiind în minoritate. În schimb femeile care au avut FE $\leq 40\%$ au beneficiat într-o măsură mai mare de tratament cu IEC/BRA și beta-blocante.

Complicațiile majore NSTEMI

După evaluarea complicațiilor cardiace majore (MACE) la 30 de zile am obținut valori similare la ambele sexe. Totuși la bărbați a predominat semnificativ infarctul miocardic repetat non-fatal, având o mortalitate mai scăzută decât femeile, iar la femei a predominat mortalitatea, atât intra-spitalicească cât și la 30 de zile. Aceste inegalități sunt reflectate și în majoritatea studiilor care au analizat această problemă, mortalitatea crescută a femeilor cu NSTEMI fiind explicată parțial de faptul că ele sunt mai în vârstă, cu mai mulți factori de risc și comorbidități [1; 8; 9; 14].

Concluzii

1) În cadrul studiului femeile cu NSTEMI s-au prezentat cu un profil de risc mai nefavorabil decât bărbații, fiind mai în vârstă și cu o rată mai mare de comorbidități. Totodată, au avut o rată MINOCA mai mare decât sexul opus. Toate aceste particularități clinice ne direcționează spre o evaluare complexă și atentă a femeilor care se prezintă cu NSTEMI, luând în considerație factorii de risc și tabloul clinic atipic.

2) La capitolul managementul NSTEMI, pacienții necesită o evaluare într-o proporție mai mare a troponinei înalt sensibile în vederea stabilirii mai rapide a diagnosticului și aprecierea tacticii ulterioare de tratament. Referitor la strategia invazivă, indicată într-o proporție mai mică femeilor, sunt necesare studii ul-

terioare pentru a aprecia cauzele acestor discrepanțe și a înțelege dacă există o legătură directă cu mortalitatea crescută în rândul acestora. Totodată se cere o analiză mai minuțioasă a indicațiilor și contraindicațiilor DAPT la femei în scopul creșterii beneficiului și minimalizării riscului. Și nu în ultimul rând, este necesară o creștere a ratei de apreciere a colesterolului LDL și indicarea unui tratament mai agresiv cu statine pentru a atinge țintele terapeutice corespunzătoare.

3) În pofida faptului că femeile au o incidență mai joasă NSTEMI comparativ cu bărbații, ele prezintă o rată crescută MACE, iar mortalitatea s-a dovedit mai mare decât la bărbați.

Bibliografie

1. Alabas O.A.; Gale C.P.; Hall M.; Rutherford M.J.; Szummer K.; Lawesson S.S.; Alfredsson J.; Lindahl B.; Jernberg, T. *Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: National cohort study using the SWEDEHEART registry*. Journal of the American Heart Association, 2017; 6, 12.
2. Alkhouli M.; Alqahtani F.; Jneid H.; Al Hajji M.; Boubas, W.; Lerman, A. *Age-Stratified Sex-Related Differences in the Incidence, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction*. Mayo Clinic Proceedings, 2021; 96, 2, 332–341.
3. Araújo C.; Pereira M.; Laszczyńska O.; Dias P.; Azevedo A. *Sex-related inequalities in management of patients with acute coronary syndrome—results from the EU-RHOBOP study*. International Journal of Clinical Practice, 2021; 72(1):3049.
4. Baïne K.R.; Welsh R.C.; Alemayehu W.; Westerhout C.M.; Trabolssi D.; Anderson T.; Brass N.; Armstrong P.W.; Kaul P. *Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study*. International Journal of Cardiology, 2018; 264, 12–17.
5. Collet J.P.; Thiele H.; Barbato E.; Bauersachs J.; Dendale P.; Edvardsen T.; Gale C.P.; Jobs A.; Lambrinou E.; Mehilli J.; Merkely B.; Roffi M.; Sibbing D.; Kastrati, A.; et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. European Heart Journal, 2021; 42, 14, 1289–1367.
6. Freisinger E.; Sehner S.; Malyar N.M.; Suling A.; Reinecke H.; Wegscheider, K. *Nationwide Routine-Data Analysis of Sex Differences in Outcome of Acute Myocardial Infarction*. Clinical Cardiology, 2018; 41, 8, 1013–1021.
7. ten Haaf M.E.; Bax M.; ten Berg J.M.; Brouwer J.; van't Hof A.W.; van der Schaaf R.J.; Stella P.R.; Tjon Joe Gin R.M.; Tonino P.A.; de Vries A.G.; Zijlstra F.; Boersma E.; Appelman Y. *Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands*. Netherlands Heart Journal, 2019; 27, 5, 263–271.
8. Hao Y.; Liu J.; Liu J.; Yang N.; Smith S.C.; Huo Y.; Fonarow G.C.; Ge J.; Taubert K.A.; Morgan L.; Zhou M.; Xing Y.; Ma C.S.; Han Y.; et al. *Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome: Findings from the CCC Project*. Circulation, 2019; 139, 15, 1776–1785.
9. de Miguel-Yanes J.M.; Jiménez-García R.; Hernandez-Barrera V.; de Miguel-Díez J.; Muñoz-Rivas N.; Méndez-Bailón M.; Pérez-Farínós N.; López-Herranz M.; and Lopez-de-Andres A. *Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Spain, 2016–2018: A Matched-Pair Analysis*. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10, 8, 1795.
10. Nanna M.G.; Hajduk A.M.; Krumholz H.M.; Murphy T.E.; Dreyer R.P.; Alexander K.P.; Geda M.; Tsang S.; Welty F.K.; Safdar B.; Lakshminarayan D.K.; Chaudhry S.I.; Dodson, J.A. *Sex-based differences in presentation, treatment, and complications among older adults hospitalized for acute myocardial infarction: The SILVER-AMI study*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2019, 12, 10.
11. Pizzi C.; Xhyheri B.; Costa G.M.; Faustino M.; Flacco M.E.; Gualano M.R.; Fragassi G.; Grigioni F.; Manzoli L. *Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: A meta-analysis*. Journal of the American Heart Association, 2016; 5, 12.
12. Puymirat E.; Simon T.; Cayla G.; Cottin Y.; Elbaz M.; Coste P.; Lemesle G.; Motreff P.; Popovic B.; Khalife K.; Labèque J.N.; Perret T.; Le Ray C.; Orion L.; et al. *Acute myocardial infarction: Changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015*. Circulation, 2017; 136, 20, 1908–1919.
13. Rashid M.; Fischman D.L.; Gulati M.; Tamman K.; Potts J.; Kwok C.S.; Ensor J.; Shoaib A.; Mansour H.; Zaman A.; Savage M.P.; Mamas, M.A. *Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S*. Scientific Reports, 2019; 9, 1, 1–14.
14. Rodríguez-Padial L.; Fernández-Pérez C.; Bernal J.L.; Anguita M.; Sambola A.; Fernández-Ortiz A.; Elola F.J. *Differences in in-hospital mortality after STEMI versus NSTEMI by sex. Eleven-year trend in the Spanish National Health Service*. Revista Espanola de Cardiologia, 2020; 74, 6, 510–517.
15. Udell J.A.; Koh M.; Qiu F.; Austin P.C.; Wijesundera H.C.; Bagai A.; Yan A.T.; Goodman S.G.; Tu J. V.; Ko D.T. *Outcomes of women and men with acute coronary syndrome treated with and without percutaneous coronary revascularization*. Journal of the American Heart Association, 2017, 6, 1.

CZU: 616.12-008.46-036.12-07:616.12-089.168.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.08>

EVOLUȚIA PERIOPERATORIE A FENOTIPULUI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE LA PACIENȚII CARE AU SUPTORTAT INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ CARDIACĂ

CAZACU Janna, studentă-doctorandă, cercet. șt., BURSACOVSKI Daniela, studentă-doctorandă, cercet. șt., DOGOT Marta, studentă-doctorandă, cercet. șt., LÎȘÎ Dorin, conf., cercet., dr. șt. med, TOFAN Victoria, cercet. șt., URECHE Andrei, medic cardiocirurg, MOSCALU Vitalie V., medic cardiocirurg, BATRÎNAC Aureliu, conf., cercet., dr. șt. med, MOSCALU Vitalie D., conf., cercet., dr. șt. med, VATAMAN Eleonora, prof. univ., dr. hab. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Insuficiență Cardiacă Cronică
e-mail: janna.cazacu@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Insuficiența cardiacă (IC) este un factor de risc bine determinat pentru mortalitate și morbiditate în perioada precoce după intervenție chirurgicală cardiacă. Ne-am propus să analizăm evoluția fenotipului clinic al IC la etapa precoce după suportarea unei operații pe cord.

Materiale și metode. Studiul a inclus 126 pacienți consecutivi cu IC cronică stabilită, care au urmat programul de reabilitare cardiacă după suportarea unei intervenții chirurgicale pe cord ($62,23 \pm 8,59$ ani, 67,5% bărbați). Subiecții au fost divizați în 3 grupuri în funcție de fenotipul clinic de IC: grupul 1 – IC cu fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) redusă (IC-FErVS), grupul 2 – IC cu FE VS ușor redusă (IC-FEurVS) și grupul 3 – IC cu FE VS prezervată (IC-FEpVS). Toți pacienții au fost investigați complex prin electrocardiografie, ecocardiografie transtoracică, test de mers plat 6 minute și evaluarea nivelului seric al NT-proBNP.

Rezultate. Preoperator, 23,9% de pacienți au avut IC-FErVS, 24,8% - IC-FEurVS și 51,3% - IC-FEpVS. Analizând evoluția fenotipului de IC în perioada postoperatorie precoce, s-a observat că majoritatea pacienților au rămas în cadrul aceleiași grup. Totuși, dintre pacienții cu IC-FEurVS preoperator, la 22,2% bolnavi s-a atestat IC-FEpVS la etapa postoperatorie precoce, iar la 22,2% dintre bolnavi s-a determinat IC-FErVS, $p < 0,001$. Cea mai evidentă dinamică pozitivă a fenotipului de IC s-a atestat la pacienții cu IC-FErVS, unde 37% dintre aceștia au prezentat postoperator o FE VS ușor redusă, $p < 0,001$. 78,9% dintre indivizii cu IC-FEpVS au rămas în același grup, iar 21% au manifestat o diminuare a fracției de ejeție a VS, $p < 0,001$.

Concluzii. În grupul de pacienți cu IC-FErVS s-a remarcat o dinamică pozitivă mai importantă a fenotipului IC la etapa precoce după intervenția chirurgicală cardiacă. Dintre cei 44,4% de pacienți cu IC-FEurVS care au manifestat tranziția spre un alt fenotip de IC, doar jumătate a atestat majorarea FE VS peste 50%. La majoritatea covârșitoare a pacienților cu IC-FEpVS s-a stabilit același fenotip al IC postoperator.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, by-pass coronarian, corecție valvulară.

Summary. Perioperative evolution of chronic heart failure phenotype in patients with cardiac surgery.

Background. Heart failure (HF) is a well-defined risk factor for early mortality and morbidity after cardiac surgery. We aimed to analyze the evolution of the clinical phenotype of HF at an early stage after heart surgery.

Methods. The study included 126 consecutive patients with established chronic HF who fulfilled the cardiac rehabilitation program after undergoing heart surgery (62.23 ± 8.59 years, 67.5% - men). Subjects were divided into 3 groups according to the clinical phenotype of HF: group 1 - HF with reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) (HFrEF), group 2 - HF with mildly reduced LV EF (HFmrEF) and group 3 - HF with preserved LV EF (HFpEF). All patients were investigated by electrocardiography, transthoracic echocardiography, 6 minutes walk test and assessment of serum NT-proBNP level.

Results. Preoperatively, 23.9% of patients had HFrEF, 24.8% - HFmrEF and 51.3% - HFpEF. Analyzing the evolution of the HF phenotype in the early postoperative period, we found that most patients remained in the same group. However, among patients with preoperative HFmrEF, in 22.2% of patients there was an increase in LV EF over 50% and in 22.2% of patients was determined a reduced LV EF, $p < 0.001$. The most obvious positive dynamic of the HF phenotype was attested in patients with HFrEF, where 37% of them presented a mildly reduced LV EF postoperatively, $p < 0.001$. 78.9% of individuals with HFpEF remained in the same group, but 21% showed a decrease in LV EF, $p < 0.001$.

Conclusions. At the early stage after cardiac surgery, the most positive evolution of HF phenotype was noticed in the group of patients with HFrEF. Of the 44.4% of patients with HFmrEF who switched to another HF phenotype, only a half reported an increase in LV EF over 50%. The vast majority of patients with HFpEF had the same HF phenotype postoperatively.

Key-words: heart failure, coronary artery by-pass grafting, valvular correction.

Резюме. Периоперационная эволюция фенотипа хронической сердечной недостаточности у кардиохирургических больных.

Вступление. Сердечная недостаточность (СН) является установленным фактором риска смертности и заболеваемости в раннем периоде после кардиохирургического вмешательства. Целью исследования было проанализировать эволюцию клинического фенотипа СН на ранней стадии после операции на сердце.

Методы. В исследовании были включены 126 последовательных пациентов с признаками и симптомами хронической СН, госпитализированных для кардиологической реабилитации после операции на сердце ($62,23 \pm 8,59$ года, 67,5% - мужского пола). Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с клиническим фенотипом СН: 1 группа - СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНснФВ), 2 группа - СН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и 3 группа - СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсохрФВ). Все пациенты были обследованы с помощью электрокардиографии, трансторакальной эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы и определения уровня мозгового натрийуретического пептида.

Результаты. До операции, 23,9% пациентов имели СНснФВ, 24,8% - СНпФВ и 51,3% - СНсохрФВ. Анализируя эволюцию фенотипа СН в раннем послеоперационном периоде, можно отметить, что большинство пациентов остались в той же группе. Однако среди пациентов с СНпФВ в предоперационном периоде, у 22,2% больных отмечалось увеличение ФВ ЛЖ выше 50% на раннем послеоперационном этапе, а у 22,2% пациентов определялась сниженная ФВ ЛЖ, $p < 0,001$. Наиболее очевидная положительная динамика фенотипа СН отмечена у пациентов с СНснФВ, так как у 37% из них после операции ФВ ЛЖ стала выше 40%, $p < 0,001$. 78,9% больных с СНсохрФВ осталось в той же группе, но 21% показали снижение ФВ ЛЖ, $p < 0,001$.

Выводы. В группе пациентов с СНснФВ отмечена наиболее очевидная положительная динамика фенотипа СН на раннем этапе после кардиохирургического вмешательства. Из 44,4% пациентов с СНпФВ у которых отмечен переход к другому фенотипу СН, только у половины больных ФВ ЛЖ превысила уровень 50%. Среди пациентов с СНсохрФВ перед операцией на сердце ФВ ЛЖ сохранялась выше 50% в подавляющем большинстве случаев и после кардиохирургического вмешательства.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, аорто-коронарное шунтирование.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) este cauza principală a morbidității și mortalității la nivel mondial, care determină majorarea costurilor asistenței medicale și reprezintă o povară atât pentru pacienți, cât și pentru societate [1]. IC reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin prezența simptomelor caracteristice care pot fi însoțite de semne, cauzate de o anomalie structurală și/sau funcțională, ce duce la majorarea presiunii intracardiacă și/sau scăderea debitului cardiac în repaus sau la efort fizic [2].

IC afectează mai frecvent persoanele vârstnice, incidența și prevalența acesteia crescând brusc după vârsta de 60 de ani. Prevalența IC în populația generală adultă variază în jur de 2%, iar în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 65 de ani aceasta constituie 5-9% [1]. Conform Heart Failure Long-Term Registry, desfășurat de către Societatea Europeană de Cardiologie (SEC), rata mortalității de orice cauză la 1 an a fost de 6,4% pentru pacienții ambulatori și s-a majorat la 23,6% pentru cei care au avut spitalizări pentru IC acută. Punctul final combinat (mortalitatea la 1 an și spitalizarea din cauza IC) a fost atins la 14,5% dintre pacienții ambulatori și la 36% dintre pacienții spitalizați [3].

Ghidul SEC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice definește 3 fenotipuri de IC, bazându-se pe: prezența simptomelor și/sau semnelor de IC și valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FE VS), precum și

depistarea semnelor obiective de anomalie structurală și/sau funcțională cardiacă care sugerează disfuncția diastolică de VS sau majorarea presiunii de umplere a VS, inclusiv nivelul plasmatic crescut al fragmentului N-terminal al proteinei natriuretice tip B (NT - proBNP) (criteriu necesar pentru definirea IC cu FE VS preservată) [2].

Progresul terapiei medicale a ameliorat prognosticul pacienților cu IC, dar povara acesteia rămâne a fi importantă. S-a demonstrat că intervențiile chirurgicale cardiace nu reduc semnificativ punctul final primar de mortalitate de orice cauză. Totuși, s-a atestat un beneficiu important prin ameliorarea punctelor finale secundare, inclusiv mortalitatea cardiovasculară și punctele finale compozite: mortalitatea de orice cauză și spitalizările cardiovasculare și non-cardiovasculare [5].

Pe de altă parte, IC este un factor de risc bine determinat pentru mortalitatea postoperatorie. Studiul efectuat de Benjamin J. et.al (2019), care a inclus peste 19000 pacienți a arătat că funcția sistolică exprimată prin FE VS și prezența simptomelor de IC în ultimele 30 de zile precedente intervenției chirurgicale au fost asociate cu majorarea semnificativă a riscului de mortalitate la 90 de zile postoperator, acesta constituind 2,0%, în comparație cu pacienții care nu au prezentat semne de IC (0,39%) [6].

By-pass-ul coronarian este intervenția chirurgicală cardiacă cel mai frecvent efectuată, iar cardiomiopatia ischemică este cea mai comună cauză a IC

cu FE VS redusă. Majoritatea studiilor cu implicarea pacienţilor cardiocirurgicali cu IC şi FE redusă au cuprins subiecţi care au suportat anume by-pass coronarian. Dimpotrivă, foarte puţine cercetări au investigat evoluţia pacienţilor cu FE VS scăzută supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare, cu atât mai mult a celor ce au suferit o gamă largă de proceduri chirurgicale în acelaşi timp [7]. În acest mod, se conturează o lacună în studierea evoluţiei pacienţilor cu diferite fenotipuri clinice de IC şi diverse tipuri de intervenţii chirurgicale cardiace.

Scopul cercetării a fost aprecierea evoluţiei fenotipului insuficienţei cardiace cronice în perioada precoce după suportarea unei intervenţii cardiocirurgicale.

Materiale şi metode

Cercetarea în cauză include 126 de pacienţi consecutivi care au suportat intervenţii chirurgicale pe cord, urmate de reabilitare cardiacă, faza postoperatorie precoce în spital. Preoperator toţi pacienţii au prezentat semne şi/sau simptome de IC cronică conform definiţiei prezentate de Ghidul SEC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice [2].

Vârsta medie a pacienţilor din lotul general este $62,23 \pm 8,59$ ani, 67,5% fiind de sex masculin. Participanţii în cercetare au fost supravegheaţi în medie $20,47 \pm 5,8$ zile în spital.

Subiecţii din lotul general de studiu au fost divizaţi în trei grupuri în funcţie de fenotipul clinic de IC apreciat la etapa preoperatorie în baza criteriilor stabilite de către Ghidul SEC pentru diagnosticul şi tratamentul IC [2]. În acest mod, Grupul 1 (Gr.1) - pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejeecţie a ventriculului stâng redusă (IC-FErVS) - a fost constituit din 27 bolnavi (23,9%), grupul 2 (Gr.2) - pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejeecţie a ventriculului stâng uşor redusă (IC-FEurVS) - a cuprins 28 subiecţi (24,8%), iar grupul 3 (Gr.3) - pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejeecţie a ventriculului stâng prezervată (IC-FEpVS) - a fost cel mai numeros, fiind format din 58 bolnavi (51,3%).

Vârsta medie şi repartizarea pe sexe a subiecţilor în cadrul grupurilor au fost asemănătoare: Gr.1 - $63,04 \pm 7,63$ ani, dintre care 74,1% au fost de sex masculin; Gr.2 - $61,75 \pm 8,61$ ani, 71,4% fiind bărbaţi, iar în Gr. 3 - vârsta medie a fost $62,83 \pm 8,64$ ani, cu o pondere a bărbaţilor de 58,6%.

Toţi pacienţii au fost examinaţi clinic şi investigaţi paraclinic pe parcursul spitalizării în repetate rânduri. A fost analizată electrocardiograma (ECG), pentru determinarea ritmului cardiac, decelarea dereglărilor de ritm şi conducere, evidenţierea unor eventuale semne de ischemie miocardică. S-a efectuat ecocar-

diografia transtoracică pentru evaluarea parametrilor structurali şi funcţionali ai cordului, atât cei care se referă la cordul stâng: diametrele şi volumele telesistolice şi telediastolice ale VS, FE VS (metoda Simpson), grosimea septului interventricular şi a peretelui posterior al VS, tulburările de cinetică segmentară, diametrul atriului stâng, funcţia diastolică a VS, precum şi cei care caracterizează cordul drept şi sugerează prezenţa hipertensiunii pulmonare: presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP), diametrul ventriculului drept (VD) şi al atriului drept (AD). Au fost efectuate testele sanguine de rutina, inclusiv nivelul seric al markerului IC - NT-proBNP. Aprecierea capacităţii de efort s-a efectuat la începutul programului de reabilitare şi la finele acestuia prin testul de mers plat 6 minute cu determinarea distanţei parcurse, dar şi evaluarea tensiunii arteriale şi electrocardiogramei înaintea testului şi imediat după sfârşitul acestuia.

Datele obţinute au fost analizate statistic multilateral. Parametrii cantitativi sunt prezentaţi ca medie aritmetică cu devierea standard, iar cei calitativi sub formă de procentaj. Evaluarea dependenţei statistice dintre parametrii calitativi s-a evaluat prin criteriul $THI^2 (X^2)$, iar pentru evidenţierea diferenţei dintre valorile medii ale parametrilor cantitativi la etapa preoperatorie şi postoperatorie precoce s-a aplicat criteriul t-Student pentru eşantioane perechi. Determinarea diferenţei statistice dintre mediile celor trei grupuri de pacienţi s-a efectuat prin procedeul de analiză dispersională - ANOVA.

Rezultate

61% dintre toţi subiecţii incluşi în cercetare au fost diagnosticaţi cu cardiopatie ischemică, ceilalţi 39% au avut patologii valvulare.

Cercetând tipul intervenţiei chirurgicale cardiace efectuate în cadrul fiecărui grup, s-a atestat o diferenţă statistic semnificativă ($p < 0,001$). Astfel, cei mai mulţi pacienţi cu IC-FErVS au suportat o intervenţie chirurgicală mixtă (70,3%): by-pass coronarian în asociere cu corecţie valvulară (33,3%) sau by-pass coronarian în asociere cu reconstrucţie de VS şi corecţie valvulară (37%). În grupul de bolnavi cu IC-FEurVS a predominat intervenţia chirurgicală de corecţie valvulară izolată (35,7%) şi cea mixtă (by-pass coronarian asociat cu corecţie valvulară - 39,3%). În acelaşi timp, pacienţii cu IC-FEpVS au suportat preponderent corecţie valvulară izolată (43,1%) şi by-pass coronarian izolat (36,2%). În acest mod, conchidem că pacienţii cu fenotipul IC-FErVS şi IC-FEurVS au prezentat mai multe condiţii clinice cardiace care au necesitat intervenţii chirurgicale complexe, care au inclus revascularizare miocardică, reconstrucţie de VS şi corecţia patologiei valvulare, iar pacienţii cu IC-FEpVS au necesitat mai frecvent operaţii cardiace izolate. (Fig. 1).

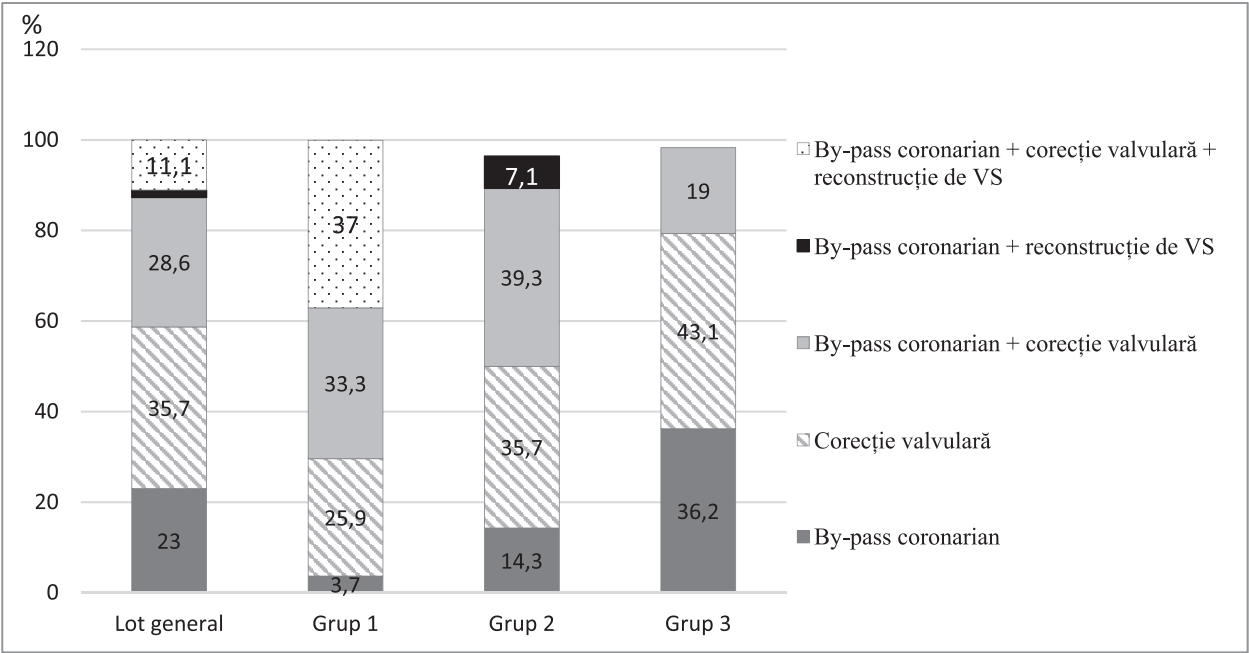


Figura 1. Diversitatea intervenției chirurgicale cardiace la pacienții cu diferite fenotipuri clinice de insuficiență cardiacă.

Tabelul 1

Comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare la pacienții cu diferite fenotipuri clinice de insuficiență cardiacă

Comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare		Fenotip IC			p
		IC-FErVS	IC-FEurVS	IC-FEpVS	
Infarct miocardic vechi		63,0%	46,4%	25,9%	0.004
Fibrilație/ flutter atrial	permanent	34,6%	25,0%	20,7%	0.3
	persistent	0,0%	7,1%	3,4%	
	paroxistic	26,9%	14,3%	13,8%	
Hipertensiune arterială	gradul I	3,7%	3,6%	12,1%	0.1
	gradul II	40,7%	32,1%	25,9%	
	gradul III	29,6%	42,9%	51,7%	
Dislipidemie		42,3%	35,7%	48,3%	0.5
Accident vascular cerebral suportat		0,0%	14,3%	8,6%	0.3
Diabet zaharat		25,9%	25,0%	22,4%	0.5
BPCO		22,2%	3,6%	10,3%	0.08
Boală cronică renală, conform K/DOQI	stadiul II	63,0%	32,1%	62,1%	0.02
	stadiul III	33,3%	32,1%	20,7%	
	stadiul IV	0,0%	0,0%	1,7%	
Hiperuricemie		42,3%	26,9%	22,8%	0.1

Notă: IC – insuficiența cardiacă; IC-FErVS – insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă; IC-FEurVS - insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng moderat redusă; IC-FEpVS - insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng păstrată; BPCO - bronhopneumopatie cronică obstructivă; K/DOQI - The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Analizând comorbiditățile în cele trei grupuri de pacienți constatăm: infarctul miocardic vechi a fost statistic semnificativ ($p<0,01$) mai frecvent identificat în anamnestical pacienților cu IC-FErVS (63,0%), ponderea acestuia fiind în descreștere odată cu ameliorarea fracției de ejeție a VS (46,4% la cei cu IC-FEurVS și 25,9% în IC-FEpVS). Aproape ju-

mătate dintre pacienții cu IC-FErVS (44,4%) și doar 7,4% dintre bolnavii cu IC-FEurVS au avut anevrism al VS, $p<0,001$. Nici un bolnav cu IC-FEpVS nu a fost diagnosticat cu anevrism de VS. Concomitent, toți pacienții la care s-a detectat tromb intracardiac au avut IC-FErVS, aceștia constituind 14,8% din total, $p=0,001$.

Patologia valvulară apreciată la etapa preoperatorie a prezentat diferențe statistic semnificative între grupurile de pacienți cu diferite fenotipuri de IC. S-a observat o predominare a regurgitării mitrale semnificative (gr. III-IV) la pacienții cu IC-FErVS și IC-FEurVS (51,9% și 50,0%, respectiv). Atrage atenție rata mare a bolnavilor cu regurgitare mitrală gr. II și III în grupul IC-FErVS (gr. II - 48,1% și gr. III - 44,4%), în timp ce în grupurile cu IC-FEurVS și IC-FEpVS predomină bolnavii cu regurgitare mitrală gr. II (50,0% și 46,6% respectiv). Concomitent, regurgitarea tricuspidiană importantă (gr. III și IV) a fost statistic semnificativ mai frecventă (40,7%) în grupul de subiecți cu IC-FErVS ($p < 0,05$). Stenoza moderată și severă de valva aortică a fost stabilită mai frecvent la bolnavii cu IC-FEpVS (43,1%), însă această diferență este statistic nesemnificativă.

Comorbiditățile cardiovasculare, precum: hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, dislipidemia, dar și cele non-cardiovasculare: diabet zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă, boala cronică renală, anemia nu au prezentat diferențe statistic veridice între grupurile de subiecți cu diferite fenotipuri de IC (Tabel 1).

Caracterizând fenotipul sindromului de IC la etapa preoperatorie, s-a observat că 77,8% pacienți din cadrul grupului IC-FErVS au fost atribuiți CF III NYHA. Proporția bolnavilor cu IC CF III NYHA a fost în regresie în celelalte grupuri (în IC-FEurVS - 67,9% și în IC-FEpVS - 50,0%), această diferență fiind la limita semnificației statistice, $p = 0,055$. Totodată, 88,9% dintre subiecții cu IC-FErVS și 75,0% dintre cei cu IC-FEurVS au fost clasificați în stadiul C de IC conform clasificării AHA/ACC, în timp ce proporția pacienților cu IC stadiul B și C a fost similară în cadrul grupului IC-FEpVS (46,6% și, respectiv, 53,4%), $p < 0,01$.

Parametrii ecocardiografici denotă diferențe importante ale cavităților cordului în raport cu fenotipul IC. Dimensiunile VS au fost statistic semnificativ mai mari la pacienții cu IC-FErVS, reducându-se odată cu majorarea FE VS. Astfel, valoarea medie a diametrului telediastolic (DTD VS) la pacienții din Gr. 1 a fost $60,64 \pm 5,88$ mm, în timp ce la subiecții din Gr. 2 a constituit $58,0 \pm 9,24$ mm, iar în Gr. 3 - $51,98 \pm 4,27$ mm, $p < 0,001$, ANOVA. Aceeași tendință s-a observat cu referire la diametrul telesistolic al VS (DTS VS) (Gr. 1 - $53,73 \pm 11,2$ mm, Gr. 2 - $44,54 \pm 7,75$ mm, Gr. 3 - $35,76$ mm), $p = 0,01$, ANOVA. Volumele telesistolic (VTS) și telediastolic (VTD) ale VS, de asemenea, au fost statistic semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu IC-FErVS, cu o valoare medie a VTD VS de $186,73 \pm 41,24$ ml, iar a VTS VS - $122,05 \pm 38,26$ ml. În cadrul Gr. 2 VTD VS mediu a fost $170,96 \pm 67,63$

ml, iar VTS VS - $55,93 \pm 18,08$ ml. Cele mai mici valori medii ale VTD și VTS au fost apreciate la pacienții cu IC-FEpVS (VTD mediu - $132,28 \pm 28,09$ ml, VTS mediu - $55,93 \pm 18,08$ ml). Aceste date au avut semnificație statistică pentru ambii parametri ecocardiografici ($p < 0,001$, ANOVA). Dimensiunile cavităților cardiace drepte au fost statistic semnificativ mai mari la bolnavii cu IC-FErVS (diametrul AD - $48,23 \pm 6,36$ mm și al VD - $30,5 \pm 3,94$ mm) și cei cu IC-FEurVS (diametrul AD - $48,23 \pm 6,58$ mm și al VD - $30,27 \pm 3,91$ mm) față de subiecții din Gr. 3 (diametrul AD - $43,91 \pm 5,41$ mm și al VD - $27,81 \pm 3,29$ mm), $p < 0,01$, ANOVA.

Pacienții cu probabilitate intermediară și înaltă de HTP au constituit 66,6% din cadrul grupului IC-FErVS și doar 39,6% dintre cei cu IC-FEpVS ($p = 0,08$). Pe de altă parte, valoarea medie a PSAP estimată ecocardiografic a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții cu IC-FErVS ($44,18 \pm 12,88$ mmHg) și IC-FEurVS ($41,42 \pm 11,6$ mmHg) spre deosebire de Gr. 3 ($36,43 \pm 11,49$ mmHg), $p < 0,05$ ANOVA.

Toți pacienții cu IC-FErVS și majoritatea covârșitoare dintre cei cu IC-FEurVS (89,3%) la etapa preoperatorie au prezentat majorarea nivelului seric de NT-proBNP, în timp ce doar 67,2% dintre pacienții cu IC-FEpVS au avut acest marker elevat, $p = 0,001$. Valoarea medie a NT-proBNP la pacienții din grupul IC-FErVS a constituit $5163,72$ ng/ml, fiind statistic semnificativ mai mare ($p = 0,004$, ANOVA) față de Gr. 2 ($3247,18$ ng/ml) și Gr. 3 ($1767,40$ ng/ml).

Evoluția perioperatorie a fenotipului de IC la pacienții cu intervenție chirurgicală cardiacă a prezentat următoarele particularități. În lotul general nu s-a atestat o dinamică semnificativă a FE VS comparativ cu perioada preoperatorie. La etapa precoce după operația cardiacă, 45,9% dintre pacienții incluși în cercetare au avut FE VS păstrată cu o valoare medie de $53,72 \pm 3,7\%$, 31,5% s-au prezentat cu FE VS moderat redusă (media - $43,26 \pm 2,85\%$), iar la 22,5% s-a determinat FE VS redusă (media - $35,41 \pm 6,45\%$).

Analizând evoluția fenotipului de IC în perioada postoperatorie precoce, s-a observat că majoritatea pacienților au rămas în cadrul aceluiași grup. Totuși, la cei cu IC-FEurVS preoperator, FE VS a continuat și în perioada postoperatorie precoce să se regăsească în intervalul 40-49% la doar 55,6% dintre subiecții acestui grup, în timp ce la 22,2% de bolnavi s-a atestat ameliorarea FE VS, aceasta fiind mai mare de 50%, iar la alți 22,2% s-a determinat FE VS redusă, $p < 0,001$, ANOVA. Cea mai evidentă dinamică pozitivă a fenotipului IC s-a determinat la pacienții cu IC-FErVS, unde 37% dintre aceștia au prezentat postoperator FE VS moderat redusă, cu toate că nici unul nu a atins valoarea FE VS mai mare de 50%,

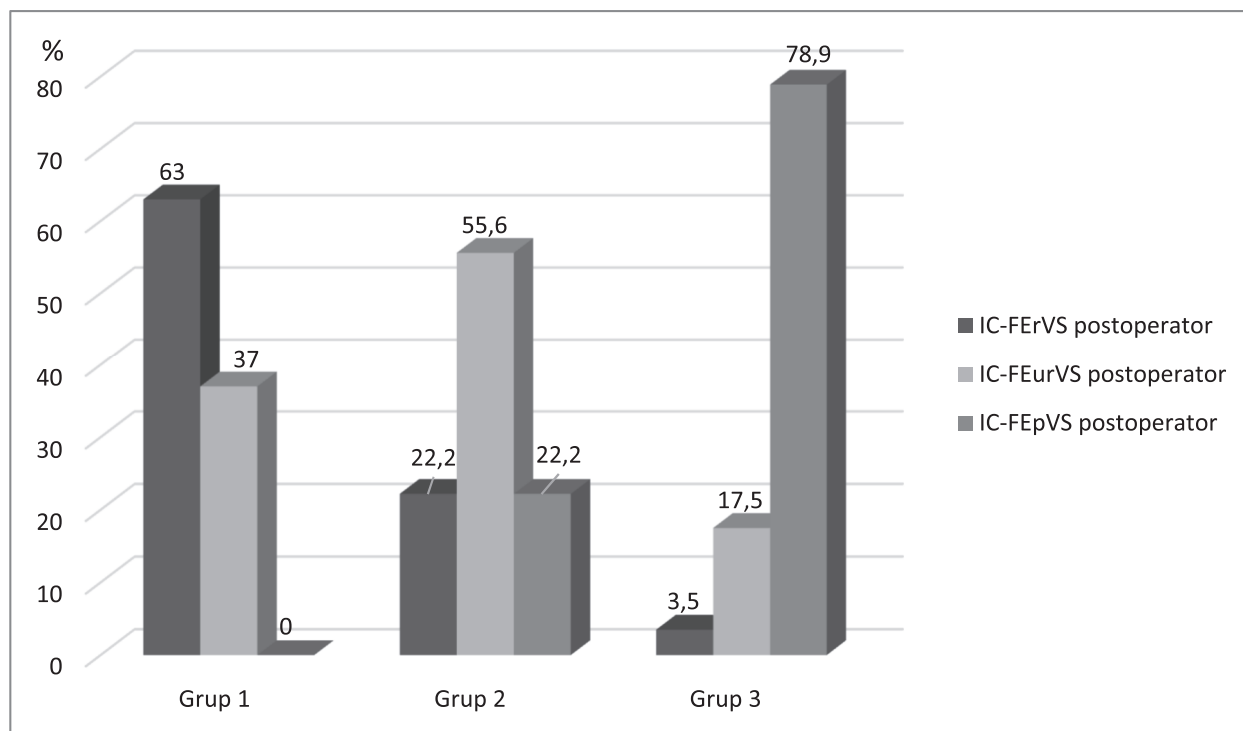


Figura 2. Rata pacienților cu diferite fenotipuri de insuficiență cardiacă în grupurile 1, 2 și 3 la finele etapei de reabilitare postoperatorie precoce în spital.

$p < 0,001$ ANOVA. Marea majoritate a indivizilor cu IC-FEpVS (78,9%) au rămas în cadrul aceluiași grup, însă 21% au manifestat o diminuare moderată a FE VS, iar la 3,5% FE VS s-a redus sub 40 %, $p < 0,001$ ANOVA (Fig. 2).

Parametrii ecocardiografici ai VS s-au ameliorat semnificativ postoperator. Diametrele telesistolice și telediastolice al VS au fost semnificativ mai mici la bolnavii cu IC-FEpVS ($36,98 \pm 4,26$ mm și $51,09 \pm 3,83$ mm) față de pacienții cu IC-FEurVS ($41,26 \pm 11,37$ mm și $55,47 \pm 5,97$ mm) și IC-FErVS ($47,0 \pm 6,66$ mm și $57,85 \pm 5,86$ mm), $p < 0,001$ ANOVA. Volumul telesistolice și telediastolice respectă aceeași tendință, fiind minime în grupul IC-FEpVS ($73,9 \pm 30,35$ ml și $124,86 \pm 21,93$ ml) spre deosebire de IC-FEurVS ($79,25 \pm 24,17$ ml și $147,21 \pm 35,89$ ml) și IC-FErVS ($99,44 \pm 35,84$ ml și $163,88 \pm 41,62$ ml), $p < 0,001$ ANOVA. Totodată, diametrul atriului stâng s-a diminuat postoperator în mediu cu $2,58 \pm 8,74$ mm, $p < 0,01$, însă acesta nu a prezentat diferențe statistice importante între cele 3 grupuri de bolnavi.

Dimensiunile cavitațiilor cardiace drepte s-au redus semnificativ postoperator (VD cu $-1,73 \pm 3,35$ mm și AD cu $-3,83 \pm 4,82$ mm, $p < 0,001$). VD a fost semnificativ mai mic la bolnavii cu IC-FEpVS ($26,43 \pm 2,87$ mm), majorându-se odată cu reducerea FE VS (IC-FEurVS - $27,73 \pm 3,65$ mm, IC-FErVS - $28,38 \pm 4,75$ mm), $p = 0,05$. Dimensiunile AD au fost similare la bolnavii cu diferite fenotipuri clinice de IC.

Având în vedere faptul că în cadrul intervenției chirurgicale cardiace a fost corectată patologia val-

vulară la pacienții care au avut asemenea indicații, marea majoritate a bolnavilor au prezentat regurgitații valvulare minime postoperator în toate grupurile. Totuși, regurgitarea moderată a valvei tricuspide postoperator s-a determinat mai frecvent în grupul IC-FEurVS (11,5% bolnavi au avut regurgitare de valva tricupidă gr. III și 65,4% - regurgitare de valva tricupidă gr. II), $p = 0,01$.

În perioada precoce după intervenția chirurgicală cardiacă s-a atestat o majorare cu 28,5 % a ratei pacienților cu probabilitate mică de HTP estimată prin ecocardiografie transtoracică, aceștia constituind 79,8% dintre toți pacienții. Pe de altă parte, probabilitatea intermediară și înaltă de HTP a fost stabilită mai frecvent la bolnavii cu IC-FEurVS (40,0%), $p < 0,01$, cu o valoare medie a PSAP de $35,73 \pm 11,10$ mmHg. Date ecocardiografice sugestive pentru HTP s-au decelat la 29,2% dintre pacienții cu IC-FErVS, PSAP medie determinată în cadrul acestui eșantion fiind $33,93 \pm 7,5$ mmHg. În cadrul subgrupului de subiecți cu IC-FEpVS valoarea medie a PSAP a fost minimă, constituind $28,87 \pm 7,36$ mmHg ($p = 0,01$ ANOVA), iar marea majoritate a bolnavilor au avut o probabilitate mică de HTP (92,7%, $p < 0,01$).

În perioada postoperatorie majoritatea covârșitoare a pacienților (95,8%) au avut nivelul seric al NT-proBNP majorat, însă fără o diferență statistic importantă între grupurile de bolnavi. Totodată valoarea medie a acestui marker s-a majorat statistic nesemnificativ, cu 251,13 ng/ml, la etapa precoce post-intervenție chi-

rurgicală cardiacă. Toți pacienții cu IC-FErVS au avut valori crescute ale NT-proBNP cu o medie a acestuia de 4134,93 ng/ml. În cadrul grupului de bolnavi cu IC-FEurVS, 87,5% au prezentat elevarea acestui marker al IC, valoarea sa medie fiind statistic nesemnificativ mai mare decât în celelalte grupuri: 5183,09 ng/ml. Cea mai mică valoare medie a NT-proBNP s-a determinat la pacienții cu IC-FEpVS (2855,23 ng/ml), 96,2% dintre ei având valori majorate.

Discuții

Conform datelor obținute în cadrul cercetării noastre, am stabilit o modificare importantă a fenotipurilor de IC în perioada precoce după intervenția chirurgicală pe cord. În total, evoluția către un fenotip mai favorabil de IC s-a produs la 37% pacienți din grupul IC-FErVS și la 22,2% pacienți cu IC-FEurVS, pe când la alții 22,2% pacienți cu IC-FEurVS și 21% dintre cei cu IC-FEpVS a avut loc o schimbare nefavorabilă a fenotipului IC la această etapă.

În acest context, am încercat să identificăm caracteristicile grupurilor de pacienți care au determinat o asemenea evoluție a fenotipului de IC. Am dedus că, preoperator, pacienții cu IC-FErVS s-au prezentat mai frecvent cu anamnezic de infarct miocardic vechi, anevrism de VS, tromb intracavitar VS, dimensiuni mai mari ale cavității VS, regurgități valvulare importante, date sugestive pentru hipertensiune pulmonară. Acești bolnavi au suportat mai frecvent intervenții cardiace complexe, care au inclus revascularizare miocardică asociată cu reconstrucție de VS și corecția patologiei valvulare, fapt ce a rezultat cu o dinamică pozitivă mai importantă a fenotipului IC postoperator. În grupul de IC-FEpVS s-au efectuat preponderent corecții ale unor condiții clinice izolate (patologii valvulare sau ischemice). Remarcăm, că valoarea markerului insuficienței cardiace NT-proBNP a fost majorată constant în perioada postoperatorie precoce în toate grupurile de pacienți în pofida ameliorării progresive a clasei funcționale a IC, a parametrilor ecocardiografici ai cordului stâng și drept, reducerea disfuncției valvulare, a hipertensiunii pulmonare, dar și o ameliorare nesemnificativă a FE VS medie în lotul general de studiu.

O cercetare desfășurată în SUA de către Ryan J. Koene et. al. a inclus 375 de pacienți ce au suportat by-pass coronarian izolat [8]. Subiecții incluși în cercetare au fost divizați în două grupuri conform FE VS ($FE\ VS \geq 50\%$ și $FE\ VS < 50\%$) și au fost supravegheați pe parcursul a 24 de luni. Similar rezultatelor obținute în studiul nostru, autorii au demonstrat că valoarea medie a FE VS în lotul general de pacienți a rămas neschimbată după intervenția chirurgicală cardiacă ($49 \pm 13\%$ vs $49 \pm 12\%$, $p=0,5$). Însă, FE VS s-a diminuat în grupul cu FE VS normală preoperator (de

la $59,5 \pm 5\%$ la $56 \pm 9\%$) și s-a ameliorat în grupul de bolnavi cu FE VS redusă (de la $36 \pm 9\%$ la $41 \pm 12\%$). Probabilitatea majorării FE VS la pacienții cu disfuncție sistolică severă de VS ($FE\ VS < 35\%$) a fost de 7 ori mai mare decât la pacienții cu FE VS normală la etapa inițială. Cercetătorii au punctat faptul că pacienții la care s-a atestat ameliorarea FE VS postoperator au avut o rata mai mică de diabet zaharat, o medie a FE VS inferioară și dimensiuni ale VS mai mari la etapa preoperatorie. Totodată, s-a presupus că declinul postoperator al FE VS la pacienții cu funcție sistolică a VS normală preoperator este cauzat de ischemia globală intra-operatorie [9], stunning-ul miocardic [10] sau disfuncția graftului la etapa postoperatorie precoce [11].

Un alt studiu care a avut drept scop evaluarea evoluției funcției VS după by-pass coronarian izolat sau combinat cu corecția valvei mitrale a înrolat 110 bolnavi cu $FE\ VS < 50\%$. Spre deosebire de rezultatele obținute în cadrul cercetării noastre, Sheeren Khaled et. al. au demonstrat că majoritatea bolnavilor incluși în studiu au prezentat o ameliorare semnificativă a FE VS cu mai mult de 5% la etapa postoperatorie. Astfel, valoarea medie a FE VS s-a majorat semnificativ de la $29,76 \pm 4,8\%$ preoperator la $33,53 \pm 9,65\%$ în prima săptămână după intervenția chirurgicală. Predictorii unei evoluții nefavorabile identificați de echipa de savanți au fost: diabetul zaharat, disfuncția diastolică semnificativă a VS, inserția balonului de contrapulsare intraaortică [12].

Studiul STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) a comparat efectul revascularizării miocardice prin by-pass coronarian în asociere cu terapia medicamentoasă optimă versus terapia medicamentoasă. În cadrul acestei cercetări s-a observat o reducere a celor mai comune cauze de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică: moartea subită și insuficiența de pompă cardiacă. Totuși, efectele benefice ale revascularizării miocardice prin by-pass coronarian asupra mortalității cardiovasculare au fost manifeste abia peste 2 ani după suportarea intervenției chirurgicale cardiace, fiind compensate de o creștere a ratei deceselor în perioada postoperatorie precoce [5]. Pe parcursul derulării cercetării noastre nu s-au înregistrat decese în rândul bolnavilor care au fost incluși în studiu. Efectele benefice pe termen scurt ale intervenției chirurgicale cardiace au fost remarcate în special la bolnavii cu IC-FErVS și IC-FEpVS, însă beneficiile pe termen lung urmează a fi studiate. Totodată, o analiză post-hoc a studiului STICH a arătat o ameliorare semnificativă a dimensiunilor și a funcției sistolice ale VS la pacienții cu DTS VS mai mare la etapa preoperatorie [5], aceste date fiind în corespundere cu cele obținute în cadrul studiului nostru.

O cercetare efectuată de Pieri et al. în 2016 care a inclus 7375 de pacienți cu FE VS < 40% care au suportat intervenție chirurgicală cardiacă a arătat că 47% dintre aceștia au necesitat operație cardiacă combinată. Rata de mortalitate apreciată în cadrul acestui studiu a fost de 5,6%, iar riscul de mortalitate s-a majorat odată cu descreșterea FE VS. Tipul de intervenție chirurgicală efectuată mai frecvent la pacienții care nu au supraviețuit în perioada postoperatorie precoce a fost corecția valvei mitrale, pe când revascularizarea prin by-pass coronarian a fost cea mai comună intervenție chirurgicală în rândul pacienților supraviețuitori. [7].

Concluzii

În cadrul lotului general de pacienți valoarea medie a FE VS nu s-a modificat semnificativ la etapa postoperatorie precoce ($47,87 \pm 11,43\%$ preoperator vs $46,59 \pm 10,21\%$ postoperator, $p=0,1$). În mare parte, bolnavii cu diferite fenotipuri clinice de IC preoperator au rămas a fi atribuiți aceluiași grup în perioada postoperatorie precoce. Totuși, s-a remarcat o dinamică pozitivă mai importantă a fenotipului IC la etapa precoce după intervenția chirurgicală cardiacă la pacienții cu IC-FErVS. Preoperator, acești bolnavi au prezentat mai frecvent anamnestice de infarct miocardic vechi, anevrism de VS, tromb intracavitar VS, parametri ecocardiografici ai VS mai puțin favorabili, regurgitări valvulare importante, date sugesive pentru hipertensiune pulmonară și au suportat preponderent intervenții chirurgicale combinate. În același timp, doar jumătate dintre cei 44,4% pacienți cu IC-FEurVS care au manifestat tranziția spre un alt fenotip de IC, a atestat majorarea FE VS peste 50%. Majoritatea covârșitoare a subiecților din subgrupul cu IC-FEpVS au continuat să prezinte FE VS > 50% postoperator, fiind supuși mai frecvent unei intervenții chirurgicale izolate.

Bibliografie

1. Van Riet E. S., Hoes A. W., Wagenaar K., Limburg A., Landman M., and Rutten F. *Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review.* European Journal of Heart Failure, 2016; 18: 242–252.
2. McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R., Baumbach R., Böhm R., Burri H., Butler J., Čelutkienė J.,

Chioncel O., et. al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* European Heart Journal, 2021; 42:3599-3726.

3. Crespo-Leiro M., Anker S., Maggioni A., Coats A., Filippatos G., Ruschitzka F., et. al. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1- year follow-up outcomes and differences across regions.* Eur. J. Heart Fail., 2016; 18: 613–625.

4. Dinatolo E., Sciatti E., Anker M., Lombardi C., Das-seni N. and Metra M. *Updates in heart failure: what last year brought to us.* ESC Heart Failure, 2018; 5: 989–1007.

5. Carson P., Wertheimer J., Miller A., O'Connor C., Pina I., Selzman C., Sueta C., She L., Greene D., Lee K., Jones R., Velazquez E. *The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) Mode-of-Death Results.* JACC: Heart Failure, 2013; 1(5): 2213-1779.

6. Lerman B., Popat R., Assimes T., Heidenreich P., Wren S. *Association Between Heart Failure and Postoperative Mortality Among Patients Undergoing Ambulatory Noncardiac Surgery.* JAMA Surg., 2019; 154(10):907-914.

7. Pieri M., Belletti A., Monaco F., Pisano A., Musu M., Dalessandro M., Monti G., Finco G., Zangrillo A. and Landoni G. *Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction.* BMC Anesthesiology, 2016; 16:97-107.

8. Koene R., Kealhofer J., Adabag S., Vakil K., Florea V. *Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function.* J. Thorac. Dis., 2017; 9(2):262-270.

9. Adabag A., Rector T., Mithani S., et al. *Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery.* Ann. Thorac. Surg., 2007; 83:1744-1750

10. Leung J. *Clinical evidence of myocardial stunning in patients undergoing CABG surgery.* J. Card. Surg., 1993; 8:220-223.

11. Aloul B., Mbai M., Adabag S., et al. *Utility of nuclear stress imaging for detecting coronary artery bypass graft disease.* BMC Cardiovasc. Disord., 2012; 12:62-69.

12. Khaled S., Kasem E., Fadel A., Alzahrani Y., Banjar K., Al-Zahrani W., Alsulami H. and Allhyani M.. *Left ventricular function outcome after coronary artery bypass grafting, King Abdullah Medical City (KAMC)- single-center Experience.* The Egyptian Heart Journal, 2019; 71:2-10.

CZU: 616-009.17:616.12-008.46-036.12-053.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.09>

SINDROMUL FRAGILITĂȚII LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

VETRILĂ Snejana, dr.șt.med, conf.univ.

VATAMAN Eleonora, dr.hab.șt med, prof. univ.

ȘALARU Virginia, dr.șt.med, conf.univ.

IVANES Anastasia, medic rezident

USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină Internă

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: snejana.vetrila@usmf.md

Rezumat

Insuficiența cardiacă atestă o prevalență de 26 milioane în populație, astfel constituind o prioritate globală pentru sănătate. Publicațiile actuale atestă că sindromul fragilității (SF) atinge 79% în insuficiența cardiacă și este un predictor independent al mortalității prin boli cardiovasculare. În studiu a fost evaluată fragilitatea prin scorul Edmonton auto-raportat de către pacienți și indexul comorbidităților Charlson la 36 pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă cronică cu vârsta medie $66,58 \pm 1,65$ (44-86) ani, inclusiv 20(55.6%) femei 16(44.4%) bărbați. Sindromul fragilității de diferit grad de severitate a fost constatat la 16(45,5%) vs 20(55.5%) pacienții non-fragili cu insuficiență cardiacă cronică cu vârsta medie $62,25 \pm 2,53$ vs $70,05 \pm 1,87$ ani în ambele grupuri, respectiv. Pacienții fragili au menționat mai frecvent scăderea activității fizice pe parcursul ultimii luni 14(87.5%), vs 12(60.0%) cazuri non-fragili. Calitatea somnului a fost diferită în grupuri, astfel că pacienții fragili au mai frecvent o durată a somnului ≤ 5 ore - 9(56.3%) cazuri, pe când în grupul non-fragili au predominat cei cu 7-8 ore de somn 8(40.0%) pacienți. Valoarea medie a Indicelui comorbidităților Charlson a constituit $5,3 \pm 0,5$ puncte.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă, fragilitate, scorul Edmonton

Summary. Fragility syndrome in patients with chronic heart failure.

Heart failure has a prevalence of 26 million in the population, making it a global health priority. Current publications show that fragility syndrome reaches 79% in heart failure and is an independent predictor of mortality from cardiovascular disease. The study assessed the fragility by the Edmonton self-reported score and the Charlson comorbidity index in 36 hospitalized patients with chronic heart failure with a mean age of 66.58 ± 1.65 (44-86) years, including 20(55.6%) women and 16(44.4%) men. Fragility syndrome of varying severity was found in 16(45.5%) vs 20(55.5%) non-fragile patients with chronic heart failure with mean age 62.25 ± 2.53 vs 70.05 ± 1.87 years in both groups, respectively. We obtained the predominance in the group of fragile patients of women 10(62.5%) vs 6(37.5%) men. Fragile patients more frequently mentioned a decrease in physical activity during the last months 14(87.5%) vs 12(60.0%) non-fragile cases. The quality of sleep was different in the groups, so that fragile patients had more frequently a duration of sleep ≤ 5 hours - 9(56.3%) cases, while in the non-fragile group predominated those with 7-8 hours of sleep 8(40.0 %) patients. The mean value of the Charlson Comorbidity Index was 5.3 ± 0.5 points.

Keywords: heart failure, fragility, Edmonton score.

Резюме. Синдром хрупкости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Сердечная недостаточность встречается среди 26 миллионов человек, таким образом являясь глобальным приоритетом для здоровья. Недавние публикации, посвященные изучению сердечной недостаточности у пожилых людей и коморбидных пациентов свидетельствуют о том, что синдром хрупкости достигает 79% при сердечной недостаточности и является независимым фактором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В проведенном исследовании оценивалась хрупкость при помощи шкалы Edmonton и индекс коморбидности Charlson у 36 госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средним возрастом $66,58 \pm 1,65$ (44-86) лет, из которых 20 (55,6%) женщин и 16(44,4%) мужчин. Синдром хрупкости различной степени тяжести был выявлен у 16 (45,5%) по сравнению с 20(55,5%) нехрупких пациентов с хронической сердечной недостаточностью, средний возраст которых составил $62,25 \pm 2,53$ против $70,05 \pm 1,87$ лет в обеих группах, соответственно. Синдром хрупкости преобладал среди женщин - 10(62,5%) vs 6(37,5%) мужчин. Хрупкие пациенты чаще отмечали снижение физической активности в последний месяц (87,5%) по сравнению с 12 (60,0%) без синдрома хрупкости больных. Качество сна различалось в группах, так, что у 9 (56,3%) пациентов с синдромом хрупкости продолжительность сна составляла ≤ 5 часов, в то время как в группе без фразильного синдрома преобладали пациенты с длительностью сна 7-8 часов - 8 (40,0%). Среднее значение индекса коморбидности Charlson составило $5,3 \pm 0,5$ балла.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, хрупкость, шкала.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) atestă o prevalență de 26 milioane în populație, astfel constituind o prioritate globală pentru sănătate [1]. Registrul Societății Europene de Cardiologie raportează că 60% din pacienții ambulatorii cu IC au fracția de ejeție (FE) redusă, 24% - FE ușor redusă și 16% - FE păstrată [2]. Datele statistice afișate în 2019 au clasat bolile cardiovasculare ca fiind a doua cauză (16,5%) de dizabilitate primară în Republica Moldova [3]. Publicațiile actuale axate pe studierea insuficienței cardiace la persoanele în vârstă și pacienții cu comorbidități atestă că sindromul fragilității (SF) atinge 79% în insuficiența cardiacă și este un predictor independent al mortalității prin boli cardiovasculare [4]. Prevalența în populație a SF crește semnificativ odată cu vârsta, de la 3,2% pentru vârsta 65 și 70 de ani la 23,1% la vârsta peste 90 de ani [5]. În insuficiența cardiacă studiul FRAIL-HF a afișat că fragilitatea afectează circa 70% dintre pacienții cu vârsta peste 80 ani [6].

Recomandările recente ale European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) și Society for Geriatric Cardiology (SGC) evidențiază importanța conștientizării sindromului de fragilitate în conduita pacienților cu insuficiență cardiacă din perspectiva, că identificarea fragilității și ajustarea managementului pacientului fragil poate îmbunătăți rezultatele tratamentului centrat pe pacient [7].

Insuficiența cardiacă și fragilitatea fiind două sindroame distincte se asociază frecvent și interacționează complex datorită suprapunerii mecanismelor patogenetice, simptomelor și consecințelor acestora, precum îmbătrânirea, inflamația cronică, comorbiditatea și sarcopenia. Interrelația bidirecțională a IC și SF stimulează un cerc vicios, fiecare înrăutățind efectele ambelor.

În timp ce ghidurile Societății Europene de Cardiologie evidențiază dovezi în creștere cu privire la importanța fragilității la pacienții cu insuficiență cardiacă și recomandă profesioniștilor din domeniul sănătății să monitorizeze fragilitatea pentru a identifica cauzele reversibile (cardiace și noncardiace) ale subminării scorului de fragilitate, Asociația Insuficienței Cardiace se pronunță despre lipsa instrumentelor validate pentru depistarea corectă a fragilității.

Deși mai multe definiții conceptuale ale fragilității au fost utilizate în medicină, instrumentele disponibile pentru evaluarea fragilității derivă din două concepte de bază: *fenotipul fragilității fizice* și *modelul deficitului cumulativ*. Astfel au fost propuse peste 20 de diverse scale pentru a defini și măsura sindromul fragilității. Majoritatea acestor instrumente sunt bazate pe cel puțin unul din cele cinci domenii ale fenotipului fragilității: încetineală, slăbiciune, activitate fizică redusă, epuizare, reducerea greutății (scăderea

masei musculare), iar una dintre cele mai utilizate a fost scala pentru aprecierea indicelui de fragilitate propusă de Fried, care încorporează toate cele cinci criterii, cu ≥ 3 din 5 necesare pentru diagnosticarea fragilității [7].

În publicații recente se vehiculează despre necesitatea abordării multidimensionale a fragilității, care ar include nu numai probleme fizice, ci și probleme psihologice și sociale. În acest sens în 2019 experții Societății Europene de Cardiologie au propus o nouă definiție a fragilității și au elaborat noi cerințe pentru proiectarea și ulterior aprobarea și validarea a unui nou scor pentru aprecierea fragilității la pacienții cu IC. Acest concept prevede ca evaluarea fragilității să reflecte 4 domenii de implicare: 1) Clinic (comorbidități, pierderea masei corporale, căderi), 2) Psiho-cognitiv (pierdere cognitivă, demență, depresie), 3) funcțional (scăderea mobilității, pierderea echilibrului) și 4) Social (trau singur, lipsa suportului social, instituționalizarea).

Un alt aspect prevede evaluarea exactă a fragilității la pacienții vârstnici cu IC și identificarea precoce a acestora și direcționarea către specialiști, cardiologi, medici de asistență primară și asistenți medicali pentru anticiparea îngrijirii [9].

Momentul corect pentru diagnosticul de fragilitate în IC nu este încă stabilit. O lucrare recentă de la specialiștii în îngrijirea coronariană acută sugerează că, deși provocatoare, evaluarea fragilității ar trebui efectuată în timpul fazei acute a internării în spital. Cu toate acestea, în acest stadiu, mai mulți factori de confuzie pot influența detectarea fragilității. Deocamdată, ar trebui preferate evaluările auto-raportate, în timp ce măsurile de performanță obiective vor fi elaborate și validate [9].

Scopul lucrării

Evaluarea fragilității și identificarea factorilor responsabili de subminarea stării pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

Material și metode

Studiul a inclus 36 pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă cronică cu vârsta medie $66,58 \pm 1,65$ (44-86) ani, inclusiv 20 (55.6%) femei 16 (44.4%) bărbați. A fost evaluată fragilitatea prin scorul Edmonton (11 itemi) auto-raportat de către pacienți și indexul comorbidităților Charlson. Pacienții au fost chestionați pentru aprecierea factorilor socio-demografici, a modului de viață, evenimentelor de viață, factorilor biologici și bolile cronice asociate. Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie $\pm$ deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Test statistic aplicat: t-Student. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

În rezultatul estimării scorului Edmonton am obținut fragilitate de diferit grad la 16(45,5%) vs 20(55,5%) pacienți non-fragili cu insuficiență cardiacă cronică, vârsta medie constituind $62,25 \pm 2,53$ vs $70,05 \pm 1,87$ ani în ambele grupuri, respectiv. Analiza datelor prin prisma criteriilor de evaluare a fragilității am relevat că 11(30,6%) pacienți își apreciază starea de sănătate ca acceptabilă, 22(61,1%) - nesatisfăcătoare și doar 3(8,3%) pacienți au co bună sau excelentă. Referitor la componentele clinice ale fragilității am identificat, că 11(30,6%) pacienți au pierdut recent în greutate, iar 6(16,7%) au menționat pierderea controlului la urinare. Funcționalitatea pacientului a fost apreciată prin testul "ridicării de pe scaun și mers 3 metri" și obținut că 19 (52,7%) pacienți au manifestat încetineală, ceea ce corespunde timpului ≥ 10 sec pentru acest test.

Analiza impactului social asupra pacientului cu insuficiență cardiacă am evaluat adresabilitatea la medic și am notat că 19(52,8%) pacienți au solicitat ajutor medical de de 2-3 ori/an, iar 13(36,1%) – de 5-8 ori în ultimul an. Totodată peste $\frac{1}{2}$ din lotul de cercetare - 21(58,3%) pacienți au nevoie de ajutor la cel puțin o activitate de rutina, 8 (22,2%) – la 2-4 și

7(19,4%) – necesită ajutor la 5-8 activități zilnice. În acelaș context am determinat, că 24(66,7%) pacienți pot conta întotdeauna pe ajutorul rudelor/prietenilor, 7(19,4%) - doar uneori și 5(13,9%) pacienți nu se pot bizui niciodată pe ajutor în activitățile de rutină. Analiza tratamentului de întreținere a identificat că 29(80,6%) pacienți au recomandate ≥ 5 medicamente, iar $\frac{1}{2}$ de pacienți omit uneori medicația prescrisă.

Pacienții au fost evaluați pentru depistarea disfuncției psiho-cognitive. Testul "ceasului imaginar" a detectat că 19(52,8%) și 13(36,1%) pacienți au comis greșeli minore și greșeli grave, respectiv. Senzații de tristețe/depresie au notat 16(44,4%) subiecți din lotul evaluat (fig.1).

Analiza comparativă a determinantelor socio-demografice în grupul fragil și non-fragil, conform Scorului Edmonton a demonstrat predominarea în grupul fragili a femeilor 10 (62,5%) vs 6 (37,5%) bărbați. Nivelul educației a fost similar în ambele grupuri cu predominarea studiilor medii în 7(43,8%) și 10(50,0%) și cazuri în grupul fragil și non-fragil, respectiv. În ambele grupuri a predominat statutul de căsătorit -12(60%) și 11(68,8%). Pacienții fragili au menționat mai frecvent scăderea activității pe parcursul ultimii luni 14(87,5%), vs 12(60,0%) cazuri

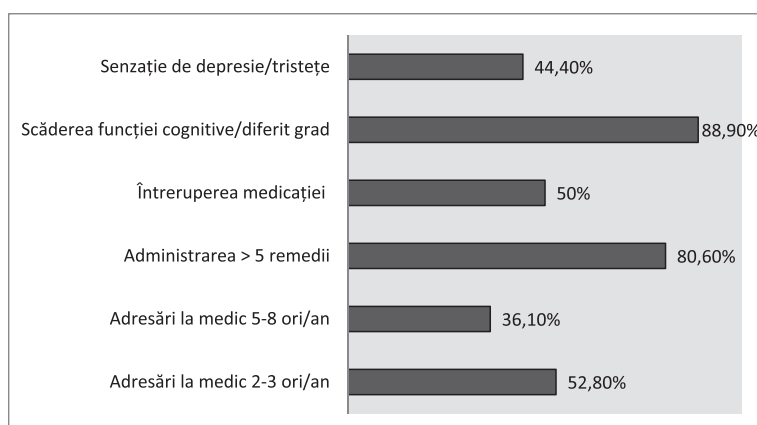


Figura 1. Determinantele fragilității la pacienți cu ICC

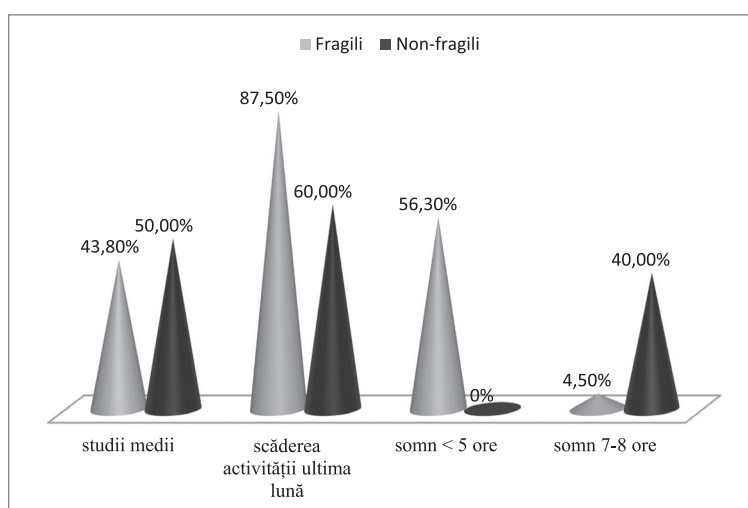


Figura 2. Particularitățile pacienților fragili și non fragili cu ICC

non-fragili. Calitatea somnului a fost diferită în grupuri, astfel că pacienții fragili au mai frecvent durată somnului ≤ 5 ore 9 (56.3%) cazuri, pe când în grupul non-fragili au predominat cei cu 7-8 ore de somn 8(40.0%) pacienți (fig.2). Valoarea medie a Indicelui comorbidităților Charlson a constituit $5,3 \pm 0.5$ puncte: 5.5 ± 0.5 și 5.1 ± 0.642 puncte în ambele grupuri.

Discuții

În ultimii ani se profilează o tendință de studiere a fragilității nu doar în domeniile medicale, dar și în populația generală, astfel că acest subiect a ajuns de mare interes științifico-practic. În acest sens s-au emis rezultatele cercetării unui nou instrument destinat pentru evaluarea rapidă a fragilității în populația geriatrică - Frail-VIG Index, care a demonstrat atât capacitate estimativă în diagnosticul fragilității depistat în 80% cazuri, cât și a gradului de severitate, care a dovedit valoare predictivă asupra mortalității pe un termen de 12 și 24 luni [12].

Un alt studiu populațional a cercetat o cohortă de 12 mii populație generală cu vârsta cuprinsă între 40 și 81 ani pe cele 4 domenii de impact al fragilității (fizic, psiho-social, cognitiv și funcțional). S-a constatat că 17% din respondenți au fost fragili pe unul sau mai multe domenii. Nivelul scăzut de educație s-a asociat cu fragilitate psihologică și socială, pe când durata scurtă sau prelungită a somnului a fost asociată cu fragilitate fizică și socială.

Astfel publicațiile recente sunt axate pe perfecțarea din punct de vedere a timpului utilizat, cât și specificitatea instrumentelor de evaluare a fragilității prevăzute pentru fiecare categorie de pacienți. Au fost analizate și raportate avantajele și limitările scorurilor precedente aplicate la pacienții cu IC, precum Fenotipul Fragilității Fried (FP), Indexul Fragilității a deficitului acumulativ - abordarea Rockwood (FI-CGA), Scara Fragilității a Studiului Canadian (CSHA-CFS) și scara Fragilității Edmonton (EFS) [7, 8].

Reeșind din multitudinea de scoruri elaborate pentru aprecierea fragilității în cercetarea proprie am ales să utilizăm Scorul Edmonton, recomandat pentru pacienți cu ICC în reabilitarea cardiovasculară. Chestionarul prevede 17 criterii pentru evaluarea cognitivă, sănătatea auto-percepută, dependența de activitățile din viața zilnică, suportul social, utilizarea medicației, nutriția, starea fizică și performanța funcțională. Fiind cuantificat de la 0 la 2 puncte, starea de fragilitate este atribuită unui scor global $> 8/17$ puncte [8].

Rezultatele proprii obținute se înscriu în afirmația, că stilul de viață, inclusiv activitatea fizică, tabagismul și durată somnului au fost asociate cu diferite domenii ale fragilității. Aceste date fiind în concordanță cu rezultatele altui studiu care a studiat fragilitatea la pacienții fără patologie cardiovasculară și au concluzionat, că fragilitatea este un factor de risc

pentru dezvoltarea evenimentelor adverse cardiace majore, iar o abordare interdisciplinară a echipei de îngrijire care vizează aspectele multidimensionale ale sănătății poate îmbunătăți în cele din urmă calitatea vieții legată de sănătate și starea generală în această populație complexă de pacienți [11].

Concluzie

Sindromul fragilității a fost identificat în 45,5% cazuri în insuficiența cardiacă cronică. Pacienții sunt fragili în cel puțin unul din 4 domenii evaluate: clinic - 30,6%, psiho-cognitiv - 52,8 %, social - 13,9% și funcțional - 52,7% cazuri. Evaluarea de rutină a fragilității ar trebui să fie parte componentă în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

Bibliografia

1. Savareze G., Lund L.H. *Global Public Health Burden of Heart Failure*, Cardiac Failure Review, 2017; Apr; 3(1): 7–11.
2. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M et. all. *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry*. Eur J Heart Fail, 2017; 19:1574-1585.
3. Anuarul statistic al Republicii Moldova, *Ocrotirea sănătății*, 2020; 8:175-176, 182.
4. Vitale C., Spoleitini I., Rosano Mc.G. *Frailty in Heart Failure: Implications for Management*. 2018; Aug;4(2):104-106.
5. Sze S., Pellicori P., Zhang J., Weston J., Clark A. *Identification of Frailty in Chronic Heart Failure*. 2019; Apr;7(4):291-302.
6. Vidán M., Sánchez E, Fernández-Avilés F, José A Serra-Rexach, Javier Ortiz, Héctor Bueno, *FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics*. 2014; Dec; 37(12): 725-32.
7. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker S D., Lainscak M, Jaarsma *Tiny Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure*. European Journal of Heart Failure, 2019; 21, 1299–1305.
8. Rolfson D.B., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., et al. *Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale*. Age and Ageing, 2006; 35: 526–529.
9. A. Damluji, S. Chung, Q.Xue et all. *Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study*. European Heart Journal, 2021; Oct 1;42(37):3856-3865.
10. *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 2021; 1-128.
11. Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M., et al. *Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section*. European Journal of Preventive Cardiology, 2017; Apr; 24(6): 577-590.
12. Ambalas-Novellas J., Martori J., Espauella J., et al. *Frail-VIG index: a concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment*. BMJ Geriatrics, 2018; 26;18(1):29.

CZU : 616.131-005.7:616.12-073.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.10>

EMBOLIA PULMONARĂ: PARTICULARITĂȚILE ECOCARDIOGRAFICE ÎN FAZA ACUTĂ ȘI MONITORIZAREA LA DISTANȚA

CUZOR Tatiana, doctor în științe medicale,

DIACONU Nadejda, doctor în științe medicale, conf.univ.,

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: tts64@yahoo.com

The early use of echocardiography predicts short-term adverse outcomes
in acute pulmonary embolism

Rezumat

Tromboembolismul pulmonar (TEP) rămâne o boală fatală subdiagnosticată la nivelul unității de urgență care sugerează necesitatea unor abordări alternative noninvasive de diagnostic rapid. Rolul ecocardiografiei transtoracale (ETT) în embolia pulmonară acută rămâne incomplet definit. Din 80 de pacienți incluși în studiu cu diagnosticul preventiv de TEP 68 (85 %) au fost supuși examinării ETT în primele 24-48 de ore de spitalizare. Analiza ETT a stabilit semne de HTP: severă (PSAP ≥ 55 mmHg) la 39 pts (57,3 %), moderată (PSAP ≥ 35 - <55 mmHg) la 25 pts (36,7%); ușoară (PSAP <35 mmHg) la 4 pts (5,9%). Dilatarea VD >35 mm, ariei AD $>18,0$ cm², hipokinezia peretelui liber al VD, reducerea indexului TAPSE $<16,0$ mm, creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană $>2,8$ m/sec, diminuarea indexului S'm tisular a VD $<9,5$ cm/sec, raportul TAPSE/PASP $<0,4$ și combinații ale acestora au demonstrat o superioritate în predicția rezultatului advers în TEP acută cu risc înalt și intermediar. Acest articol face parte din rezultatele studiului din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte-cheie: embolie pulmonară acută, ventricul drept, ecocardiografia, stratificarea riscului.

Summary. Pulmonary embolism: echocardiographic particularities in acute phase and distance monitoring.

Pulmonary thromboembolism (PE) remains a fatal disease underdiagnosed in the emergency department that suggests the need for alternative noninvasive approaches to rapid diagnosis. The role of echocardiography (ETT) in acute pulmonary embolism (PE) remains incompletely defined. Of the 80 patients included in the study with the preventive diagnosis of PET 68 (85%) underwent ETT examination in the first 24-48 hours of hospitalization. ETT analysis established signs of pulmonary hypertension: severe (PSAP ≥ 55 mmHg) at 39 pts (57.3%), moderate (PSAP ≥ 35 - <55 mmHg) at 25 pts (36.7%); low (PSAP <35 mmHg) at 4 pts (5.9%). RV dilatation >35 mm, RA area >18.0 cm², RV free wall hypokinesis, reduction of TAPSE index <16.0 mm, increase of tricuspid regurgitation jet speed >2.8 m/sec, decrease of RV S'm tissue index <9.5 cm/sec, TAPSE / PASP ratio <0.4 and combinations thereof demonstrated superiority in predicting adverse outcome in high and intermediate risk in acute PE. This article is part of the results of the study within the state project with the figure 20.80009.8007.28.

Keywords: acute pulmonary embolism, right ventricle, echocardiography, risk stratification.

Резюме. Эмболия легочной артерии: особенности данных эхокардиографии в острой фазе в периоде наблюдения.

Легочная тромбоэмболия (ТЭЛА) остается смертельным заболеванием, которое часто не диагностируется в отделениях неотложной терапии, что предполагает необходимость альтернативных неинвазивных подходов к быстрой диагностике. Роль эхокардиографии (ЭхоКГ) при острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) остается не полностью определенной. Из 80 включенных в исследование пациентов с предварительным диагнозом ТЭЛА 68 (85%) прошли ЭхоКГ обследование в первые 24-48 часов госпитализации. По результатам ЭхоКГ выявили признаки легочной гипертензии: выраженной (PSAP ≥ 55 мм рт.ст.) у 39 пациентов (57,3%), умеренной (PSAP ≥ 35 - <55 мм рт.ст.) у 25 пациентов (36,7%); незначительную (PSAP <35 мм рт.ст.) в 4 случаях (5,9%). Расширение ПЖ >35 мм, площадь ПЖ $>18,0$ см², гипокинез свободной стенки ПЖ, снижение индекса TAPSE $<16,0$ мм, увеличение скорости трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/сек, уменьшение тканевого индекса ПЖ $<9,5$ см/сек, соотношение TAPSE/PASP $<0,4$ и их комбинации выявило преимущество при прогнозе неблагоприятных исходов при острой ТЭЛА высокого и среднего риска. Данная статья является частью результатов исследования в рамках государственного проекта с цифрой 20.80009.8007.28.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочной артерии, правый желудочек, стратификация риска.

Introducere

Embolia pulmonară este a treia cauza de mortalitate cardiovasculară cea mai frecventă după infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral (AVC) și o depășește pe cea a infarctului miocardic. Evoluția tromboemboliei (TEP) depinde foarte mult de intervalul de timp în care este stabilit diagnosticul și de atitudinea terapeutică adoptată [1]. Printre factorii care influențează cel mai mult evoluția naturală a TEP, enumerăm: gradul de obstrucție, statusul hemodinamic, vechimea trombozei și gradul de tromboliză spontană. Rata mortalității pentru tromboembolia acută la o lună este de 8% în cazul pacienților tratați și de 30 % în cazul celor netratați, mai mult de 15% în primele trei luni după diagnostic. Mortalitatea acută se corelează direct cu hipotensiunea și disfuncția ventriculară dreaptă (VD) [1,2].

TEP acută reprezintă un spectru de simptome clinice cu o varietate de implicații prognostică. Pacienții cu EP acută care au tensiunea arterială sistemică normală și funcție VD conservată au un prognostic favorabil numai cu anticoagulare terapeutică. În schimb, pacienții cu TEP masiv prezintă sincopă, hipotensiune arterială sistemică, șoc cardiogen sau stop cardiac au un risc crescut de complicații, inclusiv deces. Pacienții normotensivi cu TEP acută și dovezi ale disfuncției VD sunt clasificați ca având EP submasivă, cuprind o populație mare cu risc crescut de evenimente adverse [2].

Stabilirea unui diagnostic corect, cu efectuarea a tuturor măsurilor de restabilire patului pulmonar este direct dependent și de tehnici imagistice disponibile în secțiile de terapie intensivă.

Ecocardiografia transtoracală (ETT) este un test imagistic util pentru identificarea pacienților care pot avea un prognostic rezervat și poate fi utilizat pentru evaluarea a riscurilor de complicațiile vitale. Hipokinezia moderată sau severă a VD, hipertensiunea pulmonară (HTP) moderat-severă, un foramen ovale patent și trombus flotant în cavitățile drepte sunt markere ecocardiografici care identifică pacienții cu risc de deces sau TEP recurent. Acești pacienți necesită luarea în considerare pentru tromboliză sau embolectomie. Examinările repetate a funcției sistolice VD poate ajuta în monitorizarea și în evaluarea strategiei de management selectat [3,4].

Scopul studiului: estimare particularității a unor parametrii ecocardiografici în evaluarea pacienților cu diagnosticul predictiv de TEP acută.

Material și metode

Din 80 de pacienți incluși în studiu cu diagnosticul preventiv de TEP, internați în perioada aprilie 2020 – iulie 2021 în Institutul de Cardiologie și Institutul de Neurologie, 68 (85 %) au fost supuși exa-

minării ETT în primele 24-48 de ore de spitalizare. Divizare după sex a depistat predominare bărbaților (66% vs 34%), fără diferență semnificativă în evaluare după vârstă: medie la bărbați a fost $64,1 \pm 1,1$ ani și la femei $61,2 \pm 1,3$ ani. Colectarea datelor în bloc de terapie intensivă a constatat în analiza prospectivă a pacienților, a fișelor de observație cu notarea datelor anamnestice, clinice, de evoluție și a rezultatelor examinărilor clinice, paraclinice, de laborator și imagistice. La etapă de internare diagnosticul predictiv de TEP s fost presupus în baza scorului clinic de predicție Wells și Geneva, datelor hemodinamici (tensiune arterială, frecvența contracției cardiace, indexul de oxigenare (PO₂). Au fost luate în evaluare creșterea biomarkerilor cardiaci, inclusiv troponină (N:0-0,03μg/L), peptidul natriuretic (NT-proBNP, N <300ng/ml) și valori majorate ale D-dimerilor serici (N <500μg/l).

Modificările electrocardiografice au adăugat valoare prognostică la constatările ecocardiografice ale disfuncției VD: blocul de ramificare a fasciculului drept (incomplet sau complet), inversiunile undei T în derivațiile V1-V4 și combinația unei unde S în derivație I, prezența undei Q în derivație III și inversarea undei T în derivație III (SIQIII,T III).

Mortalitatea până la 1 an, de toate cauzele, înregistrată în lotul nostru a fost de 17,5% (14 pacienți). În primele 24-48 ore de la prezentare în serviciul medical, s-a înregistrat o rată de deces de 10% (8 pacienți), toți fiind în stare extrem gravă, cu semne de șoc cardiogen.

Protocolul investigațiilor imagistice a prevăzut că pacienții incluși în studiu să fie supuși examinări ETT cu ajutorul unor sisteme de ultrasunete contemporane Acuson P500 (Siemens) în regim M, B și Doppler, cu sonda cu frecvența 2,0 – 4,0 mHz în primele 24-48 de ore de spitalizare și la 7-10 zi după internare. S-a preconizat că majoritatea o să fie examinați peste 6-12 luni după externare. Conform protocolului recomandat de ESC la toți pacienți au fost apreciate: dimensiunile cavităților cordului; diametrul trunchiului arterei pulmonare (AP) și a ramurilor AP; grosimea pereților miocardului VS, VD; prezența zonelor de afectare a contractilității regionale (hipokinezie, akinezie) VS, VD; funcția sistolică a miocardului VS prin aprecierea fracției de ejeție (după Teiholdt, Simpson), indexul MAPSE (excursiei sistolice a valvei mitrale) și vitezelor sistolice tisulare a peretelui lateral și SIV; funcția sistolică a miocardului VD prin estimarea excursiei sistolice a valvei tricuspide - TAPSE, indexul sistolic tisular VD – S'm; date din examenul Doppler color, Doppler pulsativ și continuu; prezența șunturilor de sânge pe parcursul septului interatrial (SIA); evidențierea trombelor în cavitățile drepte ale cordului sau în artera pulmonară.

Conform recomandărilor Ghidului ESC de diagnostic și management-ul a TEP acute semnele ECOCG ale disfuncției de VD se includ:

- dilatarea VD la evaluarea bidimensională (DTD în 1/3 de mijloc din poziția apicală $>35\text{mm}$);
- diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD în prezența normo- sau hiperkineziei segmentului apical al VD (semnul McConnell);
- scăderea indexului TAPSE $< 17,0\text{mm}$;
- diminuarea vitezei sistolice tisulare S'm a peretelui anterior VD $< 9,5\text{ cm/sec}$;
- dilatare trunchiului AP $>29\text{mm}$.

Estimarea semnelor de suprasolicitare cavităților drepte cu volum și presiune s-a diagnosticat prin: dilatarea VD și raportul VD/VS >1 , applatizarea SIV, creșterea ariei atriului drept (în end-sistolă $>18\text{cm}^2$), diminuarea timpului de accelerare a fluxului sistolic în tractul de eiecție AP ($<60\text{ms}$), creșterea vitezei maxime a jetului de regurgitare VTR prin metoda Doppler continuu. În formula de apreciere HTP la gradientul maximum de regurgitare s-a adăugat presiunea în AD ($5\text{-}10\text{mmHg}$), care se modifică pe baza dimensiunilor AD și a răspunsului la inspir a venei cave inferioare (VCI) [5,6]. Dilatare diametrului VCI $>21,0\text{ mm}$, cu scăderea colapsului respirator $<50\%$ la inspirație adâncă sau $<20\%$ la inspirație liniștită. Pe baza studiilor recente am inclus în evaluare și indexul TAPSE/PSAP, care în valoare limită $<0,4$ a fost identificat ca valoare optimă pentru prezicerea rezultatului advers în TEP[7].

Toți pacienții, evaluați ecocardiografic în primele 24-48 de ore, au fost repartizați în trei loturi în dependența de presiune sistolică în artera pulmonară (PSAP) apreciată după gradul de regurgitare a valvei tricuspide, utilizând formula Bernoulli simplificată, cu clasificare HTP după severitate:

- ușoară - PSAP $<35\text{mm Hg}$,
- medie - PSAP $>35\text{-}<55\text{mm Hg}$,
- severă - PSAP $\geq 55\text{ mm Hg}$.

Rezultate

Majoritatea pacienților incluși în studiu 71 (80,7%) au prezentat dispnee ca simptom dominant, următoarele simptome în ordinea descrescătoare a incidenței fiind: polipnee, durere toracică, tuse seacă, șoc cardiogen, sincopa și hemoptizie. În lotul general au predominat scorul clinic Wells intermediar (2-6 puncte, 54%) și scorul Geneva intermediar (4-10 puncte, 55%).

Valorile tensionale sistolice în lotul studiat au variat între 60 și 170 mmHg, cu o medie de $111,6 \pm 19,33\text{ mmHg}$, iar cele diastolice între 30 și 90 mmHg, cu o medie de $67,9 \pm 11,23\text{mmHg}$.

Dintre patologiile cu risc potențial pentru dezvoltarea TEP, pacienții din studiul au prezentat sindrom posttrombotic sau tromboza venelor profunde (TVP)

în 57% (39 bolnavi), mai frecvent în grupa cu HTP severă (66%). O intervenție chirurgicală în ultimele 30 zile au suferit 6,2% (5 pacienți), la 8 bolnavi (10%) s-a evidențiat maladia oncologică, fibrilația atrială permanentă - la 7 persoane (8,5%).

Examenul ETT a demonstrat semne de disfuncție VD prin dilatarea cavității $>35\text{mm}$ la 40pts (60%), prin diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD la 10pts (20%), scăderea indexului TAPSE $< 17,0\text{mm}$ în 20 de cazuri (40%), diminuarea vitezei sistolice S'a VTR $< 9,5\text{ cm/sec}$ la 17 bolnavi (34%). Analiza ETT a stabilit semne de HTP: severă (PSAP $\geq 55\text{mmHg}$) la 39 pacienți (57,3%), moderată (PSAP $\geq 35 - <55\text{mmHg}$) la 25 persoane (36,7%); ușoară (PSAP $< 35\text{mmHg}$) la 4 bolnavi (5,9%).

În grupa pacienților cu semne de HTP severă (cu presiune sistolică maximală în AP $64,21 \pm 3,42\text{mmHg}$ și cea medie $37,65 \pm 2,41\text{mmHg}$) rezultatele ecocardiografice s-a evidențiat o dilatare mai pronunțată a AD (aria fiind $27,53 \pm 3,13\text{cm}^2$), VD ($39,5 \pm 3,11\text{cm}$), trunchiului AP ($28,1 \pm 2,41\text{cm}$). Numai în acest lot ETT a confirmat semnul McConnell la 4 pacienți, cu relația diametrului end-diastolic VD/VS >1 ; dilatare mai evidentă a diametrului VCI ($23,11 \pm 2,11\text{cm}$); creșterea jetului de regurgitare a VTR, care a atins medie $3,8 \pm 1,77\text{m/sec}$.

Pacienții care au prezentat TEP severă au avut TAPSE semnificativ mai mic ($15,54 \pm 4,21\text{mm}$), indexul tisular S'm VD evident diminuat ($8,6 \pm 1,21\text{cm/sec}$), tot ce confirmă prezența disfuncției sistolice a VD. De asemenea, în acest lot s-a observat și reducere semnificativă a raportului TAPSE/PSAP, medie fiind $0,29 \pm 1,11$ ($0,18\text{-}0,37$) în comparație cu grupe cu PSAP medie ($0,46 \pm 2,11$) sau ușoară ($0,64 \pm 1,11$). (Tabelul 1).

Cel mai semnificativ grad de regurgitare a VTR (gradul III și gradul II-III) la fel s-a observat la pacienții cu semne de HTP severă și moderat – severă.

Notă: ECOCG – ecocardiografia, VD – ventricul drept, AD – atriul drept, PSAP – presiune sistolică în artera pulmonară, VTR – valva tricuspidală, VS – ventricul stâng, AcT - timpul de accelerare

Pe parcursul examinării ETT trombi intracavitari flotante în AD au fost stabilite la 5 (7,3%) pacienți, dintre ei într-o un caz s-a vizualizat un tromb flotant migrător din cavitatea AD în cavitatea atriului sting prin foramen ovale patent, cu apariția semnelor de obstrucție mecanică a orificiului valvei mitrale. Adăugător am depistat un caz cu trombul flotant în lumenul trunchiului arterei pulmonare și în ramura dreapta, timp de 48 de ore pacientul decedat de la obstrucție totală a ramurilor principale ale arterei pulmonare. Toți pacienții cu tromboză au prezentat semne de HTP înaltă. Trebuie remarcat că pe parcur-

Tabelul 1

Rezultatele analizei comparative a datelor ECOCG în dependența de PSAP

Parametrii ETT	PSAP ușoară	PSAP moderată	PSAP severă
VD > 35mm	28,9 ± 1,33	33,1 ± 1,44	39,5 ± 3,11
Aria AD >18cm ²	17,2 ± 2,4	19,4 ± 2,32	27,53 ± 3,13
TAPSE < 17cm ²	19,77 ± 1,55	18,77 ± 1,65	15,54 ± 4,21
PSAP sistolic mmHg medie		80,12 ± 3,65 21,33 ± 2,32	64,21 ± 3,42 37,65 ± 2,41
VCI > 20cm	18,1 ± 1,43	19,11 ± 2,61	23,11 ± 2,11
Vmax regur.VTR,m/sec	2,6 ± 1,66	2,91 ± 2,22	3,8 ± 1,77
S'm VD, cm/sec	14,4 ± 1,33	12,21 ± 3,21	8,6 ± 1,21
d-rul AP> 28cm	23,1 ± 1,32	26,2 ± 1,43	28,1 ± 2,41
VD/VS >1	-	-	4 pts
TAPSE/PSAP	0,64 ± 1,11	0,46 ± 2,11	0,29 ± 1,11
AcT AP< 60	-	2 pts	28pts
Tromboza AD,VD, AP	-	-	5pts

Notă: ECOCG – ecocardiografia, VD – ventricul drept, AD – atriul drept, PSAP – presiune sistolică în artera pulmonară, VTR – valva tricuspidală, VS – ventricul stâng, AcT – timpul de accelerare.

sul tratamentului anticoagulant și după tromboliza am observat dispariția maselor trombotice intracavitare (timp de 10-14 zile) la toți supraviețuiți.

În absența contraindicațiilor, pacienții cu PE cu risc crescut au fost supuși terapiei trombolitice utilizând alteplază (perfuzată în doză de 100 mg peste 2 ore). A fost inițiată perfuzia intravenoasă de UFH (sau reluat) la sfârșitul regimului alteplazei. Tratatamentul cu antivitamină K a fost inițiat în prima zi în cazul tratamentului cu UFH, LMWH sau fondaparină, și peste 3 zile în cazul terapiei trombolitice. Indexul raportului International Normalizat (INR) a fost între 2 și 3. Pentru perioada de supravegherea majoritatea au prelungit tratamentul cu rivaroxaban în doze de 20 mg.

Evaluare ETT în dinamică a 25 pacienți conform protocolului sus prezentat a demonstrat diminuarea semnificativă a cavităților drepte, cu normalizare dimensiunilor VD (toți fiind cu diametru < 35mm), în 16 (64%) cazuri cu micșorare ariei AD < 18cm². Analiza gradului de HTP a stabilit o dinamică pozitivă la toți pacienți, cu valorile PSAP ≥ 35 - ≤ 55 mmHG la 18 (72%) pacienți și PSAP ≥ 55 mmHG la 7 (28%) persoane. Majoritate în dinamică n-au prezentat semne de disfuncție VD, creșterea indexului TAPSE > 17,0mm și indicii sistolic tisular S'm VTR > 10cm/s. Sporirea indexului TAPSE/PSAP > 0,4 au demonstrat 15 bolnavi, 60%.

La momentul actual studiu este în dinamică și rezultatele sus prezentate sunt intermediare.

Discuție

Pacienții cu TEP și HTP prezintă modificare parametrilor morfologici și hemodinamici, care pot fi apreciate prin metoda ETT efectuată în conformitate

cu metodele de standard recomandate de societățile americane și europene pentru evaluare ecocardiografică [2].

TEP acută poate duce la disfuncție de VD prin dezvoltare suprasolicității cu volum și presiune, mecanisme care pot fi detectate ecografic. Având în vedere geometria particulară a VD, nu există un parametru ecografic individual care se reflectă disfuncția sistolică a VD. De aceea criteriile ecografice pentru diagnosticul TEP au variat în diverse studii, un rezultat ecografic negativ nu poate exclude TEP. Pe de altă parte, semnele suprasolicității sau a disfuncției de VD poate fi cauzate de boli cardiace cronice sau respiratorii concomitente. Dilatarea VD este identificată la cel puțin 25% dintre pacienții cu TEP și evidențierea sa prin ETT sau angio-CT este utilă pentru stratificarea riscului în această boală [6,8].

Brierre și autorii a analizat 161 de pacienți diagnosticați cu TEP și cu infarct miocardic de VD; în cazul celor cu TEP, semnul McConnell a fost identificat la 70% dintre ei, în timp ce la cei cu IM a fost regăsit 67%, s-a constatat că semnul McConnell este specific pentru TEP doar în absența infarctului miocardic de VD [9].

Indexul TAPSE de asemenea se prezintă un bun indicator al funcției sistolice longitudinale a VD. Valorile normale ale TAPSE sunt > 17mm, iar valori mai mici de 14 mm indică disfuncția sistolică semnificativă a VD. Există o bună corelație între TAPSE și fracția de eiecție a VD, calculată utilizând angiografia radionuclidică [9,10]. Într-o cercetare care a inclus 63 pacienți cu HTP și o valoare TAPSE < 18cm a fost asociată cu un prognostic slab și o disfuncție sistolică ventriculară dreaptă mai severă [10]. Parametrii

ecografici noi ai funcției VD derivați din ecografia Doppler tisular și din evaluarea strain-ului parietal au fost raportați ca fi influențați de prezența TEP acute, dar sunt nespecfici și pot fi normali la pacienții stabili hemodinamic în pofida prezenței TEP.

Pe baza datelor de literatura în studiu sus prezentat n-am încercat să elucida niște parametrii ETT sensibili în diagnosticare precoce și în evaluarea prognostică a pacienților cu TEP. Am observat o ligatură directă între grad de HTP și parametrii direct legate cu suprasolicitare cavităților drepte cu volum. Majorarea diametrului end-diastolic a VD > 35mm s-a evidențiat la 41 de persoane (60%), aria AD > 18cm² la 50 pacienți (73,5%), cei ce a demonstrat o sensibilitate mai înaltă în diagnosticare hipertensiunii pulmonare comparativ cu rezultatele altor studii de profil [10].

Un studiu recent a observat o relație importantă între funcția sistolică VD și creșterea postsarcinii a VD. Din surse literaturii analiză retrospectivă a evenimentelor de TEP acută pe parcursul anilor 2012 - 2019 a fost identificat că raportul TAPSE/PSAP poate prezice rezultatele adverse pentru stratificarea riscului în EP cu risc intermediar. În studiul au fost incluși în total de 627 de pacienți cu TEP acută. Obiectivul principal a fost un deces pe parcursul primilor 7 zile sau deteriorare hemodinamică. Rezultatul tardiv a fost decesul în perioada de 7 - 30 de zile după spitalizare. O valoare limită TAPSE/PASP <0,4 autorii au identificat ca indexul optim pentru prezicerea rezultatului advers în TEP. Raportul TAPSE / PSAP a prezis atât mortalitatea cauzată de 7 și 30 de zile, în timp ce parametrii TAPSE și PSAP separate n-au demonstrat așa valoare. Rezultatele studiului actual au demonstrat o relație strictă de parametrul TAPSE / PASP cu grad de HTP, fiind semnificativ mai redus în lotul cu presiune sistolică în AP > 60mmHg ca și la toți pacienți decedați în primele 30 de zile [7,11].

Concluzii

Valoarea prognostică a anumitor parametri ecocardiografici este esențială pentru a monitoriza progresia HTP și răspunsul pacienților la tratamentul specific. Dilatarea VD>35mm, ariei AD>18,0cm², hipokinezia peretelui liber al VD, reducerea indexul TAPSE<16,0 mm, creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană >2,8m/sec, diminuarea indexului S'm tisular a PAVD < 9,5cm/sec sau combinații ale acestora au demonstrat o superioritate în predicția rezultatului advers în TEP acută cu risc înalt și intermediar. În premiera am evaluat marker-ul care

caracterizează simultan modificările funcției VD și ale suprasolicitării VD, prin obținerea indicelui ecocardiografic TAPSE / PASP. Acest raport (TAPSE / PASP < 0,4) poate îmbunătăți stratificarea riscului și identificarea pacienților care vor suferi o deteriorare pe termen scurt după EP cu risc înalt și intermediar.

Bibliografie

1. Howard L. *Embolie pulmonară acută*. Clin. Med. (Lond), 2019,5; 19 (3), 243–247.
2. Konstantinides S., Meyer G. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society*. European Heart Journal.2020, 41, 603-649.
3. HabibG., Torbicki A. *The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension*. Eur Respir Rev., 2010; 19: 118, 288–299
4. Wolde M, Seohne M.,et al. *Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism*. Arch Intern Med. 2004;164:1685-1689
5. Bickdeli B., Lobo J., Jiménez D. et al. *Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry*. JAHA, 2018;7:142-152.
6. Matei R., Manițiu I. *Rolul investigațiilor imagistice în managementul tromboembolismului pulmonar*. Acta Medica Transilvanică, 2013, II, 4,154-156.
7. Lyhne M., Kabrhel C., Giordano N., Andersen A., Nielsen-Kudsk J., Zheng H., Dudzinski D. *The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2020, 22, 3, 285–294.
8. Corciovă F., Arsenescu – Georgescu C. *Evaluarea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare – corelații cu parametrii hemodinamici*. Revista Societății de Medicina Interna, 2012,5; 34-39.
9. Brierre G., Blot-Souletie N., Degano B., Tetu L., Bongard V., Carrie D. *New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension*. European Journal of Echocardiography. 2010,11, 6, 516–522.
10. Meneveau N., Ider O., Seronde M, Chopard R., et al. *Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism*. European Heart Journal. 2013; 34, 693–701.
11. Guizzi M., Bandera F., Pelissero G., et al. *Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013; 305:H1373-81.

CZU: 616.12-008.46-085.276-092.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>

BENEFICIUL TRATAMENTULUI ANTIINFLAMATOR PRIN IL-10 DOVEDIT ÎN MODELE EXPERIMENTALE DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

¹POPOVICI Mihail, prof. univ., dr. hab. șt. med., academician al AȘM,¹MUNTEANU Mihaela, doctorand,¹POPOVICI Ion, dr. hab. șt. med., prof. cercetător,¹IVANOV Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercetător,¹CIOBANU Lucia, dr. hab. șt. med., conf. cercetător,¹MORARU Ion, dr. șt. med., conf. cercetător,²ROTARU Victoria, dr. șt. med., conf. univ.,²TACU Lilia, asistent univ.,²TODIRAȘ Mihail, dr. hab. șt. med., conf. univ.,²COBET Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹IMSP Institutul de cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*e-mail: popovicim@gmail.com*

Rezumat

Scop. Estimarea *in vitro* a efectelor IL-10 în diverse modele experimentale de insuficiență cardiacă.**Material si metode.** Insuficiența cardiacă (IC) a fost indusă la șobolani prin administrarea i/p a Dx în doză cumulată de 16 mg/kg sau prin administrarea de izoproterenol (i/p 2 ori la distanța de 24 ore) în doză de 150 mg/kg. IL-10 a fost administrată i/p zilnic timp de 7 zile după modelarea IC în doză unică de 50 mkg/kg. Efectele funcționale au fost testate utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat în condiții de efort hemodinamic și neuroendocrin.**Rezultate.** IL-10 a îmbunătățit în ambele modele HF la cote similare capacitatea inimii privind adaptarea la efort prin volum și rezistență, cel mai important efect în acest context fiind creșterea vitezei de relaxare și contracție izovolumică a cordului cu până la 19%. De remarcat că, IL-10 a condus la apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, reviriment asociată cu creșterea debitului cardiac. De asemenea, IL-10 a crescut toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie, fapt atestat prin reducerea semnificativă a presiunii telediastolice a ventriculului stâng. Totodată, IL-10 a crescut rezerva funcțională coronariană inerentă acțiunii acetilcolinei, iar fluxul coronarian a crescut cu 25-33% în stimularea parasimpatică.**Concluzie.** IL-10 îmbunătățește în mod analog performanțele funcționale ale inimii în diferite modele de insuficiență cardiacă experimentală în timpul eforturilor hemodinamice și neuroendocrine, subliniind faptul că inflamația este un factor patogen important al IC, indiferent de tipul leziunii miocardice.**Cuvinte cheie:** insuficiență cardiacă, IL-10, model de perfuzie a cordului izolat, beneficiu funcțional.**Резюме.** Доказанный положительный функциональный эффект ИЛ-10 в различных экспериментальных моделях сердечной недостаточности**Цель.** Определение *in vitro* эффектов ИЛ-10 на различных экспериментальных моделях сердечной недостаточности.**Материал и методы.** Сердечную недостаточность (СН) индуцировали у крыс введением Dx в кумулятивной дозе 16 мг/кг, либо двукратным введением изопроterenола в дозе 150 мг/кг в течение 48 часов. ИЛ-10 вводили в/б ежедневно в течение 7 дней после моделирования СН в разовой дозе 50 мкг/кг. Функциональные эффекты оценивали с использованием модели перфузируемого изолированного сердца, в условиях различных гемодинамических и нейроэндокринных нагрузках.**Результаты.** ИЛ-10 улучшил в обеих моделях СН способность сердца к адаптации в условиях нагрузки объемом и сопротивлением, наиболее важный эффект, выразившийся в увеличении скорости изоволюмической расслабления и сокращения миокарда до 19%. Примечательно, что действие ИЛ-10 способствовало появлению положительного инотропного эффекта сердца на действие ЭТ-1, что сочеталось с повышением минутного сердечного объема. Также, ИЛ-10 увеличил толерантность миокарда к действию ишемии и реперфузии, что сопровождалось достоверным снижением конечного диастолического давления левого желудочка. Кроме этого, ИЛ-10 увеличил коронарный функциональный резерв при стимуляции сердца ацетилхолином, что характеризовалось повышением коронарного потока на 25-33%.**Вывод.** ИЛ-10 достоверно улучшил функциональные показатели сердца в различных моделях экспериментальной сердечной недостаточности в условиях гемодинамических и нейроэндокринных нагрузках, что свидетельствует о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором СН независимо от вида повреждения миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ИЛ-10, модель перфузии изолированного сердца, положительный функциональный эффект.

Summary. The benefit of antiinflammation treatment via IL-10 in diverse experimental models of heart failure

Aim. The in vitro estimation of IL-10 effects in diverse experimental models of heart failure (HF).

Material and methods. HF was induced in rats either by Dx administration in cumulative dose of 16 mg/kg or by isoproterenol administration twice in dose of 150 mg/kg. IL-10 was i/p administration daily during 7 days after HF modeling in single dose of 50 mkg/kg. Functional effects were assayed using perfused isolated heart exposed to hemodynamic and neuroendocrine efforts.

Results. IL-10 improved in a similar manner in both HF models capacity of the heart regarding its adaptation to effort by volume and resistance, the most important tool being increasing of isovolumic relaxation and contraction velocity by up to 19%. Noteworthy, IL-10 led to appearance of positive inotropic effect on ET-1 action associated with cardiac output enhancement. Likewise, IL-10 augmented myocardium tolerance to ischemia and reperfusion action according to significant lesser levels of the left ventricle end diastolic pressure. Finally, IL-10 increased coronary functional reserve inherent to acetylcholine action, and coronary flow raised by 25-33% during parasympathetic stimulation.

Conclusion. IL-10 notably improves analogically the functional performances of the heart in various models of experimental heart failure during hemodynamic and neuroendocrine efforts, underlying that inflammation is an important pathogenic factor of HF regardless of myocardial injury kind.

Key-words: heart failure, IL-10, model of isolated heart perfusion, functional benefit.

Introducere

Conceptul fiziopatologic al conexiunii inflamației și insuficienței cardiace (IC) de oricare origine este continuu consolidat prin rezultatele numeroaselor cercetări clinice și fundamentale, iar nivelul de expresie a markerilor proinflamatori în miocard și conținutul lor seric se corelează autentic cu severitatea IC (1,2,3). Mediatorii inflamației influențează notabil remodelarea miocardului și matricei extracelulare (MEC), periclitează endoteliul vascular periferic și coronarian, induc moartea celulară prin apoptoză și piroptoză, manifestă efect cardiodepresiv direct, activează stresul oxidativ, stimulează proliferarea și migrarea celulară, etc. (4,5,6). Acțiunea cardiotoxică a diferitor noxe, inclusiv a remediilor farmacologie (eg, antracicliline) este indispensabilă de inflamație, vizată drept o pârgă de declanșare și suport sustenabil al evoluției IC. O simfonie deosebită între inflamație și IC este decelată în infarctul miocardic acut, când paternele molecule derivate de celulele lezate ireversibil stimulează prin intermediul factorului nuclear kappaB (NF-kappaB) genele programului proinflamator al diferitor celule cardiace, rezultând în expresia citokinelor proinflamatoare, cum ar fi interleukinele (IL) 1,6,8,17,18), factorul de necroză a tumorii α (TNF α), proteina chemoattractantă a monocitelor (MCP-1) și alte chemokine, factorii de creștere, etc. Important de menționat în acest context caracterul reciproc al legăturii dintre inflamație și IC, întrucât ultima prin diferite mecanisme (eg, ischemia, hipoxia, activarea neuroendocrină, expresia proteinkinazelor intracelulare, etc) susține răspunsul inflamator și facilitează diseminarea acestuia la noima instalării inflamației cronice sau sistemice.

Sub acest aspect abordarea tentativelor de a atenua inflamația în scopul ameliorării evoluției IC este

inteligibilă și conceptual justificată. Cu toate acestea, încercările de a obține un reviriment cardiac concludent la pacienții cu IC prin tratamentul anticitokinic realizat prin administrarea antagoniștilor IL-1, IL-6, TNF α reprezentați de anticorpi monoclonali specifici sau a blocantelor receptorilor lor (eg, Canakinumab, Tocilizumab, Infliximab, Etanercept, etc.) nu s-au soldat cu rezultate încurajatoare și de perspectivă.

Orchestrarea inflamației la nivelul ADN-ului se efectuează prin echilibrul activității genelor pro- și antiinflamatoare, iar la nivelul extracelular prin raportul citokinelor pro- și antiinflamatoare în contextul acțiunii lor paracrine și endocrine. Una din citokinele antiinflamatoare importante este IL-10, sursele celulare de bază fiind macrofagele M2, limfocitele CD4 și CD8, limfocitele B, celulele dendritice, mastocitele, etc. (7,8). Efectele principale ale IL-10, catalogate ca imunosupresive și antiinflamatoare, sunt următoarele (7,8):

- Inhibiția limfocitelor Th1 și, respectiv, a expresiei citokinelor proinflamatoare iminente.
- Inhibiția producției IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 și TNF α cauzată de reducerea expresiei NF-kappaB.
- Stimularea expresiei citokinelor antiinflamatoare, cum ar fi TGF-1 β (factorul de transformare a creșterii), IL-4, IL-27 și IL-33.
- Reducerea expresiei complexului major de histocompatibilitate II și a moleculelor co-stimulatoare B7.1/B7.2. (sau CD80/CD86) inerente.
- Reducerea expresiei ligandului și a receptorului CD40, fapt ce se impune prin efect peiorativ asupra stimulării limfocitelor B de către limfocitele Th2.
- Reducerea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară și a MCP-1, datorită căreia este limitată infiltrarea țesuturilor diferitor organe cu monocite, care se vor transforma în macrofage.

Analogic unor citokine, IL-10 demonstrează efecte pleiotrope dispensabile de cele conectate la răspunsul imunoinflamator, care pot fi o bornă însemnată în fiziologia și fiziopatologia sistemului cardiovascular, așa ca (9,10):

- echilibrarea producției de colagen de către fibroblastele miocardului pe seama inhibiției metaloproteinazelor MEC, limitând astfel creșterea matricei pe contul fibrozei reactive sau interstițiale;

- atenuarea declinului oxidului nitric (NO) prin efectul său benefic asupra expresiei nitric oxid sintazei endoteliale (NOS);

- fosforilarea moleculelor citozolice de transcripție prin activarea receptorilor specifici JAK (kinazele tirozinei Janus), fapt ce facilitează controlul fenotipului contractil al cardiomiocitelor și al miocitelor netede coronariene;

- atenuarea apoptozei cardiomiocitelor prin inhibiția expresiei TNF α , etc.

Per ansamblu, efectele evidențiate au o premoniție concludentă asupra plauzibilității beneficiului IL-10 exogene în tratamentul IC. Cercetările fundamentale, care trebuie să fie în acest context vectorul ostial sunt limitate, iar experiența aplicării IL-10 în medicina internă este trădată în literatura de specialitate doar de câteva surse ce se referă la bolile autoimune (eg, artrita reumatoidă, psoriazisul), cancerul, boala cronică Crohn (11,12,13).

Scopul cercetării

Evaluarea in vitro a efectului IL-10 asupra funcției cordului în modele experimentale de insuficiență cardiacă.

Material și metode

Două modele de insuficiență cardiacă au fost produse la șobolanii albi de laborator prin: (1) administrarea doxorubicinei (Dx) în doză cumulativă de 16 mg/kg pe o perioadă de 2 săptămâni și (2) prin administrarea izoproterenolului în 2 prize la distanța de 24 ore în doză de 150 mg/kg – modelul de IM experimental (IME).

IL-10 a fost administrată i/p zilnic timp de 7 zile după 24 ore de la ultima injecție a Dx sau izoproterenolului în doză de priză, 50 mg/kg. Evaluarea funcțională s-a realizat pe modelul de cord izolat perfuzat în regim izovolumic (Langendorff) sau de lucru exterior (Neely-Rovetto) cu soluția Krebs (14,15).

Algoritmul de apreciere a efectului IL-10 asupra cordului izolat a inclus estimarea indicilor funcției de pompă a ventriculului stâng (VS), relaxării diastolice și capacității contractile în efort hemodinamic (cu volum și rezistență), neuroendocrin (funcția inotropă a cordului) la acțiunea endotelinei-1 (ET-1) și norepinefrinei (NE), precum și în impactul ischemie-reperfuzie. Efectul IL-10 asupra fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu s-a apreciat conform determinării rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei.

Materialul cifric a fost calculat ca medie și eroarea medie standard ($M \pm m$) în programul Microsoft Excel 2017, cu determinarea ulterioară a valorii p la confruntarea indicilor parametrici (discrepanța semnificativă s-a notat când $p < 0,05$).

Rezultate

Efectul IL-10, administrată la șobolanii cu modelul de IME, asupra capacității cordului de adaptare la efort cu volum rezistență este reflectat în Tabelul 1.

Tabelul 1

Valoarea indicilor funcționali ai VS în efortul cu volum și rezistență

Indice	Lot	Efort		
		Volum minimal	Volum maximal	Rezistență
JA, ml/min	Martor	5,7 $\pm$ 0,45	29,6 $\pm$ 2,8	16,8 $\pm$ 1,7
	IME	2,3 $\pm$ 0,22	18,2 $\pm$ 2,1	7,3 $\pm$ 0,7
	IME+IL-10	3,7 $\pm$ 0,25* $p < 0,05$	30,8 $\pm$ 2,6* $p < 0,05$	12,9 $\pm$ 1,1* $p < 0,05$
DC, ml/min	Martor	16,2 $\pm$ 1,4	52,6 $\pm$ 4,3	29,4 $\pm$ 3,1
	IME	9,6 $\pm$ 0,85	35,4 $\pm$ 2,9	15,8 $\pm$ 1,6
	IME+IL-10	12,6 $\pm$ 1,1* $p < 0,05$	43,5 $\pm$ 3,9* $p < 0,05$	24,1 $\pm$ 2,4* $p < 0,05$
+dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	8206 $\pm$ 172	8982 $\pm$ 232	8242 $\pm$ 227
	IME	6124 $\pm$ 167	7026 $\pm$ 215	5665 $\pm$ 226
	IME+IL-10	6415 $\pm$ 193* $p < 0,05$	7512 $\pm$ 231* $p < 0,05$	7453 $\pm$ 222* $p < 0,05$
-dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	6387 $\pm$ 163	7784 $\pm$ 211	7196 $\pm$ 219
	IME	4836 $\pm$ 147	5834 $\pm$ 176	5123 $\pm$ 164
	IME+IL-10	5825 $\pm$ 158* $p < 0,05$	6905 $\pm$ 177* $p < 0,05$	6316 $\pm$ 173* $p < 0,05$

Legendă: * semnificativ vs martor ($p < 0,05$); p- valoarea semnificației vs indicele IME

Este remarcabilă în contextul aprecierii eficienței IL-10 asupra evoluției IC în IME majorarea semnificativă a indicilor funcției pompă de bază, jetul aortic (JA) și debitul cardiac (DC), în efortul cu volum minimal (5 cm col.H₂O), volum maximal (25 cm col.H₂O) și cu rezistență (presiunea în estuarul aortei – 110 cm col. H₂O). Astfel, cea mai concludentă creștere a acestor indici față de lotul IME s-a constatat în efortul cu rezistență: 47,5% și 72,6%, respectiv pentru DC și JA, deși rămân veritabil subiacent valorii martor. Ameliorarea funcției pompă a VS în efortul cu rezistență s-a asociat cu creșterea semnificativă a vitezei maxime de relaxare și contracție izovolumică a cordului: cu 32%. Prin acest reviriment se confirmă 2 postulate:

1. Fazele de relaxare și contracție izovolumică au o conotație patogenică însemnată în vederea perturbării reglării homeometrice a cordului, iar indicii $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$ pot fi predictorii veritabili ai exacerbării evoluției insuficienței cardiace post-infarct.

2. Ameliorarea relaxării și contracției izovolumice a cordului trebuie să fie o țintă a terapiei aplicată în perioada post-infarct.

În efortul cu volum de umplere redus, care este o sarcină grea pentru un cord cu relaxarea diastolică compromisă, acțiunea IL-10 a determinat creșterea JA și DC cu 48,1% și, respectiv, 28,4%. Ameliorarea funcției pompă a avut la bază creșterea semnificativă a valorii $-dP/dT_{max}$ cu 20%.

În efort cu volum maxim de umplere valoarea indicelui $-dP/dT_{max}$ a crescut cu 19%, fapt ce s-a asociat cu ameliorarea relației lungime-forță, manifestată prin majorarea JA și DC cu 70% și, respectiv, 23%.

Un aspect important privind acțiunea IL-10 asupra evoluției IC în IME se anunță creșterea toleranței miocardului la acțiunea ischemiei și reperfuziei, estimată prin valoarea presiunii telediastolice a VS (PTDVS) la diferite perioade (Tabelul 2).

Tabelul 2

Efectul IL-10 asupra presiunii telediastolice (mm Hg) a VS în ischemie și reperfuzie

Lot	Inițial	Ischemie (30 min)	Reperfuzie (45 min)
Martor (n=8)	14,16±1,1	41,5±4,2	16,4±1,5
IME (n=8)	14,21±1,2	73,9±6,7	38,3±3,5
IME + IL-10 (n=8)	14,20±1,2	55,3±5,5* -24,1% p<0,05	27,6±3,1* -25,7% p<0,05

Legendă: % - deviațiile relative vs indicele IME; p - valoarea semnificației vs martor; * - semnificativ vs IME (p<0,05).

Astfel, valoarea PTDVS s-a redus la sfârșitul ischemiei și perioadei de reperfuzie cu 24,1% și, respectiv, 25,7% comparativ cu indicii apreciați în IME.

Îmbunătățirea sub acțiunea IL-10 a rezistenței miocardului la acțiunea ischemie-reperfuzie, care impune eliberarea ET-1 din endotelioцитe și stocările miocardice s-a asociat cu apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea oligopeptidei (Tabelul 3).

Tabelul 3

Efectul ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni ET-1 (10 ⁻⁶ M)
PSVS, mm Hg	Martor	144,7±9,7	170,3±10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6±9,4	91,7±9,2 -4,1% vs inițial
	IME + IL-10	120,8±10,6	133,8±10,2 +11% vs inițial p<0,05 vs IME
DC, ml/min	Martor	38,2±3,4	44,6±4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8±2,6	25,2±2,7 -12,5% vs inițial
	IME + IL-10	33,2±2,7	36,9±2,7 +12% vs inițial p<0,05 vs IME

Inotropismul miocardic negativ la acțiunea ET-1 acompaniat de declinul DC în vârful stimulării cordului este un mecanism patogenetic important și un predictor de valoare al insuficienței cardiace. IL-10 a anihilat răspunsul negativ inotrop al cordului și a condus la elevarea presiunii sistolice a VS (PSVS) cu 11%, fapt ce a rezultat în majorarea DC cu 11%. Drept urmare, diferența dintre PSVS și DC în lotul IME+IL-10 față de indicii respectivi din lotul IME a fost mai mare în cadrul stimulării cordului cu ET-1 comparativ cu nivelul bazal.

O altă fațetă a efectului IL-10 este evidențiată în aprecierea ratei modificării fluxului coronarian (FC) al cordului izolat izovolumic la acțiunea ET-1 și Ach (Tabelul 4).

Tabelul 4

Rata modificării FC (%) la acțiunea ET-1 și Ach

Lot	Stimulare	
	ET-1 (10 ⁻⁶ M)	Ach (10 ⁻⁶ M)
Martor	-14,4±1,4	+35,6±3,4
IME	-20,8±2,1	+21,2±2,2
IME + IL-10	-16,8±1,4* (p<0,05)	+28,3±2,5* (p<0,05)

Legendă: * - semnificativ vs martor (p<0,05); p - valoarea semnificației vs IME.

Astfel, tratamentul antiinflamator a condus la creșterea rezervei funcționale coronariene cu 33,5% la acțiunea Ach. Acest beneficiu iminent fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu s-a asociat cu reducerea semnificativă a declinului relativ al FC la acțiunea ET-1 cu 19,23%.

Evaluarea modelului de IC reprodus prin acțiunea cardiotoxică a Dx a decantat 2 entități importante:

1. Modificarea indicilor funcționali ai cordului izolat și caracterul răspunsului lui la suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine este similar IME, deși în plan patogenetic impactul Dx are distincții notabile.

2. IL-10 a ameliorat performanțele cordului izolat în manieră similară IC ce derivă din infarctul miocardic. Prin urmare, inflamația este un factor patogenetic comun ambelor modele de IC, iar beneficiul atenuării ei prin administrarea IL-10 demonstrează în acest context valoarea reală a acestui factor patogenetic.

Astfel, în efortul cel mai incisiv pentru cord determinat de volumul minimal de umplere a VS, IL-10 a condus la creșterea cu 94% a DC, fapt ce s-a corelat cu majorarea semnificativă a valorii -dP/dT max cu 28%.

Tabelul 5.

Indicii funcționali ai cordului izolat la umplerea minimă a VS

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+IL-10 (n=9)
Jetul aortic, ml/min	5,7±0,3	1,6±0,1 p1<0,001	3,1±0,3 p1<0,05 p2<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	7966±188	5356±149 p1<0,05	6844±166 p1<0,05 P2<0,05

Notă: p1 – semnificativ (p<0,05) vs martor; p2 – semnificativ (p<0,05) vs Dx.

Creșterea presiunii în estuarul aortei de la 80 până al 110 cm col.H₂O a agravat la un grad mai sever funcția cordului în modelul Dx comparativ cu lotul martor. IL-10 a ameliorat semnificativ indicii funcției de pompă și parametrii contractilității VS (Tabelul 6).

Tabelul 6

Indicii funcționali ai cordului izolat în efort cu rezistență

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+IL-10 (n=9)
Jetul aortic, ml/min	15,4±1,1	7,5±0,4 p1<0,01	10,9±0,7 p1<0,05 p2<0,05
Debitul cardiac ml/min	29,2±2,4	16,3±1,2 p1<0,01	22,1±1,8 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	176,4±11,3	126,3±11,5 p1<0,05	147,1±11,3 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolei izotonice a VS, mm Hg	96,4±7,3	36,3±0,22 p1<0,01	56,3±0,45 p1<0,05 p2<0,05
+dP/dT max, mm Hg/sec	9887±276	6835±173 p1<0,05	7829±217 p1<0,05 p2<0,05

Notă: p1 – semnificativ (p<0,05) vs martor; p2 – semnificativ (p<0,05) vs Dx

Valoarea JA și DC a crescut cu 46% și, respectiv, 36%. Acest beneficiu s-a constatat pe fondalul elevării PSVS cu 16% și majorării valorii vitezei contracției izovolumice a cordului (+dP/dT max) cu 14%.

Acțiunea IL-10 s-a impus prin valori semnificativ mai mici ale PTDVS la diferite perioade estimative ale impactului ischemie-reperfuzie (tabelul 7).

Important de menționat că restabilirea PSVS pe perioada reperfuziei, un indiciu notabil al anduranței miocardului la impactul ischemic este ameliorată sub acțiunea IL-10 (Tabelul 8).

Astfel, la finele reperfuziei (min 45) valoarea PSVS este cu 34% mai mare comparativ cu indicele lotului fără tratament.

Tabelul 7

Dinamica PTDVS pe perioada ischemiei și reperfuziei

Lot	Ischemie (min)				Reperfuzie (min)			
	5	10	20	30	5	10	30	45
Martor, (n=9)	16,3±0,8	27,2±1,7	36,2±1,9	41,7±2,3	36,3±2,5	27,9±2,3	20,7±1,8	14,9±1,1
Dx, (n=9)	21,5±1,4*	38,8±2,1*	55,6±3,6*	63,7±4,4*	58,2±4,3*	46,5±3,3*	30,6±2,5*	22,8±1,4*
Dx + IL-10, (n=9)	18,6±1,2	29,9±1,9#	44,5±2,5##	51,3±3,5##	43,9±3,2##	40,1±2,8*	22,6±1,6##	16,2±1,2#

Notă: * - semnificativ (p<0,05) vs martor; # - semnificativ (p<0,05) vs Dx

Tabelul 8

Dinamica PSVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei

Lot	Inițial (până la ischemie)	Reperfuzie (min)			
		15	25	35	45
Martor, (n=9)	139±8,6	74±6,6	92±8,2	103±7,5	125±8,4
Dx, (n=9)	96±5,9*	52±4,7*	61±5,5*	73±5,8*	81±6,3* p<0,05 vs inițial
Dx+IL-10 (n=9)	113±7,4*	61±4,6*	74±6,1*	91±5,4*#	109±7,7*#

Notă: * - semnificativ (p<0,05) vs martor; # - semnificativ (p<0,05) vs Dx

Tabelul 9

Răspunsul inotrop și cronotrop al cordului izolat la acțiunea NE și ET-1

Indice/lot	Stimularea inotropă			
	Inițial	NE (10^{-7} M)	Inițial	ET-1 (10^{-7} M)
PSVS, mm Hg				
Martor	142,8±8,3	186,8±8,5+30,8%	141,7±8,2	177,3±8,6+25,1%
Dx	105,7±6,2*	109,7±6,4*+3,8%	104,9±6,4*	95,4±6,6*-9,1%
Dx+IL-10	128,8±6,8	143,2±7,3*#+107%	127,7±6,7	140,2±8,3*#+8,9%
FCC, 1/min				
Martor	285±12	309±14+8,4%	284±11	297±15+4,6%
Dx	244±12*	272±13+11,5%	243±10*	250±16*+2,9%
Dx+IL-10	265±12	279±13+5,3%	264±12	278±13+4,4%
Debit cardiac, ml/min				
Martor	36,7±1,9	45,3±2,3+23,4%	36,9±1,9	42,7±2,2+15,7%
Dx	22,7±1,3*	26,3±1,4*+15,9%	23,6±1,3*	21,5±1,5*-8%
Dx+IL-10	29,1±1,5*#	39,6±1,5*#+33,8%	28,7±1,6*#	34,9±1,8*#+14,6%

Notă: * - semnificativ ($p<0,05$) vs martor; # - semnificativ ($p<0,05$) vs Dx; ±% - devierea relativă a indicelui față de valoarea lui inițială

Tabelul 10

Valoarea fluxului coronarian și a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei

Lot	Indice	Acetilcolină (M)		
		10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
Martor, (n=9)	FC, ml/min	14,9±0,9	16,5±0,9	17,3±1,0
	RFC, %	11,19±0,8	23,13±1,58	29,1±1,82
Dx, (n=9)	FC, ml/min	13,2±0,8	14,2±0,8	14,8±0,9*
	RFC, %	3,94±0,14*	11,81±0,9*	16,54±1,34*
Dx+ IL-10 (n=9)	FC, ml/min	14,8±0,8	15,9±0,9	17,1±1,2
	RFC, %	9,11±0,8*#	19,67±1,2*#	21,88±1,6*#

Notă: * - semnificativ ($p<0,05$) vs martor; # - semnificativ ($p<0,05$) vs Dx

Analogic evoluției IC determinată de IME cardiotoxicitatea Dx s-a manifestat prin răspuns inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1, deși la stimularea simpatică prin NE răspunsul inotrop a fost pozitiv (Tabelul 9).

IL-10 a condus la apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, dată fiind elevarea PSVS cu 8,9%, fapt ce a determinat și creșterea debitului cardiac în vârful stimulării cu 14,6%. Remarcabil, că IL-10 a amplificat și efectul inotrop inerent acțiunii NE, incrementul PSVS fiind în vârful stimulării simpatice a cordului aproape de 3 ori mai mare.

Beneficiul IL-10 exercitat asupra perfuziei coronariene s-a impus prin creșterea semnificativă a rezervei funcționale coronariene (RFC) la acțiunea Ach (Tabelul 10).

La acțiunea Ach în concentrația maximă (10^{-5} M) RFC a crescut cu 33%, iar valoarea absolută a FC a demonstrat un decalaj de 15,5% comparativ cu indicele din lotul IC fără tratament. Totuși, RFC rămâne semnificativ subiacent valorii martor cu 24,8% la această concentrație a Ach.

Discuții

În acest studiu fundamental în premieră a fost evaluat efectul IL-10 asupra performanțelor funcționale ale cordului în 2 paterne de IC reproducă la șobolani prin IME izoproterenolic sau impactul cardiotoxic al Dx. Estimarea eficienței tratamentului antiinflamator s-a realizat utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat în condiții de efort hemodinamic prin modificarea presiunii de umplere a VS sau a presiunii în estuarul aortei, de acțiune a ischemiei și reperfuziei, precum și de stimulare cu Ach, ET-1 și NE.

Remarcabil, că deși mecanismele de afectarea a miocardului sunt distincte, evoluția IC în plan fiziopatologic a excelat în ambele modele prin particularități similare, cum ar fi:

- afectarea reglării homeometrice a cordului în efort cu rezistență determinată de limitarea creșterii vitezei contracției izovolumice;
- afectarea reglării heterometrice a cordului în efort cu volum determinată de limitarea creșterii vitezei relaxării izovolumice;
- diminuarea rezistenței miocardului la acțiunea ischemiei-reperfuziei;

- efectul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1;

- periclitarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu, manifestată prin reducerea RFC la acțiunea Ach.

Semnificația fiziopatologică a acestor mecanisme constă în faptul că exercițiul lor cumulativ reprezintă o pârgă de agravare a IC în diferite suprasolicitări dispensabil de caracterul remodelării miocardului.

Administrarea i/p zilnică a IL-10 după reproducerea IC în ambele modele de injurie a miocardului pe o perioadă de 7 zile în doza de priză de 50 mkg/kg a ameliorat concludent adaptarea cordului izolat la eforturile impuse, fapt ce evidențiază inflamația drept un mecanism comun de susținere a IC. Cele mai importante dovezi ale beneficiului IL-10 decelate sunt: (i) apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, (ii) majorarea valorii indicilor fazelor izovolumice a cordului (ie, $+dP/dT_{max}$ și $-dP/dT_{max}$), precum și (iii) creșterea rezistenței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie pe fondalul potențării coronarodilatării parasimpatice.

Exegeza mecanismelor acțiunii detrimentale a inflamației asupra funcției cardiace în contextul declanșării și evoluției IC înaintea plauzibilității mai multor aranjamente.

1. Atenuarea factorului principal al inflamației, $TNF\alpha$, care posedă efect cardiodepresiv, stimulează creșterea MEC, activează stresul oxidativ și induce apoptoza cardiomiocitelor. IL-10 reduce expresia $TNF\alpha$ nu numai prin mecanismul de inhibiție a NF-kappaB, dar și datorită creșterii nivelului receptorului solubil al $TNF\alpha$ (16). În studiile noastre anterioare s-a demonstrat că la pacienții cu STEMI niveluri circulante elevate ale acestei citokine sunt atestate pe perioada remodelării miocardului, iar inhibiția $TNF\alpha$ prin administrarea anticorpului monoclonal specific a ameliorat în plan funcțional cardiotoxicitatea Dx (17,18). Inhibiția acțiunii $TNF\alpha$ s-a decelat de asemenea ca o precondiționare benefică de creștere a toleranței miocardului alterat în impactul diabetogen la acțiunea sindromului ischemie-reperfuzie (19). Miocardul alterat prin diferite acțiuni cardiotoxice exprimă $TNF\alpha$ în proporție directă cu severitatea injuriei.

2. Ameliorarea remodelării matricei extracelulare cauzată de inhibiția MMP-9 prin mecanismul de activare a factorului citozolic de transcripție, STAT3, fenomen în deosebi important în remodelarea miocardului după infarct (20). Mai mult, IL-10 influențează procesul de repolarizare a macrofagelor, determinând creșterea populației de macrofage antiinflamatoare, M2.

3. Atenuarea activării NF-kappaB sub acțiunea factorilor neuroendocrini, nivelul cărora elevează co-relativ severității IC, fapt ce rezultă în expresia limitată

a genelor proinflamatoare, precum și a genelor ce controlează hipertrofia și fibroza miocardului, inclusiv la acțiunea Ang II și a izoproterenolului (21). K. Verma et al (2012) au demonstrat la această noimă că acțiunea IL-10 ameliorează remodelarea miocardului în modelul murin de IC indusă prin efort cu rezistență (22).

4. IL-10 crește perfuzia miocardului grație stimulării expresiei NOSe și prevenirii neutralizării premature a NO în reacția acestuia cu anionul superoxid, ce rezultă în formarea peroxinitritului ($ONOO\cdot$), un radical liber de azot cardiotoxic. Totodată, beneficiul IL-10 asupra endoteliului vascular este și rezultatul limitării inflamației intimei, precum și stimulării procesului de reendotelizare sub acțiunea celulelor progenitoare endoteliale derivate de măduva oaselor (23).

5. IL-10 ameliorează consecințele epizoadelor de ischemie a miocardului, cum ar fi fenomenele „low-reflow” și „no-reflow”, care influențează în mod direct calitatea miocardului siderat și hibernat. Acest efect este un mecanism de ameliorare a evoluției post-infarct a cordului, demonstrat și de alți cercetători care au constatat similar datelor noastre beneficiul IL-10 manifestat prin creșterea valorii $+dP/dT_{max}$ și reducerea PTDVS consecventă ameliorării relaxării diastolice (25).

Așadar, cercetarea realizată aduce la apel o conotație valoroasă la problema conexiunii inflamației și IC, care se proiectează pe dovezi experimentale infailibile privind posibilitatea ameliorării IC prin tratamentul antiinflamator cu IL-10.

Concluzii

1. Atenuarea inflamației prin intermediul IL-10 a ameliorat la cote similare capacitatea cordului izolat de adaptare la efort hemodinamic și neuroendocrin în 2 modele experimentale distincte de insuficiență cardiacă, fapt ce indică că inflamația este un factor patogenetic concludent de declanșare și un suport de susținere a IC indiferent de originea injuriei miocardului.

2. Beneficiile funcționale principale ale IL-10 se impun prin creșterea semnificativă cu până la 19% a vitezei contracției și relaxării izovolumice a cordului, apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, precum și augmentarea duranței miocardului la acțiunea ischemiei și reperfuziei pe fondalul majorării coronarodilatării iminente acțiunii Ach.

Bibliografie

1. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S. D., Mann D. L. *Reappraising the role of inflammation in heart failure*. Nat. Rev. Cardiol., 2020; 17:269–285. doi:10.1038/s41569-019-0315-x.
2. Baumeister L., Schwarzl M., Warnke S., et al. *Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure*. Basic Res. Cardiol., 2019; 114(3), 19. doi:10.1007/s00395-019-0722-5.

3. Anzai T. *Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling*. Circ J, 2018; 82(3):629-635. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0063.
4. Thackeray JT., Hupe HC., Wang Y. et al. *Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction*. Journal of Am. Coll. of Cardiology, 2018; 17 71(3): 263-275.
5. Schirone L., Forte M., Palmerio S. et al. *A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/3920195>.
6. Glasenapp A., Derlin K., Wang Y. et al. *Multimodality Imaging of Inflammation and Ventricular Remodeling in Pressure-Overload Heart Failure*. Journal of Nuclear Medicine, 2020; 61(4):590-596. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.232488>.
7. Hedrich CM., Bream JH. *Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease*. Immunol Res, 2010; 47(1-3):185-206. doi: [10.1007/s12026-009-8150-5](https://doi.org/10.1007/s12026-009-8150-5).
8. Minshawi F., Lanvermann S., McKenzie E. et al. *The Generation of an Engineered Interleukin-10 Protein With Improved Stability and Biological Function*. Front. Immunol. 2020; 11:1794. doi: 10.3389/fimmu.01794.
9. Dhingra S., Sharma A., Arora J. et al. *IL-10 attenuates TNF α -induced NF- κ B pathway activation and cardiomyocyte apoptosis*. Cardiovasc. Res., 2009; 82(1), 59–66. doi:10.1093/cvr/cvp040.
10. Stafford N., Assrafally F., Prehar S. et al. *Signaling via the Interleukin-10 Receptor Attenuates Cardiac Hypertrophy in Mice During Pressure Overload, but not Isoproterenol Infusion*. Front. Pharmacol. 2020; 11:559220. doi: 10.3389/fphar.559220.
11. Saraiva M., Viera P., Garra A. *Cytokines focus biology and therapeutic potential of IL-10*. J.Exp. Med., 2019; 217(1) <https://doi.org/10.1084/jem.418111J>.
12. McInnes I.B., Illei G.G., Danning C.H. et al. *IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis*. J. Immunol., 2001; 167:4075–4082.
13. Schreiber S., Fedorak RN., Nielsen OH. et al. *Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn disease*. Gastroenterology, 2000; 119:1461-1472. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20196>.
14. Langendorff O. *Untersuchungen am unverlebenden augetierherzev*. Pflugers Arch. 1985; vol. 61, p. 291-320.
15. Neely J., Rovetto M. *Techniques for perfusing isolated rat heart*. Methods Enzymol. 1975; vol. 39, p. 43-60.
16. Fioranelli M., Grazia RM. *Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL-10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm*. J Integr Cardiol, 2014; 1(1); 2-6. Doi: 10.15761/JIC.1000102
17. Иванов М. В., Попович М. И., Чебану Л. М., Иванов В. М., Попович И. М., Кобец В. А. *Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.
18. Ivanov M., Tacu L., Todiraș M., Cobeț V. *Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019; vol.1 (61), 208-212.
19. Cobet V., Ivanov, M., Tacu, L., et al. *The TNF- α and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure*. In: European Journal of Heart Failure. 2015; vol.17 (Suppl. S1), p.238 (IF 5,135).
20. Krishnamurthy P., Rajasingh J., Lambers E., Qin G., Losordo DW., Kishore R. *IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR*. Circ Res. 2009; 104: e9–18.
21. Freund C., Schmidt-Ullrich R., Baurand A., Dunger S., Schneider W., Loser P., El-Jamali A., Dietz R., Scheide-reit C., Bergmann MW. *Requirement of nuclear factor- κ B in angiotensin II- and isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in vivo*. Circulation. 2005; 111:2319–2325.
22. Verma SK., Krishnamurthy P., Barefield D et al. *Interleukin-10 Treatment Attenuates Pressure Overload–Induced Hypertrophic Remodeling and Improves Heart Function via Signal Transducers and Activators of Transcription 3–Dependent Inhibition of Nuclear Factor- κ B*. Circulation, 2012; 126:418-429. <https://doi.org/10.1161/CirculationAHA.112.112185>.
23. Wang Y., Chen Q., Zhang Z. et al. *Interleukin-10 overexpression improves the function of endothelial progenitor cells stimulated with TNF- α through the activation of the STAT3 signaling pathway*. Int J Mol Med, 2014; 35(2):471-477.
24. Xu S., Zhang J., Liu J et al. *The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases*. Int Immunopharmacology, 2021; 94:107475. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107475>.
25. Stumpf C., Seybold K., Petzi S. et al. *Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction*. Eur J Heart Fail, 2008; 10:733–739.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

CZU: 616.14-005.6/.7-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.12>**TROMBOEMBOLISMUL VENOS: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, MEDICO-SOCIALE ȘI ECONOMICE****GROSU Aurel**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul urgențe cardiace

*e-mail: grosuaa@gmail.com***Rezumat**

Tromboembolismul venos (TEV) include tromboza venelor profunde a membrelor inferioare sau pelvisului și complicația acesteia embolismul pulmonar (EP). TEV este frecvent întâlnit în practica clinică, în special la vârstnici și se asociază cu o supraviețuire redusă, costuri substanțiale pentru îngrijiri, o rată ridicată de recurență. Boală este multifactorială și implică interacțiuni între predispozițiile dobândite sau moștenite pentru tromboză. Factorii de risc majori ai trombozei venoase includ spitalizarea pentru intervenții chirurgicale sau boli acute, cancerul activ, boală neurologică cu deficiențe neurologice, traume sau fracturi, tromboză venoasă superficială și specific pentru femei - sarcină și puerperiu, contracepție orală și terapia hormonală. Deși actualmente sunt identificați factori de risc independenți pentru tromboza venoasă, predictorii ai recurențelor, sunt disponibile remedii eficiente pentru profilaxia primară și secundară, incidența TEV rămâne constantă, sau chiar este în creștere. Prezentul referat reflectă informații actuale privitor la epidemiologia tromboembolismului venos și factorilor de risc, tendințele incidenței și recurenței, supraviețuirea, costurile asistenței medicale. Acest articol face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte cheie: tromboză venoasă, embolie pulmonară, factori de risc tromboză.

Summary. Venous thromboembolism: epidemiological, medico-social and economic aspects.

Venous thromboembolism (VTE) includes thrombosis of the deep veins of the lower limbs or pelvis and its complication of pulmonary embolism (PE). VTE is common in clinical practice, especially in the elderly and is associated with low survival, substantial costs for care, a high recurrence rate. The disease is complex (multifactorial), which involves interactions between acquired or inherited predispositions for thrombosis. Major risk factors for venous thrombosis include hospitalization for surgery or acute illness, active cancer, neurological disease with neurological deficiencies, trauma or fractures, superficial and specific venous thrombosis for women - pregnancy and puerperium, oral contraception and hormone therapy. Although independent risk factors for venous thrombosis are currently identified, predictors of recurrence, effective remedies are available for primary and secondary prophylaxis, the incidence of VTE remains constant, or even increasing. This paper reflects current information on the epidemiology of venous thromboembolism and risk factors, incidence and recurrence trends, survival, healthcare costs.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, thrombosis risk factors.

Резюме. Венозная тромбоземболия: эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) включает тромбоз глубоких вен нижних конечностей или таза и его осложнение в виде тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭ широко распространена в клинической практике, особенно у пожилых людей, и связана с низкой выживаемостью, существенными затратами на лечение и высокой частотой рецидивов. Заболевание является комплексным (многофакторным), которое включает взаимодействие между приобретенными или наследственными предрасположенностями к тромбозам. Основные факторы риска венозного тромбоза включают госпитализацию по поводу хирургического вмешательства или острого заболевания, активный рак, неврологическое заболевание с неврологическими нарушениями, травмы или переломы, поверхностный и специфический венозный тромбоз у женщин - беременность и послеродовой период, оральные контрацептивы и гормональная терапия. Хотя в настоящее время определены независимые факторы риска венозного тромбоза, предикторы рецидива, доступны эффективные средства для первичной и вторичной профилактики, частота ВТЭ остается постоянной или даже увеличивается. В этом обзоре отражена текущая информация об эпидемиологии венозной тромбоземболии и факторах риска, тенденциях заболеваемости и рецидивов, выживаемости, затратах при лечении.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоземболия легочной артерии, факторы риска тромбоза.

Incidența tromboembolismul venos estimată anual în populația de origine europeană variază între 104-183 la 100.000 de persoane/anual (1-3). Aceste date sunt similare cu rata incidenței accidentului vascular cerebral (4). Ratele sunt puțin mai mari la bărbați decât la femei. Aproximativ două treimi din episoadele de TEV se manifestă prin TVP, iar o treime prin EP cu sau fără TVP. Consecințele majore ale trombozei venoase sunt decesul, recurența, sindromul post-trombotic și sângerările majore datorate anticoagulării. Tromboza venoasă influențează și calitatea vieții, în special atunci când se dezvoltă sindromul post-trombotic (5). Decesul survine în decurs de o lună de la dezvoltarea incidentului la aproximativ 6% dintre cei cu TVP și 10% dintre cei cu EP (6). Rata mortalității cauzată de EP a fost estimată la circa 30%, în studiile care au confirmat diagnosticul de EP la autopsie (7), subliniind faptul că multe EP nu sunt recunoscute clinic până la deces. Ratele mortalității sunt mai scăzute printre pacienții cu tromboză venoasă idiopatică și mai înalte printre subiecții cu tromboză asociată cancerului. Tromboza venoasă este o boală a vârstnicului. Morbiditatea crește progresiv după vârsta de 45 de ani, apropiindu-se de 5-6 la 1000 persoane anual la vârsta de 80 de ani. Incidența la subiecții sub 40 de ani este de aproximativ 1 la 10.000 anual. Într-un studiu a fost stabilit că rata evenimentelor printre indivizii cu vârsta de peste 85 de ani, pe parcursul a 8 ani, a fost de 13 ori mai mare decât la cei cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani, cu o rată absolută de 7 la 1000 persoane anual (8). Impactul TEV asupra persoanelor în vârstă pare a fi mai sever, observându-se o creștere semnificativă a incidenței EP în raport cu TVP. Respectiv și mortalitatea cauzată de tromboza venoasă la persoanele în vârstă este mai înaltă. Tromboza venoasă ar putea fi mai prost diagnosticată la anumite categorii de pacienți vârstnici debilitați, de aceea și morbiditatea în această populație pare a fi subestimată. Cauzele riscului crescute de tromboză în raport cu avansarea în vârstă nu sunt complet înțelese, dar pot fi legate de prezența crescută a altor boli predispozante la tromboză, de creșterea coagulabilității sau de combinația acestora.

Există, de asemenea, diferențe în incidența trombozei venoase diagnosticate în rândul grupurilor etnice cu rate mai reduse în Statele Unite la asiatici, insularii Pacificului și hispanici decât la caucazieni, iar unele studii au raportat o rată TEV de circa 25% mai mare printre afro-americieni (9). Se pare că indivizii de rasă negroidă au un risc crescut pentru TEV secundar și nu idiopatic, sugerând posibile diferențe în utilizarea sau eficacitatea tromboprolifaxiei (8). Există puține informații despre epidemiologia trombozei în populația țărilor africane. Diferențele etnice

observate în incidența trombozei venoase ar putea fi legate de o prevalență mai scăzută a condițiilor genetice, cum ar fi factorul V Leiden sau mutația protrombinei 20210A la non-caucazieni (10). Recent s-a demonstrat că negrozii au niveluri mai ridicate a multor markeri hemostatici cu risc de tromboză, inclusiv factorul VIII, factorul von Willebrand și D-dimerii, în comparație cu caucazienii (11). În acest studiu, participanții chinezi au avut un nivel mai scăzut al acestor factori. Motivele acestor diferențe etnice rămân până când neclare.

Date referitoare la tendințele incidenței TEV sunt limitate. Ratele de incidență pentru TEV, TVP și EP fie au rămas constante, fie au crescut între 1981 și 2000, cu o creștere substanțială a incidenței TEV înregistrată între 2001 și 2009, în special datorită unei rate crescute a EP (12). Morbiditatea TEV asociată cancerului, TEV secundar neasociat cancerului și TEV idiopatic au fost destul de constante din 1999 până în 2009. Creșterea ratelor de TEV și EP ar putea fi, cel puțin parțial, explicate prin utilizarea mai frecventă a metodelor imagistice cu rezoluție îmbunătățită, în special angiografia pulmonară prin tomografie computerizată și rezonanță magnetică (12).

Factorii de risc pentru tromboza venoasă convențional pot fi împărțiți în modificabili, tranzitorii și nemodificabili (Tabelul 1)

Tabelul 1

Factori de risc pentru tromboza venoasă

Vârstă	Imobilizare (afierea la pat, neurologic, gipsat)
Obezitate / supraponderalitate	Varice
Istoric de tromboze anterioare	Sarcina / Puerperium
Rude de primă linie cu tromboză venoasă	Terapia hormonală postmenopauză
Intervenție chirurgicală	Medicamente care modulează selectiv receptorii estrogen
Spitalizare	Contraceptive orale
Cancer	Călătorie lungă
Boala mieloproliferativă	Factori genetici care afectează echilibrul coagulării
Traumatisme/leziuni, în special la nivelul picioarelor/coloanei vertebrale	Sindromul antifosfolipidic
Infecția virală SARS-CoV-2	

Factori de risc modificabili

Obezitatea este un factor important de risc modificabil pentru tromboză, fiind definită printr-un indice de masă corporală (IMC) peste 30 kg/m². Obezitatea crește riscul de tromboză venoasă de 2 până la 3 ori la bărbați și femei (13). Riscul asociat cu obezitatea

severă (IMC peste 40 kg/m²) este și mai mare. Într-un studiu, s-a demonstrat că relația obezității cu riscul de tromboză nu a fost mediată de diferențe între nivelurile de fibrinogen, factor VIII, factor IX și D-dimeri (13). Mecanismele prin care obezitatea crește riscul trombozei nu sunt complet clare. Este posibil ca și aspectele fizice ale masei corporale crescute să fie importante, prejudiciind reîntoarcerea venoasă, dar și unele modificări ale parametrilor biochimici asociați obezității, precum hipercoagularea și inflamația ar putea fi implicate. Obezii au un risc de TEV majorat atunci când sunt expuși și altor factori de risc pentru tromboză, cum ar fi contraceptivele exogene sau hormonii postmenopauză (14). S-a demonstrat că riscul absolut de tromboză pe parcursul a cinci ani de administrare a estrogenului plus progestina la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani cu obezitate a fost de 1,5%, versus 0,5% la femeile cu greutate normală (15). Acest exemplu scoate în evidență importanța aprecierii riscurilor absolute asociate cu factorii de risc și combinațiile acestora; riscul relativ al fiecărui factor (vârstă, hormonii și obezitatea) este crescut aproximativ 2 ori, dar într-un context clinic, este necesară o evaluare a riscului absolut.

Asocierea obezității cu tromboza este deosebit de importantă, deoarece obezitatea crește dramatic la nivel mondial. Între aa.1991 și 2004 obezitatea s-a dublat în Statele Unite, cu o prevalență estimată până la 30% în unele zone geografice. Ratele obezității abdominale sunt și mai mari. Pentru a ilustra impactul acestei epidemii asupra incidenței așteptate de tromboză, M.Cushman și coaut 2007, au evaluat numărul cazurilor de tromboză, care ar putea fi atribuite obezității în perioada aa. 1990-2000 în SUA. Astfel, autorii au arătat că în 1990, au existat 18.500 de cazuri de tromboembolism venos la persoanele obeze cu vârsta cuprinsă între 45 și 64 de ani (pe baza numărului de persoane din intervalul de vârstă respectiv, prevalenței obezității de 10% în acel moment și ratei așteptate a trombozei la obezi comparativ cu normoponderali). Totodată, în a.2000 la o prevalență a obezității de 25%, s-au înregistrat 62.000 de cazuri de tromboză printre persoanele obeze cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani. Dacă prevalența obezității ar fi rămas de 10% și în 2000, s-ar fi așteptat doar 24.000 de cazuri de tromboză la persoanele obeze din această grupă de vârstă în anul respectiv. Astfel, în 2000, au existat 38.000 de cazuri de tromboză în exces printre persoanele cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani atribuite creșterii obezității (10).

Homocisteina. Numeroasele studii au arătat că hiperhomocisteinemia se asociază cu un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare inclusiv prin tromboze venoase. Creșterea homocisteinei a fost raportată în

mod constant ca un factor de risc pentru tromboza venoasă, iar nivelurile acesteia pot fi reduse prin suplimentarea cu vitamina grupei B6, B12. Legătura causală a acestei asocieri nu este cert dovedită. Singurul studiu finalizat la pacienții cu tromboză venoasă nu a arătat niciun beneficiu în prevenirea evenimentelor recurente utilizând 5 mg acid folic, 50 mg piridoxină și 0,4 mg cianocobalamină, comparativ cu placebo, administrat zilnic la 701 pacienți cu tromboză venoasă idiopatică anterioară (16). Aproximativ jumătate din participanții la acest studiu au avut hiperhomocisteinemie, astfel încât rezultatele pot fi considerate destul de concludente în respingerea ipotezei homocisteinei. Prin urmare, rolul testării homocisteinei pare a fi limitat.

Factori de risc tranzitorii

Aceste condiții cresc riscul de tromboză, de obicei timp de câteva săptămâni după expunere. După cum sa descris mai sus, atunci când sunt prezente mai multe condiții de declanșare sau factori de risc, riscul absolut este de obicei mai mare. De exemplu, dacă un pacient ar fi internat în spital pentru pneumonie și ar avea, de asemenea, traume recente la nivelul piciorului, riscul de tromboză ar fi mai mare în general decât la un pacient fără traume recente.

Spitalizarea. Majoritatea pacienților internați au factori de risc pentru tromboza venoasă, cum ar fi imobilizarea, cancerul, infecția și intervenția chirurgicală. Până la 20% dintre pacienții admiși în serviciile cu profil medical vor avea tromboză și până la 40% dintre cei admiși la un serviciu chirurgical. Multe dintre aceste evenimente nu sunt evidente din punct de vedere clinic, dar totuși ar putea duce la probleme ulterioare, cum ar fi embolia pulmonară. Aproximativ 10% din toate decesele din spital sunt legate de embolie pulmonară, care adeseori nu a fost suspectată până la deces. Din acest motiv, este important ca majoritatea pacienților internați să fie supuși profilaxiei împotriva tromboembolismului venos (17).

Intervenții chirurgicale/traume. Riscul de tromboză legat de intervenția chirurgicală variază în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și de caracteristicile pacientului. Prezintă interes rezultatele unui studiu care au arătat că pacienții vârstnici nu au avut un risc mai mare de tromboză venoasă postoperatorie decât pacienții mai tineri pentru anumite tipuri de intervenții chirurgicale (18). Sunt recomandate terapii preventive împotriva trombozei, cu intensitatea intervenției în funcție de gradul de risc a pacientului. Metoda sau mijloacele actuale de tromboprofilaxie depind de nivelul de risc stabilit pentru pacientul spitalizat și se bazează pe cercetări și evidențe din studii clinice randomizate sau metaanalize, dar o parte exprimă opiniile experților implicați în elaborarea

ghidurilor (vezi Protocolul Clinic Național „Tromboembolismul pulmonar” 2020).

Imobilizarea crește riscul de tromboză, probabil din cauza încetării fluxului sanguin în sistemul venos. Situațiile relevante de imobilitate includ repausul îndelungat la pat, piese de ipsos pe picioare și pareza membrelor inferioare din cauza unor afecțiuni neurologice. Concluziile bazate pe cercetări ale imobilizării datorate repausului îndelungat la pat diferă, deși o durată de peste 4 zile pare a fi vulnerabilă. Alte variante de imobilizare, de exemplu după intervenții chirurgicale sau leziuni minore ar putea, de asemenea fi legate cu riscul de tromboză (10).

Cancerul. Pacienții cu cancer prezintă un risc crescut de tromboză datorită unei combinații de factori. Celulele tumorale activează coagularea, tumorile pot comprima venele care provoacă stază, în plus pacienții cu cancer sunt expuși spitalizării, intervențiilor chirurgicale și chimioterapiei, toate cresc riscul de tromboză. Într-un studiu de cohortă care a inclus 66 329 de pacienți cu cancer, incidența trombozei venoase în primele 6 luni după diagnosticarea cancerului a fost de 12,4 la 1000 (19). Aceste date ar echivala cu o rată anuală de 24,6 la 1000, semnificativ mai mare decât riscul mediu în populație. Utilizarea chimioterapiei în bolile metastatice au majorat și mai mult riscul. Terapiile hormonale au crescut riscul cu 50% la pacienții cu cancer de sân, dar nu și la pacienții cu cancer de prostată. Cancerul care implică osul, ovarele, creierul, pancreasul dar și limfoamele s-au asociat cu cea mai mare incidență a trombozei în decurs de 6 luni de la diagnosticarea procesului tumoral: 37,2, 32,6, 32,1, 22,7 și respectiv 20,0 la 1000 pacienți. Incluzând toată perioada de la diagnosticare, cancerul de os, ovare, uter, limfomul Hodgkin, sân și creier au avut cea mai mare incidență: 56,6, 45,0, 38,4, 36,0, 35,1, 32,1 la 1000 de pacienți, respectiv. Cancerul ovarelor, pancreasului, plămânului, stomacului și tumorile maligne hematologice au avut o incidență ridicată a tromboembolismului venos în anul anterior diagnosticării cancerului, subliniind rolul posibil al cancerului ocult în provocarea trombozei sau o frecvență comună a factorilor de risc pentru ambele boli (19). Datele disponibile sugerează că pacienții cu cancer purtători ai factorului V Leiden sau protrombina 20210A prezintă un risc mai mare de tromboză legată de cancer decât cei fără aceste tulburări (10). Rata înaltă absolută a trombozei venoase la pacienții cu cancer confirmă necesitatea tromboprofilaxiei, în special în situațiile de risc crescut, cum ar fi intervenția chirurgicală. În cinci studii clinice randomizate s-a demonstrat o reducere semnificativă a recurenței TEV la pacienții cu cancer la administrarea heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) comparativ cu tratamentul

convențional, fără o creștere a complicațiilor hemoragice. Astfel, HGMM pot fi considerate standardul tromboprofilaxiei la pacienții cu cancer. Anticoagulantele orale directe (endoxaban, rivaroxoban) ar putea de asemenea fi considerate o alternativă a HGMM fiind ajustate în funcție de greutate la pacienții fără cancer gastro-intestinal (3). Beneficiul anticoagulării pe termen lung pentru a preveni tromboza la pacienții cu cancer necesită studii ulterioare, având în vedere că aceștia au și riscul înalt de sângerare.

Călătoriile. Orice tip de călătorie are potențialul de a crește riscul de tromboembolism venos; durata călătoriei este un factor cheie. Călătoria cu avionul, mașina, trenul sau autobuzul timp de 4 sau mai multe ore crește riscul de aproximativ 2 ori pentru câteva săptămâni după călătorie. Riscul este mai mare atunci când sunt prezenți alți factori de risc de tromboză. Datele privind ratele absolute de tromboză cu transport aerian sunt limitate, dar includ 1,5 la un milion pentru embolia pulmonară severă în rândul celor care călătoresc mai mult de 3000 de mile și 0,39 la un milion pentru toate cazurile de embolia pulmonară (20).

Factori de risc nemodificabili

Factori genetici, În ultimii 30 de ani, au fost identificați mai mulți factori trombofilici ereditari, care se asociază cu tromboza venoasă. Aceste condiții adesea sunt denumite „tulburări trombofilice”, „trombofilii” sau „sindroame de hipercoagulare”. Majoritatea defectelor genetice trombofilice au fost înregistrate în populațiile caucaziene și mai rar sunt întâlnite în alte etnii (Tabel 2).

Tabelul 2

Factori de risc genetici pentru tromboza venoasă

Factorul V Leiden
Homozigotul factorului V Leiden
Protrombină 20210A
Deficitul de proteine C
Factorul V crescut
Deficitul de antitrombină
Factorul VIII crescut
Factorul VII crescut
Factorul IX crescut
Factorul XI ridicat
Fibrinogenul crescut
D-dimeri ridicat
Homocisteină crescută

Trombofiliile sunt legate de defecte în producerea factorilor trombofilici, care fie reduc nivelul inhibitorilor cascadei coagulării, fie cresc nivelul sau funcția factorilor de coagulare. Deficiențele anticoagulanților endogeni, antitrombinei, proteinei C și proteinei S sunt întâlnite mai rar (sub 1% din populație), dar se prezintă ca factori de risc mai puternici pentru tromboză. Tulburările care cresc nivelul sau amplifică

funcția factorilor de coagulare includ factorul V Leiden, varianta de protrombină 20210A și, eventual, creșterea factorilor procoagulanți, cum ar fi factorul VIII, factorul von Willebrand și factorii V, VII, IX și XI. Aceștia par a fi factori de risc mai slabi pentru tromboembolismul venos în general.

Circa jumătate din episoadele tromboembolice la pacienții cu defecte trombofilice ereditare se produc spontan, fără intervenția unui alt factor de risc. În alte ½ din cazuri, la defectul trombofilic se asociază circumstanțe clinice care influențează semnificativ riscul de tromboză, ca de exemplu: vârsta, imobilizarea, intervenții chirurgicale, boli acute medicale, politraumă, sarcina. De fapt, trombofilia este o stare protrombotică care poate evolua spre TEV sau tromboembolism arterial, în condițiile asocierii altor factori de risc - tranzitorii sau permanenți - pentru tromboză.

Nivelul crescut al D-dimerilor este, de asemenea, un factor de risc pentru prima tromboză venoasă la persoanele altfel sănătoase. Riscul relativ pentru tromboza venoasă al D-dimerilor în populația normală cu vârsta peste 75 ani este mai înalt de 2,5 până la 3 ori, fiind și mai mare pentru tromboza idiopatică. Unii clinicieni explică acest fenomen prin impactul combinațiilor de factori hemostatici și de mediu cunoscuți și necunoscuți care contribuie la creșterea nivelului D-dimerilor (10). Nu se cunoaște dacă evaluarea D dimerilor ar fi utilă ca un marker clinic pentru prevenirea primelor episoade de tromboză venoasă.

Noi factori de risc potențiali

Rezultatele investigațiilor raportate în ultimii ani sugerează și alți factori de risc pentru TEV. A fost evaluat nivelul activității fizice în raport cu riscul de tromboză. În studiul Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (2002) pe o populație de 21.690 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 45 și 100 de ani la momentul inițial, nu s-a găsit nicio asociere a nivelului de activitate fizică, cu riscul dezvoltării trombozei venoase (8). Cu toate acestea, alt studiu „Multiple Environmental and Genetic Assessment” (MEGA) de caz – control, care a inclus bărbați și femei cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, exercițiile fizice moderate s-au asociat cu un risc mai mic de tromboză venoasă profundă (21). Unii autori au sugerat că poziția șezândă de durată este un factor de risc pentru tromboza venoasă profundă (22), deși sunt necesare cercetări suplimentare la acest subiect. Steffen L. și coautrii (2007) au raportat date din studiul „Atherosclerosis Risks in Communities study” cu referire la factorii dietetici și riscul de tromboză pe parcursul a 12 ani (23). Dintre 14.962 de participanți, consumul a ≥ 4 porții de fructe și legume zilnic și consumul de pește o dată pe săptămână sau mai mult s-au asociat cu o incidență mai mică a incidentelor trombo-

tice venoase. Cei care consumă zilnic $> 1,5$ porții de carne roșie și procesată au avut o incidență mai mare de TEV. O asociere a aterosclerozei cu riscul de tromboză venoasă a fost sugerată de Prandoni P și coaut. (2003), care au raportat o frecvență mai mare a leziunilor aterosclerotice carotidiene în rândul pacienților cu tromboză venoasă idiopatică în antecedente (24). Aceste constatări nu au fost confirmate în studiul prospectiv LITE, care a evaluat ateroscleroza subclinică înainte de apariția trombozei venoase, raportând o asociere inversă sau nicio asociere a diferitelor măsuri de prevenție a aterosclerozei cu dezvoltarea trombozei venoase. Unele studii, dar nu toate, raportează rate mai mari de tromboză în lunile de iarnă (10).

Tromboembolismul venos în COVID-19

Incidența TEV la pacienții spitalizați cu COVID-19 pare a fi considerabil mai mare comparativ cu incidența raportată în studiile anterioare pe pacienți medicali acuți și pacienți cu afecțiuni critice, sepsis sau șoc septic. Majoritatea cazurilor de TEV s-au manifestat prin EP cu sau fără TVP concomitentă. Activarea sistemică a coagulării în asociere cu endoteliopatia pulmonară extinsă și procesul trombo-inflamator cauzat de SARS-CoV-2, toate pot cauza coagulopatie intravasculară pulmonară difuză și tromboză arterială pulmonară. Prezentarea clinică a EP adeseori se suprapune cu cea a pneumoniei COVID-19, ceea ce poate împiedica recunoașterea simptomelor EP la pacienții care au deja dispnee. Prin urmare, datele actuale ar putea subestima incidența reală EP în COVID-19, așa cum sugerează și studiile de autopsie [25]. Nouă studii au urmat protocoale standard de diagnostic pentru TEV suspectat, care au inclus teste imagistice efectuate numai în cazuri de suspiciune clinică sau creștere bruscă a nivelului D dimerilor. Deși incidența TEV părea a fi mai mică comparativ cu studiile care utilizează alte strategii de diagnostic sau eșantionare a pacienților, riscul TEV a rămas substanțial, cu o incidență medie a EP, de peste 27% la pacienții internați în unitățile de terapie intensivă. Riscul de TEV părea să rămână considerabil, în ciuda tromboprofilaxiei farmacologice [26]. În toate studiile, decizia privind intensitatea și durata anticoagulării pentru prevenirea TEV a fost lăsată la latitudinea medicilor, ce limitează orice concluzie cu privire la administrarea optimă a anticoagulării. Dozele optime de tromboprofilaxie pentru reducerea TEV fără a crește semnificativ riscul de sângerare majoră necesită a fi stabilite în studii ulterioare. Tratamentul antiinflamator ar putea fi o alternativă potențial promițătoare pentru controlul endoteliopatiei induse de inflamație și a microangiopatiei trombotice pulmonare locale asociate cu COVID-19 [26]. Astfel, TEV reprezintă o complicație frecventă la pacienții internați pentru COVID-19 și apare adesea ca EP.

Recent în cadrul Congresului European de Cardiologie (august 2021) au fost prezentate rezultatele studiului „HEP-COVID Trial, Systemic Anticoagulation With Full Dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH) vs. Prophylactic or Intermediate Dose LMWH in High Risk COVID-19 Patients” (39). Este primul studiu randomizat, care arată că doza terapeutică de HGMM a redus cu 36,1% cazurile de tromboembolism și deces comparativ cu tromboprofilaxia standardă instituțională, fără a crește sângerările majore la pacienții cu COVID-19, care aveau D-dimerii elevați și nu necesitau îngrijiri în Blocul de terapie intensivă. Efectul tratamentului a fost observat, în speță pe parcursul a 14 zile de la spitalizare. Acest beneficiu nu a fost constatat la pacienții aflați în unitățile de terapie intensivă.

În aa 2020-2021 Republica Moldova s-a confruntat cu morbiditate înaltă de infecție virală COVID-19. Incidența infecției virale SARS-CoV-2 în anul 2020 și 6 luni 2021 a constituit 371,5 și 275,9 la 10000 populație, respectiv. Am analizat sumarul cazurilor codificate, prin sistemul DRG cu diagnosticul TEV, oferite de Compania Națională de asigurări în medicină. Sunt pacienții externați din instituțiile medico-sanitare publice din Moldova în anii 2019 - 2020 și 6 luni ale anului 2021. Numărul total de TEV înregistrate în 2019 a constituit 1280, dintre care 522 s-au asociat cu EP. În anul 2020 sa constatat o creștere a numărului de cazuri până la 1507 inclusiv 632 complicate cu EP.

Creșterea a fost substanțială pe parcursul a 6 luni ale anului 2021 având un număr total de 1277 inclusiv 507 cazuri de embolism pulmonar. Putem presupune că creșterea vădită a numărului de tromboze în perioada respectivă, este condiționată de infecția virală COVID-19, care devine un factor de risc semnificativ în dezvoltarea TEV și complicațiilor tromboembolice. Într-un studiu recent s-a constatat că incidența standardizată în anul pandemic, este de aproape 9 ori mai mare printre pacienții spitalizați cu COVID-19 vs populația non COVID-19 (38). Se impun studii ulterioare pentru stabilirea măsurilor adecvate de tromboprofilaxie în infecția SARS-CoV-2.

Interacțiunea factorilor genetici și de mediu în tromboză

După cum sa discutat mai sus, tromboza venoasă apare adesea atunci când sunt prezenți în același timp mai mulți factori de risc, inclusiv genetici și de mediu (fig. 1).

O ilustrare clasică a acestei abordări este interacțiunea utilizării contraceptivelor orale și factorul V Leiden. Se estimează că femeile heterozigote pentru factorul V Leiden au un risc crescut de 3 până la 7 ori mai mare de tromboembolism venos. Contraceptivele orale conferă o creștere de 2-3 ori a riscului. În prezența ambilor factori de risc, riscul absolut este de 34 de ori mai înalt (27). Acest lucru se datorează probabil faptului că contraceptivele orale induc rezistență la proteina C activată, astfel că defectul biochi-

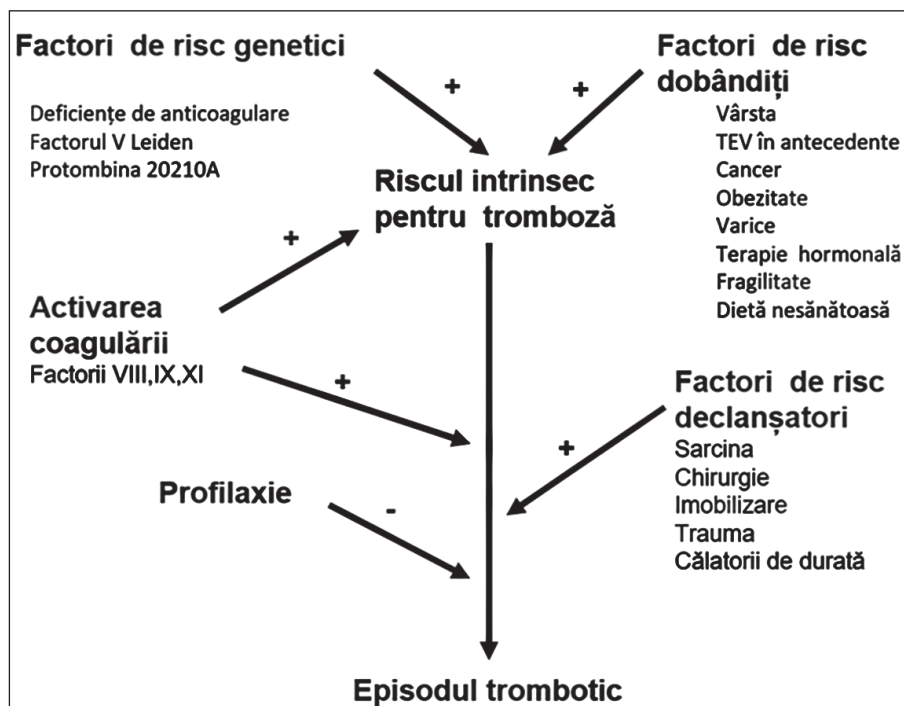


Figura 1. Prezentarea conceptuală a interacțiunii factorilor de risc în dezvoltarea trombozei venoase. Riscul de tromboză intrinsecă este definit prin combinațiile factorilor de risc genetici și dobândiți, inclusiv modularea activării coagulării de către determinanți cunoscuți și necunoscuți. Riscul intrinsec este modificat de apariția factorilor de risc declanșatori, care pot fi echilibrați în condiții adecvate prin utilizarea tromboprofilaxiei (M.Cushman 2007)

mic asociat cu factorul V Leiden devine mai nociv. Rata absolută a trombozei pentru femeile neselectate cu factor V Leiden, care administrează contraceptive la o vârstă de circa 20 ani este de aproximativ 34 la 10.000 anual, de aceea, screeningul pînă la utilizarea contraceptivelor orale nu ar fi eficient. Această rată ar putea fi mai mare atunci când există antecedente familiale de tromboză.

Consecințele trombozei

Recurența TEV. Recurența TEV este frecventă. Aproximativ 30% dintre pacienții care au suportat un episod de TEV prezintă recurență pe parcursul următorilor 10 ani (28). Ratele recurențelor raportate pentru TEV, TVP și EP variază între 19-39, 4-13 și 15-29 la 100.000 de persoane pe an, respectiv (12). Într-un studiu au fost urmărite recurențele într-o populație diagnosticată cu primul episod TEV între anii 1966 pînă în 1990. Incidența estimată cumulativ a primei recurențe de TEV a fost de 1,6% la 7 zile, 5,2% la 30 de zile, 8,3% la 90 de zile, 10,1% la 180 de zile, 12,9% la 1 an, 16,6% la 2 ani, 22,8% la 5 ani și 30,4% la 10 ani (29). Riscul primei recurențe variază în funcție de timpul de la dezvoltarea incidentului și este cel mai înalt în primele 6-12 luni. Deși profilaxia secundară este eficientă în prevenirea recurenței, durata tratamentului în faza acută nu afectează rata recurențelor după primele 3 luni de anticoagulare profilactică (2). Aceste observații sugerează că TEV este o boală cronică cu recurență episodică.

Predictorii independenți ai recurenței includ vîrsta înaintată a pacienților, indicele masei corporale crescut, sexul masculin, cancerul activ și boală neurologică cu pareză a extremităților inferioare (2). Predictori suplimentari ai recidivei includ TEV idiopatic, prezența persistentă a anticorpilor antifosfolipidici în plasmă, deficiență de antitrombină, proteină C sau proteină S, hiperhomocisteinemie, persistența nivelului crescut al D-dimerilor la pacienții cu TEV idiopatică și eventual, tromboză venoasă reziduală (29, 30). Riscul de recurență este mai redus la purtătorii heterozigoți cu mutații ai factorului V Leiden (F5 rs6025) sau protrombinei 20210G>A (F2 rs1799963) și la pacienții cu grupe sanguine altele decît grupa O (2). Un risc crescut de recurență îl prezintă și indivizii cu statusul homo- sau heterozigot pentru mutația factorului V Leiden, care se asociază cu prezența deficiențelor de antitrombină, proteină S sau proteină C. La pacienții cu cancer activ, factorii asociați cu un risc crescut de recurență a TEV sunt localizarea cancerului (cancer pancreatic, cerebral, pulmonar și ovarian, tulburări mieloproliferative sau mielodisplazice), cancerul în stadiul IV, progresia stadiului cancerului și pareza membrelor inferioare (29).

Unii factori de risc, prezenți la momentul apariției evenimentului TEV, nu se asociază cu un risc înalt de recurență, sau nu sunt predictivi pentru recurență. De exemplu, sarcina sau puerperiul, contracepția orală, terapia hormonală, și chirurgia ginecologică au risc redus de recurență pentru TEV. Tratamentul cu inhibitorii de HMG-CoA-reductază (statine) a pacienților cu embolism pulmonar, după externarea din spital, reduce riscul recurențelor (31). S-a raportat că intervenția chirurgicală recentă și traumele sau fracturile nu au valoare predictivă sau indică un risc redus de recurență (30). Caracteristici suplimentare de bază care nu sunt predictive pentru recurența TEV includ imobilizarea recentă, terapia cu tamoxifen și profilaxia eșuată (dezvoltarea evenimentului TEV în ciuda profilaxiei trombozei). Această categorie de pacienți, care nu prezintă risc crescut de recurență, precum și indivizii cu tromboză venoasă izolată a gambei, necesită o durată mai scurtă a terapiei antitrombotice în faza acută (cu heparină, heparină cu greutate moleculară mică, warfarină sau un alt antagonist al vitaminei K sau un anticoagulant oral direct). Datele referitoare la legătura dintre tipul evenimentului tromboembolic și incidența recurențelor sunt contradictorii. Oricum, unii autori remarcă că riscul de recurență de 3 luni la pacienții cu EP sub-segmentar și cei cu EP proximal este similar (32).

Testarea familiei. Utilizarea testării pentru trombofilie a devenit frecventă, întrucît aceste tulburări sunt asociate cu riscul apariției primelor evenimente de tromboză. Testarea este rezonabilă la subiecții cu tromboză și rudele de gradul I asimptomatice, în special femeilor la vîrstă tînră. Utilitatea clinică a testării unui pacient cu tromboză poate fi considerată doar în situațiile când rezultatul contribuie la identificarea unei strategii de prevenție a trombozei recurente. Nu este încă clar dacă aceste teste oferă informații utile pentru managementul clinic în luarea deciziilor cu privire la utilizarea anticoagulării pe termen lung (33,34). Majoritatea clinicienilor sugerează că prezența deficiențelor de proteină C, proteină S sau antitrombină sunt relevante în acest sens și pacienții vor avea un risc de recidivă de aproape 2 ori mai mare. Rapoarte recente sugerează că unele teste ale activității globale de coagulare, cum ar fi D-dimerii, nivelul de vîrf al generării trombinei sau chiar timpul de tromboplastină parțial activat, ar putea fi mai utile în ghidarea procesului decizional clinic decît testele costisitoare pentru tulburările specifice de coagulare (34). De exemplu, în două studii recente de anticoagulare pe termen lung după un episod de tromboză venoasă, nivelul crescut al D-dimerilor evaluat după finalizarea unui curs inițial de anticoagulare s-a aso-

ciat cu un risc crescut de tromboză recurentă, și acest risc a fost mai redus la persoanele care au continuat anticoagularea pe termen lung (34,35).

Sindromul post-trombotic. Sindromul post-trombotic apare la 20-50% dintre pacienți care au suferit primul episod de TVP (36). Simptomele includ edeme, dureri și manifestări cutanate, de la uscăciune până la desprinderea pielii și ulcere venoase. Evaluarea incidenței este anevoioasă de lipsa unor simptome validate de diagnostic și a unui scor pentru severitate. Factorii de risc pentru sindromul post-trombotic sunt slab înțeleși. S-au sugerat drept factori de risc vârsta înaintată, sexul masculin, prezența proximală în comparație cu TVP distală și nivelul crescut al D-dimerilor (10). Utilizarea ciorapilor elastici cu compresie a fost raportată a fi eficientă în prevenirea sindromului post-trombotic la cei cu TVP, dar nu sunt disponibile studii placebo controlate.

Costuri imputabile TEV. Într-un studiu bazat pe populație, s-a constatat că costurile medii ajustate au fost de 2,5 ori mai mari pentru pacienții cu TEV asociat de spitalizarea curentă sau recentă pentru boli acute (62,838 dolari SUA) decât pentru pacienții din grupa de control, spitalizați pentru cancer activ (24 464 dolari; $P < 0,001$) (37). Costurile au fost calculate pe o perioadă de 5 ani de la data dezvoltării evenimentului TEV. Diferențele de cost între lotul de pacienți cu TEV și de control au fost maxime (16 897 USD) în primele 3 luni. Costurile prezise pe parcursul a 5 ani au fost, de asemenea, aproape de două ori mai mari pentru pacienții cu TEV și cancer activ (49.351 dolari) față de pacienții cu cancer activ, dar fără TEV (26.529 dolari). TEV asociat cu spitalizarea a fost principala cauză a pierderii capacității de muncă și dezabilității în țările cu venituri mici și medii și a doua cea mai frecventă cauză în țările cu venituri ridicate (37).

Astfel, o bună cunoaștere a epidemiologiei și a factorilor de risc pentru tromboza venoasă primară și recurentă poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor managementului TEV în practică clinică. Ținând cont de factorii de risc clinicianul va putea utiliza strategii optime de prevenție a trombozei venoase.

Bibliografie

1. Alexander T. Cohen et al. *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.* Thromb Haemost. 2007; 98: 756–764
2. Heit JA. *Epidemiology of venous thromboembolism.* Nat Rev Cardiol. 2015; 12(8): 464–474
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Euro Heart J. 2020; 41,543-603
3. Koton S. et al. *Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011.* JAMA. 2014;312:259–268.

4. Kahn SR., Ducruet T., Lamping DL., Arsenault L., Miron MJ., Roussin A. et al. *Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis.* Arch Intern Med. 2005;165:1173–1178
5. Cushman M., Tsai AW., White RH., Heckbert SR., Rosamond WD, Enright P. et al. *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* Am J Med. 2004;117:19–25
6. Heit JA., Silverstein MD., Mohr DN., Petterson TM., O'Fallon WM., Melton LJ. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.* Arch Intern Med. 1999;159:445–453
7. Tsai AW., Cushman M., Rosamond WD., Heckbert SR., Polak JF., Folsom AR. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* Arch Intern Med. 2002;162:1182–1189.
8. Stein PD., Kayali F., Olson RE., Milford CE. *Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census.* Am J Med. 2004;116:435–442
9. Cushman M. *Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis, Semin Hematol.* 2007; 44(2): 62–69
10. Lutsey PL., Cushman M., Steffen LM., Green D., Barr RG., Herrington D., et al. *Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study.* J. Thromb Haemost. 2006;4:2629–2635.
11. Huang W., Goldberg RJ., Anderson FA., Kiefe CI., Spencer FA. *Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009)* Am. J. Med. 2014;127:829.e5–839.e5.
12. Stein PD., Beemath A., Olson RE. *Obesity as a risk factor in venous thromboembolism.* Am J Med. 2005;118:978–980.
13. Abdollahi M., Cushman M., Rosendaal FR. *Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.* Thromb Haemost. 2003;89:493–498.
14. Cushman M., Kuller LH., Prentice R., Rodabough RJ., Psaty BM., Stafford RS. et al. *Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis.* Jama. 2004;292:1573–1580.
15. den Heijer M., Willems HP., Blom HJ., Gerrits WB., Cattaneo M., Eichinger S. et al. *Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* Blood. 2007;109:139–144.
16. Geerts WH., Pineo GF., Heit JA., Bergqvist D., Lassen MR., Colwell CW. et al. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest. 2004;126:338S–400S.
17. White RH., Zhou H., Gage BF. *Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery.* J Thromb Haemost. 2004;2:1327–1333
18. Blom JW., Vanderschoot JP., Oostindier MJ., Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. *Incidence of*

venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529–535

20. Perez-Rodriguez E., Jimenez D., Diaz G., Perez-Walton I., Luque M., Guillen C. et al. *Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport.* *Arch Intern Med.* 2003;163:2766–2770

21. van Stralen KJ., Blom JW., Doggen CJ., Rosendaal FR. *Strenuous sport activities involving the upper extremities increase the risk of venous thrombosis of the arm.* *J Thromb Haemost.* 2005;3:2110–2111

22. Beasley R., Raymond N., Hill S., Nowitz M., Hughes R. *eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility.* *Eur Respir J.* 2003;21:374–376

23. Steffen LM., Folsom AR., Cushman M., Jacobs DR, Jr., Rosamond WD. *Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* *Circulation.* 2007;115:188–195

24. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A., Bernardi E., Petrobelli F., Lensing AW. et al. *An association between atherosclerosis and venous thrombosis.* *N Engl J Med.* 2003;348:1435–1441

25. Wichmann D. et al. *Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19.* *Ann. Intern. Med.* 2020 doi: 10.7326/M20-2003

26. Angelo P. et al., *Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis.* *Thromb Res.* 2020; 196: 67–74.

27. Vandenbroucke JP., Koster T., Briet E., Reitsma PH., Bertina RM., Rosendaal FR. *Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation.* *Lancet.* 1994;344:1453–1457

28. Spencer FA., et al. *Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study.* *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009;28:401–409

29. Heit JA. et al. *Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.* *Arch. Intern. Med.* 2000;160:761–768

30. Kovacs MJ., et al. *Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism.* *J. Thromb. Haemost.* 2010;8:1926–1932.

31. Biere-Rafi S. et al. *Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism.* *Eur. Heart J.* 2013;34:1800–1806

32. den Exter PL., et al. *Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism.* *Blood.* 2013;122:1144–1149

33. Baglin T. *Management of thrombophilia: who to screen?* *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:401–404.

34. Christiansen SC., Cannegieter SC., Koster T., Vandenbroucke JP., Rosendaal FR. *Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.* *Jama.* 2005;293:2352–2361

35. Shrivastava S., Ridker PM., Glynn RJ., Goldhaber SZ. Moll S, Bounameaux H, et al. *D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism.* *J Thromb Haemost.* 2006;4:1208–1214.

36. Kahn SR., Ginsberg JS. *The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research.* *Blood Rev.* 2002;16:155–165

37. Cohoon KP., et al. *Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness.* *Am. J. Manag. Care.* 2015;21:e255–e263.

38. Oscar Miro et al., *Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome.* *Euro Heart J.* 2021 00, 1–16

39. Alex C. Spyropoulos, Mark Goldin et al., *HEP-COVID Trial, Systemic Anticoagulation With Full Dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH) vs. Prophylactic or Intermediate Dose LMWH in High Risk COVID-19 Patients.* ESC Congress 2021.

CZU: 616.12-008.46-089-77

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.13>

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ŞI CU DISPOZITIVE CARDIACE IMPLANTABILE LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ PRIN PRISMA GHIDULUI SOCIETĂŢII EUROPENE DE CARDIOLOGIE „DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE ACUTE ŞI CRONICE 2021”

MOSCALU Vitalie, dr. şt. med., conf. cercetător

RĂCILĂ Valentin, medic cardiolog

RIZOV Mihail, medic cardiolog

GUŢAN Inesa, medic cardiolog

VATAMAN Eleonora, dr. hab. şt. med., prof. univ.

Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie

email: inesa.gutan@gmail.com

Rezumat

Managementul tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) și fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă este bazat pe tratamentul medicamentos optim - ”cei patru granzi” care reduc mortalitatea (1-inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei sau inhibitorul neprilizinei și a receptorului de angiotensină; 2-beta-adrenoblocantele; 3-antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi; 4-inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză-2). Pentru categorii selecte de pacienți se impun tratamentele cu dispozitive cardiace implantabile (CRT-P/D sau ICD) și operațiile pe cord (by-pass aorto-coronarian, operații reparative pe valva aortică sau pe valva mitrală) ce ameliorează prognoza vieții, iar pentru formele de IC avansată se pot lua în considerare metodele de suport circulator mecanic și transplantul cardiac.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, defibrilator cardiac implantabil, terapie de resincronizare cardiacă, cardioversie electrică, ablație, revascularizarea miocardului, suport circulator mecanic, transplant cardiac.

Summary. Device and surgical treatment of patients with heart failure based on the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Management of all patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction is based on optimal drug treatment - „the great four” that reduce mortality (1-angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor neprilyline inhibitor; 2-beta-adrenoblockers; 3-mineralocorticoid receptor antagonists; 4-sodium-glucose cotransporter inhibitors-2). For certain categories of patients, treatments with implantable cardiac devices (CRT-P/D or ICD) and cardiac surgery (coronary artery bypass grafting, aortic or mitral valve repair operations) that improve the life prognosis are required, and for advanced heart failure may be considered methods of mechanical circulatory support and heart transplantation.

Keywords: heart failure, implantable heart defibrillator, cardiac resynchronization therapy, electrical cardioversion, ablation, myocardial revascularization, mechanical circulatory support, heart transplant.

Резюме. Устройство и хирургическое лечение пациентов с сердечной недостаточностью через призму Рекомендаций ESC 2021 по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Ведение всех пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка основано на оптимальной медикаментозной терапии – «четыре великих», снижающих смертность (1-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или ингибитора неприлизина и ангиотензиновых рецепторов; 2-бета-адреноблокаторы; 3- антагонисты минералокортикоидных рецепторов; 4 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2). Для отдельных категорий больных требуется лечение имплантируемыми кардиологическими устройствами (CPT-P/D или ICD) и операции на сердце (аорто-коронарное шунтирование, операции по восстановлению аортального или митрального клапана), улучшающие прогноз жизни, а при далеко-зашедшей сердечной недостаточности можно рассматривать методы механической поддержки кровообращения и трансплантацию сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, имплантируемый дефибриллятор сердца, сердечная ресинхронизирующая терапия, электрическая кардиоверсия, абляция, реваскуляризация миокарда, механическая поддержка кровообращения, трансплантация сердца.

Introducere

Ghidul actualizat pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace (IC) acute și cronice, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie (SEC) în anul 2021 specifică conduita de tratament în raport cu

trei fenotipuri ale insuficienței cardiace: insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă a ventriculului stâng (IC-FErVS), ușor redusă (IC-FEurVS) și pas-trată (IC-FEpVS) [10]. Criteriile de definire sunt ilustrate în tabelul 1:

Tabelul 1

Definiția insuficienței cardiace cu fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă, ușor redusă și păstrată

Tipul IC	IC-FEr VS	IC-FEurVS	IC-FEpVS
c r i t e r i i	1	Semne+/- simptome ^a	Semne+/- simptome ^a
	2	FE VS $\leq 40\%$	FE VS $41-49\%$ ^b
	3	-	Dovezi obiective de anomalii structurale și/sau funcționale cardiace în concordanță cu prezența disfuncției diastolice a VS/presiuni crescute de umplere a VS, inclusiv peptide natriuretice ridicate ^c

Notă: a - este posibil ca semnele să nu fie prezente în stadiile incipiente ale IC (în special în FE VS ușor redusă) și la pacienții tratați în mod optim; b - pentru diagnosticul IC cu FE ușor redusă, prezența altor dovezi ale bolii cardiace structurale (de exemplu, volumul atriului stâng crescut, hipertrofia VS sau semne ecocardiografice ale umplerii VS afectate) face diagnosticul mai probabil; c - pentru diagnosticul IC cu FE VS păstrată, cu cât este mai mare numărul de anomalii prezente, cu atât este mai mare probabilitatea de IC cu FE a VS păstrată.

Tabelul 2

Prezentare fenotipică strategică a managementului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă

Managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă				
Reducerea mortalității pentru toți pacienții				
IECA/ BRA (Clasa I)	BB (Clasa I)		ARM (Clasa I)	Inhibitorii SGLT-2 (Clasa I)
Pentru a reduce spitalizarea/ mortalitate pentru un anumit grup de pacienți				
Diuretice- pentru ameliorarea semnelor/ simptomelor de congestie (Clasa I)				
RS cu BRS ≥150 ms CRT-P/D (Clasa I)			RS cu BRS 130-149 ms sau non- BRS ≥150 ms CRT-P/D (Clasa IIa)	
Etiologie ischemică ICD (Clasa I)			Etiologie non- ischemică ICD (Clasa IIa)	
Fibrilație atrială Anticoagulante (Clasa I)	Fibrilație atrială Digoxină (Clasa IIa) Izolarea venelor pulmonare (Clasa IIa)		Boala arterială coro- nariană By- pass aorto- coro- narian (Clasa IIa)	Deficitul de fier Carboximaltoză ferică (Clasa IIa)
Stenoză de valvă aortică SAVR/TAVI (Clasa I)	Regurgitare de valvă mitrală Corecția TEE MV (Clasa IIa)	FCC în RS > 70c/ min Ivabradină (Clasa IIa)	Rasa neagră Hidralazină/ izosorbid dinitrat (Clasa IIa)	Intoleranță IECA/ BRA ARM (Clasa I)
Pentru grupul de pacienți cu IC avansată				
Transplant de cord (Clasa I)	MCS ca punte pentru transplant cardiac sau punte spre candidatură. (Clasa IIa)		MCS de lungă durată, ca terapie de destinație (Clasa IIa)	
Pentru a reduce spitalizarea și a îmbunătăți calitatea vieții- pentru toți pacienții				
Reabilitare fizică (Clasa I)				
Management multidisciplinar al bolii (Clasa I)				

Notă: IECA - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA - blocanții receptorilor angiotensinei; BB - beta blocante; ARM - antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi; inhibitorii SGLT2 - inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză; RS - ritm sinusal; BRS - bloc de ramură stângă a fasc. His; CRT-P - dispozitiv pentru terapia de resincronizare cardiac, pacing biventricular; CRT-D - dispozitiv pentru terapia de resincronizare cardiacă cu funcția de defibrilare; ICD - defibrilator cardiac implantabil; SAVR - înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; TAVI - înlocuirea transcater a valvei aortice; FCC - frecvența contracțiilor cardiace; MCS - suport circulator mecanic; Clasa I - dovezi și/ sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefică, utilă, eficientă (este recomandat/este indicat); Clasa IIa - ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/ eficienței (ar trebui luat în considerare).

Înainte de anii '70 managementul pacienţilor cu IC era bazat pe ameliorarea simptomelor, tratamentul depindea în mare măsură de repaosul la pat şi restricţia de lichide şi doar glicozidele cardiace şi diureticele erau indicate [4]. Studiile clinice din perioada următoare au adus dovezi în favoarea tratamentului vasodilatator în IC, acesta fiind utilizat pentru a creşte eficienţa cardiacă prin reducerea postsarcinii, însă beneficiu pentru supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor nu a fost atins [2].

Din anii '80, IC a fost înţeleasă ca o boală neurohormonală, iar vasoconstricţia periferică fiind mecanismul fiziopatologic principal ce explică progresia ei prin activarea adaptivă a mecanismelor neurohormonale de menţinere a stabilităţii hemodinamice. La baza abordărilor terapeutice actuale sunt implicate trei sisteme neurohormonale: (i) renină-angiotensină-aldosteron; (ii) nervos simpatic; (iii) peptidelor natriuretice. Studiile clinice largi, efectuate în baza acestei ipoteze în ultimii 30 de ani au evaluat clasele de medicamente cu efect neuro-modulator, au demonstrat reduceri importante ale mortalităţii şi morbidităţii şi au confirmat mecanismele neurohormonale.

Însă pentru unii pacienţi terapiile medicamentoase convenţionale nu sunt suficiente, astfel cunoaşterea alternativelor intervenţionale sau chirurgicale, care au dovada îmbunătăţirii prognosticului în gestionarea acestora este esenţială.

Algoritmul privind managementul IC-FErVS din ghidul SEC (Tabelul 2) prevede etapizarea tratamentului şi includerea metodelor intervenţionale în tulburările de ritm şi conducere cardiacă pentru susţinerea funcţiei de pompă cardiacă: (1) implantarea dispozitivelor cardiace de tip defibrilator cardiac implantabil (ICD=implantabile cardioverter-defibrillator); (2) implantarea dispozitivelor pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT-P=cardiac resynchronization therapy pacemaker) sau pacing biventricular; (3) implantarea dispozitivelor pentru terapia de resincronizare cardiacă cu defibrilator (CRT-D=cardiac resynchronization therapy with defibrillator); (4) Izolarea venelor pulmonare în fibrilaţia atrială (PVI=pulmonary vein isolation).

În anumite situaţii se poate indica tratament chirurgical de tip by-pass aorto-coronarian, corecţia chirurgicală sau intervenţională a leziunilor valvelor cardiace, corecţia defectelor congenitale, până la implantarea dispozitivelor de asistare ventriculară şi transplant de cord: (1) înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR=surgical aortic valve replacement), (2) înlocuirea transcater a valvei aortice (TAVI=transcatheter aortic valve replacement), (3) repararea transcater a valvei mitrale margine la margine (TEE=transcatheter edge to edge mitral valve re-

pair), (4) închiderea cu dispozitive de tip umbrelută a defectului de sept interatrial sau foramen ovale, (5) implantarea dispozitivelor în caz de persistenţă a canalului arterial, (6) suport circulator mecanic (MCS=mechanical cardiac support) ca punte pentru transplant cardiac sau punte spre candidatură de transplant.

Abordările intervenţionale la pacienţii cu tulburări de ritm şi insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejeecţie redusă. S-a demonstrat, că tratamentele medicamentoase îmbunătăţesc sau previn progresia bolii cardiovasculare şi reduc rata morţii subite, însă, nu tratează evenimentele aritmice fatale când acestea apar. Astfel, sunt necesare abordări intervenţionale la aceşti pacienţi pentru îmbunătăţirea funcţiei cardiace şi calităţii vieţii.

Defibrilatoarele cardiace implantabile. Defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD) au revoluţionat tratamentul pacienţilor cu risc de moarte subită cardiacă din cauza tahiaritmiilor ventriculare fatale (tahicardia ventriculară fără puls, fibrilaţia ventriculară). ICD este utilizat în prevenţia secundară pentru reducerea riscului de mortalitate şi moarte subită cardiacă la pacienţii care au supravieţuit unui episod de aritmie ventriculară cu instabilitate hemodinamică, cu speranţa la viaţă >1 an, cu statut funcţional bun, în absenţa cauzelor reversibile, cu condiţia că aritmia nu s-a produs <48 ore de la un infarct miocardic acut. În prevenţia primară ICD este utilizat pentru reducerea riscului de mortalitate şi moarte subită cardiacă la pacienţii cu IC simptomatică (NYHA II-III), de etiologie ischemică (cu excepţia unui infarct miocardic acut în ultimele 40 zile) cu FE VS <35%, în ciuda a >3 luni de tratament medical optim (TMO), cu speranţă de viaţă >1 an, cu statut funcţional bun. ICD ar trebui utilizat pentru reducerea riscului de mortalitate şi moarte subită cardiacă la pacienţii cu IC simptomatică (NYHA II-III), de etiologie non - ischemică cu FE VS <35%, în ciuda a >3 luni de TMO, cu speranţă de viaţă >1 an, cu statut funcţional bun. Pentru un anumit grup de pacienţi ICD prezintă o contraindicaţie - pacienţii cu infarct miocardic acut în primele 40 zile şi pacienţii cu IC clasa NYHA IV, doar în cazul când sunt candidaţi pentru terapie de resincronizare cardiacă, transplant cardiac sau dispozitiv de asistare ventriculară.

În ultimii ani, de aceste tratamente beneficiază şi pacienţii din Republica Moldova. În IMSP Institutul de Cardiologie, Sala de Electrofiziologie Cardiacă din 2016, cu scop de prevenţie primară şi secundară cu succes se utilizează implantarea de ICD (figura 1, 2).

Dispozitive pentru terapia de resincronizare cardiacă. La pacienţii cu IC, cu bloc de ramură stângă (BRS) se determină dissincronie intraventriculară (între septul interventricular şi peretele ventricular stâng posterolateral), precum şi o dissincronie inter-

Tabelul 3

Recomandări de utilizare a defibrilatoarelor cardiace implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă	Nivel
Prevenția secundară		
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită cardiacă și mortalitatea de orice cauză la pacienții care s-au recuperat dintr-o aritmie ventriculară ce a produs instabilitate hemodinamică, la care se estimează o speranță de viață >1 an cu status funcțional bun, în absența unor cauze reversibile sau dacă aritmia ventriculară a apărut <48 h după un infarct miocardic.	I	A
Prevenția primară		
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II - III) de etiologie ischemică (cu excepția unui infarct miocardic acut în ultimele 40 de zile – vezi mai jos) și FEVS <35%, în ciuda a ≥ 3 luni de TMO, cu speranță de viață substanțial mai lungă decât un an, cu status funcțional bun.	I	A
Un ICD ar trebuie de luat în considerare pentru a reduce riscul de moarte subită și de orice cauză la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II - III) de etiologie non- ischemică și FEVS <35%, în ciuda a ≥ 3 luni de TMO, cu speranță de viață substanțial mai lungă decât un an, cu status funcțional bun.	IIa	A
Pacienții ar trebui evaluați cu grijă de un cardiolog cu experiență înainte de înlocuirea bateriei deoarece obiectivele terapeutice, nevoile și statusul clinic al pacientului posibil să se fi modificat	IIa	B
ICD portabil poate fi considerat la pacienți cu IC care au risc de moarte subită pentru o perioadă limitată de timp sau ca și punte până la un dispozitiv implantabil.	IIb	B
ICD nu este recomandat la pacienții ce au suferit un infarct miocardic în primele 40 de zile post infarct deoarece în acest interval nu ameliorează prognosticul.	III	A
ICD nu este recomandat la pacienții cu clasa NYHA IV cu simptome severe refractare la tratamentul farmacologic doar dacă sunt candidați pentru CRT, dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac.	III	C

Notă: CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; ICD = defibrilator cardioverter implantabil; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimă.

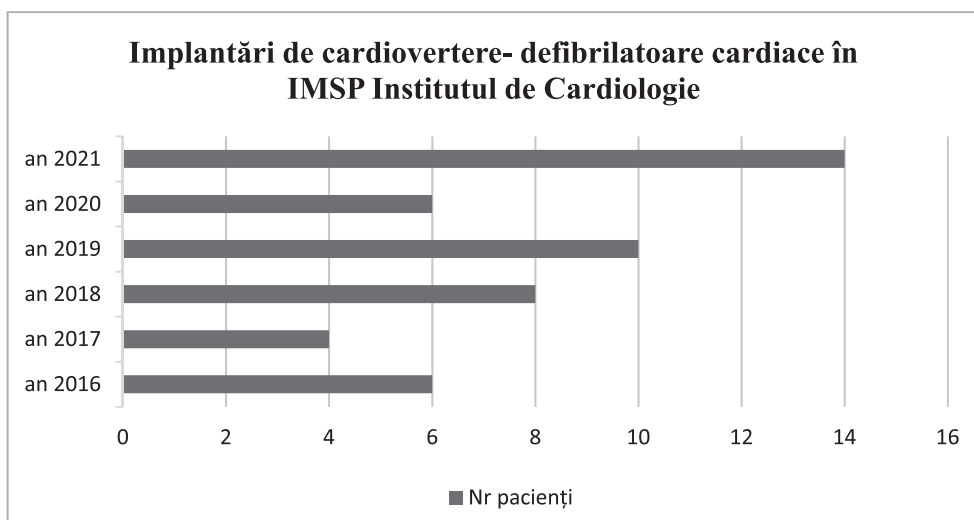


Figura 1 Numărul pacienților care au beneficiat de implantarea ICD (2016-2021) în IMSP Institutul de Cardiologie.

ventriculară (între ventriculul drept și stâng). Aceasta agravează remodelarea ventriculară, debitul cardiac pe minut și insuficiența mitrală funcțională existentă. CRT face posibilă rezolvarea sau reducerea acestei asincronii [1], îmbunătățind funcția cardiacă și calitatea vieții. Aceasta implică plasarea în plus a unui electrod în sinusul coronarian pentru stimularea VS, față de plasarea unui electrod endocardic convențional în ventriculul drept, cu sau fără electrod în atriul drept.

Nu toți pacienții răspund favorabil la CRT. Pacienții cu etiologie ischemică vor beneficia de o ameliorare mai redusă în funcția VS din cauza zonelor cu fibroză miocardică care sunt mai puțin sensibile la remodelare. Femeile au o șansă mai mare de răspuns decât bărbații, posibil datorită suprafeței corporale și mărimii cordului mai mici. Atât lărgimea cât și morfologia QRS sunt corelate cu răspunsul benefic la CRT.



Figura 2 Implantarea cardioverterului- defibrilatorului cardiac. IMSP Institutul de Cardiologie. Sala de Electrofiziologie Cardiacă.

Tabelul 4

Recomandări pentru utilizarea CRT la pacienții cu IC

Recomandări	Clasă	Nivel
CRT este recomandată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS ≥ 150 ms și aspect BRS cu FEVS $\leq 35\%$ în ciuda TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității.	I	A
CRT în defavoarea pacingului VD este recomandat la pacienții cu IC-FER indiferent de clasa NYHA ce au indicație de pacing ventricular și bloc AV de grad înalt pentru a reduce morbiditatea. Sunt incluși și pacienții cu FiA	I	A
CRT ar trebui considerată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS ≥ 150 ms cu morfologie non-BRS cu FEVS $\leq 35\%$ în ciuda TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității.	IIa	B
CRT este recomandată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS între 130-149 ms și aspect BRS cu FEVS $\leq 35\%$ în ciuda TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	IIa	B
Pacienții cu IC-FER ce au primit un pacemaker convențional sau un ICD și prezintă o agravare a simptomatologiei cardiace sub TMO și care au o proporție crescută de pacing VD pot fi considerați să fie trecuți pe CRT.	IIa	B
CRT poate fi considerată la pacienții simptomatici cu IC în ritm sinusal cu durata QRS între 130-149 ms și morfologie non-BRS cu FEVS $\leq 35\%$ în ciuda TMO pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea morbidității și mortalității	IIb	B
CRT este contraindicată la pacienții cu durata QRS, care nu au indicație de pacing pentru bloc AV.	III	A

Notă: FiA = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; BRS = bloc major de ramură stângă; FEVS = fracție de ejeție ventricul stâng; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapie medicamentoasă optimă; VD = ventricul drept.

Câteva studii au arătat că pacienții cu morfologie de BRS au o probabilitate mai mare de răspuns favorabil la CRT, în timp ce există mai puțină certitudine la cei cu morfologie non-BRS [3]. Totuși, pacienții cu morfologie de BRS au de obicei o durată mai mare a QRS și există momentan o dezbatere privind principalul predictor de răspuns favorabil la CRT - durata QRS sau morfologia QRS.

Conform ghidului, CRT este recomandat pacienților simptomatici cu IC, în ritm sinusal, cu durata complexului QRS ≥ 150 ms și morfologie de BRS a complexului QRS cu FE VS $< 35\%$, în ciuda TMO, în vederea îmbunătățirii simptomelor și reducerea mortalității și morbidității, același grup de pacienți, dar cu morfologie QRS non- BRS la fel le este recomandat CRT. În cazul când pacienții se prezintă cu IC simp-

tomatică dar cu durată QRS 130 ms- 149 ms și morfologie de BRS a complexului QRS cu FE VS <35%, TMO, în vederea îmbunătățirii simptomelor și reducerea mortalității și morbidității, la fel se indică CRT.

O recomandare aparte o au pacienții cu IC- FErVS indiferent de clasa NYHA, care au indicație pentru pacing ventricular și cu bloc AV de grad înalt, inclusiv pacienții cu fibrilație atrială, cărora la fel este indicat CRT în defavoarea pacing- ului VD. În cazul când FE VS este redusă, stimularea VD poate exacerba disincronia cardiacă, moment care ar putea fi prevenit prin CRT, ceea ce ar îmbunătăți starea pacienților. De menționat este că, CRT este contraindicat pacienților cu durată complexului QRS < 130ms, dacă nu au indicație de pacing pentru bloc AV de grad înalt.

Pacienții din Republica Moldova beneficiază de CRT prin implementarea din 2020 a acestei metode în IMSP Institutul de Cardiologie (figura 3).



Figura. 3 Implantarea dispozitivului de resincronizare cardiacă. IMSP Institutul de Cardiologie. Sala de Electrofizologie Cardiacă.

Implantarea dispozitivelor cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă. Nu există studii substanțiale referitor la utilizarea ICD pentru prevenția primară a aritmiilor ventriculare pentru pacienții cu IC-FEurVS; studiile efectuate cu mai bine de 20 de ani în urmă nu au sugerat nici un beneficiu de la implantarea ICD pentru prevenirea secundară a aritmiilor ventriculare. Prin urmare, nu există dovezi suficiente pentru a recomanda CRT sau ICD ca parte a terapiei la pacienții cu IC-FEurVS.

La pacienții cu IC cu o FEVS >40%, implantarea unui dispozitiv de șunt interatrial a fost considerată sigură, iar acest dispozitiv este un subiect de investigare într-un studiu mai amplu, înainte de a fi sigur de utilizat în IC-FEpVS sau IC-FEurVS [9]. În timp ce analizele post-hoc ale studiilor de reper ce vizează CRT sugerea-

ză că de CRT pot beneficia și pacienții cu FEVS >35%, studiile cu privire la CRT pentru IC-FEurVS au fost abandonate din cauza recrutării proaste [5].

Aspecte de educație a pacienților purtători de dispozitive cardiace implantabile. În implementarea și beneficierea de dispozitive cardiace, nu mai puțin importante sunt aspectele de educație a pacienților purtători, cât și a personalului medical. Orice pacient care beneficiază de așa dispozitiv ar trebuie să înțeleagă indicațiile și scopurile intervențiilor/ dispozitivelor implantabile, să recunoască complicațiile frecvente și cunoașterea momentului de adresare la doctor, la fel să recunoască importanța și beneficiile procedurii/ dispozitivelor implantabile. Pacientul ar trebui să fie asigurat cu informație scrisă și orală privind beneficiile și efectele și privind verificarea regulată a funcționării dispozitivului, documentarea verificărilor.

Cardioversia electrică și ablația prin cateter în fibrilația atrială. Fibrilația atrială (FiA) este cea mai frecventă aritmie în IC, indiferent de FEVS; ea crește riscul de complicații trombotice (în special stroke) și poate afecta funcția cardiacă, conducând la înrăutățirea simptomelor IC [6].

Revascularizarea miocardului la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă. Date despre beneficiul revascularizării miocardice la pacienții cu IC sunt limitate. Studiul STICH (Tratamentul chirurgical în cardiopatia ischemică) a comparat bypassul coronarian (CABG) cu terapia medicamentoasă (TM) la pacienții cu boala coronariană cronică, susceptibili de CABG și cu FErVS (FE < 35%). La o urmărire medie de 56 de luni, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupul CABG și grupul MT în rata deceselor din orice cauză [11]. Raportul de urmărire extins, peste 10 ani, a arătat o reducere semnificativă a deceselor în grupul CABG față de grupul de control (58,9% față de 66,1%) [12].

Abordarea cazurilor de insuficiență cardiacă la pacienții cu boală valvulară cardiacă. Bolile valvulare și IC coexistă frecvent, ceea ce poate complica diagnosticul precis al severității stenozei sau regurgitării valvei și poate afecta deciziile privind opțiunile terapeutice [8]. Astfel, în evaluarea pacienților și planificarea tratamentului ar trebui luată în considerare o echipă a inimii multidisciplinară, inclusiv specialiști în IC.

Sistemele de suport circulator mecanic și transplantul cardiac

La pacienții cu IC cronică sau acută ce nu pot fi stabilizați prin terapie medicamentoasă, sistemele de suport circulator mecanic pot fi utilizate ca să ușureze funcția ventriculului deficient și să mențină perfuzia adecvată la nivelul organelor țintă [7].

Un astfel de dispozitiv este recomandat pacienților cu simptomatologie severă, ce a persistat mai mult

Tabelul 5

Recomandări pentru tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă	Nivel
Cardioversia electrică		
Cardioversia electrică de urgență este recomandată în FiA la pacienții cu frecvență ventriculară rapidă și instabili hemodinamic pentru îmbunătățirea statusului clinic	I	C
Cardioversia electrică poate fi considerată la pacienții cu FiA și persistența simptomatologiei clinice a IC, în pofida tratamentului optimal.	IIb	B
Ablația de nod AV		
În cazurile de asociere clară între FiA paroxistică sau persistentă și agravarea simptomelor de IC, care persistă în ciuda TMO, trebuie luată în considerare ablația prin cateter pentru prevenirea sau tratamentul FiA.	IIa	B

Notă: FiA- fibrilație atrială; IC- insuficiență cardiacă; TMO- tratament medical optim.

Tabelul 6

Recomandări privind revascularizarea miocardului la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă

Recomandare	Clasă	Nivel
CABG ar trebui să fie considerată prima alegere de strategie de revascularizare, la pacienții eligibili pentru operație, mai ales dacă au diabet și pentru cei cu boală multivasculară.	IIa	B
Trebuie luată în considerare revascularizarea coronariană pentru a ameliora simptomele persistente de angină (sau angină-echivalent) la pacienții cu IC-FErVS, sindrom coronarian cronic și anatomie coronariană potrivită pentru revascularizare, în ciuda TMO, care includ medicamente anti-anginoase.	IIa	C
La pacienții cu dispozitiv chirurgical de asistare a VS, care necesită revascularizare coronariană, CABG trebuie evitată, dacă este posibil.	IIa	C
Revascularizarea coronariană poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți starea pacienților cu IC-FErVS, sindrom coronarian cronic și anatomie a vaselor coronariene potrivită pentru revascularizare, după o evaluare minuțioasă a raportului individual risc/beneficiu, inclusiv anatomia coronariană (ex. stenoza proximală >90% a vaselor mari, stenoza LM sau LAD proximal), comorbidități, speranța la viață.	IIb	C
PCI poate fi considerată o alternativă la CABG, pe baza evaluării Echipei Inimii, luând în considerare anatomia coronariană, comorbiditățile pacientului și riscul chirurgical	IIb	C

Notă: CABG- bypass aorto- coronarian; IC-FErVS- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă; TMO-terapie medicamentoasă optimă; VS- ventricul stâng; LM- trunchiului comun al arterei coronare stângi LAD- artera descendentă anterioară; PCI- intervenție coronariană percutană.

Tabelul 7

Recomandări pentru tratamentul chirurgical al bolilor valvulare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă	Nivel
Stenoza aortică		
Înlocuirea valvei aortice, TAVI sau SAVR, este recomandată la pacienții cu IC și stenoza aortică severă cu gradient înalt pentru a reduce mortalitatea și a ameliora simptomele	I	B
Se recomandă ca alegerea între TAVI sau SAVR să fie realizată de echipa Inimii, în funcție de preferința individuală a pacientului și caracteristicile sale: vârsta, riscul chirurgical, aspectele clinice, anatomie și procedurale, evaluarea raportului risc/ beneficiu a fiecărei metode.		
Regurgitarea mitrală secundară		
Reparația percutanată de la margine la margine a valvei mitrale ar trebui luate în considerare într-o selecție atentă a pacienților cu insuficiență mitrală secundară, ce nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală și nu necesită revascularizare coronariană, care sunt simptomatici în ciuda TMO și care îndeplinesc criteriile pentru reducere a spitalizărilor pentru IC.	IIa	B
La pacienții cu IC, regurgitare mitrală severă secundară și boala coronariană, care au nevoie de revascularizare, CABG și chirurgia valvulară mitrală ar trebui luate în considerare.	IIa	C
Reparație percutanată de la margine la margine a valvei mitrale poate fi considerată pacienților atent selectați cu regurgitare mitrală secundară pentru ameliorarea simptomelor, ce nu sunt eligibili pentru operație și nu care necesită revascularizare coronariană, care rămân simptomatici în pofida TMO și care nu îndeplinesc criteriile de reducere a spitalizărilor pentru IC.	IIb	C

Notă: TAVI- înlocuirea transcater a valvei aortice; SAVR- înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; IC- insuficiență cardiacă; TMO- terapie medicamentoasă optimă; CABG- bypass aorto- coronarian.

de 2 luni în ciuda terapiei medicamentoase și prin dispozitive optime, și cu cel puțin una din următoarele condiții: (1) FEVS <25%, și VO_2 maxim <12 mL/kg/min; (2) cel puțin 3 spitalizări datorită IC în ultimele 12 luni, fără o cauză precipitantă evidentă; (3) dependență de terapie inotropă; (4) disfuncție progresivă a organelor țintă (deteriorarea funcției renale și/sau hepatice) datorită perfuziei reduse și nu datorită presiunii inadecvate de umplere ventriculară; (5) absența disfuncției severe a ventricolului drept, asociată regurgitării tricuspidiene severe.

Aceste dispozitive pot fi utilizate pe termen scurt și pe termen lung. Dispozitivele MCS pe termen scurt sunt indicate pentru a rezolva hipoperfuzia și hipoxia critică a organelor în contextul șocului cardiogen. Pot fi utilizate pentru o perioadă scurtă, limitată de timp, de la câteva zile până la câteva săptămâni. Scopul este de a susține sistemul nervos central și perfuzia organelor, de a preveni insuficiența poliorganică până când statutul pacientului devine mai clar, fie cel al recuperării cardiace, tranziției către MCS durabil sau transplantului de inimă sau în unele cazuri, către o abordare paliativă.

Dispozitivele MCS pe termen lung se indică la anumiți pacienți atunci, când tratamentul medicamentos este insuficient sau când dispozitivele MCS de scurtă durată nu au dus la recuperarea cardiacă, pentru a prelungi durata vieții și a îmbunătăți calitatea vieții, sau pentru a menține pacientul în viață până la transplantul cardiac (punte către transplant cardiac) ori pentru cei ce sunt ineligibili pentru transplantul cardiac.

Pentru transplantul cardiac sunt eligibili pacienții cu IC în stadiu terminal cu simptomatologie severă, prognostic prost și fără alte alternative de tratament. Motivați, bine informați și stabili emoțional, capabili de a fi complianți tratamentului intensiv necesar recuperării post-operatorii. Ca și orice altă intervenție, transplantul cardiac prezintă și un șir de contraindicații: infecția acută, boala arterială periferică sau cerebro-vasculară severă, hipertensiunea pulmonară ireversibilă farmacologic (dispozitivele de suport a ventriculului stâng trebuie luate în considerare cu o reevaluare ulterioară pentru stabilirea eligibilității), neoplasmul (este necesară o colaborare cu specialiștii oncologi pentru stratificarea riscului de reapariție a tumorii la fiecare pacient), disfuncția renală ireversibilă (clearance-ul creatininei <30 mL/min), boală sistemică multiorganică, alte comorbidități grave cu prognostic prost, IMC pre-transplant ≥ 35 kg/m² (se recomandă atingerea IMC <35 kg/m²), consumul de substanțe toxice (alcool și droguri), orice pacient pentru care nu există suficient suport social pentru atingerea complianței necesare recuperării la domiciliu.

Concluzie

Conduita pacienților cu IC este determinată de fenotipul acesteia.

Managementul tuturor pacienților cu IC și fracția de ejeție VS redusă este bazat pe tratamentul medicamentos optim - "cei patru granzi" care reduc mortalitatea (1-inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei sau inhibitorul neprilizinei și a receptorului de angiotensină; 2-beta-adrenoblocantele; 3-antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi; 4-inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză-2). Pentru categorii selecte de pacienți se impun tratamentele cu dispozitive cardiace implantabile (CRT-P/D sau ICD) și operațiile pe cord (by-pass aorto-coronarian, operații reparative pe valva aortică sau pe valva mitrală) ce ameliorează prognoza vieții, iar pentru formele de IC avansată se pot lua în considerare metodele de suport circulator mecanic și transplantul cardiac. Un aport suplimentar la prelungirea duratei vieții și ameliorarea calității vieții pacienților are reabilitarea cardiacă complexă și managementul profesional multidisciplinar acordat tuturor persoanelor după exacerbaria insuficienței cardiace și de lungă durată la domiciliu.

Bibliografie

- Berliner D., Hänselmann A., Bauersachs J. *The Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*. Dtsch Arztebl Int., 2020 May 22; 117(21):376-386.
- Cohn JN., Archibald DG., Ziesche S., et al. *Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study*. N Engl J Med., 1986; 314:1547-1552.
- Cunnington C., Kwok CS., et al. *Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials*. Heart., 2015; 101:1456-1462.
- Ferrari R., Balla C., Fucili A. *Heart failure: an historical perspective*. Eur Heart J Suppl. 2016; 18(Suppl G):3-10.
- Hai OY., Mentz RJ., Zannad F., Gasparini M., De Ferrari GM., et al. *Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction*. Eur J Heart Fail., 2015; 17:135143.
- Kirchhof P., Benussi S., et al. *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J., 2016.
- Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, et al. *ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.*, European Heart Journal., 2016; 37(27):2129-2200.
- Podlesnikar, Tomaz et al. *Imaging of Valvular Heart Disease in Heart Failure*. Cardiac failure review. 2018; 4(2):78-86.

9. Shah SJ., Feldman T., Ricciardi MJ., et al. *One year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial.* JAMA Cardiol., 2018; 3:968-977.
10. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo et al. *ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* European Heart Journal., 2021., 42(36):3599–3726.
11. Velazquez EJ., Lee KL., Deja MA., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali IS., Pohost G., Gradinac S., Abraham WT., Yii M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie MC., O'Connor CM., Panchavinnin P., She L., Bonow RO., Rankin GR., Jones RH., Rouleau JL., STICH Investigators. *Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction.* N Engl J Med., 2011; 364:1607-1616.
12. Velazquez EJ., Lee KL., Jones RH., Al-Khalidi HR., Hill JA., Panza JA., Michler RE., Bonow RO., Doenst T., Petrie MC., Oh JK., She L., Moore VL., DesvigneN-ickens P., Sopko G., Rouleau JL., STICHES Investigators. *Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy.* N Engl J Med., 2016; 374:1511-1520.

CZU: 616.131-005.6/.7+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.14>

TROMBOEMBOLIA ARTEREI PULMONARE ȘI DIABETUL ZAHARAT

DAVID Lilia, dr. hab. șt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat (DM) are o prevalență ascendentă la nivel mondial și este un factor major de risc pentru bolile cardiovasculare. Complicațiile vasculare ale diabetului sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici. Tromboembolismul venos (TEV) reprezintă a treia cea mai frecventă tulburare circulatorie la populațiile occidentale, iar embolia pulmonară - a treia cea mai frecventă cauză de deces prin boli cardiovasculare după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral.

Diabetul poate facilita tromboza prin activarea sistemului de coagulare și prin afectarea fibrinolizei, ducând la o stare de hipercoagulare și se asociază cu alți factori protrombotici precum inflamația cronică, stresul oxidativ și expresia scăzută a factorilor endoteliali de protecție.

Mai multe studii epidemiologice și clinice au investigat interacțiunea dintre DZ și TEV, dar rezultatele au fost contradictorii. Unii au raportat o asociere pozitivă între diabet și riscul de TEV, în timp ce alții nu au reușit să demonstreze o relație semnificativă. Acest reviu trece în revistă datele literaturii cu privire la asocierea dintre diabet și riscul de TEV și face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte cheie: tromboembolia arterei pulmonare, diabet zaharat.

Summary. Pulmonary thromboembolism and diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (DM) has an increasing prevalence worldwide, it is a well-known risk factor for cardiovascular diseases. Vascular complications of diabetes are important causes of morbidity and mortality among diabetic patients. Venous thromboembolism (VTE) is the third most common circulatory disorder in Western populations, and pulmonary embolism the third most common cause of death from cardiovascular disease after heart attack and stroke.

Diabetes may facilitate thrombosis through activation of the coagulation system and impairing fibrinolysis, thus leading to a hypercoagulable state and is coupled with other prothrombotic factors such as chronic inflammation, enhanced oxidative stress, and decreased expression of protective endothelial factors. Several epidemiological and clinical studies have investigated the correlation between DM and VTE, but the results were conflicting. Some reported a positive association between diabetes and risk of VTE, whereas others failed to detect a significant relationship. This review summarizes the current state of the literature on the link between diabetes and risk of VTE.

Key words: Pulmonary thromboembolism, diabetes mellitus.

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии и сахарный диабет.

Сахарный диабет (СД) имеет все большую распространенность во всем мире, является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые осложнения диабета являются важной причиной заболеваемости и смертности пациентов с диабетом. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является третьим по распространенности нарушением кровообращения в западных странах, а легочная эмболия - третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта и инсульта.

Диабет может способствовать тромбозу за счет активации системы свертывания и нарушения фибринолиза, что приводит к состоянию гиперкоагуляции, в то же время сочетается с другими протромботическими факторами включая хроническое воспаление, усиленный окислительный стресс и снижение экспрессии защитных эндотелиальных факторов.

Ряд эпидемиологических и клинических исследований которые изучали связь между СД и ВТЭ показали противоречивые результаты ставя под сомнение взаимосвязь между этими двумя заболеваниями. Некоторые сообщили о положительной связи между диабетом и риском ВТЭ, тогда как другие не смогли выявить значимой зависимости. Этот обзор суммирует текущее состояние литературы о связи между диабетом и риском ВТЭ.

Ключевые слова: Тромбоэмболия легочной артерии, сахарный диабет.

Diabetul zaharat (DZ) înregistrează o extindere epidemică la nivel global, devenind una din cele mai răspândite boli nu numai în țările industriale, dar și în cele în curs de dezvoltare. Conform datelor raportate de Federația Internațională de Diabet numărul per-

soanelor cunoscute cu DZ în 2017 a constituit 415 mln și se prognozează să atingă cifra de 693 mln către 2045 [1]. Tromboembolismul venos (TEV) este a treia cea mai frecventă afecțiune circulatorie în țările occidentale, iar embolia pulmonară reprezintă a treia

cea mai frecventă cauză de deces prin boli cardiovasculare după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral [2].

Diabetul zaharat este un factor de risc bine cunoscut pentru bolile cardiovasculare. Complicațiile vasculare ale diabetului sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate la pacienții cu DZ. Este controversată asocierea dintre această afecțiune și TEV, inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Diabetul poate crește nivelurile unor factori de coagulare și afectează sistemul fibrinolitic, ducând la o stare de hipercoagulabilitate. Printre factorii care pot contribui la starea protrombotică în diabet se numără inflamația cronică, modificări ale hemostazei, stresul oxidativ crescut și scăderea expresiei factorilor endoteliali de protecție. Nu se știe dacă starea protrombotică asociată diabetului reprezintă o tendință generalizată sau perturbările hemostatice se limitează doar la arterele contribuind la creșterea bine cunoscută a evenimentelor cardiovasculare. Dacă DZ are un impact generalizat asupra mecanismelor de trombogeneză, aceasta ar conduce la un risc crescut de TEV, impunând considerații speciale în optimizarea abordării terapeutice la pacienții diabetici [3,4].

Studiile clinice realizate au raportat rezultate contradictorii privitor la interrelația dintre aceste două boli [5 - 8]. Câteva studii au raportat că diabetul este un factor de risc important pentru TEV [6, 8, 9], în același timp alte studii și meta-analizele publicate constată că diabetul nu crește nemijlocit riscul de evenimente tromboembolice [3, 10, 11]. Importanța clarificării conexiunii dintre diabet și TEV este relevantă datorită frecvenței crescute a diabetului zaharat la nivel mondial.

Vom trece în revistă rezultatele studiilor și a meta-analizelor publicate la acest subiect.

Așa, datele din Studiul Framingham nu susțin relația dintre nivelul glicemiei și apariția TEV [12]. În schimb, un studiu longitudinal care a investigat interacțiunea dintre factorii de risc cardiovascular și incidența TEV a arătat că atât diabetul cât și obezitatea se asociază cu un risc semnificativ crescut de TEV independent de vîrstă, rasă și sex. Persoanele cu diabet au înregistrat un risc de 1,7 ori mai mare (CI 95%: 1,2-2,4) comparativ cu indivizii cu un nivel normal al glicemiei bazale [9].

Petrauskiene V cu colab au realizat un studiu retrospectiv populațional (populația orașului Umea, Suedia), care a inclus toate cazurile (n=302) de TEV timp de 2 ani, 18% dintre pacienți fiind cu DZ. Pacienții cu diabet au fost semnificativ mai în vîrstă. Frecvența evenimentelor tromboembolice a crescut odată cu vîrsta în ambele grupuri. Rata incidenței anuale al

TEV a fost în mod clar mai mare în populația diabetică, discrepanța menținându-se și după ajustarea datelor în funcție de vîrstă. Nu au existat diferențe în cele două grupuri între bărbați și femei, inclusiv în diferite categorii de vîrstă. Tromboembolia arterei pulmonare s-a înregistrat semnificativ mai des la pacienții cu DZ comparativ cu nondiabeticii (39,3 vs 24,8%, respectiv, $p = 0,018$) și rata incidenței anuale a EP ajustată după vîrstă a fost mult mai mare la primii față de ultimii, 80 (CI 95%: 77-83) și 19 (CI 95%: 15-25), respectiv. A fost constatată o tendință de superioritate pentru mortalitatea în spital la pacienții cu DZ și EP, totodată pe termen lung diferențe nu s-au stabilit. Autorii au concluzionat, că riscul pentru TEV ajustat după vîrstă este de 2 ori mai mare la persoanele cu diabet comparativ cu non-diabeticii. [6]

În studiul realizat de Movahed M cu colegii pe marginea bazei de date a spitalizărilor din Veterans Health Administration Hospitals pe o perioadă de 10 ani analiza multivariată a datelor a identificat DZ drept factor de risc independent pentru tromboembolismul pulmonar (OR 1.27; 95% CI (1.19 - 1.35) $p < 0.001$). [5]

Rezultatele studiului National Hospital Discharge Survey care include datele din 50 state din America cu 92,240,00 pacienți adulți cu DZ spitalizați în intervalul anilor 1979 – 2005 au demonstrat că diabetul prezintă un risc crescut pentru TEV la adulții tineri fără comorbidități și fără condiții predispozante pentru TEV. Riscul relativ pentru TEV a fost similar la pacienții cu diabet zaharat necomplicat atât de tipul 1 cât și de tipul 2. Embolismul pulmonar s-a întâlnit cu o frecvență asemănătoare (0,4%) la pacienții cu și fără DZ și nu a avut relație cu vîrsta. Prevalența TVP a constituit 1% și a fost comparabilă în grupurile pacienților cu diabet și non-diabetici. Totodată, riscul relativ pentru TVP în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani a fost de 2,07, iar în cel cu vîrsta de 30 -39 ani – de 1,24 și s-a dovedit a fi mai sporit la femei față de bărbați (1,71 vs 1,41 și 1,4 vs 0,8, respectiv pe subgrupurile de vîrstă). Pentru TEV autorii au raportat o prevalență de 1,4% la pacienții diabetici (vs 1,3% - la cei non-diabetici) cu un risc relativ de 1,73 în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani și 1,17 – în cel cu vîrsta de 30 -39 ani. În același timp la pacienții cu DZ și fără comorbidități (obezitate, AVC, insuficiență cardiacă, cancer) riscul relativ pentru TEV a fost de 1,52 în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani și 1,19 – în cel cu vîrsta de 30 -39 ani comparativ cu pacienții fără diabet și fără comorbiditățile respective. În grupurile de vîrstă 50 – 59 ani și mai în vîrstă riscul relativ pentru TEV la pacienții diabetici a fost ≤ 1 comparativ cu persoanele fără DZ. Autorii au conchis că diabetul determină un risc sporit pentru TEV doar la pacienții

tineri, la care prezența altor condiții contribuții pentru TEV este puțin probabilă. [7]

Diabetul zaharat a fost raportat drept predictor independent pentru TVP recurentă în analiza semnată de Piazza și colab. și realizată în baza datelor din 11 centre medicale din zona metropolitană Massachusetts. [13]

În meta-analiză publicată în 2008, care a inclus douăzeci și unu de studii caz - control și de cohortă cu un număr total de 63.552 de pacienți, Ageno cu colegii au evaluat asocierea dintre o serie de factori tradiționali de risc cardiovascular (DZ, obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie și fumat) și TEV. Obezitatea și hipertensiunea arterială au fost considerabil mai frecvente, iar nivelul HDL-colesterolului – mai redus la pacienții cu TEV comparativ cu grupul martor. În același timp, incidența fumatului și nivelul LDL-colesterolului nu s-au deosebit semnificativ în cele două grupuri. Prevalența DZ a fost cu certitudine mai mare la pacienții cu TEV comparativ cu martorii (OR 1,41; 95% CI: 1.12-1.77). Totodată, atunci când studiile caz-control și cele de cohortă au fost considerate separat, asocierea a rămas semnificativă doar pentru ultimele. În plus, datorită limitărilor inerente meta-analizei, nu s-a reușit ajustarea rezultatelor pentru potențiali factori de confundare. [14]

După publicarea acestei meta-analize, Heit și colab. [10] au efectuat un studiu caz-control bazat pe populația din Olmsted County, care a inclus cazurile de TEV timp de 25 ani fiind evaluată asocierea dintre DZ și TEV înainte și după ajustarea pentru potențiali confundatori. Folosind datele din Rochester Epidemiology Project, autorii au identificat 1922 de pacienți cu TEV incident și au confruntat prevalența DZ în aceasta populație și într-un grup de control comparabil după vârstă, sex și durata istoricului medical. În analiza univariată, DZ a fost semnificativ mai răspândit în grupul pacienților cu TEV față de lotul martor cu un OR de 1,32 (CI 95% 1,07 - 1,63 $p=0.009$). Totodată, după ajustările efectuate pentru spitalizările datorate intervențiilor chirurgicale majore, stărilor medicale acute și internările în casele de bătrâni, legătura dintre DZ și TEV nu s-a mai atestat, OR 1.07 (95% CI: 0.69 - 1.67; $p=0.76$).

Chung WS cu colegii au evaluat impactul diabetului asupra riscului de dezvoltare a TVP și a EP într-un studiu populațional de cohortă la nivel național în Taiwan, utilizând înregistrările bazei de date longitudinale de asigurări în sănătate în intervalul anilor 2000 și 2011. Pe o perioadă de urmărire de 6 ani incidența TEV a fost mai mare în cohorta cu DZ față de non-diabetici (12,0 și 7,51 la 10 000 persoane-ani, respectiv), HR 1,44 (95% CI: 1,27-1,63). În același timp, riscul pentru TEV neprovocat s-a dovedit a fi de 1,59 ori mai mare pentru pacienții diabetici comparativ cu cei fără DZ.

Atât incidența TVP (8,96 vs 5,61 la 10 000 de persoane-ani), HR 1,43 (95% CI: 1,23-1,65), cât și cea a EP (3,92 vs 2,33 la 10 000 de persoane-ani), HR 1,52 (95% CI: 1,22-1,90) a fost mai mare în cohorta cu DZ. Incidența TVP și a EP au crescut odată cu vârsta, totodată riscul relativ pentru acestea a fost cel mai mare la subiecții diabetici comparativ cu non-diabeticii în grupurile de vârstă sub 49 ani. În plus, TVP s-a înregistrat mai frecvent la femei față de bărbați în ambele cohorte. Stratificarea riscului în raport cu prezența sau lipsa comorbidităților a arătat că în grupul subiecților fără comorbidități riscul pentru TEV a fost semnificativ mai mare la persoanele cu DZ (HR = 3,16; 95% CI: 2,33–4,28).

Deși pacienții cu DZ au prezentat o prevalență mai mare de comorbidități față de cohorta de comparație, diabetul a rămas un factor independent de risc pentru dezvoltarea TVP și a EP după ajustare pentru vârstă, sex și comorbidități. Riscul de TVP și EP a fost substanțial mai mare la adulții tineri cu DZ, sugerând conexiunea nefavorabilă dintre TEV și DZ în rândul tinerilor adulți. [8]

Un grup de autori din China a publicat în 2014 o analiză sistematică cuprinzătoare care a estimat asocierea dintre diabet și TEV și a inclus 18 studii, implicând 803.627.121 de participanți și 10.429.227 de evenimente tromboembolice venoase. Meta-analiza realizată a demonstrat o asociere modestă dar semnificativă între diabet și riscul de TEV, deși magnitudinea efectului pare a fi mai puțin robustă decât cele raportate mai devreme de alți autori. Totodată, datorită prevalenței ridicate a DZ în populația generală, este probabil, că diabetul poate fi responsabil pentru o parte din TEV. [15]

La fel și meta-analiză semnată de grupul lui Gariani K, care a inclus 24 de studii observaționale (10 studii de cohortă și 14 – caz-control) cu mai mult de un milion de pacienți și peste 20.000 de cazuri de TEV, demonstrează un risc ușor crescut pentru TEV la pacienții diabetici, comparativ cu subiecții nediabetici, fapt urmărit atât în studiile de cohortă, cât și cele caz-control; totodată, autorii nu au stabilit o relație de cauzalitate. Magnitudinea și semnificația statistică a relației diabet - TEV s-a dovedit a fi influențată de factorii după care se face ajustarea rezultatelor; așa, asocierea diabetului cu TEV s-a arătat statistic semnificativă după ajustarea datelor pentru vârstă, sex și nu a mai fost importantă din punct de vedere statistic când s-au făcut ajustări pentru co-morbidități, spitalizări determinate de intervenții chirurgicale, condiții medicale acute, admitere la facilități de reabilitare, case de bătrâni. Autorii au ajuns la concluzia, că riscul crescut de TEV la pacienții cu DZ este, probabil, mai degrabă susținut de factorii de confundare, frecvent

identificați în populația diabetică, decât ar fi un efect inherent al diabetului asupra riscului trombotic. [3]

Utilizând baza națională de date a spitalelor din Spania, J de Miguel-Díez cu colegii au analizat dinamica incidenței EP pe o perioadă de 10 ani (între 2004 și 2013) și au raportat o tendință de creștere a bolii. În plus, s-a stabilit că incidența EP a prevalat la persoanele cu diabet, atât bărbați cât și femei, față de non-diabetici. Mortalitatea intraspitalicească a fost mai înaltă la femei comparativ cu bărbații și a fost superioară la diabetici față de pacienții fără diabet, inclusiv după ajustarea datelor pentru comorbidități și alți factori de confundare. [4]

Grupul condus de Bell E a publicat recent o meta-analiză care a avut ca scop să actualizeze datele literaturii și să cuantifice cât mai riguros asocierea dintre diabet și tromboembolismul venos. Analiza a inclus un total de 19 studii (publicate și nepublicate), selectate după anumite criterii, 11 studii de cohortă și 8 studii caz-control, majoritatea (84%) efectuate în Statele Unite sau Scandinavia. Au fost selectate studiile cu o prezentare amplă a datelor și ajustări complete și complexe pentru potențiali factori de confundare, în unele cazuri fiind solicitată de la autori informație suplimentară și ajustarea mai deplină a datelor. Comparînd pacienții cu DZ și cei fără diabet riscul relativ cumulat pentru TEV a constituit 1.10 (95% CI: 0.94–1.29), inclusiv pentru TEV provocat acesta a fost de 1.02 (95% CI: 0.75–1.39), iar pentru neprovocat a fost de 1.03 (95% CI: 0.68–1.57). Rezultatele meta-analizei sugerează o relație pozitivă de intensitate slabă sau chiar lipsa asocierii DZ cu riscul pentru tromboembolismul venos în populația generală. Autorii constată că diabetul nu pare să joace un rol important în dezvoltarea TEV. [11].

Majoritatea studiilor incluse în meta-analizele publicate au implicat pacienți atât cu DZ fără o distincție clară între tipul 1 și tipul 2 al bolii, ceea ce face dificilă estimarea impactului fiecărei entități asupra riscului de TEV, comparativ cu populația generală. Un grup de autori din Taiwan au afișat recent rezultatele unui studiu retrospectiv populațional de cohortă care a utilizat Baza națională de date din asigurări de sănătate în scopul investigării impactului DZ tip 1 asupra riscului de TEV. A fost selectat un lot de pacienți cu DZ tip 1 fără antecedente de TEV în număr de 4967 subiecți pentru care a fost format un lot martor comparabil după vârstă și sex care a inclus 19 868 persoane fără diabet și fără istoric de TEV. Loturile au fost urmărite timp de 8,6 ani. Diagnosticul de DZ tip 1 a fost extrem de valid și confirmat prin testul de stimulare a glucagonului și absența rezervei funcționale a celulelor β . Vîrsta medie a pacienților a fost de 27 de ani în ambele grupuri și nu au existat dife-

rențe în distribuția pe sexe (femei = 53,55%; bărbați = 46,45%). Grupul cu DZ a prezentat o prevalență semnificativă a comorbidităților (dislipidemie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, fractură a piciorului sau intervenție chirurgicală și obezitate) față de grupul cu non-diabetici.

Incidența TEV a constituit 2,62 și 19,01 la 10 000 de ani-persoană în grupul fără diabet și cel cu DZ tip 1, respectiv. Analiza de regresie proporțională a riscului după Cox a indicat un risc semnificativ mai mare de TEV în grupul cu DZ față de lotul martor, inclusiv după ajustarea pentru hiperlipidemie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, fractură a piciorului sau chirurgie și obezitate (HR ajustată = 5,33, CI 95%: 3,57–7,96). Riscul pentru TEV a fost semnificativ mai mare în grupurile de vârstă de 20–39, 40–59 și 60 de ani în comparație cu grupul cu vîrsta sub 20 de ani; totodată riscul de TEV în cohorta celor cu DZ tip 1 a fost cel mai mare în grupul de vîrstă de 20–39 ani (HR ajustat = 16,23, CI 95%: 7,66–34,41) comparativ cu grupul fără diabet și a rămas semnificativ mai mare în grupele de vîrstă <20 ani și 40–59 ani (HR ajustat 4,23, CI 95%: 1,22–14,69 și HR ajustat 3,21, CI 95%: 1,45–7,12, respectiv).

Autorii au constatat că 1) persoanele cu DZ tip 1 au avut o predispunere de 5,33 ori mai mare de a dezvolta TEV față de subiecții fără diabet, 2) DZ tip 1 s-a dovedit a fi un factor independent pentru TEV după ajustarea pentru mai multe comorbidități și factori predispozanți, 3) riscul cel mai mare pentru TEV s-a înregistrat în grupul de vîrstă 20 – 39 ani. [16]

Printre factorii care ar contribui la prezența unui statut protrombotic la pacienții cu diabet se numără inflamația cronică subclinică, modificări primare ale hemostazei, nivelul crescut al factorilor de coagulare, afectarea fibrinolizei, stresul oxidativ și expresia redusă a factorilor endoteliali protectori. [11, 17, 18]

Unul din efectele diabetului asupra funcției plachetare este reprezentat de creșterea reactivității plachetelor. Glicarea neenzimatică a proteinelor membranei trombocitelor poate duce la creșterea expresiei unor receptori (P-selectină, glicoproteină Ib-IX și IIb / IIIa) care au un rol crucial pentru activitatea plachetară. Scăderea fluidității membranei celulare în urma glicării proteinelor contribuie la hiperreactivitatea trombocitelor la trombină [18]. Aceste modificări duc la o activare crescută a plachetelor și la supraproducția de 11-dehidro-tromboxan care, la rîndul său, mediază activarea ulterioară a trombocitelor și agregarea acestora. Unele studii au raportat agregarea spontană a trombocitelor la pacienții cu DZ, fenomen care s-a corelat cu concentrația hemoglobinei glicosilate (HbA1c). În plus, statusul pro-inflamator determină intensificarea

formării speciilor reactive de oxigen și a 8-iso-PGF2a, un alt marker al activării trombocitelor [17].

Subiecții diabetici prezintă amplificarea căii de polioli, formarea intracelulară a produselor finale de glicare, activarea izoformelor protein kinazei C și hiperactivarea căii hexozaminice care duce la o supraproducție a speciilor reactive de oxygen, intensificarea stresului oxidativ ce poate induce leziunea celulelor endoteliale și se asociază cu elevarea unor markeri precum factorul von Willebrand (FvW), endotelina-1, moleculele de adeziune a celulelor vasculare, E-selectina care contribuie la starea protrombotică caracteristică DZ. Glicarea sintazei oxidului nitric duce la reducerea sintezei oxidului nitric, vasodilatator potent derivat al celulelor endoteliale care inhibă și agregarea plachetelor.

Datele literaturii denotă nivele sporite ale mai multor factori de coagulare și tulburări ale sistemului anticoagulant natural la persoanele cu DZ. În mai multe studii s-a arătat că nivelul factorului tisular (FT) este crescut la diabetici, atât datorită eliberării acestuia de către adipocite și macrofage inflamatorii, cât și efectului direct al glucozei și hiperinsulinemiei. În plus, produsele finale de glicare avansată și speciile reactive de oxigen activează NFkB, conducând la producția de FT. Hiperghlicemia se asociază cu nivel sporit al factorului VII. Deasemenea, sunt raportate valori ridicate ale trombinei și ale fibrinogenului la pacienții cu DZ. [17, 19]. În ceea ce privește sistemul anticoagulant natural, există date din experiment care sugerează că hiperghlicemia poate determina tranziția antitrombinei în formă cu afinitate joasă la heparină. Se cunoaște că hiperghlicemia induce formarea microagregatelor de antitrombină intracelular, ducând la deficitul de antitrombină tipul I. Unele date indică că hiperghlicemia acută se asociază cu reducerea nivelului de proteină C.

Pacienții cu diabet prezintă, de asemenea, afectarea fibrinolizei. Unele date sugerează că, în prezența hiperghlicemiei glicarea fibrinogenului duce la modificarea structurii cheagului care scade generarea de plasmină și crește rezistența la liză [17, 19]. Este bine cunoscut că la pacienții diabetici este crescută concentrația și activitatea inhibitorului activatorului plasminogenului tip 1 (PAI-1). Printre mecanismele responsabile se enumeră: 1) inflamația subclincă și hiperinsulinemia care crească sinteza hepatică a PAI-1. 2) o serie de citokine și mediatori (factor de creștere a tumorii-b, factor de necroză tumorală- α , interleukină-1 și PCR), care sunt crescuți la pacienții cu DZ tip 2, pot induce eliberarea PAI-1 din țesutul adipos și din celulele endoteliale. 3) stresul oxidativ duce la creșterea sintezei PAI-1 de mai multe celule și potențează sinteza PAI-1 stimulată de citokine. 4) insulina,

factorul de creștere Insulin-like pot, deasemenea, să stimuleze sinteza PAI-1 [17].

O serie de studii a arătat niveluri mai ridicate de complement C3 la pacienții diabetici, proteină, care compromise direct liza cheagului de fibrină independent de PAI-1 [20].

Sunt foarte puține date în literatură referitor la efectul medicației antidiabetice asupra interrelației DZ și TEV.

Dai-Yin Lu cu colegii au publicat rezultatele unui studiu în care au analizat efectele metforminei asupra trombozei venoase la pacienții cu diabet de tip 2 utilizând baza națională de date de asigurări în sănătate din care au selectat 14945 de pacienți cu DZ (7167 tratați cu metformină și 7778 tratați fără acest medicament). În perioada de urmărire timp de $3,44 \pm 0,80$ ani a fost stabilită o incidență semnificativ mai mică a TVP în rândul subiecților care au utilizat metformină, comparativ cu grupul martor (16 [0,22%] vs 44 [0,56%], $p < 0,001$). Analiza Kaplan-Meier a arătat o diferență clară dintre grupuri în primul an, care se observă chiar imediat după șase luni de tratament cu metformină. Modelul de regresie a riscurilor Cox a identificat metformina drept factor independent de risc scăzut pentru TVP (HR 0,427; CI 95%: 0,240 - 0,758; $p = 0,004$). Autorii studiului au concluzionat că tratamentul cu Metforminei se asociază cu un risc redus de TVP la pacienții cu DZ 2.

Există date care demonstrează că tratamentul cu metformină se asociază cu ameliorarea marker-ilor plasmatici ai funcției endoteliale (factorul von Willebrand, molecula de adeziune vasculară solubilă-1 (sVCAM-1), activatorul de plasminogen de tip tisular (t-PA), inhibitorul activatorului de plasminogen -1, molecula de adeziune intercelulară solubilă -1 (sICAM-1)), sugerând efecte benefice asupra funcției endoteliale și reducerea inflamației [21, 22].

Se cunoaște că rezistența la insulină este asociată cu hipofibrinoliza. Există date, care arată că metformina nu doar îmbunătățește sensibilitatea la insulină dar ar avea și impact asupra fibrinolizei [21, 23]. În experiment, metformina a crescut timpul tromboplastinei și cel al protrombinei parțial activate. Sobel și colab. au arătat că strategia de sensibilizare la insulină a fost însoțită de reducerea nivelului de fibrinogen, alterarea structurii și funcției fibrinei prin impact asupra procesului de polimerizare, micșorarea nivelului factorului VII și a activității factorului VIII [23].

Concluzie

În ultima perioadă au fost raportate mai multe studii care au evaluat rolul DZ ca potențial factor de risc pentru evenimente tromboembolice venoase. Evidențe din studii experimentale denotă mecanisme patofiziologice care ar putea explica această asociere.

Totodată, rezultatele studiilor clinice sunt controversate, iar ultimele meta-analize relatează o relație de intensitate slabă între aceste entități și sugerează că datorită îmbinării unui conglomerat de factori de risc, asocierii mai multor complicații și comorbidități, DZ predispune la TEV, dar nu este un factor independent.

Bibliografie

1. Lin X., Xu Y., Pan X. et al. *Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025*. Sci Rep 2020; 10, 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
2. Turetz M., Sideris A., Friedman O., et al. *Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism*. Semin Intervent Radiol. 2018; 35(2): 92–98.
3. Gariani K., Mavrakanas T., Combescure C., et al. *Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies*. Eur J Intern Med 2016; 28: 52–58
4. Miguel-Diez J., Muñoz-Rivas N., Jiménez-García R., et al. *Type 2 diabetes is associated with a higher incidence of hospitalization for pulmonary embolism in Spain*. Respirology 2016; 21: 1277–1284
5. Movahed M., Hashemzadeh M., Jammal M. *The Prevalence of Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension in Patients With Type II Diabetes Mellitus*. Chest 2005; 128:3568–71
6. Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I., et al. *The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes*. Diabetologia, 2005; 48: 1017–1021
7. Stein P., Goldman J., Matta F., et al. *Diabetes Mellitus and Risk of Venous Thromboembolism*. Am J Med Sci 2009; 337(4):259–64
8. Chung W.S., Lin C; Kao C. H. *Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study*. Thromb Haemost 2015; 114: 812–18
9. Tsai A.W., Cushman M, Rosamond W.D, et al. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Arch Intern Med 2002; 162:1182–1189
10. Heit J., Leibson C., Ashrani A., et al. *Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:1399-1405.
11. Bell E.J., Aaron R. Folsom A.R., Lutsey P., et al. *Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2016;111,10-18
12. Kannel W.B., McGee D. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular diseases: the Framingham study*. Diabetes Care 1979; 2:120–126
13. Piazza G., Goldhaber S., Kroll A., et al. *Venous Thromboembolism in Patients with Diabetes Mellitus*. Am J Med. 2012; 125 (7): 709 – 16.
14. Ageno W., Becattini C., Brighton T., et al. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis*. Circulation 2008; 117:93–102
15. Bai J., Ding X., Du X., et al. *Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis*. Thromb Res 2015;135: 90–95
16. Peng Y-H., Lin Y-Sh., Chen Ch-H., et al. *Type 1 diabetes is associated with an increased risk of venous thromboembolism: A retrospective population-based cohort study*. PLoS ONE 2020;15(1): e0226997; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226997>
17. Pomero F., Di Minno M., Fenoglio L., et al. *Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal*. Acta Diabetol. 2015;52 (6):1007-1016
18. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. *Platelet dysfunction in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:1476–85
19. Pechlivani N., Ajjan RA. *Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets*. Front. Cardiovasc. Med. 2018;5:1-13
20. Hess K., Alzahrani SH., Mathai M., et al. *A novel mechanism for hypofibrinolysis in diabetes: the role of complement C3*. Diabetologia 2012;55:1103–1113
21. Lu D-Y., Huang Ch-C., Huang P-H., et al. *Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with reduced risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study*. BMC Cardiovascular Disorders 2014, 14:187
22. de Jager J., Kooy A., Schalkwijk C., et al. *Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes*. J Intern Med 2014, 275:59–70
23. Sobel BE., Hardison R., Genuth S., et al. *Profibrinolytic, antithrombotic, antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial*. Circulation 2011, 124:695–703.

CZU: 616.127-005.8-074

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.15>

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI LA PACIENȚII CU NSTEMI ȘI MARKERII DE DIAGNOSTIC

¹DANILA Tatiana, cercetător științific,¹MUNTEANU Mihaela, doctorand,¹CIOBANU Lucia, dr.hab.șt.med., conf.cercetător,¹POPOVICI Mihail, dr.hab.șt.med., prof.univ., acad. al AȘM, șef Laboratorului științific de cardiologie intervențională²COBET VALERIU, dr.hab.șt.med., prof.univ.¹IMSP Institutul de Cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Actualitate. Tulburarea hemostazei este un mecanism important al afecțiunilor cardiovasculare, iar aportul patogenetic al acestuia în evoluția NSTEMI este îndeosebi notabil în contextul semnificației paternului fiziopatologic determinat de dereglarea microcirculației coronariene. Evidențierea markerilor iminenți va facilita diagnosticul și prognosticul NSTEMI.

Scopul. Relatarea datelor de sinteză a literaturii privind markerii circulanți ai tulburării hemostazei la pacienții cu NSTEMI.

Rezultate. Markerii principali ai dereglării hemostazei în NSTEMI și cu valoare predictivă asupra diagnosticului și evoluției post-infarct sunt:

- vizavi de sistemul procoagulant: elevarea microparticulelor derivate de endoteliocite și plachete ce expresează fosfolipidilserină, activarea complexului factorilor de coagulare II, VII și X, formarea agregatelor dintre plachete și leucocite;

- vizavi de sistemul anticoagulant: creșterea trombomodulinei solubile în asociere cu micșorarea plasmatică a antitrombinei și a proteinelor C și S;

- vizavi de sistemul fibrinolitic: elevarea nivelului plasmatic al monomerilor și D-dimerilor ai fibrinei, al inhibitorului activatorului plasminogenului în asociere cu deprecierea cantitativă a activatorului plasminogenului.

Cuvinte-cheie: NSTEMI, dereglarea hemostazei, markeri procoagulanți, markerii ai sistemului anticoagulant, markeri ai fibrinolizei.

Резюме. Нарушения гемостаза у больных с NSTEMI, диагностические маркеры.

Вступление. Нарушение гемостаза является важным патогенетическим фактором развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности NSTEMI. Определение маркеров гемостаза облегчает диагностику и прогнозирование NSTEMI.

Цель. Представлены основные данные о диагностической и прогностической ценности определения маркеров нарушения гемостаза у пациентов с NSTEMI.

Результаты. Основные маркеры нарушения гемостаза, имеющие диагностическое и прогностическое значение при NSTEMI, являются:

- факторы прокоагулянтной системы: повышение содержания микрочастиц эндотелиоцитов и тромбоцитов, экспрессирующие фосфатидилсерин, активация комплекса факторов свертывания крови II, VII и X, образование агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами;

- факторы антикоагулянтной системы: повышение содержания растворимого тромбомодулина в сочетании со снижением в плазме антитромбина и белков C и S;

- факторы фибринолитической системы: повышение содержания в плазме крови мономеров фибрина и D-димеров, ингибитора активатора плазминогена на фоне снижения активатора плазминогена.

Ключевые слова: NSTEMI, нарушение гемостаза, прокоагулянтные маркеры, антикоагулянтные маркеры, маркеры фибринолиза.

Summary. Hemostasis disorders in patients with NSTEMI and diagnostic markers.

Background. Hemostasis disorder is an important mechanism of cardiovascular disease, and its pathogenetic contribution to the evolution of NSTEMI is particularly notable in the context of the significance of the pathophysiological pattern caused by coronary microcirculation disorder. Highlighting imminent markers will facilitate the diagnosis and prognosis of NSTEMI.

Object. Reporting literature summary data on markers with definite predictive value on proven hemostasis disorder in patients with NSTEMI.

Results. The main markers of hemostasis disorder in NSTEMI and with predictive value on the diagnosis and evolution of post-infarction are:

- *opposite the procoagulant system*: elevation of microparticles derived from endotheliocytes and platelets expressing phosphatidylserine, activation of the complex of coagulation factors II, VII and X, formation of aggregates between platelets and leukocytes;

- *opposite the anticoagulant system*: increase in soluble thrombomodulin in combination with plasma decrease in antithrombin and C and S proteins;

- *opposite the fibrinolytic system*: elevation of the plasma levels of fibrin monomers and D-dimers of the plasminogen activator inhibitor in association with quantitative impairment of the plasminogen activator.

Keywords: NSTEMI, haemostasis disorder, procoagulant markers, anticoagulant system markers, fibrinolysis markers.

Introducere

Periclitarea hemostazei manifestată prin activarea evenimentelor protrombotice este un mecanism patogenetic important al diferitor entităţi nosologice, în primul rând al afecţiunilor cardiovasculare. Conceptul fiziopatologic coroborează în acest context incompetenţa sistemului de control al hemostazei primare declanşată de augmentarea adeziunii plachetelor la structurile matricei extracelulare ale peretelui vascular cu endoteliul alterat sau denudat, iar pe de altă parte rolul dezechilibrului sistemelor de control al coagulării şi capacităţii anticoagulante tisulare şi plasmatice. Odată format trombusul este supus acţiunii proteolitice iminente plasminice, componenta cheie a sistemului de fibrinoliză, iar afectarea acestuia va conduce respectiv la remodelarea patologică a peretelui vascular, care impune 2 repercusiuni notabile, în mod deosebit importante vizavi de reactivitatea arterelor de calibru mic şi arteriolelor:

(1) diminuarea lumenului vascular până la obturarea lui şi reducerea fluxului sanguin la valori critice de inducere a necrozei celulare;

(2) micşorarea efectului coronarodilatator mediat de endoteliu al acetilcolinei şi al unor factori metabolici (eg, bradikina, adenoza).

Aceste paterne fiziopatologice au un aport patogenetic distinct pentru afectarea arterelor coronariene din sistemul subendocardic, dată fiind acţiunea stresului mecanic al miocardului în sistolă asupra peretelui vascular în detrimentul prevenirii activării trombocitelor, adeziunii şi agregării lor adluminale. Totodată, vecinătatea acestui sistem coronarian microcirculator (diametrul <200 mkm) de endocard demarcă un acces facilitat faţă de citokinele proinflamatoare, chemokinele şi factorilor de creştere eliberaţi de celulele endocardului cu o capacitatea secretorie mult mai mare comparativ cu cardiomiocitele, care acţionează într-o interfaţă patogenetică cu mediatorii evenimentelor protrombotice.

Astfel, tulburarea hemostazei are o conotaţie patogenetică concludentă în evoluţia sindroamelor coronariene acute (SCA), în special a infarctului miocardic fără elevare de segment ST (NSTEMI), care se impune predilect prin afectarea microcirculaţiei coronariene (ie, subendocardice) rezultantă în necroza

cardiomiocitelor în condiţiile când circuitul sanguin prin arterele mari subepicardice nu este afectat notabil, dată fiind stenoza lor <50%.

Prin urmare, evaluarea hemostazei la pacienţii cu NSTEMI are mai multe puncte finale importante, întrucât:

- Va permite elucidarea mecanismelor principale de tulburare a hemostazei propice elaborării algoritmului de prevenire şi de tratament patogenetic.

- Va decela markerii iminenţi cu valoare predictivă asupra disfuncţiei sistemului de coagulare, anticoagulare şi fibrinoliză.

- Va justifica valoarea diagnostică şi prognostică a unor indici ai hemostazei în NSTEMI.

Sub aspectul celor menţionate **scopul** acestei relaţi, bazate pe analiza de sinteză a datelor de literatură, constă în evidenţierea modificărilor hemostazei caracteristice pacienţilor cu NSTEMI la noima decantării markerilor activităţii procoagulante, anticoagulante şi fibrinolitice.

Rezultate

Markerii activităţii procoagulante.

Printre numeroasele teste de coagulare a sângelui, testul de măsurare a fosfolipidelor procoagulante şi activităţii complexului protrombinic (II, VII, X) oferă informaţii preţioase despre hipercoagulabilitatea de origine celulară şi plasmatică. (1)

Determinarea activităţii procoagulante fosfolipidice. Dovezi în creştere susţin rolul veziculelor extracelulare (EV) în hemostază şi tromboză datorită expunerii fosfolipidelor procoagulante încărcate negativ (PPL).

Activitatea fosfolipidelor procoagulante (PPL) şi-a recăpătat interesul în ultimii ani, în principal datorită înţelegerii sporite a rolului veziculelor extracelulare în tromboză şi hemostază. Încă din 1946, Chargaff şi West au observat că timpul de coagulare a plasmiei a fost prelungit prin aplicarea centrifugării de mare viteză pentru a elimina „substanţele tromboplastice”. În consecinţă, Connor şi colegii săi au demonstrat că cantitatea de EV pozitive anexin A5, măsurată prin citometrie în flux, a arătat o corelaţie semnificativă şi inversă cu timpul de coagulare. Aceste descoperiri sugerează că EV-urile joacă un rol semnificativ în coagulare, aparent datorită expunerii fosfolipidelor

și, în special, a fosfatidilserinei (PS) pe suprafața lor. Creșterea expresiei de suprafață a PPL încărcate negativ va facilita asamblarea factorilor de coagulare la activarea celulei sau apoptoză. Acest lucru este crucial pentru mai multe etape ale căii de coagulare, și anume formarea complexelor tenazei intrinseci și extrinseci, precum și conversia protrombinei în trombină prin factorul de coagulare Xa (FXa). Activitatea complexului tenazei extrinseci, complexul factorului tisular (TF) - complexul factor VIIa (FVIIa), este crescută cu mai multe ordine de mărime în prezența fosfolipidelor membranare încărcate negativ. (2)

Veziculele extracelulare (EV) sunt particule înconjurate de membrana, a căror dimensiuni variază de la aproximativ 30 nm până la câțiva μm , eliberate de diferite tipuri de celule activate sau apoptotice, inclusiv leucocite, trombocite, eritrocite și celule endoteliale, detectate în majoritatea fluidelor și țesuturilor biologice umane, inclusiv în plăcile aterosclerotice. EV-urile au fost clasificate în trei populații majore (corpuri apoptotice, microvezicule și exosomi) caracterizate prin mărime și origine. Ele transportă încărcături complexe de molecule bioactive, inclusiv proteine, lipide și material genetic și, prin urmare, sunt

implicate în căile fiziopatologice de comunicare celulă-celulă. Într-adevăr, EV sunt implicate în mai multe procese, cum ar fi inflamația, coagularea, disfuncția vasculară, angiogeneza și senescența, contribuind la inițierea și progresia bolilor aterosclerotice. În consecință, ele se comportă ca un factor determinant al vulnerabilității plăcii aterosclerotice care duce la tulburări cardiovasculare majore. În ultimul deceniu, domeniul cercetării EV a crescut, subliniind implicarea lor în ateroscleroză. (3)

Contribuția EV-urilor, în special a microveziculelor, la evenimentele trombotice se datorează suprafeței lor și expresiei proteinelor procoagulante, cum ar fi TF. Formarea microveziculelor duce la exteriorizarea fosfolipidelor anionice, în principal PS, care contribuie semnificativ la activitatea procoagulantă. Într-adevăr, fosfolipidele negative externalizate favorizează asamblarea și activarea complexelor tenază și protrombinază, potențând astfel formarea trombinei.

Activitatea procoagulantă a unor clase de VM este crescută, în continuare, prin expresia TF, iar EV-urile care conțin atât PS cât și TF au cea mai mare activitate procoagulantă. TF este un activator cheie al cascadei de coagulare, domeniul său extracelular leagă și acti-

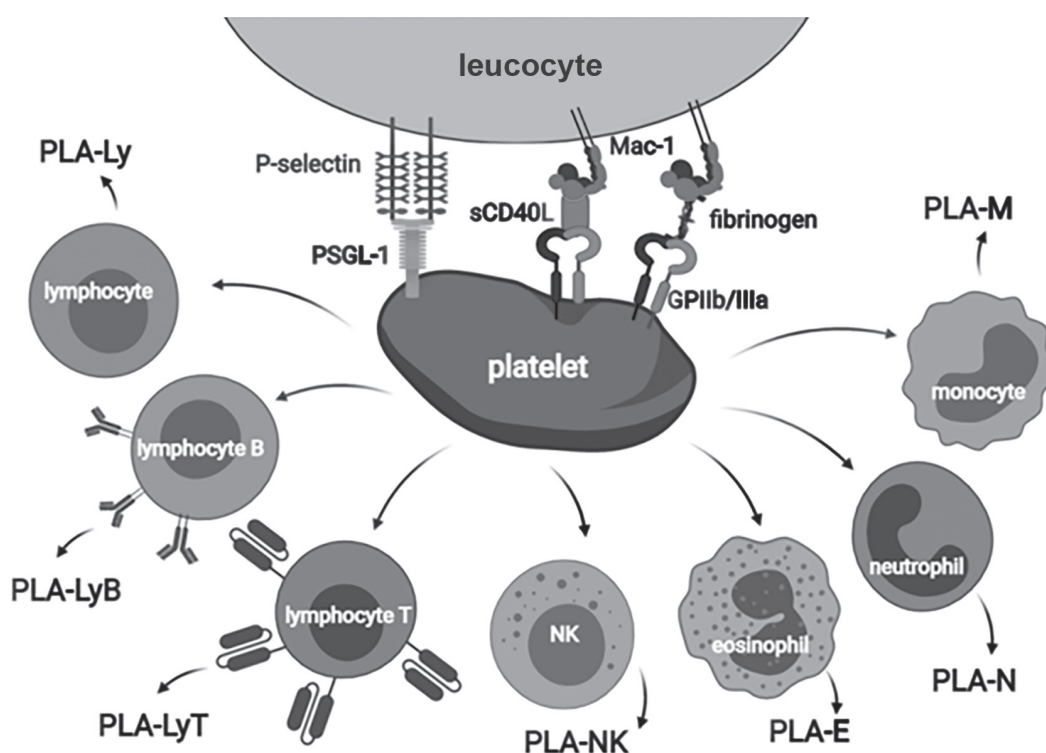


Figura 1. Formarea agregatelor din leucocite și plachete (preluată din sursa 10).

Abrevieri:

GP IIb/IIIa — glycoprotein IIb/IIIa; Mac-1 — complement receptor 3; PLA-E — platelet-eosinophil aggregates; PLA-Ly — platelet-lymphocyte aggregates; PLA-LyB — platelet-lymphocyte B aggregates; PLA-LyT — platelet-lymphocyte T aggregates; PLA-M — platelet-monocyte aggregates; PLA-N — platelet-neutrophil aggregates; PLA-NK — platelet-natural killer cells aggregate; PSGL-1 — P-selectin glycoprotein ligand; sCD40L — soluble ligand cluster of differentiation 40.

vează FVII, declanşând hemostaza după leziuni vasculare, iar activarea sa aberantă provoacă tromboză.

În aceasta ordine de idei, expunerea TF parietale la locul leziunii ar juca rolul său principal în faza de inițiere, în timp ce TF transmisibil din sânge ar fi implicat în faza de propagare a formării trombului. De remarcat, mai multe studii au documentat că nivelurile fiziologice ale TF transmisibile în sânge pot crește în condiții patologice caracterizate printr-un fenotip protrombotic.(3)

În ultimul deceniu, interesul pentru analize care măsoară fracția fosfolipidică încărcată negativ din plasmă a crescut odată cu interesul și cunoștințele în creștere despre EV.

În scopul identificării biomarkerilor relevanți din punct de vedere clinic ai hipercoagulabilității care ar putea fi utilizați într-un instrument de evaluare a riscurilor pentru identificarea promptă a pacienților cu sarcină aterosclerotică ridicată, a fost conceput studiul prospectiv, observațional, ROADMAP-CAD (Evaluarea riscului PROspectiv și BioMarkeri de hipercoagulabilitate pentru identificarea pacienților cu CAD sever). Studiul pilot ROADMAP-CAD a înscris 66 de pacienți cărora li s-a făcut referire la angiografie coronariană, plasma cărora a fost evaluată pentru generarea de trombină, timpul de coagulare dependent de fosfolipide (Procoag-PPL®) și D dimerii. Pacienții cu CAD, în comparație cu martorii, au prezentat un timp de întârziere generat de trombină: 4,7 (3,8-5,4) min față de 2,5 (2,1-2,9) min; $p < 0,0001$, timp de coagulare Procoag-PPL® mai scurt 55,0 (32-66) s față de 62,8 (42-85) s; $p = 0,001$, și niveluri mai ridicate de D-dimer 0,509 (0,27-2,58) $\mu\text{g} / \text{ml}$ față de 0,309 (0,23-0,39) $\mu\text{g} / \text{ml}$; $p = 0,038$. Studiul a arătat că timpul de coagulare Procoag-PPL® este informativ pentru povara bolii aterosclerotice coronariene și ca este corelat cu concentrația microparticulelor procoagulante derivate din trombocite sau alte celule.(4)

Cu importanță sugestivă sunt și majoritatea studiilor care au explorat și observat creșterea microveziculelor circulante derivate din celule endoteliate sau trombocite (MV), la pacienții cu SCA. În același timp, în accidentul vascular cerebral acut, nivelul MV endoteliale este corelat cu dimensiunea leziunii și prognosticul clinic. În plus, markerii de suprafață EVs din studii clinice au arătat că MV endoteliale CD144 + au prezis în mod independent evenimentele cardiovasculare viitoare. Datele obținute din studiile ulterioare indică asupra asocierii nivelurilor ridicate de microbule CD31 + / Anexină V + riscului mai mare de moarte cardiovasculară. La pacienții cu stenoză carotidă severă, s-a arătat că un subset de MV derivate din leucocite este un biomarker asociat cu vulnerabilitatea plăcii. (5,6).

În plus față de conținutul de proteine din EV, profilul de expresie al acizilor nucleici (mARN, miARN, lncARN) din vezicule reprezintă, de asemenea, un potențial biomarker pentru sindromul acut coronarian. Anume, pacienții cu niveluri scăzute de miARN-126-3p și miARN-199-5p prezintă un risc crescut pentru evenimente cardiovasculare. Totodată, expunerea celulei musculare netede a arterei coronare umane (HCASMC) la condiții fiziopatologice (de exemplu, hipercolesterolemie) are ca rezultat scăderea exprimării miR-143-3p și miR-222-3p în MV, în comparație cu zonele nonaterosclerotice.(5,6)

Această revizuire rezumă, așadar, efectul EV în dezvoltarea, progresia și severitatea aterosclerozei, cu o atenție specifică dedicată rolurilor lor ambivalente în senescență și hemostază. Se conturează, de asemenea, rolul VM ca mesageri cu mai multe fațete, capabili să promoveze sau să atenueze progresia aterosclerozei. În cele din urmă, datele obținute delimitează relevanța lor ca biomarkeri emergenți prognosticului și riscului de evenimente cardiovasculare.

L.Wang și colab. (2016) au demonstrat că la pacienții cu NSTEMI nivelul semnificativ crescut al MV are încă o pantă de elevare pronunțată în primele 18 ore de la momentul angioplastiei, iar acest fenomen este asociat cu creșterea expresiei fosfotidilserinei de către microparticulele endoteliale și plachetare, iar ulterior (48 ore) și de către leucocite (7). Blocarea fosfotidilserinei poate fi un mecanism de atenuare a exercițiului procoagulant al MV.

Formarea microparticulelor plachetare are loc în cadrul activării trombocitelor și acest proces este concludent în microcirculația coronariană influențată de stresul mecanic miocardic. Expresia TF pe suprafața acestor microparticule este o condiție de generare a trombinei, fapt ce va declanșa hemostaza secundară și formarea trombusului fibrinic. Se consideră că elevarea nivelului microparticulelor plachetare este un predictor al extinderii zonei de necroză a miocardului, fapt ce indică asupra rolului lor patogenetic, precum și asupra relevanței de marker al disfuncției hemostazei și prognosticului evoluției post-infarct (8).

Există relatări care aduc la apel legătura strânsă dintre acțiunea procagulantă a microparticulelor plachetare și evoluția SCA, inclusiv NSTEMI, deoarece la pacienții cu angina pectorală stabilă nivelul lor nu crește veritabil chiar în condiții de rupere a plăcii atero-gene, dacă răspunsul inflamator este slab, conform valorii serice a markerilor proinflamatori (9). Efectul procoagulant al inflamației poate fi realizat și prin intermediul sistemului complementului activat pe cale alternativă (eg, sub acțiunea proteinei C reactive), întrucât componenta activă C5a activează receptorii

CD88 endoteliali, plachetari și leucocitari, fapt ce rezultă în expresia fosfotidilserinei, eliberarea citokinelor și a radicalilor liberi de oxigen. Este remarcabilă în acest context relatarea recentă a datelor lui K. Puta și colab. (2022), potrivit căror pe fundalul inflamației activarea sistemului procoagulant se impune prin formarea agregatelor din leucocite și trombocite (factorii de agregare fiind receptorii GPIIb/IIIa, liganzii PSLG-1 și SD-40, precum și fibrinogenul), constituind o pârgă de declanșare a SCA, inclusiv NSTEMI, figura 1 (10). Astfel, atenuarea inflamației are reviriment și vizavi de atenuarea activității procoagulante și a progresării trombusului.

Determinarea activității complexului protrombinic (II, VII, X). Unii cercetători au prezentat coagularea ca având un rol important în recurența, dezvoltarea, tratamentul și prognosticul IMA. În acest sens, mai multe studii clinice și epidemiologice au arătat că creșterea markerilor procoagulanți în sânge (cum ar fi fibrinogenul, factorul de coagulare VII și VIII și trombocitele) sunt strâns legate de evenimente trombotice arteriale, mai mult decât atât, au fost predictorii independenți ai mortalității și reinfarctului la pacienții cu IMA. Deși la aceasta noimă s-au realizat multiple studii, la ora actuală, nu s-a evidențiat, în plan conceptual un apanaj fiziopatologic bine consolidat, existând încă lacune de cunoaștere între înțelegerea noastră despre fiziopatologia coagulării și capacitatea de integrare clinică a rezultatelor de laborator din testele de coagulare de rutină.

O separare strictă între cascada de coagulare intrinsecă și extrinsecă nu reușește, cu siguranță, să reflecte condițiile fiziologice ale hemostazei secundare. Cu toate acestea, în cadrul aterosclerozei și a sindroamelor coronariene acute, calea extrinsecă a coagulării are o semnificație deosebită.

Factorul tisular, principalul inițiator al căii de coagulare extrinseci, joacă un rol central în provocarea unui răspuns proinflamator și activarea factorilor de coagulare iar prin aceasta inițierea căilor de coagulare și de semnalizare celulară în aval.

FT reprezintă o glicoproteină transmembranară de 47 kDa și membru al familiei receptorilor de citokine de clasa II, este cofactorul factorului VII de coagulare plasmatic activat (FVIIa). Complexul TF-FVIIa catalizează activarea factorilor X și IX, ceea ce duce la generarea de trombină și, în final, a unui cheag de fibrină. TF este exprimat în abundență și prezintă activitate procoagulantă ridicată în cadrul leziunilor aterosclerotice, sugerând un rol cheie în determinarea trombogenicității plăcii.

Testele de activitate ale factorilor de coagulare determină dacă pacientul are concentrații optime sau

suboptimale ale factorului de coagulare relevant în plasma lor. Această determinare se bazează întotdeauna pe analize ale activității funcționale decât abundența generală, după cum se judecă prin imunotest. (11)

Parametrii hematologici și de coagulare deja disponibili pot îmbunătăți predicția riscului de deces și rezultatul advers la pacienții cu SCA. În studiile epidemiologice, evaluarea FVII s-a bazat în principal pe măsurători ale activității de coagulare a FVII (FVIIc), care sunt influențate de nivelurile de antigen FVIIa și FVII. Northwick Park Heart Study a implicat FVIIc ca factor de risc pentru infarctul miocardic letal (MI).

Pe lângă asta, Luccarelli și colab. au prezentat nivelurile factorului VII ca fiind predictorii independenți ai reinfarctului și mortalității la pacienții cu IMA. De interes sunt și datele cercetărilor mai recente care ne aduc la apel rolul factorilor hemostatici și mutațiile genetice ale proteinelor implicate în coagulare în patogeneza bolii coronariene. Anume, s-a investigat activitatea de coagulare a factorilor II, V, VII și X, gena protrombinei de tranziție 20210G3A și mutația factorului V Leiden la 200 supraviețuitori ai infarctului miocardic. Datele obținute indică FV: C (P, 0,0001) și FVII: C (P, 0,0001) ca fiind factori de risc independenți pentru infarctul miocardic. Totodată, FV ridicat: C sau FVII ridicat: C combinat cu fumatul sau arterial hipertensiunea arterială a crescut riscul relativ de infarct miocardic de până la 50 de ori. În același timp, unul din 177 de pacienți (0,6%) și 4 din 89 martorii (4,5%) au avut genotipul protrombinei 20210 AG. Unsprezece din 177 pacienți (6,2%) și 6 din 89 martori (6,7%) au fost heterozigoți pentru mutația factorului V Leiden. (12)

În această ordine de idei, o altă lucrare a constatat că timpul de protrombină (PT) a fost asociat cu mortalitatea la pacienți cu IMA (HR ajustat = 4,04; IC 95%: 2,83 până la 5,75). Acest studiu a sugerat că măsurarea PT la pacienții cu IMA ar putea fi utilă în identificarea riscului crescut de mortalitate la 2 ani.

Într-un alt studiu observațional retrospectiv efectuat pe 936 de pacienți internați consecutiv cu diagnostic de SCA în secția de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Oradea, România, parametrul de coagulare PT a fost capabil să prezică mortalitatea și complicațiile la pacienții cu SCA, inclusiv în subgrupul de pacienți gestionați intervențional. PT a avut cea mai bună putere discriminativă pentru mortalitate, cu o valoare peste 14,95 s având o sensibilitate de 64,8% și o specificitate de 80,1% în detectarea pacienților cu risc de deces, în special în subgrupul de pacienți cu STEMI.

Prin urmare, parametrii de coagulare pot fi considerați ca având un potențial bun în a fi utilizați ca markeri diagnostici și / sau prognostici, fiind utili în

identificarea acelor subiecți care vor avea nevoie de o monitorizare atentă și un tratament intensificat. Totodată, dinamica acestora, ar fi un instrument valoros care ar facilita monitorizarea și gestionarea pacientului, ducând astfel implicit la reducerea mortalității.

Markerii sistemului anticoagulant

Sistemul anticoagulant este reprezentat în cadrul hemostazei de 3 factori mai importanți și profund studiați, cum ar fi: antitrombina, factorii C și S, trombomodulina. Deși rolul lor în declanșarea și exacerbară evenimentelor protrombotice este bine argumentat, la ora actuală sunt foarte puține relatări privind nivelurile lor circulante și valoarea predictivă la pacienții cu NSTEMI.

Antitrombina, sintetizată în ficat, face parte din familia inhibitorilor proteazelor serine, capabile să inhibe cu precădere trombina și factorul Xa (mai precar este efectul asupra factorilor IXa și XIa). Activitatea inhibitoare a antitrombinei și, respectiv activitatea anticoagulantă, crește în medie de 1000 ori când acesta se leagă cu heparina.

Activitatea anticoagulantă a factorului C și a cofactorului S, glicoproteine dependente de vitamina K sintetizate în ficat, este determinată de inhibiția selectivă a factorilor procoagulanți Va și VIIa, implicați în activarea factorului X și formarea trombinei.

Trombomodulina este o glicoproteină expresată pe membrana endoteliocitelor care asigură efect anticoagulant prin legarea trombinei libere din sânge (după principiul receptor-ligand) în detrimentul formării fibrinei din fibrinogen. Prin urmare, leziunea endoteliului coronarian este o condiție certă de reducere a expresiei trombomodulinei și capacității sistemului anticoagulant. Important este, că acțiunea proinflamatoare a trombinei se depreciază considerabil în urma legării ei de trombomodulină. În plus, trombomodulina reglează „în sus” expresia receptorilor endoteliali din familia anexinei V implicați în activarea factorului anticoagulant C.

Potrivit relatării datelor obținute în studiul lui R.Kosaki și colab. (2018), nivelul plasmatic majorat al trombomodulinei este un predictor notabil al efectelor cardiovasculare majore la pacienții cu SCA supuși angioplastiei, valoarea lui predictivă fiind mai concludentă comparativ cu cea a proteinei C reactive (11). Nivelul plasmatic majorat al trombomodulinei semnifică fenomenul de leziune a endoteliului și, totodată, este de menționat că în formă liberă glicoproteina nu exercită acțiunea de neutralizare a trombinei. Autorii au stabilit pe un lot de 82 de pacienți cu NSTEMI un nivel al trombomodulinei mai mare față de indicele atestat la pacienții cu angină instabilă (3,39 vs 3,08 FU/ml) și la pacienții cu STEMI (3,39 vs 2,88 FU/ml). Drept justificare a activării procesu-

lui trombotic la pacienții cu NSTEMI este și conținutul seric majorat al D-dimerilor, produsul de degradare a trombului fibrinic (NSTEMI vs STEMI: 2,06 vs 1,74 $\mu\text{g/ml}$). Studiul ARIC a demonstrat că perturbările hemostazei în infarct miocardic sunt însoțite de creșterea activității proteazelor plasmatic (eliberate în parte de neutrofile), care clivează trombomodulina din caveolele endoteliale, conducând efectiv la elevarea nivelului trombomodulinei solubile și neeficiente în exercițiul de legare a trombinei.

Important de menționat, că nivelul plasmatic elevat al trombomodulinei se anunță drept un predictor semnificativ privind supraviețuirea pacienților cu SCA, fapt ce argumentează importanța deranjamentelor hemostazei vizavi de riscul efectelor cardiovasculare majore (12).

În paralel cu elevarea trombomodulinei solubile prezența incompetenței sistemului anticoagulant este apreciată prin nivelurile micșorate ale antitrombinei și ale factorilor C și S la pacienții cu SCA (13,14).

Markerii activității sistemului fibrinolitic.

Markerii principali ai activității sistemului fibrinolitic sunt monomerii de fibrină (MF), D-dimerii, activatorul plasminogenului (AP) și inhibitorul activatorului plasminogenului (IAP).

De la descoperirea sa în urmă cu peste 350 de ani, studiile asupra fibrinogenului au dezvăluit caracteristici remarcabile. Structura sa complexă ca un homodimer hexameric mare (340 kDa) susține roluri complexe în hemostază și homeostazie (15). Fibrinogenul este produsul a trei gene grupate pe cromozomul 4, și anume FGA, FGB și FGG, fiecare dintre acestea specificând structura primară a unuia dintre cele 3 lanțuri polipeptidice Aa, B β și respectiv γ . Este sintetizat în principal în ficat la o rată de 1,7-5 g / zi, cu toate acestea, expresia sa este puternic reglată în sus ca răspuns la inflamație. Aproximativ trei sferturi de fibrinogen la om este prezent în plasmă, la concentrații cuprinse între 1,5-3,0 mg / ml, dar poate fi găsit și în trombocite, limfă și lichid interstițial.

Fibrinogenul este transformat în fibrină în etapele finale ale cascadei de coagulare. Declanșatorul acestei conversii este scindarea catalitică mediată de trombină a fibrinogenului în fibrină. Trombina, care este o protează cheie a sistemului de coagulare care scindează fibrinopeptidele N-terminale din lanțurile Aa și B β și produce monomeri de fibrină solubili (SFM). În funcție de cantitatea generată și de factorii locali, monomerii de fibrină pot forma complexe solubile, necovalente, cu fibrinogenul și cu diverse produse de degradare a fibrinogenului/fibrinei. Aceste complexe sunt numite complexe ne-covalente de monomeri de fibrină solubilă (CMSF). Pentru a stabiliza în continuare cheagul împotriva insultelor proteolitice și mecanice, fibrele de

fibrină emergente sunt reticulate covalent prin forma activată a factorului XIII (FXIIIa), o transglutaminază plasmatică, care este activată de trombină în prezența calciului. Înainte de reticulare, polimerizarea fibrinei este reversibilă; cu toate acestea, după reticulare, polimerizarea devine ireversibilă (16).

Sub denumirea de MF sunt cuprinse urmatoarele molecule ce nu pot fi distinse separat în scopul biochimiei și al măsurării de laborator, deși toate abrevierile sunt utilizate în diferite literaturi de-a lungul anilor: monomeri de fibrină solubilă (MFS), fibrina solubilă (FS), complexe de monomeri de fibrină (CMF), complexe de monomeri solubili de fibrina (CMSF). Pentru simplitate, abrevierea FM va fi utilizată pentru toate aceste molecule în această revizuire.

Concentrațiile FM reflectă, prin urmare, activitatea pro-trombină și au potențialul de a prezice evenimente trombotice la pacienții hipercoagulabili mai devreme decât alți markeri hemostatici. Cel mai adesea, FM-urile sunt comparate cu D dimerii (DD). Cu toate acestea, deși D dimerii au o sensibilitate ridicată, specificitatea lor este mult inferioară, aceștia fiind rezultatul fibrinolizei în etapa post-trombotică.

Rolul FM în diferite stări trombotice este relativ susținut în literatura de specialitate. Există rapoarte limitate care investighează utilitatea FM la pacienții hipercoagulabili, inclusiv cei cu CID, accident vascular cerebral ischemic acut, IMA, tromboza venoasă și cancer, precum și la gravidă sau celor supuși unei intervenții chirurgicale, cu toate acestea, nu există o revizuire cuprinzătoare actuală a semnificației clinice a FM.

Proteinele precursorale trombului au dovedit, totuși, o asociere diagnostică și prognostică la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA). FM au fost examinate în rezultatele pe termen lung ale pacienților care au dezvoltat un IMA ($n = 293$) în timp ce erau anticoagulați cu dalteparină (Fragmin). FM au fost semnificativ mai mari la pacienții cu un rezultat al mortalității la 2 zile după IM după pacienții supraviețuitori (mediană [interval]: $1,8$ [$<0,01-73,1$] față de $0,4$ [$<0,01-103,5$] $\mu\text{g} / \text{ml}$, $p < 0,001$). Mai mult, au fost observate FM semnificativ mai mari la pacienții cu CHF, nu pe dalteparină sau nu pe terapie trombotică ($p = 0,016$, fiecare). După contabilizarea acestor variabile, relația dintre FM și mortalitate a rămas semnificativă (OR, $1,9$, 95% CI: $1,04-3,5$, $p = 0,04$). În plus, DD și FM au fost semnificativ crescute la pacienții cu IMA în primele 24 de ore ($n = 47$) comparativ cu perioada de > 24 de ore (FM: $14,81 \pm 25,87$ față de $1,15 \pm 0,84$ $\mu\text{g} / \text{ml}$, $p = 0,003$). Acest lucru este în contrast cu concentrațiile de creatinkinază serică MB (CKMB), creatinkinază și troponină T, care au fost mai mari după 24 de ore, mai degrabă, decât în primele 24 de ore. Analiza ROC a demonstrat că FM-urile

au fost superioare DD și CKMB în primele 24 de ore de la debutul IMA. Astfel, autorii au concluzionat că măsurarea FM a fost un predictor mai bun al dezvoltării timpurii a trombului coronarian decât alți biomarkeri. În mod similar, Elged și colab. au explorat impactul FM asupra diagnosticării IMA împreună cu troponinele cardiace. Atunci când se compară pacienții cu IAM ($n = 35$) cu cei cu durere toracică, dar fără IAM ($n = 40$), FM a îmbunătățit precizia diagnosticului atunci când este utilizat împreună cu troponinele (ASC, $0,985$; specificitate, $97,5\%$; valoare predictivă pozitivă (PPV), 97%) comparativ cu când s-a utilizat troponină cardiacă I solubilă (s-cTnI) (ASC, $0,903$; specificitate, 85% ; PPV, $84,2\%$) sau FM (ASC, $0,946$; specificitate, 90% ; PPV, $89,5\%$) singur. Astfel, adăugarea FM la un proces IMA, în paralel cu s-cTnI, ar putea îmbunătăți diagnosticul IMA (17,18).

Un alt studiu la care au participat 94 pacienți, a comparat concentrațiile complexului monomer de fibrină în funcție de tipul cardiopatiei aterosclerotice. S-a obținut o concentrație crescută de SFMC la pacienții cu sindrom coronarian acut comparativ cu angina stabilă ($22,00$ ($12,00-26,00$) mcg / ml față de $15,00$ ($9,75-21,50$) mcg / ml , $p = 0,03$). Concentrația SFMC în angina instabilă ($22,00$ ($11,00-28,00$) mcg / ml) a fost mai mare decât în angina stabilă ($p = 0,016$) și nu a diferit de concentrația pacienților cu infarct miocardic acut ($22,00$ ($15,00-26,00$) mcg / ml , $p > 0,05$). A fost astfel stabilită asocierea dintre tipurile cardiopatiei aterosclerotice și concentrațiile monomerului de fibrină (19,20). Totodată, nivelul crescut de monomer de fibrină s-a demonstrat a fi un predictor independent al mortalității după infarctul miocardic acut. Acesta permite o stratificare suplimentară a riscului atunci când este combinat cu factori de risc cunoscuți precum vârsta și prezența insuficienței cardiace congestive.

Prezența și nivelul circulant al D-dimerilor în sânge indică asupra fenomenului de degradare enzimatică a trombusului de fibrină sub acțiunea plasminei, conținutul sanguin fiind corelativ îndeosebi cu severitatea evenimentelor tromboembolice venoase. În NSTEMI nivelul circulant al D-dimerilor este moderat și conform relatării lui J.Kim și colab. (2018) se apreciază în medie până la valoarea de 5 mg/L (21). O creșterea mai mare ar fi un predictor al riscului tromboembolice pulmonare.

Nivelul D-dimerilor la pacienții cu NSTEMI este mai mic comparativ cu cel estimat la pacienții cu STEMI și această evidență este inteligibilă, luând în considerare diferența volumului trombusului (22). F. Biccire li colab. (2021) susțin în acest context valoarea D-dimerilor drept un predictor al riscului trombotic

rezidual, precum și al complicațiilor cardiovasculare majore la pacienții cu SCA supuși angioplastiei (23).

Nivelul activatorului plasminogenului, cât și al IAP, este în corelație strânsă cu nivelul D-dimerilor la pacienții cu NSTEMI. Astfel, reducerea AP și creșterea IAP este însoțită de majorarea conținutului D-dimerilor (24). Remarcabil, că elevarea D-dimerilor în NSTEMI, cât și în STEMI, este asociată și cu majorarea conținutului și altor inhibitori endogeni ai fibrinolizei, cum ar fi alpha2-antiplasmina, lipoproteina-a, complementul 3 (C3a), inhibitorul fibrinolizei declanșate de trombină, etc., dar valoarea lor predictivă privind relevanța tulburărilor hemostazei urmează să fie dovedită mai concludent (25).

Concluzii

1. Dereglarea hemostazei este un mecanism important al patogeniei NSTEMI, care rezultă în afectarea microcirculației coronariene sub aspectul celor 2 patogeneze cunoscute: trombotic și vasospastic.

2. Markerii principali ai dereglării hemostazei în NSTEMI au referință la componentele de bază ale acesteia (procoagulantă, anticoagulantă și fibrinolitică), cele mai importante modificări fiind:

- elevarea microparticulelor derivate de endoteliocite și plachete ce expresează fosfatidilserină, activarea complexului factorilor de coagulare II, VII și X;
- creșterea trombomodulinei solubile în asociere cu micșorarea plasmatică a antitrombinei și a proteinelor C și S;
- elevarea nivelului plasmatic al monomerilor și D-dimerilor ai fibrinei, al inhibitorului activatorului plasminogenului în asociere cu deprecierea cantitativă a activatorului plasminogenului.

Bibliografie

1. Krychtiuk KA., Speidl WS., Giannitsis E., Gigante B., Gorog DA., Jaffe AS. et al. *Biomarkers of coagulation and fibrinolysis in acute myocardial infarction: a joint position paper of the Association for Acute CardioVascular Care and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis*. Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care. 2021;10(3).
2. Ramberg C., Jamaly S., Latysheva N., Wilsgård L., Sovershaev T., Snir O. et al. *A modified clot-based assay to measure negatively charged procoagulant phospholipids*. Sci Rep. 2021;11(1).
3. Zarà M., Guidetti GF., Camera M., Canobbio I., Amadio P., Torti M. et al. *Biology and role of extracellular vesicles (Evs) in the pathogenesis of thrombosis*. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. 2019.
4. Fotiou D., Sergeantanis TN., Papageorgiou L., Stamatelopoulos K., Gavriatopoulou M., Kastritis E. et al. *Longer procoagulant phospholipid-dependent clotting time, lower endogenous thrombin potential and higher tissue factor pathway inhibitor concentrations are associated with increased VTE occurrence in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the prospective ROA-DMAP-MM-CAT study*. Blood Cancer J. 2018;8(11).
5. Konkoth A., Saraswat R., Dubrou C., Sabatier F., Leroyer AS., Lacroix R. et al. *Multifaceted role of extracellular vesicles in atherosclerosis*. Vol. 319, Atherosclerosis. 2021.
6. Deng WY., Tang TT., Hou YF., Zeng Q., Wang YF., Fan WJ. et al. *Extracellular vesicles in atherosclerosis*. Vol. 495, Clinica Chimica Acta. 2019.
7. Wang L., Cao M., Bi Y., Ma R. *Microparticles and blood cells induce procoagulant activity via phosphatidylserine exposure in NSTEMI patients following stent implantation*. Int J Cardiology, 2016, 223. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.260.
8. Hartopo AB., Puspitawati I., Gharini PP. et al. *Platelet microparticle number is associated with the extent of myocardial damage in acute myocardial infarction*. Arch Med Sci, 2016, 12(3): 529-537. DOI: 10.5114/aoms.2016.59926.
9. Biassucci LM., DiVito L., DeMAria G. et al. *Differences in Microparticle Release in Patients With Acute Coronary Syndrome and Stable Angina*. Circulation Journal, 2012, 76: 2174-2182.
10. Pluta K., Porebska K., Urbanowicz T. et al. *Platelet-Leucocyte Aggregates as Novel Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. Biology, 2022, 11, 224: DOI: 11, 224. <https://doi.org/10.3390/biology11020224>
11. Kosaki R., Minoura Y., Ogura K. et al. *Thrombomodulin can predict the incidence of second events in patients with acute coronary syndrome: single-center retrospective study*. Journal of Cardiology, 2018, 72(6): 494-500.
12. Chan S. *Increasing post-event plasma thrombomodulin level associates with worse outcome in survival of acute coronary syndrome*. Int J Cardiol, 2006, 111(2): 280-285. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.09.015.
13. Ismail D., Harun S., Alwi I., Tambunan KL. *Anti-thrombin III, Protein C, and Protein S deficiency in acute coronary syndrome*. Med J of Indonesia, 2002, 11(2):87. DOI:10.13181/mji.v11i2.54.
14. Tiong IY., Alkotob ML., Ghaffari S. *Protein C deficiency manifesting as an acute myocardial infarction and ischaemic stroke*. Heart. 2003; 89(2): E7. doi:10.1136/heart.89.2.e7
15. Winter WE., Greene DN., Beal SG., Isom JA., Manning H., Wilkerson G., et al. *Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes*. In: Advances in Clinical Chemistry. 2020.
16. Babes EE., Zaha DC., Tit DM., Nechifor AC., Bungau S., Andronic-Cioara FL. et al. *Value of hematological and coagulation parameters as prognostic factors in acute coronary syndromes*. Diagnostics. 2021;11(5).
17. Pieters M., Wolberg AS. *Fibrinogen and fibrin: An illustrated review*. Vol. 3, Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019.
18. Memtsas VP., Arachchillage DRJ., Gorog DA. *Role, laboratory assessment and clinical relevance of fibrin, factor XIII and endogenous fibrinolysis in arterial and venous thrombosis*. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. 2021.

19. Refaai MA., Riley P., Mardovina T., Bell PD. *The Clinical Significance of Fibrin Monomers*. Vol. 118, Thrombosis and Haemostasis. 2018.
20. Arthamin MZ., Parmadi L., Djatmiko DP., Lawanto ER. *Analysis of soluble fibrin monomer as diagnostic marker for acute myocardial infarction and its correlation with cardiac troponin*. I. Indones J Clin Pathol Med Lab. 2019;25(3).
21. Kim JY., Kim HK., Cho Jy et al. *D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction*. Korean J Inter Med, 2018, 34(6): 1263-1271. DOI: [10.3904/kjim.2018.153](https://doi.org/10.3904/kjim.2018.153)
22. Gosai F., Mital P., Vadher A. et al. *D-dimerr as a marker of severity of mycoardial infarction*. J of Ind Coll of Cardiol, 2015, 5(4): 269-271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.07.006>.
23. Biccirè F.G., Farcomeni A., Gaudio C. et al. *D-dimer for risk stratification and antithrombotic treatment management in acute coronary syndrome patients: a systematic review and metanalysis*. Thrombosis J. 2021, 19(102). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00354-y>.
24. Shantsila E., Montoro-Garcia S., Tapp LD. et al. *Fibrinolytic status in acute coronary syndromes: evidence of differences in relation to clinical features and pathophysiological pathways*. Thromb Haemost, 2012, 108(1): 32-40. DOI: 10.1160/TH12-01-0011.
25. Chandrasekar B. *Endogenous fibrinolysis inhibitors in acute coronary syndrome*. Am Heart J Plus, 2021, 10, 100058. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100058>.

CZU: 616.132.2-007.271-07:616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.16>

ROLUL REZERVEI DE FLUX CORONARIAN (CFR) ȘI A REZERVEI FRAȚIONALE DE FLUX (FFR) ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT – REVIZUIRE SISTEMATICĂ

TĂRÎȚĂ Dumitru, medic specialist în Cardiologie Intervențională și Chirurgie Cardiovasculară,
Spitalul NOVAMED

DANILA Tatiana, medic cardiolog, doctorand

CIOBANU Lucia, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător

POPOVICI Ion, profesor, doctor habilitat în Științe Medicale, Cardiolog Intervenționist

e-mail: taritadumitru@yahoo.com

Rezumat

Metodele de apreciere obiectivă a gradului de stenoză coronariană așa ca CFR și FFR vin să completeze pe cea angiografică și ajută medicul intervenționist în timpul angioplastiei coronariene. Mai mult, CFR și FFR măsurate imediat după reperfuzie, la pacienții cu SCA, pot avea rol de prognostic al evoluției după infarct miocardic.

Modificările ce apar la nivelul microcirculației coronariene la pacienții cu SCA și NSTEMI se traduc prin gradul și extinderea proceselor de liză tisulară.

La moment, există puține date care relevă gradul injuriei patului microvascular și a capacității vasodilatatoare la pacienții cu infarct miocardic acut. În articolul dat vom face referință la câteva studii în domeniu.

Cuvinte cheie: Rezerva de flux coronarian (CFR), Rezerva fracțională de flux (FFR), Sindrom Coronarian Acut (SCA), Infarct miocardic fără elevare de segment ST (NSTEMI).

Summary. The role of coronary flow reserve (CFR) and fractional flow reserve (FFR) in acute coronary syndrome - systematic review.

The methods used to appreciate the degree of coronary stenosis such as CFR and FFR, come to complement the coronary angiography and help the interventional physician during PCI. Furthermore, CFR and FFR measured immediately after reperfusion, in patients with ACS, may act as a prognosis factor for myocardial infarction.

Changes in coronary microcirculation in patients with ACS and NSTEMI correlate to the degree and extent of tissue lysis processes.

So far, there are few data revealing the degree of microvascular bed injury and vasodilator capacity in patients with acute myocardial infarction. In this article, we will refer to some studies in the field.

Key words: Coronary flow reserve (CFR), Fractional flow reserve (FFR), Acute coronary Syndrome (ACS), NSTEMI Myocardial Infarction.

Резюме. Роль резерва коронарного потока (CFR) и фракционного резерва потока (FFR) при острым коронарном синдроме - систематический обзор.

Методы объективной оценки степени коронарного стеноза как CFR и FFR дополняют ангиографию и помогают интервенционному врачу во время коронарной ангиопластики. Кроме того, CFR и FFR, измеренные сразу после реперфузии, у пациентов с ИМ, могут иметь прогностическую ценность.

Изменения коронарной микроциркуляции у пациентов с ОКС и NSTEMI определяют степени процессов лизиса тканей.

В настоящее время мало данных, раскрывающих степень повреждения микрососудистого русла и сосудорасширяющую способность у пациентов с острым инфарктом миокарда. В этой статье мы обратимся к некоторым исследованиям в этой области.

Ключевые слова: Резерв коронарного кровотока (CFR), Фракционный резерв кровотока (FFR), Острый коронарный синдром (ACS), Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI).

Dezvoltarea ghidurilor Doppler ultra-subțiri la debutul anilor 90', a permis măsurarea vitezei și presiunilor în arterele coronariene cu evaluarea importanței leziunilor stenozante. Indexul de flux Doppler a fost pentru prima dată descris ca viteza sanguină într-un vas ocluzat cu balon, raportat

la viteza sângelui în vasul patent. Respectiv, s-a propus și aprecierea presiunii coronariene pentru a evalua fluxul epicardic într-un anumit pat coronarian. Ambele metode se bazează pe premiza că fluxul sanguin este proporțional vitezei și presiunii când aria suprafeței vasului rămâne constantă.

După administrarea de anticoagulant, ghidul Doppler se avansează aproximativ 2 cm distal de leziunea apreciată angiografic. Sistemul se conectează la un analizator spectral în timp real care măsoară viteza fluxului coronarian.

Un ghid 0.014" capabil de a măsura viteza fluxului coronarian permite evaluarea rezistenței arterelor epicardice și a patului microvascular. Această evaluare ne ajută în determinarea importanței hemodinamice a unei leziuni stenotice coronariene de grad moderat (i.e. 30-70%). Raportul între fluxul hiperemic și cel bazal este cunoscut ca Rezerva de flux coronarian (CFR) și se apreciază prin administrarea intracoronariană a unui agent vasodilatator (așa ca adenzina – 36-64 μg sau papaverina 10-12 mg). CFR normal variază între 3.0 și 5.0. Un CFR <2.0 se consideră anormal și corespunde unei leziuni stenozante cu limitarea fluxului coronarian sau un tonus microvascular crescut.

Efectul patului microvascular poate fi eliminat prin măsurarea CFR în 2 vase: cel cu leziune stenotică și unul aparent sănătos. Aceasta permite calcularea rezervei de flux relative ($rCFR = CFR_{target} / CFR_{ref}$). O leziune stenozantă neimportantă măsoară un rCFR <0.8 și are valoare prognostică egală unui stres-test negativ. Spre deosebire de rezerva de flux fracționată (FFR), CFR depinde de schimbările produse la nivelul patului microvascular. În general, FFR reprezintă modalitatea diagnostică de referință în aprecierea importanței hemodinamice a unei stenoze coronariene.

Rezerva fracțională de flux (FFR) – reprezintă o metodă invazivă de apreciere a severității leziunilor stenozante coronariene bazate pe măsurarea diferenței de presiune sanguină proximal și distal de nivelul stenozei. Avansarea unui ghid de angioplastie ce conține un transductor de presiune, distal de nivelul stenozei coronariene, poate măsura gradientul translezional. Aceasta permite calcularea FFR care reprezintă raportul presiunii sanguine distal de leziune la presiunea din aortă, în timpul unei hiperemii maxime. Se utilizează de vasodilatatori așa ca adenzina (i/v - 140 μg/kg/min sau intracoronarian 36-64 μg). O arteră coronariană fără leziune obstructivă înregistrează un FFR de 1.0, iar FFR <0.8 descrie o stenoză hemodinamic importantă și corespunde unei ischemii miocardice. Spre deosebire de CFR, rezerva fracțională de flux apreciază doar leziunile vaselor epicardice.

Metoda aprecierii CFR are aplicabilitate clinică restrânsă, cu importanță inferioară FFR. Rezerva fracțională de flux și CFR reprezintă tehnici prețioase pentru a ghida revascularizarea la pacienții cu angină stabilă. Importanța lor în cazul pacienților cu Sindrom Coronarian Acut rămâne controversată.

La moment, există puține date care relevă gradul injuriei patului microvascular și a capacității vasodilatatoare la pacienții cu infarct miocardic acut. Vom face referință la câteva studii în domeniu, în cele ce urmează.

Takahashi, T., Hiasa, Y. și colab. au studiat rolul predictiv al CFR în dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse după angioplastia coronariană în IMA. Studiul se bazează pe faptul că măsurarea CFR, imediat după reperfuzie, reflectă gradul de afectare microvasculară și poate prezice recuperarea funcțională a VS după infarct miocardic acut. Folosind ghidul Doppler, s-a apreciat CFR la 118 pacienți consecutivi, imediat după efectuarea angioplastiei primare. S-a urmărit dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse (moarte subită, infarct miocardic recurent și insuficiența cardiacă congestivă) pentru o perioadă de 62 +/- 32 luni.

După analiza rezultatelor, CFR ≤1.3 a devenit un predictor puternic pentru dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse (sensibilitate 86%, specificitate 70%). Pacienții au fost divizați în 2 grupuri: cei cu CFR ≤1.3 (n=50) și cei cu CFR >1.3 (n=68). Pacienții din primul grup au prezentat nivel crescut de CK, fracție de eiecție mai redusă și volume de VS mai mari. CFR a corelat semnificativ cu fracția de eiecție a VS, precum și cu volumul telediastolic la distanța de 4 săptămâni.

Bax M., de Winter R.J. și colab. compară valoarea predictivă a mai multor criterii așa ca gradul TIMI, indexul TIMI corectat (cTfc), gradul de blush miocardic, ECG și viteza Doppler a fluxului coronarian (CFR) în recuperarea funcției VS la pacienții după revascularizare primară. Studiul include 73 de pacienți după revascularizare primară, la care s-a evaluat funcția regională și globală a VS prin metoda ecocardiografică. Examenul EchoCG s-a efectuat înainte de PCI, după 24h, la o săptămână și la distanța de 6 luni. Imediat după PCI, s-au studiat măsurătorile CFR, cTfc, gradul TIMI și blush-ul miocardic.

Analiza multifactorială a datelor obținute, confirmă faptul că CFR reprezintă unicul parametru cu valoare predictivă importantă în nivelul de recuperare a funcției VS la distanța de 6 luni după infarct.

Layland J., Carrick D. și colab., au evaluat importanța FFR la pacienții cu infarct NSTEMI. Cu acest scop s-a efectuat un studiu pentru a aprecia capacitatea vasodilatatoare a microcirculației coronariene la pacienți cu NSTEMI, comparativ cu modelul de microcirculație prezervată (angină stabilă) și în situația disfuncției microcirculatorii acute (STEMI).

Studiul a inclus 140 de pacienți supuși PCI pe un singur vas coronarian (50 Angină stabilă; 50 NSTEMI; 40 STEMI). S-au efectuat măsurările de

FFR, IMR (indexul rezistenței microvasculare) și CFR pe vasul afectat înainte de stentare, urmate de aceleași evaluări pe un vas angiografic normal. Indexul rezistenței microvasculare (IMR) reiese din formula matematică a câtorva parametri. În momentul aprecierii FFR, aprox. 3 ml de soluție salină se injectează intracoronarian pentru a genera 3 curbe de termodiluție. Media acestor 3 valori constituie timpul de tranzit bazal (Tmn_{Base}). După administrarea de vasodilatator, se poate măsura timpul de tranzit hiperemic (Tmn_{Hyp}). Astfel $IMR = Pd_{Hyp} \times Tmn_{Hyp} / (Pd_{Base} \times Tmn_{Base})$ (Pd – presiunea coronariană distală).

Pentru a cuantifica modificările produse la nivelul microcirculației, se utilizează de paramentul – BR (rezistența bazală) care reflectă tonusul microcirculației coronariene în repaus și reiese din ecuația: $BR = Pa_{Base} \times Tmn_{Base} (Pd_{Base} - Pw) / (Pa_{Base} - Pw)$, unde Pd – presiunea distală, Pa – presiunea în aortă, Pw – presiunea de inclavare în a. coronară (presiunea distală pe vas după ocluzia proximală cu balon pentru 30 sec.).

Abilitatea microcirculației coronariene de a se dilata ca răspuns la un stimul hiperemic farmacologic este dat de Rata rezervei de rezistență (RRR): $RRR = BR/IMR$. Astfel, RRR reprezintă un marker esențial în evaluarea abilității patului microcirculator de a trece din stare bazală (de repaus) la una de rezistență minimă (abilitatea de răspuns hiperemic). Paralel cu măsurările funcționale, s-a prelevat nivelul de Tropoină la 12-24 ore după PCI.

Astfel, rezultatele obținute au fost următoarele: Rata rezervei de rezistență (RRR) este mult mai mică la pacienții cu STEMI comparativ cu pacienții cu Angina Stabilă (STEMI 1.7 vs. AS 2.46; $p \leq 0.001$) și cu NSTEMI (NSTEMI 2.46; $p \leq 0.001$). RRR a fost similară în AS și NSTEMI ($p=0.6$). IMR pre-PCI a fost semnificativ mai mare în STEMI comparativ cu AS și NSTEMI (IMR STEMI, 36.51 vs. IMR NSTEMI 22.73 vs. IMR AS 18.26 [$p < 0.0001$]).

În concluzie, s-a constatat o prezervare a capacității vasodilatatorii a microcirculației coronariene la pacienții cu NSTEMI.

Importanța metodei de apreciere a IMR pentru evaluarea microcirculației la pacienții cu infarct miocardic acut STEMI este demonstrată în studiul amplu elaborat de Sezer M., Umman B. și colab. în 2007, iar comparația IMR versus CFR – de Clarke JR., Kennedy R. și colab. în 2019.

Există metode non-invasive de apreciere a rezervei de flux coronarian (CFR). Prin utilizarea Ecocardiografiei transtoracice Doppler, se poate aprecia viteza fluxului sanguin pe anumite teritorii coronariene cu măsurarea CFR. Fezabilitatea și reproducibilitatea acestor date, comparativ cu metoda invazivă de apreciere a CFR, au fost demonstrate în mai multe studii de specialitate.

Astfel, Montisci R., Chen L. și colab. studiază corelarea între CFR non-invaziv și integritatea microvasculară la pacienții cu infarct miocardic acut. Utilizând ecocardiografia transtoracică simplă și cu contrast la 48h după procedura de angioplastie primară la pacienții cu IMA pe teritoriul arterei LAD, s-au efectuat măsurări de CFR și evaluarea viabilității miocardice.

Studiul pe 24 de pacienți cu IMA anterior, a demonstrat un raport între CFR și viabilitatea miocardului în teritoriul afectat, după revascularizare. Ca rezultat, s-a stabilit că CFR păstrat (>2.5) corelează cu un grad scăzut de miocard neperfuzat (no-reflow), față de un CFR redus (<2.5) (11% vs. 55%, $p < 0.001$). Gradul de reperfuzie evaluat prin ecocardiografic cu contrast (MCE) a fost unul mai înalt la pacienții cu CFR păstrat (8/12), decât la cei cu CFR redus (1/12, $p < 0.05$). La efectuarea ecocardiografiei cu dobutamină, s-a constatat un raport invers între nivelul CFR și indexul de motilitate a miocardului (WMSI), același raport invers păstrându-se între MCE și WMSI și la ecocardiografiile de follow-up.

În concluzie, s-a stabilit că nivelul CFR corelează invers cu gradul de disfuncție microvasculară apreciat prin MCE la 2 zile după revascularizare primară. CFR și gradul de reperfuzie MCE precoce după revascularizare corelează cu viabilitatea miocardică la distanță.

Un studiu de comparare a rezultatelor CFR măsurate prin ecocardiografia Doppler și metoda invazivă a fost efectuat de către Lethen H., Tries HP. și colab. încă în 2003. Au fost evaluați 42 de pacienți suspecți cu patologie aterosclerotică coronariană, unde s-a efectuat măsurări de CFR prin metoda ecocardiografică cu 24 ore înainte de efectuarea coronarografiei și aprecierea CFR invazive. Înregistrarea vitezei fluxului sanguin coronarian s-a efectuat în repaus și în timpul hiperemiei (după administrarea i/v de adenosină 140 μ g/kg/min), iar media cifrelor pentru trei cicluri cardiace s-a utilizat pentru calcularea CFR.

În rezultatul analizei datelor s-a stabilit că CFR mediu ecocardiografic a fost de 2.54, iar cel invaziv – 2.66. Corelarea dintre CFR non-invaziv și cel invaziv a fost semnificativă ($r=0.85$, $p < 0.0001$).

O descriere a metodelor actuale de apreciere obiectivă a ischemiei miocardice și importanța lor practică, vom găsi în articolul publicat în 2021 de către Ozan M. Demir, H. Rahmaan și colab. Autorii dau apreciere metodelor intra-coronariene și celor non-invasive în raport cu acuratețea și ușurința aplicării lor în practică.

Astfel, suplimentar metodelor descrise deja, se discută despre o corelare importantă între valorile CFR și a modificărilor de perfuzie apreciate prin CT cu emisie de fotoni (SPECT). Încă din 2012, există metoda simplificată de apreciere a FFR care elimină

necesitatea folosirii unui agent vasodilatator. Astfel, rezultă iFR, iar rezultatele FFR și iFR corespund în aprox. 80% din cazuri.

Mai mult, în practica medicală se folosesc metodele non-invazive de calculare a FFR așa ca CT-FFR (evaluarea digitală a FFR în timpul coronarografiei prin CT). Acuratețea acestei metode ajunge la 81-97%, conform unor studii.

În concluzie, utilizarea metodelor obiective de apreciere a gradului de ischemie miocardică așa ca CFR și FFR este în continuă creștere în majoritatea laboratoarelor de cateterism cardiac. Conceptul măsurării gradientului de presiune și de flux coronarian stă la baza multor metode noi de evaluare fiziopatologică a arterelor epicardice și a patului microvascular.

Paralel, metodele digitale (iFR, CT-FFR, PET și SPECT) cunosc o dezvoltare constantă în ultimele 2 decenii și importanța lor crește în practica medicală, atât în sindromul coronarian cronic, cât și stările acute.

Bibliografie:

1. Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon et al., *Manual of Cardiovascular Medicine* 4th edition, 2012
2. Mukherjee Debabrata, Anthony A. Bavry, *Interventional Cardiology Essential Clinician's Guide*, Oxford American Cardiology Library, 2010
3. Matthijs Bax, Robbert J de Winter, Carl E Schotborgh, Karel T Koch, Martijn Meuwissen, Michiel Voskuil, Rob Adams, Karla J J Mulder, Jan G P Tijssen, Jan J Piek, Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol.* 2004;18;43(4):534-41
4. Harald Lethen, Hans P Tries, Stefan Kersting, Heinz Lambert, Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery: A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements *European Heart Journal*, 2003;24:17
5. Jamie Layland, MBChB, David Carrick, MBChB, Margaret McEntegart, MBChB, PhD, et al., Vasodilatory Capacity of the Coronary Microcirculation is Preserved in Selected Patients with Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction, *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2013;6:3
6. A. Prasad, B. J. Gersh, Management of microvascular dysfunction and reperfusion injury, *Heart.* 2005;91:1530–1532
7. Murat Sezer, Berrin Umman, Irem Okcular, Yilmaz Nisanci, Sabahattin Umman, *J Interv Cardiol.* 2007;20(5):340-50
8. R. Montisci, L. Chen, M. Ruscazio, P. Colonna, C. Cadeddu, C. Caiati, M. Montisci, L. Meloni, S. Iliceto, Non-invasive coronary flow reserve is correlated with microvascular integrity and myocardial viability after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart.* 2006; 92(8):1113-8
9. Francesco Pizzuto 1, Paolo Voci, Enrica Mariano, Paolo Emilio Puddu, Patrizia Spedicato, Francesco Romeo, Coronary flow reserve of the angiographically normal left anterior descending coronary artery in patients with remote coronary artery disease, *Am J Cardiol.* 2004;1;94(5):577-82
10. Takefumi Takahashi 1, Yoshikazu Hiasa, Yoshikazu Ohara, Shin-Ichiro Miyazaki, Riyo Ogura, Hitoshi Miyajima, Ken-Ichiro Yuba, Naoki Suzuki, Shinobu Hosokawa, Koichi Kishi, Ryuji Ohtani, Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol.* 2007;100(5):806-11;
11. John-Ross D. Clarke, Randol Kennedy, Freddy Duarte Lau, Gilead I. Lancaster and Stuart W. Zarich, Invasive Evaluation of the Microvasculature in Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow Reserve versus the Index of Microcirculatory Resistance. *J. Clin. Med.*, 2020; 9:86.
12. Ozan M. Demir, Haseeb Rahman, Tim P. van de Hoef, Javier Escaned, Jan J. Piek, Sven Plein, Divaka Perera, Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice, *European Heart Journal.* 2022;43, 105–117

CZU: [616.98:578.834.1]-085.371

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.17>

BOALA COVID-19 ŞI VACCINURILE ANTI SARS CoV-2 - ECHILIBRUL ÎNTRE RISCURI ŞI BENFICII

¹ SAPOJNIC Nadejda, dr.st.med¹ BÎTCĂ Angela, dr.st.med.,¹ DURNEA Aliona, dr.st.med.,¹ CARAUŞ Alexandru, dr.hab st med., prof. cercet.¹ MOSCALU Vitalie, dr.st.med, conf. cercet.¹IMSP Institutul de Cardiologie*e-mail: sapojnicnadejda@gmail.com*

Rezumat

Infecția cu noul coronavirus SARS-CoV-2 a cauzat peste 4,5 milioane de victime la nivel mondial, iar acest număr continuă să crească. Vaccinurile anti SARS-CoV-2 au, după cum a demonstrat vaccinarea a peste 3 mld de persoane, o excelentă eficacitate și efecte secundare care se încadrează într-un profil de siguranță acceptabil. Odată cu disponibilizarea vaccinurilor anti SARS pentru un număr tot mai mare de persoane, au fost raportate câteva cazuri sporadice de evenimente adverse, suspectând-se o relație de cauzalitate între aceste două fenomene. Totuși, atunci când vorbim despre profilul de siguranță al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, un aspect important este că aceste riscuri ar trebui să fie echilibrate cu riscurile expunerii la COVID-19, infecție care în sine este capabilă să conducă nu doar la afectări pulmonare, dar și la evenimente trombotice/ tromboembolice. Au fost observate riscuri crescute de evenimente hematologice și vasculare care au dus la internarea în spital sau deces la intervale scurte de timp după primele doze de vaccinuri ChAdOx1 nCoV-19 și BNT162b2. Miocardita este un efect advers secundar foarte rar, asociat vaccinului BNT162b2, având o probabilitate de 6 ori mai mare să apară după infecția SARS-CoV-2 comparativ cu vaccinarea în sine. Riscurile majorității acestor evenimente au fost substanțial mai mari și mai prelungite după infectarea cu SARS-CoV-2 decât după vaccinare.

Cuvinte-cheie: vaccin, COVID-19, trombocitopenie, tromboembolism venos, miocardită.

Summary: Covid-19 disease and SARS-COV-2 vaccines: the balance between risks and benefits.

The infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus has caused more than 4.5 million victims worldwide, and this number continues to rise. As more than 3 billion people have been vaccinated, COVID-19 vaccines shown an excellent efficacy and an acceptable safety profile. With the availability of SARS vaccines for an increasing number of people, several sporadic cases of adverse events have been reported, suggesting a causal relationship between these two phenomena. However, when it comes to the safety profile of SARS-CoV-2 vaccines, an important issue is that these risks should be balanced against the risks of exposure to COVID-19, an infection which itself can lead to lung damage but also to thrombotic /thromboembolic events. Increased risk of hematological and vascular events leading to hospitalization or death at short intervals after the first doses of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 vaccines has been observed. Myocarditis is a very rare side effect associated with the BNT162b2 vaccine, which is 6-folds more likely to occur after SARS-CoV-2 infection compared to the vaccine itself. The risks of most of these events were substantially higher and more prolonged after SARS-CoV-2 infection than after vaccination in the same population.

Key words: vaccine, COVID-19, thrombocytopenia, thromboembolism, myocarditis.

Резюме. Ковид-19 и вакцины анти-SARS-COV-2: баланс между рисками и выгодами.

Инфекция новым коронавирусом SARS-CoV-2 стала причиной более 4,5 миллионов смертей во всем мире, и это число продолжает расти. Вакцинация более 3 миллиардов человек доказало, что вакцины против SARS-CoV-2 обладают отличной эффективностью и приемлемым профилем безопасности. По мере вакцинирования все большего числа людей, было зарегистрировано несколько спорадических случаев побочных эффектов, что свидетельствует о причинной связи между этими двумя явлениями. Однако, когда дело доходит до профиля безопасности вакцин против SARS-CoV-2, важно, чтобы эти риски были сбалансированы с рисками воздействия COVID-19, инфекции, которая сама по себе способна привести не только к повреждению легких, но и к тромботическим / тромбоемболическим событиям. Наблюдается повышенный риск гематологических и сосудистых событий, приводящих к госпитализации или смерти через короткие промежутки времени после первых доз вакцины ChAdOx1 nCoV-19 и BNT162b2. Миокардит - очень редкий побочный эффект, связанный с вакциной BNT162b2, который в 6 раз чаще возникает после заражения SARS-CoV-2 по сравнению с самой вакциной. Риски большинства из этих событий были значительно выше и дольше после заражения SARS-CoV-2, чем после вакцинации.

Ключевые слова: вакцинация, КОВИД-19, тромбоцитопения, тромбэмболия, миокардит.

Introducere

Până în prezent, boală COVID a cauzat peste 4.5 mln de victime în lume. Scalat la nivel de societate, dar și privind-le ca povești personale din viața unui număr uriaș de persoane și familiile acestora, putem afirma că boală COVID este o problemă de dimensiuni epice, dimensiune cu care se confruntă umanitatea în premieră. De-a lungul istoriei sale, civilizațiile umane s-au confruntat cu catastrofe, cataclisme și molime din cele mai îndepărtate timpuri. Generațiile care treceau prin aceste catastrofe le interpretau ca permanente, dar de cele mai multe ori se dovedeau a fi trecătoare. Și reveneau la normalitate, fără schimbări radicale în cursul firească al vieții. Viața continua în același ritm și cu aceleași obiceiuri. Dar nu și de aceasta dată. Infecția SARS-CoV-2 a schimbat nu doar vechile aspectele medicale și epidemiologice, devenite dogmatice, dar a revoluționat întreaga zonă de sănătate. În plan mondial a fost organizată o mobilizare fără precedent, care a făcut ca un vaccin anti SARS să fie disponibil în mai puțin de un an de la declanșarea pandemiei (grație, în primul rând, progresului tehnologic înregistrat în ultimele decenii) și realizat transferul rapid al acestor avansuri științifice în viața reală.

Scopul acestui reviu este de a scoate în lumina reflectoarelor actualul stadiu al cunoașterii asupra infecției SARS-CoV-2, pentru a aduce cititorilor informații transparente, clare și concise asupra problemei. Este important ca fiecare persoană să aibă oportunitatea de a-și crea o părere proprie și corectă asupra necesității de vaccinare, bazată pe știință și susținute de dovezi valide din viața reală. Propagarea informațiilor false și pseudoștiințifice frecvent excedă extinderea virusului SARS-CoV-2, cauzând o veritabilă infodemie de dezinformare. Or, acestea subminează nu doar securitatea epidemiologică la nivel global, sabotând eforturile autorităților de a stopa extinderea virusului SARS-CoV-2, dar și erodează încrederea societății în sistemul medical. Simultan cu procesul de imunizare anti-SARS-CoV-2, informarea corectă este singurul vaccin eficient contra pandemiei de infodemie.

Vaccinurile anti SARS-CoV-2 au, după cum a demonstrat vaccinarea a peste 3 mlrd de persoane, o excelentă eficacitate și efecte secundare care se încadrează într-un profil de siguranță acceptabil: reduc incidența infecției de până la 8 ori, scad frecvența cazurilor grave de 24 ori și rata mortalității de 24-25 ori la vaccinați comparativ cu nevaccinați.

Odată cu disponibilizarea vaccinurilor anti SARS pentru un număr tot mai mare de persoane, au fost raportate câteva cazuri sporadice de evenimente adverse, suspectând-se o relație de cauzalitate între aceste două fenomene. Aceste cazuri au determinat lumea medicală să demareze numeroase studii de cercetare, pentru punerea în balanță a riscurilor și beneficiilor asociate vaccinurilor. Or, evaluarea siguranței este

deosebit de importantă atunci când dezvoltarea vaccinurilor noi a fost accelerată și implementată rapid la nivel mondial. Vaccinurile Covid-19 au fost testate în studii clinice randomizate, concepute pentru a stabili eficacitatea și siguranța lor, dar insuficient observate în timp pentru a detecta evenimente adverse rare. Dacă un nou vaccin are un profil advers grav (chiar dacă riscul este rar), atunci o evaluare risc-beneficiu ar putea duce la retragerea vaccinului sau la restricții privind utilizarea acestuia în interesul siguranței publice.

Evaluarea siguranței noilor vaccinuri se bazează pe rapoarte sau serii de cazuri și pe analize de date de sănătate din bazele internaționale de date. Deși sunt informative, rapoartele de caz sunt limitate de un număr mic și de potențiale distorsiuni de selecție și diverse tipuri de erori de studiu. În schimb, datele din bazele digitale de sănătate colectate în mod obișnuit conțin înregistrarea expunerii, a rezultatelor și a factorilor de confuzie și oferă o sursă bogată de date pentru a permite o evaluare solidă a evenimentelor rare privind siguranța vaccinurilor.

Evenimente hematologice și vasculare asociate vaccinurilor anti SARS-CoV-2

Recent au fost raportate cazuri de trombocitopenie, evenimente tromboembolice venoase (inclusiv câteva cazuri de tromboza de sinus venos cerebral) și arteriale asociate vaccinurilor anti SARS-CoV-2. Totuși, atunci când vorbim despre profilul de siguranță al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, un aspect important este că aceste riscuri ar trebui să fie echilibrate cu riscurile expunerii la COVID-19, infecție care în sine este capabilă să conducă la evenimente trombotice și tromboembolice adverse. Cazuri de trombocitopenie și evenimente tromboembolice rare după vaccinul ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) au fost raportate în Danemarca^{1,2}, Norvegia, Germania, Austria³ și Regatul Unit⁴. Acest lucru a determinat mai multe țări să limiteze utilizarea ChAdOx1 nCoV-19 pe baza faptului că beneficiile ar putea să nu depășească riscurile. Statele Unite au raportat evenimente similare asociate cu vaccinul Ad26.COV2-S (recombinat) Janssen, ceea ce a dus la o pauză în lansarea acestui vaccin.

În consecință, câteva studii și meta-analize de amploare au fost lansate în mod sincron pe diverse continente. Un studiu realizat de cercetătorii din Oxford și publicat recent în BMJ⁵, a efectuat o analiză statistică retrospectivă a evenimentelor adverse grave cu necesar de spitalizare/soldate cu deces printre cele peste 29 de milioane de persoane vaccinate în Marea Britanie (19608008 inoculați cu ChAdOx1 nCoV-19, 9513625 randomizați către vaccinul BNT162b2 mRNA, 1758095 cu test SARS-CoV-2 pozitiv)⁶. Statistici valide au arătat o incidență relativă crescută a **trombocitopeniei** în 8-14 zile după vaccinarea ChAdOx1 nCoV-19 (vaccin AZ, RR=1.33; 95%, CI 1.19-1.47) și către ziua 22-28 (1.26; 1.13- 1.42). Pen-

tru comparație, un risc excesiv de dezvoltare a **trombocitopeniei** a fost constatat și după un test pozitiv SARS-CoV-2, care a depășit riscul de trombocitopenie generat de vaccin de circa 14 ori pentru același interval de timp: (ziua 1-7 : 14.04, 12.08- 16.31; 8-14 zile: 5.27, 4.34- 6.40; 15-21 zile: 1.91, 1.44- 2.54; 22-28 zile: 1.50, 1.10 - 2.05).

Risc sporit de **trombembolismul venos** a fost notat către ziua 8-14 post vaccinare cu produsul ChAdOx1 nCoV-19 (1.10, 95% CI: 1.02-1.18), cât și după un test rT-PCR SARS-CoV-2 pozitiv (1-7 zi: 13.78, 12.66-14.99; 8-14 zi: 13.86, 12.76-15.05; 15-21 zi: 7.88, 7.18- 8.64; 22-28 zi: 3.38, 3.00-3.81). Deci, vaccinurile ChAdOx1 nCoV-19 s-au asociat cu riscuri sporite de trombocitopenie și trombembolism venos, dar care au fost net inferioare riscurilor asociate infecției SARS-CoV-2.

În schimb, vaccinul ARNm BNT162b2 s-a asociat cu **tromboembolism arterial** la 15-21 de zile după vaccinare (1.06, 95%, CI:1.01-1.10), dar nu și cu trombocitopenie sau tromboembolism venos, astfel conturând o relație de asociere inversă comparativ cu vaccinul ChAdOx1 nCoV-19. Prezența unui test pozitiv pentru infecția SARS-CoV-2, escalada riscurile de trombembolism arterial după cum urmează (1-7 zile:6.55, 6.12- 7.02; 8-14 zile: 4.52, 4.19-4.88; 15-21 zile: 2.02, 1.82-2.24; 22- 28 zile: 1.26, 1.11-1.43)⁶⁻⁸.

Pentru rezultatele secundare prespecificate în studiu, autorii au constatat un risc crescut de **tromboza de sinus venos cerebral (CVST)** către ziua 8-14-a după vaccinare ChAdOx1 nCoV-19 (4.01, 95%, CI:2.08-7.71) și către a 15-2-a zi post-inoculare BNT162b2 mRNA (3.58, 1.39-9.27). Un exces de 4 ori de risc pentru dezvoltarea CVST comparativ cu imunizarea prin vaccinare a fost asociat cu un test SARS-CoV-2 pozitiv (1-7 zi: 12.90, 1.86-89.64; 8-14 zi: 13.43, 1.99-90.59)⁶. Este strict necesar de a fi remarcat excesul de riscuri absolute asociate vaccinurilor, pentru a putea fi încadrate corect în relație cu aceleași riscuri asociate infecției SARS-CoV-2. De exemplu, un studiu din SUA a estimat că riscul de tromboză a sinusului venos cerebral (CVST) asociat cu infecția cu SARS-CoV-2 este de aproximativ șapte ori mai mare decât cel asociat cu vaccinurile ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) sau ARNm-1273 (Moderna) COVID-19⁶. Pentru 10 milioane de persoane expuse la vaccinul ChAdOx1 nCoV-19, au existat șapte evenimente în exces de CVST în cele 28 de zile după vaccin⁶⁻⁷. Riscurile crescute pentru CVST pentru ambele vaccinuri ar putea fi un potențial semnal de alarmă, deși cifrele au fost mici și este necesară o confirmare suplimentară.

Un risc crescut de **accident vascular cerebral ischemic** a fost constatat către ziua 15-21 post inoculare a vaccinului ARNm BNT162b2 (1.12, 95% CI:1.04-1.20). Un test pozitiv SARS-CoV-2 s-a asociat cu un risc triplu de a dezvolta AVC ischemice comparativ

cu vaccinul ARNm (1-7 zi: 3.94, 3.46- 4.47; 8-14 zi: 3.25, 2.83- 3.72; 15-21 zi: 2.00, 1.70-2.35; 22-28 zi: 1.26, 1.04- 1.53).

Infarctul miocardic - nu au fost constatate asocieri de cauzalitate pentru ambele vaccinuri (ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2), dar o creștere a incidenței IM după un test pozitiv SARS-CoV-2 rămâne a fi certă (1-7 zi: 7.95, 95% CI:7.32-8.63; 8-14 zi: 4.94, 4.50-5.43; 15-21 zi: 1.95, 1.71-2.22).

Analiza statistică de subgrup (după vârstă și sex) a constatat sporirea riscului de **trombocitopenie** în grupul de vârstă de până la 50 ani la administrarea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19 (8-14 zile: 1.56, 95%, CI:1.20 to 2.02; 22- 28zi: 1.40, 1.04 - 1.88). A fost constatat un risc sporit de trombembolism venos comparabil pentru ambele categorii de vârstă (< 50 ani, dar și cu vârsta care depășește acest cut off; 8-14 zi: 1.09, 1.01 -1.18 vs 1.19, 0.96 - 1.48). Pentru CVST riscurile au fost mai exprimate pentru grupul de vârstă de până la 50 ani comparativ cu persoanele din categorie de vârstă peste 50 ani, iar femeile par a fi mai expuse acestui eveniment advers. Rata de trombocitopenie și trombembolism arterial tind să fie mai ridicate printre persoanele de sex masculin, în timp ce femeile par a fi mai predispușe către trombembolismul venos.

Evenimente inflamatorii cu sit cardiac, asociate vaccinurilor anti SARS-Cov-2

Rapoartele de studii sugerează o asociere între dezvoltarea miocarditei și inocularea serurilor bazate pe tehnologia ARNm, dar frecvența și severitatea miocarditei nu a fost cercetată extensiv. Pe 2 iunie 2021, Ministerul Sănătății din Israel a raportat înregistrarea a 148 de cazuri de miocardită identificate în Israel în perioada decembrie 2020 – mai 2021⁶⁻⁹. Raportul a remarcat o posibilă legătură între a doua doză de vaccin și miocardită în rândul pacienților de sex masculin cu vârste cuprinse între 16 și 30 de ani.

Un studiu realizat în Israel și publicat ulterior în NEJM⁹ a constatat, că printre cei peste 2.5 mln persoane vaccinate cu vârsta de peste 16 ani, 54 au întrunit criteriile de diagnostic pentru miocardita. Incidența acestei condiții a fost de 2.13 cazuri la 100 000 persoane (95% CI, 1.56 -2.70). Incidența cea mai înaltă a miocarditei (10.69 cazuri la 100 000 persoane; 95% CI, 6,93-14,46) a fost raportată printre persoane de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 16-29 ani. Majoritatea pacienților (81%) au prezentat dureri în piept, iar semnele vitale au fost de obicei normale. Puțin mai mult de jumătate (53%) au prezentat supradenivelări ale segmentului ST pe ECG, cu constatări normale pe traseul ECG în 21% cazuri și anomalii minore pentru 26% din pacienți. Nivelurile de tropoina T cardiacă au fost crescute în toate cazurile. Dintre pacienții cărora li s-a efectuat o ecocardiogramă, 14 pacienți au avut disfuncție de VS în timpul spitalizării, aceste anomalii persistând la 10 pacienți la

momentul externării. Din această cohortă de pacienți și care au fost supuși testelor ulterioare, 5 subiecți au prezentat funcție cardiacă normală. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă a evidențiat o funcție normală a VS la cei 15 pacienți care au primit-o. Durata medie a spitalizării a constituit 3 zile, 65% dintre pacienți fiind externați fără tratamente în curs. Durata medie de urmărire a pacienților, care au întrunit criteriile de diagnostic pozitiv pentru miocardită a constituit 83 de zile. În intervalul de timp prestabilit, un pacient cu antecedente de pericardită a necesitat reinternări multiple, iar un pacient cu boală cardiacă preexistentă a murit din cauză necunoscută.

Formele de prezentare clinică la momentul adămerii în camera de gardă erau după cum urmează: 76% dintre pacienți se conformau criteriilor clinice de forme ușoare, iar 22% erau categorizate ca fiind de severitate medie. Cercetătorii au calculat o incidență globală de 2,13 cazuri de miocardită la 100.000 de indivizi vaccinați, cu o incidență mai mare la bărbați față de femei (4,12 vs 0,23 la 100.000) și la cei mai tineri de 30 ani față de cei cu vârsta de peste 30 ani sau mai mult (5,49 vs 1,13 la 100). Cea mai mare incidență a fost observată la bărbații cu vârsta cuprinsă între 16 și 29 de ani (10,69 la 100.000).

Astfel, studiul a specificat miocardita ca efect advers al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, bazate pe tehnologia ARNm, ca fiind un fenomen sporadic, formele de prezentare variind de la cele ușoare spre medii și cu evoluție reversibilă. Concomitent, a fost constatat ca riscul de miocardita post COVID excedea semnificativ riscul dezvoltării acestei reacții adverse prin cauzalitate directă cu mecanismele imune induse de inocularea serurilor anti SARS-CoV-2.

Concluzie

1. La un an de la lansarea campaniilor de vaccinare în toată lumea, suntem în punctul în care putem afirma cu certitudine că vaccinurile au un profil de siguranță foarte bun și, important, predictibil. Vaccinurile protejează în mare măsură față de apariția formelor grave și critice de boală;

2. Au fost observate riscuri crescute de evenimente hematologice și vasculare care au dus la internarea în spital sau deces la intervale scurte de timp după primele doze de vaccinuri ChAdOx1 nCoV-19 și BNT162b2. Riscurile majorității acestor evenimente au fost substanțial mai mari și mai prelungite după infectarea cu SARS-CoV-2 decât după vaccinare.

3. Miocardita este un efect advers secundar foarte rar, această afecțiune inflamatorie imuna având o probabilitate de 6 ori mai mare să apară după infecția SARS-CoV-2 comparativ cu vaccinarea în sine.

4. „Bottom line: the benefits of the vaccine outweigh the risks by far” (eg. „Beneficiile vaccinului depășesc cu mult riscurile imunizării”; narativ care aparține unei voci cu autoritate, Vinay Guduguntla, MD (Uni-

versity of California, San Francisco), Membru al colegiului de redacție al JAMA Internal Medicine, USA.

5. Pe lângă pandemia generată de SARS-CoV-2, ne confruntăm cu încă o epidemie: cea a dezinformării și a stirilor false. La jumătatea lunii februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a anunțat că pandemia cu noul coronavirus era însoțită de o „infodemie” de dezinformare. Dezvoltarea rețelelor sociale și a motoarelor de căutare a creat un context unic în istoria umanității: circulația informației concurează circulația reală a virusului SARS-CoV-2. *Informarea corectă și transparentă reprezintă un punct nodal pentru securitatea în sănătatea publică mondială, iar restabilirea încrederii ar trebui să devină obiectivul nostru, al tuturor. Soluția va veni tot din partea științei și a inovației, cu condiția să fie utilizată inteligent și în beneficiul oamenilor, cu onestitate și bună credință*¹⁰.

Bibliografie

1. Lund LC. et al. *Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study*. Lancet Infect Dis 2021. doi:10.1016/s1473-3099(21)00211-5 7

2. Schultz NH. et al. *Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination*. N Engl J Med 2021; 384:2124-30. doi:10.1056/NEJMoa2104882

3. Greinacher A. et al. *Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination*. N Engl J Med 2021;384:2092-101. doi:10.1056/NEJMoa2104840

4. MHRA. *Coronavirus vaccine - weekly summary of yellow card reporting 2021* (updated 22 April 2021). <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adversereactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

5. Taquet M., et al. *Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537913 COVID-19 cases*. EclinicalMedicine, 2021 Sep;39:101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.

6. *Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 (including)*. Press release of the Israeli Ministry of Health, June 2021 (<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>. opens in new tab).

7. Barda N., et al. *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting*. N Engl J Med 2021; 385:1078-1090.

8. Julia Hippisley-Cox., et al. *Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study*. BMJ 2021; 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1931> (Published 27 August 2021).

9. Guy Witberg., et al. *Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization*. (2021) *Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel*. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2109730.

10. A. Boantă. UPDATE. *Infodemia #COVID19. Informațiile false distribuite de celebrități, „influențeri” și politicieni pun în pericol respectarea măsurilor de distanțare socială*. Raportul de garda.ro, 24.febr, 2020.

CZU: [616.379-008.64+616.127-005.8]-06:616.12-008.313

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.18>

ROLUL DIABETULUI ZAHARAT ŞI AL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT ÎN DEZVOLTAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

CHIRILIU Nadejda, studentă-doctorandă

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: nadeachiriliuc@gmail.com

Rezumat

Diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente afecțiuni medicale cronice și este un factor de risc independent atât pentru infarctul miocardic acut cât și pentru dezvoltarea fibrilației atriale. Atât diabetul zaharat cât și infarctul miocardic acut promovează dezvoltarea unui statut proinflamator și de stres oxidativ la nivel de țesut atrial, acestea fiind substrat al dezvoltării fibrozei atriale, iar în consecință a fibrilației atriale.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, infarct miocardic acut, fibrilație atrială.

Summary: The association of diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the development of atrial fibrillation.

Diabetes mellitus is one of the most common chronic medical conditions and is an independent risk factor for both: acute myocardial infarction and the development of atrial fibrillation. Both, diabetes mellitus and acute myocardial infarction promote the development of a proinflammatory status and oxidative stress in the atrial tissue, these being a substrate of the development of atrial fibrosis, and consequently of atrial fibrillation.

Key words: diabetes mellitus, acute myocardial infarction, atrial fibrillation.

Резюме: Значение сахарного диабета и острого инфаркта миокарда в развитии мерцательной аритмии.

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, а также одним из независимых факторов риска как острого инфаркта миокарда, так и развития мерцательной аритмии. И сахарный диабет, и острый инфаркт миокарда способствуют развитию провоспалительного статуса и окислительного стресса в ткани предсердий, которые являются субстратом развития фиброза предсердий и, следовательно, мерцательной аритмии.

Ключевые слова: сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия.

Introducere

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă unul dintre cele mai importante cauze de deces la nivel global. În ciuda utilizării pe scară largă a terapiei contemporane, fibrilația atrială (FA) rămâne cea mai frecventă aritmie asociată IMA și este strâns legată cu un prognostic negativ, incluzând spitalizarea de durată, evenimente adverse majore cardiace (MACE) precum și deces (1). Prin urmare, identificarea factorilor de risc responsabili de dezvoltare a FA în IMA rămâne un obiectiv important. Studiile anterioare au stabilit mai mulți factori de risc care s-au asociat cu dezvoltarea FA la pacienții cu IMA cum ar fi proteina C reactivă, diabetul zaharat, stresul oxidativ, fracția de ejeție a ventriculului stâng, diametrul atriului stâng și obezitatea (2; 3).

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o tulburare metabolică determinată de modificări la nivel de metabolism glucidic, lipidic și proteic, ce are drept consecință deficiența în secreția de insulină, insulino-rezistență sau ambele, astfel, promovând și suținând stresul oxidativ induce dezvoltarea factorilor de risc cardiovasculari (4). S-a stabilit că pacienții cu DZ au

un risc de la 2 pînă la 4 ori mai mare pentru boala coronariană și accidentul vascular cerebral ischemic și o creștere de 1,5 pînă la 3,6 ori a mortalității (5). Diabetul zaharat afectează aproximativ 463 milioane de indivizi la nivel global, se estimează că acest număr va crește la 700 milioane de persoane pînă în 2045 (6). Studiile au demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc cu 40% mai mare de a dezvolta FA comparativ cu pacienții fără diabet zaharat (7). Un studiu recent a stabilit că DZ este un factor de risc independent în dezvoltarea FA, în special la pacienții tineri (8). Remodelarea electrică, anatomică precum și fluctuațiile glicemiei par a fi implicate în fiziopatologia FA dezvoltate la pacienții cu DZ (9). Coexistența FA și a DZ este asociată cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză.

Tulburările metabolismului glucidic sunt frecvente la pacienții cu IMA și sunt asociate cu un prognostic rezervat. Aproximativ 20-30% din pacienții cu cardiopatie ischemică (CPI) au DZ cunoscut, iar la restul aproximativ 70% se depistează primar DZ sau toleranță alterată la glucoză (9). Hiperglicemia continuă induce mai multe modificări metabolice

interrelaționare, dintre care cele mai importante sînt: glicozilarea proteinelor, activarea căii poliol cu acumularea de produși intermediari ai acesteia, activarea proteinkinazei C, producerea excesivă de radicali liberi și/sau scăderea capacității antioxidante a organismului cu creșterea stresului oxidativ. Stresul oxidativ joacă un rol esențial în dezvoltarea complicațiilor microvasculare și cardiovasculare la pacienții cu DZ. Producerea excesivă de radicali liberi la pacienții cu DZ de tip 2 și sindrom metabolic este o consecință a anomaliilor metabolice, incluzând hiperglicemie, rezistență la insulină, hiperinsulinemie și dislipidemie, fiecare dintre acestea contribuind la supraproducția anionului superoxid în mitocondriile celulelor endoteliale ale vaselor mari și mici precum și cele din miocard (10).

Conform unui studiu pe un model experimental de șobolani cu DZ indus medicamentos, expunerea prelungită la hiperglicemie induce creșterea stresului oxidativ și a inflamației iar acestea promovează expresia factorului de creștere beta transformant (TGF- β), care activează căile de semnalizare profibrotice (11; 12). În plus, supraproducția produselor finale ale glicozilării non-enzimatice a proteinelor contribuie, de asemenea, la fibroza atrială prin stimularea factorului de creștere a țesutului conjunctiv. Fibroza miocardică extinsă și rigidizarea pot duce la disfuncții diastolice, care este frecvent observată la pacienții cu diabet zaharat (13). Disfuncția diastolică predispozează la umplere ventriculară anormală și poate duce la dilatarea atrială stângă, care este un alt stimul pentru dezvoltarea FA (14).

Diabetul zaharat este cunoscut drept un factor de risc independent pentru IMA și este considerat o stare de inflamație cronică. Pe de altă parte, inflamația joacă un rol critic în toate fazele de aterotromboză coronariană, inclusiv progresia plăcii, ruptura și tromboza care duc la IMA. Proteina C-reactivă (PCR) este o proteină de fază acută secretată de ficat și este cel mai utilizat biomarker pentru detectarea afecțiunilor inflamatorii. Creșterea nivelurilor PCR, în special proteina C-reactivă înalt senzitivă, în IMA a fost asociată cu rezultate adverse, inclusiv un risc mai mare de MACE, deces cardiovascular și mortalitate de toate cauzele (15).

Fibrilația atrială, fie simptomatică sau silențioasă, are un impact negativ asupra pacienților cu SCA, iar concentrațiile reduse de oxid nitric și disfuncția endotelială ulterioară au fost recunoscuți recent ca posibili factori care contribuie la un prognostic negativ la pacienții cu IMA complicat cu FA. Mai mult, inhibitorii sintezei de oxid nitric sunt o nouă țintă terapeutică provocatoare în boala coronariană (16).

Dimetilarginina asimetrică (DMAA) este considerată un factor de risc independent pentru boala

coronariană, inhibînd sinteza oxidului nitric induce stresul oxidativ, crează un statut proinflamator, iar ca rezultat disfuncție endotelială. Rezultatele unor studii au demonstrat că DMAA provoacă, de asemenea, disfuncții cardiace cu scăderea debitului cardiac, creșterea rezistenței vasculare sistemice și provoacă leziuni vasculare la modelele animale. Concentrația plasmatică la subiecții sănătoși a DMAA este între 0,22 și 0,69 $\mu\text{mol/l}$, pe cînd cel mai mic dezechilibru plasmatic al acesteia, conform datelor literaturii, se asociază cu un risc cardiovascular înalt. Un număr tot mai mare de studii clinice prospective au relatat că asocierea dintre concentrațiile crescute ale acestei metilproteine, MACE și mortalitatea totală este mare și se extinde la diverse grupuri de pacienți (17).

Un al marker biochimic implicat în apariția FA este galectina-3 (18). Studii multiple au demonstrat că nivelurile serice de galectină-3 cresc imediat după IMA și scad semnificativ în 5 zile după evenimentul acut (19). Galectina-3 stimulează proliferarea miofibroblastelor și depunerea de procologen-1, care contribuie în cele din urmă la fibroza cardiacă, remodelarea structurală și la disfuncția cardiomicitară formînd astfel un substrat ideal pentru debutul și persistența FA (20). Microscopic, modificările care predispozează la fibrilația atrială sunt reprezentate de fibroza interstițială, infiltrația grăsoasă, depozite inflamatorii și de amiloid, toate acestea determină alterarea conducerii intraatriale, favorizînd reintrarea și perpetuarea fibrilației atriale (21). Remodelarea electrică și morfologică a atriului stîng secundară fibrozei este un determinant al menținerii FA și se asociază cu apariția disfuncției atriale.

Studii realizate la iepuri cu DZ indus medicamentos au demonstrat o inductibilitate mult mai mare a FA prin stimulare electrică programată la animalele diabetice față de cele sănătoase, aceasta fiind corelată puternic cu gradul de fibroză atrială (22). Odată apărută, fibroza atrială determină atît alterarea geometriei și a funcției atriale, cît și modificarea proprietăților electrice ale atriului creînd astfel substratul ideal pentru inițierea și persistența FA.

Concluzie:

Fiziopatologia FA are la bază trei factori:

1. prezența focarelor ectopice;
2. prezența anomaliilor structurale la nivel de atriul stîng, mai ales a fibrozei, care determină întîrzierea conducerii impulsurilor electrice, promovînd astfel persistența circuitelor de reintrare;
3. prezența unei disfuncții autonome sau a unor factori inflamatorii, la nivelul țesutului atrial, care acționează ca modulatori atît pentru factorii declanșatori, cît și pentru substrat, favorizînd activitatea ectopică, circuitele de reintrare sau ambele.

Atît DZ prin modificările metabolice pe care le induce, cît și perturbările homeostaziei din faza acută a infarctului miocardic pot influența oricare din acești factori. Totuși, relația cea mai evidentă și mai mult studiată este legată de remodelarea cardiacă structurală, modificările clasice fiind fibroza atrială interstițială și dilatarea atrială consecutivă care ulterior duc la apariția fibrilației atriale la acești pacienți.

Bibliografie

1. He J., Yang Y., Zhang G., Lu X. H. *Clinical risk factors for new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction*. Medicine, 2019, Vol. 98 (26), e15960.
2. Zeng R., Chen M., Lian B. et al. *Left ventricular ejection fraction and left atrium diameter related to new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017, Vol. 8.
3. Aronson D., Boulous M., Suleiman A. et al. *Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2007.
4. Huang Y., Cai X., Mai W. et al. *Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2016.
5. Casaccia Bertoluci M., Zorzanelli Rocha V. *Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes*. Diabetol Metab Syndr, 2017, Vol. 9, p. 25-38.
6. Williams R., Colagiuri S., Almutairi R., Aschner Montoya P. et al. *IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019*.
7. Ugowe F. E., Jackson II L. R., Thomas K. L. *Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2019, Vol. 12.
8. Allisgaard J. L., Schjerner A. M., Lindhardt T. B., Procida K., Hansen M. L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. *Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study*. Eur J Prev Cardiol, 2016, Vol. 23, p. 621-627.
9. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C J., Ceriello A. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. European Heart Journal, 2020, Vol. 41, p. 255-323.
10. Kitano D., Takayama T., Nagashima K., Akabane M., Okubo K., Hiro T., Hirayama A. *A comparative study of time-specific oxidative stress after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus*. BMC Cardiovascular Disorders, 2016, 102.
11. Russo I., Frangogiannis N. G. *Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities*. J Mol Cell Cardiol, 2016, 90.
12. Liu C., Fu H., Li J. et. al. *Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits*. Anadolu Kardiyol Dergisi, 2012, 12.
13. Jia G., Whaley-Connell A., Sowers J. R. *Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease*. Diabetologia, 2018, 61.
14. Wang A., Green J. B., Halperin J. L., Piccini J. P. *Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus*. Journal of the American College of Cardiology, 2019, Vol. 74, p.8.
15. Lucci C., Cosentino N., Genovese S., Campodonico J., Milazzo V., De Metrio M., Rondinelli M., Riggio D., Biondi M. L., Rubino M., Celentano K., Bonomi A., Capra N., Veglia F., *Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol, 2020, Vol. 19, p. 183.
16. Stamboul K., Lorin J., Lorgis L., Guenancia Ch., Beer J. C., Touzery C., Rochette L., Vergely C., Cottin Y., Zeller M. *Atrial Fibrillation Is Associated with a Marker of Endothelial Function and Oxidative Stress in Patients with Acute Myocardial Infarction*. PLOS ONE, 2015.
17. VÎLCEA A., PUȘCHIȚĂ M. *Dimetilarginina asimetrică, factorul promotor al afecțiunilor cardiovasculare*. Practica Medicală, 2019, Vol. 14, p. 67.
18. De Boer R. A., van Veldhuisen D. J., Gansevoort R. T., Muller Kobold A. C., van Gilst W. H., Hillege H. L. et al. *The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population*. J Intern Med., 2012, Vol. 1, p. 55–64.
19. Bivona G., Bellia C., Lo Sasso B., Agnello L., Scazzone C., Novo G. et al. *Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction*. Arch Med Res., 2016, Vol. 7, p. 521–5.
20. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. *Galectin-3 in atrial fibrillation: simple bystander, player or both?* Clin Biochem., 2015, Vol. 12, p. 818–22.
21. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al., *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J, 2016, Vol. 37, p. 2893-2962.
22. Fu H., Liu Ch., Li J., Zhou Ch., Cheng L., Liu T., Li G. *Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits*. Cardiol J, 2013, Vol. 20, p. 59-67.

CZU: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-092-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.19>

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT: COEXISTENȚA A DOUĂ CONDIȚII MEDICALE (ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ȘI ATITUDINE TERAPEUTICĂ)

POPESCU Liuba, dr. in șt. med., conf. cercetător

MOISEEVA Anna, dr. in șt. med., cercetător științific

DURNEA Aliona, dr. in șt. med., cercetător științific

CARAUȘ Alexandru, dr. hab șt. med., profesor cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: liubapopes2@yahoo.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt afecțiuni coexistente, a căror prevalență se extinde exponențial, determinând creșterea riscului cardiovascular, având consecințe clinico-terapeutice și socio-economice importante. Asocieră între diabet zaharat și hipertensiune este frecventă, între cele două patologii existând o strânsă relație fiziopatologică ce explică prezența hipertensiunii la pacienții diabetici și a diabetului zaharat la pacienții hipertensivi. Procesul inflamator produs de acestea la nivelul endoteliului vascular determină declansarea evenimentelor cardiovasculare majore. Este necesară intervenția terapeutică și nutrițională asupra valorilor tensionale și celor glicemice pentru a reduce riscul cardiovascular și încetinirea progresiei proceselor aterosclerotice.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, diabet zaharat, diagnostic, tratament.

Summary. Arterial hypertension and Diabetes: Coexistence of two medical conditions (aspects of pathophysiology and management).

Hypertension and diabetes are two cardiovascular diseases which frequently coexistence, are high prevalence is likely to continue increasing considerably, influences on increasing of global cardiovascular risk and results with important clinical and social determinants. Treatment goals can be individualized in a stepwise approach, including lifestyle modification, psychosocial factors, risk factor treatment, and social determinants, targets and goals for LDL-C, BP, and glycaemic control.

Key-words: arterial hypertension, mellitus diabetes, diagnosis, treatment.

Резюме. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: взаимосвязь двух нозологий (физиопатология и лечение).

Артериальная гипертензия и сахарный диабет две взаимосвязанные сердечно-сосудистые болезни, с высоким ростом распространенности и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Общая патофизиология для сахарного диабета и артериальной гипертонией позволяет объяснить присутствие гипертонии у диабетиков и диабета у гипертоников. Эффективные меры для снижения сердечно-сосудистого риска требуется контроль всех факторов риска, артериального давления, уровня сахара и липидов.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, сахарный диабет, диагностика, лечение.

Întroducere

Bolile cardiovasculare reprezintă o cauză importantă a mortalității și morbidității la nivel mondial.

Boala cardiovasculară aterosclerotică (în care sunt incluse boala coronariană, bolile cerebrovasculare și boala arterială periferică) reprezintă principala cauză de mortalitate și morbiditate la pacienții cu diabet zaharat, având implicație directă asupra costurilor din sistemul sanitar.

Prevalența hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat este în continuă creștere, acești factori reprezentând probleme majore de sănătate publică ale perioadei de tranziție între secolele XX și XXI (1, 2). Relația

de cauzalitate hipertensiune-diabet este bidirecțională, aceste afecțiuni amplificându-se reciproc. Factorii de risc cardio-metabolici coexistă cel mai frecvent la același pacient, prezența lor implicând consecințele sociale, profesionale, familiale, costuri devastatoare și scăderea calitatii vieții pacientului.

Hipertensiunea arterială (HTA) este de 1,5-3 ori mai frecventă la persoanele cu diabet, 40-80% dintre pacienții cu diabet zaharat (DZ) tip 2 și, respectiv 30% dintre cei cu DZ tip 1 fiind hipertensivi (2). HTA la pacienții cu DZ tip 2 este frecvent prezentă încă de la diagnosticul diabetului, în timp ce la cei cu DZ tip 1 este, de obicei, secundară afectării renale diabetice (3).

Hipertensiunea arterială sporește riscul de apariție și progresie a complicațiilor cronice diabetice microvasculare și macrovasculare, iar asocierea diabet-hipertensiune este responsabilă de 2/3 din riscul cardiovascular (3, 4).

Selecția adecvată a tipului de tratament antihipertensiv, a momentului inițierii, precum și adaptarea dozelor, reducerea mai agresivă a valorilor tensionale și controlul celorlalți factori de risc cardiovasculari sunt esențiale pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare fatale și nonfatale la pacienții cu DZ.

Date epidemiologice

Conform statisticilor Federației Internaționale a Diabetului, boala cardiovasculară este de 2-3 ori mai frecventă la persoanele cu diabet zaharat. Factorii implicați în apariția bolii aterosclerotice sunt patologiiile frecvent asociate diabetului zaharat – hipertensiunea arterială, dislipidemia.

Raportul publicat în 2018 de către Federația Internațională de Diabet (IDF) a arătat că 66 milioane de europeni cu vârste cuprinse între 18 și 99 ani au diabet zaharat, iar numărul acestora va crește la peste 81 milioane până în anul 2045. În 2017, 693.351 de pacienți cu diabet zaharat din Europa au decedat, cei mai mulți din cauze cardiovasculare (5).

Prevalența hipertensiunii arteriale a fost estimată, în ultimii 10 ani, la 30-45% din populația generală, iar statisticile înregistrează o creștere a numărului de cazuri odată cu înaintarea în vârstă (6).

Conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie, publicate în 2018, tensiunea arterială poate fi măsurată în cabinetul medical, acasă sau prin monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA). În toate cazurile, este important ca măsurarea tensiunii arteriale să se facă cu un instrument validat (7). Hipertensiunea arterială este definită de valori ale tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mmHg și/sau ale tensiunii arteriale diastolice ≥ 90 mmHg, măsurate în cabinetul medical. Ceea ce trebuie menționat este că valorile normale și cele patologice ale tensiunii arteriale sunt diferite în funcție de metoda de diagnostic utilizată: monitorizarea ambulatorie automată a TA (MATA) sau monitorizarea ambulatorie la domiciliu (MDTA). Astfel, se consideră hipertensiune arterială valoarea tensiunii arteriale care, după monitorizarea ambulatorie pe 24 ore, este $\geq 130/80$ mmHg sau dacă valorile TA obținute prin monitorizare la domiciliu sunt $\geq 135/85$ mmHg. Aceste intervale de diagnostic sunt folosite și în cazul pacienților cu diabet zaharat (7).

În ceea ce privește diabetul zaharat, ghidul Asociației Americane de Diabet, publicat în ianuarie 2019 stabilește patru criterii utilizate pentru diagnosticul acestuia: valoarea hemoglobinei glicozilate HbA1c $\geq 6,5\%$ și/sau glucoza plasmatică à jeun (fără aport

caloric minimum 8 ore) ≥ 7 mmol/l și/sau valoarea glicemiei $\geq 11,1$ mmol/l la 2 ore după un test de toleranță orală cu 75 g glucoza anhidră și/sau glicemia din plasma venoasă, dozată în orice moment al zilei, $\geq 11,1$ mmol/l, însoțită de simptome specifice (8).

Asocierea între diabet zaharat și hipertensiune este frecventă, între cele două patologii existând o strânsă relație patogenică ce explică prezența hipertensiunii la pacienții diabetici și a diabetului zaharat la pacienții hipertensivi. Datele din literatură privind studiile efectuate pentru aceste patologii au arătat că peste 60% dintre pacienții diabetici sunt și hipertensivi, iar 20% dintre pacienții hipertensivi au și diabet zaharat, asocierea celor două determinând un risc cardiovascular înalt (9).

Riscul cardio-vascular la pacienții cu diabet și HTA

Studiul Framingham a raportat faptul că HTA s-a asociat cu creșterea la 57% a riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet (10).

Hipertensiunea per se este un factor de risc important de boală cerebro-vasculară și afectare renală, rareori ducând, la un sindrom coronarian acut sau la afectare vasculară periferică.

Diabetul zaharat are predilecție pentru afectarea coronariană și determină un risc mic de accident vascular cerebral.

Asocierea diabet-hipertensiune implică risc crescut de afectare a tuturor sectoarelor vasculare importante din organism: cerebral, carotidian, coronarian, renal și periferic (10).

Patogenie

Insulinorezistența și hiperinsulinismul compensator, sunt elemente caracteristice DZ tip 2 și au un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Insulinorezistența/hiperinsulinismul și hipertensiunea sunt componente ale sindromului cardio-metabolic, având la bază o predispoziție genetică comună.

O caracteristică esențială a insulinorezistenței este reducerea căii de semnalizare a insulinei PI-3K-dependență în condițiile menținerii căii de semnalizare MAPK-dependență, ce conduce la reducerea producției oxidului nitric, creșterea secreției de endotelină-1 în endoteliul vascular și la proliferarea celulelor musculare netede. Dezechilibrul dintre acțiunile antihipertensive și cele prohipertensive ale insulinei induce disfuncție endotelială și promovează instalarea și progresia HTA în condițiile existenței insulino-rezistenței (11).

Insulinorezistența poate induce HTA prin intermediul activării sistemului nervos simpatic, reducerii nivelului și funcțiilor peptidului natriuretic atrial, creșterea influxului de calciu (12).

Rolul important al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron sistemic și adipocitar în patogenia interrelației HTA-insulinorezistența a fost indicat de multiple studii (13).

Statusul insulinorezistență/hiperinsulinism se caracterizează prin exacerbară activității sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron (SRAA) sistemic, în special al celui de la nivelul tesutului adipos visceral, inducând efecte paracrine și sistemice importante. Creșterea activității sistemului nervos simpatic, retenția volemică-salină constituie câteva dintre mecanismele prohipertensive ale SRAA la subiecții cu insulinorezistență.

SRAA, de asemenea, poate induce insulinorezistența la subiecții hipertensivi, prin scăderea transcripției genei receptorului insulinei, inhibarea căii de semnalizare a insulinei la nivel de receptor și postreceptor, scăderea nivelelor de adiponectină și creșterea stresului oxidativ și inflamației (12).

Implicarea SRAA în patogenia insulinorezistenței sugerează faptul că terapia cu inhibitorii SRAA poate ameliora insulinosensibilitatea și reduce riscul de apariție a diabetului la subiecții hipertensivi.

Din punct de vedere patogenetic, boala cardiovasculară la pacienții hipertensivi și diabetici este multifactorială, iar factorul comun între cele două patologii este reprezentat de disfuncția endotelială și inflamația vasculară, cu declanșarea unui răspuns vasomotor inadecvat, cu scăderea vasodilatației și creșterea vasoconstricției, cu proliferare celulară și creșterea aderenței și agregării plachetare, a permeabilității și a interacțiunii între leucocite și celulele endoteliale. Astfel, în cazul unui pacient cu diabet zaharat, inflamația și stresul oxidativ sunt declanșate de radicalii liberi de oxigen și de peroxidarea lipidelor, în special a particulelor LDL-colesterolului.

În hipertensiunea arterială, procesul inflamator este declanșat de angiotensina II prin inducerea stresului oxidativ, generarea speciilor reactive de oxigen prin factorul nuclear kappa B (NF- κ B), stimularea oxidazei (NADH/NADPH), activarea proteinkinazei C, proteinkinazei activate cu mitogen (MAPK), cu apariția leziunilor vasculare și a disfuncției endoteliale. Calea comună patogenetică între diabet zaharat și hipertensiunea arterială este dată de insulinorezistență, care crește riscul apariției afectării subclinice de organ. Receptorii PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) intervin pozitiv prin mediarea scăderii valorilor tensiunii arteriale, ameliorând disfuncția endotelială cu efect antiinflamator, antiproliferativ, antihipertrofic, antifibrotic și antioxidant (14).

Opțiunile terapeutice

Ghidurile societăților europene și americane de diabet sau de hipertensiune arterială recomandă tra-

tamentul în funcție de clasa de risc cardiovascular în care se încadrează pacientul, prezența celor două patologii asociate încadrând pacientul într-o clasă de risc cardiovascular înalt sau foarte înalt.

Abordarea terapeutică a HTA la subiecții cu diabet este dificilă deoarece o serie de medicamente antihipertensive au efecte metabolice nefavorabile sau interferează cu răspunsul catecolaminergic la hipoglicemie (5).

Tratamentul ideal al HTA în diabetul zaharat va include: scăderea efectivă a valorilor tensionale, să nu afecteze secreția și acțiunea insulinei, să nu altereze metabolismul lipidic și electrolitic, să nu altereze recunoașterea și răspunsul la hiper/hipoglicemie, să nu cauzeze hipotensiune ortostatică, să nu afecteze fluxul sanguin în membre, să nu crească riscul disfuncției erectile, să posede funcție de nefroprotecție, să reducă susceptibilitatea de cardiopatie ischemică cronică.

Toate clasele de agenți antihipertensivi pot fi recomandate la pacienții cu diabet zaharat. Se recomandă individualizarea terapiei antihipertensive luând în calcul vârsta pacienților, comorbiditățile, efectele metabolice ale medicamentelor, efectele adverse ale antihipertensivelor, sarcina, costul terapiei, efectele sinergice în cazul asocierii de antihipertensive (2).

Stabilirea clasei de antihipertensive se face în funcție de: prezența albuminuriei, a insuficienței cardiace, a infarctului miocardic în antecedente, a bolii cerebrovasculare asociate, deoarece s-a dovedit că inhibitorii enzimei de conversie și blocații sistemului renină-angiotensină-aldosteron scad progresia nefropatiei și a retinopatiei diabetice, aceste clase terapeutice fiind de preferat la pacienții diabetici și hipertensivi.

Terapia antihipertensivă combinată este frecvent necesară pentru atingerea țintelor terapeutice la pacienții cu diabet zaharat. Combinațiile preferate de clase de antihipertensive sunt reprezentate de inhibitori ai enzimei de conversie/sartani cu blocați ai canalelor de calciu sau cu diuretice tiazidice sau tiazid-like (Indapamid). Alte combinații terapeutice posibile sunt reprezentate de: blocați ai canalelor de calciu cu diuretice tiazidice sau tiazid-like; blocați ai canalelor de calciu dihidropiridinici cu beta-blocați. Administrarea concomitentă a inhibitorilor enzimei de conversie și a saratanilor trebuie evitată. Asocieră diureticelor tiazidice cu beta-blocante va fi recomandată cu precauție datorită riscului de deteriorare a echilibrului metabolic. În pre-DZ, riscul de apariție a DZ este mai mic în cazul pacienților care urmează tratament cu blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, decât cu beta-blocante sau diuretice. Pacienții cu DZ care urmează tratament cu combinații de antihipertensive trebuie încurajați să își auto-monitoreze TA (15).

Monitorizarea continuă ambulatorie a TA pe o perioadă de 48 ore a indicat faptul că administrarea a cel puțin unui tip de medicație antihipertensivă înainte de culcare s-a asociat cu reducerea cu aproximativ 1/3 a riscului de evenimente cardiovasculare, comparativ cu administrarea medicației integral dimineața (14). Astfel, ghidul ADA 2019 recomandă administrarea înainte de culcare a unui sau a mai multor clase de medicație antihipertensivă (8).

Dovezile că o valoare a TAS >140 mmHg este dăunătoare indică faptul că medicii ar trebui să inițieze imediat și să titreze terapia antihipertensivă în mod continuu pentru a atinge și menține TAS < 140 mmHg la majoritatea pacienților. Hipertensiunea arterială trebuie tratată chiar agresiv, pentru a reduce valorile tensiionale sub limitele recomandate de 140/80 mmHg, deoarece la diabetici valorile de 140/90 mmHg pot reprezenta încă un factor favorizant al apariției aterosclerozei și complicațiilor sale.

Se recomandă individualizarea țintei TA, astfel, la varstnici peste 65 de ani, ținta TAS este între 130-139 mmHg, iar pacienții cu risc înalt de nefropatie diabetică pot avea beneficii pe termen lung, din controlul intensiv al tensiunii arteriale. În plus, persoanele la care riscul de accident vascular cerebral este un motiv de îngrijorare pot să aibă obiective mai stricte, respectiv o tensiune arterială sistolică < 130 mmHg (daca este bine tolerată), dar nu < 120 mmHg. Acest lucru este valabil mai ales în cazul în care scăderea tensiunii arteriale poate fi realizată cu puține medicamente și fără efecte secundare ale tratamentului.

Ghidul din 2019 al Asociației Americane de Diabet (ADA) a fost revizuit pentru a reflecta dovezile de calitate superioară care există pentru a susține o țintă a TAd < 80 mmHg, dar nu < 70 mmHg deși obiectivele mai mici pot fi adecvate pentru anumite persoane (3). Acest lucru este în concordanță cu o publicație recentă a JNC8 (Eighth Joint National Committee), care a recomandat pentru persoanele de peste 18 ani cu diabet zaharat un prag TAd de < 90 mmHg și TAS < 140 mmHg (17).

Asociația Americană de Endocrinologie și Colegiul American al Endocrinologilor (AACE) susțin individualizarea valorilor țintă ale tensiunii arteriale, cu o valoare țintă de 130/80 mmHg pentru majoritatea pacienților; un control mai puțin intensiv este recomandat pacienților cu comorbidități sau pentru cei cu efecte adverse la medicația antihipertensivă. O țintă a TA < 120/80 mmHg poate fi luată în considerare la pacienții care pot atinge această țintă în condiții de siguranță.

Asociația Americană de Diabet (ADA) recomandă evaluarea factorilor de risc cardiovascular cel puțin o dată pe an la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, iar moleculele antidiabetice noi vin în sprijinul medicilor diabetologi prin efectele lor favorabile cardiovasculare. Ghidul recent, de prevenție a bolilor cardiovasculare 2021, emis de SEC, la fel, vine cu recomandări stricte de clasa I pentru agoniștii receptorilor glucagon-like peptid-1 (GLP-1) și inhibitorii proteinei 2 transportoare de sodiu-glucoză (SGLT2), aducând beneficii în reducerea complicațiilor cardiovasculare și cardio-renale la pacienții cu DZ tip 2 și

Tabelul 1

Criteriile de selecție între inhibitorii de SGLT2 și agoniștii receptorului GLP-1.

Preferințele pacientului și ale medicului, precum și prioritățile în alegerea între un inhibitor de SGLT2 versus un agonist de receptor GLP-1 cu efecte benefice cardio-vascular

Consideră utilizarea unui inhibitor de SGLT2 atunci când prioritățile pacientului și ale clinicianului sunt:	Consideră utilizarea unui GLP-1RA atunci când prioritățile pacientului și ale clinicianului sunt:
Reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare majore și a riscului cardio-vascular	Reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare majore și a riscului de boală cardiovasculară
Prevenirea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă	Scădere ponderală semnificativă
Reducerea tensiunii arteriale	Administrare subcutanată săptămânală
Preferința administrării orale a terapiei	A se considera când rata de filtrare glomerulară estimată < 45 ml/min/1,73 m ² *
Consideră terapii alternative când:	Consideră terapii alternative când:
• Boală renală cronică avansată	• Istoric de pancreatită
• Istoric de amputație, boală arterială periferică severă, neuropatie sau ulcere plantare diabetice (a se evita canaglifozin)	• Greață persistentă, chiar și la doze mici
• Istoric de candidoza genitală recurentă	• Istoric de gastropareză
• Istoric de cetoacidoză diabetică	• Istoric de MEN2 sau cancer medular tiroidian
• Istoric de osteoporoză (a se evita canaglifozin)	• Istoric de retinopatie proliferativă (a se evita semaglutid)

*Rata estimată de filtrare glomerulară < 45 ml/min/1,73 m² este o precauție din cauză scăderii eficienței de scădere a glicemiei (dar nu a siguranței); actualmente inhibitorii de SGLT2 sunt testați pentru nefro-protecție la acești pacienți. GLP-1RA- agonist de receptor glucagon-like peptide; MEN2 = neoplazie endocrină multiplă tip 2; SGLT2 = cotransportor-2 sodiu-glucoză. Adaptat după American Diabetes Association Dia Care 2019; 42:S103-S123

boala cardiovasculară aterosclerotică, având vârsta ≥ 18 ani, întrucât încă nu sunt dovezi clare pentru pacienții cu DZ tip 1 (16). De asemenea, aceste două clase de medicamente sunt contraindicate la cei cu boală renală cronică stadiu V, sarcină și alăptare. Dintre inhibitorii de SGLT2, se preferă empagliflozina, ce nu necesită titrarea dozelor, iar dintre agoniștii receptorilor GLP-1 liraglutid cu titrarea lentă a dozelor (Tabelul 1).

Studiul EMPA-REG OUTCOME a urmărit pacienți tratați cu empagliflozin (inhibitor SGLT2) administrat zilnic, fie în doză de 10 mg, fie de 25 mg, în comparație cu placebo, la pacienți cu boală cardiovasculară documentată. Rezultatele au arătat o scădere de 14% a riscului relativ de eveniment cardiovascular major, reducerea tuturor cauzelor de mortalitate, diminuarea cu 30% a riscului de progresie a insuficienței cardiace către insuficiență cardiacă congestivă. În ceea ce privește controlul metabolic, HbA1c a scăzut cu 0,25% în lotul tratat cu 10 mg empagliflozin/zi și cu 0,35% în cel tratat cu 25 mg/zi. Scăderea ponderală medie a fost de 2 kg versus lotul placebo, iar tensiunea arterială a prezentat o scădere suplimentară de 2 mmHg (18).

Trialul LEADER a studiat efectele administrării de liraglutid (agonist GLP1) versus placebo. Acesta a dus la o scădere de 14% a riscului relativ de eveniment cardiovascular major și o scădere de 22% a mortalității cardiovasculare. Rezultatele studiului au arătat și o scădere a HbA1c de 0,4%, respectiv a greutateii corporale de 2,3 kg. Efectele de scădere a tensiunii arteriale au fost modeste, doar de 1,2 mmHg (18).

Conform ultimelor recomandări a Ghidului SEC 2021 în prevenția bolilor cardiovasculare, pacienții cu DZ tip 2 aflați la risc foarte înalt (fie cu boala cardiovasculară aterosclerotică, fie afectare de organ țintă), vor necesita tratamentul hipolipemiant de intensitate crescută, cu o reducere de peste 50% a LDL-colesterol $< 1,4$ mmol/l, la persoanele cu vârsta de 40 ani. Pacienților cu risc înalt se recomandă reducerea LDL-colesterol cu peste 50%, la ținta terapeutică a LDL-colesterol $< 1,8$ mmol/l și la pacienții cu DZT2 cu risc CV moderat se recomandă o țintă terapeutică a LDL-colesterol $< 2,5$ mmol/l (16).

Terapia antiplachetară cu Aspirina (75-100 mg/zi) în prevenție primară poate fi luată în considerare la pacienții cu DZ și risc cardiovascular foarte înalt/înalt în absența unor contraindicații evidente. Aspirina în prevenție primară nu se recomandă la pacienții cu DZ și risc CV moderat (16).

Importanța prevenției BCV aterosclerotice rămâne indiscutabilă și trebuie să se adreseze la nivelul populației generale, prin promovarea unui stil de viață sănătos (19), dar și la nivel individual, prin schimba-

rea obiceiurilor nesănătoase și reducerea nivelurilor ridicate ale factorilor de risc CV cauzali, cum ar fi nivelurile de LDL-C și ale tensiunii arteriale (TA).

Pentru controlul glicemic se va încuraja automonitorizarea glicemiei și poate fi luată în considerare pentru a optimiza controlul valorilor glicemice în DZT2 (16).

Tratamentul hipoglicemiant cu Empagliflozin, Canagliflozin sau Dapagliflozin sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și BCV sau cu risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce evenimentele CV. Empagliflozin este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV pentru a reduce riscul de moarte. Liraglutide, semaglutide sau dulaglutide sunt recomandate la pacienții cu DZT2 și BCV sau risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce evenimentele CV. Liraglutide este recomandat la pacienții cu DZT2 și BCV sau risc CV foarte înalt/înalt pentru a reduce riscul de deces. Saxagliptin nu este recomandat la pacienții cu DZT2 și risc înalt de insuficiență cardiacă (16).

Concluzie

Diabetul zaharat și hipertensiunea arterială sunt două patologii medicale distincte, care frecvent co-exista, determinând creșterea riscului cardiovascular. Procesul inflamator produs de acestea la nivelul endoteliului vascular determină declanșarea evenimentelor cardiovasculare majore. Pentru scăderea riscului cardiovascular și încetinirea progresiei proceselor aterosclerotice este necesară intervenția terapeutică și nutrițională, dar și controlul nivelului lipidelor și glicemiei.

Bibliografie

1. IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. <http://societate-diabet.ro/pdf/Global-Guideline-for-Type-2-Diabetes-IDF-2012.pdf>. 2012
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. *ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*. 2013; 31:1281-1357.
3. Bakris GL, Sowers JR, Glies TD, et al. *Treatment of hypertension in patients with diabetes an update*. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:62-7.
4. Ferrannini E, Cushman WC. *Diabetes and hypertension: the bad companions*. *Lancet*. 2012; 11;380 (9841): 601-10.
5. Rhys Williams, Stephen Colagiuri, Reem Almutairi et al. *International Diabetes Federation IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019*. www.idf.org/our-activities/world-diabetes-day/2018-19-theme.html și <http://www.diabetesatlas.org/>
6. Williams, B., Poulter, N.R., Brown, M.J., et al., *British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary*. *BMJ*, 2004; 328(7440): p. 634-640. 27.

7. Bryan Williams, Giuseppe Mancia et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*.
8. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans et al. *Ghidul ESC 2019 de diabet, pre-diabet, și boli cardiovasculare realizat în colaborare cu Asociația Europeană de Studiu a Diabetului (EASD)*. Romanian Journal of Cardiology | 2019; Vol. 29, No. 4,.
9. American Diabetes Association. *Cardiovascular Disease and Risk management*. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S103-S123.
10. Chen G, McAlister F, Walker R, et al. *Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure*. Hypertension. 2011;57(5):891-7.
11. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK. *Cardiovascular actions of insulin*. Endocr Rev. 2007;28 (5):463-91.
12. Sarafidis PA, Lasaridis AN. *Actions of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect*. Am J Hypertens 2006;19 (6:646-53.)
13. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ. *Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease?* Diabetes. 2013;62(2):313-9.
14. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Funakoshi Y, Iino N, Hirano K, Kanaide H, and Takeshita A. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells*. Circulation 2000;102(350):1834–1839,.
15. Hermida RC, Ayala De, Mojon A. *Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2011;34 (6):1270-6.
16. Frank L.J. Visseren, Francois Mach, Yvo M. Smulders. *ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. 2021; p.3281-3290.
17. Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter et al. *Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. 2014.
18. Slater TA, Patel PA. *Diabetes Care for the General Cardiologist: A Summary of EMPA-REG and LEADER trials*. J Cardiol Clin Res. 2018; 6(2):1134.
19. Cooney MT, Dudina A, Whincup P et al.; SCORE Investigators. *Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:541-549.

CZU: 616.12-008.46-02:616.124.2-008.6-053.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.20>

DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN ELDERLY

¹ CALENICI Oleg, MD, PhD,² CARAUȘ Alexandu, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,² MOISEVA Anna, dr. șt. med, cercetător științific,² COCIU Maria, cercetător științific,³ UNTURĂ Ludmila, medic cardiolog

CARAUȘ Mihaela, cercetător științific

¹Hospital Centre, Department of Normandy, Lillebonne, France²IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”³IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală*e-mail: dr.oleg.calenici@gmail.com*

Rezumat. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată la vârstnici

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată este denumită „insuficiență cardiacă diastolică” și este mai răspândită în rândul vârstnicilor, mai frecventă la femei. Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă din cauza disfuncției diastolice este mai favorabil, decât la pacienții cu disfuncție sistolică, însă morbiditatea rămâne ridicată cu eșecuri în tratament și respitalizări frecvente. Astfel, diagnosticul de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICpEF) la vârstnici (≥ 85 de ani) este unul complicat și reprezintă o provocare la pacienții euvolemici cu dispnee, din motivul lipsei criteriilor bazate pe dovezi. Disfuncția diastolică a VS este un parametru frecvent (58%), dar fără nicio specificitate pentru ICpEF, abordarea acesteia ar trebui să fie concentrată pe etiologia bolii de bază, precum și pe tulburarea funcției diastolice ventriculare stângi.

Cuvinte cheie: Insuficiență cardiacă congestivă, funcție sistolică a ventriculului stâng, funcție diastolică.

Summary

Congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function is termed “diastolic heart failure” and is more prevalent in the older population, may account for one half of the older population with congestive heart failure, and may be more common in women than men. The prognosis of patients with congestive heart failure due to diastolic dysfunction is less ominous than in patients with systolic dysfunction yet the morbidity can be high with frequent treatment failures and hospital readmissions.

Conclusions: Thus, the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) on elderly (≥ 85 years old) patients is cumbersome. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction is challenging in euvolemic patients with dyspnea, and no evidence-based criteria are available. Diastolic LV dysfunction is very common parameter (58 %), but without any specificity for HFpEF, its treatments should be focused on the underlying disease etiology as well as on the derangement in left ventricular diastolic function.

Key words: Congestive heart failure, preserved left ventricular systolic function, diastolic function.

Резюме. Диастолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у пожилых.

Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, так называемая «диастолическая сердечная недостаточность», наиболее распространена среди людей пожилого возраста, чаще среди женщин. Прогноз пациентов с застойной сердечной недостаточностью вызванной диастолической дисфункцией является более благоприятным, чем у пациентов с систолической дисфункцией, однако заболеваемость остаётся высокой, с неудачами в лечении и частыми повторными госпитализациями. Таким образом, диагностика сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пожилых (≥ 85 лет) является сложной и представляет собой проблему у эуволемичных пациентов с одышкой из-за отсутствия критериев основанных на доказательной базе. Диастолическая дисфункция ЛЖ является частым (58%), но неспецифичным параметром для сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, подход к ней должен быть ориентирован на этиологию основного заболевания, а также на нарушение диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: Застойная сердечная недостаточность, систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция.

Introduction

The clinical syndrome of congestive heart failure (CHF) is traditionally associated with inadequate myocardial contraction, volume overload and impaired ventricular filling. Accordingly, CHF therapy has been directed toward augmentation of contractile function with positive inotropic agents or alteration in preload and afterload with vasodilators and diuretics [1].

Recently it has been recognized that left ventricular (LV) diastolic impairment may occur without systolic dysfunction and may develop coincident with or before abnormalities of systolic function. Diastolic dysfunction is increasingly recognized as a cause of CHF. Meta-analyses of earlier studies of this disorder suggest that 40%–50% of patients with the congestive heart failure syndrome have preserved left ventricular systolic function, with current estimates ranging up to 74%. Among patients ≥ 65 years of age with congestive heart failure, 55% of all subjects and 67% of women had normal systolic function.

Diastolic function is defined as it describes the filling of the heart during diastole. The left ventricle is filled with blood initially by a pressure gradient between the left atrium (LA) and the left ventricle. Especially, ventricles of young healthy individuals also create suction in very early phase of filling due to a rapid expansion of the LV. There is a time between passive and active filling of the left ventricle where only little filling occurs, the so-called diastasis. Therefore diastolic dysfunction is understood as impaired left ventricular relaxation with increased stiffness of the LV and elevated filling pressures. Diastolic LV dysfunction is very common in, but not specific for HFpEF. It often co-exists with or is even caused by other cardiovascular abnormalities.

Cardiovascular changes with Physiologic Aging versus Cardiovascular Disease in the Elderly

Heart Rate

Resting heart rate is not generally affected by aging; however, decreased heart rate in response to exercise and stress (esp. beta-adrenergically mediated) is characteristic of healthy aging. The clinical consequence of this is decreasing in maximal heart rate on treadmill and heart rate response to fever, hypovolemia and postural stress. The response to beta-adrenergic blockade (as well as stimulation) is also reduced with healthy aging. Daytime bradycardia with heart rates < 40 bpm and sinus pauses of over 3 seconds are not seen with healthy aging.

Atrioventricular Conduction

Time for conduction through the atrioventricular (AV) node is increased with healthy aging. Therefore, the P-R interval on the ECG increases with age and the upper limit of normal for people > 65 is 210-220

milliseconds (not 200 ms). Second and third degree AV block are not normal consequences of aging. Right bundle branch block is seen more frequently in older compared to younger populations but has not been shown to identify increased risk for further conduction abnormalities. A gradual leftward shift of the QRS axis is observed with aging and left anterior hemiblock is seen with increasing frequency in older populations. Isolated left anterior hemiblock is not an independent predictor of cardiovascular morbidity or mortality in otherwise healthy elderly. Combined right bundle branch block and left anterior fascicular block is associated with cardiovascular disease in 75% of older patients and only 25% with this finding have otherwise normal hearts. Left bundle branch block is not associated with normal aging and is associated with cardiovascular disease and risks for cardiac events.

Arrhythmias

Atrial premature contractions increase with age and are frequent in up to 95% of older healthy volunteers at rest and during exercise in the absence of detectable cardiac disease. Atrial fibrillation is usually associated with coronary, hypertensive, valvular, sinus node disease or thyrotoxicosis but may occur in older patients with no other detectable diseases (1/5 of older men and 1/20 of older women with atrial fibrillation). Similarly, isolated and even multiform ventricular ectopy has been reported in up to 80 % of older men and women without detectable cardiac disease. The prevalence of chronic atrial fibrillation rises from < 1 per 1000 people at 25 - 35 years of age to about 40 per 100 at ages 80-90 (Framingham data, Baltimore Longitudinal Study, Cardiovascular Health Study). Chronic atrial fibrillation has been shown to be an important risk factor for cerebrovascular accidents (strokes) and control of rate is associated with better exercise tolerance [2].

Hypertension

The prevalence of hypertension, especially systolic, increases with aging in men and women. This increase in systolic pressure is thought to be due to thickening of the arterial wall which makes it less distensible and less able to buffer the rise in pressure that occurs with cardiac ejection. These changes result in an elevated systolic blood pressure with a relatively unchanged diastolic blood pressure. A large body of data have now demonstrated that cardiovascular morbidity and mortality increase with increasing [3].

Coronary Artery Disease

It has long been recognized that the prevalence of coronary artery disease rises with increasing age and that multi-vessel disease in older patients with coronary artery disease is more common. The age-related

increase in coronary artery disease occurs in women as well as men but begins at a later age in women. The approach to diagnosis in the elderly is similar to that in the younger patient. The history may be somewhat more difficult to interpret because exercise may be limited by other factors (arthritis, pulmonary disease, etc.) and chest discomfort may be atypical because of the prevalence of diabetes (10% of the elderly) and the greater preponderance of women in the older populations. ECG criteria for the diagnosis of coronary artery disease are also not as reliable in women of any age as in men. Nuclear imaging (usually thallium) with or without pharmacological stress is often used to overcome the limits of ECG interpretation, but again is not as good in women as men (estimated 20% false positives). Because of high prevalence of coronary artery disease in the elderly, the goal of diagnostic testing may be quantifying the amount of ischemia rather than to diagnosing its presence and perfusion, imaging allows localization, quantification and differentiation between infarcted and ischemic myocardium [4, 5, 6]. Pharmacological stress testing combined with echocardiography may also have some advantages in the older patient since it can provide assessment of valvular function, left ventricular function, and the presence and extent of wall motion abnormalities suggestive of ischemia or infarction. Angiography is of value for both assessment and as a prelude to interventions. Slightly greater rate of complications are seen in older patients than in younger (local bleeding, stroke) but remains low. This should be recognized and should not preclude procedures.

Valvular Diseases

The frequency of aortic stenosis increases with age and it is the most clinically significant valvular lesion in the elderly. The most common cause of aortic regurgitation in the elderly is aortic root dilation secondary to the age-related rise in blood pressure and increased peripheral resistance. Mitral regurgitation accounts for 2/3 of mitral valve disease in the elderly [7, 8].

In contrast, the diagnosis of HFpEF is cumbersome, especially in patients presenting in an out-patient clinic with exertional dyspnoea and multiple comorbidities but without obvious physical signs of fluid overload [9, 10, 11]. More specifically, diastolic LV dysfunction is a consequence of impaired LV suction due to impaired systolic relaxation and reduced diastolic compliance. Causes of impaired relaxation are related to factors intrinsic and extrinsic to cardiomyocytes. The intrinsic factors include impaired inactivation processes (disturbed intracellular calcium homeostasis, myofilament function and cell energetics), whereas the extrinsic factors include pressure volume overload, ventricular dyssynchrony

and abnormal activity of soluble cardio-active factors (angiotensin, endothelin, nitric oxide). Decreased compliance of the LV is due to extracellular matrix or cytoskeletal abnormalities. Interestingly, none of the above mechanisms of diastolic dysfunction seems to be specific for HFpEF or HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction).

Pulmonary pressures increase with ageing and are correlated with systemic vascular stiffening—both common risk factors for HFpEF. Pulmonary hypertension in HFpEF appears to be due to both elevated left heart pressures and high pulmonary vascular resistance, which may develop in response to the former. In early-stage of HFpEF, pulmonary vasodilation with exercise is preserved and exertional pulmonary hypertension is passive and secondary primarily to high left heart pressures. It may represent a novel therapeutic target in HFpEF, although unbalanced pulmonary arterial vasodilation in such patients may lead to pathologic elevations in left heart pressures or even frank pulmonary oedema, and further study is required to define the possible role of pulmonary vasodilators in HFpEF [12, 13, 14].

Four sets of guidelines for the diagnosis of HFpEF have so far been published. They all require the simultaneous and obligatory presence of signs and/or symptoms of HF, evidence of normal systolic LV function and diastolic LV dysfunction or of surrogate markers of diastolic dysfunction such as LV hypertrophy, LA enlargement, atrial fibrillation, or elevated plasma natriuretic peptides (NP) levels [15, 16, 17].

The first set of guidelines was provided by the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology [18].

A second set of guidelines was provided by the NHLBI Framingham Heart Study and combined signs and symptoms of HF, normal LVEF (>50%), and invasive evidence of diastolic LV dysfunction [19].

A third set of guidelines was proposed by Yturalde and Gaasch from the Lahey Clinic [20]. They implement their assessment with a scoring system of major and minor criteria and use LV hypertrophy and LA enlargement as surrogate markers of diastolic LV dysfunction.

Finally, the last set of guidelines was provided by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [21, 22, 23, 24].

In accordance to this last set of guidelines, the diagnosis of HFpEF required of symptoms and/or signs of HF, a preserved EF (defined as LVEF $\geq 50\%$), elevated levels of NPs (BNP >35 pg/mL and/or NT-proBNP >125 pg/mL) and objective evidence of other cardiac functional and structural alterations underlying.

Previous studies using pulsed Doppler echocardiography have demonstrated a pattern of abnormal left ventricular relaxation associated with increasing age. Specifically, aging is associated with decreased peak velocity of early diastolic mitral inflow, increased peak velocity of late diastolic inflow, increased isovolumic relaxation time and early diastolic deceleration time. Abnormal relaxation can progress to significantly elevated left atrial pressure – characterized by increased early peak velocity and shortened isovolumic relaxation time and deceleration time – as part of the disease processes. Left ventricular diastolic dysfunction is highly prevalent, occurring in one half to two thirds of elderly patients with congestive heart failure in association with normal systolic function. Left ventricular hypertrophy which is commonly related to systemic arterial hypertension and ischemic heart disease are the two major causes of abnormal left ventricular diastolic function in the elderly. Recently, newer echocardiographic techniques have been described that allow more accurate evaluation of left ventricular diastolic function.

How to establish if diastolic dysfunction is present in a patient with a normal ejection fraction and no known cardiac disease

The echocardiographic evaluation for diastolic dysfunction includes:

- blood flow Doppler measurements of the mitral inflow velocity patterns (E: early diastolic; A: late diastolic), pulmonary vein flow patterns and E/A ratio;
- tissue Doppler (TD) measurements of the left ventricular annular flow E' and E/E' ratio;
- echocardiographic calculation of the left ventricle (LV) mass index and left atrial (LA) volume index.

5 Steps to identify diastolic dysfunction

- Step 1: Left Ventricle Ejection Fraction
- Step 2: Mitral Valve Inflow - E Wave
- Step 3: PW TISSUE
- Step 4: Tricuspid Regurgitation
- Step 5: Left Atrium Size

In the case of a patient with a normal ejection fraction we used the following cut-off values to assess the number of abnormal parameters (Table 1).

- If you have none, or only one abnormal parameter the patient has NORMAL diastolic function
- If you have three or more abnormal parameters, the patient has diastolic dysfunction
- If you have only two abnormal parameters, the patient has indeterminate diastolic dysfunction

Treatment of Left Ventricular diastolic dysfunction

Preserved ejection fraction heart failure is not a single, homogeneous disease but a protean syndrome with complex pathophysiology, dependent on the dominant etiology associated with various comorbidities.

If the elevation of filling pressures in the left ventricle is the common denominator of this syndrome responsible for dyspnea and hydrosaline retention, reflecting the need to control volemia using diuretics, HFpEF is primarily etiological. Thus, there is probably no uniform treatment for HFpEF, as the choices of therapies must be tailored to the etiology and therefore the dominant pathophysiological process. Precise phenotypic analysis, taking into account clinical, etiological and biological factors, echocardiographic parameters, comorbidity, or even the results of myocardial MRI and diphosphonate scans, is therefore necessary in order to achieve a pathophysiological

Table 1

Diagnosing of diastolic dysfunction in patient with normal ejection fraction

PATIENTS WITH NORMAL EF AND NO KNOWN CARDIAC DISEASE	
Parameter	Abnormal Cut-Off Value
Average E/e'	> 14
Septal OR Lateral e'	Septal < 7cm/s OR Lateral < 10cm/s
TR Velocity	> 2.8 m/s
LA Volume Index	> 34 mL/m ²
Number of Abnormal Parameters	Diastolic Function
1 Abnormal Value	Normal Diastolic Function
2 Abnormal Values	Indeterminate Diastolic Dysfunction
3+ Abnormal Values	Diastolic Dysfunction
CARDIOSERV INSPIRING EXCELLENCE IN IMAGING	

classification of different forms of HFpEF and to propose appropriate treatment.

The main etiopathogenesis are formed by barometric overloads, dominated by hypertensive heart disease, volumetric overload, obesity and kidney failure, myocardial impairment with, on the one hand, cardiomyopathy specific to metabolic syndrome and diabetes and, on the other hand, hypertrophic and restrictive cardiomyopathies, not to mention ischemic heart disease [25,26,27,28]. A new approach used information tools usually dedicated to genotyping. "Phenomapping" has enabled, based on clinical and paraclinical data collected in patients with HFpEF, to individualize 3 large phenotypic groups that are distinguished by their prognosis and could justify attitudes therapeutic scans [29, 30].

The first group probably corresponds to the early forms of the disease, patients being younger, rarely diabetic, with lower levels of natriuretic type B peptides, unaltered kidney function, left ventricular mass, volume of the left atrium, left ventricular filler pressures and lower lung pressure compared to the other two groups. Logically it is the one who has the best prognosis and should respond best to the treatments.

The second group is characterized by a high prevalence of obesity, high blood pressure, diabetes, obstructive sleep apnea, and has the highest hemodynamic heart rate, a chart consistent with the consequences obesity and metabolic syndrome, its prognosis is intermediate.

The third group corresponds to the most advanced forms of the syndrome, patients being older, less often overweight, with higher levels of natriuretic peptides, frequently impaired kidney function, the duration of the RSQ left ventricular mass, left atrium volume, left ventricular filler pressures and higher pulmonary arterial pressure and lower cardiac output. Logically it is the one who has the worst prognosis and should respond poorly to treatments, which may partly explain the failures of therapeutic attempts.

Histopathologic evaluation reveals a maladaptive remodeling of the interstitium associated with aging, resulting in an increase in interstitial collagen content. The interstitium normally plays a crucial role in the generation of early diastolic suction. When there is a significant enough increase in myocardial collagen volume fraction, with its increased viscoelastic burden, this normal early diastolic suction is compromised and diastolic pressures increase. Left ventricular diastolic dysfunction ensues. Neurohumoral abnormalities associated with diastolic dysfunction include activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, including increased elaboration of myocardial aldosterone. This excess of aldosterone

appears to play a major role in the development of myocardial fibrosis. Recent observations in animal models and humans have demonstrated regression of interstitial collagen volume fraction in response to inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system by angiotensin-converting enzyme inhibitors and aldosterone inhibition with improvement in diastolic function. Therapeutic implications of these observations suggest targeting the maladaptive remodeling of the interstitium via inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Effect of treatment on symptoms in heart failure with preserved ejection fraction.

Treatments for left ventricular diastolic dysfunction should focus on the underlying disease etiology as well as on the derangement in left ventricular diastolic function. Although calcium channel blockers and angiotensin—converting enzyme inhibitors have been used clinically to treat diastolic dysfunction, their effects on prognosis remain unproven. Unlike heart failure caused by systolic dysfunction, standardized by the neuro-hormonal consequences of alteration of the ejection fraction, its treatment is not based on any solid recommendations, the 6 major trials therapeutic studies, the last of which, the PARAGON-HF study, was unable to demonstrate a significant decrease in morbi-mortality [31, 32, 33, 34, 35, 36].

Diuretics will usually improve congestion, if present, thereby improving symptoms and signs of HF. The evidence that diuretics improve symptoms is similar across the spectrum of LVEF.

Evidence that beta-blockers and MRAs improve symptoms in these patients is lacking. There is inconsistent evidence for an improvement in symptoms in those treated with ARBs (only for candesartan was there an improvement in NYHA class) and ACEIs [37, 38].

There is some evidence that in patients in sinus rhythm nebivolol, digoxin, spironolactone and candesartan might reduce HF hospitalizations. For patients in AF, beta-blockers do not appear to be effective and digoxin has not been studied. The evidence in support of either ARBs or ACEIs is inconclusive [39, 40, 41].

Trials of ACEIs, ARBs, beta-blockers and MRAs have all failed to reduce mortality in patients with HFpEF. However, in older patients, Nebivolol reduced the combined endpoint of death or cardiovascular hospitalization, with no significant interaction between treatment effect and baseline LVEF [42, 43, 44].

Conclusions

1. Although widely prevalent, diagnosis of HFpEF remains challenging. A prior consensus statement on diagnosis of HFpEF relied solely on echo-

cardiographic data and natriuretic peptide levels, both of which have a low sensitivity.

2. Echocardiogram is indicated in all patients with HF symptoms. Preserved EF is defined as an EF >50%. HFpEF is suggested by normal EF, nondilated left ventricle with concentric remodeling, or left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement.

3. Recommended echocardiographic criteria consist of functional markers (septal and lateral annular peak early diastolic velocities, tricuspid regurgitation velocity) and morphological markers (left atrial size and left ventricular mass index). Natriuretic peptide cut-offs have been specified based on underlying cardiac rhythm (sinus vs. atrial fibrillation).

4. If criteria for diastolic dysfunction during an exercise echocardiogram through E/e' ratio and tricuspid regurgitant velocity are not met, invasive hemodynamic assessment through a right heart catheterization at rest or at exercise is the next step.

5. The final step consists of establishing HFpEF etiology. This includes assessment of blood pressure control, chronotropic competence, arrhythmias and ischemia.

6. The treatment of HFpEF had an etiologic aspect without certain prognosis by death and cardiovascular hospitalization.

References

- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*. Eur. J. Heart Fail., 2012; 14:803–869.
- Nagarakanti R., Ezekowitz M., *Diastolic dysfunction and atrial fibrillation*. J. Interv. Card Electrophysiol., 2008; 22:111–118.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J. Hypertens., 2013; 31:1281–1357.
- Møller J.E., Whalley G.A., Dini F.L., et al., *Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction*. Circulation., 2008; 117:2591–2598.
- Wong L.S.M., van der Harst P., de Boer R.A., et al., *Aging, telomeres and heart failure*. Heart. Fail. Rev., 2010; 15:479–486.
- Suzman R., Beard J.R., Boerma T., et al., *Health in an ageing world-what do we know?*. Lancet., 2014; 9967:484–486.
- Rossi A., Faggiano P., Amado A.E., et al., *Mitral and aortic valve sclerosis/calcification and carotid atherosclerosis: results from 1065 patients*. Heart Vessels., 2014; 29:776–783.
- Rossi A., Targher G., Zoppini G., et al., *Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care., 2012; 35:1781–1786.
- Ferrari R., Böhm M., Cleland J.G.F., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas*. Eur. J. Heart. Fail., 2015; 17:665–671.
- Kristensen S., Jhund P., et al., *Relative importance of history of heart failure hospitalization and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level as predictors of outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. JACC Heart Fail., 2015; 3:478–486.
- Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P., et al., *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry*. Eur J Heart Fail., 2017; 19:1574–1585.
- Kabbach G., Mukherjee D., *Pulmonary hypertension secondary to left disease*. Curr Vasc Pharmacol. 2018; 16(6):555–560.
- Naute J., Hummel Y., van der Meer P., et al., *Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail., 2018; 20 (9): 1303–1311.
- Hummel Y., Liu L., Lam C., et al., *Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements*. Eur J Heart Fail., 2017; 19 (12): 1651–1660.
- Rigolli M., Whalley G.A., *Heart failure with preserved ejection fraction*. J. Geriatr. Cardiol., 2013; 10:360–376.
- Zhang Y., Safar M.E., Iaria P., et al., *Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in the elderly: The PROTEGER Study*. Am J Cardiol., 2010; 160:471–478.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. Eur Heart J., 2012; 33:1635–1701.
- Ikonomidis I., Aboyans V., Blacher J., et al., *The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions*. Eur. J. Heart. Failure., 2019; 21:402–424.
- Andersson C., Jonson A., Benjamin E., et al., *70-year legacy of the Framingham Heart Study*. Nature Review Cardiology., 2019; 16: 687–698.
- Iturralde F., Gaasch W., *Diagnostic criteria for diastolic heart failure*. Progress in cardiovascular diseases., 2005; 5: 314–319.
- Galderisi M., Lancellotti P., Donald E., et al., *European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure*.

- EURO-FILLING study*. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging., 2014; 15(7): 810-816.
22. Lancellotti P., Galderisi M., Edvardsen T., et al., *Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study*. Eur Heart J., 2017; 18(19): 961-968.
23. Pieske B., Tschope C., de Boer R., et al., *How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J., 2019; 40(40): 3297-3317.
24. Shan A., Cikes M., Prasad N., *Echocardiographic features of patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol., 2019; 10; 74(23):2858-2873.
25. Falcão-Pires I., Palladini G., Gonçalves N., et al., *Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload*. Basic Res Cardiol., 2011; 106:801-814.
26. Palmiero P., Zito A., Maiello M., et al., *Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications*. J Clin Med Res., 2015; 7:137-144.
27. Lancellotti P., Henri C., *The left atrium: an old 'barometer' which can reveal great secrets*. Eur J Heart Fail., 2014; 16:1047-1048.
28. Rigolli M., Rossi A., Quintana M., et al., *The prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure and post-acute myocardial infarction: Can age-stratified E/A ratio alone predict survival?*. Int J Cardiol., 2015; 181:362-368.
29. Gazewood J., Turner P., *Heart failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician., 2017; 96 (9):582-588.
30. Henning R., *Diagnostic and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction*. World J Cardiol., 2020; 12 (1): 7-25.
31. Duarte V., Caceres V., Daher N., et al., *A novel agent in the treatment of heart failure with depressed systolic function*. Arch Cardiol Mex., 2018; 88(4): 287-297.
32. Komajda M., Lam C.S., *Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma*. Eur Heart J., 2014; 35:1022-1032.
33. Solomon S., Rizkala A., Gong J., et al., *Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial*. JACC Heart Fail., 2017; 5:471-482.
34. Solomon S., Rizkala A., Lefkowitz M., et al., *Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial*. Circ Heart Fail., 2018; 11 (7), e004962.
35. Solomon S., Zile M., Pieske B., et al., *Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial*. Lancet., 2012; 380:1387-1395.
36. McMurray J., Packer M., Desai A., et al., *MR-PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med., 2014; 371:993-1004.
37. Pfeffer M., Claggett B., Assmann S., et al., *Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial*. Circulation., 2015; 131:34-42.
38. Pitt B., Pfeffer M., Assmann S., et al., *TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med., 2014; 370:1383-1392.
39. Kristensen S., Køber L., Jhund P., et al., *International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction*. Circulation., 2015; 131:43-53.
40. Massie B., Carson P., McMurray J., et al., *I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. N Engl J Med., 2008; 359:2456-2467.
41. Pocock S., Ariti C., McMurray J., et al., *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. Eur Heart J., 2013; 34:1404-1413.
42. Katsi V., Georgiopoulos G., Laina A., et al., *Left ventricular ejection fraction as therapeutic target: is it the ideal marker?*. Heart Fail Rev., 2017; 22 (6):641-655.
43. Martin N., Manoharan K., Thomas J., et al., *Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail., 2016; 9(7): e003123.
44. Joyce E., Chung C., Badloe S., et al., *Variable Contribution of Heart Failure to Quality of Life in Ambulatory Heart Failure With Reduced, Better, or Preserved Ejection Fraction*. JACC Heart Fail., 2016; 4:184-193.

CZU: 614.2:616.12-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.21>

ARGUMENTAREA FUNCȚIONĂRII INTEGRATE A SERVICIILOR DE CHIRURGIE A INIMII ȘI CARDIOLOGIEI ÎN CADRUL INSTITUTULUI DE CARDIOLOGIE

BĂTRÎNAC Aureliu, conf. cercet., dr. șt. med., specialist principal MS

IMSP Institutului de Cardiologie
e-mail: a.batrinnac@gmail.com

Rezumat. Argumentarea funcționării integrate a serviciilor de chirurgie a inimii și cardiologiei în cadrul Institutului de Cardiologie

Sistemul național de sănătate trece actualmente mai multe etape și reforme prin care preconizează să atingă standarde internaționale. O cotă parte în soluționarea durabilă a problemelor revine tratamentului chirurgical al afecțiunilor cardiace.

Astfel, numărul persoanelor care devin invalizi în urma afecțiunilor cardiovasculare este de aproximativ 2800 anual, dintre aceștia 55% pot fi tratați prin metoda chirurgicală și anual ar putea fi excluși din rândul invalizilor. Astfel, în anul curent am implementat în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie un model de integrare centrată pe pacient a mai multor servicii – cardiologie de urgență, cardiologie intervențională, chirurgie endovasculară, cardiochirurgie, electrofiziologie și ablații cardiace, implantare de dispozitive în tratamentul aritmiilor cardiace, reabilitare cardiologică.

Creșterea numărului de pacienți spitalizați cu indicații de urgență presupune diagnosticarea unor patologii acute, ce necesită tratament chirurgical fără întârziere, mulți din acești pacienți fiind netransportabili în instituțiile cardiocirurgicale specializate. În acest context, un imperativ al politicii de îmbunătățire a calității serviciilor spitalicești al Institutului de Cardiologie îl reprezintă efectuarea intervențiilor chirurgicale pe cord deschis.

Asigurarea unei integrări colaterale a serviciilor de cardiologie generală, cardiologie intervențională, electrofiziologie, cardiochirurgie, anesteziologie și terapie intensivă își justifică existența prin îndeplinirea sarcinilor puse în fața unui centru specializat de a asigura: eficacitate, calitate și randament economic.

Cuvinte cheie: sistemul național de sănătate, cardiologie, cardiochirurgie.

Summary. Argumentation of the integrated functioning of the heart surgery and cardiology services within the Institute of Cardiology.

The national health system is currently going through several stages and reforms which are expected to lead to the international standards' achievement. The surgical treatment is basically most lasting solution of cardiac conditions' problems.

Thus, the number of people who became disabled as a result of cardiovascular disease is about 2800 yearly, 55% of whom can be treated by surgery and could be excluded from the disabled. Thereby, this year, within the Institute of Cardiology, we have implemented a model of patient-based on integration of several services - emergency cardiology, interventional cardiology, endovascular surgery, cardiac surgery, electrophysiology, as well as cardiac ablation, implantation of devices in the treatment of cardiac arrhythmias and cardiac rehabilitation.

Increased number of hospitalized patients with emergency indications involves the diagnosis of acute pathologies, which require non-delayed surgical treatment, most of these patients being untransportable to specialized cardiac surgical institutions. Therefore, an imperative in

Ensuring a collateral integration of the services of general cardiology, interventional cardiology, electrophysiology, cardiac surgery, anesthesiology and intensive care justifies its existence by fulfilling the tasks set before a specialized center to ensure: effectiveness, quality and economic efficiency.

Keywords: The national health system, cardiology, cardiac surgery.

Резюме. Аргументация интегрированного функционирования кардиохирургической и кардиологической служб в Институте Кардиологии.

Национальная система здравоохранения в настоящее время проходит несколько этапов и реформ, которые, как ожидается, приведут к достижению международных стандартов. Роль в устойчивом решении проблем принадлежит хирургическому лечению сердечных заболеваний.

Таким образом, число людей, становящихся инвалидами в результате сердечно-сосудистых заболеваний, составляет около 2800 ежегодно, из которых 55% могут лечиться хирургическим путем и ежегодно могут быть исключены из числа инвалидов. Таким образом, в этом году мы внедрили в рамках Института кардиологии модель ориентированной на пациента интеграции нескольких услуг - неотложной кардиологии, интервенционной кардиологии, эндоваскулярной хирургии, кардиохирургии, электрофизиологии и абляции, имплантации устройств для лечения сердечных аритмий, кардиологическая реабилитация.

Увеличение числа госпитализированных пациентов с неотложными показаниями связано с диагностикой острых патологий, требующих незамедлительного хирургического лечения, многие из которых не подлежат транспортировке в специализированные кардиохирургические учреждения. В этом контексте императивом политики повышения качества стационарных услуг Института Кардиологии является проведение операций на открытом сердце.

Обеспечение сопутствующей интеграции услуг общей кардиологии, интервенционной кардиологии, электрофизиологии, кардиохирургии, анестезиологии и интенсивной терапии оправдывает его существование выполнением задач, поставленных перед специализированным центром, для обеспечения: эффективности, качества и экономической эффективности.

Ключевые слова: Национальная система здравоохранения, кардиология, кардиохирургия.

Bolile cardiovasculare (BCV) avansează vertiginos, afectând diverse categorii de populație, iar comunitatea internațională medicală aplică eforturi comune pentru a stopa această „pandemie”.

Sistemul național de sănătate trece actualmente mai multe etape și reforme prin care preconizează să atingă acele standarde internaționale recunoscute la nivel mondial. În acest sens, Republica Moldova își propune să edifice servicii medicale accesibile, calitative, comode cetățenilor.

Rolul și succesul asistenței medicale înalt specializate țin și de dezvoltarea cardiologiei intervenționale, chirurgiei endovasculare, metodelor electrofiziologice de diagnostic și tratament a tulburărilor de ritm și de conducere. O cotă parte în soluționarea durabilă a problemelor revine tratamentului chirurgical al afecțiunilor cardiace, care indispensabil urmează să încheie ciclul în acordarea asistenței diagnostică-curativă a pacienților cu BCV.

Această cooperare dintre cardiologi, cardiochirurgi, cardiologi intervenționaliști, specialiști în imagistică, va permite pacienților să beneficieze de un program integrat de tratament specializat de la momentul internării și până la externare.

Analiza celor mai avansate practici denotă necesitatea mișcării mult mai agresive spre crearea centrelor integrate specializate în jurul unei boli, care îmbină misiunea clinică, științifică și de instruire.

Astăzi putem constata producerea unui eveniment mult așteptat pentru Institutul de Cardiologie, începerea activității unei săli de operație cu posibilități de corecție a patologiilor cardiace în condiții de Circulație Extracorporală, finalizarea dotării unei secții de terapie intensivă postoperatorie cardiochirurgicală, legalizarea unor paturi cu destinație cardiochirurgicală.

După câteva decenii de activitate în domeniul cardiovascular, acumularea unei experiențe importante, după vizitarea unor centre cardiovasculare de elită din alte țări, am ajuns la concluzia, că forma de organizare cea mai performantă pentru acest domeniu este aceea a unui Institut de Cardiologie, în care să fie reunite specialitățile înrudite din domeniul medicinei cardiovasculare.

Povara bolilor cardiovasculare în Republica Moldova

Proporția deceselor cauzate prin BCV ocupă deosebit primul loc (cca 57% din totalul deceselor). Rata standardizată de mortalitate prin BCV arată că Republica Moldova se situează printre țările europene cu valorile cele mai crescute – de 2,3 ori mai mare decât valoarea medie pentru țările UE [7]. Proporția deceselor premature (în vârsta aptă de muncă) prin BCV constituie 26,5%. Anual în vârsta aptă de muncă, din cauza maladiilor cardiovasculare, decedează peste 3500 locuitori [2].

Mortalitatea prin infarct miocardic acut (IMA) constituie 43,1 la 100 mii locuitori sau 1535 pacienți în cifre absolute. În lipsa unei asistențe medicale adecvate 41% din pacienții care fac IMA decedează. Toți pacienții cu IMA cu supradenivelare de segment ST, care se prezintă în primele 12 ore de la debutul simptomelor trebuie luați în considerare pentru inițierea tratamentului de reperfuzie prin tromboliză și PCI. Necesitatea anuală în intervenții chirurgicale a pacienților cu cardiopatie ischemică se estimează a fi de circa 1500-2000 de operații de revascularizare a miocardului prin by-pass aortocoronarian și tot atâtea cazuri prin angioplastie transcutanată. Intervenția chirurgicală la timp permite că până la 75% din cei tratați să revină în circuitul forței de muncă.

Anual de tromboembolism pulmonar acut decedează 2-15% din pacienții cu BCV, 63% deces cauzat de tromboembolie masivă ce necesită inițierea de urgență a trombolizei ori a trombectomiei prin metode chirurgicale în condiții de circulație extracorporală.

La ora actuală există circa 8000 de bolnavi cu valvulopatii cronice reumatismale, degenerative, ischemice, posttraumatice, după endocardita infecțioasă *etc.*, dintre care cu indicație pentru tratament chirurgical se estimează un număr de cca 2500 de bolnavi.

Invalidizarea din cauza bolilor aparatului circulator ocupă primul loc în structura invalidizării primare, reprezentând o povară socio-economică considerabilă pentru economia țării. Astfel, numărul persoanelor care devin invalizi în urma afecțiunilor cardiovasculare este de aproximativ 2800 anual, dintre aceștia 55%,

sau peste 1500 pot fi tratați prin metoda chirurgicală și anual ar putea fi excluși din rândul invalizilor.

Abordarea complexă în tratamentul bolilor cardiovasculare.

Deoarece afecțiunile cardiovasculare sunt cele mai răspândite în rândul populației, ele necesită în primul rând o abordare complexă. Un diagnostic cardiologic corect, stabilit la timp și cu înaltă precizie este primul pas spre un tratament potrivit. Din aceste considerente ne propunem în cadrul Institutului de Cardiologie să identificăm instrumente, care ne-ar consolida în eradicarea și micșorarea poverii BCV.

Mai bine zis, în anul curent am implementat în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie un model de integrare centrată pe pacient a mai multor servicii – cardiologie de urgență, cardiologie intervențională, chirurgie endovasculară, cardiochirurgie, electrofiziologie și ablații cardiace, implantare de dispozitive în tratamentul aritmiilor cardiace, reabilitare cardiologică.

Este un model de integrare administrativă, managerială, financiară și de raportare. Această nouă abordare este flexibilă și abilă de a se adapta repede la schimbările mediului de ocrotire a sănătății, la necesitățile specifice ale pacientului cardiac cu un model unic de tratament. Prima etapă în realizarea demersului de integrare este cea administrativă și operațională, implementarea sistemului informațional de evidență a cazurilor tratate și prezentarea cheltuielilor efective curente.

Forța acestui model este dinamismul și flexibilitatea sa, colaborarea cu medicii cardiologi și medicii de familie în prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare. Ne dorim și crearea unui registru unic electronic al pacienților cardiovasculari. Prin integrare autentică a partenerilor responsabili de identificarea, tratamentul și profilaxia bolilor cardiovasculare se va atinge noi performanțe și noi experiențe pentru pacienți.

Dezavantajele funcționării separate a serviciului cardiologic și cardiochirurgical, avantajele de integrare a acestora.

Dezavantajele funcționării separate a acestor servicii sunt finanțare, raportare separată, algoritmi diferiți în abordarea pacientului cu boli cardiovasculare, frecvente disonanțe în tratarea pacienților și birocrație.

Mișcarea în această direcție necesită soluționarea problemelor de guvernare și finanțare. Integrarea clinică autentică reprezintă un exemplu clasic de „*inovație disruptivă*”, care afectează rolul tradițional al departamentelor academice și a programelor clinice.

Avantajele integrării laterale (integrare în funcție de tipul bolii sau grupa specializată de profesioniști) sunt următoarele:

- Asigură raționalizarea achizițiilor de medicamente și consumabile;

- Îmbunătățirea relațiilor interprofesionale și deservirea pacienților;

- Asigură repartizarea rațională și în funcție de necesități a costurilor, echipamentului, facilităților și remunerarea personalului;

- Asigură concentrarea eforturilor pe perfecționarea a tratamentului pacientului și promovarea serviciului, dar nu angrenarea în concurență pentru pacienți și resurse;

- Stabilirea și respectarea unor standarde unice în tratarea bolilor cardiovasculare;

- Facilitează instruirea personalului, realizarea cercetărilor și cooperarea cu instituții similare;

- Prin integrare poate fi redus timpul de așteptare pentru intervenție chirurgicală la inimă prin sporirea productivității, intensificarea zilei de muncă a chirurgului, transmiterea îngrijirii postoperatorii cardiologilor.

În noul mediu al ocrotirii sănătății noi trebuie să mergem mai departe și să creăm noi structuri. Aceste noi unități cardiovasculare trebuie să fie concepute în funcție de grupa de boli, pentru ca cardiologul să poată oferi cea mai extensivă expertiză în domeniu.

Este oare utopică această idee când într-o bună zi cardiochirurgul, cardiologul, radiologul vor forma o singură unitate? Răspunsul poate fi cel al marelui cardiochirurg Dr. Denton Cooley „*Noi trebuie să recapturăm spiritul provocărilor și al descoperirilor; noi trebuie să gândim independent și să abordăm validitatea unor adevăruri sau a unor metode de tratament onorat în timp, astfel încât să menținem reputația specialității noastre pentru progres*” [4].

Este important de modernizat serviciul pentru a reduce costurile și a oferi servicii de calitate pacienților, sală de operație pe măsura exigențelor sec. XXI.

Vă aduc și unele exemple:

- ✓ În Italia pe parcursul ultimelor decenii integrarea serviciului cardiologic pentru adulți și a celui cardiochirurgical, „elementul inovativ” al acestei reorganizări, a fost centrarea activității pe tipologia bolii și nu pe cea a tipului profesioniștilor.

- ✓ Centrul Universitar al Inimii din Hamburg recent reprezintă integrarea cardiologiei generale și intervenționiste, chirurgie cardiovasculară pentru adulți și cardiochirurgie pediatrică. Abordarea integrativă combină tratamentul modern axat pe pacient, medicina bazată pe tehnologii avansate și dedicația pentru cercetări inovaționale recunoscute în plan mondial [1].

- ✓ Institutul Baculev, Rusia, prof. Bockeria menționează importanța și efectele instruirii viitorilor specialiști cardiologi, chirurghi, radiologi într-un cadru comun instituțional. Este vorba de o nouă filozofie a instruirii, acești cardiologi diferă față de cardiologii tradiționali prin faptul că ei cunosc și chirurgia inimii

și pot oferi în cel mai bun mod asistență necesară pacientului operat [8].

✓ Serviciile de chirurgie cardiacă în Europa occidentală funcționează preponderent în cadrul Centrelor Inimii, care includ cardiologie cardiochirurgie, anesteziologie și cardiologie intensivă. Cerințele pacienților din cardiochirurgie sunt foarte diferite de cele ale pacienților din chirurgia generală sau din traumatologie. În majoritatea țărilor din vestul Europei guvernele au susținut tratamentul chirurgical al bolilor cardiovasculare. Întrucât resursele sunt limitate este inerent necesar de a stabili priorități clare în alocarea banilor pentru sănătate [5].

Argumentarea economică a integrării serviciilor de cardiologie și cardiochirurgie.

Conform estimărilor în țările în curs de dezvoltare tratamentul chirurgical al patologiilor cardiace este de 5-6 ori mai ieftin decât tratamentul conservativ. Cererea pentru intervenții chirurgicale este cel puțin de 2 000 persoane anual conform datelor și informațiilor comparabile europene [5].

Capacitatea unei țări de a realiza intervenții pe cord se exprimă în termeni de intervenții per milion de locuitori per an. Un panel de experți sub auspiciile OMS (Organizației Mondiale a Sănătății) a concluzionat cu referire la situația țărilor în curs de dezvoltare, că un centru cu toate resursele necesare pentru prestarea serviciilor cardiace trebuie să presteze între 700-800 operații anual pentru populația de 1 mln de oameni [3]. Actualmente cifrele date pentru țările industrializate constituie 1100-1300 per milion, ceea ce satisface în mare parte cerințele de sănătate [9].

Opțiunea cea mai ideală este de a dezvolta programe cu mai multe centre specializate pe țară în dependență de numărul populației. Aceasta permite crearea treptată a capacităților instituționale, organizaționale și umane prin investiții în tehnologie, formarea deprinderilor și expertizei în diagnosticare și intervenție, programe de reciclare și unități specializate în servicii de îngrijire. Un centru specializat pentru intervenții chirurgicale în cadrul unui model multidisciplinar oferă rezultate stabile și îmbunătățite din perspectiva postoperație [6].

În Republica Moldova un număr mare de bolnavi cardiaci rămân în afara serviciilor chirurgicale. Aceasta cauzează cheltuieli sociale anuale directe peste 0,6 mlrd. lei, cheltuieli ineficiente de sănătate paliative, pierderi și oportunități ratate pentru economia națională. Oportunitatea efectuării operațiilor cardiochirurgicale peste hotarele țării este inacceptabil de costisitoare. O operație chirurgicală în Moldova costă 5 000 euro, în Rusia - 10 000 euro, în Europa de vest - 25 000 euro, în SUA - 35 000 dolari.

Astfel, costurile din sistemul de sănătate pentru tratarea paliativă a pacienților ar putea fi reduse cu 70% pentru următorii 10 ani. Pierderile de productivitate a persoanelor invalizi pot fi adăugate la oportunități ratate pentru cel puțin 500 persoane anual. Un alt aspect rezidă în ratarea colectării impozitelor persoanelor actualmente invalizi (unele estimări cifrează la 4-5 mln lei anual sau în jur de 100 mln lei pentru o viață medie activă).

Premisele ce au determinat integrarea acestor servicii în Institutul de Cardiologie.

În urma procesului de diagnostic în secțiile de profil se delimitau zilnic 5-10 pacienți cu indicații pentru tratament chirurgical pe cord deschis. Acești pacienți erau consultați pe loc de cardiochirurg și puși în lista de așteptarea în Spitalul Clinic Republican. Această listă cuprindea uneori mai mult de 1200 pacienți, pentru operație pacientul timp îndelungat se afla în lista de așteptare, posibilitățile de rezolvare a cazurilor chirurgicale erau limitate, fapt ce pune în dificultate tratamentul acestor pacienți, creștea mortalitatea, frecvența complicațiilor specifice, rata de spitalizări repetate ceea ce, impunea cheltuieli neargumentate suplimentare.

Creșterea numărului de proceduri intervenționale transcater, inclusiv, 3000 de coronarografii, 800-1000 de angioplastii coronariene, 400 implantări ECS și alte dispozitive, 150 procedee electrofiziologice, produce un risc periprocedural (sindrom de debit cardiac scăzut, disecții de vase coronariene, perforații, hemoragii, sindrom de malperfuzie după revascularizare, ischemie acută, complicații tromboembolice, etc., stări care impune urgențe chirurgicale pe cord în condiții de Circulație extracorporală).

Creșterea numărului de pacienți spitalizați cu indicații de urgență presupune diagnosticarea unor patologii acute (disecție de aorta, tromboembolism pulmonar, rupturi mecanice ale cordului postinfarct, ruptură acută de cordaje la valvele cardiac, tumori cardiace cu inclavare în orificiile atrioventriculare), ce necesită tratament chirurgical fără întârziere, mulți din acești pacienți fiind netransportabili în instituțiile cardiochirurgicale specializate.

Institutului de Cardiologie trebuie să rămână în continuare cel mai bun furnizor de servicii medicale de tratament și recuperare din țară, etalon al profesionalismului și calității. În mod particular sunt de subliniat necesitatea de intervenții de bypass aorto-coronarian efectuate la toate categoriile de pacienți, inclusiv diabetici, cât și promovarea reconstrucțiilor valvulare, operații care ar sta ca o carte de vizită a instituției. Totodată instituția noastră posedă și cea mai bună capacitate de recuperare a pacienților operați pe cord deschis. În condițiile actuale de concurență cu

furnizorii de servicii similare private, institutul este lipsit de posibilitatea efectuării întregii game de intervenții și tratament.

Obiectivul strategic și scopul pentru care am ple-dat insistent și am reușit este organizarea unei Săli de intervenții chirurgicale pe cord, îmbunătățirea atât a bazei materiale, cât și dezvoltarea caracteristicilor instituționale generale cu realizarea unui mediu de asistență medicală de calitate, de cercetare științifică și educațională. Echipa noastră medicală deține o experiență bogată în toată paleta de intervenții.

Institutul de Cardiologie este instituția cu cel mai numeros potențial de activitate în domeniul cardiologiei din Republica Moldova. Performanța instituției este determinată de numărul mare de colaboratori, care activează – 130 specialiști în domeniu (cardiologi, cardiochirurghi, reumatologi, specialiști în diagnostic funcțional, reanimatologi), 25% din ei sunt doctori se doctori habilitați în medicină.

Annual în IMSP Institutul de Cardiologie sunt spitalizați circa 9500 pacienți cu maladii cardiace, dintre care cu urgențe cardiovasculare peste 65-80% din numărul total de internări, inclusiv pacienți cu infarct miocardic – cca 800, insuficiență cardiacă acută – 1600, aritmii cardiace – 1200 etc. Peste 10000 pacienți cu urgențe cardiologice sunt deserviți în UPU a instituției.

Distribuirea patologiilor care necesită tratament cardiocirurgical cuprinde peste 500-600 pacienți cu cardiopatie ischemică, 250 pacienți cu diverse valvulopatii, 350-400 pacienți cu aritmii și bloc atrio-ventricular complet.

Circa 30% din acești pacienți pot fi duși până la însănătoșire deplină prin metode chirurgicale, inclusiv, cardiocirurgie, cardiologie intervențională, electrofiziologie.

În acest context, un imperativ al politicii de îmbunătățire a calității serviciilor spitalicești al Institutului de Cardiologie î-l reprezintă efectuarea intervențiilor chirurgicale pe cord deschis.

Concluzii

Asigurarea unei integrări colaterale a serviciilor de cardiologie generală, cardiologie intervențională, electrofiziologie, cardiocirurgie, anesteziologie și

terapie intensivă își justifică existența prin îndeplinirea sarcinilor puse în fața unui centru specializat de a asigura:

▶ eficacitate – oferă servicii de sănătate specifice, care să rezolve integral problemele de sănătate ale populației din țară;

▶ calitate – asigurarea serviciilor medicale pentru satisfacerea necesităților și a așteptărilor pacientului;

▶ randament economic – oferă servicii de calitate superioară în cel mai economic mod posibil.

Bibliografie

1. Beckmann A., Meyer R., Lewandowski J., Markewitz A., Gummert J. German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(4):294-307. doi: 10.1055/s-0041-1730374.

2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova

3. Dominique Vervoort, JaBaris D. Swain, A. Thomas Pezzella, Jacques Kpodonu. Cardiac Surgery in Low- and Middle-Income Countries: A State-of-the-Art Review. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;111(4),1394-1400. ISSN 0003-4975

4. Dr. Denton Cooley (1920-2016). In memory of. Kardiokhir Torakochirurgia Pol. 2016;13(4):400-401. doi:10.5114/kitp.2016.64928

5. Gaudino M, Morsi M, Hameed I, Naik A, Robinson NB, Benedetto U, Ruel M. Publication of cardiac surgery research papers in top cardiovascular journals. J Card Surg. 2020;35(10):2734-2736. doi: 10.1111/jocs.14894.

6. Lancellotti P., Ancion A., Davin L., Dulgheru R., Gach O., Lempereur M., Marchetta S., Marechal P., Martinez C. Le «Heart Team»: définition et organisation. Point de Vue du Cardiologue [The heart team: definition and organization. Point of view of the cardiologist]. Rev Med Liege. 2019;74(S1):S5-S9. PMID: 31070309

7. OECD/The King's Fund (2020). Understanding recent trends in cardiovascular disease mortality in European countries", in Is Cardiovascular Disease Slowing Improvements in Life Expectancy?: OECD and The King's Fund Workshop Proceedings, OECD Publishing, Paris.

8. Petrosian K.V. Multidisciplinary approach in a Heart Team concept – direct strategy in optimization of treatment for coronary lesions. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018; 60 (4): 287–93 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-287-293

9. Reichert HA., Rath TE. Cardiac Surgery in Developing Countries. J Extra Corpor Technol. 2017;49(2):98-106.

CZU: 616.12-008.331.1-08:616.136.7-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.22>

PREDICTORII EFICIENȚEI DENERVĂRII RENALE

COCIU Maria, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: maricas201991@gmail.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială rămâne principala cauză de boală cardiovasculară care poate fi prevenită și principala cauză de mortalitate generală la nivel global și european. În pofida progreselor farmacologice, ratele de control ale tensiunii arteriale rămân scăzute la nivel mondial și sunt departe de a fi satisfăcătoare în Europa. Desimpatizarea arterelor renale reprezintă o metoda inovațională concepută acum 10 ani care presupune întreruperea fibrelor simpatice renale aferente și eferente prin aplicarea energiei cu radiofrecvență, astfel micșorând activitatea simpatică și reducând valorile tensionale. Prin urmare, denervarea renală extinde opțiunile terapeutice pentru a aborda primul obiectiv în tratamentul hipertensiunii arteriale - reducerea eficientă a valorilor tensionale, prin atingerea țintelor terapeutice.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială, denervarea renală, sistemul nervos simpatic, predictor, eficiență.

Summary. Predictors of antihypertensive efficiency of renal denervation. (Literature review).

Hypertension remains the leading cause of preventable cardiovascular disease and the main problem of overall mortality globally and also in Europe. Despite pharmacological advances, the control rates of blood pressure remain low worldwide and are far from being satisfactory in Europe. The renal sympathetic denervation is an innovative method, conceived 10 years ago, that involves the disruption of afferent and efferent renal sympathetic fibers by applying radiofrequency energy, thus reducing sympathetic activity and at the same time decreasing the blood pressure. Therefore, renal denervation expands the therapeutic options as being the first goal of hypertension treatment, which means the effective reduction of blood pressure values by achieving therapeutic targets.

Key words: hypertension, renal denervation, sympathetic nervous system, predictor, efficiency.

Резюме. Показатели эффективности десимпатизации почечных артерий.

Артериальная гипертензия остается основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний которое может быть предупреждено являясь основной причиной смертности на мировом и европейском уровне. Несмотря на значительный прогресс в синтезировании новых антигипертензивных лекарственных препаратов, уровень контроля артериального давления остается очень низким на мировом уровне и далеко от удовлетворительного в Европе. Десимпатизация почечных артерий представляет собой инновационный метод, применяемый около 10 лет, который предполагает прерывание симпатических волокон почек, афферентных и эфферентных, с применением радиочастотных импульсов, тем самым уменьшая симпатическую активность и предопределяя снижение уровня артериального давления. Таким образом, почечная десимпатизация расширяет терапевтические возможности для решения первостепенной задачи в лечении гипертонии, то есть эффективное снижение артериального давления с целью достижения целевых уровней.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, денервация почечных артерий, симпатическая нервная система, показатель, эффективность.

Introducere

În ciuda disponibilității tratamentelor farmacologice, hipertensiunea arterială (HTA) constituie cel mai răspândit și important factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la nivel global, afectând mai mult de un miliard de persoane și provocând 10 milioane de decese anual [10].

Pe lângă modificări ale stilului de viață și farmacoterapie, denervarea renală (DSAR) a devenit cea mai avansată și promițătoare metodă minim invazivă pentru tratamentul HTA.

Ghidul revizuit al Societății Europene de Cardiologie privind managementul și tratamentul HTA re-

comandă utilizarea tratamentului minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale în cazurile ineficienței în controlul valorilor tensionale a tratamentului farmacologic în HTA rezistentă [11].

Societatea Europeană de Hipertensiune (SEH), recent, a prezentat un document de poziție actualizat privind denervarea renală. Grupul de lucru confirmă că DSAR este considerată o procedură endovasculară sigură, fără efecte adverse semnificative atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [1]. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.04.

Efectele denervării renale asupra activității simplice

Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS) contribuie la dezvoltarea și progresia HTA. Rinichii joacă un rol esențial și bidirecțional în reglarea tensiunii arteriale (TA).

Activitatea crescută a fibrelor eferente a SNS scade perfuzia renală și rata de filtrare glomerulară (RFG), crește reabsorbția tubulară a natriului, rezultând retenția de sodiu și stimularea sistemului renină - angiotensină – aldosteron. Pe de altă parte, patologia renală, cum ar fi ischemia, modificările inflamatorii și fibrotice în parenchimul renal, duc la creșterea semnalizării senzoriale aferente de la rinichi la structurile de control central, care la rândul lor generează semnale eferente vizate diferitor organe periferice, ca și consecință creșterea rezistenței vasculare periferice, accentuarea hipertrofiei ventriculare stângi, progresia leziunilor cardiovasculare și renale (*fig. 1*) [3,4].

SOLO și-a propus drept scop evaluarea eficacității și siguranței DSAR cu unde ultrasonore efectuată la pacienți cu HTA fără tratament medicamentos. Similar cu programul studiilor SPYRAL, a fost inițiat și studiul clinic RADIANCE TRIO, care a inclus pacienți cu HTA rezistentă aflați la terapia combinată fixă din 3 remedii antihipertensive. În ambele studii s-au raportat reduceri semnificative a valorilor TA în lotul pacienților supuși DSAR [13].

La analiza profilurilor MAATA, DSAR s-a asociat cu reducerea TA pe parcursul a 24 de ore (*fig. 2*). De menționat că TA nocturnă, de asemenea, a fost redusă considerabil, această constatare merită un interes deosebit, deoarece descrierea profilului circadian nu este doar o evaluare descriptivă, ci este asociată cu o valoare prognostică semnificativă. În mai multe studii de amploare a fost dovedit că pattern-ul nocturn de tip non-dipper este asociat cu creșterea riscului pentru hipertrofie ventriculară stângă și infarct miocardic,

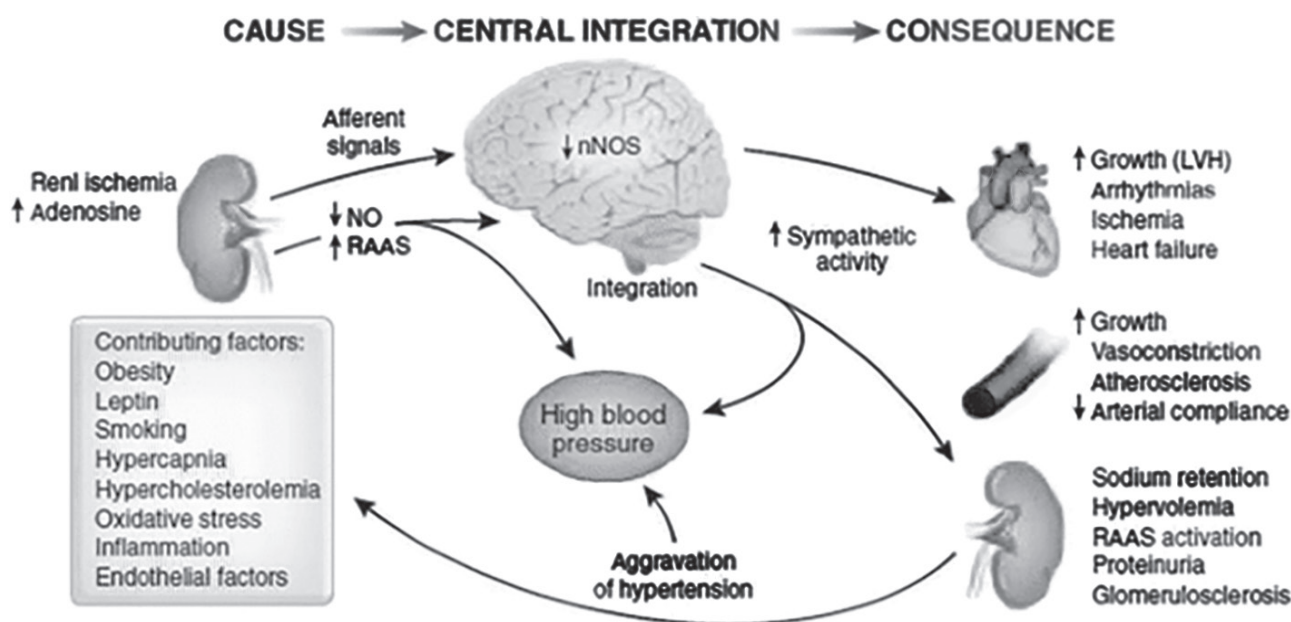


Figura 1. Diagrama schematică a mecanismelor centrale și periferice ale reglării simplice a cordului, vaselor și rinichilor

Eficacitatea denervării renale în reducerea valorilor tensionale

Diferite studii anterioare au demonstrat că denervarea renală percutană reduce eficient valorile TA. Două trialuri randomizate mari Spyral HTN ON-MED și OFF-MED publicate recent au demonstrat scăderea relevantă a TA sistolice ambulatorie (TAS)/24 de ore cu 7,4 mm Hg după șase luni în studiul ON-MED și 5,5 mm Hg după trei luni în studiul OFF-MED. Ambele studii au demonstrat eficacitatea procedurii de DSAR, cu toate acestea, amploarea răspunsului a fost imprevizibilă [12].

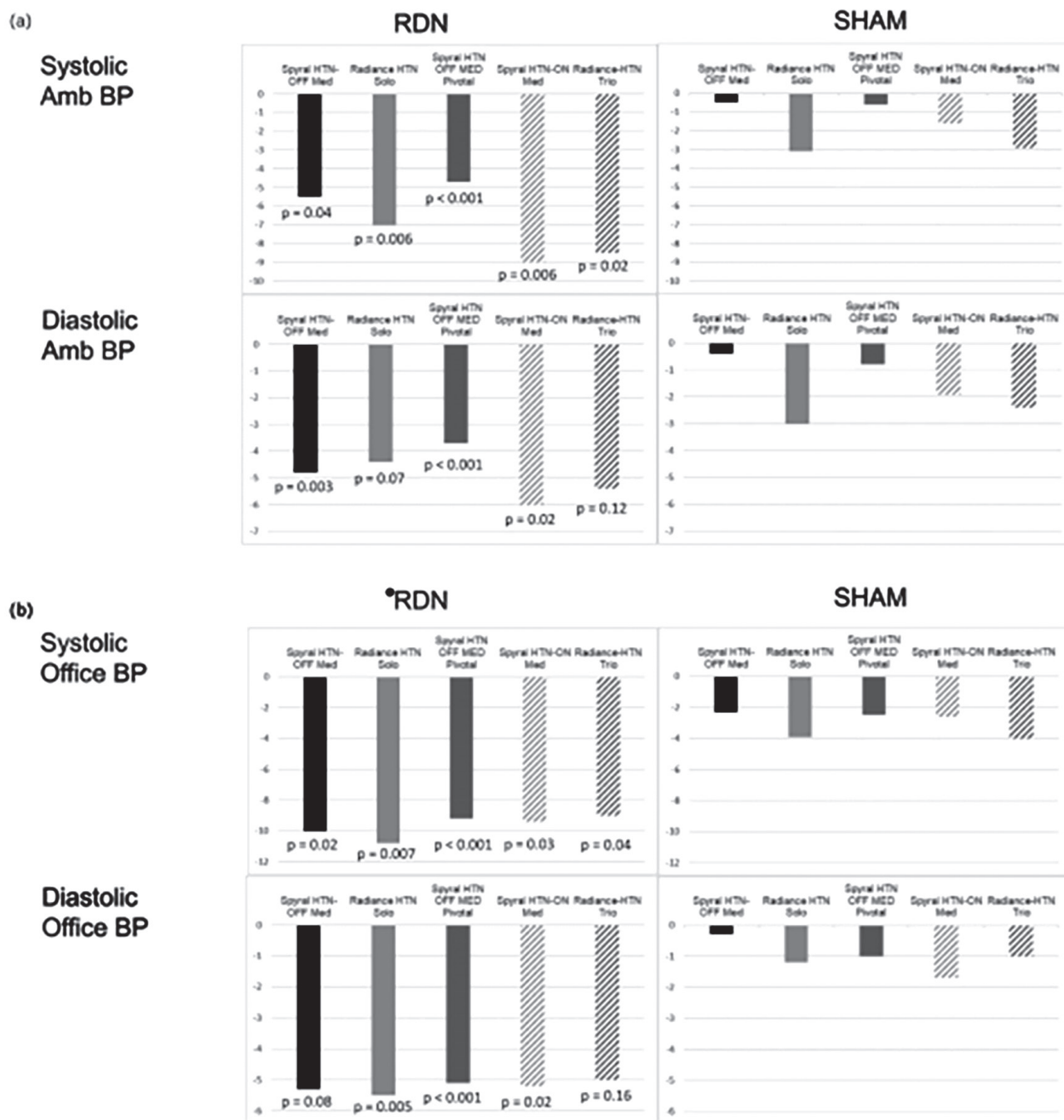
Studiul clinic internațional multicentric, simplu orb, randomizat cu procedura falsă RADIANCE

accident vascular cerebral, albuminurie și progresie către afectare renală în stadiul final [14].

Răspunsurile variate raportate, sugerează că caracteristicile specifice ale pacientului pot prezice răspunsul la DSAR. În lumina datelor actuale, identificarea predictorilor de răspuns la DSAR pare a fi crucială pentru a selecta pacienții în mod corespunzător. Răspunsul trebuie evaluat în funcție de modificarea valorilor medii a TAS/24 ore și TAD/24 ore.

Direcțiile de abordare a predictorilor utilității DSAR

Literatura de specialitate înaintează câteva direcții de abordare a răspunsului la DSAR. Într-un studiu recent a fost demonstrată corelația adrenoreactivității



Legendă: BP- tensiunea arterială, RDN- denervarea arterelor renale, SHAM-lotul de procedură „falsă”

Figura 2. Modificările valorilor TAS și TAD de birou: (a) și a celor apreciate la MAATA 24 de ore (b) după denervarea renală, documentată în studii clinice randomizate de a doua generație [1]

ții (AR) membranelor eritrocitare (ME) și eficiența DSAR. Astfel, pacienților supuși DSAR li s-a efectuat MAATA și determinarea β -adrenoreactivității (β -AR) ME prin modificarea osmerezistenței eritrocitelor la etapa inițială, la 1 și 24 săptămâni după DSAR. Și s-a observat că pacienții care în prima săptămână au avut o scădere a β -AR ME ≥ 10 unități, TASm/24 ore și TADm/24 ore a fost redusă cu 8,3mmHg și respectiv 2,8 mmHg, iar la cei care β -AR ME a fost neschimbată sau a crescut în comparație cu valoarea inițială, s-a determinat că scăderea TASm/24 ore și TADm/24 a fost ne semnificativă [15].

La 24 de săptămâni s-a notat faptul că pacienții care au o scădere eficientă a TASm/24 ore și TADm/24 cu 25,6 mmHg și respectiv 14,3 mmHg, valoarea medie a β -AR a ME a scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială, iar la cei pacienți care TASm/24 ore și TADm/24 au scăzut doar cu 7,0 mmHg și respectiv 3,0 mmHg, nu au fost raportate modificări semnificative β -AR ME.

Astfel, am putea conchide că declinul β -AR ME în prima săptămână după DSAR sugerează scăderea activității sistemului simpatoadrenal și poate fi utilizat ca indice de eficiență timpurie a DSAR. [15,7]

Toate rapoartele de specialitate, publicate anterior au identificat valoarea inițială a TA ca principalul determinant al răspunsului hipotensiv post-procedural. Studiile Symplicity HTN-1 și Symplicity HTN-3 au confirmat aceste constatări [15,18]. Acest fenomen are însă o natură nespecifică și se aplică în general tratamentului antihipertensiv și este cunoscută ca legea biologică a valorii inițiale (principiul Wilder) fiind observată și în contextul tratamentului hipolipemiant și hipoglicemiant. De remarcat este faptul că TAS inițială a prezis efectul de scădere atât a valorilor TAS, cât și a celor TAD [8].

Spre deosebire de aceasta, într-un studiu recent al Universității Charité din Berlin, s-a demonstrat că TAD de birou și TADm/24 ore este un predictor independent pentru scăderea TAS de birou, cât și TASm/24 ore. Din câte se știe, această constatare nu a fost încă raportată și astfel extinde dovezile disponibile. O posibilă explicație biologică ar putea fi aceea că TAD inițial majorată, ar reflecta lipsa leziunilor severe și ireversibile a peretelui vascular arterial. Arterioscleroza profundă duce la creșterea rigidității arteriale, la o viteză mai mare a undei pulsului (UP), la TAD mai scăzută și respectiv, la creșterea prevalenței HTA sistolice izolate. În acest caz, suprasolicitarea simpatică nu este probabil un mecanism dominant al HTA refractare și, prin urmare, este asociat cu răspunsul ineficient al DSAR [16].

Dovezi tot mai mari susțin ipoteza, că pacienții cu rigiditate arterială avansată și leziuni severe al peretelui arterial, așa cum este indicat prin creșterea UP, prezența calcificărilor aortice, a HTA sistolic izolate au prezentat un răspuns atenuat al TA după DSAR [12].

Studiul clinic internațional multicentric, simplu orb, randomizat cu procedura falsă - RADIANCE-HTN SOLO a detectat în grupul DSAR scăderea TAS m/24 ore față de valoarea inițială cu $-16,5 \pm 12,9$ mm Hg, rezultatul fiind stabil și la 12 luni postprocedural. S-a constatat că predictorii unui răspuns mai mare la DSAR au fost legați în mare parte de activitatea crescută a SNS [5]. În acest mod, femeile cu obezitate abdominală au prezentat o reducere considerabilă a valorilor TA după DSAR (Tabelul 1). Obezitatea abdominală este o caracteristică cunoscută a sindromului metabolic, caracterizat printr-o activitate inițială mai mare a SNS [19]. Astfel, femeile obeze pot reprezenta un grup pentru care reducerea activității SNS poate fi deosebit de eficientă în reducerea valorilor tensionale [20].

Tabelul 1

Influența sexului și a obezității abdominale asupra modificării TAS la 2 luni post-procedural

Tipul de tratament	Sex	Obezitate abdominală	n	Modificarea TAS la 2 luni post-procedural
DSAR	feminin	Da	17	-12.301
DSAR	feminin	Nu	6	-3.064
DSAR	masculin	Da	18	-7.990
DSAR	masculin	Nu	22	-7.780
Procedura falsă	feminin	Da	17	3.402
Procedura falsă	feminin	Nu	5	-6.315
Procedura falsă	masculin	Da	21	-0.347
Procedura falsă	masculin	Nu	15	-1.846

Prezența hipertensiunii ortostatice la momentul de înrolare a pacienților a fost asociată cu o reducere mai mare a TAS și TAD la 2 luni după DSAR [5]. (Tabelul 2).

Tabelul 2

Influența hipertensiunii ortostatice asupra valorilor TA la 2 luni post-procedural

Parametri	Cu hipertensiune ortostatică (N=13)	Fără hipertensiune ortostatică (N=51)
TAS m/zi (mmHg)	-14.00 ± 6.26	-7.05 ± 9.82
TAD m/zi (mmHg)	-8.92 ± 5.10	-4.47 ± 5.88
TAS m/noapte (mmHg)	-7.07 ± 11.75	-4.24 ± 12.32
TAD m/noapte (mmHg)	-5.28 ± 8.18	-3.13 ± 9.00
TAS m/24 ore (mmHg)	-10.98 ± 7.68	-6.01 ± 9.04
TAD m/24 ore (mmHg)	-7.28 ± 5.55	-3.93 ± 6.01
FCC m/24 ore (b/min)	0.55 ± 4.52	1.24 ± 4.68
TAS de birou (mmHg)	-12.62 ± 13.77	-9.27 ± 12.57
TAD de birou (mmHg)	-3.08 ± 10.56	-5.63 ± 7.92
FCC de birou (b/min)	-0.31 ± 8.83	-0.82 ± 10.19

Fiziopatologia hipertensiunii ortostatice este puțin înțeleasă, dar este considerată o manifestare a disfuncției SNS și poate fi abordată ca un instrument valoros de screening pentru un răspuns favorabil la DSAR [5,20].

Atât datele clinice, cât și cele experimentale au documentat că DSAR scade substanțial activitatea simpatică a rinichilor, inclusiv reduce activitatea reninei plasmatică. Iar cel mai recent, în studiul clinic randomizat SPYRAL HTN-OFF MED, renina plasmatică a fost identificată ca un predictor al eficacității de scădere a TA post DR [7].

În cadrul noului consens al SEH au fost sugerați și alți predictorii ai răspunsului la DSAR și anume: numărul și clasa de medicamente administrate pre-procedural, frecvența contracțiilor cardiace la momentul inițial, obezitatea abdominală, activitatea aldosteronului și prezența apneei obstructive în somn, dar încă rămân neconfirmate și necesită studii suplimentare. În prezent, este în curs de investigare dacă markerii genetici pot fi folosiți în prezicerea eficienței DSAR [1].

Implementarea DSAR în practica clinică

Înainte de utilizare a DR în practica clinică, ar trebui să existe o abordare structurată cu privire la selecția pacienților corespunzători care să garanteze cel mai bun rezultat.

Orientările viitoare vor trebui să ia în considerare rezultatele ultimelor studii unde se conturează dovezi clare că DSAR reduce eficient atât valorile TAS/TAD de birou, cât și valorile MAATA. Reducerea medie a TAS de birou este de aproximativ 10 mmHg, ceea ce corespunde estimativ printr-o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore și, în special, accidentul vascular cerebral în proporție de 25–30% [9–10].

Pe lângă decizia specializată a medicilor, perspectiva și preferința pacienților sunt de asemenea determinanți importanți asupra controlului HTA. Având în vedere multitudinea de opțiuni terapeutice, experiențele pacienților privind farmacoterapia (eficacitatea acestora, efectele adverse) și preferința pentru terapia bazată pe dispozitive, cum este DSAR, trebuie să fie respectate într-un proces de decizie comună [1,8]. Într-o anchetă epidemiologică, aproximativ o treime dintre pacienții hipertensivi erau predispuși să prefere DSAR în loc de farmacoterapie pentru controlul valorilor tensionale, indiferent de gradul HTA și de numărul de preparate antihipertensive [11].

Astfel, se recomandă implementarea unui proces decizional comun standardizat pentru a selecta cea mai bună opțiune de tratament pentru controlul TA.

Concluzii

1. Pe baza rezultatelor consecutive ale mai multor studii clinice, denervarea renală, pe lângă modificările stilului de viață și a farmacoterapiei reprezintă o opțiune terapeutică eficientă în tratamentul HTA.

2. Denervarea renală extinde opțiunile terapeutice pentru reducerea eficienței a HTA și atingerea valorilor țintă.

3. În baza datelor disponibile, denervarea renală este considerată o procedură endovasculară sigură, fără efecte adverse semnificative atât pe termen scurt, cât și pe cel lung.

4. Sunt depuse eforturi ample pentru a identifica predictorii clinici ai răspunsului TA și, respectiv, se-

lectarea pacienților hipertensivi care ar beneficia cel mai mult în urma DSAR.

5. În lumina datelor actuale, identificarea predictorilor de răspuns la DR pare a fi crucială și reprezintă teren fertil pentru noi studii.

Bibliografie

1. Roland E. S., Mahfoud F. G. et al., *European Society of Hypertension position paper on renal denervation*. Journal of Hypertension., 2021; Volume 39 - Issue 9 - p 1733-174.
2. Osborn J.W., Tyshynsky R., Vulchanova L., *Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology*. Annu Rev Physiol., 2021; 83:429–450.
3. Mahfoud F., Townsend R.R., Kandzari D.E., Kario K., Schmieder R.E., Tsioufis K., et al., *Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation*. J Am Coll Cardiol., 2021; 77:2909–2919.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration., *Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis*. Lancet., 2021; 397:1625–1636.
5. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., Gosse P., Reilly J.P., Levy T., et al., *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. Lancet., 2021; S0140-6736/21.
6. Kario K., Weber M.A., Böhm M., Townsend R.R., Mahfoud F., Schmieder R.E., et al., *Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: posthoc analysis from the spiryl htn-on med trial*. Clin Res Cardiol., 2021; 110:725–731.
7. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., Weber M.A., Schmieder R.E., et al., *Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial*. Lancet., 2020; 395: 1444–1451.
8. Schmieder R.E., Kandzari D.E., Wang T.D., Lee Y.H., Lazarus G., Pathak A., *Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension*. Journal of Hypertension., 2021; 39:162–168.
9. Mahfoud F., Mancia G., Schmieder R., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., et al., *Renal denervation in high-risk patients with hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol., 2020; 75:2879–2888.
10. Schmieder R.E., Mahfoud F., Azizi M., Pathak A., Dimitriadis K., Kroon A.A., et al., *European society of hypertension position paper on renal denervation*. J. Hypertens., 2018; 36:2042–2048.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti R. E., Azizi M., Burnier M., et al., *ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension: The task force for the management of arterial*

hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension. J. Hypertens., 2018; 36:1953–2041.

12. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S., et al., *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial*. Lancet., 2018; 391:2346–2355.

13. Gosse P., Cremer A., Pereira H., Bobrie G., Chatellier G., Chamontin B., et al., *Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation: the denerhtn study (renal denervation for hypertension)*. Hypertension., 2017; 69:494–500.

14. Camelia A., Popescu L., Moldovan A., *Abordare din perspectivă cronobiologică a pacientului hipertensiv*. Romanian Journal of Internal Medicine., 2015; 49, I, 75-84.

15. Dharam J., Kumbhani M.D., *SYMPPLICITY I: One- and Three-Year Results Following Sympathetic Renal Denervation in Refractory Hypertension - SYMPPLICITY I*. Hypertension., 2013; 57(5):911-7.

16. Rebrova Yu., Ripp T. M. et al., *Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation*. Ter Arkh., 2019; 88(8):10-13.

17. Reshetnik A., Gohlisch C., et al., *Predictors for success in renal denervation-a single centre retrospective analysis*. Sci. Rep., 2018; 19-8(1):15505. doi: 10.1038/s41598-018-33783-3.

18. Dharam J., Kumbhani M.D., *Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension - SYMPPLICITY HTN-3*. J. Am. Coll. Cardiol., 2016; 68:2016-25.

19. Grassi G., Biffi A., Seravalle G., Trevano F.Q., Dell'Oro R., Corrao G., et al., *Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state*. Hypertension., 2019; 74:349–58.

20. Joyner M.J., Barnes J.N., Hart E.C., Wallin B.G., Charkoudian N., *Neural control of the circulation: How sex and age differences interact in humans*. Compr Physiol., 2015; 5:193–215.

CZU: 616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.23>

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ OBSTRUCȚIA ARTERELOR CORONARIENE: TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR

CÎVÎRJIC Irina

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific Urgențe cardiace

e-mail: irina.civirjic@mail.ru

Rezumat

Infarctul miocardic cu afectare non-obstructivă ale arterelor coronariene (MINOCA) include în sine criteriile de definiție ale infarctului miocardic acut și documentarea prin evaluare coronaroangiografică al absenței afectării aterosclerotice peste 50% din lumen. Fiind o entitate asociată multitudinilor de factori etiologici, ultimii ani s-au intensificat studiile ce implică infarctul tip MINOCA perfecționând cunoștințele asupra mecanismelor dezvoltării și performanța algoritmilor diagnostice și terapeutice. Importanța personalizării strategiei de management pentru pacienți este subliniată alături de stratificarea riscurilor de evenimente cardiovasculare recurente. Această publicație oferă o imagine generală asupra MINOCA fiind bazată pe cele mai recente studii și recomandări internaționale.

Cuvinte cheie: infarctul miocardic, artere coronariene non-obstructive, MINOCA

Summary. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: the past, present and the future.

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) involves clinical documentation of an AMI and demonstration of the absence of anatomically significant stenosis (<50% of lumen diameter) on coronary angiography. As it has a heterogeneity of etiologic factors, the mechanisms of MINOCA as well as the performance of diagnostic algorithms and therapeutic strategies have been extensively studied. The importance of personal management strategy for each patient is presented alongside stratification of risks of recurrent cardiovascular events. This statement provides a general view on MINOCA based on the newest published data.

Keywords: myocardial infarction, non-obstructive coronary arteries, MINOCA.

Резюме. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: прошлое, настоящее и будущее.

Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий может быть установлен при сочетании критериев инфаркта миокарда с незначимым поражением коронарного русла (<50%) при проведении коронароангиографии. В последнее время предприняты многочисленные попытки изучения механизмов ИМБОКА, а также исследования направленные на совершенствование диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий. Подчеркивается важность индивидуализации лечебной тактики для отдельных пациентов, стратификации риска повторных сердечно-сосудистых событий. В обзоре приведены основные положения международных согласительных документов, опубликованных ведущими экспертами по проблеме, также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: Инфаркт миокарда, без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, ИМБОКА, диагностический и лечебный подход.

Introducere

Boala coronariană ischemică (BCI) este în prezent principala cauza de mortalitate din lume. Întinerirea BCI și în special al infarctului miocardic acut (IMA), care tot mai frecvent afectează persoane tinere apte de muncă, contribuie la invalidizare și creșterea mortalității pe acest palier populațional. Un impact deosebit îl are boala coronariană obstructivă, în care ocluzia coronariană a fost depistată în 90% din cazurile de sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST (SCA-STE) [1] și doar în jur de 26% din cazurile de sindrom coronarian acut fără elevația segmentului ST (SCA-NSTE) [2]. Însă să nu uităm de celelalte 10% din pacienții cu infarct care evaluați angiografic nu au fost depistați cu boala coronariană obstructivă. Acest

fenomen a fost denumit MINOCA – infarctul miocardic cu artere coronariene non-obstructive.

Materiale și metode

Acest articol este elaborat în baza publicațiilor internaționale și bazelor de date on-line.

Discuții și concluzii

Termenul de MINOCA (infarctul miocardic cu artere coronariene non-obstructive), a fost introdus acum câțiva ani în practica medicală [9], definiția sa include criteriile stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în 2018 pentru infarct miocardic acut în absența afectării coronariene obstructive la coronaroangiografie (cu stenoze sub 50%) și lipsa unei alte cauze clare pentru prezentarea clinică acută și creșterea nivelului troponinelor cardiace [3], [4].

În urma cu mulți ani, la implimentarea angiografiei coronariene ca metodă de elecție în diagnosticul infarctului de miocard, s-a constatat că în aproximativ 90% de cazuri leziunea se producea în cadrul bolii coronariene obstructive (BCO), și în celelalte 10% prin lipsa obstrucției sau trombozei intracoronariene [3]. Încă 75 de ani în urmă s-a observat la autopsii prezența necrozei miocardice fără afectare aterosclerotică semnificativă ale arterelor coronariene [5]. La începuturi, cazurile fără modificări semnificative la angiograma coronariană și cu sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST (STEMI) erau considerate drept fals pozitive și se considerau a avea o evoluție benignă și prognostic favorabil [6]. Însă, pe parcursul următorilor ani s-a observat că lipsa modificărilor aterosclerotice obstructive în arterele coronariene se atribuie preponderent sindromului coronarian acut fără elevația segmentului ST (N-STEMI), iar în majoritatea situațiilor chiar se ignora diagnosticul de infarct miocardic, pacientul fiind externat fără efectuarea testelor diagnostice suplimentare și instituirea tratamentului specific. În primele încercări de a diviza aceste două situații, s-a implimentat în practica medicală termenul de infarct miocardic pe artere coronare normale (MINCA) [7], ulterior fiind necesar de restructurat termenul în MINOCA din motiv că nu toți pacienții au coronare neafectate, unele fiind cu schimbări aterosclerotice minore, insuficiente pentru a perturba circulația coronariană. Studiile ulterioare au constatat că prognosticul acestor pacienți nu este benign, cum se credea, însă este similar cu persoanele ce prezintă boală coronariană obstructivă, impunând necesitatea instituirii unui diagnostic de lucru (MINOCA) pentru clasificarea cazurilor și stabilirea unui algoritm de investigare [8]. Odată stabilit acest diagnostic, urmează identificarea etiopatogeniei și alegerea tacticii ulterioare de tratament. Determinarea cauzei apariției infarctului miocardic fără afectare aterosclerotică obstructivă ale arterelor coronare a permis inițierea tratamentului specific și individualizat, cu rezultate deosebite pe termen lung.

Începutul erei prezente, la baza infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene stă prima publicație a experților Societății Europene de Cardiologie [3], prin intermediul căreia se elucidează mecanismele de apariție, un potențial algoritm de diagnostic și ulterioarele tactici de tratament, ghidând clinicienii către o conduită corectă al acestor pacienți. Necesitatea implimentării algoritmului de conduită în MINOCA este datorat datelor din registrele mari ale IMA, precum și studiilor efectuate pînă la moment, care au subliniat o prevalență al MINOCA între 1 și 25%, cu o medie de 6 % [3], [9]–[12] și cu heterogenitatea de cauze asociate acesteia. Meta-analizele

publicate indică vîrsta medie al acestor pacienți de 55 ani, MINOCA fiind observată la persoanele de sex feminin în 40% cazuri [12], iar analiza factorilor de risc sugerează că pacienții cu IMA și fără obstrucție coronariană sunt mai puțin frecvent diabetici (RR=0.57), hipertensivi (RR=0.87) și dislipidemici (RR=0.75). La fel schemele de tratament includ mai rar inhibitorii enzimei de conversie al angiotenzinei (IECA) (RR=0.86; 47.0% versus 53.7% printre pacienții cu obstrucție coronariană), b-blocanții (RR=0.83; 70.0% versus 79.4%), statinele (RR=0.82; 52.1% versus 64.2%) și inhibitorii P2Y12 (RR=0.46; 29.2% versus 63.7%), toate rezultatele au înregistrat semnificație statistică ($P<0.01$) [13]. Totodată sunt studii recente care prezintă alte date cu privire la vîrsta medie (sub 55 ani) și un raport de gender 2:1, cu predominarea sexului feminin [14]–[16]. Există totuși date controversate privind prognosticul MINOCA, unele reviiuri sistematice au evidențiat mortalitatea la 1 an de 4,7% versus 6,7% [12] comparativ cu infarctul miocardic și BCO, pe cînd studiul ACUITY [17] a prezentat mortalitatea la 1 an mai mare la pacienții cu infarct și fără obstrucție decît la cei cu infarct și obstrucție (5,2% vs 1,6%). Adîțional, unele registre mari (registrele suedeze SWEDHEART) au specificat că 24% din pacienții cu MINOCA au prezentat un eveniment cardiovascular major în 4,5 ani de monitorizare, cu o mortalitate de 14% [18], [19].

Cunoașterea mecanismelor de bază în apariția infarctului pe artere coronariene non-obstructive este absolut indispensabilă pentru abordarea corectă a pacientului și inițierea tratamentului individualizat. După stabilirea diagnosticului prezumtiv pe baza datelor clinice, medicul clinician trebuie să se orienteze către etiopatogeniile frecvent întîlnite, care includ cauze coronariene: spasmul coronarian, disecțiile coronariene spontane, ruptura plăcii aterosclerotice, disfuncții microvasculare, tromboze in-situ sau embolii (inclusiv în trombofilii - 14 % de cazuri [12]; cauze miocardice: miocarditele, cardiomiopatiile, inclusiv cardiomiopatia Takotsubo; cauze noncardiace: tromboembolismul pulmonar, insuficiența renală, accidentul vascular cerebral, sepsis, sindromul de distresă respiratorie al adultului, etc. Diagnosticul de MINOCA, ca diagnostic de lucru, trebuie să fie prezent și la pacienții suspecți de miocardite sau cardiomiopatia Takotsubo. După efectuarea investigațiilor suplimentare pentru confirmarea acestor diagnostici, la final va fi elaborată strategia de lucru cauzal-specifică, excluzînd cazul dat din diagnosticul de MINOCA. Prevalența miocarditelor printre pacienții cu un diagnostic clinic stabilit de infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive, variază în dependență de populația studiată, cu o medie de 33% din recente-

le meta-analize [3]. Aceasta demonstrează importanța utilizării tehnicilor suplimentare de diagnostic în stabilirea corectă a cauzei prezentării acute, cu utilizarea ulterioară a tacticii specifice de conduită.

Etiologia coronariană ar include afectarea vaselor epicardice (spasmul coronarian, ruptura plăcii aterosclerotice, disecția coronariană spontană, emboliile coronariene și trombozele coronariene) și microvasculare (disfuncția microvasculară, inclusiv spasmul microvascular, microemboliile coronariene) [20]. Cea mai utilă clasificare a cauzelor cardiace de apariție a MINOCA implică factorul aterosclerotic:

1. Cauzele aterosclerotice de apariție a necrozei miocardice - ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice

2. Cauzele non-aterosclerotice de apariție a necrozei miocardice – spasmul epicardial, disfuncția microvasculară, emboliile coronariene și trombozele in-situ, disecția coronariană spontană și dezechilibrul între aport și necesitate de oxigen (infarct miocardic tip 2) [4].

Cauzele aterosclerotice

Lezarea plăcii aterosclerotice (ruptura sau erozia)

Ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice reprezintă una din cauzele apariției infarctului miocardic tip I, chiar și în lipsa trombului în momentul evaluării angiografice (tromboliză spontană). Dintre toate cazurile raportate de infarct miocardic tip 1, aproximativ 10-20% se atribuie MINOCA [4]. Au fost sugerate câteva cauze de apariție a necrozelor cardiomiocitelor din cadrul infarctului de miocard în urma rupturii sau eroziei plăcilor aterosclerotice neobstructive: tromboza, tromboembolism, spasm coronarian suprapus, tromboza nodulilor calcificați și combinația acestora [21]. Angiografic leziunile plăcii aterosclerotice sunt caracterizate printr-un defect mic de umplere coronariană sau printr-o zonă mai înțepoșată [22], fiind necesare metode imagistice suplimentare pentru stabilirea diagnosticului definitiv. Aceste modificări deseori pot fi depistate exclusiv prin imagistica intracoronariană (OCT - tomografia optică coerentă sau IVUS – ultrasonografia intracoronariană) [23]. Prin tehnicile moderne de imagistică intracoronariană este posibil de vizualizat chiar și cele mai mici plăci aterosclerotice care prin metoda convențională angiografică nu sunt vizibile. Dintre toate metodele de evaluare, placa aterosclerotică este cel mai bine vizibilă prin metoda OCT intracoronariană, însă din motivul costului ridicat aceasta nu este utilizată de rutină în managementul MINOCA. Conform datelor publicate de Reynolds și autorii [23], prezența eroziei sau rupturii plăcii aterosclerotice a fost depistată în 16 din 42 femei cu MINOCA, dintre care predominant s-a vizualizat ruptura plăcii aterosclerotice. La fel, Ouldzein și au-

torii [24] au descris prezența plăcii rupte sau ulcerate în 37% din 68 pacienți cu MINOCA, însă prevalența acestei entități poate fi și mai mare, din motivul utilizării tehnicii IVUS, dar nu OCT. Prognosticul acestor pacienți la care cu ajutorul OCT au fost depistate ruptura plăcii aterosclerotice s-a asociat cu un risc de 2% pentru infarct miocardic recurent sau deces la 12 luni [25]. Astfel se recomandă în conduita pacienților cu ruptura sau erozia plăcii aterosclerotice suspectate să fie utilizată imagistica intracoronariană, în special OCT, managementul terapeutic al acestora incluzând terapia dublă antiplachetară pentru 12 luni, urmată de monoterapia antiagregantă pe viață, adițional la tratamentul cu statine.

Cauzele nonaterosclerotice

Spasmul arterelor coronariene epicardice

Spasmul epicardial este definit ca apariția unei vasoconstricții peste 90% din lumen, al unei artere epicardice cu compromiterea semnificativă a fluxului coronarian. Apariția spasmului coronarian este explicat prin prezența unei hiperreactivități al mușchiului neted vascular la agenții vazospastici endogeni și/sau exogeni. Deseori, infarctul miocardic în cadrul anginei vazospastice reprezintă motivul prezentării medicale primare, spasmul coronarian fiind indus în peste 40% din pacienți prezentați cu sindrom coronarian acut fără boala coronariană obstructivă [12], [26]. Pentru documentarea spasmului coronarian este necesar de efectuat testul de provocare intracoronarian cu acetilcolină sau ergonovină, standardul de aur fiind considerată utilizarea acetilcolinei. Pentru un diagnostic pozitiv se observă la angiografia coronariană spasmul >90% din lumenul arterei epicardice. Unele studii au observat că în 27% cazuri s-a reușit inducerea spasmului coronarian (SC) la pacienții cu infarct miocardic recent (între 3% și 95%) [27], procentajul variind în dependență de factorii individuali implicați, inclusiv și proveniența etnică. Montone și autorii [26] a demonstrat printre primii siguranța efectuării testului de provocare intracoronarian la 48 de ore de la internare la pacienții cu MINOCA. În cadrul acestui studiu, care a implicat 80 de pacienți spitalizați cu sindrom coronarian acut (SCA), a fost subliniată lipsa complicațiilor fatale sau evenimentelor cardiovasculare majore în timpul testului, demonstrând prezența testului pozitiv (46% cazuri), cu apariția aritmiilor asociate vazospasmului în doar 5% cazuri. În ciuda recentelor studii, testul de provocare intracoronariană nu este efectuat de rutină pacienților cu MINOCA, dat fiind complexitatea procedurii, necesitatea unor abordări invazive deosebite, datele insuficiente privind siguranța testului și lipsa experienței profesionale al tehnicianului.

Abordul terapeutic al pacienților la care etiopatogenia apariției infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene este spasmul coronarian, implică administrarea de elecție a preparatelor vasodilatatoare coronariene, ca antagoniști canalelor de calciu și/sau nitrații. S-a observat o creștere a mortalității la acești pacienți care au redus doza de antagoniști ai canalelor de calciu, confirmând teoria cauzei vazospasmului coronarian în apariției evenimentelor fatale la pacienții cu infarct miocardic acut și artere coronariene nonobstructive [26]. Au mai fost subliniate și alte metode de tratament, în cazuri selectiv, prin implantarea stenturilor intracoronariene sau denervare simpatică, iar în cazurile documentării aritmiilor severe asociate vazospasmului, poate fi considerată implantarea defibrilatorului cardiac [28].

Disecția coronariană spontană

Disecția spontană de artere coronariene (SCAD) epicardice reprezintă o cauză frecvent discutată în cadrul MINOCA. Deseori, la angiografia coronariană standard, aceste modificări pot fi confundate cu placă aterosclerotică, uneori cu obstrucția lumenului coronarian, alteleori fără vizualizarea modificărilor coronariene, motiv pentru care, în cazuri dubioase, se indică asocierea imagisticii intravasculare (IVUS, OCT) pentru stabilirea diagnosticului sigur și determinarea tacticii de tratament [29]. Se recomandă pentru diagnosticul SCAD de a utiliza tomografia optică intracoronariană, aceasta având o rezoluție mai bună comparativ cu alte metode.

Diminuarea fluxului coronarian în cazul SCAD este cauzat de separarea intimei și mediei vasculare, asociat cu hematom intramural care protruzionează în lumenul coronarian al unei sau mai multor vase epicardice. Totuși, cauza apariției disecției coronariene este încă neclară, subliniindu-se în unele studii prezența displaziilor fibromusculare [30], a schimbărilor hormonale în special în sarcină și la parturiente [31], stresul catecolaminergic - inclusiv efortul fizic major sau utilizarea drogurilor simpatomimetice [32]. Datele literaturii privind SCAD sunt controversate, ultimile înregistrări sugerează o prevalență de aproximativ 1,7% - 4% [30] între pacienții cu sindrom coronarian acut, însă această patologie este subdiagnosticată din cauza utilizării insuficiente a imagisticii intracoronariene, incidența acesteia putând fi mult mai mare. La fel, în distribuția pe genuri s-a observat o prevalență a disecției coronariene la sexul feminin (25% cazuri de SCA la femeile sub 50 ani) [33]. Cu toate acestea, prognosticul pe termen scurt este relativ favorabil, observându-se recurențe în 27% cazuri la 5 ani după primul eveniment [34]. La moment nu exista studii randomizate bazate pe tacticile terapeutice în faza acută și postacută la pacienții cu SCAD.

Conform unelor date, în faza acută se recomandă de a evita implicarea invazivă prin plasare de stent, deoarece crește mortalitatea intraspitalicească din cauza propagării disecției [34]. Însă în cazul prezentării cu SCA-STEMI, instabilitate hemodinamică și ocluzie completă al fluxului coronarian, se poate recurge la plasare de stent intravascular. Astfel, tactica uzuală de tratament al disecției spontane coronariene ar include terapia medicamentoasă conservativă cu beta-adrenoblocanți și preparate antiagregante.

Disfuncții microvasculare

Pentru a înțelege mai bine ce reprezintă disfuncțiile microvasculare este necesar de a trece prin definiția anginei microvasculare, care include prezența clinică a ischemiei, angiografic – lipsa modificărilor obstructive coronariene și dovada afectării fluxului coronarian. Cauzele de apariție al infarctului miocardic fără obstrucția arterelor coronariene prin disfuncție microvasculară sunt heterogenice, acest fapt implică o divergență între studiile efectuate pînă în prezent. Etiopatogeneza disfuncției microvasculare poate fi divizată în disfuncții endotelium-dependente (rezistența microvasculară crescută) și endotelium-independente. Diagnosticul poate fi stabilit prin metode invazive (directe și indirecte) și neinvazive: tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Metodele directe: - ghidul doppler; - administrarea intracoronariană de adenosină cu determinarea fluxului coronarian de rezervă (tehnica FFR sau termodiluție); metode indirecte, fiind și cel mai frecvent utilizate: - efectuarea testului de provocare a spasmului cu acetilcolina administrată intracoronarian, unde se determină lipsa spasmului arterelor epicardiale, însă prezența simptomelor anginoase și a schimbărilor specifice pe electrocardiogramă; - prezența fenomenului de flux încetinit (slow flow) și utilizarea tehnicilor neinvazive [35], [36]. Toate aceste tehnici sunt costisitoare și indisponibile în majoritatea centrelor cardiologice, din care motiv sunt subutilizate, iar standardul de aur se consideră evaluarea disfuncției coronariene microvasculare prin metodele indirecte: PET scan și RMN.

Disfuncția microvasculară coronariană poate fi detectată în 30 – 50% dintre pacienții cu dureri anginoase și afectare non-obstructivă ale arterelor coronariene la angiografie [36]. Dintre pacienții cu infarct miocardic și fără afectare obstructivă ale arterelor coronariene, cel mai frecvent a fost documentat spasmul microvascular coronarian (>25%), acesta provocând ischemie miocardică tranzitorie asociată clinic cu angină și schimbări ale segmentului ST la electrocardiogramă [37]. Managementul disfuncției microvasculare coronariene este limitat, din motivul lipsei opțiunilor de revascularizare și eficiența dubi-

oasă a terapiilor medicamentoase asupra patului microvascular. Din puținele studii randomizate efectuate pînă în prezent, s-a observat o ușoară eficacitate la administrarea terapiei antianginale convenționale (blocantele canalelor de calciu și b-blocantele). Totuși nu exista dovezi certe pentru succesul terapiei cu blocantele canalelor de calciu, fiind subliniată recurența anginei pectorale pe fondal de tratament în 36% cazuri, ca alternativă recomandîndu-se terapia cu fasiludil sau alte preparate antianginale neconvenționale [38]. Datele privitor la terapia cu ranolazină sunt încă insuficiente pentru a face concluzii la acest subiect.

Emboliile coronariene și trombozele in-situ

Infarctul miocardic pe fondal de artere coronariene nonobstructive asociat cu emboliile și trombozele coronariene este caracterizat prin afectarea patului microvascular (embolizare distală) sau vizualizarea trombului parțial lizat în arterele epicardice cu obstrucția lumenului pînă la 50% la angiografie. Aceste schimbări pot surveni cu prezența sau în lipsa unei stări de hipercoagulabilitate. Trombozele in-situ pot fi cauzate de patologii ce provoacă stare de hipercoagulabilitate: dobîndite sau congenitale. Cele mai frecvent descrise patologii congenitale includ: trombofilia cu mutația factorului V Leiden, deficitul proteinei C sau S – acestea fiind observate mai des la pacienții cu MINOCA (12% și 3% respectiv), nivel crescut al factorului VIII/von Willebrand, deficitul de antitrombina III [22]. Dintre stările procoagulante dobîndite asociate MINOCA se includ: sindromul antifosfolipidic, trombocitopenia heparin-indusă, purpura trombocitopenică trombotică, neoplasmale mieloproliferative, graviditatea, administrarea preparatelor anticoncepționale. Este rațional de a suspecta o stare de procoagulabilitate la pacienții cu MINOCA, în special la persoanele de sex feminin sub 50 ani. Testele de coagulare se recomandă să fie efectuate după rezolvarea fazei acute al infarctului miocardic, iar diagnosticul coagulopatiilor să fie efectuat complex, prin testare la factorul V Leiden, factorul VIII, proteina C și S, antitrombina, anticoagulantul lupic, și anticorpii antifosfolipidici. La fel este important de a obține o anamneză detaliată pentru determinarea posibilelor cauze protrombotice dobîndite.

Pe lîngă trombozele in-situ, foarte frecvent se asociază la MINOCA tromboemboliile coronariene, provenite din fluxul sistemic sau coronarian. S-a observat o prevalență a emboliilor coronariene de novo asociate MINOCA în 2,9%, cel mai des documentat fiind la pacienții cu fibrilație atrială [37]. Diagnosticul de embolie coronariană poate fi stabilit în urma criteriilor propuse de către Centrului Național cerebral și Cardiovascular din Japonia: majore - prezența embolului la angiografia coronariană fără depistarea unei

plăci aterosclerotice asociate, embolii concomitente în ≥ 2 vase coronariene, embolii sistemice concomitente; minore – prezența aterosclerozei coronariene cu stenoza sub 25%, depistarea sursei de embolizare, prezența unei patologii cu potențial trombembolic [39]. Tratamentul pacienților cu MINOCA cauzat de embolisme și tromboze coronariene este cauză-specific, necesitînd evaluări suplimentare care sunt de obicei costisitoare, în majoritatea cazurilor fiind recomandată o terapie anticoagulantă și/sau antiplachetară de durată.

Viitorul promite multe schimbări, studii și trialuri care vor ghida medicii în luarea deciziilor corecte de conduită și tratament cauză-specific, cu ameliorarea prognosticului și a calității vieții acestor pacienți. De altfel, în urma apariției troponinei înalt sensibile în laboratoarele de diagnostic vor apărea multe cazuri suspecte de MINOCA, confundîndu-se deseori cu INOCA (ischemia pe fondal de artere coronariene non-obstructive), aceasta din urmă ne implicînd necrotizarea cardiomiocitelor, dar asociindu-se cu simptome de angină pectorală și artere coronariene fără obstrucție. La fel, vor crește numărul cazurilor de SCA fără elevație cu imposibilitatea stabilirea unei cauze certe de creștere a troponinelor înalt-sensibile, din lipsa sau neputința evaluării prin tehnicile specifice costisitoare și indisponibile. Din acest motiv, se caută simplificarea schemei de lucru în stabilirea diagnosticului de MINOCA, prin cercetarea unor biomarkeri specifici sau a unui scor de probabilitate. Pe acest patern sînt publicate puține studii, unul din ele privind nivelurile crescute de renalază – o flavoproteină care se eliberează de rinichi și cord în cadrul ischemiei induse de catecolamine. Aceasta a fost depistată în cantități mai mari la pacienții cu disfuncție microvasculară acută [40]. Totuși, datele sunt insuficiente pentru a-l include ca biomarker în diagnosticul MINOCA, fiind necesare efectuarea multor studii suplimentare. La fel, a fost publicat recent un studiu de registru în care au fost evaluați 5695 pacienți cu STEMI și MINOCA, obținîndu-se un scor de diagnostic de probabilitate prin metoda modelului de regresie, utilizînd coeficienți de calcul pentru formarea unui model predictiv. Astfel, ar fi posibil de a efectua un diagnostic diferențial între pacienții cu infarct miocardic fără obstrucție coronariană și cei cu obstrucție coronariană din totalul pacienților prezentați cu sindrom coronarian acut cu elevația segmentului ST pe electrocardiogramă [41]. Pe lîngă toate etiologiile sus-specificate, în literatură mai sînt menționați ca posibil factori provocatori în MINOCA patologiiile inflamatorii și de sistem, bolile psihiatrice și dereglările psihoemoționale. În cadrul unor studii mici, acești pacienți au prezentat un prognostic mai

rău, prin creșterea mortalității și a reinternării de cauză cardiovasculară [42]. Pentru obținerea mai multor informații este necesar efectuarea studiilor randomizate și trialurilor clinice cu implicare unui număr impunător de pacienți cu MINOCA cu stabilirea factorilor nonclasici cauzali și pentru a găsi soluții de prevenție primară, secundară și de tratament.

Un alt moment care necesită atenție este absența unei codificări specifice infarctului miocardic fără afectare obstructivă coronariană în cadrul Clasificării Internaționale a Maladiilor (ICD-10), motiv pentru care prevalența și incidența veridică a MINOCA este subestimată. La fel, pentru că diagnosticarea patologiei provocatoare MINOCA necesită tehnici de diagnostic costisitoare, implimentarea unui cod specific în cadrul clasificării internaționale a maladiilor cu majorarea valorii DRG al cazului asigurat, ar putea liberaliza practica medicilor cu stabilirea unui diagnostic corect și complet.

Importanța identificării corecte a etiopatogeniei MINOCA cu aplicarea corespunzătoare a terapiei cauzal-specifice va duce la îmbunătățirea prognosticului și calității vieții la pacienții cu infarct miocardic fără obstrucția arterelor coronariene.

Bibliografie

- DeWood M. A. et al., "Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction," *N. Engl. J. Med.*, 1980, vol. 303, no. 16, pp. 897–902.
- Parikh J. A. et al., "Coronary arteriographic findings soon after non Q wave myocardial infarction," *Indian Heart J.*, 1989, vol. 41, no. 5, pp. 280–283.
- Agewall S. et al., "ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries," *Eur. Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 3, pp. 143–153.
- Thygesen K. et al., "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)," *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 20, pp. e618–e651.
- Gross H., Sternberg W. H., "Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries," *Arch. Intern. Med.*, 1939, vol. 64, no. 2, pp. 249–267.
- McCabe J. M. et al., "Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry," *Arch. Intern. Med.*, 2012, vol. 172, no. 11, pp. 864–871.
- Agewall S. et al., "Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries," *Atherosclerosis*, 2011, vol. 219, no. 1, pp. 10–14.
- Beltrame J. F., "Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA)," *J. Intern. Med.*, 2013, vol. 273, no. 2, pp. 182–185.
- Bugiardini R., Merz C. N. B., "Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy," *JAMA*, 2005, vol. 293, no. 4, pp. 477–484.
- Marzilli M., "Chronic ischemic heart disease," *Hear. Metab.*, 2009, no. 42, p. 3.
- Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G. M., "Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography." [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F., "Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries," *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 10, pp. 861–870.
- Pizzi C. et al., "Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis," *J. Am. Heart Assoc.*, 2016, vol. 5, no. 12.
- Gehrie E. R. et al., "Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative," *Am. Heart J.*, 2009, vol. 158, no. 4, pp. 688–694.
- Smilowitz N. R. et al., "Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines)," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2017, vol. 10, no. 12.
- Patel M. R. et al., "Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative," *Am. Heart J.*, 2006, vol. 152, no. 4, pp. 641–647.
- Planer D. et al., "Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 285–293.
- Nordenskjöld A. M., Baron T., Eggers K. M., Jernberg T., Lindahl B., "Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease," *Int. J. Cardiol.*, vol. 261, pp. 18–23, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.03.056.
- "Start - SWEDHEART." <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/>.
- Scalone G., Niccoli G., Crea F., "Editor's Choice-Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update," *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 54–62.
- Jia H. et al., "In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, vol. 62, no. 19, pp. 1748–1758.
- Tamis-Holland J. E. et al., "Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction

on in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association," *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 18, pp. E891–E908.

23. Reynolds H. R. et al., "Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease," *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 13, pp. 1414–1425.

24. Ouldzein H. et al., "Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound," *Ann. Cardiol. Angiol. (Paris)*, 2012, vol. 61, no. 1, pp. 20–26.

25. Niccoli G., Scalone G., Crea F., "Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management," *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 8, pp. 475–481.

26. Montone R. A. et al., "Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests," *Eur. Heart J.*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 91–98.

27. Pristipino C. et al., "Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction," *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 10, pp. 1102–1108.

28. Lanza G. A. et al., "Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina," *Int. J. Cardiol.*, 2007, vol. 118, no. 1, pp. 41–47.

29. J. Saw et al., "Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 87, no. 2, pp. E54–E61, Feb. 2016, doi: 10.1002/CCD.26022.

30. Saw J. et al., "Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, vol. 70, no. 9, pp. 1148–1158.

31. Havakuk O., Golland S., Mehra A., Elkayam U., "Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2017, vol. 10, no. 3.

32. Saw J. et al., "Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 645–655.

33. Saw J., Aymong E., Mancini G. B. J., Sedlak T., Starovoytov A., Ricci D., "Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women," *Can. J. Cardiol.*, 2014, vol. 30, no. 7, pp. 814–819.

34. Tweet M. S. et al., "Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection," *Circulation*, 2012, vol. 126, no. 5, pp. 579–588.

35. Mohri M. et al., "Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm," *Lancet (London, England)*, 1998, vol. 351, no. 9110, pp. 1165–1169.

36. Ong P. et al., "International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina," *Int. J. Cardiol.*, 2018, vol. 250, pp. 16–20.

37. Vidal-Perez R. et al., "Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions," *World J. Cardiol.*, 2019, vol. 11, no. 12, pp. 305–315.

38. Masumoto A., Mohri M., Takeshita A., "Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm," *Int. J. Cardiol.*, 2001, vol. 81, no. 2–3, pp. 151–156.

39. Shibata T. et al., "Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism," *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 4, pp. 241–250.

40. Safdar B. et al., "Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction - A possible biomarker for ischemia," *Int. J. Cardiol.*, 2019, vol. 279, pp. 155–161.

41. Jędrychowska M. et al., "ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Score derivation for prediction based on a large national registry," *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 8.

42. Espinosa Pascual M. J. et al., "P882Predictors of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)," *Eur. Heart J.*, 2019, vol. 40, no. Supplement_1.

CZU: [616-008.9-056.52+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.24>

INHIBITORII LIPAZEI INTESTINALE ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI METABOLIC LA COPII

^{1,2} MĂTRĂGUNĂ Nelea, dr. hab. în şt. med., conf. cercetător³ TUREA Tatiana, rezidentă¹ IMSP Institutul de Cardiologie² IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”³ Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”e-mail: nellymatraguna@gmail.com

Rezumat

Obezitatea şi excesul ponderal în rândul copiilor şi adolescenţilor sunt acceptate la nivelul mondial ca o tulburare cronică multifactorială, cu o creştere semnificativă a prevalenţei anuale. Obezitatea abdominală în asociere cu alţi factori de risc metabolici cum sunt hipertensiune arterială, nivelul crescut al colesterolului şi trigliceridelor, precum şi scăderea nivelului de colesterol HDL se grupează în sindrom definit „sindromul Reaven” ori „sindromul metabolic”. Sindromul metabolic (SM) frecvent se asociază cu apariţia riscului cardiovascular şi diabetogen la copii şi totodată cu afectarea hepatică. Strategiile actuale abordate pentru tratamentul obezităţii şi sindromului metabolic la copii includ nutriţie adecvată, combaterea sedentarismului, terapia medicamentoasă, care sunt utilizate singure, sau în asociere. Aceste măsuri sunt întreprinse cu scopul de reducere a greutăţii excesive, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale şi insulinoresistenţei la copii şi adolescenţi. Acest articol face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.33.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, orlistat, obezitate, tratament, copii, adolescenţi

Summary. Intestinal lipase inhibitors in the treatment of metabolic syndrome in children.

Obesity and overweight among children and adolescents are accepted worldwide as a chronic multifactorial disorder, with a significant increase in annual prevalence. Abdominal obesity in association with other metabolic risk factors such as hypertension, high cholesterol and triglycerides, as well as low HDL cholesterol are grouped into a syndrome defined as „Reaven syndrome” or „metabolic syndrome”. MetS is often associated with cardiovascular and diabetic risk in children and also with liver damage. Current strategies addressed for the treatment of obesity and metabolic syndrome in children include adequate nutrition, combating sedentary lifestyle, drug therapy, which are used alone, or in combination. These measures are taken to reduce overweight, dyslipidemia, high blood pressure and insulin resistance in children and adolescents.

Key words: metabolic syndrome, orlistat, obesity, treatment, children, adolescents.

Резюме. Ингибитор кишечной липазы в лечении метаболического синдрома у детей.

Ожирение и избыточный вес среди детей и подростков признаны во всем мире как хроническое многофакторное заболевание со значительным увеличением ежегодной распространенности. Абдоминальное ожирение в сочетании с другими факторами метаболического риска, такими как повышенное артериальное давление, высокий уровень холестерина и триглицеридов в крови и низкий уровень холестерина ЛПВП, сгруппированы в синдром, определяемый как «синдром Ривена» или «метаболический синдром». MetS часто ассоциируется с сердечно-сосудистым и диабетическим риском у детей, а также с повреждением печени. Современные стратегии, направленные на лечение абдоминального ожирения и метаболического синдрома у детей, включают адекватное питание, борьбу с малоподвижным образом жизни, лекарственную терапию, которая применяются отдельно или в комбинации. Эти меры предпринимаются для снижения избыточного веса, дислипидемии, высокого артериального давления и инсулинорезистентности у детей и подростков.

Ключевые слова: метаболический синдром, орлистат, ожирение, лечение, дети.

Introducere.

Conform ultimilor date din literatura de specialitate excesul de greutate şi obezitatea în rândul copiilor şi adolescenţilor au devenit probleme majore de sănătate publică, deoarece incidenţele au crescut substanţial în Europa şi în întreaga lume în ultimele decenii. Obezitatea abdominală este adesea asociată cu alte anomalii metabolice, inclusiv insulinoresistenţă, hipertensiune arterială, nivelul crescut al colesterolu-

lui şi trigliceridelor, precum şi scăderea nivelului de colesterol HDL. Grupul acestor elemente este definit de către Reaven în anul 1988 ca „sindromul Reaven” ori „sindromul metabolic” (SM) [3].

Sindromul metabolic îşi ea originea în anul 1920, când medicul suedez Kylin a demonstrat asocierea valorilor crescute a tensiunii arteriale, hiperglicemiei şi a gutei. Mai târziu, în anul 1947, Vague a descoperit că obezitatea viscerală a fost în mod obişnuit aso-

ciată cu anomalii metabolice care sunt prezente în boli cardiovasculare și diabet zaharat de tip 2 [14]. Cu aproape 20 de ani mai târziu Avogaro și Crepaldi au descris din nou un sindrom care cuprinde hipertensiune, hiperglicemie și obezitate. Această lucrare a fost prezentată la reuniunea anuală a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului în anul 1965. Mai târziu în anul 1988 la Conferința Banting Reaven a descris „un grup de factori de risc pentru diabet și boli cardiovasculare” și l-a numit „sindromul X”.

Formularea a sindromului X ori „sindromului metabolic” de către Reaven a descris mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării rezistenței la insulină și efectele hiperinsulinemiei asupra metabolismului glucozei și lipidelor, a tensiunii arteriale și a riscului de boală cardiovasculară [2]. Luând în considerație absența unui consens comun cu privire la definiția sindromului metabolic, lipsa de claritate cu privire la valoarea predictivă a SM în populațiile pediatrice, intervenție timpurie și tratamentul acestui sindrom la copii sunt pe primul plan [23].

Tratamentul sindromului metabolic la copii și adolescenți include intervenții comportamentale timpurii, nutriție adecvată și activitate fizică, consilierea psihologică și, dacă este necesar, tratamente farmacologice care au ca scop de a reduce greutatea excesivă și apariția riscului cardiometabolic [1]. Academia Americană de Pediatrie (AAP) evidențiază importanța tratamentului personalizat al fiecărui factor de risc, independent de definiția SM, cu scopul final de a reduce riscul cardiometabolic [2]. La momentul actual farmacoterapia obezității și excesului ponderal la copii este limitată. Mai mult ca atât, medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul sindromului metabolic includ inhibitori periferici ai lipazei și supresoare ale apetitului central [5].

Unele studii clinice au demonstrat ca există dovezi slabe cu privire la siguranța și eficacitatea agenților farmacologici care contribuie la reducerea greutății la copii și adolescenți, în special pe termen lung. În prezent, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) propune doar preparatul Orlistat pentru scăderea în greutate la adolescenții cu vârstă peste 12 ani [1]. Dar în paralel există și alte medicamente utilizate la populația adultă pentru tratamentul obezității și elementelor esențiale ale sindromului metabolic și care au fost studiate și la populația pediatrică. Studiile au inclus analiza efectelor terapeutice ale următoarelor medicamente: sibutramină, orlistat, metformină, octreotid și altele.

Agentul farmacologic metformin a fost studiat pentru tratamentul obezității abdominale pediatrice, dar la momentul actual are doar aprobarea FDA pentru conduita diabetului zaharat de tip 2 la persoanele

bolnave mai mult de 10 ani [17]. Astfel, acest preparat este stabilit ca o terapie de primă linie pentru tratamentul DZ, deoarece vizează rezistența la insulină și hiperinsulinemia și realizează obiectivele tratamentului: un control glicemic bun și o descreștere semnificativă a riscului cardiometabolic [16].

Un studiu clinic pilot dublu-orb, controlat cu placebo, realizat de J. Bassols și colab. publicat în anul 2019 a fost efectuat pe 18 copii prepubertali și pubertali timpurii (stadiul Tanner I-II) cu obezitate abdominală și markeri de risc cardiometabolic, care au întrunit criteriile ale sindromului metabolic. Rezultatele obținute de autori au remarcat reducerea indicelui de masă corporală (IMC) și a indicelui de rezistență la insulină la acești copii și demonstrează eficacitatea metforminei ca preparat posibil utilizat la copii și adolescenți cu sindromul metabolic [16].

Beneficiile inhibitorilor de lipază intestinală față de alți agenți farmacologici cu acțiunea periferică, în crearea noilor medicamente, se bazează pe faptul că nu pătrund în vasele sangvine sau în sistemul nervos și nu exercită niciun efect asupra echilibrului și circulației mineralelor în organismul uman. Prin urmare, inhibitorii lipazei intestinale s-au dovedit a fi relativ siguri și eficace în tratamentul sindromului metabolic la copii [5].

Orlistat este primul și unicul agent anti-obeziitate aprobat în Statele Unite și pe întreg teritoriul UE care își exercită efectele farmacoterapeutice complete în tractul gastro-intestinal și nu alterează în primul rând funcțiile neurotransmițătorilor sistemului nervos central [13]. Prin acțiunea sa de inhibare a lipazelor gastrice și pancreatice din lumenul tractului gastro-intestinal, preparatul previne absorbția aproximativ 1/3 a grăsimilor provenite din calorii consumate [13]. În cazul în care acesta este combinat cu dieta hipocalorică și modificarea comportamentului psiho-emoțional, are ca rezultat o pierdere semnificativ mai valoroasă în greutate decât placebo și induce ameliorări modeste ale profilului lipidic, al valorilor glucozei și tensiunii arteriale [13, 24].

Inhibitorul periferic a lipazei pancreatice a fost descoperit și izolat primar în anul 1981 din bulionul fermentat al bacteriei *Streptomyces toxytricini* și este intitulat lipstatin [4]. Reprezintă în structura sa un element selectiv și puternic inhibitor cu acțiunea ireversibilă asupra lipazelor gastrice și pancreatice umane. În anul 1983 Hoffmann-La Roche a dezvoltat un compus semisintetic mai simplu și stabil decât lipstatinul - tetrahidrolipstatin, recunoscut sub denumirea de orlistat, care este un saturat derivat produs prin metoda de hidrogenare. [7].

Lipstatin, primul inhibitor al lipazei, care rezultă dintr-o sursă naturală. Conține în structura sa

chimică un inel β -propiolactonă, care are un liniar 2,3-trans-disubstituit alchil, lanțuri situate la situsul α - (C6) și β (C13) al compusului. Include aminoacizi N-formil-L-leucinici conectați la lanțul β -alchil prin legătură ester (Fig. 1) [7].

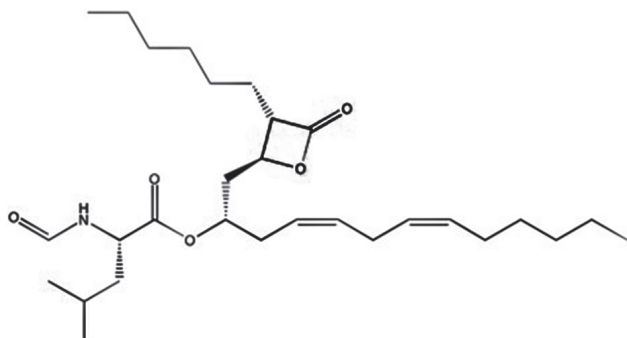


Figura 1. Structura lipstatinei cu B-lactonă marcată cu roșu pentru a arăta structura comună în diferite compuși; BioChemDraw; 29-09-2016; ASNI.

Orlistat (tetrahidrolipstatin) este un element semisintetic, cu structura chimică similară cu lipstatinul, diferența constituie doar prin saturația lanțului β -alchilic, unde tetrahidrolipstatin este saturat în timp ce lipstatinul are două legături duble în lanțul lateral (Fig 2).

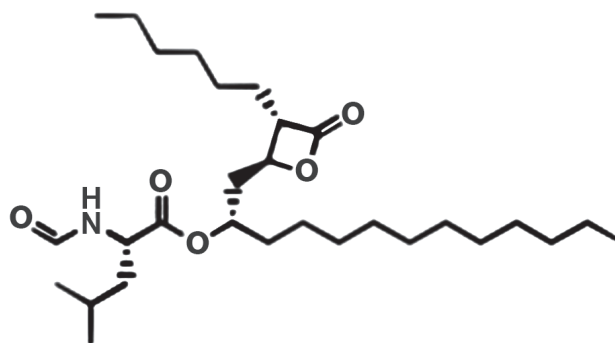


Figura 2. Structura orlistatului cu B-lactonă marcată cu roșu pentru a arăta structura comună a diferitelor compuși; BioChemDraw; 29-09-2016; ASNI.

Lipaza se cunoaște ca o enzimă care descompune trigliceridele (TG) în acizii grași liberi și glicerol. Natural ele sunt prezente în secrețiile pancreatice umane și răspund de digestia grăsimilor [6]. În mod obișnuit există tipuri diferite de lipaze: lipazele hepatice - ficat, lipazele sensibile hormonal sensibile - în adipocite, lipoproteinele lipazice se regăsesc pe suprafața endotelială vasculară, iar lipaza pancreatică se află în lumenul intestinului subțire, toate realizând funcții individuale [6].

Pe parcursul digestiei grăsimilor, lipaze secrete de pancreas în tractul gastrointestinal hidrolizează

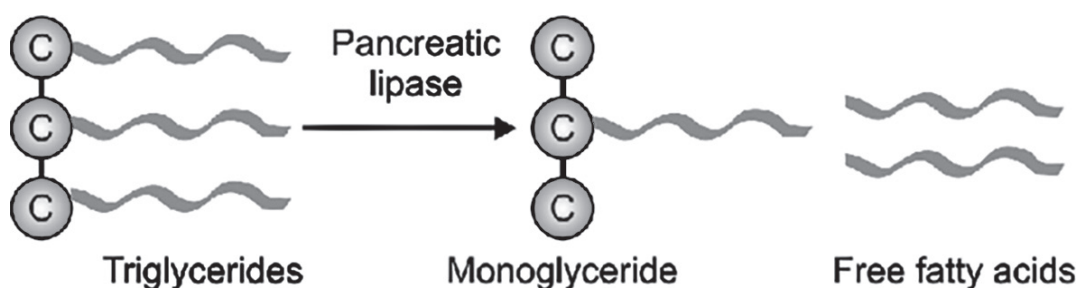


Figura 3. Reprezentare schematică a acțiunii lipazei pancreatice [26].

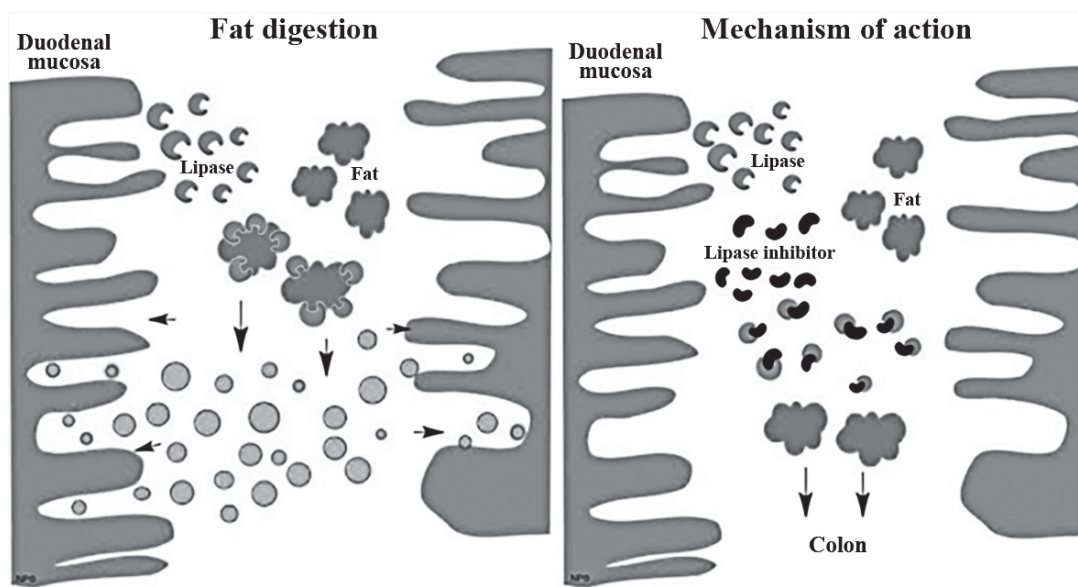


Figura 4. Mecanismul de acțiune al lipazei și inhibitorului de lipază în digestia grăsimilor; Cu BioChemDraw; ASNI; 29-09-2016.

grăsimi (trigliceride) în molecule mai mici (acizi grași liberi și monogliceride) care se reabsoarb la nivelul mucoasei duodenale (Fig 3). În cadrul acestui proces inhibitorii lipazei intestinale se leagă de lipaze și ca rezultat se dezactivează enzima. Ca rezultat survine excreția grăsimii nedigerate cu masele fecale [8].

Inhibitorii lipazei intestinale lipstatin și orlistat acționează local în lumenul tactului intestinal (Fig 4). Aceste două substanțe acționează prin formarea unei legături covalente cu locul serin hidroxil în locul activ pe lipazele pancreatice și gastrice după ce se formează un complex chimic stabil. În rezultat se produce o schimbare conformațională a enzimei care condiționează expunerea sitului activ catalitic [22]. În momentul în care locul activ a enzimei este expus, gruparea hidroxil de pe reziduul de serină este acilată. Ca urmare se produce inactivarea ireversibilă a enzimei. Lipaza inactivă este incapabilă să hidrolizeze grăsimile consumate în acizi grași absorbabili și monogliceride [18].

Inhibarea lipazei indusă de orlistat reduce absorbția sistemică a grăsimilor din dietă, contribuind astfel la deficitul caloric. Agentul farmacologic dat nu pare să acționeze asupra altor enzime pancreatice, cum ar fi fosfolipaza A 2, amilaza sau tripsină [5].

Cele mai recente cercetări arată că inhibitorii lipazei intestinale nu afectează apetitul și secreția incretinei, dar scade absorbția de către organism a anumitor nutrienți lipidici, ceea ce afectează absorbția vitaminelor liposolubile, cum ar fi A, D și E. Orlistat prin acțiunea sa, de asemenea, afectează metabolismul acizilor grași esențiali, cum ar fi acidul arahidonic (ARA), acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA) [5].

Alqahtani și colab. au constatat că orlistat este capabil să reducă absorbția colesterolului prin inhibarea proteinei de transport Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) ca un alt mecanism de acțiune a preparatului. În publicațiile recente, s-a constatat că orlistat inhibă acidul gras sintază (FAS) care joacă un rol central în metabolismul lipidic ca enzimă cheie în formarea acizilor grași cu lanț lung și care este specific dereglat în celule tumorale [10, 22]. Conform structurii cristaline a complexului FAS (Fig. 5), orlistat poate fi un substrat al domeniului tioesterazei alcătuit din două subdomenii. Mai mult, ca aceasta inhibarea FAS de către preparatul orlistat poate induce declanșarea stresului reticulului endoplasmatic și inhibarea creșterii masei tumorale celulare, faptul care contribuie la folosirea acestui preparat în viitor ca preparat anticancerogen. Realizând mai multe acțiuni terapeutice benefice inhibitorii lipazei intestinale s-au dovedit a fi agenți farmacologici siguri, dar în același timp efectele secundare survenite pot fi clasificate ca cele grave și minore.

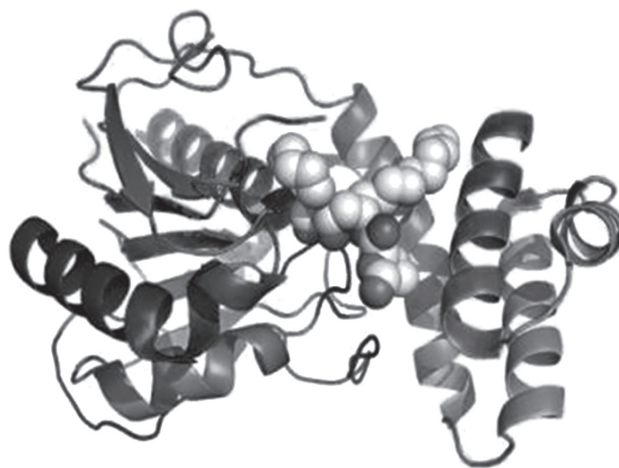


Figura 5. Structura cristalină a sintetazei acizilor grași umani (culoarea curcubeului, N-terminal = albastru, C-terminal = roșu) inhibată de orlistat (model de umplere a spațiului; carbon = gri, oxigen = roșu, azot = albastru [10].

Între anul 1999 - 2008, s-au raportat la FDA Adverse Event Reporting System 32 de cazuri de leziuni hepatice grave, inclusiv 6 cazuri de insuficiență hepatică, la pacienții maturi care au utilizat orlistat în tratamentul sindromului metabolic. 30 din cele 32 de cazuri au avut loc în afara Statelor Unite. Cele mai frecvent raportate efectele adverse descrise în cele 32 de cazuri de leziuni hepatice grave au fost icterul tegumentar, slăbiciunea generală și durerea abdominală. Spitalizarea a fost raportată în 27 din cele 32 de cazuri [11, 21].

Principalele efecte secundare adverse apar în tractul gastro-intestinal, care survin adesea la începutul tratamentului, iar intensitatea reacțiilor adverse tinde să scadă odată cu continuarea tratamentului [5].

De asemenea, s-a dovedit că orlistat nu afectează absorbția și farmacocinetica altor medicamente utilizate de către pacienți cu sindromul metabolic. Tot odată, markerii esențiali ai metabolismului calciului, hormonul paratiroidian nu vor suferi o schimbare în timpul tratamentului cu orlistat [10].

Efecte secundare gastrointestinale: efectele adverse asociate cu mecanismul de acțiune a orlistatului sunt datorate creșterii cantității de grăsimii nedigerate din masele fecale; includ scaun gras (14% dintre pacienți) și incontinență fecală (4% dintre pacienți) [12]. Scaune uleioase și flatulența pot fi, de asemenea, reduse prin reducerea conținutului de grăsimi din dietă consumată la aproximativ 15 grame pe masa corporală [10].

Absorbția nutrienților și a medicamentelor: orlistat în cursul tratamentului poate interfera cu absorbția unor medicamente, în special warfarină, tiroxină și anticonvulsivante. Afectează, de asemenea, absorbția de către organism a anumitor vitamine liposolubile (A, D și E). Efectul este cel mai remarcant cu vitaminele D și E și β -caroten. Nici absorbția vitaminei A, sau concentra-

Tabelul 1

Studii incluse în revizuirea sistematică pentru farmacoterapia pe termen lung a obezității la adulți folosind preparatul Orlistat [15].

Sursă (locație)	Participanți Caracteristici clinice	Randomizat		Dozaj/mg		Mod de viață, Intervenție, Program
		Prepa- rat	Placebo	Preparat	Placebo	
Hollander et al, 1995 (United States)	49% femei, IMC 28-40	163	159	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 500 kcal / zi
Sjostrom et al, 1998 (Europe)	83% femei, IMC 28-47	345	343	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi
Davidson et al, 1999 (United States)	84% femei, IMC 30-43	668	224	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 500-900 kcal / zi, modificarea comportamentului cu exerciții fizice, consiliere psihologica
Finer et al, 2000 (United Kingdom)	88% femei, IMC 30-43	114	114	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi
Hauptman et al, 2000 (United States)	78% femei, IMC 30-44	60 mg, 213 120 mg, 210	212	60 mg, 3×	3×	Menținerea 1200-1500 kcal / zi, exerciții fizice, jurnal alimentar, videoclip educativ
Lindgarde, 2000 (Sweden)	64% femei, IMC 28-38	190	186	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi, exerciții
Rossner et al, 2000 (Europe)	82% femei, IMC 28-43	60 mg, 242 120 mg, 244	243	60 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, alimentația, jurnal dietetic, consiliere de dietetician
Broom et al, 2002 (United Kingdom)	78% femei, IMC ≥28,	265	266	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi, jurnal alimentar
Hanefeld and Sachse, 2002 (Germany)	51% femei, IMC ≥28	195	188	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, alimentatia, jurnal dietetic
Miles et al, 2002 (Canada; United States)	48% femei, IMC 28-43	255	261	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, exerciții, consiliere psihologica
Krempf et al, 2003 (France)	86% femei, IMC ≥28	346	350	120 mg, 3×	3×	20% reducere de aport caloric, jurnal dietetic
Torgerson et al, 2004 (Sweden)	55% femei, în vârstă 30-60 ani, IMC ≥30,	1650	1655	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 800 kcal / zi, stil de viață sănătos, intervenție psihologica
Berne, 2005 (Sweden)	45% femei, în vârstă 30-75 ani, IMC 28-40	111	109	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, dietă, consiliere psihologica, educație
Swinburn et al, 2005 (Australia and New Zealand)	57% femei, în vârstă 40-70 ani, IMC 30-50	170	169	120 mg, 3×	3×	Dieta cu conținut redus de grăsimi și consiliere exercițială
Derosa et al, 2012 (Italy)	49% femei, IMC ≥30	126	128	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi,

Tabelul 2

Studii clinice a preparatului orlistat la copii si adolescenți [19].

Denumirea	Studiu	Participanți
McDuffie et al	Deschis, pilot	20 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, 50% fete, IMC -95 percentilă plus prezența >1 comorbiditate
Norgren et al	Deschis, pilot	11 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 8-12 ani, 64% fete, IMC >4 norme
Ozkan et al	Randomizat, deschis, controlat	42 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, 67% fete
Chanoine et al	Randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo	539 adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, 66% fete
Maahs et al	Randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo	40 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 14-18 ani, 67% fete

țiile serice de retinol nu par a fi afectate în mod semnificativ după tratamentul pe termen lung. Tot odată, deși valorile vitaminei K1 nu au fost cercetate în timpul studiilor clinice, modificări semnificative ale timpului de protrombină la subiecții tratați cu orlistat nu au fost observate [13].

Afectarea ficatului: în literatura de specialitate în anul 2001 au fost raportate cazuri sporadice de potențială toxicitate hepatică a orlistatului. În 2012, o recentă revizuire a Agenției Europene pentru Medicamente a raportat 21 de cazuri la populația matură de leziuni hepatice severe la nivel mondial care au fost asociate cu utilizarea orlistatului între anii 2007 și 2011[13, 21].

Începând cu anul descoperirii Orlistatului și până în prezent s-au desfășurat numeroase studii clinice care vizează cât populația adultă atât și populația pediatrică. În August 2015 Susan Z. Yanovski, Jack A. Yanovski în lucrarea sa au revizuit în mod sistematic literatura contemporană despre utilizarea pe termen lung a medicamentelor aprobate în prezent de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Uniunii Europene pentru tratamentul obezității la adulți. Studiile redescoperite și analizate de către autorii au fost grupate în tabelul 1 [15].

Analizând studiile clinice relatate în Tabelul 1 autorii au ajuns la concluzie că procentul de participanți din grupul de tratament care au obținut o scădere în greutate semnificativă clinic (5%) la 1 an a variat de la 35% la 73%, iar proporția celor care au pierdut 10% a variat de la 14% la 41%, cu o scădere în greutatea corporală de cel puțin 5% și la cel puțin 10% la 1 an semnificativ mai mare în grupul de tratament decât în grupul care a primit placebo [15].

Cele mai numeroase studii clinice regăsite pe rețele de PubMed care vizează folosirea preparatului orlistat ca tratament sindromului metabolic la copii s-au desfășurat în SUA. Primul studiu clinic a vizat 20 de adolescenți obezi (vârsta medie, $14,6 \pm 2,0$ ani;

IMC inițial mediu, $44,1 \pm 12,6$ kg / m²). Folosirea orlistatului a fost zilnică timp de 3 și 6 luni. Toți pacienții în anamnezic au asociat una dintre următoarele comorbidități: tensiunea arterială ridicată, diabet de tip 2 sau intoleranță la glucoză, steatoză hepatică [19]. În rezultat au fost relatate pierderi semnificative ale greutății corporale ($4,4 \pm 4,6$ kg; p, 0,001) și IMC ($1,9 \pm 2,5$ kg / m² ; p, 0,002) după 3 luni de tratament cu orlistat [19].

O serie de studii au evaluat eficacitatea utilizării și efectele benefice ale orlistatului la copii și adolescenți (Tabelul 2).

Chanoine și colab. au efectuat studiu randomizat, dublu-orb, pe durata de 54 de săptămâni (august 2000-octombrie 2002), care a inclus 539 de adolescenți cu obezitate cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani; pe teritoriu de 32 centre din Statele Unite și Canada [20]. În concluzii autorii au constatat o scădere a IMC în grupa de tratament care a survenit până la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu orlistat, în comparație cu grupa placebo. La sfârșitul studiului, IMC a scăzut cu 0,55 în grupa de tratament, dar a crescut cu 0,31 în grupa placebo (P = .001) [20].

Reieșind din datele obținute din studiile efectuate pe populația pediatrică se sugerează că preparatul orlistat este un adjuvant medicamentos sigur și eficient la nutriție sănătoasă și modificări comportamentale în tratamentul obezității și sindromului metabolic pacienților >8 ani [19].

Concluzii

În urma analizării literaturii contemporane care vizează istoricul descoperirii, structura chimică, mecanismul de acțiune, efectele terapeutice și secundare ale inhibitorilor lipazei intestinale s-au constatat beneficiile acestor substanțe în tratamentul obezității abdominale și altor elemente ale sindromului metabolic la copii în asociere cu nutriție adecvată, schimbarea comportamentală și consilierea psihologică. Numeroase studii clinice mai mult acoperă populația

adultă, cea pediatrică fiind cercetată mai puțin, dar totodată studiile clinice efectuate pe copii și adolescenți vin cu rezultatele pozitive semnificative ceea ce îndeamnă pe cercetătorii clinici să continue studiile în domeniul dat.

Bibliografia

1. Elena Fornari, Claudio Maffeis. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. Front. Endocrinol., 2019;10:702
2. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Nutrition Committee Endocrinology Section Obesity Section. *Metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to the group of cardiometabolic risk factors*. Pediatrics., 2017;140: e20171603. doi: 10.1542 / peds.2017-1603
3. Francesco Chiarelli, Angelika Mohn: *Early diagnosis of metabolic syndrome in children*, Published Online August 24, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30043-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30043-3)
4. Anne Ballinger. *Orlistat in the treatment of obesity*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2000;1(4): 841-847
5. Tian-TianLiu, Xiao-TianLiu, Qing-XiChenYanShi: *Lipase Inhibitors for Obesity: A Review*. Biomed Pharmacother. 2020;128:110314
6. Yasaman Pirahanchi, Sandeep Sharma. *Biochemistry, lipase*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537040/>
7. Bai T. et al., *Operon for lipstatin biosynthesis, beta-lactone inhibitor of human pancreatic lipase*. Applied and Environmental Microbiology, 2014; 80 (24): 7473-7483.
8. *Summary of product characteristics. Xenical*. European Medicines Agency. October 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical>
9. CS Elangbam. *Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety issues*. <https://doi.org/10.1354/vp.46-1-10>; 2009.
10. Xiguang Qi, Sun Yat-sen. *Review of the Clinical Effect of Orlistat*. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 301 (2018) 012063.
11. *Early communication on an ongoing safety review of Orlistat (marketed as Alli and Xenical)* <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>
12. Wilding J. *Orlistat: should we worry about liver inflammation?* BMJ, 2013;346:f2777
13. Amy M. Heck, Jack A. Yanovski, Karim Anton Calis. *Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity*. Pharmacotherapy, 2000;20(3):270-9
14. Jaspinder Kaur. *A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome*. Cardiology Research and Practice. Cardiol Res Pract . 2014;2014:943162.
15. Susan Z. Yanovski, Jack A. Yanovski. *Long-term Drug Treatment for Obesity A Systematic and Clinical Review*. JAMA The Journal of the American Medical Association, 2014;1;311(1):74-86
16. Davies MJ., D'Alessio DA., Fradkin J. et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes care. 2018; 41 (12): 2669-2701.
17. Sneha Baxi Srivastava. *Is there a prescription to treat pediatric obesity?* 2019. American Lifestyle of Medicine, 2019; 14(1):36-39
18. A.K. Al-Suwailem, A.S. Al-Tamimi, M.A. Al-Omar and M.S. Al-Suhbani. *Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug*. Journal of Applied Sciences Research, 2006; 2(4): 205-208
19. Kelly L. Matson, PharmD1 and Renee M. Fallon. *Treatment of Obesity in Children and Adolescents*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2012; 17 (1): 45-57.
20. Jean-Pierre Chanoine, Sarah Hampl, Craig Jensen, Mark Boldrin, Jonathan Hauptman. *Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. A Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2005; 293:232.
21. Khera R., Murad MH., Chandar AK., Dulai PS., Wang Z., Prokop LJ. et al. *Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis*. Jama. 2016;315(22):2424-34.
22. Gadde KM., Pritham Raj Y. *Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice*. Current diabetes reports. 2017;17(5):34.
23. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F. et al; Grupul de consens IDF. *Sindromul metabolic la copii și adolescenți - un raport de consens IDF*. Diabet Pediatr. 2007; 8(5):299-306
24. Wittcopp C., Conroy R. *Metabolic syndrome in children and adolescents*. Pediatr Rev. 2016;37(5):193-202.
25. Al-Hamad D, Raman V. *Metabolic syndrome in children and adolescents*. Transl Pediatr. 2017;6(4):397-407.
26. Mhatre SV., Bhagit AA., Yadav RP. *Pancreatic Lipase Inhibitor from Food Plant: Potential Molecule for Development of Safe Anti-obesity Drug*. MGM J Med Sci 2016;3(1):34-41.

CZU: [616-008.9-056.52+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.25>

PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI METABOLIC LA COPII

COJOCARI Svetlana, dr. în șt. med., cercet. șt., coordonator

MĂTRĂGUNĂ Nelea, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat

Prevalența sindromului metabolic la copii este în creștere, în paralel cu tendințele în creștere ale ratelor de obezitate. Diferitele definiții ale acestui sindrom au împiedicat dezvoltarea unui consens pentru criteriile de diagnostic la populația pediatrică, în timp ce patogeniza sindromului metabolic nu este complet înțeleasă. Totodată, screeningul precoce și tratamentul componentelor unice, care contribuie la dezvoltarea sindromului metabolic, au un rol pivot în reducerea riscului cardiometabolic. În această revizuire, sintetizăm progresele recente în definirea, patofiziologia, intervențiile de prevenire și tratament a sindromului metabolic la copil.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, copii, adipokine, insulinorezistență.

Summary. Particularities of metabolic syndrome in children.

The prevalence of metabolic syndrome in children is increasing, in parallel with the growing trends in obesity rates. The different definitions of this syndrome have prevented the development of a consensus for diagnostic criteria in the pediatric population, while the pathogenesis of metabolic syndrome is not fully understood. At the same time, early screening and treatment of unique components, which contribute to the development of metabolic syndrome, have a pivotal role in reducing cardiometabolic risk. In this review, we summarize recent advances in the definition, pathophysiology, interventions for the prevention and treatment of metabolic syndrome in children.

Key words: metabolic syndrome, children, adipokines, insulin resistance.

Резюме. Особенности метаболического синдрома у детей.

Распространенность метаболического синдрома у детей увеличивается параллельно с тенденцией роста ожирения у детей. Разнообразные определения этого синдрома помешали выработке единого консенсуса в отношении диагностических критериев в педиатрической популяции, в то время как патогенез метаболического синдрома до конца не изучен. Ранний скрининг и лечение компонентов данного синдрома, которые способствуют его развитию, играют ключевую роль в снижении кардиометаболического риска. В данной статье обобщаются последние достижения в определении, патофизиологии, профилактике и лечении метаболического синдрома у детей.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, адипокины, инсулинорезистентность.

Introducere

Creșterea pandemiei de obezitate pediatrică, în ultimii ani, a potențat necesitatea gestionării obezității, hipertensiunii arteriale și a anomaliilor lipidice la copii [1-10]. Cercetarile efectuate demonstrează că acești factori de risc traversează de la copilărie la vârsta adultă și predispun la boli cardiovasculare aterosclerotice premature [17-19]. Copilăria oferă o oportunitatea unică de a preveni bolile cardiovasculare aterosclerotice prin modificarea stilului de viață și apoi inițierea terapiei farmacologice sau chirurgicale, după caz [24,43]. În acest articol rezumăm noile perspective în definirea, patogeniza și managementul sindromului metabolic la copii. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.33.

Definiție și diagnostic clinic

Termenul de „*sindromul metabolic*” a fost utilizat pe scară largă încă din anii 90. În 1923, Kylin a

raportat pentru prima dată o relație între hipertensiunea arterială, hiperglicemie și gută la pacienții adulți. În 1978, Phillips a constatat o coexistență a alterării metabolismului glucozei cu hiperinsulinemia, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, crescând astfel riscul de a dezvolta boli cardiovasculare. În 1980, Albrink a raportat o relație între obezitate, hipertrigliceridemie și hipertensiune arterială. În 1988, Reaven a folosit termenul de „*sindromul X*”, pentru a descrie relația potențială dintre rezistența la insulină, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2 și bolile cardiovasculare. După Reaven rezistența la insulină este trăsătura fiziopatologică centrală. Timp de câteva decenii și alți termeni, cum ar fi „*cvarțetel mortal*” și „*sindromul de rezistență la insulină*”, au fost utilizate în mare parte în literatura de specialitate pentru a descrie gruparea factorilor de risc cardiovasculari și metabolici, însă termenul de „*sindromul metabolic*” este cel mai utilizat [1].

Tabelul 1

Definiții ale sindromului metabolic pediatric

Definiții	Adipozitate în exces	Tensiunea arterială	Lipidele din sânge	Glicemia / insulina
Cook și colab.	CA $\geq$ 90 th	TAS sau TAD $\geq$ 90 th	Trigliceride $\geq$ 1,24 mmol/l (110 mg dl) sau HDL colesterol $\geq$ 1,03 mmol/l ⁻¹ (40 mg dl ⁻¹)	Glicemia bazală $\geq$ 6,11 mmol/l (110 mg dl)
Viner și colab.	IMC $\geq$ 95 th	TAS $\geq$ 95 th	Trigliceride $\geq$ 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 0,91 mmol/l (35 mg dl) sau colesterol total ridicat $\geq$ 95 th	Hiperinsulinemie $\geq$ 104,2 pmol/l (15 mU/l) sau glicemia bazală $\geq$ 6,11 mmol/l (110 mg dl)
IDF	CA $\geq$ 90 th	TAS $\geq$ 17,3 kPa (130 mm Hg) sau TAD $\geq$ 11,3 kPa (85 mm Hg)	Trigliceride $\geq$ 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 1,03 mmol/l (40 mg dl)	Glicemia bazală $\geq$ 5,55 mmol/l (100 mg dl)
IDEFICS	CA $\geq$ 90 th	TAS $\geq$ 90 th sau TAD $\geq$ 90 th	Trigliceride $\geq$ 90 th sau HDL colesterol $\leq$ 10 th	HOMA-rezistență la insulină $\geq$ 90 sau glicemia bazala $\geq$ 90 th ^a

Notă: IMC - indicele de masă corporală; TAD - tensiunea arterială diastolică; HDL-C - lipoproteine de înaltă densitate; IDEFIC - identificarea și prevenirea efectelor asupra sănătății induse de dietă și stilul de viață la copii și sugari; IDF - Federația Internațională a Diabetului; TAS - tensiune arterială sistolică; CA - circumferința taliei.

^a Cel puțin una dintre ambele variabile trebuia să fie disponibilă [2].

Tabelul 2

Consensul Federației Internaționale de Diabet pentru diagnosticul SM la copii (2007)

Grupa de vârstă (ani)	Circumferința abdominală (CA)	Trigliceride	HDL-C	Tensiunea arterială	Glicemia
6-<10	$\geq$ 90 th percentila	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special dacă există un istoric familial de sindrom metabolic, diabet zaharat de tip 2, dislipidemie, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și / sau obezitate			
10-<16	$\geq$ 90 th percentila	$\geq$ 1,7 mmol / L ($\geq$ 150 mg / dL)	$<$ 1,03 ml / L ($<$ 40 mg / dL)	TAS $\geq$ 130 sau TAD $\geq$ 85 mmHg	Glicemia a jeun $\geq$ 5,6 mmol / L (100 mg / dL)**sau DZ cunoscut
16+(criterii pentru adulți)	CA $\geq$ 94 cm pentru băieții europeni și $\geq$ 80 cm pentru fetele europene, cu valori specifice etniei pentru alte grupuri*)	$\geq$ 1,7 mmol / L ($\geq$ 150 mg / dL) sau tratament specific pentru trigliceride ridicate	$<$ 1,03 mmol/L ($<$ 40 mg/dL) la băieți și $<$ 1,29 mmol/L ($<$ 50 mg / dL) la fete sau tratament specific pentru HDL scăzut	TAS $\geq$ 130 sau TAD $\geq$ 85 mmHg sau tratamentul hipertensiunii arteriale diagnosticate anterior	Glicemia a jeun $\geq$ 5,6 mmol / L (100 mg / dL)** sau DZ tip 2 cunoscut

Notă: IDF- Federația Internațională de Diabet, CA-circumferința taliei, HDL-C - lipoproteine cu densitate ridicată, TA-tensiunea arterială; DZ tip 2 - diabet zaharat tip 2.

* Pentru cei de origine sud-estică și asiatică, japoneză și etnie Sud și Americană Centrală, reducerile trebuie să fie $\geq$ 90 cm pentru bărbați și $\geq$ 80 cm pentru femei. Grupul de consens al IDF recunoaște că există diferențe etnice, de sex și de vârstă, dar sunt necesare cercetări suplimentare privind rezultatele pentru a stabili riscul.

**În scopuri clinice, dar nu pentru diagnosticarea sindromului metabolic, dacă glucoza în plasmă a jeun este de 5,6–6,9 mmmol / L (100–125 mg / dL) și nu se știe că are diabet zaharat, trebuie efectuat un test de toleranță orală la glucoză.

Diagnosticarea sindromului metabolic necesită prezența obezității abdominale plus oricare doi dintre ceilalți patru factori [3].

Cu referire la diagnosticul sindromului metabolic la copii, până în prezent nu există criterii bine stabilite, au fost propuse mai multe definiții, marea majoritate elaborate pe baza criteriilor folosite la adulți (Tabelul 1) [2].

În anul 2007 grupul de lucru al Federației Internaționale de Diabet (IDF) a stabilit criterii practice pentru diagnosticul sindromului metabolic la copii în baza unei modificări a standardelor anterioare pentru adulți [3].

În anul 2014, au fost propuse criterii noi pentru definirea sindromului metabolic la copii prin identificarea și prevenirea efectelor asupra sănătății induse de dietă și de stilul de viață (IDEFICS), care a abordat limitările definițiilor anterioare. Folosind valorile de referință din studiul a 18.745 de copii din 8 țări europene, studiul IDEFICS a creat percentilele specifice vârstei și sexului (și specifice înălțimii în cazul tensiunii arteriale), pentru a identifica pragurile „cutoffs” pentru componentele sindromului metabolic la copiii cu vârsta de 2-11 ani [2]. Cu toate acestea, pragurile „cutoffs” propuse s-au bazat pe o statistică și acest lucru nu a permis cuantificarea riscului de boli ulterioare, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 și bolile cardiovasculare [2].

Evident că, standardele de diagnostic pentru adulți nu pot fi utilizate la copii, în special la copii mici, din cauza creșterii și dezvoltării continue cu vârsta a copilului. Mai mult, pubertatea are un efect drastic asupra redistribuirii grăsimilor din organism, ceea ce duce la o sensibilitate sporită la insulină în ficat, țesuturile adipoase și mușchi, precum și o secreție crescută de insulină de către celulele β pancreatice. Cu alte cuvinte, în comparație cu adulții, sensibilitatea la insulină este mai mică cu 25 până la 50% în timpul copilăriei și revine la normal după dezvoltarea pubertății. Creșterea și dezvoltarea copilului odată cu vârsta sunt, de asemenea, asociate cu ajustări fiziologice ale tensiunii arteriale, a nivelului lipidelor plasmatic și a metabolismului energetic, precum și a metabolismului glucozei și a lipidelor la nivelul ficatului și a țesuturilor adipoase [4].

Prin urmare, unicitatea tiparelor de creștere pubertală, efectele modificărilor hormonale ale pubertății asupra sensibilității la insulină și a profilului lipidic, redistribuirea țesutului adipos în organism și impactul fondului etnic asupra componentelor sindromului metabolic fac astfel de criterii pentru copii dificil de stabilit [5].

Având în vedere lipsa consensului asupra criteriilor optime de diagnostic pentru sindromul metabolic pediatric, eforturile s-au mutat de la definirea sindromului metabolic la identificarea tinerilor cu gruparea factorilor de risc cardiometabolic, care sunt la un risc

cardiometabolic cumulat crescut. Într-o cercetare recentă, care a inclus 771 de copii - lipsa oricărei componente a sindromului metabolic a fost demonstrată numai la 14,78% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 10-12 ani, precum și în 17,38% dintre copiii cu vârste cuprinse între 13-18 ani. Printre componentele SM, cele mai frecvente s-au enumerat: hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală și concentrația crescută în ser de trigliceride [5].

Epidemiologie și prevalență

Există o diferență semnificativă în ratele de prevalență ale sindromului metabolic, în funcție de definiția folosită, precum și în funcție de analiza structurii populației pe vârstă, sex, rasă/etnie *etc.* În plus, după cum au constatat unele studii epidemiologice, obiceiurile de stil de viață și starea socioeconomică au un impact semnificativ asupra ratelor de prevalență a sindromului metabolic [6,7].

Datorită prevalenței crescânde a obezității la copii, precum și a relației convingătoare dintre obezitate și sindromul metabolic, firește că ratele de prevalență ale sindromului metabolic au crescut la copiii cu obezitate. Într-un studiu la care au participat 1.930 de copii, dintre care 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, prevalența generală a sindromului metabolic (după IDF) a fost de 21,8% (11% la vârsta $6 \leq 10$ ani și 30,6% la vârsta 11-16 ani). Un istoric de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate și hipertensiune arterială în familie a fost prezent la 42,7% [8]. Într-o revizuire sistematică a 85 de studii, prevalența SM la copii a variat între 0,2 și 38,9%, cu o medie de 3,3% (interval, 0-19,2) la populația generală, la copiii supraponderali a fost de 11,9% (interval 2,8-29,3%), iar la cei obezi a fost de 29,2 % (interval 10-66%). Pentru copiii normoponderali, intervalul a fost de 0-1% [9]. O altă meta-analiză recentă, care a vizat estimarea prevalenței sindromului metabolic și a componentelor sale în țările cu venituri mici și medii în baza la 76 de articole eligibile (142.142 de copii) - sindromul metabolic a fost găsit la 3,98% (IDF), 6,71% (ATP III) și 8,91% (de Ferranti) din subiecții studiați. Sindromul metabolic în rândul populației supraponderale și obeze a fost calculat din 20 de articole, cu o prevalență cumulativă de 24,09%, 36,5% și 56,32% în baza criteriilor IDF, ATP III și, respectiv, Ferranti. În ceea ce privește componentele sindromului metabolic - obezitatea abdominală în studiul realizat a fost componenta majoră la populația supraponderală și obeză, iar HDL-C scăzut a fost cea mai frecventă componentă în populația generală, totodată, băieții au fost mai afectați de sindromul metabolic decât fetele [10]. Aceste studii ilustrează faptul că sindromul metabolic în rândul copiilor este o provocare emergentă

de sănătate publică în țările, unde prevalența obezității este în creștere.

Fiziopatologia sindromului metabolic

Există trei mecanisme patogenetice plauzibile interconectate din spatele dezvoltării sindromului metabolic: 1) obezitatea, 2) rezistența la insulină și 3) alți factori independenți, inclusiv, molecule bioactive de origine hepatică, vasculară și imunologică, care mediază componente specifice ale sindromului metabolic [11].

Rezistența la insulină rămâne mecanismul patogenetic de bază pentru diferite caracteristici clinice ale sindromului metabolic. La copiii obezi, țesutul adipos este mai rezistent la insulină în comparație cu populația normală, iar în absența acțiunii insulinei, lipoliza duce la eliberarea acizilor grași în sânge, crescând nivelul acestora, ulterior provoacă acumularea anormală de lipide în mușchi și ficat, acesta este unul dintre mecanismele postulate pentru boala hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD) observată la acești copii. Rezistența la insulină provoacă, de asemenea, anomalii în biodisponibilitatea oxidului nitric (NO) și reducerea semnificării PI3K / AKT în peretele vascular. Aceste două căi bioactive au un rol crucial în mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale din măduva osoasă, iar reducerea oxidului nitric provoacă vasoconstricție [11].

Una dintre consecințele clinice majore ale rezistenței la insulină este și disfuncția țesutului adipos sau „adiposopatia”. Pe măsură ce țesutul adipos se extinde, celulele adipoase se hipertrofiază și aceste celule adipoase hipertrofice sunt mai rezistente la acțiunea insulinei de a suprima lipoliza. De asemenea, țesutul adipos secretă peptide cu greutate moleculară mică, numite adipocitokine, care au numeroase funcții, inclusiv în reglarea aportului alimentar, a metabolismului glucozei, lipidelor și a inflamației. Unele studii au arătat că adipocitokinele mediază tulburări metabolice asociate obezității, independent de alți factori de risc. Leptina, prima adipocitokină identificată, este un produs al genei obezității și este cunoscută sub numele de „hormonul de sațietate”, deoarece scade aportul alimentar și crește cheltuielile de energie. Concentrația de leptină s-a dovedit a reflecta masa de grăsime corporală și, prin urmare, poate fi considerată un marker fiabil al masei de țesut adipos și al homeostazei energetice la persoanele care nu prezintă rezistență la insulină [12]. Persoanele obeze nu numai că tind să aibă concentrații plasmatice crescute de leptină, dar sunt și rezistente la leptină, negând efectele benefice ale leptinei. Mai multe studii au arătat, de asemenea, această asociere pozitivă între masa de grăsime și concentrația de leptină la populația pediatrică. Mai

mult, leptina este asociată pozitiv cu rezistența la insulină la copiii pre-pubertari după ajustarea pentru sex, vârstă și IMC, iar pentru fiecare creștere de 1 ng/dL a nivelului de leptină, șansele de SM cresc cu 3%, ceea ce sugerează un rol important pentru leptină ca marker al riscului de boli cardiovasculare [13].

O altă adipocitokină, adiponectina, este de fapt scăzută în plasmă după o creștere a masei de țesut adipos. Adiponectina are mai multe funcții, inclusiv, efecte antiinflamatorii și anti-aterogenă, precum și în sensibilizarea la insulină și reglarea lipidelor [11]. Studiile la copii au arătat că concentrația de adiponectină în plasmă este invers corelată cu IMC, circumferința taliei, concentrația de insulină a jeun și rezistența la insulină și este cu 25% mai mare la tinerii supraponderale sănătoase, comparativ cu cele cu SM [14]. Un alt studiu realizat, care a inclus 5.088 de adolescenți a constatat că scăderea concentrației de adiponectină a fost asociată cu un risc crescut de SM, independent de vârstă, IMC, CA și colesterolul total [15].

Prin urmare, biomarkerii care integrează semnale metabolice și inflamatorii (leptina, adipokina) – constituie instrumente valoroase în identificarea copiilor cu sindrom metabolic [16].

Screeningul pentru riscul cardiometabolic

Studiile care leagă obezitatea pediatrică cu riscul cardiometabolic sporit au subliniat importanța prevenirii primare a bolilor cardiovasculare și a DZ tip 2 în copilărie, prin promovarea identificării precoce și a tratamentului obezității. Depistarea factorilor de risc cardiometabolici (hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat) trebuie efectuată la toți copiii cu obezitate. Grupul de experți al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) recomandă screeningul profilului lipidic pentru toți copiii ≥ 2 ani cu $IMC \geq$ la 85th [17].

Asociația Americană de Diabet (*American Diabetes Association*) recomandă screeningul pentru diabetul zaharat de tip 2 la tineri cu exces de greutate / obezitate și care au cel puțin 2 factori de risc suplimentari (Tabelul 3) [18].

Tabelul 3

Screening pentru diabet și pre-diabet la tinerii asimptomatici ≤ 18 ani

Supraponderal / obez definit ca:
• $IMC \geq 85^{th}$ percentilă pentru vârstă și sex sau • Greutatea pentru înălțime $\geq 85^{th}$ percentilă sau • Greutatea $\geq 120\%$ din idealul pentru înălțime
Plus oricare din următorii factori de risc:
• Istoric familial de diabet de tip 2 la rudă de gradul I sau II • Rasă / etnie (nativ americană, afro-americană, latină, asiatic americană, locuitorii insulelor pacifice)

• Istoricul matern al diabetului sau diabetului gestațional în timpul gestației copilului
• Semne de rezistență la insulină sau condiții asociate cu rezistența la insulină - Acantoza nigricans - Hipertensiune arterială - Dislipidemie - Sindromul ovarului polichistic - Greutate la naștere mică pentru vârsta de gestație

Notă: Screeningul trebuie inițiat la 10 ani sau la începutul pubertății, dacă pubertatea apare la o vârstă mai mică. Frecvența screeningului: la fiecare 3 ani [18].

Scorurile de risc coronarian specifice, cum ar fi scorul de risc Framingham, sunt bine stabilite pentru stratificarea riscului clinic la adulți, cu toate acestea nu există instrumente similare de stratificare a riscurilor la copii. Un scor de risc derivat din studiul PDAY (*the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study*) a utilizat cIMT (*grosimea intima-medie la nivelul arterei carotide*) în unele cercetări pediatrice pentru a prezice probabilitatea leziunilor aterosclerotice, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma utilitatea acestui scor de risc în mediul clinic [19].

Tratamentul sindromului metabolic

Intervențiile terapeutice sunt împărțite în (i) modificarea stilului de viață, (ii) terapia farmacologică și (iii) chirurgia bariatrică. Schimbările de stil de viață sunt principalele opțiuni pentru prevenirea sindromului metabolic în copilărie cu un accent special pe menținerea greutății în intervalul normal [20].

Modificarea stilului de viață include consumul unei diete sănătoase, creșterea activității fizice și menținerea greutății corporale. Consumul unei diete sănătoase are un impact semnificativ asupra tuturor componentelor sindromului metabolic. Demn de remarcat faptul că, chiar dacă amploarea pierderii în greutate nu este drastică, unele anomalii metabolice ar putea fi îmbunătățite.

Efectul pozitiv al pierderii în greutate asupra îmbunătățirii factorilor de risc cardiometabolici a fost demonstrat în mai multe studii randomizate controlate. În concordanță cu rezultatele studiului reper la adulți, a Programului de prevenire a diabetului (*The Diabetes Prevention Program*), o metaanaliză a 133 de studii randomizate controlate la tineri, a evidențiat că pierderea în greutate modestă (5-7% din greutatea corporală inițială) a fost suficientă pentru a îmbunătăți profilul lipidic și tensiunea arterială sistolică și pot ajuta la prevenirea sau întârzierea apariției viitoarelor boli cardiovasculare adulte [21,22]. Mecanismele care explică corelația dintre modificarea comportamentului alimentar și efectele asupra componente-

lor SM nu sunt pe deplin clare. Scăderea aportului de glucide poate reduce stimulul pancreatic pentru producția de insulină [4]. Restricția calorică reduce disponibilitatea substratului mitocondrial, în timp ce aportul crescut de fibre alimentare scade sarcina glicemică [20].

Exercițiul fizic este o componentă importantă în completarea dietei pentru scăderea riscului cardiovascular, scăderea riscului metabolic și de diabet zaharat tip 2 sau pentru obezitate, sindrom metabolic și alte afecțiuni care au ca factor de risc ori favorizant excesul ponderal. Activitatea fizică crește metabolismul substratului mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuează rezistența la insulină, provoacă biogeneză mitocondrială în ficat și mușchi [23]. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scăderea rezistenței la insulină la copii [24]. Exercițiile fizice sunt utile în îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea concentrației HDL – C și scăderea atât a concentrațiilor de LDL-C, cât și a trigliceridelor, pot contribui la îmbunătățirea funcției endoteliale, cu reducerea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, independent de tipul de antrenament (aerobic, de rezistență sau combinat) [25,26]. Pe măsură ce nivelurile de activitate cresc, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [24,27,28]. Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomandă cel puțin 60 min de activitate moderată până la viguroasă în fiecare zi pentru copii mai mari de 5 ani, inclusiv activitate viguroasă timp de 3 zile pe săptămână [17]. Societatea Europeană de Endocrinologie a sugerat o abordare mai conservatoare atât pentru prevenirea cât și pentru tratarea obezității și a factorilor de risc asociați - reducerea inactivității și minimum 20 de minute de activitate fizică moderată până la viguroasă zilnic, cu un obiectiv de 60 de minute, totul în contextul unei diete controlate de calorii [20]. Ghidul american privind activitatea fizică confirmă recomandările AAP și ale Societății Europene de Endocrinologie pentru copii și adolescenți (Tabelul 4) [29].

Tabelul 4

Ghidul american a activităților fizice pentru copiii de vârstă preșcolară și școlară

Copii de vârstă preșcolară (între 3 și 5 ani)	Copiii de vârstă preșcolară ar trebui să fie activi fizic pe parcursul zilei pentru a spori creșterea și dezvoltarea. Adulții îngrijitorii ar trebui să încurajeze jocul activ, care include o varietate de tipuri de activități
---	--

Copii și adolescenți de vârstă școlară (între 6 și 17 ani)	Oferiți oportunități și încurajare pentru a participa la activități fizice plăcute și adecvate vârstei. Copiii și adolescenții ar trebui să efectueze zilnic 60 min (1 h) sau mai mult de activitate fizică moderată până la viguroasă Aerobic: cea mai mare parte a celor 60 de minute sau mai mult pe zi trebuie să fie activitate fizică aerobă cu intensitate moderată sau puternică și ar trebui să includă activitate fizică cu intensitate puternică pe cel puțin 3 zile pe săptămână Consolidarea musculaturii: ca parte a celor 60 de minute sau mai mult din activitatea lor fizică zilnică, copiii și adolescenții ar trebui să includă activități fizice de consolidare musculară cel puțin 3 zile pe săptămână Consolidarea oaselor: ca parte a celor 60 de minute sau mai mult din activitatea lor fizică zilnică, copiii și adolescenții ar trebui să includă activitate fizică de consolidare a oaselor pe cel puțin 3 zile pe săptămână
--	---

Sursa: [29].

La subiecții severi obezi trebuie evitate exerciții care provoacă o greutate constantă sau un impact repetat asupra picioarelor, picioarelor și șoldurilor copilului [30].

În afară de adoptarea obiceiurilor alimentare sănătoase și creșterea activității fizice, obiectivul principal în prevenirea și tratamentul obezității și SM la populația pediatrică include modificări ale stilului de viață, cum ar fi limitarea timpului de expunere video și adoptarea obiceiurilor sănătoase de somn [31]. AAP recomandă limitarea timpului expunerii la ecranul TV sau calculator la <2 h / zi [17]. Fundația Națională pentru Somn recomandă 8-11 ore de somn pentru copiii de vârstă școlară [32]. Durata și calitatea tulburărilor de somn afectează pofta de mâncare și scad sensibilitatea la insulină [33]. Chiar și independent de gravitatea obezității, aceste modificări comportamentale suplimentare reduc probabilitatea de a dezvolta SM [20]. Programele care implică întreaga familie în modificările stilului de viață au efecte mai pozitive și mai durabile în comparație cu cele direcționate doar la copil [17].

Există relativ puține alternative terapeutice la dietă și stilul de viață, care au fost investigate sau utilizate în mod extensiv de copii [34,35]. Ghidul Societății Europene de Endocrinologie_ (*European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline*) din 2017 recomandă farmacoterapia pentru copii, după ce un

program formal de modificare intensă a stilului de viață nu a reușit să limiteze creșterea în greutate sau să amelioreze comorbiditățile [20]. Orlistat, un inhibitor al lipazei, este singurul medicament aprobat de către FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru pierderea în greutate la copiii cu vârsta peste 12 ani care sunt supraponderali/obezi. Orlistat este asociat cu pierderea în greutate de 1-2 kg la copii, dar utilizarea sa este limitată de efectele secundare neplăcute (balonare și scaune grase) [36]. Orlistat a fost asociat cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale diastolice și un marker al funcției endoteliale (dilatarea mediata de flux), dar efectul său cumulativ asupra reducerii bolii cardiometabolice rămâne de elucidat [37,38]. Alături de orlistat, metformina este cel mai frecvent agent evaluat pentru tratamentul obezității la copii. Metformina, este un agent anti-diabetic utilizat pe scară largă, care este aprobat de FDA pentru a trata diabetul de tip 2 la adulți și copii. Studiile randomizate ale metforminei au demonstrat o pierdere în greutate modestă (2-4 kg) la tineret, cu o îmbunătățire accentuată a markerilor de rezistență la insulină [35]. Totuși, similar studiilor efectuate pentru orlistat, majoritatea studiilor cu metformin au o durată de 1 an și efectul durabil al acestor agenți farmacologici asupra pierderii în greutate sau a reducerii riscului cardiometabolic necesită investigații suplimentare [20].

La tinerii pubertali sau post-pubertali care nu au răspuns la modificarea stilului de viață și /sau farmacoterapie, intervenția chirurgicală de pierdere în greutate poate fi o opțiune viabilă. Candidații eligibili sunt cei cu IMC $>$ de 40 kg/m² sau IMC $>$ 35 kg/m², cu comorbidități semnificative, extreme, cum ar fi apneea de somn obstructivă moderată până la severă, diabet de tip 2, hipertensiune arterială benignă sau non-steatohepatită alcoolică [39]. Pierderea în greutate post-chirurgicală este adesea variabilă, dar de obicei este cuprinsă între 20-50% din greutatea inițială a corpului. Chirurgia bariatrică îmbunătățește semnificativ factorii de risc cardiometabolici pe termen scurt și mediu, cum ar fi colesterolul non-HDL și glicemia la 3 și 8 ani post-chirurgie [40]. Pierderea în greutate durabilă la 5-12 ani postoperator este asociată cu îmbunătățiri persistente ale controlului metabolic (scăderea prevalenței hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și dislipidemie) [41,42]. În cele din urmă, efectele pe termen lung asupra riscului cardiometabolic și mortalității cardiovasculare sunt încă în curs de investigare. Totodată, pe lângă datele limitate despre opțiunile farmacologice și chirurgicale la copii, aceste intervenții nu sunt disponibile pe scară largă în multe țări cu venituri medii și mici [41].

Așa dar, strategiile terapeutice disponibile în prezent se concentrează în principal pe tratarea compo-

nentelor individuale ale sindromului metabolic, cu obiectivele generale de reducere a riscului de boli cardiovasculare și diabet de tip 2 sau prevenirea acestora. Mai mult decât atât, unele opțiuni terapeutice pot avea un impact semnificativ asupra a două sau mai mult de două componente ale sindromului metabolic (Tabelul 5) [4,24].

ții. De obicei, reducerea greutateii corporale promovează o îmbunătățire generală a tuturor componentelor sindromului metabolic. Cu toate acestea, fiecare componentă a sindromului metabolic trebuie tratată prin utilizarea celor mai bune practici actuale. Medicamentele pot fi necesare pentru tratarea hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și dislipidemiei.

Tabelul 5

Lista componentelor SM și abordarea corespunzătoare a tratamentul de primă linie

Compnentele SM	Abordare de primă linie	Tratament
Obezitatea	Intervenții privind stilul de viață: • Dieta (restricție calorică) • Activitate fizică (60 min de activitate fizică moderată / viguroasă în fiecare zi, inclusiv activitate viguroasă 3 zile pe săptămână)	Tratament farmacologic: • Orlistat, atunci când este indicat • Tratament chirurgical: chirurgie bariatrică, atunci când este indicat
Hipertensiune arterială	Intervenții privind stilul de viață: • Dieta (reducerea sodiului, creșterea polifenolilor din ulei de măsline, creșterea aportului de fructe și legume) • Activitate fizică (30–60 min de activitate fizică moderată / viguroasă cel puțin 3-5 zile pe săptămână)	Tratamentul farmacologic Începeți cu un singur medicament la intervalul scăzut de dozare. Titrați la fiecare 2-4 săptămâni. Primele opțiuni sunt inhibitorul ACE, blocanții receptorului de angiotenzina, blocanții canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată sau diuretice tiazidice
Dislipidemie	Intervenții privind stilul de viață: • Dieta (reducerea grăsimilor totale între 25 și 30% din calorile zilnice și aportul de colesterol <300 mg/zi, reducerea aportului simplu de carbohidrați, utilizarea posibilă a sterolilor vegetali sau a esterilor stanolului) • Activitate fizică	Tratament farmacologic Statine, atunci când este indicat
Alterarea toleranței la glucoză sau diabet zaharat	Intervenții privind stilul de viață: • Cura de slăbire • Activitate fizică	Tratament farmacologic: Alterarea toleranței la glucoză: utilizarea metforminei este mai puțin frecventă Diabet zaharat: metformină și / sau insulină
NAFLD, boli hepatice grase nealcoolice	1. Intervenții privind stilul de viață și pierderea în greutate. 2. Probioticele și acizii grași omega3 pot ameliora evoluția bolii. 3. Vitamina E poate îmbunătăți afectarea hepatocelulară	

Sursa: [17,24,43].

Concluzii

1. Există numeroase controverse legate de definirea SM la copil, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc asociați cu acest sindrom și identificarea la etape preclinice a SM prin noi biomarkeri non-invazivi.

2. În patogenia SM se notează importanța insulinoresistenței și a obezității abdominale, asociate cu o inflamație subclinică, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina *etc.*), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulenic.

3. Intervențiile privind stilul de viață sunt adesea considerate a fi prima opțiune în tratamentul obezită-

În cazuri selectate de obezitate brută rezistentă la tratament, poate fi efectuată și terapie chirurgicală.

4. În ciuda unui număr substanțial de medicamente utilizate pentru tratamentul obezității la adulți, orlistatul este singurul medicament indicat de către FDA pentru tratamentul copiilor supraponderali în vârstă de 12 ani și mai mari. În ciuda beneficiilor medicației, modificarea stilului de viață trebuie susținută pe parcursul tratamentului.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza abordările clinice pentru prevenirea, screeningul și tratamentul farmacologic al problemelor de obezitate la copii.

Bibliografie

1. Helen H. Wang, Dong Ki Lee, Min Liu, Piero Portincasa, David Q.H. Wang. *Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome*. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, 2020; 23(3):189-230
2. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. *Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study*. *Int J Obes (Lond)*, 2014;38 Suppl 2:S4-14.
3. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. *Pediatr Diabetes*, 2007;8:299-306.
4. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Committee On N, Section On E, Section On O. *The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor Clustering*. *Pediatrics*, 2017;140(2):e20171603.
5. Mihalopoulos NL, Yap JT, Beardmore B, Holubkov R, Nanjee MN, Hoffman JM. *Cold-activated brown adipose tissue is associated with less cardiometabolic dysfunction in young adults with obesity*. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):916-923.
6. Lovre D, Mauvais-Jarvis F. *Trends in prevalence of the metabolic syndrome*. *JAMA* 2015;314:950.
7. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. *Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012*. *JAMA* 2015;313:1973-4.
8. Rashmi Ranjan Das, Manaswini Mangaraj, Sandeep Kumar Panigrahi, Amit Kumar Satapathy, Samarendra Mahapatro, Partha Sarathi Ray. *Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Schoolchildren From a Developing Country*. *Front Nutr*. 2020; 7: 31.
9. Friend A, Craig L, Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature*. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2013;11:71-80.
10. Zebenay Workneh Bitew1, Ayinalem Alemu, Ermias Getaneh Ayele, Zelalem Tenaw, Anmut Alebe, Teshager Worku. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis*. Bitew et al. *Diabetol Metab Syndr*, 2020;12:93
11. Prateek Kumar Panda. *Metabolic syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview*. *Pediatric oncall journal*, 2019,16(3):67-72.
12. Victoria Higgins, Khosrow Adeli. *Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment*. *EJIFCC*, 2017;8;28(1):25-42
13. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, et al. *Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children*. *Arch Endocrinol Metab.*, 2017;61(1):7-13
14. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Nanri H, Ohtsu T, Hoshino H, et al. *Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study*. *BMC Pediatr.*, 2014;14:81.
15. Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, et al. *Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study*. *J Diabetes Metab Disord.*, 2015;14:89.
16. Cojocari Svetlana. Biomarkerii sindromului metabolic la copiii obezi. *Practica Medicală*, 2014, vol. IX, nr. 2(34), 88-94
17. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–256.
18. American Diabetes Association. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. *Diabetes care*, 2017;40(Suppl 1):S11–S24.
19. McMahan CA., Gidding SS., Viikari JS. et al. *Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study)*. *The American journal of cardiology*. 2007;100(7):1124–1129.
20. Styne DM., Arslanian SA., Connor EL. et al. *Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709–757.
21. Rajjo T., Mohammed K., Alsawas M. et al. *Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):763–775.
22. Franz MJ., Boucher JL., Rutten-Ramos S., Van-Wormer JJ. *Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
23. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. *Metabolic effects of exercise*. *Front Horm Res.*, 2016, 47:44–57.
24. Elena Fornari and Claudio Maffei. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. *Frontiers in Endocrinology*, 2019;10:702
25. Escalante Y, Saavedra JM, García-Hermoso A, Domínguez AM. *Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review*. *Prev Med.*, 2012, 54:293–301.
26. Farpour-Lambert NJ., Aggoun Y., Marchand LM., Martin XE., Herrmann FR., Beghetti M. *Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children*. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, 54:2396–406.
27. Rubin DA., Hackney AC. *Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity*. *Med Sport Sci*. 2010; 55:43–55.
28. Stoner L, Rowlands D, Morrison A, Credeur D, Hamlin M, Gaffney K, et al. *Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: meta-analysis and implications*. *Sports Med.*, 2016; 46:1737–51.
29. Piercy KL., Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. *The physical activity guidelines for Americans*. *JAMA*, 2018; 320:2020–8.
30. Valerio G., Maffei C., Saggese G., Ambrozzi MA., Balsamo A., Bellone S. et al. *Diagnosis, treatment*

and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44:88.

31. French SA., Sherwood NE., JaKa MM., Haapala JL., Ebbeling CB., Ludwig DS. *Physical changes in the home environment to reduce television viewing and sugar-sweetened beverage consumption among 5- to 12-year-old children: a randomized pilot study.* *Pediatr Obes.* 2016; 11:e12–5.

32. National Sleep Foundation. National Sleep Foundation Recommends New Sleep Durations (2016). Available online at: <https://sleepfoundation.org/pressrelease/national-sleep-foundation-recommends-new-sleep-times> (accessed October 4, 2019).

33. Weng SF., Redsell SA., Swift JA., Yang M., Glazebrook CP. *Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy.* *Arch Dis Child.* 2012; 97:1019–26.

34. Sherafat-Kazemzadeh R., Yanovski SZ., Yanovski JA. *Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects.* *Int J Obes (Lond).* 2013;37(1):1–15.

35. Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. *Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents.* *The Cochrane database of systematic reviews.* Published online 2016 Nov 29. doi: 10.1002/14651858.CD012436

36. Ozkan B., Bereket A., Turan S., Keskin S. *Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity.* *Eur J Pediatr.* 2004; 163(12):738–741.

37. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. *Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial.* *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2005; 293(23):2873–2883.

38. Yu CC, Li AM., Chan KO. et al. *Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomised trial.* *Journal of paediatrics and child health.* 2013; 49(11):969–975.

39. Mechanick JL., Youdim A., Jones DB., et al. *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery.* *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(Suppl 1):S1–27.

40. Shah AS., Jenkins T., Gao Z. et al. *Lipid changes 8 years post gastric bypass in adolescents with severe obesity (FABS-5+ study).* *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(10):1579–1584.

41. Inge TH., Jenkins TM., Xanthakos SA. et al. *Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis.* *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(3):165–173.

42. Inge TH., Courcoulas AP., Jenkins TM. et al. *Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents.* *N Engl J Med.* 2016;374(2):113–123.

43. Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120:S164–92.

CAZURI CLINICE

CZU: 616.1:616.5-004.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.26>**AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENȚII
CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ**¹ GUTAN Inesa, medic cardiolog¹ DODU Stela, medic cardiolog¹ PANFILE Elena, dr. șt. med¹ LÎȘÎ Dorin, dr. șt. med., conf. cercetător¹ CIOBANU Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. cercetător² MAZUR-NICORICI Lucia, dr. hab. șt. med., prof. univ.² VETRILĂ Snejana, dr. șt. med., conf. univ.² MAZUR Minodora, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹ Instituția medico- sanitară publică Institutul de Cardiologie² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*e-mail: lucia.mazur@usmf.md***Rezumat.**

Sclerodermia sistemică este o boală generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin exprimarea manifestărilor patologice ale pielii, sistemului musculo-scheletic cu afectarea cordului, plămânilor, rinichilor, tractului gastrointestinal și tulburări vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv, predominând fibroza de tip microangiopatie obliterantă. Manifestările cardiovasculare au fost remarcate la aproximativ 10% dintre pacienții cu sclerodermie sistemică, fiind un predictor important al mortalității pacientului și adesea asociat cu un prognostic nefavorabil.

Cuvinte cheie: sclerodermie sistemică, tulburări vasospastice, afectarea cardiovasculară.

Резюме. Сердечно-сосудистые поражения у пациентов с системной склеродермией.

Системная склеродермия – генерализованное заболевание соединительной ткани, характеризующееся выражением патологических проявлений кожи, опорно-двигательного аппарата с поражением сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта и диффузными вазоспастическими нарушениями, вызванными повреждением соединительной ткани и преобладание фиброза по типу облитерирующей микроангиопатии. Сердечно-сосудистые проявления возникают примерно у 10% пациентов с СС, являются важным предиктором смертности пациентов и часто связаны с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: системная склеродермия, вазоспастические расстройства, сердечно-сосудистые повреждения.

Summary. Cardiovascular damage in patients with systemic scleroderma.

Systemic sclerosis is a generalized disease of the connective tissue characterized by the expression of pathological manifestations of the skin, musculoskeletal system with damage to the heart, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and diffuse vasospastic disorders caused by damage to the connective tissue and the predominance of fibrosis the type of obliterating microangiopathy. Cardiovascular manifestations occur in about 10% of patients with SSc, being an important predictor of patient mortality and often associated with an unfavorable prognosis.

Key words: systemic scleroderma, vasospastic disorders, cardiovascular damage.

Introducere

Sclerodermia sistemică (SSc) reprezintă o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante [1].

SSc se caracterizată în primul rând prin îngroșarea și rigiditatea pielii [2], clasificându-se prin formă localizată și sistemică. Sclerodermia localizată se caracterizează printr-o scleroză primară limitată la piele, care implică ocazional țesutul adipos, mușchiul și fasciile. Forma sistemică poate fi divizată în sclerodermie sistemică cutanată limitată și sclerodermie sistemică cutanată difuză cu modele divergente de implicare a organelor, profiluri de autoanticorpi și prognostic rezervat [3].

Ultimele probe științifice, analizând 39 de publicații, au raportat că prevalența sclerodermiei sistemice în Europa și America de Nord a fost de 7,2-33,9 cazuri la 100.000 de persoane, cu o rată anuală de incidență de 0,6-2,3 cazuri la 100.000 de persoane [4]. A fost remarcată prevalența feminină, față de cea masculină la începutul vieții adulte (7:1), cu descreștere în decada a cincea la 2 - 3:1 [5].

Implicarea cordului în SSc a fost identificată pentru prima dată în 1926 de către Heine [6], urmat de Weiss et al, care au descris 9 cazuri de SSc cu insuficiență cardiacă congestivă și s-a postulat pentru prima dată că etiologia este fibroza cardiacă [2]. Din punct de vedere istoric, manifestările cardiace în sclerodermie s-au limitat la o fibroză miocardică progresivă care a fost observată la secțiunea de autopsie a inimii [6]. De la aceste observații inițiale, s-a stabilit că SSc poate implica miocardul, arterele coronare, pericardul și sistemul de conducere.

Mecanismul de apariție a SSc este complex și insuficient elucidat. Patogenia bolii descrie 3 elemente principale: leziunea celulei endoteliale, activarea imună, fibroza [7]. Este elucidat că un agent cauzal necunoscut induce activarea celulelor imune și inflamatorii la gazdele predispuse genetic, ce conduce la inflamație cronică. Aceste evenimente patologice prezintă un comportament anormal caracterizat prin scăderea producției de prostaciline (rol vasodilatator) și creșterea endotelinei (rol vasoconstrictor), fapt ce este urmat de adeziunea și activarea trombocitelor, exprimarea de molecule de adeziune cu rol în chemotaxisul limfocitar; treptat, vasoconstricția și agregarea plachetară conduc la obliterarea sistemului vaselor mici [8]. Apoi, limfocitele T se acumulează în tegument, se activează și eliberează cantități crescute de citokine și factori de creștere (IL-1, IL-4, TNF α , IL-6, IL-8, TGF β) și alte proteine cu rol în stimularea producției de matrice extracelulară (colagen) de către celula fibroblastică, astfel încât se creează condițiile depunerii cutanate sau viscerale [9].

Reieșind din cele expuse manifestările cardiovasculare apar la circa 10 % din pacienții cu SSc, fiind un predictor important a mortalității pacienților și deseori asociate cu prognostic nefavorabil [10]. Țintele de afectare cardiovasculară în cadrul SSc sunt: miocardul, sistemul de conducere, arterele coronare, valvele cardiace și pericardul. Totodată aritmiile în cadrul SSc sunt cele mai frecvente complicații cardiace conform bazei de date a Ligii Europene împotriva Reumatismului, care a indicat că dintre 128 de decese legate de SSc, dintre care 26% au fost atribuite originii cardiace, în timp ce aritmiile au reprezentat 6% din totalul deceselor [11]. Pe de altă parte, un alt studiu aplicat pe 53 de pacienți cu SSc, 42% au pre-

zentat una sau mai multe caracteristici anormale pe ECG. Astfel, monitorizarea Holter ECG /24 de ore a notat 66% dintre pacienți au prezentat aritmii supra-ventriculare, 40% - extrasistolii ventriculare, 90% - tahiaritmii ventriculare. Datele mai vechi au atestat că 16% dintre pacienții cu SSc au fost observați cu bloc de ramură stângă și 8% bloc AV gr. I [12].

Incidența implicării pericardului în sclerodermie este de aproximativ 50% conform rezultatelor autopsiei, dar pericardita simptomatică se manifestă la aproximativ 16% dintre pacienții cu sclerodermie difuză [13].

Hipertensiunea pulmonară (HTP), este una dintre cele mai frecvente complicații cardiace ale sclerodermiei sistemice, cu o prevalență raportată până la 12% [14]. HTP asociată sclerodermiei sistemice are o rată de mortalitate excedentă, cu o supraviețuire medie de numai circa trei ani. Până la 15% dintre pacienții cu SSc vor fi diagnosticați cu HTP pe parcursul bolii, cu o incidență cumulativă crescândă odată cu creșterea duratei bolii [15]. HTP în SSc se poate datora unei HTP izolate care afectează arterele pulmonare mici. Cu toate acestea, în prezența unei boli pulmonare interstițiale de severitate diferită, HTP poate fi rezultatul bolii pulmonare cronice. Mai mult, deoarece fibroza miocardică și disfuncția ventriculară stângă pot exista și în SSc, HTP poate fi datorată bolii cronice ale inimii stângi.

Disfuncția miocardică include: disfuncția VS, disfuncția VD, insuficiența cardiacă. Mulți pacienți cu sclerodermie sistemică prezintă disfuncție ventriculară dreaptă ca o consecință a HTP, pe când cu disfuncție ventriculară stângă mai puțini pacienți. Într-un studiu multicentric pe 570 de pacienți cu sclerodermie sistemică, doar 1,4% au prezentat disfuncție sistolică a ventriculului stâng confirmate prin ecocardiografie, 22,6% au prezentat hipertrofie ventriculară stângă și 17,7% disfuncție diastolică a ventriculului stâng [16].

Afectarea vaselor mici în sclerodermia sistemică este determinată în primul rând de activarea și lezarea celulelor endoteliale, ceea ce duce la supraexpresia moleculelor de adeziune, recrutarea celulelor imune, fibroza intimală și proliferarea fibroblastelor [17]. Evenimentele ischemice și necroza miocardului este rezultatul atât bolii vasculare ocluzive, cât și vasospasmului intermitent (renumitul „fenomen Raynaud miocardic”), fapt ce s-a dovedit a fi principalul mecanism asociat cu evenimentele ischemice miocardice în aceste cazuri [18].

Afectarea endocardului contribuie la formarea valvulopatiilor în cadrul SSc cu evoluție benignă. Din cauza prevalenței scăzute a implicării valvulare la pacienții cu SSc, nu este considerată o manifestare tipică. S-a raportat că leziunea valvei mitrale este cea mai frecvent întâlnită, deși majoritatea nu au consecințe hemodinamice și sunt asimptomatice. Conform

studiilor recente, debutul prematur al stenozei severe a valvei aortice (SA) poate fi o altă complicație cardiacă. Simptomele clinice ale bolilor valvulare au caracteristici similare cu cele ale bolnavilor fără SSc [19].

Pacientă, 66 ani, a fost internată în IMSP IC cu acuze la dispnee la efort fizic neînsemnat, periodic în repaos, apariția și progresia edemelor periferice, cu agravare de aproximativ 2 luni, disconfort retrosternal cu caracter de frigere care nu este legat de efort fizic, cu intensificare preponderent nocturnă, uneori palpitații cardiace, disfagie, artralгии difuze, parestezie la frig și înălbirea degetelor mâinilor și picioarelor, atunci când acestea sunt expuse la temperaturi scăzute sau în situații de stres, slăbiciune generală marcată, agravată progresiv în ultimele trei luni cu perioade de exacerbare. Din anamneză, se cunoaște că debutul simptomatologiei a început din anul 2000 exprimat prin fenomenul Raynaud, poliartralгии, eritem și indurația falangelor mâinilor, însă prima adresare la reumatolog a fost peste 10 ani. S-a stabilit diagnosticul de Sclerodermie sistemică limitată: edem indurativ al palmelor și degetelor mâinilor și plantelor, edem facial, sindrom Raynaud, afectare articulară (poliartralгии, contracturi în flexie), afectare pulmonară (pneumofibroză difuză, dereglări ale mecanicii respirației de tip restrictiv), afectarea tractului digestiv (esofagită cu disfagie), activitate moderată. Hiperuricemie. Hipertensiune arterială grad II, risc adițional foarte înalt. Pielonefrită cronică, în remisie.

Astfel, a fost inițiat tratament cu: Tab. Methilprednisolon și Tab. Plaquenil după schemă, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, vasodilatatoare periferice, preparate de calciu și vitamina D3. Din investigațiile paraclinice efectuate în 2010, s-a remarcat:

Spirometria: dereglări ale mecanicii respirației de tip restrictiv parțial și obstructiv moderat.

ECG – Ritm sinusal. FCC 64 c/min. Axa electrică a cordului deplasată spre stânga. Bloc fascicular de ram drept și stâng anterior al fascicolului His.

Ecocardiografia – Dilatarea moderată AS, VD, VS. FE 60%. HVS. Regurgitare de valvă mitrală și tricuspida grad II, de valvă aortică și pulmonară grad I-II. HTP moderată. PSAP 38 mmHg.

Radiografia stomacului + esofagului + irigoscopia – Esofagită cronică. Gastropatie cronică, atrofică. Duodenită cronică. Doliho-mega colon.

Din motivul aderenței scăzute la tratament și la recomandările oferite, starea generală a pacientei, s-a agravat prin progresia afectării tegumentare cu indurație marcată, dispnee și disfagie. Consultată repetat de către reumatolog, la tratament a asociat tab. Cuprenil 250 mg după schemă.

În 2016 – pacienta se spitalizează repetat pentru corijarea tratamentului în secția specializată de Reu-

matologie. Acuzele la internare remarcă apariția acceselor de dureri constrictive retrosternale la efort fizic mic, progresarea dispneei inspiratorii și expiratorii la efort, palpitații cardiace, tumefierea articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor însoțite de edem pronunțat, indurativ, prezența contracturilor în flexie ale mâinilor, disfagie, astenie. Pe parcursul spitalizării pacienta a fost evaluată clinic și paraclinic, unde s-a determinat creșterea valorii creatinkinazei-MB (126 U), însă cu valori normale ale troponinelor cardiospecifice. De asemenea se remarcă proteinurie, creșterea VSH și a proteinei C reactive. Pacienta a fost consultată de către medicul cardiolog, care recomandă transferul pacientei în Institutul de Cardiologie. Din evaluările clinice și paraclinice efectuate pe parcursul spitalizării, merită a fi menționat:

Holter ECG 24 h - Ritm de bază sinus, o ușoară tendință spre bradicardie în orele dimineții. FCC mediu 57 c/min. FCC max – 80, minim 57. Extrasistolie s/v foarte frecvente, trigeminie, bigeminie, politope, uneori blocate. EV frecvente polimorfe, politope, cuple. Pe parcursul înregistrării – unda T negativă și subdenivelarea de ST, submaximală în jur de 2,5 mm în canalul B (mai probabil cauzată de BRD). PQ prelungit. Bloc AV grad I. Pauza cea mai lungă 2036 ms (04:20:01).

Ecocardiografia – FE 42%. Stenoză moderată de valvă aortică (V max 3,3 m/s, GP max 44,2 mmHg), cu regurgitare aortică grad II. Dilatarea moderată a tuturor cavităților cordului. Hipertrofie moderată a miocardului SIV. Funcția de contracție este moderat difuz redusă mai pronunțată a miocardului segmentelor apicale. Regurgitare de valvă mitrală grad II-III, de valvă tricuspida grad III. Afectarea relaxării miocardului VS. HTP severă. PSAP 55 mmHg.

Având în vedere lipsa în dinamică a durerilor cu caracter de frigere, lipsa dinamicii negative pe traseul ECG, marcherii de necroză cardiacă – negativi, s-a exclus angină pectorală instabilă, pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare cu recomandări.

Următoarea adresare a pacientei la medicul cardiolog, are loc în anul 2018, atunci când dezvoltă o stare presincoapală, ulterior fiind depistat bloc AV grad II tip 2, astfel pacientei a fost implantat ECS tip DDDR. Tot atunci este examinată Ecocardiografic unde se confirmă stenoza moderată de valvă aortică (Gp max – 43 mmHg). FE 43%. Regurgitare de valvă mitrală grad II-III, de valvă tricuspida grad III. După implantul de ECS starea generală cu ameliorare, pacienta fiind externată cu recomandări.

În luna iulie a anului 2021, starea generală a pacientei cu agravare exprimată prin acuze la dureri retrosternale violente cu caracter apăsător, pacienta se adresează de sine stătător la IMSP AMU, unde se

colectează markerii de necroză cardiacă: Troponina – 21, CK-MB – 100. Pacienta a fost redirecționată la spitalul de gardă pe infarct miocardic, cu suspecție de infarct miocardic acut. Pe traseul ECG – bloc complet de RS, pe fon de ECS. CK-MB – 143, Troponina 48.000. A fost luată decizia de efectuare a coronaroangiografiei, unde se depistează: leziuni aterosclerotice bicoronariene: stenoze neimportante pe LMCA și LAD. La EchoCord – se depistează o scădere semnificativă a FE – 36%, stenoză severă de valvă aortică cu regurgitare II. Hipokinezia difuză a miocardului VS, asincronia SIV, îngroșarea foștelor pericardului, lichid cu fibrină în cantitate minimală. În regiunea apicală a VS se determină cordaje multiple false. Regurgitare de valvă mitrală grad III, de valvă tricuspida grad I-II. Disfuncție diastolică de grad I. HTP moderată. Pacienta externându-se cu stare satisfăcătoare și recomandări. Însă starea generală în următoarele luni fiind cu agravare din motivul progresiei dispneei și a semnelor de insuficiență cardiacă, acuze pentru care peste patru luni se reinternează în Institutul de Cardiologie. La momentul examinării starea generală a pacientei gravă, hemodinamic stabilă, poziția bolnavei activă, conștiința clară, tipul constituțional astenic. Se determină edeme moderate pe gambe, edem dur al feței cu ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomie), pliuri radiale în jurul buzelor, cicatrici stelate, de asemenea se determină edem dur al degetelor, sclerodactilie (mâini în gheară), fenomen Raynaud, ulceratii digitale, tegumente indurate, uscate.

Șocul apexian se determină în spațiul intercostal V pe linia medioclaviculară stângă. Limitele matității relative a cordului fiind deplasate bilateral, zgomotele cardiace ritmice, clare. Frecvența contracțiilor cardiace: 60 c/min. Tensiunea arterială: 110/80 mmHg la ambele membre superioare.

Din evaluările paraclinice, se evidențiază o creștere ușoară a glicemiei bazale, transaminazelor, PCR (29.5 U/L) și factorul reumatoid (44,6 U/L), proteinurie și o creștere semnificativă a NT-ProBNP – 12247. La pacientă a fost suspectat sindrom antifosfolipidic secundar, care a fost confirmat prin prezența Anti – Beta2 Glycoprotein IA IgA/IgM/IgG.

Pe traseul ECG – s-a determinat lucrul suficient al stimulatorului, cu FCC 60 c/min.

La EchoCord - Stenoza aortică valvulară moderată (Vmax 3,0 m/s, GP max 36 mmHg). Regurgitarea VAO gr II. Dilatarea considerabilă AS, AD, moderată VS, VD. AS 56 mm. AD 5 mm, VD 33 mm, DTD 62 mm, DTS 54 mm, VTD 194 ml, VTS 140 ml. Hipertrofia moderată m-lui SIV 12 mm. Pe fon de hipokinezie pronunțată a m-lui VS se determină akinezia m-lui segmentelor apicale ale pereților VS și SIV și segmentelor de mijloc al peretelui anteroseptal VS. FE-23% Simpson. Funcția de contracție VD este sever redusă. În regiunea apicală VS se determină tromb parietal 32,0x9,1mm. Lichid cu fibrină în cavitatea pericardului în cantitate minimală PPVS 4 mm, bazal AD 4mm, PLVS 5 mm. Regurgitarea valvei tricuspide gr IV, de valvă mitrală gr III, de valvă pulmonară gr II. HTP severă. VCI 28 mm.

Radiografia cutiei toracice - Semne de stază venoasă. ECS pe stânga. Hilii pulmonari: HTP. Sinusurile costo-diafragmale: Colecție de lichid la nivelul sinusului și supradiafragmal pe dreapta.

USG cavității pleurale - Cavitatea pleurală dreaptă: cu fibrina – 200 ml, cavitatea pleurală stângă: cu fibrină - 800 ml, sub anestezie locală cu sol. Lidocaină 2% 4ml s-a efectuat puncție pleurală stânga cu evacuare 500 ml de lichid galben transparent (exudat).

Radiografia mâinilor - Osteoporoză difuză a formațiunilor anatomice ale mâinilor, contractura bilaterală a degetelor II-V mai evident la mâna dreaptă, subțierea falangelor distale degetelor II-V mâinii stângi și II-III a mâinii drepte, calcinoza punctiformă în regiunea degetului mâinii și antebrăului stâng. Tablou radiologic de sclerodermie. Dinamica radiologică 2008-2009-2010-2011 se determină progresia osteoporozei difuze, formarea contracturilor multiple degetelor, subțierea falangelor, cu apariția mici calcificări în țesuturile moi a mâinii stângi.

Radiografia plantelor - Osteoporoza oaselor plantare, semne de artroză gradul I în articulațiile metatarsofalangiene, preponderent pe dreapta.

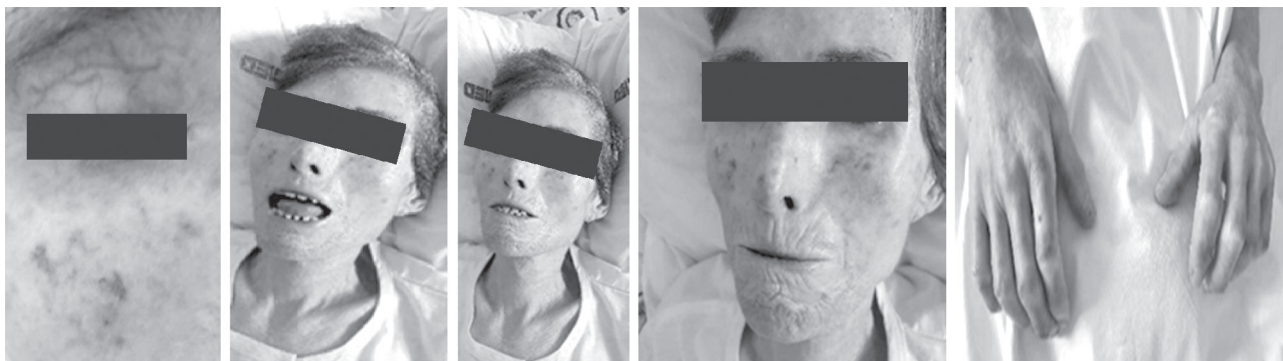


Figura 1. Aspectul general al pacientei cu sclerodermie.

Astfel, a fost calculat indicele de activitate a bolii, acesta fiind de 10 puncte, ceea ce demonstrează o activitate înaltă a bolii. În dinamică, starea generală a pacientei a fost ameliorată prin regresia edemelor periferice, dispneei, dar și ecocardiografic, se determină resorbția trombului apical, pe fundal de tratament cu anticoagulante indirecte.

Diagnosticul clinic: Sclerodermie sistemică difuză, evoluție cronică, activitate 10 puncte (înaltă), cu afectarea: tegumentelor (edem dur al palmelor și degetelor mâinilor și plantelor, edem facial, hiperkeratoză, calcinoză), a vaselor periferice (sindromul Raynaud, ulcere trofice periferice, teleangiectazii, leziuni aterosclerotice bivasculare neimportante până la 30 % (trunchi și descendentă anterioară), cordului prin fibroză difuză a ventriculului stâng, afectarea patului vascular, stenoza moderată de valvă aortică cu regurgitare gradul II, de valvă tricuspida gradul III, de valvă mitrală grad IV, bloc complet de ram drept al fascicolului His, hemibloc anterior, implant ECS tip DDDR (12/09/2018), IC IV NYHA st. C AHA/ACC, hidrotorax bilateral. Sindromul antifosfolipidic secundar: cu tromb apical în VS din noiembrie 2021.

plămânilor: cu pneumofibroza difuză, IR II, tip restrictiv, HTP severă.

tractului digestiv: microstomie, esofagită cu disfagie, gastroduodenită.

articulațiilor: contracturi în flexie, poliartralgii.

HTA gr. II, risc adițional foarte înalt, evoluție în salturi tensionale. Osteoporoză difuză glucocorticosteroid indusă, complicată cu fractură tasată Th12.

A fost recomandat tratament medicamentos cu glucocorticoizi, agenți alchilanți, hidroxyciclorochină, acid acetilsalicilic și anticoagulante sub control riguros al IP, INR, s- a recomandat de continuat tratamentul cu betablocante, diuretice de ansă, IECA precum și introducerea unei noi clase de medicamente utilizate în tratamentul insuficienței cardiace – inhibitorii SGLT-2.

Concluzii

Sclerodermia sistemică este încă, fără îndoială, o provocare pentru clinicieni, din cauza varietății simptomelor necesită abordare multidisciplinară. Diagnosticul precoce și gestionarea complicațiilor cardiace sunt utile pentru încetinirea dezvoltării fibrozei miocardice, ischemiei miocardice și leziunilor imuno-inflamatorii, îmbunătățind astfel satisfacția și calitatea vieții pacienților cu SS.

Bibliografie

1. Groppa L. et al. *Protocol clinic național: Sclerodermia sistemică la adult.*, 2018; PCN-90: 6.
2. Careta M., Romiti R. *Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update.* An Bras Dermatol., 2015; 90(1):62-73.

3. Rongioletti F., Ferreli C., Atzori L., et al. *Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation.* G Ital Dermatol Venereol., 2018; 153:208

4. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., et al. *Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.* Clin Epidemiol., 2019; 11:257-273.

5. Medsger T., Masi A. *The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma).* Ann Intern Med., 1971; 74:714-21.

6. Heine J. *Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der haut und innerer organe.* Virchows Arch., 1926; 262:1.

7. Čolić J., Matucci C. et al. *Microparticles in systemic sclerosis, targets or tools to control fibrosis: This is the question!* J Scleroderma Relat Disord., 2020; 5: 6-20.

8. Sgonc R., Gruschwitz M.S., Boeck G. et al. *Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95.* Arthritis Rheum., 2000; 43: 2550-62.

9. Katsumoto T., Whitfield M. and Connolly M. *The pathogenesis of systemic sclerosis.* Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease., 2011; 6: 509-537.

10. Desai C., Lee D., Shah S. *Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management.* Curr Opin Rheumatol., 2011; 23(6):545.

11. Tyndall A., Bannert B., et al. *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.* Ann Rheum Dis., 2010; 69:1809-1815.

12. Roberts N., Cabeen W. Jr, Moss J. et al. *The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis.* Ann Intern Med., 1981; 94:38-40.

13. Gowda R., Khan I. et al. *Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion—a case report.* Angiology., 2001; 52:59-62.

14. Morrisroe K., Stevens W. et al. *Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening program.* Arthritis Res Ther., 2017; 19(1):42.

15. Chaisson NF, Hassoun PM. *Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension.* Chest, 2013;144(4):1346-1356.

16. De Groote P., Gressin V., Hachulla E., et al; *ItinerAIR-Scleroderma Investigators.* *Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis., 2008; 67(1):31-36.

17. Cannarile F., Valentini V., Mirabelli G., et al. *Cardiovascular disease in systemic sclerosis.* Ann Transl Med. 2015;3(1):8. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.12).

18. Ngian G., Sahhar J. et al. *Cardiovascular disease in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis., 2015 Dec; 71(12):1980-3.

19. Sponga S., Basso C., Ruffatti A., Gerosa G. *Systemic sclerosis and aortic valve stenosis: therapeutic implications in two cases of aortic valve replacement.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009; 10:560-562.

VARIA

CZU: 616.12:616.23/.24-036.12-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.27>

MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE ÎN AFECȚIUNI CRONICE BRONHOPULMONARE LA COPII

^{1,2}SCIUCA Svetlana, prof. univ., dr. hab. în șt. med.,^{1,2}CEPRAGA Victoria, medic rezident pediatriu,¹BALANEȚCHI Ludmila, medic rezident chirurg pediatriu,^{1,2}ROTARU-COJOCARI Diana, medic pediatriu^{1,2}SELEVESTRU Rodica, dr. în șt. med., asistent universitar^{1,2}PALII Ina, prof. univ., dr. hab. în șt. med.,¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie, Chișinău, Republica Moldova¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova*e-mail: rodica.selevestru@usmf.md,**vic.ungurean55@gmail.com, inapalii@yahoo.com,**svetlana.sciuca@usmf.md*

Rezumat

În articol sunt evaluați indicatorii ecocardiografici ai HTP secundare la 37 de copii cu maladii bronhopulmonare cronice. Lotul de studiu a inclus: 22 copii cu FC și 15 copii cu alte afecțiuni bronhopulmonare cronice. Monitorizarea Ecocardiografică la copiii cu FC a relevat o majorare a valorilor PSAP, comparativ cu copiii cu maladii bronhopulmonare cronice. IVT a fost depistată în ambele loturi, ce denotă o afectare secundară a inimii drepte în cadrul maladiilor bronhopulmonare. Bronșiectaziile varicoase și cilindrice au fost mai frecvent întâlnite la copiii cu FC prezentată ca maladie cronică bronhopulmonară cu invalidizare severă.

Cuvinte-cheie: maladii cronice bronhopulmonare, fibroza chistică, hipertensiune pulmonară.

Abstract. Cardiovascular changes in chronic bronchopulmonary diseases in children.

The article evaluates echocardiographic indicators of secondary PAH in 37 children with chronic bronchopulmonary disease. The study group included: 22 children with CF and 15 children with other chronic bronchopulmonary diseases. Echocardiographic monitoring in children with CF revealed an increase in PSAP values compared to children with chronic bronchopulmonary disease. TVI was detected in both groups, denoting a secondary impairment of the right heart in bronchopulmonary diseases. Varicose and cylindrical bronchiectasis were more common in children with CF presented as chronic bronchopulmonary disease with severe disability.

Keywords: chronic bronchopulmonary diseases, cystic fibrosis, pulmonary hypertension.

Резюме. Сердечно-сосудистые изменения при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей.

В статье оцениваются эхокардиографические показатели вторичной легочной артериальной гипертензии у 37 детей с хронической бронхолегочной болезнью. В основную группу вошли: 22 ребенка с муковисцидозом и 15 детей с другими хроническими бронхолегочными заболеваниями. Эхокардиографический мониторинг у детей с муковисцидозом выявил увеличение значений систолического давления в легочной артерии по сравнению с детьми с другими хронической бронхолегочной патологией. Недостаточность трехстворчатого клапана выявлялась в обеих группах, что свидетельствует о вторичном поражении правых отделов сердца при хронической бронхолегочной патологии. Варикозные и цилиндрические бронхоэктазы чаще встречались у детей с муковисцидозом, которое может прогрессировать до тяжелой инвалидности.

Ключевые слова: хронические бронхолегочные заболевания, муковисцидоз, легочная гипертензия.

Introducere.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) se produce în rezultatul creșterii volumului postîncărcare a ventriculului drept, care poate conduce la insuficiență ventriculară dreaptă [2]. Organizația Mondială a Sănătății recunoaște 5 grupe de HTP, clasificate după

mecanismele patogenetice sau comorbiditate: 1 – hipertensiune arterială pulmonară, 2 – boală cardiacă stângă, 3 – boală pulmonară și hipoxie, 4 – boală tromboembolă cronică și 5 – diverse [9].

Astfel, HTP asociată cu fibroza chistică (FC) a fost încorporată în grupa „HTP datorată bolilor pulmona-

re şi/sau hipoxiei”. În acest grup de pacienţi, HTP este cauzată de hipoxie cronică, care duce la vasoconstricţie arterială pulmonară şi rezistenţă vasculară pulmonară crescută. HTP se caracterizează prin obliterarea progresivă a arterelor pulmonare mici, ce se soldează cu creşterea rezistenţei vasculare pulmonare, insuficienţă cardiacă dreaptă şi deces la 25% până la 60% dintre pacienţi la 5 ani de la diagnostic [3].

Screening-ul pentru HTP pediatrică se efectuează prin intermediul electrocardiogramei şi EcoCG. Dacă aceste investigaţii sugerează prezenţa HTP, computer tomografia (CT) toracică este necesară de efectuat, urmate de investigaţii suplimentare, iar în cazul formelor severe ale HTP, când pacientul este grav bolnav, cum ar fi insuficienţă cardiacă evidentă şi/sau criză vasculară pulmonară, cateterismul cardiac poate fi amânat şi se poate iniţia imediat farmacoterapia [3].

Deşi, diagnosticul definitiv de HTP se confirmă prin cateterism cardiac, primul instrument de diagnostic este, în general, EcoCG, investigaţie ce ne permite atât o evaluare iniţială cuprinzătoare a anatomiei cardiovasculare, cât şi aprecierea valorilor presiunii ventriculare drepte [3].

Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă (RMN) şi CT toracică sunt investigaţii imagistice neinvazive, recomandate în managementul HTP. RMN oferă posibilitatea de a evalua funcţia ventriculară, fluxul sanguin, perfuzia pulmonară şi caracteristicile ţesutului miocardic, iar CT toracică este necesară pentru depistarea modificărilor parenchimului pulmonar, bolilor tromboembolice şi unele anomalii vasculare, cum ar fi stenoza venelor pulmonare [3].

HTP la copii este asociată cu diverse boli şi cu debut la orice vârstă [7]. Hipoxia alveolară ce apare în zonele hipoventilate, duce la vasoconstricţie pulmonară hipoxică, iar persistenţa hipoxiei afectează

circulaţia pulmonară prin hipertrofia şi hiperplazia mediei arteriale, cât şi a fibrelor musculare din vasele periferice [4, 5].

Modul în care HTP se dezvoltă la pacienţii cu afecţiuni cronice bronhopulmonare nu a fost încă pe deplin elucidat. Probabil, implică mecanismele de hipoxia alveolară cronică şi hipercapnie, cu disfuncţie endotelială cauzată prin inflamarea vaselor. Hipoxemia arterială este cauza majoră a HTP la aceşti pacienţi, deoarece hipoxemia este un puternic vasoconstrictor pulmonar, care apare din cauza dereglării raportului ventilaţiei/perfuziei, cu distrugerea parenchimului pulmonar şi apariţia şuntului de la dreapta la stânga [4].

Bronşiectaziile se referă la dilatare ale pereţilor bronşici, care rezultă din infecţia cronică a căilor respiratorii, conduce la afectarea structurală a ţesutului pulmonar şi se manifestă clinic prin tuse productivă repetitivă şi poate fi asociat cu hemoptizie. HTP este o complicaţie severă a bronşiectaziilor. Prevalenţa HTP a variază între 33% şi 48% în studiile recente efectuate pe bronşiectazii, însă informaţii privind profilul hemodinamic al HTP în bronşiectazii este limitat [8].

HTP este complicaţia cardiovasculară majoră a bolilor pulmonare cronice. Un studiu recent a raportat că prevalenţa subiecţilor HTP cu bronşiectazie este de 33%, evaluată prin ecocardiografie. HTP este un factor cunoscut de prognostic nefavorabil la subiecţii cu bronşite cronice obstructive, dar semnificaţia clinică a acestei afecţiuni la subiecţii cu bronşiectazie este incertă. Un studiu retrospectiv a raportat că diagnosticarea HTP cu CT este un predictor independent al mortalităţii la subiecţii cu bronşiectazii [1,6].

Scop. Evaluarea indicatorilor ecocardiografici ai HTP secundare la copiii cu maladii bronhopulmonare cronice.

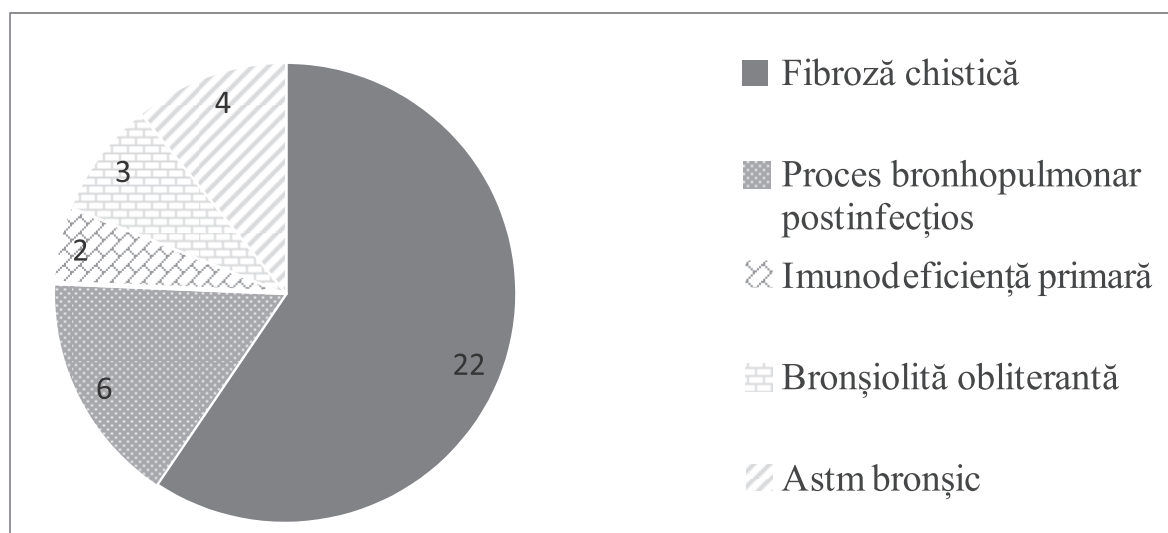


Figura 1. Reprezentarea pacienţilor cu HTP în maladii cronice bronhopulmonare

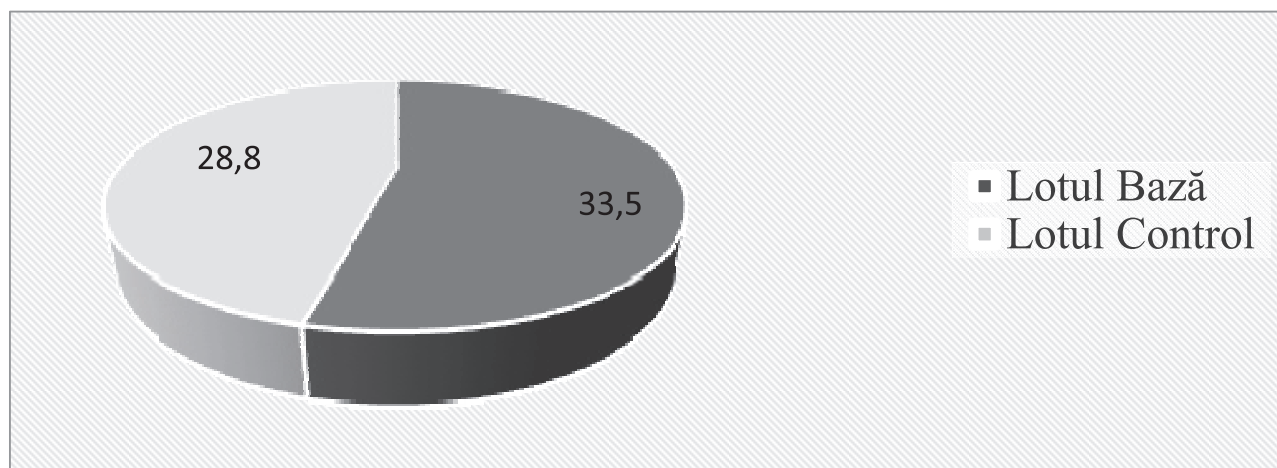


Figura. 2 Presiunea sistolică în artera pulmonară în loturile incluse în studiu

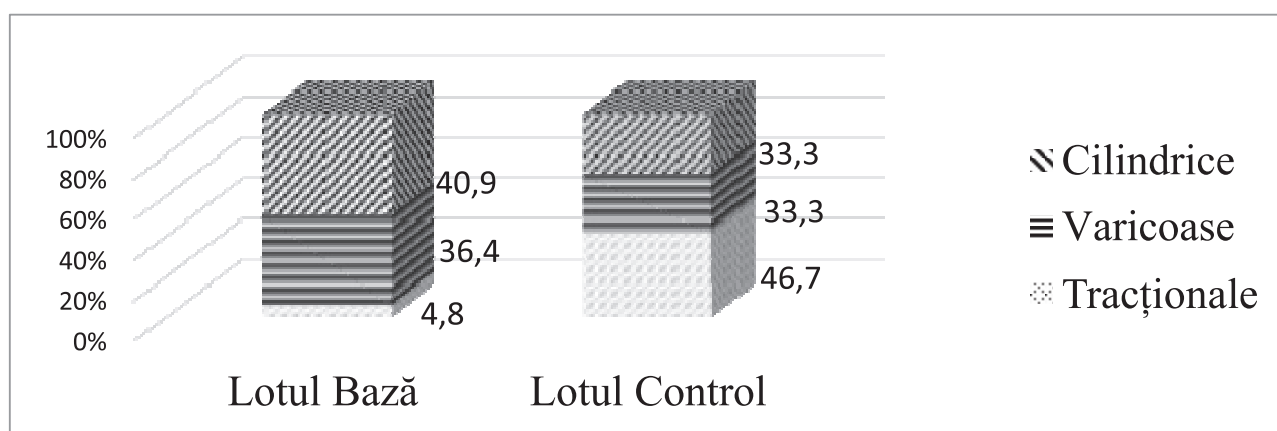


Figura 3 Tipurile de bronșiectazii la pacienții cu maladii bronhopulmonare cronice

Materiale și metode.

Studiul a fost realizat în baza unei analize a indicatorilor EcoCG și CT a 37 de copii dintre care 22 copii cu FC au constituit lotul de bază și lotul de control – 15 copii cu alte afecțiuni bronhopulmonare cronice cum ar fi: maladii bronhopulmonare cronice postinfecțioase – 6 copii, imunodeficiență primară – 2 copii, bronșiolită obliterantă – 3 copii, astm bronșic – 4 copii (fig. 1), care au fost spitalizați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Diagnosticul entităților bronhopulmonare cronice a fost confirmat în baza criteriilor din Protocoalele Clinice Naționale.

Toți pacienții au fost evaluați prin EcoCG și prin Doppler color regim M, 2D (Esaote My Lab 50 și SIEMENS-2007) cu aprecierea indicilor: PSAP, insuficiența valvei tricuspide (IVT). Iar afectarea pulmonară a fost evaluată prin computer tomografia de rezoluție înaltă a cutiei toracice (HRCT) cu aparatul Toshiba Aguillion Prime 80 Slices.

Rezultatele studiului au fost procesate statistic prin intermediul programului *Microsoft Excel*, *Epi Info* –7,0.

Rezultate și discuții.

Factorii de risc pentru apariția HTP sunt următoarele: infecțiile, afecțiunile pulmonare vasculare, maladii ereditare bronhopulmonare care se soldează cu dedezvoltarea hipoxiei. Patologia pulmonară este unul din principalii indicatori de morbiditate și mortalitate în afecțiunile cronice bronhopulmonare, deoarece are loc progresarea leziunilor pulmonare cu dezvoltarea HTP.

Grupul de pacienți care au fost evaluați în cadrul studiului au prezentat vârsta medie în FC – $7,72 \pm 0,92$ ani (variații 0,5–15,5 ani) și $9,69 \pm 1,42$ ani (1,5–17 ani) – lotul control (F stat 1,57, $P > 0,05$).

HTP este o boală progresivă și adesea fatală, care se manifestă frecvent prin dispnee la efort și are ca rezultat creșterea postsarcină a ventriculului drept și insuficiență ventriculară dreaptă. Deși cateterizarea cardiacă este necesară pentru un diagnostic formal, EcoCG transtoracică are un rol central ca instrument de *screening* utilizat la pacienții cu simptome și cei cu risc de a dezvolta boli vasculare pulmonare. Tehnicile ecocardiografice pot fi folosite pentru a estima presiunea și rezistența arterei pulmonare, presiunea atrială

dreaptă, precum și pentru a obține informații indirecte despre structura și funcția inimii drepte.

Monitorizarea EcoCG a copiilor cu FC a relevat o majorare a valorii presiunii sistolice în artera pulmonară egală cu $33,5 \pm 1,6$ mmHg (minim - 22 mmHg, maxim - 50 mmHg), comparativ cu copiii din lotul de control la care PSAP a fost egală cu $28,8 \pm 1,7$ mmHg (variații 22–47 mmHg), F stat 3,9, $P > 0,05$ (fig. 2).

IVT la copiii cu FC a fost depistată la 19 copii (95%: 95%CI 75,1-99,9) și la toți copiii din lotul de control, $\chi^2 = 0,6$, $P > 0,05$.

Pacienții cu afecțiuni cronice bronhopulmonare care dezvoltă insuficiența cardiacă dreaptă au adesea prognostic nefavorabil. Într-un studiu efectuat de Belkin et al. s-a raportat, că prezența disfuncției ventriculare drepte a fost mai frecventă la pacienții cu FC care au decedat (51%) comparativ cu cei care erau în așteptarea transplantului pulmonar (21%) [4].

Infecțiile respiratorii frecvente, apariția bronșiectaziilor, la pacienții cu afecțiuni bronhopulmonare cronice pot dezvolta, de asemenea, HTP care la rândul său poate evolua în disfuncție ventriculară dreaptă [5].

Copiii cu FC, imagistic la CT pulmonară prezenta mai multe bronșiectazii varicoase (36,4%) și cilindrice (40,9%), comparativ cu cei din lotul martor, la care predominau bronșiectaziile tracționale (46,7%), și mai rar cele cilindrice (33,3%) și varicoase (fig. 3).

În formele avansate ale maladiilor cronice pulmonare are loc o pierdere progresivă a structurii anatomice pulmonare, din cauza distrugerii țesutului alveolar ce poate conduce ulterior la creșterea rezistenței și presiunii circulației pulmonare. Prin urmare, dezvoltarea și manifestarea HTP variază în funcție de severitatea bolii pulmonare cronice.

HTP poate afecta negativ evoluția maladiilor cronice bronhopulmonare, cum ar fi cele infecțioase, restrictive, obstructive și interstițiale. Prin urmare, evaluarea HTP poate ajuta la ghidarea deciziilor lor de tratament.

Concluzii

PSAP este mai crescută la copiii cu FC, care prezintă o afectare pulmonară mai severă determinată de prezența bronșiectaziilor extinse comparativ cu pacienții cu bronșiectazii non-FC. IVT a fost depistată în ambele loturi, ce denotă o afectare secundară a inimii drepte în cadrul maladiilor bronhopulmonare. Bronșiectaziile varicoase și cilindrice au fost prezente mai frecvent la copiii cu fibroză chistică.

Bibliografie

1. Cavus A., et al., *Pediatric and Adolescent Pulmonary Hypertension: What Is the Risk of Undergoing Invasive Hemodynamic Testing?* Journal of the American Heart Association, 2018.
2. Cordina, R. L., et al., *State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension*. Heart, Lung and Circulation, 2019.
3. Hansmann, G. *Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults*. Journal American College of Cardiology, 2017, 69(20), 2551–2569.
4. Li D., Wang, B., Wang, H., & Liu, Q. *Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis*. Medicine, 2018, 97(7), e970.8.
5. Nathan S. D., Barbera, J. A., Gaine, S. P., et al., *Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia*. European Respiratory Journal, 2018.
6. Öcal S., Portakal, O., Öcal, et al. *Factors associated with pulmonary hypertension and long-term survival in bronchiectasis subjects*. Respiratory Medicine, 2016, 119, 109–114.
7. Rosenzweig E. B., Abman, S. H., Adatia, I., et al., *Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management*. European Respiratory Journal, 2018, 1801916.
8. Wang L., Jiang, S., Shi, J., et al., *Clinical characteristics of pulmonary hypertension in bronchiectasis*. Frontiers of Medicine, 2016, 10(3), 336–344.
9. Wijeratne D.T., Lajkosz K., Brogly S.B. *Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2018, 11(2), e003973.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - e) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnăv, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Format 60x84/8
Coli de tipar 22,0
Tiraj 100 ex.

Tipografia "Capașina Print" SRL
str. Columna, 170