

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(75)/2023

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 semnatarilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

Articolele pot fi accesate online pe site-ul revistei bulmed.md

Revista este publicată cu suportul financiar
al Guvernului Republicii Moldova și IMSP Institutului de Cardiologie

CHIȘINĂU • 2023

REDACTOR-ŞEF

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

REDACTOR ONORIFIC

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

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCTI

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.

Furdul 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.

Zapuhlăh 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)

Spinu 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.

Cobăleanski 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.

Adresa redacției:

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

MD 2001, Chişinău, 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

Țîbîrnă 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.

Furdul 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.

Zapuhlăh 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)

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

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

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 Phthiisopneumology "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.

Cobăleanski 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.

Colegiul de redacție al numărului revistei „Buletinul Academiei de Științe. Științe medicale”

Președinte: M. Popovici, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al ASM;

Secretar: S. Cojocari, doctor în științe medicale;

Membri: E. Vataman, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar;

L. David, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător;

A. Moiseeva, doctor în științe medicale.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, acad., проф., ГУМиФ "Николае Тестемитану", Р.М.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

Гудумак Ева, acad., проф., ГУМиФ «Н. Тестемитану» Р. М.

Щука Светлана, проф., др. хаб., ГУМиФ «Н. Тестемитану» Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, acad., проф., ГУМиФ, Р.М.

Гидирим Георге, acad., проф., ГУМиФ «Н. Тестемитану» Р. М.

Фурдул Теодор, acad., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.

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

Ольга Тагadiauc, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемитану» Р. М.

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

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

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

Присакарь Виорел, д.м.н. проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемитану», Р. М.

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

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

Запухлăх 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, acad., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.

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

Брашовяну Владислав, проф. унив., др., Ин-т трансплантации печени Фундеш, Бухарест, Румыния.

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

Форна Норина Консула, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Ясы (Румыния)

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

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

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

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

Сервера Рикард, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания

Левин Роджер, профессор, Государственный университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия

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

Чеботарь Анатолий, проф. унив., др. хаб., ГУМФ "Николае Тестемитану", Р. М.

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

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

Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирил Драгануик", Р. М.

Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет Медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Ясы, 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.

Кобялянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемитану», 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

Popovici Mihail, Loffredo Lorenzo, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară.

Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Moraru Ion, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST: semnificații fiziopatologice și markeri circulanți.

Surev Artiom, Ciobanu Lucia, Abraș Marcel, Grib Andrei, Pasat Ecaterina. Timpul optimal de reperfuzie la pacienți cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST și risc ischemic scăzut.

Abraș Marcel, Surev Artiom, Eșanu Andrei, Grib Andrei, Vreme Cristina. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST supuși tratamentului intervențional tardiv.

Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: repere patogenetice și de diagnostic.

Dicusar Olga, Ivanov Victoria, Petru Liuba, Popovici Mihail. Disfuncția endotelială la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST.

Popovici Mihail, Loffredo Lorenzo, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. The role of intestinal dysbiosis in endothelial dysfunction evolution in patients with microvascular angina.

Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Moraru Ion, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. NETosis and non-ST elevation acute myocardial infarction: pathophysiological significance and circulating markers.

Surev Artiom, Ciobanu Lucia, Abraș Marcel, Grib Andrei, Pasat Ecaterina. Optimal reperfusion time in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction and low ischemic risk.

Abraș Marcel, Surev Artiom, Eșanu Andrei, Grib Andrei, Vreme Cristina. Clinical and hemodynamic particularities of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction subjected to late interventional treatment.

Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Popovici Ion, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela, Popovici Ion, Cobeț Valeriu. Multi-marker panel in patients with NSTEMI: pillars of pathogenesis and diagnostics.

Dicusar Olga, Ivanov Victoria, Petru Liuba, Popovici Mihail. Endothelial dysfunction in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction.

Попович М., Лоренцо Л., Иванов В., Попович И., Чобану Л., Мунтяну М., Попович И.И., Кобец В. Роль кишечного дисбиоза в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с микрососудистой стенокардией.

Попович М., Иванов В., Попович И., Чобану Л., Мунтяну М., Морару И., Попович И.И., Кобец В. NET-оз и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: патофизиологическая значимость и циркулирующие маркеры

Сурев А., Чобану Л., Абраш М., Гриб А., Пасат Е. Оптимальное время реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST из группы сниженного ишемического риска.

Абраш М., Сурев А., Ешану А., Гриб А., Време К. Клинико-гемодинамические особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих позднему интервенционному лечению.

Попович М., Иванов В., Попович И., Чобану Л., Мунтяну М., Попович И., Кобец В. Мульти-маркерная панель у больных без подъема сегмента ST: аспекты патогенеза и диагностики.

Дикусар О., Иванов В., Петру Люба, Попович М. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

7

17

24

27

33

41

- Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dodu Stela, Vataman Eleonora.** Capacitatea de efort la pacienții cu disfuncție de ventricul drept în perioada precoce după revascularizare miocardică. **48**
- Moiseeva Anna, Cociu Maria, Cotelea Anna, Nacu Natalia, Ciobanu Nicolae, Carauș Alexandru.** Eficacitatea și siguranța desimpatizării arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă: doi ani postprocedural. **58**
- Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Dicusar Olga, Moraru Ion, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Danilă Tatiana, Dumanschi Carolina, Fuior Stela, Tofan Victoria, Munteanu Mihaela, Litvinenco Natalia, Popovici I.** Managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST în Republica Moldova. **62**
- Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea, Bichir-Thoreac Lilia.** Sindromul metabolic la copii: factori de risc, particularități de diagnostic și tratament. **73**
- Dogot Marta, Grib Andrei, Vataman Eleonora, Caproș Natalia.** Evenimente de sângerare apărute la pacienții ce administrează dubla terapie antiplachetară (aspirină + inhibitor P2Y12 – clopidogrel). **87**
- Bichir-Thoreac Lilia, Mătrăgună Nelea.** Aspecte ale parametrilor hemodinamici în hipertensiunea arterială la copiii cu exces ponderal și istoric de boli cardiovasculare. **92**
- Grivenco Aliona, Biscal Cristina.** Educația pacientului și reabilitarea posttrombembolism pulmonar. **99**
- Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dodu Stela, Vataman Eleonora.** Exercise capacity in patients with right ventricular dysfunction in the early stage after myocardial revascularization. **48**
- Moiseeva Anna, Cociu Maria, Cotelea Anna, Nacu Natalia, Ciobanu Nicolae, Carauș Alexandru.** Efficacy and safety of renal denervation in resistant hypertension: two years follow-up. **58**
- Popovici Mihail, Ivanov Victoria, Dicusar Olga, Moraru Ion, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Danilă Tatiana, Dumanschi Carolina, Fuior Stela, Tofan Victoria, Munteanu Mihaela, Litvinenco Natalia, Popovici I.** Management of patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation in the Republic of Moldova. **62**
- Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea, Bichir-Thoreac Lilia.** Metabolic syndrome in children: risk factors, diagnostic features and treatment. **73**
- Dogot Marta, Grib Andrei, Vataman Eleonora, Caproș Natalia.** Bleeding events occurring in patients administering double antiplatelet therapy (as-pirin + P2Y12 inhibitor – clopidogrel). **87**
- Bichir-Thoreac Lilia, Mătrăgună Nelea.** The hemodynamic aspects of parameters in arterial hypertension in children with overweight and history of cardiovascular diseases. **92**
- Grivenco Aliona, Biscal Cristina.** Patient education and rehabilitation after pulmonary thromboembolism. **99**
- Казаку Ж., Бурсаковски Д., Доду С., Ватаман Э.** Толерантность к физической нагрузке у больных с дисфункцией правого желудочка на раннем этапе после ревааскуляризации миокарда. **48**
- Моисеева А., Кочу М., Котеля А., Наку Н., Чобану Н., Карауш А.** Эффективность и безопасность ренальной денервации при резистентной артериальной гипертензии: результаты двухлетнего наблюдения. **58**
- Попович М., Иванов В., Дукусар О., Морару И., Чобану Л., Попович И., Дэнилэ Т., Думанский К., Фуйор С., Тофан В., Мунтяну М., Литвиненко Н., Попович И.** Менеджмент пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в Республике Молдова. **62**
- Кожокаръ Св., Мэтрэгунэ Н., Бикир-Тхоряк Л.** Метаболический синдром у детей: факторы риска, особенности диагностики и лечения. **73**
- Догот М., Гриб А., Ватаман Е., Капрош Н.** Кровотечения у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + ингибитор P2Y12 – клопидогрел). **87**
- Бикир-Тхоряк Л., Мэтрэгунэ Н.** Особенности гемодинамических показателей у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистыми заболеваниями. **92**
- Гривенко А., Бискал К.** Обучение и реабилитация пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии. **99**

ARTICOLE DE SINTEZĂ

- David Lilia.** Tromboembolia arterei pulmonare – aspecte specifice la femei. **David Lilia.** Specific aspects of pulmonary embolism in women. **Давид Л.** Особенности течения тромбоэмболии легочной артерии у женщин. 104
- Popescu Liuba, Alexandru Carauș, Moiseeva Anna, Cotelea Ana.** Dileme clinice: beta-adrenoblocantele în ateroscleroză. **Popescu Liuba, Alexandru Carauș, Moiseeva Anna, Cotelea Ana.** Clinical dilemmas: beta-adrenoblockers in atherosclerosis. **Попеску Л., Карауш А., Моисеева А., Котеля А.** Клинические дилеммы: бета-адреноблокаторы при атеросклерозе. 112
- Danilă Tatiana, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela.** Particularitățile hemostazei în unele comorbidități la pacienții cu infarct miocardic fără supradnivelare de segment ST. **Danilă Tatiana, Ciobanu Lucia, Munteanu Mihaela.** The particularities of hemostasis in patients with non-ST elevation myocardial infarction and some comorbidities. **Данилэ Т., Чобану Л., Мунтяну М.** Особенности гемостаза у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при некоторых сопутствующих заболеваниях. 118
- Cociu Maria.** Hemodinamica renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. **Cociu Maria.** Renal hemodynamics in hypertension. **Кочу М.** Почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью. 127
- Bursacovschi Daniela.** Rolul ecocardiografiei în prevenirea și monitorizarea cardiotoxicității tratamentului antitumoral. **Bursacovschi Daniela.** The role of echocardiographic parameters in the prevention and monitoring of cardiac toxicity on antitumor treatments. **Бурсаковски Д.** Роль параметров эхокардиографии в профилактике и мониторинге кардиотоксичности при противоопухолевом лечении. 133
- Guțan Inesa.** Indicatorii antropometrici la pacienții cu boală cardiovasculară ischemică. **Guțan Inesa.** Anthropometric parameters in patients with ischemic heart disease. **Гуцан И.** Антропометрические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца. 140
- Dodu Stela.** Abordarea diagnostică a hipertensiunii arteriale ortostatice. **Dodu Stela.** Diagnostic approach of orthostatic arterial hypertension. **Стела Д.** Диагностический подход к ортостатической артериальной гипертензии. 145
- Oprea Cătălina.** O revizuire actuală a componentei digitale a reabilitării cardiace prin telemonitoring. **Oprea Cătălina.** A current review of the digital component of cardiac rehabilitation via telemonitoring. **Опря К.** Текущий обзор цифрового компонента кардиореабилитации посредством телемониторинга. 149
- Corsun Olesea, Cotelea Ana, Cociu Maria, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru.** Eficiența terapiei cu presiune pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP) la pacienții cu apnee în somn și hipertensiunea arterială rezistentă. **Corsun Olesea, Cotelea Ana, Cociu Maria, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru.** Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with sleep apnea and resistant hypertension. **Корсун О., Котеля А., Кочу М., Моисеева А., Карауш А.** Эффективность терапии постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (СИПАП) у пациентов с апноэ во сне и резистентной артериальной гипертензией. 155
- Cotelea Ana, Cociu Maria, Corsun Olesea, Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru.** Rolul terapiei de activare baroreflexă la pacienții cu hipertensiune rezistentă. **Cotelea Ana, Cociu Maria, Corsun Olesea, Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru.** The role of baroreflex activation therapy in patients with resistant hypertension. **Котеля А., Кочу М., Корсун О., Попеску Л., Моисеева А., Карауш А.** Роль барорефлекторной -активационной терапии у больных с резистентной артериальной гипертензией. 162

CAZURI CLINICE

- Grosu Aurel, Dabija Valeriu, Eşanu Andrei.** Embolia pulmonară acută asociată cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. **168**
- Grosu Aurel, Dabija Valeriu, Eşanu Andrei.** Pulmonary embolism associated with acute ST-segment elevation myocardial infarction.
- Гросу А., Дабижа В., Ешану А.** Легочная эмболия, ассоциированная с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
- Mazur-Nicorici Lucia, Vetri-lă Snejana, Hangan Marina, Garabajiu Maria, Şalaru Virginia, Sadovici Victoria, Loghin-Oprea Natalia, Mazur Minodora.** Lupus eritematos sistemic precoce: debut cu tromboze. **176**
- Mazur-Nicorici Lucia, Vetri-lă Snejana, Hangan Marina, Garabajiu Maria, Şalaru Virginia, Sadovici Victoria, Loghin-Oprea Natalia, Mazur Minodora.** Early systemic lupus erythematos: onset with thrombosis.
- Мазур-Никорич Л., Ветрилэ С., Ханган М., Гарабажиу М., Шалару В., Садовичь В., Логин-Опря Н., Мазур М.** Ранняя системная красная волчанка: начало с тромбоза.

VARIA

- Ghervas Andrian.** Managementul tratamentului multimodal al cancerului renal. **181**
- Ghervas Andrian.** Management of multimodal treatment of kidney cancer.
- Гервас Андриян.** Ведение мультимодального лечения рака почки.
- Tabac Natalia.** Particularităţi ale carcinoamelor rinofaringiene. **185**
- Tabac Natalia.** Characteristics of nosepharyngeal carcinomas,
- Табак Наталья.** Характеристики носоглоточных карцином.
- Fedaş Vasile.** Semnificaţia calităţii grăsimilor consumate şi a stimulării hipotermale în mecanismele antiinflamatorii şi în prevenirea obezităţii. **188**
- Fedaş Vasile.** The significance of the quality of consumed fats and hypothermal stimulation in anti-inflammatory mechanisms and in the prevention of obesity.
- Федаш Василий.** Значение качества потребляемых жиров и гипотермической стимуляции в противовоспалительных механизмах и в профилактике ожирения.

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.12-009.72-092-07:[616.34-008.87+616-018.74]
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.01>

ROLUL DISBIOZEI INTESTINALE ÎN DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ LA PACIENȚII CU ANGINĂ MICROVASCULARĂ

¹Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

³Loffredo LORENZO, Doctor of Medical Sciences,

¹Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Ion POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

¹Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

¹Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI

²Valeriu COBET, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

³Department of Clinical, Internistic, Anaesthetic and Cardiovascular Sciences,

Sapienza University of Rome, Rome, Italy

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea nivelurilor circulante ale lipopolizaharidei și zonulinei în contiguitate cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ la pacienții cu angină microvasculară (AM).

Material și metode. Studiul s-a realizat pe un lot de 58 de pacienți cu AM spitalizați în Institutul de Cardiologie. Determinarea nivelurilor circulante ale 20 de biomarkeri s-a realizat în cooperare cu centrul de investigare de laborator din Universitatea Sapienza (Italia). Toți markerii funcționali și biochimici menționați au fost determinați și la 48 de persoane aparent sănătoase (lotul control) cu valorile cărora s-au comparat markerii pacienților cu AM.

Rezultate. Disfuncția endotelială la pacienții cu AM a excelat prin creșterea grosimii complexului intimă-medie a a.carotide cu 41%, precum și reducerea valorii dilatării arterei brahiale mediate de flux (FMD) cu 31,6%. Prezența disbiozei s-a manifestat prin creșterea cu 80% a conținutului seric al lipopolizaharidelor și prin dublarea zonulinei ($1,8 \pm 0,3$ vs $3,6 \pm 0,7$ ng/ml). Disfuncția endotelială și disbioza au evoluat pe fundalul activării stresului oxidativ estimat prin intermediul a 6 markeri și majorarea conținutului seric al 6 importanți markeri proinflamatori (hsCRP, IL-6, TNF- α , etc.)

Concluzii. 1. La pacienții cu AM s-au constatat niveluri circulante elevate mai mult ca dublu ale LPZ și zonulinei față de valoarea control, fapt ce indică asupra prezenței disbiozei intestinale. 2. LPZ și zonulina se corelează robust cu markerii morfofuncționali și biochimici ai disfuncției endoteliale, precum și cu markerii factorilor patogenetici principali ai acesteia, - inflamației și stresului oxidativ.

Cuvinte cheie: Disbioză, angina microvasculară, lipopolizaharide, zonulina.

Резюме. Роль кишечного дисбиоза в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с микрососудистой стенокардией.

Цель. Определение циркулирующих уровней липополисахарида и зонulina в сочетании с маркерами эндотелиальной дисфункции, воспаления и оксидативного стресса у больных микрососудистой стенокардией (МС).

Материал и методы. Исследование было проведено на 58 больных с МС, госпитализированных в Институте кардиологии. Определение циркулирующих уровней 20 биомаркеров было проведено совместно с лабораторным исследовательским центром Университета Сапиенца (Италия). Все функциональные и биохимические маркеры также определяли у 48 практически здоровых людей (контрольная группа), с величинами которых сравнивали маркеры больных МС.

Результаты. Эндотелиальная дисфункция у больных с МС проявлялась увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии на 41%, а также снижением величины реактивной дилатации плечевой артерии (FMD) на 31,6%. О наличии дисбиоза свидетельствовало увеличение содержания липополисахаридов (ЛПС) в сыворотке крови на 80%, а также удвоение сывороточного содержания зонulina ($1,8 \pm 0,3$ vs $3,6 \pm 0,7$ нг/мл). Эндотелиальная дисфункция и дисбактериоз развивались на фоне активации оксидативного стресса, оцениваемого по характеру изменения 6-и маркеров, а также повышения сывороточного содержания 6-и значимых провоспалительных маркеров (hsCRP, IL-6, TNF- α и др.).

Выводы. 1. У больных МС выявлено повышение циркулирующих уровней ЛПС на 81% и зонулина более чем в 2 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует о наличии дисбактериоза кишечника. 2. ЛПС и зонулин тесно коррелируют с морфофункциональными и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции, а также с маркерами её основных патогенетических факторов - воспаления и оксидативного стресса.

Ключевые слова: дисбиоз, микрососудистая стенокардия, липополисахариды, зонулин.

Summary. The role of intestinal dysbiosis in endothelial dysfunction evolution in patients with microvascular angina.

Purpose. Evaluation of circulating levels of lipopolysaccharide and zonulin in conjunction with markers of endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in patients with microvascular angina (MA).

Material and methods. The study was carried out in a group of 58 patients with MA hospitalized in the Institute of Cardiology. The determination of circulating levels of 20 biomarkers was carried out in cooperation with the laboratory investigation center of Sapienza University (Italy). All functional and biochemical markers were also determined in 48 apparently healthy people (control group) with the values of which the markers of MA patients were compared.

Results. Endothelial dysfunction in patients with MA excelled by increasing the thickness of the intima-media complex of the carotid artery by 41%, as well as by reducing of flow-mediated brachial artery dilatation (FMD) by 31,6%. The presence of dysbiosis was manifested by an 80% increase in the serum content of lipopolysaccharides (LPS) and by doubling of zonulin ($1,8 \pm 0,3$ vs $3,6 \pm 0,7$ ng/ml). Endothelial dysfunction and dysbiosis evolved in association with oxidative stress activation estimated by means of 6 markers and increased serum content of 6 important pro-inflammatory markers (hsCRP, IL-6, TNF- α , etc.)

Conclusions. 1. In patients with MA, elevated circulating levels of LPS and zonulin more than twice compared to the control value were found, which indicates the presence of intestinal dysbiosis. 2. LPS and zonulin correlate robustly with morphofunctional and biochemical markers of endothelial dysfunction, as well as with markers of its main pathogenetic factors, - inflammation and oxidative stress.

Key words: Dysbiosis, microvascular angina, lipopolysaccharides, zonulin.

Introducere

Angina microvasculară (AM) reprezintă un simptom clinic manifestat prin episodul algic retrosternal cu o durată de la 10 min până la 1 oră în stresul fizic, mental sau chiar repaos, care fiziopatologic este cauzat de disfuncția endotelială și periclitarea reactivității sistemului microcirculator coronarian (1, 2, 3). Deși prezența ischemiei miocardului este atestată în examenul electrofiziologic, angiocoronarografia nu demonstrează obturația arterelor coronariene epicardice, or aceasta <50% în asociere cu rezerva fluxului fracțional >0,80), criteriul diagnostic principal fiind reducerea rezervei funcționale coronariene (RFC) în testul invaziv cu efort farmacologic (4, 5). Disfuncția coronariană microcirculatorie se anunță prezență în cel puțin 30% din cazurile de angină, influențând notabil indicii morbidității și mortalității, riscul evenimentelor cardiovasculare majore și al evoluției insuficienței cardiace (1, 6, 7).

Termenul de ACM a fost consolidat în cardiologie în ultima decadă a sec. XX, entitatea căruia a fost decelată ca un „răspuns vasodilatator neadecvat al microcirculației coronariene sau un răspuns patologic vasoconstrictor la diferite manevre de stres farmacologic fiziologic” (8). Testul farmacologic cu adenzină în vederea aprecierii valorii RFC, drept incrementul procentual al fluxului coronarian în vârful hiperemiei metabolice, este recunoscut actualmente, ca cel mai relevant și precis test diagnostic al AM.

În sistemul coronarian arterele coronariene epicardice (diametrul >400 μ m), vizualizate în cadrul angiocoronarografiei, ocupă o cotă de până la 10%, astfel, că componenta vasculară de bază este reprezentată de sistemul coronarian microcirculator, care cuprinde pre-arteriole (100–400 μ m), arteriole (<100 μ m) și capilare (<10 μ m). Pre-arteriolele se caracterizează prin declinul presiunii sângelui pe itinerarul lor, iar arteriolele excelează prin tonusul vascular bazal ridicat, precum și rezistența coronariană inerentă, dar, totodată, dispun de cea mai mare capacitate cumulativă de dilatare sau constricție la acțiunea factorilor vasotropi naturali. În acest context este de menționat, că endoteliul coronarian controlează abilitatea de dilatare a arteriolelor la acțiunea oxidului nitric (NO) și adenzinei sau gradul de contracție a acestora la acțiunea endotelinei-1 (ET-1), cel mai potent agent vasoconstrictor natural, nivelul căruia elevează în sânge odată cu disfuncția endotelială (9). Stresul hemodinamic iminent pre-arteriolelor stimulează nitric oxid sintaza endotelială (eNOS) din arteriole conducând la eliberarea NO și, respectiv, la dilatarea mediei musculare prin intermediul GMP ciclic (GMPc).

Totodată, NO este implicat și în promovarea efectului de dilatare a arteriolelor propriu adenzinei, dată fiind stimularea de către GMPc a fosfatazei lanțurilor ușoare de miozină, fapt ce rezultă în defosforilarea acestora, dezbinarea legăturilor actin-miozinice și declanșarea relaxării (10). NO de asemenea contra-

carează și efectul coronaroconstrictor al ET-1 mediat de receptorii ET-1, care prin intermediul Rho-kinazei inhibă fosfataza lanțurilor ușoare de miozină și conduce la contracția miocitelor netede vasculare (11). Expresia crescută a Rho-kinazei pe fondalul carenței de NO se estimează și drept un mecanism patogenic al anginei vasospastice cauzată de spasmul arterei epicardice neobturată sau chiar de spasmul segmentar al acesteia, iar capacitatea Rho-kinazei de a susține răspunsul inflamator al peretelui vascular justifică aportul ei plauzibil în leziunea endotelială (12).

Evaluarea factorilor ce cauzează disfuncția endotelială la pacienții cu AM este importantă la conotația evidențierii markerilor de diagnostic și prognostic, precum și a reperelor de optimizare a tratamentului patogenic. Opinia conceptuală coroborată aduce la apel rolul factorilor de risc cardiovascular clasici (ie, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, tabagismul, etc.) care sunt implicați în procesul de leziune aterosclerotică, care prin patenul stenoizant se manifestă detrimental asupra perfuziei coronariene. Disfuncția endotelială este în acest context premergătoare și la nivelul microcirculației coronariene rezultă primar în deficiență de NO, care devine ulterior un mecanism patogenic al injuriei aterosclerotice. În plan fiziopatologic inflamația și stresul oxidativ se consideră componentele cheie ale interfeței patogenetice ale disfuncției endoteliale și carenței de NO, iar markerii respectivi sunt incluși în algoritmul diagnostic al disfuncției microcirculatorii coronariene (13). Este inteligibil, că dovada implicării și altor factori, în afara celor clasici de risc cardiovascular, în exercițiul disfuncției endoteliale la pacienții cu AM va facilita completarea conceptului, optimizarea diagnosticului și prognosticului, precum și va oferi repere de tratament patogenic personalizat.

Un factor endogen capabil să declanșeze un răspuns inflamator și o formare exagerată de specii reactive de oxigen (SRO) este endotoxina derivată din membrana bacteriilor gram-negative, care biochimic reprezintă o lipopolizaharidă (LPZ). Elevarea ei în sânge are loc în cadrul translocării intestinale în cadrul afectării probiotice (sau disbiozei intestinale) pe fondalul creșterii permeabilității barierei intestinale. Dishomeostazia cauzată de LPZ este cunoscută în contextul activării receptorilor Toll-like (în special tipul 4) expesați pe membrana diferitor celule și activarea enzimei membranare NOX₂ (14, 15, 16, 17). Stimularea receptorilor Toll-like 4 conduce prin intermediul factorului nuclear kappaB (NF-kB) la activarea programului proinflamator al celulei și sinteza citokinelor proinflamatoare. Niveluri circulante medii ale LPZ condiționează o inflamație cronică sau inflamație sistemică sau inflamație subclinică („low

grade inflammation”) care se manifestă prin declinul expresiei eNOS și al oxidului nitric. Activarea NOX₂ rezultă în formarea excesivă a anionului superoxid (O₂⁻), un radical agresiv al familiei ROS.

Astfel, perturbarea barierei intestinale este o precondiționare importantă a elevării nivelului circulant al LPZ și riscului iminent al inflamației și stresului oxidativ, iar zonulina, markerul afectării joncțiunilor intercelulare în epiteliul intestinal ce facilitează translocarea rezidurilor alimentare și bacteriene impune un rol diagnostic deosebit.

Sunt solitare relatări privind legătura între nivelul LPZ inerent disbiozei intestinale și afecțiunile hepatice și neurogenerative ale creierului (18, 19). Este de asemenea tratată plauzibil legătura disbiozei intestinale cu ateroscleroza, hipertensiunea arterială și efectele cardiovasculare adverse ale fibrilației atriale (17, 20, 21, 22), dar nu sunt evidențe analoage vizavi de caracterul modificării LPZ și a markerului afectării barierei intestinale (zonulinei) în AM.

Astfel, **scopul** studiului a constat în:

Evaluarea nivelurilor circulante ale LPZ și zonulinei în contiguitate cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ la pacienții cu AM.

Material și metode

Studiul s-a realizat pe un lot de 58 de pacienți cu AM spitalizați în IMSP Institutul de Cardiologie, diagnosticul căreia a fost consolidat conform prevederilor grupului internațional de evaluare a tulburărilor vasomotorii (Vasomotion Disorders International Study Group): simptome iminente ischemiei miocardului (subiective, obiective și ECG), absența unei obturații notabile a arterei coronariene epicardice (diametrul <50% și rezerva fluxului fracționat >0,80), precum și reducerea rezervei funcționalei coronariene (RFC) în testul invaziv farmacologic (24). În studiu n-au fost incluși pacienții cu insuficiență hepatică și renală (creatinina serică >2.8 mg/dL), infarct miocardic acut, accident vascular cerebral acut, chimioterapie, maladii inflamatorii, inclusiv intestinale, administrarea antibioticelor.

Indicii demografici, clinici și paraclinici explorați ai pacienților cu AM au fost incluși într-un Chestionar special cu un cumulativ de 130 de nominalizări. Cei mai importanți sunt prezentați în tabelul 1.

Determinarea nivelurilor circulante ale biomarkerilor s-a realizat în cooperare cu centrul de investigație de laborator din Universitatea Sapienza (Italia).

Panoul multi-marker a inclus:

- Markerii morfo-funcționali ai disfuncției endoteliale determinați prin ecografie cu Doppler efect:
 - Rata dilatării arterei brahiale mediate de flux (FMD).

Tabelul 1

Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu AM

Indici	n	%	M±SD
Bărbați/femei	14/44	25/75	
Vârsta			63,4±9,5
Indicele masei corporale, kg/m ²			28,2±3,9
Diabet zaharat	11	19	
Dislipidemie	53	92	
Hipertensiune arterială (HTA)	55	95	
Tabagism în ultimii 5 ani	6	11	
NSTEMI în anamneză	5	9	
AVC ischemic în anamneză	2	4	
Insuficiența cardiacă:			
NYHA I	3	6	
NYHA II	48	83	
NYHA III	7	12	
Tratament:			
Statine	7	12	
Antiplateletare	52	90	
Beta-adrenoblocante	52	90	
Antagoniștii canalelor de calciu	41	71	
Nitrați	7	12	
Inhibitorii ECA	37	64	
Blocantele receptorului AT ₁	13	23	
Diuretice	19	33	
Remedii metabolice (eg, Trimetazidin)	6	11	
Date de laborator:			
LDL-colesterol (mM/L)			3,5±0,4
HDL-colesterol (mM/L)			1,3±0,1
Trigliceride (mM/L)			2,8±0,2
VSH (mm/oră)			17,4±2,1
Scorul clinic DUKE:			
Angină tipică	53	92	
Angină atipică	5	8	

Notă: M±SD – media ± devierea standard.

- Grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune (acİM).

• Markerii circulanți ai disfuncției endoteliale determinați prin metoda ELISA și kit-uri speciale de calorimetrie:

- NO.
- ET-1.
- S-nitrozotiolii.

• Markerii disbiozei intestinale determinați prin metoda ELISA:

- Lipopolizaharidele (LP).
- Zonulina.

• Markerii inflamației determinați prin metoda ELISA:

- Proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP).
- Interleukina 6 (IL-6).

- Factorul de necroză a tumorii alpha (TNF-α)
- Proteina chemoattractantă a monocitelor (MCP-1).
- sCD-140 (markerul CD solubil).
- Produsele finale ale glicării (AGEs).

• Markerii stresului oxidativ determinați prin metoda ELISA:

- NOX₂.
- Peroxidul de hidrogen (H₂O₂).
- Rata de degradare a peroxidului de hidrogen (RD-H₂O₂).
- Superoxiddismutaza (SOD).
- Catalaza.
- Dialdehida malonică (DAM).

Toți markerii funcționali și biochimici menționați au fost determinați și la 48 de persoane aparent sănătoase (lotul control) cu valorile cărora s-au comparat markerii pacienților cu AM.

Procesare statistică a materialului cifric a inclus determinarea mediei (M), devierii standard (SD), valorii p (<0,05 discrepanța era considerată semnificativă), precum și a indicelui de corelare Spearman, r.

Rezultate

Aprecierea markerilor remodelării vasculare periferice a stabilit prezența disfuncției endoteliale la pacienții cu AM (tabelul 2).

Tabelul 2

Markerii morfo-funcționali ai disfuncției endoteliale

Indice	Lot AM	Lot control	p
FMD (%)	9,3±1,7	13,6±1,9	<0,001
acIM (mm)	1,32±0,2	0,94±0,1	<0,001

Rata dilatării arterei brahiale dependente de flux este cu 31,6% mai mică comparativ cu FMD stabilită în lotul control. Totodată, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune depășește cu 41% markerul control.

Aceste evidențe sunt în acord cu modificările biomarkerilor circulanți decelate la pacienții cu AM (tabelul 3).

Tabelul 3

Markerii biochimici ai disfuncției endoteliale

Indice	Lot AM	Lot control	p
NO (μM/L)	26,6±9,1	38,5±10,3	<0,001
S-nitrozotiolii (μM/L)	2,7±0,6	4,4±0,8	<0,001
ET-1 (pg/ml)	16,5±5,9	10,7±5,2	<0,001

Astfel, biomarkerul principal al fezabilității endoteliului vascular, oxidul nitric, este cantitativ depreciat cu 31%. Nivelul circulant redus de NO este asociat cu micșorarea conținutului seric al S-nitrozotiolilor cu 38,6%. Disfuncția și leziunea endotelială este estimată drept o cauză de elevare a ET-1 circulante. În studiul nostru această oligopeptidă este cu 55% peste valoarea control.

Prin urmare markerii morfo-funcționali, cât și markerii biochimici indică sigur asupra disfuncției endoteliale la pacienții cu ACM, care a evoluat pe fondalul disbiozei intestinale (tabelul 4).

Tabelul 4

Conținutul seric al markerilor disbiozei intestinale

Indice	Lot ACM	Lot control	p
LP (pg/ml)	38,1±10,4	21,2±9,6	<0,001
Zonulin (ng/ml)	3,6±0,7	1,8±0,3	<0,001

Important de menționat în acest context creșterea cu 80% a conținutului seric al lipopolizaharidelor. Elevare LP este în sintonie cu majorarea zonulinei, markerul afectării permeabilității barierei intestinale, nivelul căreia s-a decelat dublat față de control: 3,6±0,7 vs 1,8±0,3 ng/ml.

În contextul rolului LPZ în activarea programului genetic proinflamator al celulelor sunt remarcabile modificările markerilor inflamației (tabelul 5).

Tabelul 5

Nivelul circulant al markerilor inflamației

Indice	Lot AM	Lot control	p
hsCRP (mg/L)	3,54±0,33	0,83±0,11	<0,001
IL-6 (pg/ml)	6,27±0,68	4,38±0,45	<0,001
TNF-α (pg/ml)	7,84±0,68	5,12±0,49	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	473±52	306±44	<0,01
AGEs (μg/L)	457±53	312±44	<0,01
sCD140 (pg/ml)	475±55	358±41	<0,01

Conținutul seric al hsCRP, markerul cheie al inflamației, depășește valoarea de 3,0 mg/L care corespunde riscului cardiovascular înalt. În lotul control hsCRP se încadrează în limitele 0-1,0 mg/L, fapt ce indică asupra riscului cardiovascular mic. Citokinele proinflamatoare expresate primar de celulele cu programul genetic activat, IL-6 și TNF-α, care stimulează producția hepatică a proteinei C reactive, fibrinogenului și amiloidului A sunt cantitativ superioare nivelurilor circulante control cu 44% și, respectiv, 54%. Un efect important al citokinelor proinflamatoare în controlul sustenabil al inflamației constă în asigurarea pasajului transendotelial al celulelor proinflamatoare (neutrofilele și monocitele) prin stimularea selectinelor și integrinelor. La pacienții cu AM s-a stabilit elevarea cu 55% față de control a nivelului circulant al MCP-1. De asemenea conținutul seric al AGEs, care sunt implicate în stimularea activității migratoare a monocitelor, este majorat cu 47%.

Răspunsul inflamator este indispensabil de răspunsul imun, iar sistemul CD140-ligand – CD140-receptor realizează conexiunea dintre limfocitele T și limfocitele B. De menționat în acest context că nivelul circulant al markerului solubil (sCD140) este la pacienții cu AM și disbioza intestinală crescut cu 33%.

Unul din primele efecte ale LPZ urmărite în cercetările fundamentale a fost efectul de stimulare a producției SRO. Markerii determinați în studiul nostru denotă activarea stresului oxidativ (tabelul 6).

Tabelul 6

Conținutul seric al markerilor stresului oxidativ

Indice	Lot AM	Lot control	p
NOX2-s (pg/ml)	58,8±12,6	25,5±10,3	<0,001
H ₂ O ₂ (μM/L)	47,3±20,4	21,5±9,3	<0,001
RD-H ₂ O ₂ (%)	28,2±10,5	55,6±20,8	<0,001
DAM (μM/L)	8,1±1,3	4,5±0,7	<0,001
SOD (u.c.)	721±88	969±113	<0,01
Catalaza (u.c.)	817±122	1163±198	<0,01

Nivelul seric al formei solubile a enzimei membranare (NOX2-s) implicate notabil în formarea radicalilor liberi de oxigen este elevat de 2,3 ori. Acest spor marcat s-a asociat cu un exces al peroxidului de hidrogen de 120% față de control, iar rata degradării markerului, dimpotrivă, este aproape dedublată. Enzima antioxidantă care neutralizează H_2O_2 , catalaza, s-a estimat semnificativ subiacentă valorii control cu 29,75%. O modificare similară este caracteristică și pentru SOD, reculul acesteia față de control constituind 25,6%.

Un marker important al statusului prooxidant este dialdehida malonică, care reflectă în proporție directă intensitatea procesului de peroxidare a lipidelor și proteinelor. Conținutul seric al DAM este cu 80% peste markerul control.

Conexiunea strânsă între markerii disbiozei intestinale, disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ la pacienții cu AM este confirmată și prin co-

relațiile robuste decantate în cadrul regresiei liniare simple (tabelul 7).

Astfel, LPZ și zonulina s-au apreciat într-o relație corelativă de intensitate medie-înaltă (coeficientul r este mai reprezentativ decât $\pm 0,6$) cu markerii disfuncției endoteliale (FMD, NO și ET-1), inflamației ($TNF-\alpha$) și stresului oxidativ (NOX2-s, H_2O_2 și DAM). Această evidență aduce o dovadă notabilă asupra rolului disbiozei intestinale în evoluția disfuncției endoteliale la pacienții cu angină coronariană microcirculatorie.

Discuții

Obiectivul de fond al studiului a constat în evaluarea rolului patogenetic al disbiozei intestinale în dezvoltarea AM prin prisma determinării markerilor acesteia în contiguitate cu markerii disfuncției endoteliale, mecanismul principal al AM, și markerii inflamației și stresului oxidativ, fenomene estimate

Tabelul 7

Valoarea coeficientul de corelare r apreciată între markeri principali

LP	FMD	NO	$TNF-\alpha$	NOX2-s	H_2O_2	DAM	ET-1
	-0,673	-0,692	0,632	0,725	0,715	0,683	0,607
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Zonulina	-0,664	-0,685	0,639	0,723	0,698	0,676	0,603
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

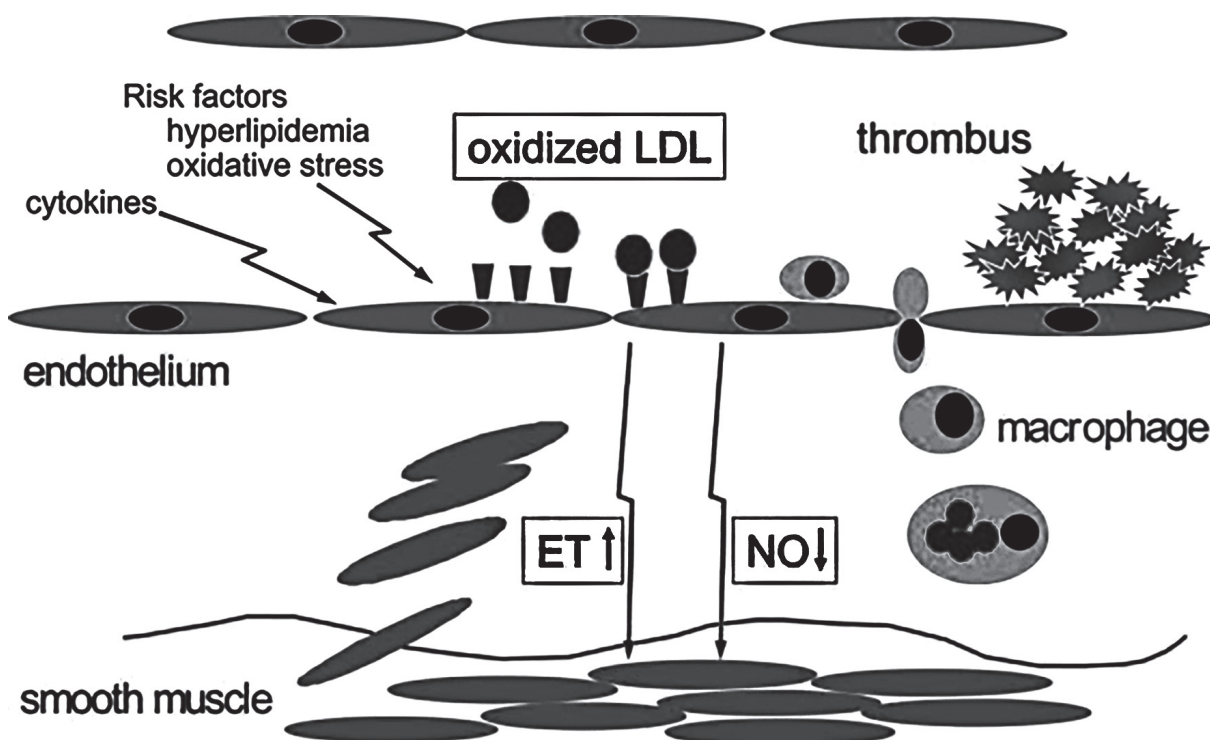


Figura 1. Dezechilibrul de NO și ET-1 în disfuncția endotelială și factorii de inducere (30)

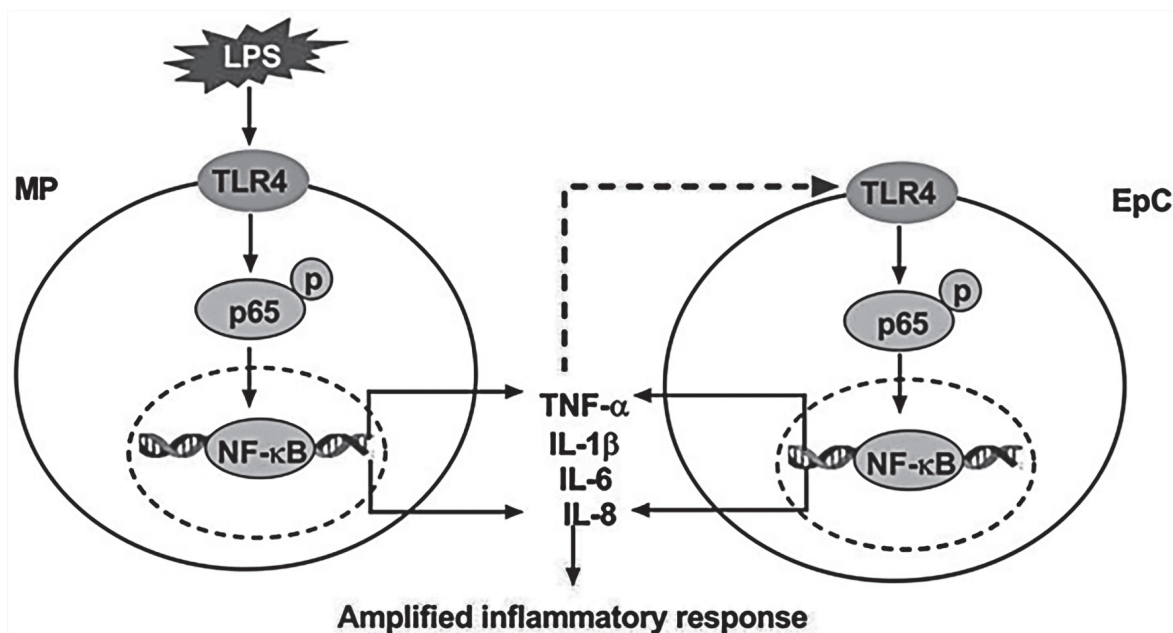


Figura 2. Mecanismul sinoptic proinflamator al LP (34).

LPS – lipozaharadie; MP – macrofage; EpC – celulele epiteliale; TLR4 – receptorii Toll-like-4; P-p65 – fosforilarea proteinei p65; NF-κB – factorul nuclear kappaB;

ca pârghii însemnate de periclitate a funcționalității endotelului vascular.

Disfuncția endotelială la pacienții cu AM a fost cert dovedită prin intermediul a 2 markeri morfofuncționali acreditați în estimarea remodelării vasculare periferice (FMD și ac-IM), precum și a 3 markeri biochimici care reflectă fezabilitatea sistemului endotelial eNOS-NO (NO, S-nitrozotiolii și ET-1). Rata dilatării arterei brahiale dependente de flux s-a redus cu circa 32%, iar complexul intimă-medie a arterei carotide comune s-a majorat cu 41% față de markerii control. În lotul pacienților cu AM prezența HTA și a dislipidemiilor s-a notat la cote înalte, (95% și, respectiv, 93%), iar micșorarea valorii FMD este coroborată drept un predictor incipient și veritabil al disfuncției endoteliale și carenței de NO nu numai în aceste dishomeostazii, dar și în ateroscleroză, insuficiență cardiacă, diabet, etc. (24, 25, 26). Nivelul sanguin al oxidului nitric s-a constatat depreciat cu 31%, fapt ce se asociază inteligibil cu declinul cantitativ de circa 39% al S-nitrozotiolilor, carierilor de NO, care în afară de funcția de trafic asigură creșterea viabilității acestui gaz, care are un $T_{1/2}$ de 20-30 sec.

Majorarea valorii ac-IM semnifică nu numai remodelarea vasculară periferică, dar are și conotație predictivă asupra sistemului coronarian, întrucât contiguitatea fiziopatologică a disfuncției endoteliale carotide și coronariene este recunoscută infailibil (27, 28). Evoluția remodelării vasculare pe fondalul disfuncției endoteliale impune primar periclitate reactivității dependente de NO și potențarea răspunsului vasoconstrictor, fapt ce conduce la creșterea tonusului

vascular bazal proporțional odată cu hipertrofia mediei musculare estimată ca o componentă importantă a remodelării arterelor carotidă și coronariene (29). La pacienții cu AM disfuncția endotelială evoluează în contextul elevării nivelului circulant al ET-1, un potent agent vasoconstrictor și care este eliberat excesiv de celula endotelială în condițiile de penurie de NO, precum și sub acțiunea diferitor factori de leziune endotelială și declanșare a remodelării vasculare, cum ar fi citokinele proinflamatoare, SRO și produsele stresului oxidativ activat, hiperlipidemia, etc. (figura 1).

În plan patogenetic se consideră că receptorul celulei endoteliale LOX1 (lectin-like oxidized receptor-1) activat de LDL-oxi conectează acțiunea peiorativă a inflamației și a stresului oxidativ asupra endotelului, fiind responsabil, totodată, și de modificările cantitative opuse ale ET-1 și NO (30). Pe de altă parte, efectul vasoconstrictor al excesului de ET-1 este mediat nu numai prin deficiența de NO, dar și carența de sulfid de hidrogen (H_2S), un gaz eliberat de celula endotelială (produs la metabolismului L-cisteinei) cu acțiune vasodilatatoare similară NO (31). Mai mult deficiența de H_2S , cauzată de ET-1 este detrimentală asupra fenomenului de reendotelizare, un mecanism natural de ameliorare a disfuncției endoteliale în sistemul coronarian, dat fiind faptul că facilitează angrenarea celulelor progenitoare endoteliale circulante în simfonie cu NO (32). În studiul nostru nivelul circulant al ET-1 a depășit markerul control cu 55% și poate fi astfel apreciat drept un factor patogenetic al AM, iar mediatorii inflamației și stresului oxidativ

drept factori de declanșare și orchestrare sustenabilă a disfuncției endoteliale.

Sub calota celor menționate trebuie de accentuat că markerii disbiozei intestinale explorați, LPZ și zonulina, sunt capabili prin diferite mecanisme să declanșeze și să susțină răspunsul inflamator și stresul oxidativ, evidență dovedită prin estimarea markerilor iminenți principali.

Nivelul circulant al LPZ este la pacienții cu AM elevat cu 80%, iar zonulina trece dublu de valoarea control a markerilor.

LPZ, o endotoxină ce derivă din bacteriile gram-negativă elevează în sânge în cadrul translocării ei intestinale în condițiile de afectare a barierei intestinale și creștere a permeabilității epiteliale, despre ce indică conținutul seric majorat al zonulinei. Translocarea și creșterea permeabilității intestinale marchează entitatea fiziopatologică a disbiozei intestinale și a repercusiunilor acesteia. Zonulina, o proteină din familia haptoglobinelor, dezasmblează joncțiunile intercelulare la nivelul epitelului intestinal, un mecanism patogenetic al bolii celiace (33). Respectiv, între nivelul de expresie a zonulinei și gradul de afectare a barierei intestinale este o legătură directă.

Efectul proinflamator al LPZ este realizat la nivelul ADN al celulei (figura 2).

Acțiunea LPZ asupra oricărei celule, inclusiv endotelioцит, demarează prin activarea receptorului transmembranar Toll-like4, rezultând în fosforilarea proteinei citozolice p65 și ulterior în activarea NF-kappaB, care este transferat în nucleu, unde activează genele proinflamatoare ale ADN-ului (34). Urmare activării programului genetic proinflamator este creșterea expresiei citokinelor, cele mai importante în vederea augmentării răspunsului inflamator fiind IL-1, IL-6, IL-8 și TNF- α . Remarcabil, că TNF- α se impune ca un catalizator al răspunsului inflamator al celulei, deoarece activează de sine stătător Toll-like-4 receptorii, inducând astfel fenomenul de reverberație și activare sustenabilă a inflamației.

La pacienții cu AM și IL-6 și TNF- α au avut niveluri circulante semnificativ elevate, iar regresia liniară simplă a arătat o corelare pozitivă robustă între LPZ și TNF- α ($r=0,753$; $p<0,001$). TNF- α inhibă expresia eNOS, reduce producția și viabilitatea (prin stimularea sintezei SRO) de NO și justificat se estimează drept un factor patogenetic al disfuncției endoteliale.

Un alt mecanism al acțiunii proinflamatorii a LPZ este activarea migratoare a monocitelor, pasajul transendotelial al acestora fiind asigurat pe o parte de expresia selectinelor-L (leucocitare) de către LPZ, iar pe de altă parte de expresia selectinelor-E (endoteliale) de către IL-6 și TNF- α . Pasajul monocitelor este stimulat și de chemokina CMP-1, nivelul

căreia fiind semnificativ crescut cu 55% la pacienții cu AM. În plus, produsele finale ale glicării prin intermediul receptorilor specifici exprasați pe diferite celule (RAGE), inclusiv endotelioцитe, stimulează de asemenea selectinele L și E contribuind la creșterea populației de macrofage, sursa principală de citokine proinflamatoare (35). Totodată, acțiunea AGEs se impune prin stimularea producției de radicali liberi de oxigen, care au acțiune cooperantă reciprocă cu mediatorii inflamației, determinând agravarea disfuncției endoteliale. Conținutul seric al AGEs este crescut cu 47% față de control la pacienții cu AM și merită să fie estimat la noima predicției și diagnosticului disfuncției endoteliale.

În contextul exegezei privind efectul prooxidant al LPZ și dovada rolului disbiozei intestinale în evoluția disfuncției endoteliale și AM trebuie de adus la apel caracterul modificării markerilor specifici stresului oxidativ. La acest capitol este remarcabilă creșterea de 2,3 ori a nivelului NOX₂ (paternul solubil al NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*) și al peroxidului de hidrogen de 2,2 ori la pacienții cu AM. Creșterea expresiei endoteliale a NOX₂ conduce la formarea excesivă a anionului superoxid (O₂⁻), radicalul de oxigen metabolizat în H₂O₂ sub acțiunea SOD. Rolul O₂⁻ în patogenia disfuncției endoteliale este vizat prin prisma a mai multor fațete (36). În primul rând, anionul superoxid metabolizează prematur NO prin interacțiunea directă cu acesta, rezultând în formarea peroxinitritului (O₂⁻ + NO = ONOO⁻), care posedă un efect vasoconstrictor și protrombitoc notabil. În al doilea rând SRO cresc expresia RAGE și consecvent producția de citokine proinflamatoare și a factorilor de creștere de către macrofage. În al treilea rând, activarea RAGE sub acțiunea AGEs rezultă în creșterea *stiffness*-ului peretelui vascular datorită modificării structurii proteinelor matricei extracelulare din peretele vascular (ie, colagenul fibrilar de tip I și III), un mecanism redutabil al micșorării complianței arteriolelor coronariene.

Activarea stresului oxidativ sub acțiunea LPZ este determinată nu numai de formarea excesivă a SRO în contextul activării NOX₂, dar și de incompetența enzimelor sistemului antioxidant menite să metabolizeze radicalii liberi de oxigen. Astfel, în studiul nostru rata degradării peroxidului de hidrogen este diminuată aproape de 2 ori față de indicele control. Catalaza, este enzima antioxidantă responsabilă de degradarea radicalului, iar conținutul ei la pacienții cu AM a fost diminuat semnificativ cu circa 30%. Un recul similar s-a decelat și vizavi de SOD, enzima responsabilă de metabolizarea anionului superoxid.

Peroxidarea lipidelor și proteinelor sub acțiunea excesului de SRO se impune detrimentală asupra en-

doteliului vascular prin inhibiția eNOS și a altor enzime angrenate în exercițiul metabolic și funcțional al endoteliocitului, prin afectarea aparatului mitocondrial și riscul apoptozei intrinseci, prin progresarea procesului de ateroscleroză și activarea statusului protrombotic (37). Dialdehida malonică un produs final al peroxidării lipidelor s-a apreciat cantitativ majorată cu 80% comparativ cu markerul lotului control.

De menționat că între LPZ și markerii stresului oxidativ, cum ar fi NOX2-s, H₂O₂ și DAM, s-au determinat corelări robuste cuprinse în limitele 0,683-0,725.

Merită atenție faptul, că și nivelul circulant al zonulinei s-a corelat robust cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ la pacienții cu AM și în plan fiziopatologic această evidență este autentică, întrucât acesta influențează nemijlocit nivelul LPZ.

Așadar, nivelurile circulante elevate de LPZ și zonulină la pacienții cu AM, conexiunea corelativă strânsă a acestora cu markerii disfuncției endoteliale, entitatea fiziopatologică cheie a AM, precum și cu markerii ce reflectă relevanța mecanismelor principale, -inflamația și stresul oxidativ, sunt repere importante de justificare a rolului disbiozei intestinale în evoluția AM. Totodată, LPZ și zonulina pot fi nu numai markeri ai disbiozei intestinale, dar și predictorii ai riscului AM.

În contextul unor relații limitate privind legătura disbiozei intestinale cu dishomeostazia cardiovasculară, date studiului nostru aduc dovezi inedite vizavi de fiziopatologia, predicția diagnostică și tratamentul patogenetic al AM. Numărul mare de persoane cu probiotica intestinală afectată, precum și cu toleranța joasă la gluten, care se asociază cu niveluri elevate de zonulină, întemeiază abordarea disbiozei intestinale ca factor de risc al disfuncției endoteliale și, eventual, al AM, noi cercetări clinice fiind necesare sub acest aspect.

Concluzii

1. La pacienții cu AM s-au constatat niveluri circulante elevate mai mult ca dublu ale LPZ și zonulinei față de valoarea control, fapt ce indică asupra prezenței disbiozei intestinale.

2. LPZ și zonulina se corelează robust cu markerii morfofuncționali și biochimici ai disfuncției endoteliale, precum și cu markerii factorilor patogenetici principali ai acesteia, - inflamației și stresului oxidativ.

3. Luând în vedere efectul cunoscut al LPZ de a declanșa inflamația subclinică în contiguitate cu formarea excesivă de radicali liberi de oxigen, se poate sugera întemeiat aportul disbiozei intestinale în evoluția AM.

4. Elevarea LPZ și a zonulinei poate fi un predictor al disfuncției endoteliale și, respectiv, al riscului AM, marcând, totodată, un reper de justificare a necesității profilaxiei și tratamentului disbiozei intestinale.

Bibliografie

1. Sinha A, Rahman H, Perera D. *Coronary microvascular disease: current concepts of pathophysiology, diagnosis and management*. Cardiovasc Endocrinol Metabol, 2020, 10(1):22-30.
2. Villano A, Lanza GA, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19 Suppl 1:e36-39.
3. Chen C, Wei J, AlBadri A et al. *Coronary Microvascular Dysfunction- Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy*. Circ J, 2016, 81:3-11.
4. Rahman H, Ryan M, Lumley M et al. *Coronary microvascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise*. Circulation, 2019, 140:1805-1816.
5. Rahman H, Demir OM, Khan F et al. *Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2020, 75:2538-2549.
6. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. *Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HF-pEF*. Eur Heart J, 2018;39:3439-50.
7. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y et al. *Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease*. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8:1445-1453.
8. Cannon RO, III, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol, 1988, 61:1338-1343.
9. Duncker DJ, Koller A, Merkus D et al. *Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57:409-422.
10. Taqueti VR, Di Carli MF. *Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review*. J Am Coll Cardiol, 2018, 72:2625-2641.
11. Lanza GA, Careri G, Crea F. *Mechanisms of coronary artery spasm*. Circulation, 2011, 124:1774-1782.
12. Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. *The Rho(ad)-kinase for individualized treatment of vasospastic angina*. Eur Heart J, 2018, 11:960-962.
13. Sucato V, Corrado E, Manno G et al. *Biomarkers of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Microvascular Angina: A Narrative Review*. Angiology, 2022,73(5): 395-406.
14. Grylls A, Seidler K, Neil J. *Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics*. Biomed Pharmacother, 2021, 137:1113-34.
15. Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. *Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24:2227-36.
16. Loffredo L, Ettore E, Zicari AM et al. *Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: Role of NOX2*. Oxid Med Cell Longev. 2020, 86:30275.

17. Loffredo L, Ivanov V, Ciobanu N et al. *Is There an Association Between Atherosclerotic Burden, Oxidative Stress, and Gut-Derived Lipopolysaccharides?* Antioxid Redox Signal. 2020, 33(11): 8109.
18. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Picardi A. *The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of NAFLD: starting points for intervention.* Arch Med Sci, 2018, 14(3): 701-706.
19. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. *Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases.* Neurochem Int, 2018, S0197-0186(18): 30198-30190.
20. Jonsson AL, Backhed F. *Role of gut microbiota in atherosclerosis.* Nat Rev Cardiol. 2017;14: 79–87.
21. Britoalves JL, deSouza EL, deCamposCrus J et al. *Gut dysbiosis in arterial hypertension: a candidate therapeutic target for blood pressure management.* In: Microbiome and metabolome in diagnosis, therapy and other strategic applications, red. J.Faintuch and S.Faintuch, 2019, Copyright Elsevier, p.243-249.
22. Pastori D, Carnevale R, Nocella C et al. *Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet.* J Am Heart Assoc, 2017, 6(6):e005784.
23. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina.* Int J Cardiol, 2018;250:16-20.
24. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Atkinson G. *Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction Does Nitric Oxide Matter?* Hypertension, 2011, 57:363-369.
25. Thijssen D, Bruno R, van Mil A et al. *Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans.* European Heart Journal, 2019, 40(30):534–2547.
26. McCully K. *Flow-mediated dilation and cardiovascular disease.* J Appl Physiol, 2012, 112: 1957–1958.
27. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events.* Annals of Internal Medicine. 1998, 128(4):262–269.
28. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H et al. *Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis.* Stroke, 1997, 28(6):1189–1194.
29. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. *Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis.* Biomed Res Int. 2020: 9879463.
30. Masaki T, Sawamura T. *Endothelin and endothelial dysfunction.* Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2006, 82(1): 17–24.
31. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. *Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide.* Front Pharmacol, 2020, 10:1568.
32. Hu Q, Ke X, Zhang T et al. *Hydrogen sulfide improves vascular repair by promoting endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of endothelial progenitor cells.* J Hypertens, 2019, 37(5):972-984.
33. Ajamian N. *Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems.* PLoS One, 2019, 14(1): e0210728.
34. Li J, Qin Y, Chem Y et al. *Mechanisms of the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in alveolar epithelial cell/macrophage co-culture.* Exp Ther Med, 2020, 20(5):76.
35. Senatus L, MacLean M, Arivazhaga L. *Inflammation Meets Metabolism: Roles for the Receptor for Advanced Glycation End Products Axis in Cardiovascular Disease.* Immunometabolism, 2021, 3(3):e210024.
36. Munzel T, Camici G, Maack C et al. *Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature Part 2 of a 3-Part Series.* J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2):212-229.
37. Stanisavljevic N, Wilson W. *Lipid peroxidation as risk factor for endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome patients.* Clinical Rheumatology, 2016, 35(10):2485-2493.

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 microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

CZU: 616.127-005.8-092-074:577.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.02>

NET-OZA ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST: SEMNIFICAȚII FIZIOPATOLOGICE ȘI MARKERI CIRCULANȚI

¹Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

¹Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Ion POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

¹Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

¹Ion MORARU, doctor în științe medicale, conf. cercetător

¹Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI

²Valeriu COBET, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea rolului morții neutrofilelor (NET-ozei) în evoluția infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) prin aprecierea nivelurilor circulante de admitere în staționar ale markerilor care au în plan fiziopatologic tangență la acest fenomen.

Material și metode. Cercetarea s-a realizat pe un lot de 54 de pacienți cu NSTEMI, supuși angioplastiei coronariene în laboratorul de cardiologie intervențională în cadrul proiectului științific din cadrul Programului de stat, la care prin metoda ELISA s-a determinat conținutul seric al 7 markeri biochimici: Selectina E, moleculei de adeziune intercelulare 1(ICAM-1), fosfolipaza 2(PhA2), interleukina 8 (IL-8), elastaza neutrofilelor (EN), mieloperoxidaza (MPO) și metaloproteinaza 8 (MMP-8). Lotul de control a fost format din 30 de persoane aparent sănătoase.

Rezultate. Rezultatele obținute indică prezența devierilor incrementale semnificative ale tuturor markerilor explorați la pacienții cu NSTEMI în comparație cu nivelul control. Markerii mai specifici ai NETozei (MPO, EN și MMP-8) au excelat prin rata maximă de elevare în ser, decelată în limitele 88-151%. Ceilalți markeri au avut o rată de creștere a nivelurilor lor circulante de 50-74%.

Concluzie. La pacienții cu NSTEMI nivelurile circulante de admitere ale markerilor specifici ai NET-ozei, mieloperoxidaza, elastaza neutrofilelor și MMP-8 sunt elevate cu 88-151% față de control, fapt ce indică asupra rolului patogenetic al NET-ozei și, totodată, invocă plauzibil acestor markeri valoare predictivă diagnostică și prognostică.

Cuvinte cheie: NET-oza, NSTEMI, markeri circulanți.

Резюме. НЕТ-оз и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: патофизиологическая значимость и циркулирующие маркеры.

Цель. Оценка роли смерти нейтрофилов (НЕТ-оза) в развитии острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST) путем оценки циркулирующих уровней маркеров при поступлении в стационар, патофизиологически связанных с этим явлением.

Материал и методы. Исследование проведено на группе из 54 пациентов с ИМбпST, перенесших коронарную ангиопластику в лаборатории интервенционной кардиологии в рамках научного проекта Государственной программы, в котором методом ИФА определяли содержание в сыворотке крови 7 биохимических маркеров: Селектин Е, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), фосфолипаза 2 (PhA2), интерлейкин 8 (IL-8), нейтрофильная эластаза (EN), миелопероксидаза (МРО) и металлопротеиназа 8 (ММП-8). Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении всех исследованных маркеров в группе больных с ОИМбпST по сравнению с контролем. Тем не менее, наиболее значимое увеличение было выявлено в отношении специфических маркеров НЕТоза (МРО, ЭН и ММП-8), прирост которых по отношению к контролю составил 88–151%. Прирост циркулирующего уровня остальных маркеров находился в пределах 50–74%.

Вывод. У больных с ОИМбпST циркулирующие уровни при поступлении специфических маркеров НЕТоза, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы и ММП-8 повышены на 88–151% по сравнению с контролем, что свидетельствует о патогенетической роли НЕТоза и, в то же время, указывают на возможную диагностическую и prognostическую ценность этих маркеров.

Ключевые слова: НЕТоз, ОИМбпST, циркулирующие маркеры.

Summary. NETosis and non-ST elevation acute myocardial infarction: pathophysiological significance and circulating markers.

Purpose. Evaluation of the role of neutrophil death (NET-osis) in the evolution of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) by assessing circulating levels of in-patient admission of markers that are pathophysiologically related to this phenomenon.

Material and methods. The research was carried out on a group of 54 patients with NSTEMI, undergoing coronary angioplasty in the laboratory of interventional cardiology within the scientific project of the State Program, in which the serum content of 7 biochemical markers was determined by the ELISA method: Selectin E, the molecule of intercellular adhesion 1 (ICAM-1), phospholipase 2 (PhA2), interleukin 8 (IL-8), neutrophil elastase (EN), myeloperoxidase (MPO) and metalloproteinase 8 (MMP-8). The control group consisted of 30 apparently healthy people.

Results. The obtained results indicate the presence of significant incremental deviations of all explored markers in patients with NSTEMI compared to the control. The more specific markers of NETosis (MPO, NE and MMP-8) had a highest raising ratio, detected in a range of 88-151%. The other markers had a rate of circulating levels increase in a range of 50-74%.

Conclusion. The admission circulating levels of specific markers of NETosis, myeloperoxidase, neutrophil elastase and MMP-8 are elevated in patients with NSTEMI by 88-151% compared to control, evidence, that indicates the pathogenetic role of NETosis as well as the plausible diagnostical and prognostical value of these markers.

Key words: NETosis, NSTEMI, circulating markers.

Introducere

Capcana extracelulară a NET-ozei (Neutrophil Extracellular Trap) reprezintă în plan fiziopatologic un proces de leziune a neutrofilelor infiltrate și activate în țesutul diferitor organe până la moartea polimorfonuclearelor, care se asociază cu formarea unei rețele extracelulare compusă predilect din cromatină decondensată, material ADN nuclear și mitocondrial, histoni, enzime proteolitice, radicali liberi de oxigen (RLO), mieloperoxidază (MPO), etc. Această rețea extracelulară definită ca *NET* - a fost pentru prima dată descrisă de Volker Brinkmann și Arturo Zychlinsky în 2004 și conceptual tratată ca o capcană făcută de neutrofile în vederea captării, localizării și distrugerii agenților patogeni [1]. Astfel, filogenetic NET-oza s-a consolidat ca un instrument al imunității înnăscute (nespecifice) în carul procesului de defensivă a organelor contra microorganismelor, anume prin proprietatea de a forma NET-uri. Efectul bactericid al NET-ului este asigurat de către componentele neutrofilelor care prin exocitoză au aderat la rețeaua cromatinei denaturate: proteinele cationice, elastaza, catepsina G, RLO, halogenații oxigen-dependenți formați în reacția dintre peroxidul de hidrogen și MPO în prezența anionilor de Cl [2]. Dezintegrarea structurală a membranei neutrofilelor este condiția principală de formare și extindere a NET-ului, dar aceasta indiferent de natura factorilor trigger intra- și extracelulari reprezintă un ultraj concludent față de supraviețuirea leucocitului. Respectiv, formarea NET-ului poate fi realizată pe fundalul păstrării vitalității și capacității de fagocitoză a neutrofilelor (așa numit NET-ul cu NET-oză reversibilă, deci fără moartea celulară), dar mai frecvent se produce NET-oza cu peirea celulei polimorfonucleare. Aceasta din urmă se produce după un patern iminent necrozei, scenariul căruia impune

evenimente consecutive similare (leziunea membranei, hiperosmolaritatea intracelulară, tumescența și autoliza celulei), dar cu o evoluție mai lăncedă [3]. Prin urmare acest gen de NET-oză este entitatea „cimitirului neutrofilelor infiltrate” care devine un factor trigger de activare a răspunsului inflamator, stresului oxidativ și remodelării matricei extracelulare. Moartea neutrofilelor prin apoptoză este confirmată de mai mulți autori, aceasta fiind ca regulă constatată în mediu alcalin și declanșată pe calea extrinsecă după modelul ligand-receptor și mediată de caspaza 8 activată prin trimeridizare [4].

Abordarea NET-ozei în medicină a conturat noi valențe odată cu dovezile acumulate în cercetările fundamentale care dovedesc declanșarea NET-ozei în afara atacului biologic de către paternele moleculare derivate de injurie, Damage Associated Molecular Patterns (DAMP), acțiunea cărora este proprie inflamației sterile (ie, neinfecțioase). Respectiv, ischemia, hipoxia, ischemia-reperfuzia, stresul oxidativ, etc., sunt condițiile principale de formare a DAMP-ului, declanșării NET-ozei și instalării NET-ului. În acest context sunt inteligibil evidențiate stările patologice cu riscul maxim al NET-ozei, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, ateroscleroza, etc. Remarcabil, că acțiunea DAMP de declanșare a NET-ozei este mediată, ca și în cazul acțiunii paternelor moleculare derivate de factori patogeni, Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP), de aceleași familii de receptori membranari, transmembranari și citozolici, familia de receptori Toll-like fiind considerată mai însemnată. Neutrofilul conține, cu excepția tipului 3, toate familiile de receptori Toll-like, iar citokinele proinflamatoare, în primul rând, IL-8, crește similar altor celule, expresia lor de către neutrofilele infiltrate în țesut [5].

Așadar, condițiile patologice ce asigură pasajul transvascular facilitat al neutrofilelor și declanșarea fenomenului de NET-oză și NET sunt repere patogenetice importante în injuria tisulară, dat fiind impactul alterativ notabil al NET-ului bazat pe acțiunea:

- RLO (neutrofilele sunt surse importante de anion superoxid și peroxid de hidrogen).
- Metaloproteinazelor (MMP). Neutrofilele conțin per se MMP-8, iar pe de altă parte RLO eliberați în cadrul NET-ozei activează alte familii de MMP ale matricei extracelulare.
- Elastazei și proteinelor cationice.
- Acidului hipocloros (HOCL), care derivă din reacția între MPO și peroxidul de hidrogen. Neutrofilul excelează în rândul altor leucocite prin capacitatea superioară de expresie a mieloperoxidazei, enzima cu hem estimată și prin prisma capacității de declanșare a răspunsului inflamator [6].
- Enzimelor lizozomale (eg, catepsina G).

Prin urmare, dincolo de acțiunea factorului infecțios, NET-oză urmată de NET sunt justificat apreciate ca pârgii patogenetice importante în evoluția diferitor afecțiuni somatice și neurodigerative (eg, boala Alzheimer), iar studiile de evaluare a mecanismelor și markerilor NET-ozei cu valoare de predicție diagnostică și prognostică conturează o direcție nouă și actuală a medicinei contemporane [7]. În acest context sunt eminente și cercetările menite să găsească posibilități de prevenire și/sau modulare a intensității NET-ozei pentru a tempera progresarea injuriilor tisulare, inclusiv la capitolul controlului diseminării creșterii neoplazice. Mai mult, se consideră că NET-ul reduce eficiența terapiei imune, chemo- și radioterapiei în diferite tipuri de cancer, iar atenuarea consecințelor NET-ozei se poate solda cu beneficii pentru pacientul oncologic [8].

Vizavi de infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST exegeza rolului patogenetic al NET-ozei are un suport conceptual concludent.

În primul rând, dereglarea microcirculației coronariene în contiguitate cu disfuncția endotelială și răspunsul inflamator este o condiție necesară și prielnică pentru pasajul transcapilar al neutrofilelor. Citokinele proinflamatoare induc expresia selectinelor (E și P) și moleculelor de adeziune intercelulară, care asigură migrarea polimorfonuclearelor în miocardul ischemizat.

În al doilea rând, DAMP-ul care derivă din necroza miocardului este un stimulator puternic al NET-ozei nu numai prin intermediul receptorilor Toll-like, dar și în contextul angrenării inflamatorului. Fenomenul de NET-oză poate explica severitatea evoluției clinice post-infarct a pacienților cu NSTEMI și rata mortalității egale sau chiar mai mare față de STEMI, întrucât

compliancea miocardului subendocardic compromisă prin infarct este și mai mult afectată prin depozitățile de fibrină în combinație cu efectul protrombotic caracteristic NET-ului [9, 10]. Rețeaua de cromatină denaturată este o sursă importantă de factor tisular, care facilitează activarea trombinei și diseminării fibrelor de fibrină între cardiomiocite. Expansiunea zonei de necroză a miocardului în NSTEMI după epizodul de ischemie inerent arterei „culprit” cu ocluzie submaximală poate fi în mare parte cauzată de NET, iar MPO, MMP-8 și elastaza se anunță componentele de bază ale NET-ului implicate în acest proces. Activarea fibroblastelor de componente NET-ului este de asemenea un patern peiorativ al remodelării post-infarct a miocardului bazat pe creșterea spațiului de fibroză reactivă și substitutivă.

În rândul trei, studii experimentale au demonstrat aportul NET-ului în aterotromboza microcirculației coronariene, prezența NET-ozei chiar în trombusuri și corelarea ei directă cu severitatea injuriei ischemice a miocardului [11, 12].

În studiile clinice evaluarea rolului NET-ozei în patogenia NSTEMI este dificilă în aspectul tehnico-metodologic, aceasta fiind posibilă indirect prin intermediul markerilor biochimici circulanți care pot reflecta nativitatea fiziopatologică a diferitor etape și segmente ale NET-ozei și NET-ului și, totodată, care pot avea valoare predictivă asupra diagnosticului și prognosticului NSTEMI. În acest sens sufragiile maxime aparțin:

1. Markerilor pasajului transendotelial al neutrofilelor: Selectina E, ICAM-1, fosfolipaza A2 și IL-8.
2. Markerilor ce reflectă componentele principale ale NET-ului: elastaza neutrofilelor, MPO, MMP-8, ADN-ul nuclear.

De asemenea se vehiculează semnificația fiziopatologică a neutrofilelor cu densitatea joasă (CD33+/CD16-) sau imature, care au o activitate proinflamatoare majorată, inclusiv privind NET-oză și NET-ul, cota acestora fiind semnificativ ridicată la pacienții cu infarct miocardic [13].

Datele literaturii de domeniu nu indică studierea sub această calotă a NET-ozei la pacienții cu NSTEMI, fapt ce ne-a determinat **scopul cercetării:**

Evaluarea rolului NET-ozei în evoluția NSTEMI prin aprecierea nivelurilor circulante de admitere ale markerilor care au în plan fiziopatologic tangența la acest fenomen.

Material și metode

Cercetarea s-a realizat pe 54 de pacienți cu NSTEMI, supuși angioplastiei coronariene în laboratorul de cardiologie intervențională în cadrul proiectului instituțional „Evaluarea markerilor instru-

mentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară”, la care prin metoda ELISA s-a determinat conținutul seric al 7 markeri biochimici: Selectina E, ICAM-1, PhA2, IL-8, EN, MPO și MMP-8.

Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu este prezentată în tabelul 1.

Indicii decelați în cadrul angiocoronarografiei sunt prezentați în tabelul 2.

Lotul de control (sau de referință) a fost format din 30 de persoane aparent sănătoase.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi (control și pacienții cu NSTEMI) discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Tabelul 1

Indicatorii clinico-demografici ai pacienților

Indici	n	%	M±m
Vârsta, ani			69,7±1,5
Bărbați	35	65	
Femei	19	35	
Hipertensiune arterială	50	92,6	
Dislipidemie	46	86	
Diabet zaharat	18	34	
Tabagism	19	36	
Fibrilație atrială	13	24	
AVC în anamneză	8	15	
Insuficiența cardiacă (IC), Clasa Killip I	42	78	
IC, Clasa Killip II	10	19	
IC, Clasa Killip III	2	3	
Fracția de ejeția (FE) >50%	30	56	
FE 40-49%	11	21	
FE <40%	5	10	
FE ≤ 35%	8	13	
Rata filtrării glomerulare, ml/min			60,7±3,26
Scorul GRACE			129±6,4
TIMI			4,75±0,2

Tabelul 2

Indicatorii de leziune a arterelor coronariene la pacienții cu NSTEMI

Numărul arterelor coronariene lezate (stenoza >50%)			
Monovasculare	Bivasculare	Trivasculare	Trunchiul principal stâng
11 (21%)	9 (17%)	32 (60%)	2 (4%)
Artera coronariană culprit			
anterioară descendentă 30 (56%)	artera circumflexă 16 (30%)	artera coronara dreaptă 8 (15%)	

Tabelul 3

Conținutul seric al markerilor în lotul control și la pacienții cu NSTEMI

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri (%)	p
Selectina E, ng/ml	69,25±4,15	111,50±14,22	+61%	<0,001
ICAM-1, ng/ml	279,37±30,85	483,66±50,11	+74%	<0,001
PhA2, ng/ml	93,54±11,34	164,28±23,23	+77%	<0,001
IL-8, pg/ml	4,91±0,67	7,35±0,96	+50%	<0,001
MMP-8, ng/ml	28,87±4,65	54,20±7,62	+88%	<0,001
EN, ng/ml	16,26±3,41	32,18±5,75	+98%	<0,001
MPO, U/ml	29,15±4,47	73,12±12,72	+151%	<0,001

Rezultate

Valorile cantitative ale markerilor explorați în ambele loturi sunt prezentate în tabelul 3.

Rezultatele obținute indică prezența devierilor semnificative ale markerilor explorați în lotul pacienților cu NSTEMI față de control. Markerii care se referă la procesul de migrare a neutrofilelor, Selectina E și ICAM-1, se estimează elevați cantitativ cu 61% și, respectiv, cu 74% peste nivelul control. Expresia endotelială majorată a selectinelor și moleculelor de adeziune intercelulară se atestă pe un fundal de leziune inflamatoare a endoteliocitelor. În studiul nostru nivelul circulant al fosfolipazei A2, markerul inflamației intimei vasculare, are un increment de 77% față de control. Majorarea PhA2 în NSTEMI s-a urmărit în asociere cu dublarea conținutului seric al IL-8, marker al inflamației, iar pe de altă parte o chemokină importantă pentru neutrofile, precum și o citokină proinflamatoare capabilă să declanșeze procesul de NET-oză.

În contextul evidențierii reperelor de suport al migrării neutrofilelor este importantă evaluarea markerilor specifici de bornă ai NET-ozei și NET-ului. De menționat în acest context creșterea conținutului seric al MMP-8 cu 88%, al elastazei neutrofilelor cu 98% și al mieloperoxidazei cu 151%. Acești 3 markeri s-au corelat robust cu markerii disfuncției endoteliale și migrării neutrofilelor.

Tabelul 4

Corelarea markerilor în lotul pacienților cu NSTEMI

Markeri	Selectina E	ICAM-1	PhA2
MMP-8	r=+0,646*	r=+0,677*	r=+0,629*
EN	r=+0,746*	r=+0,811*	r=+0,734*
MPO	r=+0,817*	r=+0,821*	r=+0,783*

Notă: * - semnificația corelației, $p < 0,001$

Cea mai concludentă corelație s-a constatat între MPO și EN cu Selectina E și ICAM-1, fapt ce confirmă contiguitatea patogenetică a acestor markeri în interfața fiziopatologică a fenomenului de NET-oză și NET la pacienții cu NSTEMI.

Discuții

NET-oză și NET-ul au intrat recent în calibrul preocupărilor prioritare ale medicinei, în primul rând vizavi de afecțiunile cardiovasculare, odată cu stabilirea în cercetările fundamentale a faptului, că aceste fenomene pot avea loc și în afara acțiunii factorilor biologici. O fațetă iminentă a precondiționării impune prezența inflamației subclinice sau cronice sau sterile, ce va facilita și asigura pasajul transendotelial al neutrofilelor în țesut prin intermediul expresiei selectinelor E și P, a moleculelor de adeziune intercelulară ICAM-1 și moleculelor de adeziune vasculară - VCAM, precum și a leziunii stratului endotelial

al microcirculației. O altă fațetă a precondiționării e conturată de factorii care pot declanșa procesul de NET-oză ce va rezulta în formarea NET-ului (indiferent dacă neutrofilele vor supraviețui sau vor muri), a rețelei de cromatină depolimerizată marcată de adeziunea reziduurilor de histoni și a componentelor cu potențial alterativ ale neutrofilelor, cum ar fi enzimele proteolitice citozolice și lizozomale (în primul rând elastaza, catepsina G, proteinaza 3), RLO, MPO, proteinele cationice, etc., menite în cadrul evoluției filogenetice să distrugă intrusul biologic. În lipsa celui din urmă acțiunea alterativă a NET-ului este îndreptată asupra celulelor proprii și componentelor matricei extracelulare, inducând astfel, fenomenul de injurie secundară. Impactul acesteia este în mod deosebit important în evoluția proceselor patologice ale organelor vitale cu colaterale funcționale absolut insuficiente, cordul și creierul, deci a infarctului miocardic acut (IMA) și a accidentului vascular cerebral (AVC). Astfel, necesitatea studierii particularităților și ponderii NET-ozei în patogenia acestor afecțiuni fatale este motivată de mai multe beneficii plauzibile: (1) justificarea valorii predictive diagnostice și prognostice a markerilor NET-ozei, și (2) elaborarea posibilităților farmacologice de atenuare a NET-ozei și, respectiv, a injuriei secundare care atât în cazul infarctului miocardic, cât și a infarctului lacunar cerebral poate atinge cote similare injuriei primare ischemice a acestor organe în detrimentul prognozei de durată.

Cercetarea noastră pilot a avut drept scop evaluarea caracterului modificării cantitative a markerilor circulanți care sunt în consonanță conceptuală cu fiziopatologia NET-ozei la pacienții cu NSTEMI, paterul intricat al sindromului coronarian acut în plan diagnostic și terapeutic. Am apreciat nivelul circulant al MMP-8, care este predilect eliberată de neutrofile, dar nu sunt evidențe certe dacă această metaloproteinază este eliberată de polimorfonucleare în cadrul procesului de NET-oză. Prin urmare, MMP-8 poate fi considerată un marker cu specificitate condiționată a NET-ozei. Nivelurile circulante ale acestor markeri s-au corelat cu concentrația serică a markerilor ce reflectă interfața patogenetică a pasajului neutrofilelor în zona de necroză a miocardului subendocardic: Selectina E solubilă, ICAM-1 solubil și PhA2.

Remarcabil, că markerii specifici ai NET-ozei au excelat prin rata maximă de elevare în sânge față de nivelul control: EN cu 98% și MPO cu 151% (incrementul MMP-8 a constituit 77%). Markerii specifici au corelat pozitiv la intensitate înaltă (coeficientul de corelare $r > +0,73$) cu Selectina E, ICAM-1 și PhA2, care au avut un spor cantitativ cuprins în limitele 50-77%.

Astfel, implicarea NET-ozei este certă în evoluția NSTEMI, iar EN și MPO ar putea fi markerii

cu valoarea predictivă notabilă privind diagnosticul NSTEMI. Este de asemenea inteligibilă și semnificația fiziopatologică a acestor markeri.

Elastaza neutrofilelor, o protează serinică este rapid eliberată din granulele azurofile ale neutrofilelor activate în miocardul necrotizat și ischemic sub acțiunea DAMP, IL-8 și RLO. EN scindează proteinele matricei extracelulare (elastina, colagenul, fibrinectina, etc.) declanșând injuria secundară a miocardului, conducând la expansiunea zonei de necroză. În modelul murin de infarct miocardic acut, creșterea maximă a EN în miocardul necrotizat s-a stabilit în primele 24 de ore, iar nivelul proteazei s-a corelat pozitiv cu rata mortalității animalelor [14]. Totodată, EN clivează pro-MMP-9, determinând creșterea expresiei gelatinazei B activate, fapt ce va augmenta leziunea matricei extracelulare și injuria secundară a miocardului. Sunt importante datele care demonstrează capacitatea EN de a diminua contractilitatea miocardului prin intermediul IL-6 eliberate prin mecanismul dependent de oxidul nitric [15]. Utilizarea inhibitorului EN (Sivelestat) în modelul experimental de injurie ischemică a miocardului a demonstrat reducerea zonei de alterație, inclusiv în perioada de reperfuție [16].

Degranularea neutrofilelor este facilitată de hiperglicemie, iar drept confirmare a acestei evidențe fiziopatologice importante sunt datele studiilor care arată niveluri circulante majorate ale EN și proteinazei 3 la pacienții cu diabet zaharat de tip II, care au avut accident vascular cerebral și infarct miocardic [17, 18]. Prin urmare impactul diabetului zaharat asupra evoluției NSTEMI este în parte atribuit și fenomenului accentuat de NET-oză și NET, iar elastaza neutrofilelor merită în acest context o abordare predictivă deosebită.

Interesant, că și rata de eliberare a MPO în cadrul NET-ozei este de asemenea în legătură strânsă cu perturbarea metabolismului glucidic și dislipidemiile [19]. Rolul plauzibil al MPO în patogenia și prognoza infarctului miocardic acut este slab conturat, deși dovezi pro- sunt mai multe acumulate comparativ cu elastaza neutrofilelor. Astfel, inhibiția MPO în modelul experimental de IMA pe o perioadă post-infarct de 7 și 21 de zile a ameliorat convingător remodelarea morfologică și funcțională a miocardului [20]. Inhibiția MPO a condus și la micșorarea expresiei citokinelor proinflamatoare, a intensității stresului oxidativ, precum și a activității metaloproteinazelor matricei extracelulare, fapt ce subliniază interfața patogenetică a componentei NET-ului.

Excesul de MPO exacerbează disfuncția endotelială, stimulează evenimentele protrombotice și afectează microcirculația coronariană [21]. Oxidarea

LDL și HDL impune mieloperoxidazei și efectul proaterogen notabil, fapt ce conform opiniei lui A.Vora și colab. (2016), poate fi un factor ce determină la pacienții vârstnici cu NSTEMI o prognoză de durată mai puțin favorabilă comparativ cu STEMI [22].

Conceptual sunt importante datele lui N.Zhang și colab. (2022) care într-o cercetare prospectivă de cohortă realizată pe pacienții cu NSTEMI au demonstrat că nivelurile circulante crescute ale MPO se asociază cu o rată majorată a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) în primul an de supraveghere post-infarct [19]. Mai mult, nivelul MPO s-a corelat pozitiv și cu scorul GRACE, precum și cu conținutul seric al NT-proBNP și al markerilor proinflamatori (eg, PCRhs, IL-1, IL-6 și TNF- α). Autorii pledează asupra plauzibilității de a înainta MPO drept predictor independent al prognosticului NSTEMI la distanța de până la 24 luni a perioadei post-infarct, iar opinia de a utiliza MPO ca o țintă terapeutică este împărțită și de alți cercetători [23].

În studiul nostru MPO a fost markerul specific al NET-ozei cu cel mai consistent spor cantitativ față de control (151%), evidență care vine în acord cu afirmațiile de mai sus.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo s-a demonstrat relevanța utilizării drept markeri ai NET-ozei la pacienții cu NSTEMI a fragmentelor de ADN al neutrofilelor, precum și a diferitor segmente de histoni [24]. Remarcabil că gradul de elevare a acestora în ser se corelează direct cu prognosticul NSTEMI (în primul rând vizavi de rata mortalității la distanța de 12-24 luni), fapt ce aduce la apel și valoarea lor predictivă plauzibilă privind evoluția post-infarct.

Concluzie

Nivelurile circulante ale markerilor specifici ai NET-ozei, mieloperoxidaza, elastaza neutrofilelor și MMP-8 sunt elevate la pacienții cu NSTEMI cu până la 151% față de control, fapt ce indică asupra rolului patogenetic al NET-ozei și, totodată, invocă acestor markeri valoare predictivă, diagnostică și prognostică.

Bibliografie

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004; 303:1532-1535.
2. Zhen C, Hailin Z, Lingzhi W et al. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms. *Inflammation*, 2020, 43(6):2021-2032.
3. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death and Differentiation*. 2018, 25(3):486-541.
4. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews. Immunology*. 2018, 18(2):134-147.

5. Chen T, Li Y, Sun R et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils. *Front Immunol*, 2021, 12:775267.
6. Ysuaki A. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 640:47-52.
7. Pietronigro EC, Della Bianca V, Zenaro E, Constantin G. NETosis in Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8:211.
8. Shahzad MH, Feng L, Su X et al. Neutrophil Extracellular Traps in Cancer Therapy Resistance. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5):1359.
9. Bonaventura A., Montecucco F., Dallegri F et al. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res*, 2019, 115:1266–1285.
10. Bonaventura A, Vecchie A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells*, 2020, 9(1):231.
11. Ge L, Zhou X, Ji WJ et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: Therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 2015;308:H500–H509.
12. Borissoff JIc Joosen IA, Versteyleen MO et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 2032–2040.
13. You J, Hally K, Larsen PD, Holley AS. Increased levels of low-density neutrophils (LDNs) in myocardial infarction. *Acta Cardiologica*, 2022, 10:1-8.
14. Ogura Y. Neutrophil elastase deficiency ameliorates myocardial injury post myocardial infarction in mice. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):722.
15. Yu X, Kennedy RH, Liu SJ. JAK2/STAT3, not ERK1/2, mediates interleukin-6-induced activation of inducible nitric-oxide synthase and decrease in contractility of adult ventricular myocytes. *J Biol Chem*, 2003, 278(18): 16304–16309.
16. Fujii M, Bessho R. Neutrophil elastase inhibitor sivelestat attenuates myocardial injury after cardioplegic arrest in rat hearts. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 26(5):263–269.
17. Zhang N, Aiyasiding X, Li WJ et al. Neutrophil degranulation and myocardial infarction. *Cell Commun Signal*, 2020, 20:50.
18. Wang L, Pan J, Sun Y et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 are closely associated with occurrence and severity of stroke and acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022, 186:109853.
19. Zhang N, Wang JX, Wu XY et al. Correlation Analysis of Plasma Myeloperoxidase Level With Global Registry of Acute Coronary Events Score and Prognosis in Patients With Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:828174.
20. Ali M, Pulli B, Courties G. Myeloperoxidase Inhibition Improves Ventricular Function and Remodeling After Experimental Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7):633-643.
21. Maiocchi SL, Ku J, Thai T et al. Myeloperoxidase: a versatile mediator of endothelial dysfunction and therapeutic target during cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, 2021, 221:107-111.
22. Vora AN, Wang TY, Hellkamp AS. Differences in short- and long-term outcomes among elder patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction with angiographically proven coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9:513-522.
23. Chaikijurajai T, Tang WHW. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. *Expert Opin Ther Tar*, 2020, 24:695-705.
24. Helseth R, Kleaveland O, Ueland T et al. Tocilizumab increases citrullinated histone 3 in non-ST segment elevation myocardial infarction. *Open Heart*, 2021, 8(1):e001492.

CZU: 616.127-005.8-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.03>

TIMPUL OPTIMAL DE REPERFUZIE LA PACIENȚI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST ȘI RISC ISCHEMIC SCĂZUT

Artiom SUREV¹ – dr. șt. med.,
Lucia CIOBANU^{1,3} – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Marcel ABRAȘ^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,
Andrei GRIB^{1,2} – doctorand.,
Ecaterina PASAT^{1,2} – doctorand.

¹ Institutul de Cardiologie

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N. Testemițanu

³ Spitalul polivalent NOVAMED

e-mail: surev@inbox.ru

Rezumat.

Scopul studiului a fost identificarea ferestrei optimale de timp pentru efectuarea reperfuziei coronariene percutanate eficiente la pacienți spitalizați cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) care fac parte din grupul de risc ischemic scăzut. Au fost evaluați a doua zi postprocedural și la distanța de 6 luni 252 de pacienți cu NSTEMI și risc ischemic redus care au fost supuși angioplastiei coronariene până la 30 de zile de la debutul infarctului. Lotul general a fost randomizat în dependență de evoluție ecocardiografică. 131 de pacienți cu evoluția nefavorabilă și 121 cu restabilirea mai deplina a funcției contractile de ventricol stîng. Au fost studiate ferestrele de timp de la debutul simptomelor de infarct miocardic în care a fost aplicată reperfuzia miocardică percutană. În urma studiului intervalul de timp 73 de ore -14 zile s-a dovedit a fi optimal în care se asigură o evoluție clinică și ecocardiografică mai favorabilă.

Cuvinte cheie: infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST, ecocardiografie, timpul de reperfuzie, reperfuzie amănată, risc ischemic scăzut.

Summary. Optimal reperfusion time in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction and low ischemic risk.

The aim of the study was to identify the optimal time window for performing effective percutaneous coronary reperfusion in patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) who are part of the low ischemic risk group. 252 patients with NSTEMI and low ischemic risk who underwent coronary angioplasty up to 30 days after the onset of the infarction were evaluated the second day post-procedurally and at a distance of 6 months. The general group was randomized depending on the echocardiographic evolution. 131 patients with unfavorable evolution and 121 with more complete restoration of left ventricular contractile function. The time windows from the onset of myocardial infarction symptoms in which percutaneous myocardial reperfusion was applied were studied. Following the study, the time interval of 73 hours -14 days proved to be optimal in which a more favorable clinical and echocardiographic evolution is ensured.

Key words: acute myocardial infarction with non-ST elevation, echocardiography, reperfusion time, delayed reperfusion, low ischemic risk.

Резюме. Оптимальное время реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST из группы сниженного ишемического риска.

Целью исследования было определить оптимальное временное окно для выполнения эффективной чрескожной коронарной реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI), которые относятся к группе низкого ишемического риска. 252 пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и низким ишемическим риском, перенесших коронарную ангиопластику в срок до 30 дней после начала инфаркта, были обследованы при помощи эхокардиографии на второй день и на 6-ой месяц после вмешательства. Общая группа была рандомизирована в зависимости от эхокардиографической динамики. 131 больной с неблагоприятным течением и 121 с более полным восстановлением сократительной функции левого желудочка. Изучены временные окна от дебюта симптомов инфаркта миокарда, в которых применялась чрескожная реперфузия миокарда. По итогам исследования оптимальным оказался временной интервал от 73 часов до 14 дней, при котором обеспечивается более благоприятная клиническая и эхокардиографическая динамика.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, эхокардиография, время реперфузии, отсроченная ангиопластика, низкий ишемический риск.

Introducere

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, anual aproape 18 milioane de oameni decedază prin afecțiuni cardiovasculare, ceea ce constituie 31% din structura mortalității totale și reprezintă principala cauză de deces în țările în curs de dezvoltare [1]. Dar ponderea cea mai mare în mortalitatea de cauză cardiovasculară se atribuie sindroamelor coronariene acute (SCA).

Incidența sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI-SCA) prevalează considerabil față de cea a sindromului coronarian acut cu elevarea segmentului ST (STEMI-SCA) (55 vs 15 cazuri la 10000 de locuitori) [2].

Deși mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) este sub cea a pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST (STEMI) (5% vs. 7%), estimată pe termen lung, mortalitatea în NSTEMI este mai mare [3].

Tratamentul adecvat și oportun al infarctului miocardic acut fără elevarea segmentului ST este foarte important în diminuarea mortalității generale și a invalidizărilor atât la nivel global, cât și în spațiul Republicii Moldova.

Superioritatea aplicării de rutină a strategiei invazive de management pentru NSTEMI-SCA față de strategia de abordare selectivă a fost demonstrată de multiple studii clinice randomizate și meta-analize prin scăderea riscului de deces, de infarct miocardic repetat, a numărului de respitalizări din cauza anginei pectorale și a revascularizărilor repetate [4, 5, 6].

Stratificarea riscului prin aplicarea criteriilor clar trasate de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), a scorurilor GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) și altor instrumente este esențială pentru alegerea ferestrei optimale de timp pentru aplicarea strategiei invazive de management.

Recomandările actuale pentru tratamentul pacienților din grupurile cu risc foarte înalt și înalt în primele 2 și, respectiv, 24 de ore sunt bazate pe studii clinice randomizate mari care au investigat special acest aspect [7, 8, 9]. Și practica clinică curentă a consemnat evoluția mai favorabilă a acestor pacienți în cazul respectării ferestrelor de timp recomandate.

Evoluția clinică a pacienților din grupurile cu risc scăzut acordă timp suficient pentru selectarea strategiei terapeutice optimale pentru fiecare pacient în parte.

Ghidul actualizat în 2020 de ESC recomandă în continuare aplicarea strategiei invazive de rutină la pacienții cu grad de risc înalt sau foarte înalt, iar la cei cu risc scăzut se acceptă abordarea selectivă [10]. Această recomandare în special referitor la pacienți din grupul de risc scăzut lasă la discreția medicului in-

dicațiile atât ce ține de efectuarea coronarografiei cât și în caz de necesitate a unei angioplastii. În mod similar, timpul optimal de reperfuzie nu este specificat. Luând în considerare lipsa clarității în regulamentele și ghidurile actuale aceste aspecte provoacă discuții în cercurile științifice și au o actualitate sporită [11].

Material și metode

Studiul prezentat a fost realizat în cadrul proiectului științific "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" prevăzut de Programul de Stat în Cercetare pentru anii 2020-2023. În această cercetare au fost incluși 252 de pacienți cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST care conform criteriilor scorului GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) fac parte din grupul de risc ischemic scăzut. Toti pacienți din cercetare au fost supuși revascularizării miocardice percutane în diferite ferestre de timp de la 1 oră până la 30 de zile de la debutul infarctului miocardic. A fost studiată evoluția ecocardiografică de la prima zi până la 6 luni postprocedural.

În dependența de modificările fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) subiecții din lotul general (G) au fost repartizați în două subloturi: G1- 131 de pacienți cu evoluția ecocardiografică nefavorabilă (la care FE a crescut cu $\leq 3\%$ plus pacienții decedați) și G2 – 121 de pacienți cu evoluția ecocardiografică favorabilă (pacienții care au înregistrat creșterea FE cu $> 3\%$).

S-au studiat ferestrele de timp (0-72 de ore și 73 de ore - 30 de zile de la debut) în care a fost aplicată reperfuzia miocardică percutană la pacienți din ambele loturi.

Pentru a reconfirma rezultatele obținute și de a identifica intervale de timp și mai exacte în care aplicarea reperfuziei duce la o evoluție a funcției contractile VS maxim favorabilă au fost analizați separat pacienții abordați intervențional în primele 72 de ore (lot I) și în 73 de ore-30 de zile (lot II).

Lotul I (126 de pacienți) divizat în subloturi: I-1, evoluția nefavorabilă (creșterea FE $\leq 2\%$) și I-2, evoluția favorabilă (creșterea FE $> 2\%$). Lotul II (126 de pacienți) în subloturi: II-1 (creșterea FE $\leq 4\%$) și II-2, evoluția favorabilă (creșterea FE $> 4\%$). S-au analizat intervale de timp mai concretizate de la debutul simptomelor de infarct miocardic până la efectuarea intervenției percutane: 0-12 ore, 13-24 de ore, 25-48 de ore și 49-72 de ore pentru lotul I și 73 de ore – 14 zile, 15-30 de zile.

Rezultate

Analizând timpul de reperfuzie în contextul evoluției FE pe termen mediu de 6 luni de la NSTEMI suportat, a fost observat impactul direct al acestui

factor asupra evoluției ecografice a pacienților încadrați în studiu. La nivelul lotului general se reconfirmă importanța timpului de reperfuzie: rata celor revascularizați după 72 de ore de la debutul infarctului miocardic este mai mare în sublotul care a evoluat ecografic mai favorabil (66,8% din sublotul G-2), de vreme ce în sublotul G-1 o mai mare parte de pacienți au fost supuși revascularizării imediate (65,6%) ($p < 0,001$). Reieșind din analiza lotului I, revascularizarea pacientului în primele 12 ore și în intervalele 12-24 de ore, 25-48 de ore sau 49-72 de ore nu are impact asupra evoluției fracției de ejeție a VS, în ambele subloturi (I-1 și I-2) rata pacienților reperfuzionați la diferite intervale de timp nu are diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Doar în lotul II s-a observat evoluția mai bună a pacienților supuși revascularizării miocardice în intervalul 72 de ore - 14 zile decât a celor revascularizați după 15-30 de zile de la debutul infarctului miocardic. Reperfuzie în intervalul 72 de ore - 14 zile a fost efectuată la 40 (62,5%) de pacienți din sublotul II-1 vs. 50 (80,6%) din sublotul II-2, iar în intervalul de 15-30 de zile - la 24 (37,5%) vs. 12 (19,4%) pacienți ($p < 0,05$).

Rata evenimentelor cardiovasculare majore cum ar fi decesul, infarctul miocardic repetat, reapariția semnelor anginoase și reabordarea atreriei coronare țintă la o evidență de 6 luni nu a aratat o diferență statistic semnificativă între loturi indeferent de timpul de reperfuzie aplicat ($p > 0,05$) [11].

Discuții

Rezultatele obținute se datorează consolidării și organizării leziunii coronariene vinovate de infarct miocardic care se produce în 72 de ore de la debutul infarctului. Consistența dură a leziunii permite aplicarea unor tehnici intervenționale agresive ce permite obținerea unui rezultat angiografic mai bun și prevenirea unor complicații cum ar fi protruzionarea maselor aterotrombotice și embolizarea distală. Aceste aspecte duc la îmbunătățirea pronosticului acestor pacienți pe termen mediu.

Concluzii

1. Revascularizarea percutană la pacienți cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST duce la o evoluție clinică și ecocardiografică favorabilă.

2. Amânarea intervenției de angioplastie la pacienți cu NSTEMI care fac parte din grupul de risc scăzut nu duce la creșterea ratei de evenimente cardiovasculare majore.

3. Timpul optimal de aplicare a strategiei invazive la pacienți cu NSTEMI și risc ischemic scăzut este de la 73 de ore până la 14 zile, când se obține o evoluție mai favorabilă a funcției contractile de VS.

Bibliografie

1. Cardiovascular diseases [Internet]. [citată 12 mai 2020]. Disponibil la: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>
2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2017;39(7):508–79.
3. Zhang Q, Zhao D, Xie W, Xie X, Guo M, Wang M, et al. Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in Beijing: Increasing Overall Burden and a Transition From ST-Segment Elevation to Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. februarie 2016;95(5): e2677.
4. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71–80.
5. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435–45.
6. Henderson RA, Jarvis C, Clayton T, Pocock SJ, Fox KAA. 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy Versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):511.
7. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mai 2014;10(1):31–7.
8. Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann F-J, Siontis KCM, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32–40.
9. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):261.
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [citată 26 septembrie 2020];(ehaa575). Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
11. Surev A. Particularitățile tratamentului intervențional al infarctului miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST: Teză de doctor în științe medicale: 321.03 – Cardiologie [Internet] [Thesis]. 2022 [citată 2 februarie 2023]. Disponibil la: <http://repository.usmf.md./handle/20.500.12710/19554>.

CZU: 616.127-005.8-07-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.04>

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ALE PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT CU ELEVAREA SEGMENTULUI ST SUPUȘI TRATAMENTULUI INTERVENȚIONAL TARDIV

^{1,2} Marcel ABRĂȘ, dr.șt.med., conf. univ.² Artiom SUREV, dr.șt.med.^{1,2} Andrei EȘANU, cardiolog^{1,2} Andrei GRIB, asistent univ.¹ Cristina VREME, studentă¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”;² IMSP Institutul de Cardiologie.*e-mail: marcel.abras@usmf.md*

Rezumat.

Pentru a salva viabilitatea miocardului ischemizat la un pacient cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea de segment ST și pentru a îmbunătăți supraviețuirea, fluxul sanguin coronarian trebuie restabilit cât mai curând posibil, de preferință în primele 12 ore de la debutul bolii. Dilema actuală a cardiologilor intervenționiști este decizia cu privire la posibilitatea efectuării reperfuziei miocardice intervenționale la pacienții cu prezentare întârziată (mai mult de 12 ore de la debut) și stabilirea factorilor predictivi ai procedurilor efectuate la această categorie de pacienți. În acest studiu au fost incluși 63 de pacienți cu STEMI, împărțiți în 2 grupe: primul a inclus 33 de pacienți prezentați la serviciul de urgență în primele 12 ore de la debutul STEMI, iar al doilea grup a fost format din 30 de subiecți cu STEMI la care primul contact medical a fost la mai mult de 12 ore de la apariția durerilor. Grupurile au fost comparate între ele conform criteriilor bine stabilite. Obiectivele principale au fost evaluarea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), remodelării/invers-remodelării miocardului ventricular și predictorii procedurilor intervenționale. Îmbunătățirea funcției contractile miocardice a ventriculului stâng (FEVS) pare să fie asociată cu revascularizarea miocardică precoce. Prezentarea precoce în STEMI poate fi considerată un predictor independent al îmbunătățirii cineticii regionale afectate de IMA. Funcția contractilă a miocardului VS reprezentată de fracția de ejeție este considerată un predictor independent al mortalității pe termen lung și pe termen scurt la pacienții cu STEMI. Rezultatele preliminare ale cercetării evidențiază valoarea aplicativă a procedurilor PCI și pentru pacienții cu prezentare întârziată - peste 12 ore de la debutul bolii și primului contact medical.

Cuvintele cheie: infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST, revascularizare miocardică intervențională precoce și tardivă, evenimente cardiovasculare majore.

Summary. Clinical and hemodynamic particularities of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction subjected to late interventional treatment.

To save the viability of the ischemic myocardium in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and improve the survival, coronary blood flow must be restored as soon as possible, preferably within the first 12 hours after the onset of pain. The current dilemma of interventional cardiologists is the decision about the possibility of performing interventional myocardial reperfusion in the patients with delayed presentation (more than 12 hours from the onset) and establishing the predictive factors of the procedures performed in this category of patients. In this study 63 patients with STEMI were included, divided into 2 groups: the first one included 33 patients presented at the emergency department within the first 12 hours after the onset of STEMI, and the second group consisted of 30 subjects with STEMI in whom the first medical contact was more than 12 hours after the onset of symptoms. The groups were compared with each other according to the well-established criteria. The primary end points were the assessment of major cardiovascular events (MACE), as well of ventricular myocardium remodeling/reverse-remodeling and predictors of interventional procedures. The improvement of left ventricular myocardial contractile function (LVEF), seems to be associated with early myocardial revascularization. Early presentation in STEMI can be considered an independent predictor of the improvement of the regional kinetics affected by AMI. The contractile function of the LV myocardium represented by the ejection fraction is considered an independent predictor of long-term and short-term mortality in patients with STEMI. The preliminary results of the research highlight the applicative value of PCI procedures also for patients with delayed presentation - more than 12 hours from the onset of the disease and the first medical contact.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, early and late myocardial interventional reperfusion, major cardiovascular events.

Резюме. Клинико-гемодинамические особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих позднему интервенционному лечению.

Для сохранения жизнеспособности миокарда у больного с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и улучшения выживаемости необходимо как можно быстрее восстановить коронарный кровоток, лучше всего в течение первых 12 часов. Актуальной дилеммой интервенционных кардиологов является решение вопроса о возможности выполнения интервенционной реперфузии миокарда у больных с отсроченным обращением (более 12 часов от начала заболевания) и установление прогностических факторов выполняемых у данной категории больных интервенционных вмешательств. В исследование были включены 63 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, разделенные на 2 группы: в первую вошли 33 пациента, поступивших в отделение неотложной помощи в течение первых 12 часов от начала заболевания, во вторую группу вошли 30 пациентов, у которых первый медицинский контакт был более чем через 12 часов после появления симптомов. Группы сравнивались между собой по хорошо определенным критериям. Первичными конечными точками (end points) были оценка больших сердечно-сосудистых событий (MACE), а также ремоделирования/обратного ремоделирования миокарда желудочков и предикторы интервенционных процедур. Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка (ФВЛЖ), по-видимому, связано с ранней реваскуляризацией миокарда. Раннее обращение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST можно рассматривать как независимый предиктор улучшения кинетики миокарда левого желудочка, вызванной острой ишемией миокарда. Сократительная функция миокарда, представленная фракцией выброса, считается независимым предиктором отдаленной и краткосрочной смертности у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Предварительные результаты исследования подчеркивают практическую ценность интервенционных процедур также у пациентов с поздним обращением - более 12 часов от начала заболевания и первого медицинского контакта.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ранняя и поздняя интервенционная реперфузия миокарда, большие сердечно-сосудистые события.

Introducere

Patologia arterelor coronariene reflectă totalitatea mecanismelor fiziopatologice, morfometrice și funcționale care se rezumă la limitarea de diferit grad al fluxului sanguin (ischemie) distribuit miocardului și care inevitabil duce la dezvoltarea cardiopatiei ischemice [1]. Datele statistice cu privire la patologia cardiovasculară reflectate de Asociația Americană a Inimii (AHA) raportează că 15,5 milioane de persoane cu vârsta ≥ 20 de ani din SUA prezintă semne de cardiopatie ischemică (CPI), iar prevalența CPI crește odată cu vârsta atât pentru femei, cât și pentru bărbați [2, 3].

Etiologia patologiei bolii coronariene este una multifactorială. Cei mai importanți factori de risc sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul și dislipidemia. Depistarea precoce și tratamentul factorilor de risc previn apariția evenimentelor cardiovasculare majore [4, 5].

Pentru a salva viabilitatea miocardului și a îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST (STEMI), fluxul sanguin trebuie de restabilit cât mai curând posibil. Conform datelor propuse de Societatea Cardiologilor din Europa (ESC), angioplastia coronariană percutană (PCI) este strategia de reperfuție optimă la pacienții cu STEMI în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor [6]. Cu toate acestea, aproape o treime dintre pacienții cu STEMI (8-40%) nu primesc terapie de reperfuție precoce, din cauza prezentării întârziată după debutul simptomelor [7, 8]. Întârzierea abordării

PCI ce variază de la 2 la 60 de zile de la debutul simptomelor poate influența pronosticul pe termen lung al pacienților [9].

Problema actuală a cardiologilor intervenționiști este luarea deciziei despre posibilitatea reperfuției miocardice intervenționale în cazul pacienților cu prezentare întârziată (peste 12 ore de la debut) și totodată stabilirea factorilor predictivi ale procedurilor efectuate cu succes la această categorie de pacienți.

Materiale și metode

În studiul proiectat ca retrospectiv au fost incluși 63 de pacienți cu STEMI divizați în 2 loturi, (Tabelul 1). Lotul I a inclus 33 pacienți care s-au prezentat la unitatea de primiri urgente în primele 12 ore de la debutul STEMI, iar în lotul al II-lea au fost incluși 30 subiecți cu STEMI la care primul contact medical a fost peste 12 ore de la debutul simptomelor. Prima etapa a fost includerea pacienților în studiu conform următoarelor criterii: simptomele ischemiei miocardice, modificările electrocardiografice (ECG) specifice suferinței miocardului, evaluarea markerilor cardiaci. Au fost luate în considerare următoarele criterii de excludere: decedații înainte de PCI, indicație bypass aorto-coronarian, absența leziunilor coronariene, infarctul miocardic asociat cu tromboza intrastent (implantat anterior), deficiențe mintale și anemia. Etapa a II-a a presupus evaluări la 30 zile, 6 luni și 12 luni post-procedural. Loturile au fost comparate între ele după următoarele criterii: vârsta, sexul, localizarea, prezenta DZ și a dislipidemia în anamneză, vasul "culprit" – arter atribuită producerii IMA, pre-

dominanța plăcii aterosclerotice sau a maselor trombotice și folosirea tromboaspirației. Adicional în studiu au mai fost evaluați și indicii de predicție pentru mortalitatea post-infarct, cum ar fi indicele de șoc, scorul TIMI (thrombolysis in myocardial infarction), indicele De Ritis (ASAT/ALAT). Punctele finale primare presupuse pentru evaluare celor 2 loturi de pacienți au fost aprecierea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) care au inclus: deces de o patologie cardiovasculară sau de alta patologie, IM repetat, revascularizare repetată, accident vascular cerebral (AVC), atac ischemic tranzitor, tromboza de stent, sângerare majoră și respitalizarea de patologie cardiovasculară.

Rezultate

Din toți 63 de pacienți diagnosticați primar cu STEMI, care au fost repartizați în două loturi (conform perioadei de adresare), revascularizarea miocardului prin procedura de PCI a fost efectuată cu succes în ambele grupuri (100%).

Reinfarctizarea este definită ca repetarea IMA în același teritoriu de vascularizare în primele 28 zile de la producerea IM anterior, iar recurența IM este definită ca repetarea IM mai peste 28 de zile după debutul primului eveniment coronarian acut. La etapa primu-

lui follow-up (până la 30 de zile după angioplastie) nimeni dintre participanți nu a prezentat semne de reinfarctizare – 0% (printre participanții ambelor grupuri), 2 subiecți din ambele grupuri (3,51%) au prezentat un episod din grupul evenimentelor cardiovasculare majore care a fost asociat cu IM repetat pe motivul trombozei intrastent. De menționat că un pacient din grupul celor prezentați precoce a fost reevaluat prin angioplastie coronariană la etapa urmăririi secundare - la 6 luni după PCI din cauza recurenței anginei pectorale instabile, iar investigația nu a determinat o progresie a leziunilor reziduale, stentul farmacologic implantat anterior fiind complet permeabil, iar alți 4 pacienți din ambele loturi (3 din grupul I și 1 subiect în grupul al II-lea) au fost respitalizați în mod programat pentru revascularizarea miocardică ale altor leziuni coronariene reziduale la 30 de zile post PCI primar.

Pe durata primului follow-up (în primele 30 zile) a studiului s-a evidențiat o tendință pozitivă cu privire la zonele de dereglare a cineticii regionale – normokinezia a fost înregistrată la 4 (12,1 %, $P < 0,05$) pacienți din grupul cu adresare precoce (<12 ore de la debut) care la examinarea primară au prezentat hipokinezia

Tabelul 1.

Caracteristicile de bază ale pacienților.

INDICATORUL	PARAMETRUL	Lotul I	Lotul II	Valoarea P
Vârsta la momentul angioplastiei	0. <45 ani	2 (40%)	3 (60%)	
	1. 45-54 ani	10 (58,82%)	7 (41,18%)	<0,001
	2. 55-64 ani	14 (53,85%)	12 (46,15%)	<0,001
	3. 65-74 ani	6 (42,86%)	8 (57,14%)	<0,001
	4. >75 ani	1 (100%)	0 (0%)	<0,001
Genul	1. Masculin	30 (58,82%)	21 (41,18%)	<0,06
	2. Feminin	3 (25%)	9 (75%)	<0,05
Locul de trai	1. Urban	25 (54,35%)	21 (45,65%)	<0,05
	2. Rural	8 (47,06%)	9 (52,94%)	<0,05
DZ	0.Nu	28 (63,64%)	16 (36,36%)	<0,05
	1.Da	5 (26,32%)	14 (73,68%)	0,07
Dislipidemie în anamneză	0.Nu	22 (66,67%)	11 (33,33%)	<0,05
	1.Da	11 (36,67%)	19 (63,33%)	<0,05
Culprit lesion (Artera vinovata)	0. LM	0 (0%)	1 (100%)	<0,01
	1. LAD I	9 (75%)	3 (25%)	<0,05
	2. LAD II	3 (33,33%)	6 (66,67%)	<0,01
	3. LAD III	0	0	>0,05
	4. DIA	2 (66,67%)	1 (33,33%)	<0,1
	5. aCX I	2 (65,67%)	1 (33,33%)	<0,1
	6. aCX II	3 (37,5%)	5 (62,5%)	<0,1
	9. RCA I	5 (83,33%)	1 (16,67%)	<0,1
	10. RCA II	6 (50%)	6 (50%)	<0,1
	11. RCA III	2 (25%)	6 (75%)	<0,1
	14. IR	1 (100%)	0 (0%)	<0,1

segmentelor bazale și medii ale peretelui inferior și totodată normokinezia la 30 de zile post PCI fost înregistrată la 3 bolnavi (10%, $P < 0,05$) din lotul al doilea (adresarea > 12 ore) cu hipokinezia segmentelor bazale a septului interventricular. În același timp akinezia miocardului VS (media pe toate segmentele miocardului) la momentul adresării s-a înregistrat la 13 subiecți (39,3%) printre pacienții cu adresare precoce și după 30 de zile akinezia a fost înregistrată

la 10 bolnavi (30,3%), pe cînd pentru lotul II acest parametru de dereglare a cineticii a fost înregistrat la 13 bolnavi anterior de PCI (43,3%) și la 12 subiecți după intervenție (40%), ($P,0.05$). Numarul bolnavilor cu aneurism al VS anterior și după PCI în lotul I a fost 1 (3%) și respectiv 3 (9%), iar în lotul II acest parametru s-a înregistrat la 1 pacient (3,3%) și repectiv 2 cazuri (6,6), date expuse mai detaliat în Figura 1.

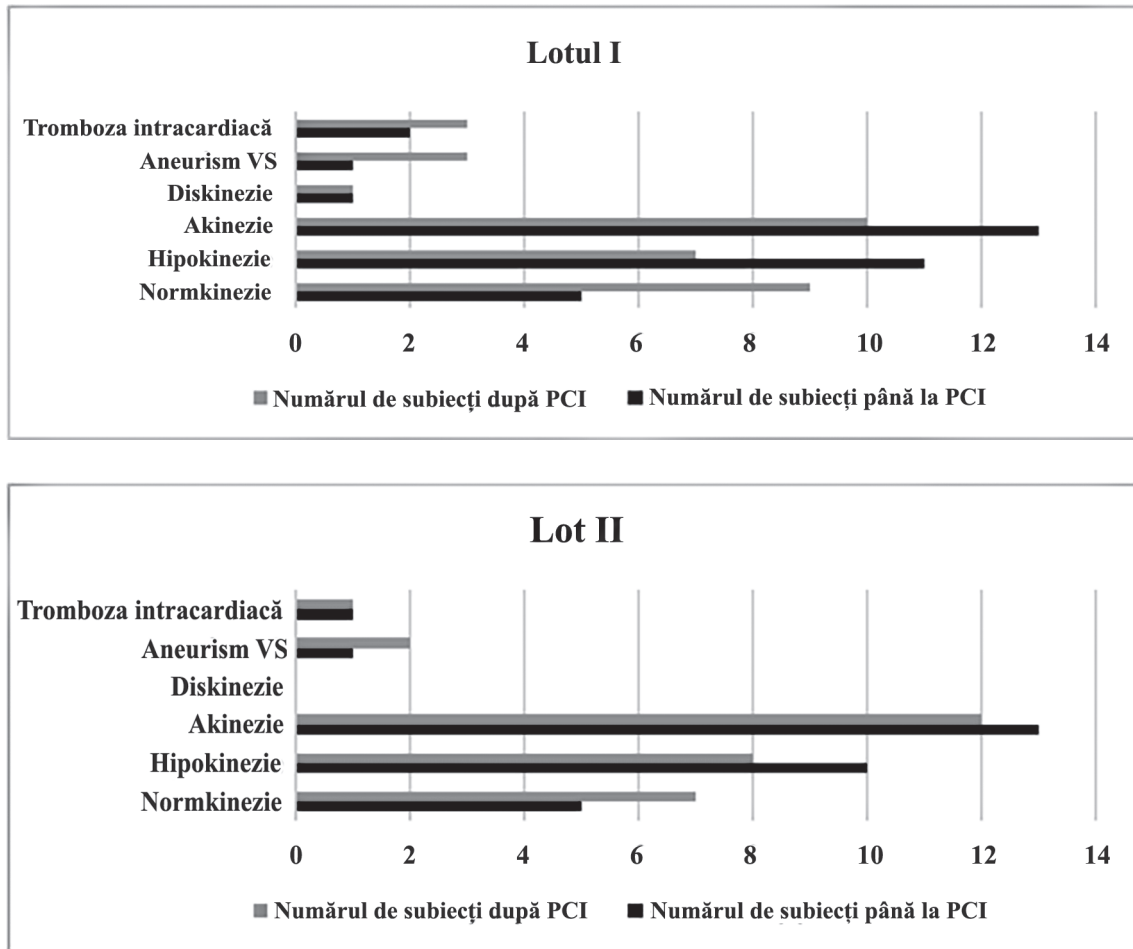


Figura 1. Dinamica zonelor de dereglare a cineticii regionale la 30 zile după angioplastia coronariană.

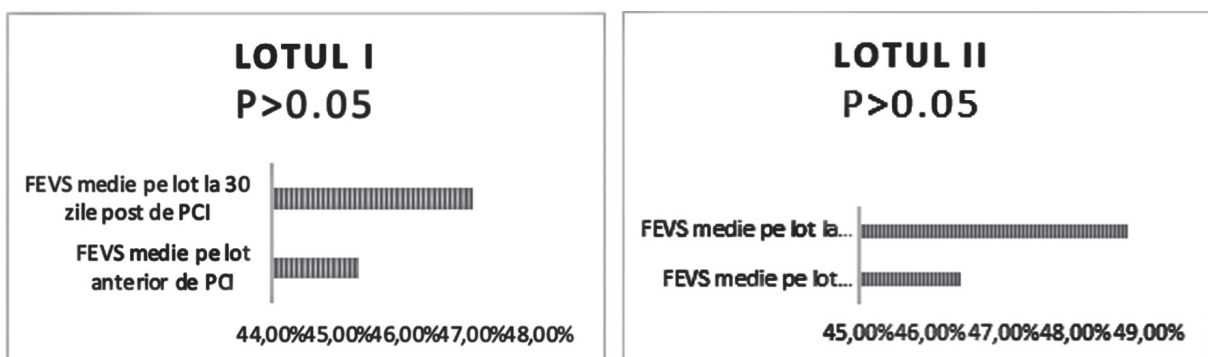


Figura 2. Dinamica pe loturi a funcției contractile al miocardului ventricolului stîng la 30 de zile după angioplastia primară la pacienții cu STEMI.

Ameliorarea funcției contractile a miocardului ventriculului stâng (FEVS), considerată ca funcție “bună” FEVS > 40%, pare a fi asociată cu revascularizarea miocardică precoce: la subiecții grupului I, FEVS medii de 46,4% la evaluarea primară a crescut până la valoarea medie 48,7% ($P > 0.05$) după angioplastia coronariană. În lotul al doilea de pacienți, FEVS medie la 30 zile post PCI de asemenea a fost observată tendința de creșterea a funcției de pompă al ventriculului stâng, însă cu un tempou mai mic: FEVS medie care a fost inițial estimată la 45,3% la 30 zile după angioplastie s-a majorat nesemnificativ – până la 47,2% ($P > 0.05$) FEVS medie pe lot. Datele expuse sunt reprezentate în diagramele din Figura 2.

Conform clasificării NYHA (New York Heart Association) a insuficienței cardiace, la pacienții supuși reperfuziei în primele 12 ore, rata dezvoltării insuficienței cardiace avansate este mai mică decât la revascularizații mai târziu. În grupul I clasa funcțională II NYHA a fost atribuită la 28 subiecți (84,8%), iar în grupul al II-lea NYHA aceasta s-a întâlnit la 25 subiecți (83,3%) și respectiv câte 5 subiecți (7,9%) din ambele loturi au fost clasificați ca III NYHA. Insuficiența cardiacă IV NYHA nu a fost atribuită niciunui subiect. Luând în considerație numărul mare de pacienți care au necesitat trombaspirația periprocedurală – 48 de cazuri per total (76,1%) (dintre care 21 de cazuri de trombaspirație s-a efectuat în lotul I și 17 proceduri în lotul II), deosebit de important a fost evaluarea bolnavilor cu privire la eventualele complicații impuse de această procedură și anume ictusul ischemic. În urma utilizării dispozitivelor de trombasorbție, atât la etapa urmăririlor precoce cât și la celelalte etape nici un subiect din ambele loturi nu a avut AVC – 0%. Din aspectele tehnice trebuie de menționat numărul de stenturi utilizate pentru evascularizarea miocardică primară: în subgrupul I, din cei 33 de subiecți, 24 au primit câte un singur stent, alții 7 au necesitat stentare cu câte un stent DES adițional, iar în alte 2 cazuri s-au aplicat per total 3 stenturi (cauza fiind disecția marginală pe vasul primar revascularizat). Din totalul de 30 de bolnavi ai lotului cu adresare tardivă, 23 au necesitat stentarea cu unicul stent DES, alții 6 au avut nevoie de încă câte un stent adăugător și un caz de disecție marginală care a necesitat implantarea în total a 3 stenturi.

Indicele de șoc s-a calculat ca raportul dintre frecvența contracțiilor cardiace și tensiunea arterială sistolică (FCC/TAS) cu valoare >0,7 fiind semnificativă statistic. Astfel, doar 9 pacienți din numărul total de subiecți au avut indicele de șoc mărit: 5 în lotul I (55,56%) și 4 în lotul II (44,44%). Din numărul total de subiecți doar 2 pacienți, ce făceau parte din lotul II, au avut TIMI-flow 2. Un alt scor predictiv al

mortalității este indicele De Ritis (ASAT/ALAT) cu o valoare semnificativă statistic >1,5. Acesta a fost prezent la 36 pacienți (57,14%) dintre care 19 (52,78) în lotul I și 17 (47,22%) în lotul II. Indicii de predicție a mortalității post-infarct au fost prezentați în Tabelul 2.

Tabelul 2.

Indicii de predicție a mortalității post-infarct.

INDICATORUL	PARAMETRUL	LOTUL I	LOTUL II
INDICILE DE ȘOC	> 0,7	5 (55,56%)	4 (44,44%)
TIMI FLOW	0. TIMI 0	0	0
	1. TIMI I	0	1 (3,3%)
	2. TIMI II	0 (0%)	2 (6,6%)
	3. TIMI III	33 (54,1%)	27 (90,0%)
INDICELE DE RITIS	> 1,5	19 (52,78%), $P > 0.05$	17 (47,22%), $P > 0.05$

Discuții

Ipoteza pe care ne-am propus s-o analizăm este că revascularizarea miocardică precoce (efectuată pînă la 12 ore de la debutul durerilor) cît și cea tardivă (peste 12 ore) are o valoare aplicativă în ambele grupuri de pacienți. Debutul durerii a fost considerat ca momentul ocluziei, iar timpul ischemic total a fost considerată perioada de la primul contact medical pînă la revascularizarea intervențională. Categorizarea pacienților în funcție de timpul intervenției coronariene percutanate a stabilit diferențe semnificative în caracteristicile inițiale și datele procedurale ale subiecților. Astfel, intervențiile coronariene efectuate după 12 ore de la debutul simptomelor au fost asociate cu pacienții mai în vîrstă ($P < 0,001$), mai frecvent femei ($P < 0,001$) și pacienții din mediul rural ($P < 0,05$); dislipidemia și hipertensiunea arterială au fost atribuite numărului mai mare de PCI efectuate tardiv ($P < 0,05$). Prin comparație, datele studiilor recente (Stiermaier din 2017) atribuie sexului feminin, localizării anterioare al IMA și preexistenței insuficienței cardiace congestive o adresabilitate mai tardivă [10].

Intervențiile coronariene efectuate peste 12 ore de la debutul STEMI mai frecvent au fost asociate cu leziunile culprit (responsabile de producerea IMA) pe artera descendentă anterioară (LAD) segmentul II ($P < 0,01$), artera coronariană dreaptă (RCA) în segmentul III și artera circumflexă (CX) segmentul II ($P < 0,1$) și cu obținerea TIMI I și TIMI II-flow ($P > 0.05$) după revascularizare. Din numărul total de evenimente cardiovasculare majore, cele 2 reinfarctizări cauzate de tromboza intrastent s-au produs în ambele loturi – câte 1 episod în fiecare grup. Adresarea precoce (primele 12 ore) poate fi considerată un predictor de sine stătător al îmbunătățirii cineticii regionale afectate de IMA – numărul de pacienți cu normokinezia miocar-

dului VS a fost întâlnită în mai multe cazuri la subiecții din lotul I. Ca urmare a afirmației anterioare, prin contrapunere, în lotul I numărul de bolnavi cu zone de hipokinezie a fost mai mic la urmările în dinamică după PCI. Aceleași rezultate au fost obținute și în cazul zonelor de akinezie a miocardului VS. Aceste date sunt întărite și de cercetarea efectuată de Rácz (2015), care a evaluat 57 de bolnavi diagnosticați primar cu STEMI și la care angiografic s-au depistat 341 de segmente ventriculare cu dereglarea cineticii regionale - ameliorarea disfuncțiilor de mișcare a peretelui VS urmărită în timp a fost dependentă de timpul ischemic ($p < 0,03$). Subgrupul de pacienți supuși angioplastiei coronariene precoce a prezentat o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) dar și un număr mai mare de investigații ecografice cu normokinezie (urmărirea de 30 zile și 6 luni după PCI, $p = 0,03$), în timp ce în subgrupul celor revascularizați târziu a fost observată o creștere semnificativă a diametrelor ventriculului stâng [11].

Funcția contractilă a miocardului VS reprezentată prin fracția de ejeție este considerat un predictor independent al mortalității pe termen lung și scurt la bolnavii cu STEMI, iar evaluarea acesteia ar părea a fi importantă pentru a stabili necesitatea efectuării reperfuziei miocardice la pacienții cu adrese întârziată. În cercetarea noastră, datele obținute până la etapa actuală nu sunt statistic semnificative, valoarea P fiind $> 0,005$ [12].

Concluzie

Rezultatele preliminare ale cercetării evidențiază valoarea aplicativă a procedurilor PCI și pentru pacienții cu prezentare întârziată - peste 12 ore de la debutul bolii și primului contact medical. Rezultatele clinice, cu tentă pozitivă obținute până în prezent, cum ar fi contractilitatea ventriculului stâng, datele cu privire la invers-remodelarea ventriculară dar și prezența și localizarea zonelor de dereglare a cineticii regionale fortifică convingerea noastră în necesitatea continuării acestui studiu.

Bibliografie

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol* 2016;215:20-2.

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.

3. Knuuti A, et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407–

4. Braunwald, E., & Morrow, D. A. (2013). Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*, 127(24), 2452–2457.

5. Abraș M., Grib L., Gheorghiu C., Grib A., Surev A. Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 51 (2), 107-111

6. Ibanez, et al. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39(2), 119–177.

7. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lo'pez-Sendo'n J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359(9304):373-377.

8. Nepper-Christensen, et al Clinical outcome following late reperfusion with percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 204887261988631.

9. Xiu, et al. (2019). Delayed PCI 12 Hours after the Onset of Symptoms Is Associated with Improved Outcomes for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Real-World Study. *Journal of Interventional Cardiology*, 2019, 1–11.

10. Stiermaier T, Eitel I, de Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33:1571–1579

11. Rácz, Ildikó & Fülöp et al. (2014). Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 15. 10.5152/akd.2014.5457.

12. Serrao GW., et al. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement After Primary Stenting in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol*. 2018 Mar 15;121(6):678-683. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.004. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29394998.

CZU: 616.127-005.8-092-074

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>

PANOUL MULTI-MARKER LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA DE SEGMENT ST: REPERE PATOGENETICE ȘI DE DIAGNOSTIC

¹Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

¹Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Ion POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

¹Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

¹Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI

²Valeriu COBET, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Scop. Aprecierea în cadrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI a valorilor de admitere ale markerilor principali ai patologiei cardiovasculare pentru demarcarea interfeței patogenetice și identificarea predictorilor de diagnostic.

Material și metode. Cercetarea s-a realizat pe un lot de 87 de pacienți cu NSTEMI, expuși angioplastiei, la care s-a determinat valoarea de admitere a 2 markeri morfofuncționali ai disfuncției endoteliale, precum și nivelul seric al 53 de markeri biochimici cu referire la: inflamație, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, leziunea celulară, hemostazei, remodelării miocardului și a matricei extracelulare (MEC). Lotul de control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Rezultate. Analiza panoului multi-marker evidențiat devieri semnificative ale majorității markerilor explorați față de nivelul control. Disfuncția endotelială a fost marcată predilect prin creșterea grosimii complexului medie-intimă a a.carotide și diminuarea ratei de dilatarea a arterei brahiale mediate de flux în sintonie cu majorarea în limitele 76-94% a fragmentelor endotelioцитare (FE), fosfolipazei A2 (PhA2) și angiopoietinei 2 (Ang 2). În setul celor 16 markeri ai inflamației se impune în deosebi elevarea cu 156% a mieloperoxidazei (MPO) la conotația markerului specific al NETozei. Stresul oxidativ activat este rezultatul deprecierii defensivei antioxidante, iar hemostaza excelează prin majorarea dublă a monomerilor de fibrină (MF). Pe plan patogenetic este importantă și inteligibilă creșterea multiplă (peste 8 ori) a proteinei ce leagă miozina cardiacă (cMyBP-C), iar markerii remodelării miocardului și MEC au catalogat activarea mai multor tipuri de metaloproteinaze.

Concluzie. Din spectrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI, care a angrenat 55 de markeri, pot fi evidențiați markeri cu valoare diagnostică plauzibilă sub aspectul mecanismului patogenetic inteligibil reflectat: MPO, PhA2, Ang 2, FE, MF și cMyBP-C.

Cuvinte cheie: NSTEMI, panoul multi-marker, patogenic, diagnostic.

Резюме. Мульти-маркерная панель у больных без подъема сегмента ST: аспекты патогенеза и диагностики.

Цель. Определение в рамках мульти-маркерной панели уровня при поступлении основных маркеров сердечной-сосудистой патологии у пациентов с ИМбпСТ для выявления патогенетических особенностей и предикторов диагностики.

Материал и методы. Исследование проведено на 87 больных ИМбпСТ, подвергшихся ангиопластике, у которых определяли 2 морфофункциональных маркера эндотелиальной дисфункции, а также сывороточный уровень 53-х биохимических маркеров, имеющих отношение к: воспалению, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции, нарушению гемостаза, ремоделированию миокарда и межклеточного матрикса (ECM). Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей.

Результаты. Анализ мульти-маркерной панели выявил достоверные отклонения большинства исследованных маркеров по сравнению с контрольным уровнем. Эндотелиальная дисфункция проявилась увеличением толщины комплекса медиа-интима сонной артерии, снижением реактивной дилатации плечевой артерии и увеличением на 76-94% фрагментов эндотелиальных клеток (EF), фосфолипазы A2 (PhA2) и ангиопоэтина 2 (Ang 2). В спектре 16 маркеров воспаления следует выделить повышение миелопероксидазы (MPO) на 156%, как специфический маркера гибели инфильтрированных в миокард нейтрофилов (NETosis). Активация окислительного стресса является результатом снижения антиоксидантной защиты, а нарушение гемостаза характеризовалось двукратным увеличением мономеров фибрина (FM). С патогенетической точки зрения важно отметить многократное увеличение

(mai mult de 8 ori) proteina, care leagă miocinul cardiac (cMyBP-C), în același timp ca și markerii remodelării miocardului și ECM au fost implicate în activarea mai multor tipuri de metaloproteineaze.

Concluzii. Din spectrul panoului multi-marker aplicat pacienților cu NSTEMI, au fost identificate markerii care au o valoare diagnostică ridicată datorită mecanismului patogenetic reflectat: MPO, PhA2, Ang 2, EF, FM și cMyBP-C.

Cuvinte cheie: OIMbpcT, panou multi-marker, patogeneză, diagnostic.

Summary. Multi-marker panel in patients with NSTEMI: pillars of pathogenesis and diagnostics.

Aim. Assessment within the multi-marker panel applied to patients with NSTEMI of admission levels of the main markers of cardiovascular pathology in order to disentangle the pathogenetic interface and identify diagnostic predictors.

Material and methods. The research was carried out on a group of 87 patients with NSTEMI, exposed to angioplasty, in which the admission values of 2 morphofunctional markers of endothelial dysfunction were determined, as well as the serum levels of 53 biochemical markers with reference to: inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, cell injury, hemostasis disorder, myocardial and extracellular matrix (ECM) remodeling. The control group has consisted of 40 apparently healthy people.

Results. The analysis of the multi-marker panel revealed significant deviations of the majority of the explored markers compared to the control level. Endothelial dysfunction was marked by the increase of thickness of the medial-intima complex of the carotid artery and the decrease of the flow-mediated dilation of brachial artery in association with a 76-94% raise of endothelial cell fragments (EF), phospholipase A2 (PhA2) and angiotensin 2 (Ang 2). Among 16 markers of inflammation, the elevation of myeloperoxidase (MPO) by 156% is remarkable as a specific marker of NETosis. Activated oxidative stress is the result of the impairment of the antioxidant defense, and hemostasis disorder must be underlined by double increase of fibrin monomers (FM). From a pathogenetic point of view, the multiple increase (more than 8 times) of cardiac myosin-binding protein (cMyBP-C) is important and understandable, and the markers of myocardial and ECM remodeling basically demonstrated an activation of several types of metalloproteinases.

Conclusion. From the spectrum of the multi-marker panel applied to patients with NSTEMI, markers with plausible diagnostic value due to intelligibly reflected pathogenetic mechanism are highlighted as: MPO, PhA2, Ang 2, EF, FM, and cMyBP-C.

Key words: NSTEMI, multi-marker panel, pathogenesis, diagnostics.

Introducere

Infarctul miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) rămâne și la ora actuală o problemă importantă și complicată în cardiologie, justificarea acestei afirmații având la bază mai multe temeiuri:

1. Rata mare a NSTEMI (cota variază, potrivit diferitor relații, în limitele 35-65%) în structura sindromului coronarian acut.

2. Rata mortalității pe parcursul primelor 12 luni de la revascularizare este egală sau chiar mai mare comparativ cu indicele iminent STEMI [1]. S.Chang et al (2022) aduc al apărării în acest context evidența unei rate mai mari a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) față de STEMI la distanța de 3 ani [2].

3. Patogenia evoluției NSTEMI este apocrifă pe palierul mai multor aspecte, astfel că nu există în apărarea fiziopatologică concludent vizavi de:

- reперele patogenetice privind dezvoltarea infarctului subendocardic la ocluzia subtotală (75-90%) sau la ocluzia totală a arterei/arterelor coronariene atestată în ¼ de cazuri a NSTEMI [3], precum și legătura între procesul de progresare a aterosclerozei arterei „culprit” și procesul de vasculogeneză și angiogeneză care să asigure dezvoltarea colateralelor ce influențează benefic zona lezată a miocardului;

- reперele patogenetice privind afectarea microcirculației coronariene, care chiar în condițiile pre-

zenței unor colaterale coronariene dezvoltate prin vasculogeneză și/sau angiogeneză conduc la dezvoltarea infarctului;

- reперele patogenetice privind patenul de afectare a microcirculației coronariene: patenul alterativ endotelial cu componenta vasospastică sau patenul tromboembolic;

- reперele patogenetice privind evoluția post-infarct precară a pacientului cu NSTEMI la noima remodelării patologice a miocardului, vaselor coronariene și periferice vizavi de rata mare a decesului cardiac și a MACE la o perioadă follow-up destul de mare.

În propensiunea de elucidare a aranjamentelor menționate se pretinde nu numai asupra conturării unor predictorii importanți privind aprecierea veritabilă a prognosticului evoluției post-infarct, dar și asupra justificării strategiilor terapeutice patogenetice utile în vederea diminuării ratei decesului și MACE la distanță. Totodată, este oportună evidențierea unor markerii cu valoare diagnostică, care vor facilita triajul pacienților cu NSTEMI în cazul când nivelul de admitere a troponinelor este sub percentila 99, și TrT sau TrI urmează să fie determinată repetat conform Ghidului European de gestionare a pacientului cu NSTEMI [4].

Panoul multi-marker se estimează în acest context drept un instrument fezabil și eficient de cercetare

complexă a interfeței patogenetice a NSTEMI, dacă acesta angrenează biomarkeri care se referă, conform conceptului contemporan fiziopatologic, la procesele patologice lider în homeostazia circulatorie, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, perturbarea hemostazei, etc.

Scopul cercetării

Aprecierea în cadrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI a nivelurilor circulante de admitere ale markerilor principali ai patologiei cardiovasculare pentru demarcarea interfeței patogenetice și identificarea predictorilor de diagnostic.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 87 de pacienți cu diagnosticul NSTEMI bazat pe criteriile Ghidului SEC [4]. Pacienții au fost incluși în studiu conform următoarelor criterii: 1) vârsta ≥ 18 ani; 2) pacienții cu diagnostic confirmat NSTEMI, stabilit conform definiției Ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) și în baza definiției universale a infarctului miocardic. Caracteristica clinică generală a lotului este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica de bază a pacienților

Date demografice	
Vârsta, ani (M \pm m)	66,5 \pm 10,5
Femei, % (n)	41,4% (36)
Bărbați, % (n)	58,6% (51)
IMC, kg/m ²	28,5 \pm 4,6
Factori de risc, % (n)	
Hipertensiune arterială	91,9% (80)
Hipercolesterolemie	71,2% (62)
Diabet zaharat	36,8% (32)
Fumător	26,4 % (23)
Curent	16,1 % (14)
Anterior	10,3 % (11)
Istoric cardiovascular, % (n)	
Fibrilație atrială	18,4% (16)
Insuficiență cardiacă	50,6% (44)
Infarct miocardic precedent	27,6% (24)
cu unda Q	16,5% (14)
fără unda Q	11,1% (10)
Boala arterială periferică confirmată	8,1 % (7)
Accident vascular cerebral	10,4 % (9)
By-pass aorto-coronarian	3,5% (3)
Comorbidități non-cardiace, % (n)	
Cancer activ	1,1 % (1)
BPCO	7,6% (6)
BCR	14,5% (12)
Tratament pre-spital, % (n)	
Aspirina	48,2% (42)

Clopidogrel	7,1% (6)
DAPT	5,4% (5)
ACO	5,4 % (5)
IEC/BRA	52,9% (46)
Beta-blocante	39,1% (34)
Spironolactona	11,5 % (10)
Statine	12,6% (11)
doze mici	5,7 % (5)
doze standard	5,7% (5)
doze înalte	1,1% (1)
Diuretice	19,5% (17)

Notă: IMC- indicele masei corporale; BPCO– bronhopneumopatie cronică obstructivă; BCR – boală cronică renală; DAPT- terapia dublă antiplachetară; ACO- anticoagulante orale; IEC/BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

Revascularizarea mecanică a miocardului prin angioplastie s-a realizat în primele 24 ore după debutul infarctului în laboratorul de cardiologie intervențională a IMSP Institutul de cardiologie și spitalul polivalent Nova-Med.

Markerii morfofuncționali, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune și rata dilatării arterei brahiale mediată de flux au fost determinați prin aplicarea ecocardiografiei cu Doppler efect.

Cercetarea biochimică a inclus determinarea conținutului seric al 53 de markeri cu referire la 6 entități fiziopatologice:

1. Inflamația:

hsCRP, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-33, ST-2, mieloperoxidaza (MPO), selectina E, leptina, adiponectina, omentina-1, rezistina și heregulina-1-beta.

2. Stresul oxidativ:

DAM (dialdehida malonică), PPOA (produsele proteice oxidate avansat), AAT (activitatea antioxidantă totală), SOD (superoxiddismutaza), catalaza, GPR (glutitionperoxidaza) și GR (glutaitonreductaza).

3. Disfuncția endotelială:

PhA2 (fosfolipaza A2), Apo(a), CIM carotidei (grosimea complexului intimă-medie a a.carotide), FMD (rata dilatării arterei brahiale mediate de flux), FE (fragmente endotelioцитare), CEP (celule endoteliale progenitoare), NO (oxidul nitric), S-nitrozotiolii, Ang 2 (angiopoietina 2).

4. Leziunea celulară:

TrT, FABP (proteina ce leagă acizii grași la nivelul cordului), cistatina C, cMyBP-C (proteina C ce leagă miozina cardiacă).

5. Hemostaza:

MF (Monomerii de fibrină), D-dimerii, proteinele C și S, antitrombina III, AP (activatorul plasminogenului), PAI-1 (inhibitorul activatorului plasminogenului).

6. Remodelarea miocardului și a matricei extracelulare (MEC):

Galectina-3, PINP (markerul de sinteză a colagenului de tip I), PIIINP (markerul de sinteză a colagenului de tip III), TINP (markerul de degradare a colagenului de tip I), TIIINP (markerul de sinteză a colagenului de tip III), cardiotrofina, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, NT-Pro-BNP.

Lotul de control (sau de referință) a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi (control și pacienții cu NSTEMI) discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor inflamației la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 2.

Rezultatele obținute indică prezența unui status inflamator activat, dată fiind modificarea semnificativă față de control a 14 markeri din cei 16 explorați, cu excepția IL-33 și ST-2. Merită atenție nivelul ridicat al hsCRP (conținutul seric mediu depășește 8 mg/L), care se asociază cu majorarea în limitele 48-55% a interleukinelor pro-inflamatoare principale (IL-1, IL-6 și IL-8) și a TNF- α cu 61%. Totodată, markerii anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, au avut un declin de 32% și, respectiv, 51% față de valoarea control. Este remarcabilă elevarea concludentă a mieloperoxidazei, markerul neutrofilelor, care la admitere a demonstrat un increment de 156%, aceasta fiind în sintonie cu creșterea cu 53% a nivelului circulant al selectinei E, markerul pasajului transendotelial al polimorfonuclearelor.

Privind setul adipokinelor explorate în acest studiu este de menționat deprecierea semnificativă a markerilor anti-inflamatori, adiponectinei și heregulinei-1b cu 23-24%, în timp ce adipokinele pro-infla-

Tabelul 2

Conținutul seric al markerilor inflamației

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
hsCRP, mg/L	1,2 \pm 0,7	8,1 \pm 1,5		<0,001
IL-1, pg/ml	5,88 \pm 1,2	8,65 \pm 1,4	+48%	<0,01
IL-4, pg/ml	4,12 \pm 0,9	2,78 \pm 0,6	-32%	<0,01
IL-6, pg/ml	4,65 \pm 0,8	7,22 \pm 1,1	+55%	<0,001
IL-8, pg/ml	4,33 \pm 0,7	6,55 \pm 1,1	+51%	<0,001
IL-10, pg/ml	7,19 \pm 1,1	3,54 \pm 0,8	-51%	<0,001
IL-33, pg/ml	3,76 \pm 0,8	3,45 \pm 0,6	-9%	>0,05
ST-2, pg/ml	2,62 \pm 0,9	2,38 \pm 0,5	-9%	>0,05
TNF- α , pg/ml	6,03 \pm 0,9	9,72 \pm 1,3	+61%	<0,001
MPO, U/ml	29,15 \pm 4,47	74,8 \pm 11,3	+156%	<0,001
Selectina E, ng/ml	69,25 \pm 4,15	105,63 \pm 13,2	+53%	<0,001
Leptina, ng/ml	10,55 \pm 2,1	12,83 \pm 1,9	+21%	<0,05
Adiponectina, ng/ml	7,62 \pm 1,5	5,87 \pm 1,2	-23%	<0,05
Omentina-1, ng/ml	2,94 \pm 0,8	5,34 \pm 0,9	+81%	<0,001
Rezistina, pg/ml	6,56 \pm 1,1	9,18 \pm 1,6	+40%	<0,01
Heregulina-1b, pg/ml	5,16 \pm 0,9	3,85 \pm 0,6	-24%	<0,01

Tabelul 3

Conținutul seric al markerilor stresului oxidativ

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
DAM, μ mol/L	4,52 \pm 0,8	7,29 \pm 1,3	+61%	<0,001
PPOA, μ mol/L	42,31 \pm 8,5	71,35 \pm 11,5	+67%	<0,001
AAT, mM/L	0,62 \pm 0,6	0,39 \pm 0,5	-37%	<0,001
SOD, u/c	1329 \pm 209	884 \pm 118	-33%	<0,01
Catalaza, μ mol/L	25,61 \pm 3,9	19,44 \pm 2,9	-25%	<0,01
GPR, nM/s.L	237,6 \pm 36,6	185,2 \pm 28,6	-22%	<0,01
GR, nM/s.L	115,4 \pm 21,3	88,2 \pm 18,8	-23%	<0,01

matoare principale, leptina, omentina-1 și rezistina, au crescut. Omentina-1 a avut cel mai notabil spor versus control, +81%, iar leptina și rezistina au depășit la admitere nivelul de referință cu 23% și, respectiv, 40%.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor stresului oxidativ la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 3.

Răspunsul inflamator augmentat s-a asociat cu activarea stresului oxidativ, iar markerii principali ai peroxidării lipidelor și proteinelor, dialdehida malonică și produsele proteice oxidate avansat, au elevat cu 61-67%. Activarea stresului oxidativ este determinată de incompetența defensivei antioxidante, astfel că componentele antioxidante enzimatiche principale, SOD, catalaza, GPR și GR au avut un nivel circulant subiacent cu 22-33%, fapt ce a condus la deprecierea valorii AAT cu 37% față de control.

Inflamația și stresul oxidativ sunt componentele de bază ale interfeței patogenetice inerente disfuncției endoteliale, iar aceasta din urmă, la rândul său, reprezintă un mecanism patogenetic crucial privind injuriile ischemice ale miocardului.

Valorile la admitere ale markerilor principali ai disfuncției endoteliale la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 4.

Evaluarea markerilor morfofuncționali a decelat prezența disfuncției notabile a endoteliului vascular și a remodelării vasculare periferice. Astfel, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide la pacienții cu NSTEMI a depășit valoarea markerului de referință cu 30%, iar rata dilatării arterei brahiale dependente de flux era cu 28% mai mică versus control.

Cu caracterul modificării markerilor morfofuncționali ai disfuncției endoteliale s-au corelat inteligibil biomarkerii biochimici. Cele mai concludente evidențe au referință la markerii leziunilor inflamatorii ale endoteliului și ai aterogenității, dată fiind majorarea considerabilă cu 88-94% a fosfolipazei A2 și a fragmentelor circulante ale endoteliocitelor, iar pe de altă parte creșterea cu 63-76% a conținutului seric al Apo (a) și al angiopoietinei 2.

Procesul de reendotelizare este periclitat, despre ce semnifică reducerea cu 35% a nivelului circulant al celulelor endoteliale progenitoare. În contextul rolului oxidului nitric vizavi de control endotelial al reactivității coronariene de menționat diminuarea moderată a concentrației sangvine a NO și a carierului lui natural endogen, S-nitrozotiolii cu 28-30%.

Estimarea fenomenului de injurie necrotică a miocardului este suportul diagnostic fundamental al NSTEMI, iar troponinele sunt biomarkerii fideli. Totuși, astăzi sunt abordați și alți markeri intracelulari, care în cadrul injuriei necrotice a cardiomiocitelor vor ieși, similar troponinelor, în sânge, iar această evidență poate fi un reper diagnostic suplimentar testului cu troponine, mai ales când la prima sau cea secundară determinare Tr nu depășesc percentila 99.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor leziunii celulare la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 5.

Conținutul seric al proteinei care leagă acizii grași în cord, estimată ca un marker intracelular, s-a decelat la pacienții cu NSTEMI majorat cu 132% față de control. Cistatina C, un alt marker intracelular de di-

Tabelul 4

Conținutul seric al markerilor disfuncției endoteliale

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
CIM, mm	0,95±0,4	12,37±1,9	+30%	<0,01
FMD, %	13,64±2,3	9,78±1,7	-28%	<0,01
PhA2, ng/ml	183,8±28,7	344,5±41,6	+88%	<0,001
Apo (a), μmol/L	44,61±8,5	72,48±11,5	+63%	<0,001
FE, celule/ml	8,8±2,3	17,1±4,2	+94%	<0,001
CEP, celule/μL	489,3±59,8	318,4±50,6	-35%	<0,01
Ang 2, pg/ml	2106±33	3698±40	+76%	<0,001
NO, μM/L	68,21±10,5	49,46±8,5	-28%	<0,05
S-nitrozotiolii, μM/L	3,77±0,7	2,65±0,2	-30%	<0,01

Tabelul 5

Conținutul seric al markerilor leziunii celulare

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
TrT, ng/L	0	389,4±76,5		<0,001
H-FABP, ng/ml	2,64±0,84	6,13±1,3	+132%	<0,001
Cistatina C, mg/L	0,68±0,3	1,15±0,6	+69%	<0,001
cMyBP-C, ng/L	91,44±14	763,3±128	8,38 ori	<0,001

mensiune mică, este crescută cu 69%. În mod special este de menționat elevarea de 8,38 ori față de control a nivelului circulant al proteinei C ce leagă miozina cardiacă (cMyBP-C).

Evoluția NSTEMI este pe plan fiziopatologic strâns conectată la afecțiunile tromboembolice ale arterelor coronariene de calibr mic și arteriolelor în miocardul subendocardic, astfel că estimarea fezabilității funcționale a sistemului de hemostază are conotații conceptuale și diagnostice certe.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor hemostazei la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 6.

Analiza markerilor hemostazei demarcă afectarea sistemului anticoagulant, dată fiind reducerea conținutului seric al proteinei C, proteinei S și anti-trombinei III cu 22-46%. Drept urmare se intensifică sistemul coagulant, iar creșterea cu 102% a monomerilor de fibrină justifică acest fenomen. Elevarea D-dimerilor cu 41% semnifică prezența trombusului fibrinic, deși scindarea acestuia cu formarea D-dimerilor se produce pe fundalul unei activități diminuate a sistemului de fibrinoliză, întrucât nivelul activatorului tisular al plasminogenului (AP) este depreciat cu 42%, iar inhibitorul acestui activator, dimpotrivă, s-a majorat cu 46%.

Evoluția post-infarct a pacientului cu NSTEMI, cât și pacientului cu STEMI este indispensabilă de calitatea remodelării miocardului și a matricei extracelulare (MEC). Evidențierea unor particularități în tiparul markerilor principali ai acestui proces poate fi element al apanajului conceptual și un reper prognostic de valoare.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor remodelării miocardului și MEC la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 7.

În spectrul markerilor explorați la admiterea pacienților cu NSTEMI se decelează un fenomen coerent: creșterea expresiei metaloproteinazelor (MMP) în MEC în sintonie cu majorarea markerilor de degradare a colagenului fibrilar de tip I (TINP) și a colagenului de tip III (TIIINP) cu 49-56%. MMP-8 a excelat prin cea mai notabilă elevare, cu 88%, iar incrementul MMP-2, MMP-3 și MMP-9 s-a notat la cote cuprinse între 29-41%. Pe fundalul creșterii metaloproteinazelor MEC s-a urmărit deprecierea neînsemnată a markerilor de sinteză a colagenului de tip I și III cu până la 31%.

Remodelarea miocardului evoluează în asociere cu activarea neuroendocrină la nivelul miocardului și creierului, triggerul acesteia fiind insuficiența circulatorie. Conținutul seric al NT-Pro-BNP este multiplu crescut la pacienții cu NSTEMI, iar concentrația

Tabelul 6

Conținutul seric al markerilor hemostazei

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
MF, mg/ml	4,7±0,8	9,5±1,3	+102%	<0,001
D-dimerii, mg/ml	0,29±0,05	0,41±0,08	+41%	<0,001
Proteina C, %	85,4±10	59,4±7,6	-30%	<0,001
Proteina S, %	88,1±9,9	47,7±6,4	-46%	<0,001
Antitrombin III, %	92,6±11	73,4±6,3	-22%	<0,001
AP, u/ml	11,4±2,7	6,6±1,8	-42%	<0,001
PAI, u/ml	2,8±0,4	4,1±0,7	+46%	<0,001

Tabelul 7

Conținutul seric al markerilor remodelării miocardului și MEC

Marker	Lot control	Lot NSTEMI	Devieri	p
Galectina 3, ng/ml	4,9±0,7	8,2±1,1	+67%	<0,001
PINP, ng/ml	36,7±5,6	25,2±4,1	-31%	<0,001
PIIINP, μg/L	5,14±0,6	3,91±0,8	-25%	<0,001
TINP, ng/ml	26,8±4,2	41,9±6,7	+56%	<0,001
TIIINP, μg/L	8,8±1,3	13,1±2,2	+49%	<0,001
Cardiotrofina, pg/ml	64,7±10,2	97,8±12,8	+51%	<0,001
MMP-2, ng/ml	2,9±0,4	4,1±0,7	+41%	<0,001
MMP-3, ng/ml	1,7±0,3	2,2±0,6	+29%	<0,05
MMP-8, ng/ml	28,87±4,65	54,20±7,62	+88%	<0,001
MMP-9, ng/ml	14,3±3,6	20,2±4,8	+41%	<0,001
NT-Pro-BNP, pg/ml	147,8±21,2	524,3±79,8	+256%	<0,001
Copeptina, pmol/L	19,5±4,15	30,4±5,21	+56%	<0,001

copeptinei, peptidă din 39 de aminoacizi derivată de la capătul C-terminal al pre-pro-hormonului argininei vasopresinei, survolează nivelul control cu 56%.

Discuții

Cercetarea realizată a pilotat explorarea complexă a panoului multi-marker din 55 de markeri morfofuncționali (n=2) și biochimici (n=53), aplicat la pacienții cu NSTEMI în propensiunea de a evidenția repere patogenetice inedite, precum și markeri cu valoare predictivă asupra diagnosticului NSTEMI. Astfel, la 87 de pacienți cu NSTEMI supuși revascularizării primare în Institutul de cardiologie și Spitalul polivalent Nova-Med s-a determinat nivelul circulant de admitere a markerilor iminenți proceselor patologice lider în dishomeostazia circulatorie: inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, afectarea hemostazei, remodelarea miocardului și a matricei extracelulare.

Dincolo de faptul că datele obținute indică cu certitudine *per* ansamblu asupra rolului acestor procese patologice în evoluția NSTEMI, valoarea conceptuală reală a studiului consolidată în cadrul analizei panoului multi-marker se impune prin justificarea relevanței diagnostice a unor markeri care reflectă entități patogenetice deosebite. Astfel, în spectrul modificărilor inteligibile a markerilor inflamației prezintă interes elevarea cu 156% a MPO, nu prin gradul incrementului, dar prin faptul că acest marker pro-inflamator derivă din neutrofile, care deja de la debutul necrozei miocardului infiltrează zona acestuia și asigură în mod concludent expansiunea necrozei prin fenomenul de NEToză [5]. Astfel, fiind un marker specific pentru neutrofile, nivelul de elevare a MPO semnifică anvergura NETozei și poate fi apreciat drept un predictor al necrozei miocardului. Potențialul alterativ al conținutului polimorfonuclearelor infiltrate în miocard este dovedit chiar în episoade scurte de ischemie-reperfuție [6]. În plus, formarea capcanei NETozei se remarcă și prin eliberarea din neutrofile a MMP-8, iar în studiul nostru acest marker a avut cea mai concludentă elevare (+88%) față de control, comparativ cu alte metaloproteineze, cum ar fi MMP-2, MMP-3 și MMP-9. Prin urmare, estimarea MPO și MMP-8 elucidează nu numai ponderea patogenetică a NETozei, dar aduce și sufragii notabile asupra diagnosticului de NSTEMI și, respectiv, asupra riscului de expansiune a zonei de necroză în detrimentul evoluției post-infarct a pacientului.

Pasajul transendotelial al neutrofilelor în zona de necroză a miocardului este facilitat de selectine (E, L, P) și integrine. Conținutul seric al selectinei E a fost majorat cu 53% și această evidență vine în acord cu modificările MPO și MMP-8. Remarcabil, că rezultatele trialului SELECT-ACS în care s-a evaluat efectul Inclacumabului, antagonistului specific al selectinei P (molecula de

adeziune a leucocitelor), asupra evoluției NSTEMI au stabilit reducerea nivelului troponinelor, care evident este consecința reducerii zonei de necroză [7].

Prin urmare, MPO ca un marker specific al NETozei poate fi decantat din setul markerilor inflamației ca un predictor al diagnosticului și prognosticului NSTEMI și o țintă terapeutică importantă [8]. M.Ali et al (2016) au demonstrat într-un studiu experimental că inhibiția MPO a redus zona necrozei miocardului și a ameliorat remodelarea funcțională și structurală a cordului [9].

Exegeza markerilor stresului oxidativ explorați nu permite segregarea unui marker, similar MPO, care să exceleze printr-o entitate patogenetică cu adeziune strânsă la NSTEMI și să câștige sufragiile de predictor de diagnostic și/sau prognostic.

În spectrul markerilor morfofuncționali și biochimici apreciați ai leziunii și disfuncției endoteliale PhA2, Ang 2 și FE marchează entități patogenetice coerente, dat fiind faptul că reflectă: (1) activitatea inflamatorie a intimei arterelor coronariene susținută de macrofage iminentă fosfolipazei A2 ce conduce la disfuncția endotelială [10]; (2) remodelarea negativă a coronarelor, inclusiv la nivelul microcirculației proprii Ang 2 [11] și (3) leziunea endoteliocitelor care rezultă în circulația FE (microparticulelor sau epavelor endoteliale) ce posedă un puternic efect protrombotic [12]. Plauzibil de admis, că la conotația asumării unei valori diagnostice privind NSTEMI acești 3 markeri trebuie să fie estimați împreună odată ce marchează un proces patologic comun și, deci, un mecanism solitar, iar puterea predicției ar avea la bază elevarea acestora în diapazonul estimat de noi, 76-94%.

În plus, modificarea acestor 3 markeri la noima activării proceselor protrombotice pe fundalul disfuncției endoteliale are tangență strânsă cu afectarea hemostazei decelată, iar monomerii de fibrină care au excelat prin creșterea mai mult ca dublă pot fi un predictor al paternului protrombotic al dereglării microcirculației coronariene. MF se estimează drept un predictor al riscului MACE la distanță la pacienții cu insuficiență cardiacă [13]. Spre deosebire de D-dimerii, elevarea cărora depinde de activitatea sistemului de fibrinoliză, MF indică asupra dezechilibrului sistemului coagulant/anticoagulant și astfel sunt un marker mai fidel al afectării hemostazei.

În final, diagnosticul NSTEMI se bazează la ora actuală pe estimarea troponinelor, ca marker al leziunii necrotice a cardiomiocitelor. Totodată, pacienții cu NSTEMI au avut în studiul nostru un nivel seric al cMyBP-C de 8,38 mai mare comparativ cu markerul control. Această proteină ce leagă miozina cardiacă este un marker fidel al integrității cardiomiocitelor și este sechestrată în sânge chiar la injurii minimale ale miocardului [14, 15]. Prin urmare, cMyBP-C poate fi

apreciat drept un marker cu valoarea predictivă asupra NSTEMI, semnificația acestuia fiind în special notabilă în cazurile de triaj defectuos, când troponinele la admitere nu depășesc percentila 99. Important de menționat în acest context, că S.Panotopoulos et al (2022) consideră cNyBP-C drept un „marker nou” al infarctului miocardic acut, util în diferențierea NSTEMI sau STEMI față de angina instabilă [16].

Nivelurile elevate de H-FABP și cistatina C decelate de noi la pacienții cu NSTEMI sunt inteligibile, iar Ghidul SEC de gestionare a pacientului cu NSTEMI recomandă aplicarea complementară a acestor markeri la testul troponinelor în diagnosticul biochimic. Markerul cMyBP-C poate fi și el un congener diagnostic fidel.

Concluzie

Aplicarea și analiza panoului multi-marker la pacienții cu NSTEMI a evidențiat markeri care semnifică entități patogenetice inedite și care pot sub acest aspect avea valoare diagnostică:

- MPO ca marker al NETozei și al riscului de expansiune a zonei de necroză;
- PhA2, Ang 2, FE și MF ca markeri ai leziunilor și disfuncției endoteliale, precum și ai paternului trombotic al dereglării microcirculației coronariene;
- cMyBP-C ca marker al injurii necrotice a miocardului.

Bibliografie

1. Alzuhairi KS, Sogaard P, Ravkilde J. et al. Long-term prognosis of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction according to coronary arteries atherosclerosis extent on coronary angiography: a historical cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(279). <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0710-3>.
2. Chang SS, Lu CR, Lu Cr et al. Prognosis between ST-elevation and ST-elevation myocardial infarction in older adult patients. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:749072. Doi: 10.3389/fevm.2021.749072.
3. Ayad SW, El Zawawy TH, Lotfy MI et al. Incidence and impact of totally occluded culprit coronary artery in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction acute coronary syndrome. *Egypt Heart J*, 2021, 73(36). <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00160-x>.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2021, 42(14): 1289–1367. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
5. Zhen C, Hailin Z, Lingzhi W et al. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms. *Inflammation*, 2020, 43(6):2021-2032.
6. Shah M, Yellon DM, Davidson SM. The Role of Extracellular DNA and Histones in Ischaemia-Reperfusion Injury of the Myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34:123–131. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06946-6>.
7. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SS et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013,61:2048–55.
8. Rizo-Tellez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. *Antioxidants*, 2022, 11:2302. Doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
9. Ali M, Pulli B, Courties G. Myeloperoxidase Inhibition Improves Ventricular Function and Remodeling After Experimental Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7):633-643.
10. Zhang, H., Gao, Y., Wu, D. et al. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20:295. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01580-4>.
11. Skowerski T, Nabradalik K, Lwiendacz H et al. Angiopietin-2 as a biomarker of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with or without type 2 diabetes. *Arch Med Sci*, 2022, 18(3): 624–631. Doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89201>.
12. Abbas M, Jesel L, Auger C et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity. *Circulation*, 2017, 135:280-296. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513>.
13. Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y et al. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure. *IJC Heart and Vasculature*, 2021, 32: 100697. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100697>.
14. Abdula MN, Hashim RD. Role of cmybp-c in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Biochemical and Cellular Archives*, 2020, 20(1):1271-1273. Doi: 10.35124/bca.2020.20.1.1271.
15. Sadayappan S. Cardiac myosin binding protein-C: a potential early-stage, cardiac-specific biomarker of ischemia-reperfusion injury. *Biomark Med*, 2012, 6(1):69-72. Doi: 10.2217/bmm.11.100.
16. Panotopoulos C, Magiorkins E, Spyrtantis A, Kotsiri I. Cardiac Myosin-Binding Protein C as a New Biomarker in the Diagnosis of Myocardial Infarction. *J of Advances in Medicine and Medical Research*, 2022, 34(23):446-453. DOI:10.9734/jammr/2022/v34i234881.

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 microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

CZU: 616-018.74:616.127-005.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.06>

DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ PERIFERICĂ LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUBDENIVELAREA DE SEGMENT ST

¹Olga DICUSAR, cercetător științific,¹Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,²Dr. Petru LIUBA, profesor asociat, medic primar Cardiologie Congenitală Intervențională Pediatrică¹Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău²Universitatea din Lund, Suedia¹*e-mail: popovicim@gmail.com*

Rezumat.

Scop: Evaluarea funcției endoteliale periferice cu ajutorul dispozitivului EndoPAT 2000 la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) și corelarea cu caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților.

Material și metode: În studiu au fost incluși 39 pacienți cu NSTEMI, spitalizați în 2 centre de angioplastie coronariană, în perioada 03.2022-03.2023. La 72 ore de la admitere, s-a evaluat funcția endotelială periferică cu ajutorul dispozitivului EndoPAT 2000. Ulterior, pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de prezența disfuncției endoteliale periferice (RHI <1.67). Analiza statistică a datelor s-a efectuat folosind testul t și testul χ^2 .

Rezultate: Valoarea medie a indicelui hiperemiei reactive (RHI) a fost de 1.73 ± 0.47 . Disfuncția endotelială a fost diagnosticată la 51,3% pacienți cu NSTEMI. Lotul I a inclus 19 pacienți cu funcția endotelială normală (RHI >1.67), iar lotul II – 20 pacienți cu disfuncție endotelială (RHI <1.67). În lotul pacienților cu disfuncție endotelială au predominat leziunile bi- și triconariene ($\chi^2=2.7$, $p=0.43$) și s-a înregistrat o rată mai mare a angioplastiei coronariene ($\chi^2=4.36$, $p=0.037$).

Concluzie: Disfuncția endotelială periferică estimată prin metoda EndoPAT 2000 este identificată la 51,3% din pacienții cu NSTEMI. S-a determinat corelarea disfuncției endoteliale cu severitatea leziunilor coronariene. Pentru o apreciere mai concludentă a relevanței diagnostice și prognostice sunt necesare studii ulterioare.

Cuvinte cheie: disfuncție endotelială, infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST, EndoPAT 2000.

Summary. Endothelial dysfunction in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction.

Purpose: Evaluation of peripheral endothelial function using EndoPAT 2000 device in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and correlation with clinical characteristics of the patients.

Material and methods: The study included 39 patients with NSTEMI, hospitalized in 2 PCI centers, in the period 03.2022-03.2023. At 72 hours after admission, peripheral endothelial function was assessed using the EndoPAT 2000 device. Patients were divided into 2 groups according to the presence of peripheral endothelial dysfunction (RHI <1.67). Statistical analysis of the data was performed using the t-test and the χ^2 test.

Results: The average value of the reactive hyperemia index (RHI) was 1.73 ± 0.47 . Endothelial dysfunction was diagnosed in 51,3% of NSTEMI patients. Group I included 19 patients with normal endothelial function (RHI >1.67), and group II – 20 patients with endothelial dysfunction (RHI <1.67). In the group of patients with endothelial dysfunction, two- or three-vessel disease prevailed ($\chi^2=2.7$, $p=0.43$) and a higher rate of coronary angioplasty was recorded ($\chi^2=4.36$, $p=0.037$).

Conclusion: Peripheral endothelial dysfunction estimated by the EndoPat 2000 method is identified in 51,3% of patients with NSTEMI. The endothelial dysfunction correlated with severity of coronary lesions. Further studies are needed to assess the diagnostic and prognostic value of the method.

Key words: endothelial dysfunction, non-ST-segment elevation myocardial infarction, EndoPat 2000.

Introducere

Endoteliul vascular reprezintă un monostrat celular care formează interfața dintre elementele sanguine circulante, peretele vaselor și țesuturi. Dincolo de rolul său de barieră anatomică, endoteliul vascular are o contribuție esențială în menținerea homeostaziei. Funcțiile homeostatice ale endoteliului rezumă la următoarele: menținerea trombozistenței, interacțiunea cu celulele imunitare și inflamatorii, asigurarea permeabilității vasculare și reglarea tonusului vascular (1).

La acțiunea stimulilor fiziopatologici, endoteliul suferă o tranziție fenotipică care îi permite modularea funcțiilor homeostatice de bază. Când expunerea la acești stimuli este prelungită, modificările fenotipice ale endoteliului devin cronice și ireversibile, iar acest fenomen este cunoscut sub numele de disfuncție endotelială (1, 2).

Există multiple dovezi care demonstrează corelația strânsă dintre disfuncția endotelială și factorii de risc cardiovasculari: fumat, hipertensiunea arterială,

diabet zaharat, hiperlipidemie, vârsta, antecedente familiale de boală aterosclerotică prematură (3–5). În aceeași ordine de idei, există numeroase studii ce ne demonstrează că disfuncția endotelială reprezintă un marker precoce al aterosclerozei, care poate fi detectat înainte ca modificările structurale ale peretelui vasului să fie evidente la angiografie sau la ultrasonografie (6, 7). Pe lângă rolul său în ateroscleroza precoce, disfuncția endotelială este relevantă și pentru etapele ulterioare ale bolii. Astfel, endoteliul anormal modulează în mod activ arhitectura plăcii, vulnerabilitatea leziunii și crește probabilitatea de ruptură (2).

Disfuncția endotelială își aduce aportul în toate fazele patogenezei sindromului coronarian acut. Destabilizarea plăcii aterosclerotice este determinată de acțiunea complexă a mediatorilor proinflamatori și de stresul oxidativ asociate disfuncției endoteliale. Vasoconstricția indusă de stimulii metabolici și simpatici în contextul sindromului coronarian acut este precipitată de deficitul de NO și de eliberarea endotelinei 1, angiotensinei II ș.a. vasoconstrictori rezultați din afectarea funcției endoteliale. În plus, scăderea potențialului anticoagulant al endoteliului și creșterea producției endoteliale de mediatori procoagulanți (de ex. factor tisular, factorul inhibitor al activatorului de plasminogen) creează un mediu vascular trombogen care accelerează formarea trombilor ca rezultat al rupturii sau eroziunii plăcii aterosclerotice (8,9).

Asocierea puternică dintre disfuncția endotelială și evenimentele cardiovasculare majore (MACE) este demonstrată și în cadrul a multiple studii clinice. Totodată, este dovedit că disfuncția endotelială are caracter sistemic, iar afectarea endotelială coronariană și periferică au aceeași putere de a prezice MACE (8, 10–12). Prin urmare, a apărut un interes sporit pentru studierea metodelor de determinare a funcției endoteliale periferice. Mecanismul care stă la baza acestor tehnici este dilatarea mediată de flux ca răspuns la hiperemie. Aceasta poate fi evaluată folosind ultrasonografia Doppler a arterei brahiale, tehnică utilizată pe scară largă pentru evaluarea disfuncției endoteliale, dar cu anumite dezavantaje: este dependentă de operator și nu presupune folosirea brațului de control pentru a ajusta modificările hemodinamicii sistemice (13). O metodă relativ mai nouă care permite măsurarea non-invazivă a reactivității vasculare fără dezavantajele măsurării convenționale cu ultrasunete este tonometria arterială periferică, efectuată cu un pletismograf aplicat la nivelul degetului (14).

Există multiple studii care au evaluat funcția endotelială periferică la pacienții cu boală coronariană stabilă. O parte dintre ele au demonstrat corelația dintre disfuncția endotelială și factorii de risc cardio-

vasculari (3–5), în timp ce alte cercetări au elucidat valoarea prognostică a disfuncției endoteliale pentru evenimentele cardiovasculare majore (MACE) (8,15). Mai puțin se cunoaște despre evaluarea funcției endoteliale periferice în contextul unui sindrom coronarian acut.

În această ordine de idei, ne propunem ca scop:

Evaluarea funcției endoteliale periferice cu ajutorul dispozitivului EndoPAT 2000 la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) și corelarea cu caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților.

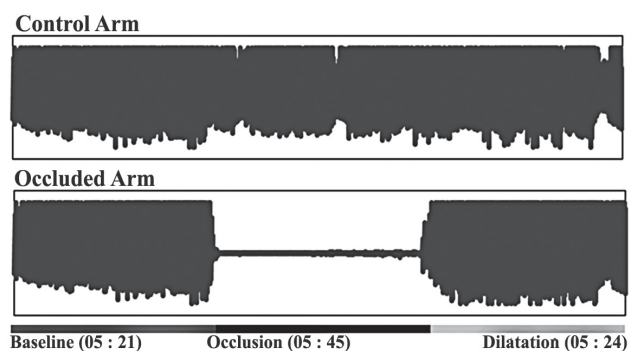
Material și metode

În studiu au fost incluși pacienți consecutivi, cu vârsta ≥ 18 ani, diagnosticați cu NSTEMI în baza criteriilor din *A patra definiție universală a infarctului miocardic* (16), examinați în cadrul a 2 centre de cardiologie intervențională, în perioada 03.2022–03.2023.

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

În studiu au fost luați 39 de pacienți cu NSTEMI la distanța de 72 ore de la spitalizare, 20 din care au suportat manevra de angioplastie.

Pacienții au fost evaluați cu dispozitivul EndoPAT 2000 pentru a identifica disfuncția endotelială. Acest dispozitiv măsoară modificările semnalului tonusului arterial periferic (PAT) la vârful degetului, la o provocare reactivă a hiperemiei. Semnalul PAT este o măsură a modificărilor de volum pulsatil digital și este determinat cu o sondă pneumatică de unică folosință. În timpul examinării subiecții se află în decubit dorsal, într-o cameră liniștită, cu temperatură controlată (21–24°C), cu lumini reduse. Fiecare înregistrare constă din 3 faze: măsurarea inițială (5 min), ocluzia (5 min) și măsurare post-ocluzie (perioada hiperemice) (5 min), vezi *Figura 1*. Ocluzia arterei brahiale este efectuată pe brațul superior nedominant cu ajutorul unei manșete. Presiunea de ocluzie a fost cu cel puțin 60 mmHg peste tensiunea arterială sistolică (minimum 200 mmHg și maximum 300 mmHg). La sfârșitul înregistrării, dispozitivul calculează în baza unui algoritm automatizat computerizat indicele de hiperemie reactivă (RHI). Acesta reprezintă raportul semnalului post-pre-ocluzie în brațul oclus, referit la brațul de control și corectat pentru tonusul vascular de bază. $RHI > 1.67$ este considerat norma, iar $RHI \leq 1.67$ – disfuncție endotelială.



Figură 1. Înregistrarea tonometriei arteriale periferice

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind software-ul SPSS Statistic. Variabilele continue sunt prezentate ca medii \pm media erorii standard ($M \pm m$) și sunt comparate între loturi folosind *testul t*, iar variabilele discrete sunt prezentate ca numere și procente și sunt comparate folosind *testul χ^2* .

Rezultate

Funcția endotelială a fost evaluată la 45 de pacienți cu NSTEMI, 6 pacienți au fost excluși din cauza deficiențelor de semnal al pulsului periferic, iar 39 pacienți au fost incluși în studiu.

Valoarea medie a indicelui hiperemiei reactive (RHI) în cadrul studiului este de $1,73 \pm 0,47$, iar logaritmul natural al RHI ($\ln RHI$) este de 0,55. La compararea acestor valori cu indicii obținuți din evaluarea funcției endoteliale la voluntarii sănătoși, observăm că indicele RHI este mai mare la sănătoși $1,8 \pm 0,5$, comparativ cu pacienții NSTEMI ($1,73 \pm 0,33$) (15). Un alt studiu care a evaluat $\ln RHI$ la pacienții cu factori de risc, dar fără patologie coronariană ne indică o valoare de 0,61 la pacienții cu sindrom metabolic și 0,68 la pacienții cu multipli factori de risc, astfel demonstrând o funcție endotelială mai bună în comparație cu pacienții NSTEMI, care au un $\ln RHI$ de 0,55 (17). Studiul care a comparat funcția endotelială la pacienții cu boala coronariană stabilă (BCS) și cei fără boală coronariană ne indică valori ale $\ln RHI$ de $0,69 \pm 0,29$ la pacienții cu BCS și de $0,88 \pm 0,27$ la pacienții fără boala coronariană, ambele grupe având o funcție endotelială mai bună decât pacienții cu NSTEMI (18).

În funcție de valoarea RHI, pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul I – cu funcție endotelială normală ($RHI > 1,67$) – 48,7% ($n=19$) și lotul II – cu disfuncție endotelială ($RHI < 1,67$) – 51,3% ($n=20$). În continuare, ne-am propus să comparăm aceste grupe de pacienți în funcție de datele demografice, parametrii clinici și paraclinici evaluați în cadrul cercetării (vezi Tabelul 1).

La analiza comparativă a datelor demografice, observăm că vârsta medie este ușor mai mare la pacienții cu disfuncție endotelială decât la cei cu funcție endotelială normală $67,1 (\pm 2,19)$ vs $65,8 (\pm 2,04)$. În ambele

loturi au predominat bărbații, având totuși o rată mai mare în lotul cu disfuncție endotelială (75,0 vs 68,4%).

Factorii de risc n-au variat semnificativ între loturi. S-a înregistrat o rată aproape similară a hipertensiunii arteriale (94,4 vs 94,7%), a diabetului zaharat (36,8 vs 35,0%) și a fumatului (36,8 vs 30,0%), în timp ce rata hipercolesterolemiei a predominat la pacienții cu disfuncție endotelială (90,0 vs 73,7%).

Anamneza patologiei cardiovasculare n-a variat semnificativ între loturi, cu excepția infarctului miocardic vechi care s-a determinat într-o proporție mai mare în lotul pacienților cu disfuncție endotelială (25 vs 15,9%).

În tabloul clinic observăm o ușoară predominare a anginei (95,0 vs 89,5%) și dispneei (80,0 vs 68,4%) în lotul pacienților cu disfuncție endotelială. Pacienții evaluați au avut insuficiență cardiacă Killip I și II, fără diferențe semnificative între loturi.

Rata modificărilor ischemice identificate la electrocardiogramă a fost paradoxal mai mare în lotul pacienților cu funcție endotelială normală în comparație cu cei din lotul cu disfuncție endotelială, înregistrând denivelarea segmentului ST în 68,4% vs 35% și modificarea undei T – 55,6 vs 36,8%. Pacienții cu funcție endotelială normală au avut FE păstrată într-o proporție mai mare decât cei cu disfuncție endotelială (68,4 % vs 50,0%).

Datele de laborator ne indică un nivel ușor mai mare a troponinei cantitative în lotul pacienților cu disfuncție endotelială $6,7 (\pm 2,0)$ vs $5,2 (\pm 1,49)$ mmol/l, în timp ce alți markeri ai necrozei miocardice: troponina înalt sensibilă și CK-MB n-au diferențiat semnificativ între loturi. Valoarea medie a colesterolului total și a LDL colesterolului a fost mai mare în lotul pacienților cu disfuncție endotelială comparativ cu lotul opus: $5,8 (\pm 0,34)$ vs $5,44 (\pm 0,38)$ și respectiv $3,7 (\pm 0,23)$ vs $3,2 (\pm 0,3)$.

În pofida așteptărilor, funcția renală a fost mai bună la pacienții cu disfuncție endotelială care s-au prezentat cu o valoare medie a creatininei mai mare $105,9 (\pm 13,06)$ vs $98,1 (\pm 6,37)$ și cu o rată a filtrării glomerulare mai mici $63,7 (\pm 4,4)$ vs $68,9 (\pm 5,0)$. Pacienții cu disfuncție endotelială au avut valori mai crescute a markerilor prognostici evaluați în comparație cu pacienții cu funcția endotelială normală: NT-proBNP $2925 (\pm 1050)$ vs $1499,5 (\pm 396,8)$ și PCR $28,7 (\pm 11,5)$ vs $15,6 (\pm 7,0)$.

În urma analizei loturilor studiate în funcție de numărul de vase coronariene afectate am constatat că leziunile tricoronariene și bicoronariene s-au înregistrat mai frecvent la pacienții cu disfuncție endotelială comparativ cu lotul opus: 61,1 vs 47,1% și respectiv 22,2 vs 11,8%, în timp ce leziunile monovasculare și artere coronare non-obstructive au fost vizualizate într-o rată mai mare la pacienții cu funcția endotelială normală: 29,4 vs 11,1% și respectiv 11,8 vs 5,6%.

Tabelul 1

Analiza comparativă a pacienților cu NSTEMI în funcție de prezența disfuncției endoteliale

Date demografice	(RHI>1.67) n=19	(RHI<1.67) n=20	χ^2	t	p
Vârsta medie (M±m)	65.8 (±2.04)	67.1(±2.19)			0.66
Femei, %(n)	31.6(6)	25.0(5)	2.5		0.46
Bărbați, %(n)	68.4(13)	75.0 (15)			
IMC, kg/m ²	29.8(±0.99)	28.8(±0.88)		0.74	0.46
Factorii de risc, %(n)					
HTA	94.7(18)	95(19)	0.01		0.97
Hipercolesterolemie	73.7(14)	90(18)	1.8		0.18
Diabet zaharat	36.8(7)	35.0(7)	0.01		0.90
Fumător	36.8(7)	30(6)	2.6		0.46
Anamneza patologiei CV, %(n)					
Insuficiență cardiacă cronică	68.4(13)	65(13)	0.05		0.82
Fibrilație atrială	31.6(6)	35(7)	0.05		0.82
Boală cronică renală	52.6(10)	25(5)	3.2		0.07
AVC în antecedente	10.5(2)	15.0(3)	0.17		0.91
Boala arterială periferică	10.5(2)	15.0(3)	0.17		0.91
IM vechi	15.9(3)	25(5)	5.7		0.21
Tablou clinic, %(n)					
Angină	89.5(17)	95.0(19)	0.42		0.51
Dispnee	68.4(13)	80.0(16)	0.68		0.4
Insuficiență cardiacă, clasa Killip			0.02		0.89
I	57.9(11)	60(12)			
II	42.1(8)	40.0(8)			
III	0	0			
IV	0	0			
Electrocardiograma, % (n)					
Denivelare de segment ST	68.4(13)	35(7)	5.2		0.15
Modificarea undei T	55.6(10)	36.8(7)	1.3		0.25
Unde Q patologice	10.5(2)	20.0(4)	0.6		0.4
Fracția de ejeție, % (n)					
Păstrată	68.4(13)	50.0(10)	3.0		0.4
Moderat redusă	15.8(3)	40(8)			
Scăzută	10.5(2)	5.0(1)			
Foarte redusă	5.3(1)	5.0(1)			
Datele de laborator, (M±m)					
Troponina cantitativă, ng/ml	5.2 (±1.49)	6.7 (±2.0)		-0.69	0.5
Troponina înalt sensibilă, ng/L	6678.4 (±3210)	6586.5 (±3161.3)		0.05	0.95
CK-MB, U/L	36.8 (±7.7)	36.4 (±5.7)		-0.83	0.42
Colesterol total, mmol/l	5.44 (±0.38)	5.8 (±0.34)		-0.71	0.48

Trigliceride, mmol/l	2.01 (± 0.28)	1.3 (±0.14)		2.16	0.04
HDL-colesterol, mmol/l	1.3 (±0.13)	1.3(±0.36)		0.3	0.76
LDL-colesterol, mmol/l	3.2 (± 0.3)	3.7 (±0.23)		-1.5	0.13
Glucosa, , mmol/l	7.3 (±0.71)	6.3 (±0.48)		1.2	0.23
Creatinina, μmol/l	105.9(±13.06)	98.1 (±6.37)		0.47	0.63
Rata filtrării glomerulare, ml/min	63.7 (±4.4)	68.9 (±5.0)		-0.77	0.44
NT-proBNP, ng/ml	1499.5 (±396.8)	2925 (±1050)		-1.2	0.21
PCR, U/L	15.6 (±7.0)	28.7(±11.5)		-0.97	0.34
Hemoglobina, g/l	133(±4.03)	140.5 (±3.7)		-1.3	0.18
Angiografie coronariană, % (n)					
0	29.4(5)	11.1(2)	2.7		0.43
1	11.8(2)	5.6(1)			
2	11.8(2)	22.2(4)			
3	47.1(8)	61.1(11)			
Angioplastie coronariană, % (n)	35(7)	68.4(13)	4.36		0.037
Tratament anterior, % (n)					
Aspirina	26.3(5)	40.0(8)	1.6		0.19
Inhibitori P2Y12	5.3 (1)	5.0(1)	0.002		0.97
DAPT	10.5 (2)	5.0 (1)	0.42		0.51
ACO	10.6 (2)	15.0 (3)	0.3		0.85
IEC/BRA	21.1 (4)	30 (6)	0.5		0.47
Beta blocanți	27.8 (5)	25.0 (5)	2.50		0.63
Antagoniști de aldosterone	10.5 (2)	0	1.08		0.29
Statine	21.0 (4)	25.0 (4)	1.3		0.71
Diuretice	10.5(2)	10.0 (2)	2.4		0.36
Preparate hipoglicemizante	31.6(6)	15.0(3)	2.3		0.51

Abrevieri: IMC- indicele masei corporale; HTA - hipertensiune arterială; AVC - accident vascular cerebral; IM – infarct miocardic; M±m - media erorii standard; CK-MB-creatininkinaza MB; HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută; NT - proBNP - peptida natriuretice de tip B; PCR - proteina C reactivă; DAPT - terapie dublă antiplachetară; ACO - anticoagulante orale; IEC/BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

La compararea loturilor studiate în funcție de efectuarea angioplastiei coronariene am constatat că proporția pacienților la care s-a efectuat angioplastie coronariană este semnificativ mai mare în lotul pacienților cu disfuncție endotelială în comparație cu pacienții cu funcție endotelială normală –68,4 vs 35,0%, p<0.05

Medicația administrată de pacienți înainte de internare nu prezintă diferențe semnificative între loturi.

Discuții

Studiul efectuat este unul dintre puținele cercetări care și-a propus evaluarea funcției endoteliale în contextul unui infarct miocardic acut, fiind studiat pacienții cu NSTEMI.

La compararea RHI al pacienților cu NSTEMI cu RHI al altor categorii de pacienți, observăm ca funcția endotelială este cel mai mult afectată la pacienții cu IMA, urmați de cei cu boală coronariană stabilă; un RHI mai bun a fost raportat la persoanele care au avut doar factori de risc cardiovasculari, iar cea mai bună funcție endotelială a fost apreciată la voluntarii sănătoși. Aceste date reprezintă o transpunere clinică a fiziopatologiei disfuncției endoteliale: de la faza preclinică până la stadiile avansate ale aterosclerozei.

Conform rezultatelor cercetării, 51,3% dintre pacienții cu NSTEMI au avut funcția endotelială afectată. În urma analizei comparative a celor 2 loturi de pa-

cienţi (lotul I – *cu funcţie endotelială normală* şi lotul II – *cu disfuncţie endotelială*) am obţinut date diferite de cele raportate de studiile care au inclus pacienţii cu sindroame coronariene cronice. Rezultatele cercetării ne indică că ponderea factorilor de risc cardiovasculari n-a variat semnificativ între loturi, cu excepţia hipercolesterolemiei care a predominat la pacienţii cu disfuncţie endotelială, cei din urmă având şi o valoare medie mai mare a colesterolului total şi a LDL-colesterolului.

Referitor la datele clinice şi paraclinice legate de eveniment, constatăm o prevalenţă subtilă a ratei anginei şi dispneei în lotul pacienţilor cu disfuncţie endotelială, în timp ce markerii necrozei cardiace au avut valori aproape similare în ambele loturi. Totodată, contrar aşteptărilor, electrocardiograma ne-a indicat, o pondere mai mare a modificărilor ischemice în lotul pacienţilor cu funcţie endotelială normală.

Indicatorii biochimici: NT-proBNP şi PCR, cunoscuţi pentru importanţa lor prognostică au avut valori mai mari în lotul pacienţilor cu disfuncţie endotelială, confirmând aportul fiziopatologic al acesteia şi în evoluţia postinfarct a pacienţilor cu NSTEMI. Mai mult decât atât, semnificaţia fiziopatologică şi, totodată, diagnostică a disfuncţiei endoteliale periferice vizavi de NSTEMI poate fi estimată prin prisma corelării ei cu severitatea leziunilor coronariene. Astfel, rata leziunilor triconariene în lotul pacienţilor cu RHI < 1,67 a fost cu 29,7% mai mare comparativ cu lotul RHI > 1,67, iar rata leziunii a 2 artere coronariene - mai mare cu 88%. În contiguitate cu acest fenomen este şi incidenţa infarctului miocardic vechi mai mare cu 57% la pacienţii cu RHI < 1,67.

Principala constatare a cercetării a rezultat din analiza loturilor în funcţie de efectuarea angioplastiei coronariene. Pacienţii cu NSTEMI la care s-a efectuat angioplastie coronariană au avut o rată mai mare a disfuncţiei endoteliale comparativ cu pacienţii care n-au fost supuşi tratamentului invaziv prin stentare ($p < 0.05$). Aceste date ne permit să presupunem că în contextul NSTEMI, funcţia endotelială este determinată în primul rând de tratamentul invaziv al leziunilor coronariene, estompând rolul factorilor de risc sau a particularităţilor clinice şi paraclinice predecesoare tratamentului invaziv.

Rezultate studiului ne oferă direcţii noi de cercetare. Ar putea fi studiată funcţia endotelială la pacienţii supuşi stentării pentru a elucida rolul acestui test non-invaziv în evaluarea reuşitei angioplastiei coronariene. O altă perspectivă de cercetare ar fi studierea mai profundă a rolului prognostic al disfuncţiei endoteliale, prin evaluarea corelaţiei cu mai mulţi markeri prognostici, dar şi prin evaluarea MACE atât pe termen scurt cât şi pe termen lung.

Concluzie

Disfuncţia endotelială periferică estimată prin metoda EndoPat 2000 este identificată la 51,3% din pacienţii cu NSTEMI. Semnificaţia fiziopatologică a acestei metode indirecte de estimare a funcţionalităţii endotelului coronarian poate fi argumentată prin corelarea indicelui RHI < 1,67 cu severitatea leziunilor coronariene: numărul mai mare a leziunilor tri- şi bi-coronariene şi rata mai mare a infarctului miocardic vechi. Pentru o apreciere mai concludentă a relevanţei diagnostice şi prognostice a metodei EndoPat 2000 vizavi de NSTEMI sunt necesare studii suplimentare realizate pe un număr mai mare de pacienţi.

Bibliografie

1. De Mark Creager, Joshua A. Beckman, Joseph Loscalzo. Vascular Medicine E-Book: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2016.
2. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003 Oct 1;42(7):1149–60.
3. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vasc Health Risk Manag. 2005;1(3):183–98.
4. Tang EHC, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction : a strategic target in the treatment of hypertension ? 2010;995–1004.
5. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, et al. Effects of Smoking and Smoking Cessation on Endothelial Function 1-Year Outcomes From a Randomized Clinical Trial. 2010;55(18):10–2.
6. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2022 Jun 6];109(23 SUPPL.). Available from: <http://www.circulationaha.org>
7. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. Autoimmun Rev [Internet]. 2010;9(12):830–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.016>
8. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function Cardiac Events. 2005; Available from: <http://www.circulationaha.org>
9. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Macr G, Ferrari R. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress. 2003;420:255–61.
10. Targonski P V., Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation [Internet]. 2003 Jun 10 [cited 2022 Jun 8];107(22):2805–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000072765.93106.EE>
11. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. J Am Heart Assoc [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 8];2(6). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>

12. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2009 Aug 11 [cited 2022 Jun 7];120(6):502–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org>
 13. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235–41.
 14. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, Van Dongen MGJ, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function. *Int J Vasc Med*. 2012;2012.
 15. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, Van Dongen MGJ, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. *Int J Vasc Med*. 2012;2012.
 16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
 17. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. CLINICAL RESEARCH Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/9/1142/591045>
 18. Tajima E, Sakuma M, Tokoi S, Matsumoto H, Saito F, Watanabe R, et al. The comparison of endothelial function between conduit artery and microvasculature in patients with coronary artery disease. *Cardiol J* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 23];27(1):38–46. Available from: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/CJ.a2018.0077
- Acest studiu face parte di 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 micro-circulatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

CZU: 616.124.3-008.46:616.127-089.844

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.07>

CAPACITATEA DE EFORT LA PACIENȚII CU DISFUNȚIE DE VENTRICUL DREPT ÎN PERIOADA PRECOCE DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ

Janna CAZACU, studentă-doctorand anul IV, cercetător științific, medic cardiolog,
Daniela BURSACOVSCI, studentă-doctorand anul IV, medic cardiolog,
Stela DODU, studentă-doctorand anul IV, cercetător științific, medic cardiolog,
Eleonora VATAMAN, profesor universitar, dr. hab. șt. med.,

IMSP Institutul de Cardiologie

janna.cazacu@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Capacitatea de efort este puternic asociată cu morbiditatea și mortalitatea de orice cauză și de cauză cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă. Disfuncția de ventricul drept (DVD) pare a fi un predictor independent al intoleranței la efort, însă influența acesteia asupra capacității de efort a bolnavilor în perioada precoce după revascularizare miocardică rămâne neclară.

Scopul: evaluarea capacității de efort la pacienții cu DVD la 3 luni după revascularizare miocardică.

Materiale și metode. Cercetarea în cauză este un studiu analitic prospectiv care face parte din proiectul științific „ALTERICC”, din cadrul Programului de Stat 2020-2023. Acesta a inclus 114 pacienți la 3 luni după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană. Ei au fost divizați în 2 grupuri în funcție de prezența DVD: Gr. DVD - 35 pacienți și Gr. non-DVD - 79 pacienți. Pacienții au fost investigați prin ecocardiografie, test de efort cardiopulmonar (TECP) și test de mers 6 minute (TM6M).

Rezultate. Consumul de oxigen de vârf (VO_{2p}) atins de către pacienții din Gr. DVD a fost semnificativ mai redus ($1018,0 \pm 400,6$ ml/min) în comparație cu cei din Gr. non-DVD ($1243,9 \pm 336,6$ ml/min), $p < 0,05$. VO_{2p} raportat la valoarea maximă prezisă ($VO_{2p}\%$) a fost inferior la bolnavii cu DVD ($49,2 \pm 13,3\%$ vs $58,5 \pm 15,0\%$), $p = 0,01$, similar cu VO_{2p} raportat la masa corporală (VO_{2p}/kg - $11,9 \pm 3,9$ ml/min/kg vs $14,6 \pm 4,1$ ml/min/kg), $p = 0,01$. S' VD și TAPSE au corelat pozitiv și statistic semnificativ cu VO_{2p} , $VO_{2p}\%$ și VO_{2p}/kg . Bolnavii cu DVD au parcurs o distanță nesemnificativ inferioară în timpul TM6M ($313,5 \pm 72$ m vs $338,1 \pm 65,5$ m). Totuși, aceasta a corelat pozitiv cu sarcina efectuată în timpul TECP și VO_{2p} , VO_{2p}/kg , $VO_{2p}\%$.

Concluzii. Capacitatea de efort (exprimată atât prin sarcina maximă de efort, cât și prin VO_{2p} , VO_{2p}/kg , $VO_{2p}\%$, dar și distanța parcursă în timpul TM6M) a fost inferioară la pacienții cu DVD la 3 luni după revascularizare miocardică.

Cuvinte cheie: disfuncție de ventricul drept, capacitate de efort, test de efort cardiopulmonar.

Summary. Exercise capacity in patients with right ventricular dysfunction in the early stage after myocardial revascularization.

Background. Exercise capacity is strongly associated with morbidity, as well as all-cause and cardiovascular mortality in patients with heart failure. Right ventricular dysfunction (RVD) appears to be an independent predictor of exercise intolerance, but its influence on patients' exercise capacity in the early period after myocardial revascularization remains unclear.

Purpose: evaluation of exercise capacity in patients with DVD 3 months after myocardial revascularization.

Methods. The research is a prospective analytical study which is part of the scientific project „ALTERICC” within the State Program 2020-2023. The research included 114 patients 3 months after myocardial revascularization by coronary artery by-pass grafting or percutaneous coronary angioplasty. They were divided into 2 groups according to the presence of RVD: Gr. RVD - 35 patients and Gr. non-RVD - 79 patients. All patients were investigated by echocardiography, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and 6 minute walking test (6MWT).

Results. Peak oxygen consumption (VO_{2p}) achieved by patients in the RVD group was significantly lower (1018.0 ± 400.6 ml/min) compared to those in the non-RVD group ($1243.9 \pm 336,6$ ml/min), $p < 0.05$. VO_{2p} related to the maximum predicted value ($VO_{2p}\%$) was inferior in patients with RVD ($49.2 \pm 13.3\%$ vs $58.5 \pm 15.0\%$), $p = 0.01$, as well as VO_{2p} related to body mass was lower in the RVD group (VO_{2p}/kg - 11.9 ± 3.9 ml/min/kg vs 14.6 ± 4.1 ml/min/kg), $p = 0.01$. S' RV and TAPSE correlated positively and statistically significantly with VO_{2p} , $VO_{2p}\%$ and VO_{2p}/kg . Patients with RVD performed a lower distance during 6MWT (313.5 ± 72 m vs 338.1 ± 65.5 m). However, the results of 6MWT correlated positively with the work rate performed during CPET and VO_{2p} , VO_{2p}/kg , $VO_{2p}\%$.

Conclusion. Exercise capacity (expressed both by maximal work rate and by VO_{2p} , VO_{2p}/kg , $VO_{2p}\%$, but also by the distance performed during TM6M) was lower in patients with RVD at 3 months after myocardial revascularization.

Key words: Right ventricular dysfunction, exercise capacity, cardiopulmonary exercise testing.

Rezюме. Толерантност к физической нагрузке у больных с дисфункцией правого желудочка на раннем этапе после реваскуляризации миокарда.

Введение. Толерантност к физическим нагрузкам тесно связана с заболеваемостью и со смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью. Дисфункция правого желудочка (ДПЖ) является независимым предиктором низкой толерантности к физическим нагрузкам.

Цель исследования: оценка толерантности к физическим нагрузкам у больных с ДПЖ через 3 месяца после реваскуляризации миокарда.

Методы. Данная работа является проспективным аналитическим исследованием, который является частью научного проекта «ALTERICC» в рамках Государственной программы 2020-2023 гг. В исследовании были включены 114 пациентов через 3 месяца после реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики. В зависимости от наличия ДПЖ они были разделены на 2 группы: Гр. ДПЖ - 35 больных и Гр. без ДПЖ - 79 больных. Все пациенты были обследованы методом эхокардиографии, кардио-респираторного нагрузочного теста и теста 6 минутной ходьбы (Т6МХ).

Результаты. Пиковое потребление кислорода (VO_{2p}), достигнутое у пациентов в группе ДПЖ было ниже ($1018,0 \pm 400,6$ мл/мин) по сравнению с больными с нормальной функцией ПЖ ($1243,9 \pm 336,6$ мл/мин), $p < 0,05$. VO_{2p} относительно максимального прогнозируемого значения ($VO_{2p} \%$) было ниже у больных с ДПЖ ($49,2 \pm 13,3\%$ vs $58,5 \pm 15,0\%$), $p = 0,01$, аналогично VO_{2p} относительно массы тела ($VO_{2p}/кг - 11,9 \pm 3,9$ мл/кг vs $14,6 \pm 4,1$ мл/мин/кг), $p = 0,01$. $S'VD$ и $TAPSE$ положительно коррелировали с VO_{2p} , $VO_{2p} \%$ и $VO_{2p}/кг$. Пациенты с ДПЖ преодолели незначительно меньшее расстояние во время Т6МХ ($313,5 \pm 72$ м vs $338,1 \pm 65,5$ м). Однако пройденное расстояние в Т6МХ положительно коррелировало с параметрами кардио-респираторного нагрузочного теста (VO_{2p} , $VO_{2p}/кг$, $VO_{2p} \%$).

Выводы. Толерантност к физической нагрузке (выраженная как VO_{2p} , $VO_{2p}/кг$, $VO_{2p} \%$, а также расстоянием пройденным при Т6МХ) была ниже у пациентов с ДПЖ через 3 месяца после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: Дисфункция правого желудочка, толерантност к физическим нагрузкам, кардио-респираторный нагрузочный тест.

Introducere

Capacitatea de efort este puternic asociată cu morbiditatea, precum și mortalitatea de orice cauză și de cauză cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC). [1, 2] Intoleranța la efort este definită drept o deficiență în capacitatea de a efectua activități fizice însoțită de simptome corespunzătoare (dispnee și/sau fatigabilitate), fiind un semn distinctiv al IC cronice. [3].

Capacitatea de efort reprezintă cantitatea maximă de efort fizic pe care o poate îndeplini un subiect, în timp ce capacitatea funcțională poate fi definită drept capacitatea de a efectua activități cotidiene care necesită un metabolism aerob susținut, submaximal. [3].

Atât afectarea rezervei cardiace și pulmonare, cât și reducerea perfuziei și/sau funcției mușchilor scheletici respiratori și periferici reprezintă mecanismele fiziopatologice implicate în reducerea toleranței la efort în IC. [3].

În practica clinică capacitatea de efort este derivată frecvent din sarcina maximă exprimată în Watt sau estimată prin echivalentul metabolic METs în timpul unui test cu efort fizic dozat. Totuși, determinarea consumului maxim de oxigen (VO_{2max}) în timpul unui test de efort cardiopulmonar (TECP) cunoscute cu acuratețe maximă capacitatea de efort, [2] constituind standardul de aur în aprecierea acesteia. TECP permite evaluarea schimbului de gaze în timpul efortului fizic, oferind o evaluare complexă a sistemelor de organe implicate atât în transportul

oxigenului, cât și utilizarea acestuia [4] și o evaluare rafinată, noninvazivă a mecanismelor implicate în limitarea capacității de efort [3]. O serie de variabile obținute în cadrul TECP s-au dovedit a fi factori de prognostic puternici, justificând utilizarea sa în evaluarea riscului pentru evenimente nefavorabile a candidatului pentru transplant cardiac. [3]. Astfel, VO_{2p} , curba eficienței captării oxigenului (OUES) și curba ventilație-minut/producere CO_2 (VE/VCO_2) sunt predictorii independenți ai prognosticului IC. [5] $VO_{2p} < 14$ ml/kg/min este o valoare prag care delimitează pacienții cu IC cu prognostic rezervat, ce necesită tratamente avansate ale IC, cum ar fi transplantul cardiac sau necesitatea implantării dispozitivelor de asistență ventriculară. [6] Totuși, $VO_{2p} < 12$ ml/kg/min pare a fi o valoare prag mai fiabilă pentru pacienții care administrează beta-blocante. [7]. Totodată, parametrii evaluați prin intermediul TECP răspund pozitiv la intervențiile farmacologice, de modificare a stilului de viață și chirurgicale, permițând evaluarea eficacității terapeutice. [3].

Pe de altă parte, testul de mers 6 minute (TM6M) evaluează capacitatea funcțională [3], fiind o metodă fiabilă, ieftină, sigură și accesibilă [8]. Distanța parcursă în timpul TM6M este utilă pentru aprecierea severității bolii și permite monitorizarea și evaluarea eficacității tratamentului. Totodată, parcurgerea unei distanțe mai mici de 300 m în cadrul TM6M reprezintă un predictor independent al mortalității de cauză cardiovasculară. [3].

Luând în considerație faptul, că evaluarea capacității de efort prin intermediul TECP pe scară largă este limitată din cauza necesității de echipamente sofisticate, dar și dificultății îndeplinirii de către pacienții vârstnici sau cei cu comorbidități, TM6M a devenit o abordare mai fezabilă. [8]. Un review sistematic care vizează testele de apreciere a capacității funcționale bazate pe mers a arătat că TM6M este ușor de administrat și bine tolerat, iar, având în vedere că mersul este o activitate zilnică naturală, acesta caracterizează mai fidel starea funcțională a pacienților, inclusiv a celor vârstnici sau cu afecțiuni ale aparatului locomotor. [9].

Disfuncția de ventricul drept (DVD) este stabilită în cazul în care unul dintre parametrii care definesc funcția VD nu se încadrează în limita valorilor normale recomandate (Tabelul 1). [10]

Tabelul 1.

Disfuncția de ventricul drept. [10]

TAPSE	< 17 mm
Variația procentuală a ariei VD	< 35 %
S' VD	< 9.5 cm/s
Strain longitudinal al peretelui liber al VD	> -20 %
Indicele de performanță miocardică al VD	> 0.43
Fracția de ejeție al VD apreciată prin ecocardiografie 3D	< 45%
Semne de supraîncărcare cu volum/presiune a VD	
Db VD	>41mm
Db VD/Db VS	>1.0
Grosimea peretelui VD	>5 mm
Diametrul venei cave inferioare	>21 mm
Colabarea venei cave inferioare la inspir	<50%
Velocitatea regurgitării tricuspidiene	>2.8 m/s
Aria end-sistolică a AD	>18 cm ²
Notă: AD- atriu drept, Db VD - diametrul end-diastolic bazal al ventriculului drept, Db VS - diametrul end-diastolic bazal al ventriculului stâng, S' VD- viteza sistolică la nivel lateral al inelului tricuspidian, TAPSE- excursia sistolică a inelului tricuspidian, VD- ventricul drept	

DVD este identificată la 25-30% dintre pacienți în perioada precoce și medie după by-pass coronarian [11, 12] și în 14-50% dintre pacienții cu infarct miocardic acut care sunt supuși unei intervenții coronariene percutane. [13, 14]

DVD este un predictor important al IC indiferent de funcția ventriculului stâng (VS) [7], dar pare a fi și un predictor independent al intoleranței la efort. [1]. Totodată, s-a demonstrat că afectarea funcției VD este asociată cu o capacitate redusă de efort la pacienții cu cardiopatie ischemică. [1]. Astfel, la bolnavii cu cardiopatie ischemică și DVD s-a determinat o reducere cu 9% a VO_{2p} . [15]. Pe de altă parte, a fost stabilit că VO_{2p} prezintă doar o corelație modestă cu magnitudinea disfuncției ventriculare stângi, datorită dezvoltării mecanismelor compensatorii ca răspuns la statutul

de debit cardiac scăzut și la reducerea perfuziei/funcției musculaturii periferice și respiratorii. [7].

Mecanismul fiziopatologic prin care DVD influențează capacitatea de efort este dual. Pe de o parte, afectarea funcției sistolice a VD determină scăderea debitului sanguin către arborele vascular pulmonar, în acest mod afectează schimbul de oxigen la nivelul alveolelor pulmonare și influențează presarcina VS. Totodată, datorită interdependenței ventriculare, dilatarea VD determină comprimarea VS, afectează relaxarea acestuia și limitează umplerea, modificând astfel performanța VS și, în rezultat, toleranța la efort. Pe de altă parte, afectarea funcției diastolice a VD agravează congestia sistemică și afectează circulația periferică. [2, 7, 12].

Totuși, influența DVD asupra capacității de efort a bolnavilor în perioada precoce după revascularizare miocardică rămâne neclară.

Scopul studiului: evaluarea capacității de efort la pacienții cu DVD la 3 luni după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian (B/Pc) sau angioplastie coronariană percutană (PCI).

Materiale și metode

Cercetarea în cauză este un studiu analitic prospectiv, care a fost realizat cu suportul proiectului 20.80009.8007.40 „ALTERICC” din cadrul Programului de Stat (2020-2023), conducător de proiect: Vataman Eleonora, dr. hab. șt. med., prof. univ. autoritatea contractantă: Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare. Studiul a inclus 114 pacienți care au îndeplinit programul de reabilitare cardiacă după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI în cadrul secției specializate a IMSP Institutul de Cardiologie. Ei au fost divizați în 2 grupuri în funcție de prezența DVD.

DVD a fost stabilită în urma examenului ecocardiografic transtoracic (EcoCG) în cazul prezenței unuia dintre următoarele criterii:

- excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE) < 17 mm,
- viteza sistolică a inelului tricuspidian (S') < 9,5m/s,
- indicele de performanță miocardică a VD apreciat prin Doppler tisular (IPM VD) > 0,43,
- variația procentuală a ariei VD (VPA VD) < 35%,
- diametrul end-diastolic bazal (DbVD) > 41mm
- grosimea peretelui liber VD > 5mm.

Astfel, grupul de pacienți la care s-a apreciat DVD (Gr. DVD) a fost format din 35 pacienți (30,8%), iar alți 79 pacienți (69,2%) care au avut funcția VD neafectată au constituit grupul non-DVD (Gr. non-DVD).

Pacienții incluși în studiu au fost examinați clinic. S-a efectuat electrocardiografia pentru evaluarea

ritmului cardiac, morfologiei undelor și segmentelor, cu o atenție deosebită spre depistarea semnelor de hipertrofie sau suprasolicitare de VD. Totodată, pacienții au fost examinați prin EcoCG transtoracică pentru examinarea complexă a parametrilor morfologici și funcționali ai ventriculului stâng și drept. TM6M a evidențiat distanța parcursă, dar și tensiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace și saturația cu oxigen la începutul și sfârșitul efortului. TECP a fost efectuat tuturor pacienților care nu au prezentat contraindicații și care au fost în condiție fizică favorabilă pentru a putea efectua testul cu efort. TECP a constat în efectuarea unui efort fizic dozat la un cicloergometru electronic conform unui protocol incremental cu o sarcină de efort de 20 W/min. Pe parcursul întregului test a fost monitorizată continuu electrocardiograma, tensiunea arterială, saturația cu oxigen și schimbul gazos prin intermediul unei măști faciale. Testul de efort a fost unul submaximal sau limitat de simptome. Acesta a fost considerat submaximal la atingerea următoarelor criterii:

- 85% din frecvența cardiacă maximă prezisă conform vârstei,
- coeficientul respirator $> 1,15$,
- 85% din consumul de oxigen maxim prezis conform vârstei, sexului și masei corporale,
- 85% din ventilația voluntară maximă.

De asemenea, s-a evaluat nivelul seric al fragmentului N-terminal al peptidei natriuretice tip B (NT-proBNP).

Datele obținute au fost analizate statistic. Variabilele cantitative au fost prezentate sub formă de medie și deviație standard, iar pentru compararea grupurilor s-a utilizat testul t-student. Variabilele calitative și categoriale au fost prezentate prin procentaje, iar evidențierea diferențelor între cele două loturi de bolnavi s-a efectuat prin intermediul testului χ^2 . Relația de corelare dintre variabilele parametrice a fost apreciată prin parametrul r Pearson.

Rezultate

Pacienții din lotul general de studiu au avut vârsta medie de $61,05 \pm 8,2$ ani cu o predominare semnificativă a bărbaților (91,9%). Grupurile de bolnavi divizate în funcție de prezența DVD au fost similare din punct de vedere a vârstei și genului. Astfel, vârsta medie a subiecților din Gr. DVD a constituit $61,65 \pm 6,19$ ani, 95,2% fiind bărbați, iar în Gr. non-DVD pacienții au avut în mediu $60,78 \pm 9,03$ ani, dintre care 92,5% au fost bărbați.

Analizând parametrii funcționali ai VD în Gr. DVD am înregistrat valori statistic semnificativ mai mici față de pacienții cu funcția VD normală. Astfel, valoarea medie a TAPSE a constituit $15,4 \pm 2,7$ mm (vs

$21,7 \pm 3,6$ mm, $p=0,001$), S' la nivel lateral al inelului tricuspidian a fost $9,0 \pm 0,9$ cm/s (vs $12,0 \pm 2,8$ cm/s, $p=0,001$), VPA VD a atins $28,1 \pm 5,2\%$ (vs $38,9 \pm 3,7$, $p<0,05$) și IPM VD - $0,47 \pm 0,05$ (vs $0,4 \pm 0,03$, $p<0,05$). Totodată, DbVD mediu a constituit $43,2 \pm 3,3$ mm (vs $39,1 \pm 3,7$ mm, $p<0,05$).

Am observat că pacienții care au prezentat DVD la 3 luni după evenimentul acut au suportat mai frecvent revascularizare miocardică prin B/Pc (85,7%) decât prin PCI (14,3%). Pe de altă parte, în Gr. non-DVD raportul bolnavilor revascularizați prin B/Pc și PCI a fost similar cu ușoară predominare, a celor cu PCI (PCI - 52,8%, B/Pc - 47,2%); $p=0,01$.

Toți pacienții incluși în studiu au prezentat semne și simptome de insuficiență cardiacă (IC). Frația de ejeție a ventriculului stâng (FE VS) în Gr. DVD a constituit $44,3 \pm 9,2\%$ și a fost semnificativ mai mică decât în Gr. non-DVD, unde FE VS a constituit $50,5 \pm 7,8\%$ ($p<0,05$). Nivelul seric al NT-proBNP a fost superior la bolnavii cu DVD (1133 ± 276 pg/ml vs $587,2 \pm 186,4$ pg/ml, $p<0,05$). Evaluând fenotipurile IC, am remarcat că în grupul de pacienți cu DVD au predominat cei cu IC cu FE VS redusă (IC-FER - 42,8%) față de bolnavii cu IC cu FE VS ușor redusă (IC-FEur - 23,8%) și cei cu IC cu FE VS prezervată (IC-FEp - 33,3%). În grupul de bolnavi cu funcția VD nealterată au prevalat pacienții cu IC-FEp (67,9%) față de cei cu IC-FEur - 16,98% și IC-FER - 15,09%, $p<0,05$.

Caracterizând capacitatea de efort prin sarcina maximă (WR) efectuată în timpul TECP, am observat că aceasta a fost statistic semnificativ mai mică la pacienții cu DVD, ei atingând un prag de efort de $93,6 \pm 38,6$ W față de bolnavii fără DVD ($113,7 \pm 31,9$ W), $p<0,05$. Pe de altă parte, rata pacienților care au reușit să îndeplinească un TECP submaximal a fost similară în ambele grupuri de bolnavi (Gr.DVD - 70,8%, Gr. non-DVD - 68,7%). În acest mod, coeficientul respirator (RQ: Gr.DVD - $1,02 \pm 0,09$, Gr. non-DVD - $1,04 \pm 0,1$), frecvența cardiacă (FC) maximă (Gr.DVD - $109,7 \pm 17,7$ c/min, Gr. non-DVD - $109,8 \pm 15,6$ c/min) și rezerva FC (Gr. DVD - $46,3 \pm 18,4$ c/min, Gr. non-DVD - $49,1 \pm 15,2$ c/min) nu s-au diferențiat semnificativ între cele două grupuri de bolnavi (Fig. 1.). Totodată, este de remarcat faptul, că pacienții cu DVD au avut saturația cu oxigen la finele TECP inferioară (SaO_2 în Gr. DVD - $97,8 \pm 0,9\%$) față de bolnavii cu funcția VD normală (SaO_2 în Gr. non-DVD - $98,4 \pm 0,7\%$), $p<0,01$.

Având în vedere faptul că consumul de oxigen (VO_2) de vârf cuantifică cu acuratețe maximă capacitatea de efort, am evaluat VO_2 la 3 luni după revascularizare miocardică. Astfel, am remarcat că VO_2 inițial a fost statistic semnificativ mai mic la bolnavii cu DVD (Gr.DVD - $362,3 \pm 118,0$ ml/min, Gr. non-

Tabel 2

Caracteristica generală a loturilor de pacienți

Parametrii	Lot general	Gr. DVD	Gr. non-DVD	p
Vârsta, ani	61,05±8,22	61,65±6,19	60,78±9,03	
Gen, %	masculin	91,9	92,5	
	feminin	8,1	4,76	7,5
Tipul revascularizării miocardice, %	PCI	37,8	14,3	52,8
	By-pass coronarian	62,2	85,7	47,2
Fenotipul de insuficiență cardiacă, %	IC-FEr	23,0	42,8	15,09
	IC-FEur	18,9	23,8	16,98
	IC-FEr	58,1	33,3	67,9
NT-proBNP, pg/ml	757,0±472,8	1133,3±276,1	587,2±186,4	<0,05
Diametrul bazal VD, mm	40,1±3,4	43,2±3,3	39,1±3,7	<0,05
S' VD, cm/s	11,2±2,2	9,4±1,1	12,0±2,8	0,001
TAPSE, mm	19,2±4,1	15,4±2,7	21,7±3,6	0,001
Variația procentuală a ariei VD, %	33,52±7,5	28,1±5,2	38,9±3,7	<0,05
IPM VD	0,43±0,09	0,47±0,05	0,4±0,03	<0,05
Diametrul antero-posterior AD, mm	42,8±4,2	42,5±6,4	42,9±2,7	
DTD VS, mm	53,6±7,7	55,3±6,4	52,8±8,2	
DTS VS, mm	37,1±6,7	38,3±8,4	36,5±5,8	
VTD VS, ml	159,7±38,0	172,4±39,9	154,2±36,2	0,05
VTS VS, ml	83,2±32,1	97,9±35,7	76,9±28,5	<0,05
Diametrul antero-posterior AS, mm	43,1±4,3	44,9±4,8	42,3±3,9	<0,05
Fracția de ejeție VS, %	48,6±8,7	44,3±9,2	50,5±7,8	<0,05
PSAP, mmHg	35,3±5,3	35,3±6,4	35,3±4,8	

Notă: AD- atriu drept, AS- atriu stâng, DTD VS- diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTS VS- diametrul telesistolic al ventriculului stâng, IC-FEp- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, IC-FEr- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă, IC-FEur- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție ușor redusă, IPM- indicele de performanță miocardică, NT-proBNP- fragmentul N-terminal al proteinei natriuretice tip B, PSAP- presiunea sistolică în artera pulmonară, PCI- angioplastie coronariană percutană, TAPSE- excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, S' VD - Velocitatea sistolică la nivelul inelului tricuspidian lateral VD- ventricul drept, VTD VS- volumul telediastolic al ventriculului stâng, VTS VS- volumul telesistolic al ventriculului stâng.

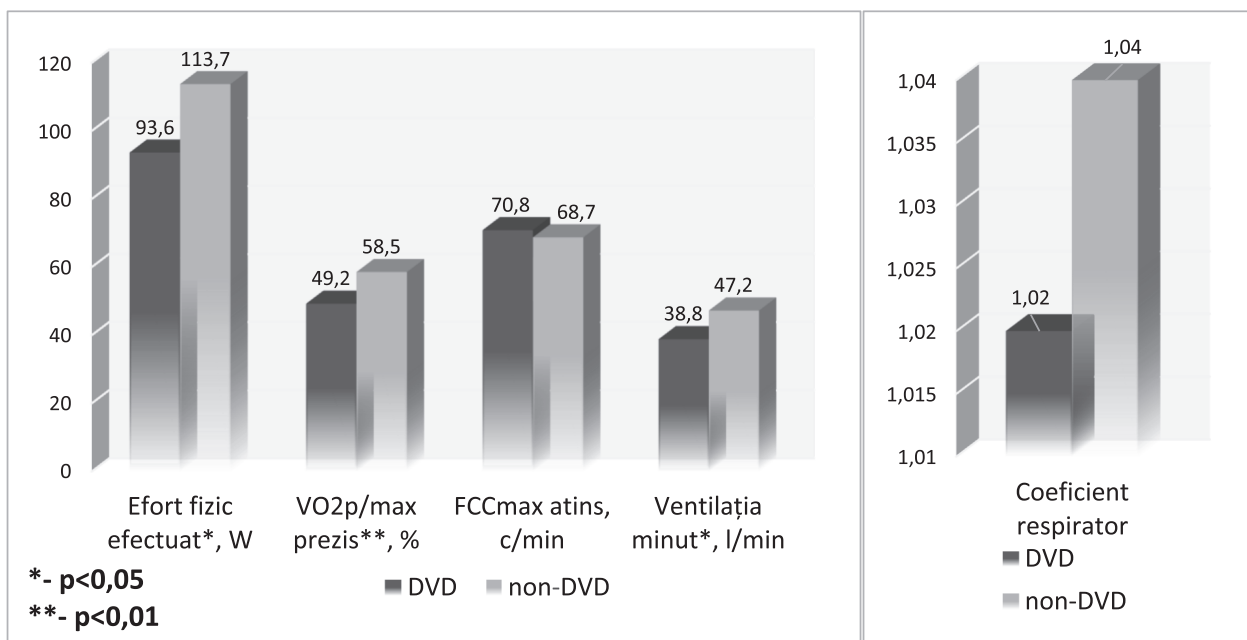


Figura. 1. Îndeplinirea criteriilor de TECP submaximal în Gr.- DVD și non-DVD la 3 luni după revascularizare miocardică.

Notă: DVD- disfuncția de ventricul drept, FCC- frecvența contracțiilor cardiace, TECP- test de efort cardiopulmonar, VO₂p- consum de oxigen de vârf, W-watt.

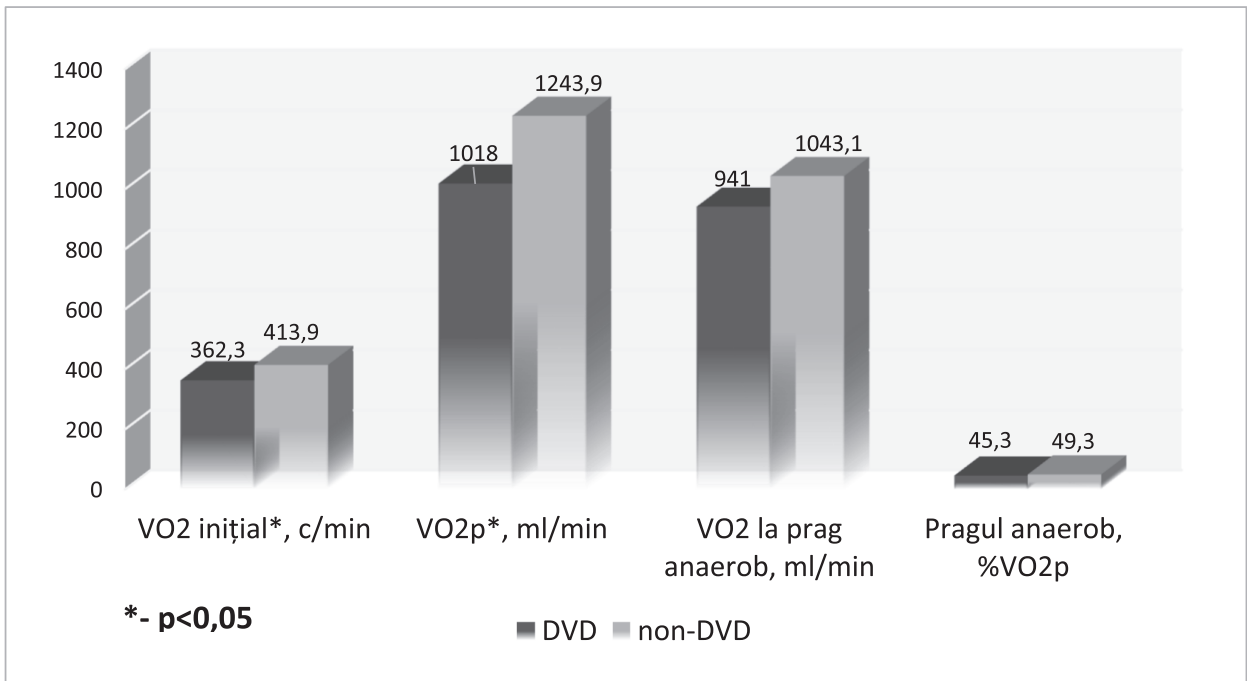


Figura 2. Consumul de oxigen atins de către pacienții cu DVD în comparație cu cei fără DVD în timpul TECP efectuat la 3 luni după revascularizare miocardică.

Notă: DVD- disfuncția de ventricul drept, FCC- frecvența contracțiilor cardiace, TECP- test de efort cardiopulmonar, VO2- consum de oxigen, VO2p- consum de oxigen de vârf, VO2p/FCC- pulsul de oxigen.

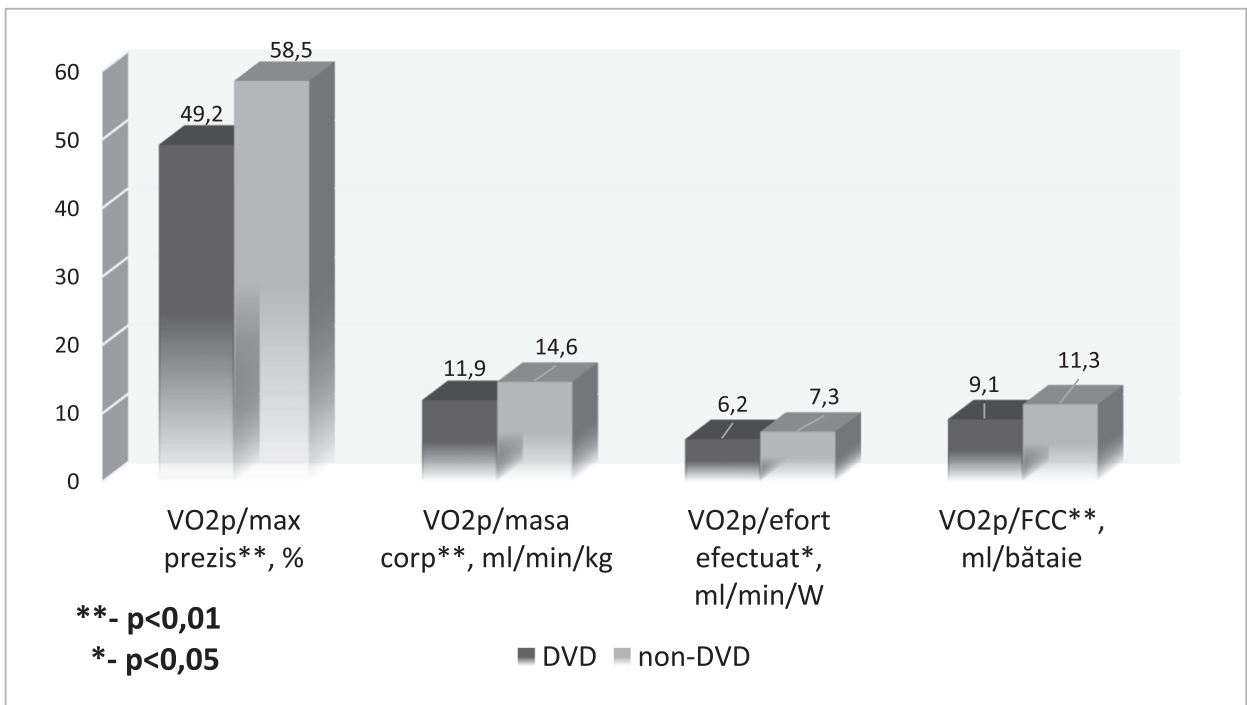


Figura 3. Consumul de oxigen raportat la valoarea maximă prezisă, masa corporală, sarcina de efort atinsă și frecvența cardiacă maximă la pacienții cu DVD în comparație cu cei fără DVD în timpul TECP efectuat la 3 luni după revascularizare miocardică.

Notă: DVD- disfuncția de ventricul drept, FCC- frecvența contracțiilor cardiace, TECP- test de efort cardiopulmonar, VO2- consum de oxigen, VO2p- consum de oxigen de vârf, VO2p/FCC- pulsul de oxigen.

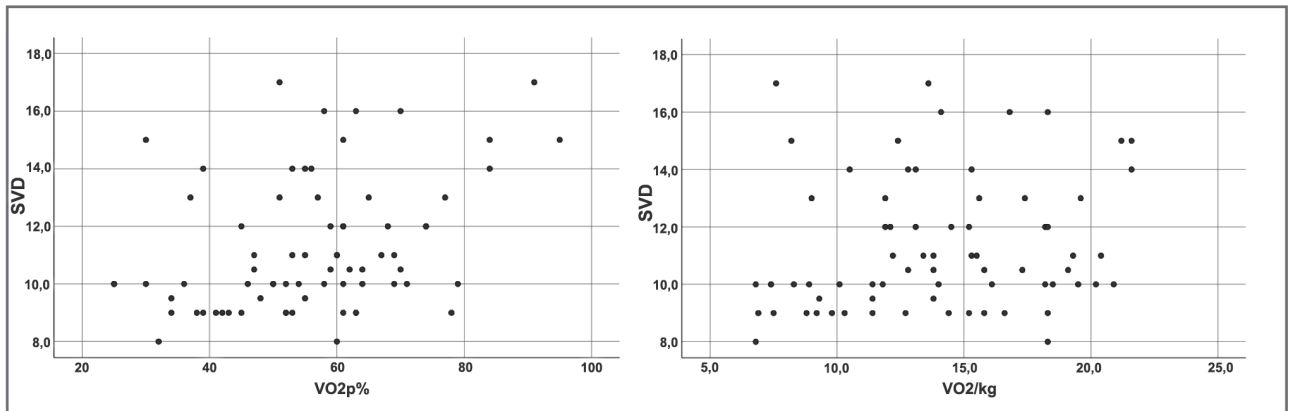


Figura 4. Corelarea consumului de oxigen de vârf și a vitezei sistolice la nivel lateral al inelului tricuspidian.

Notă: VO_{2p} – consumul de oxigen de vârf, VO_{2p}/kg – consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală, S'VD – viteza sistolică la nivel lateral al inelului tricuspidian.

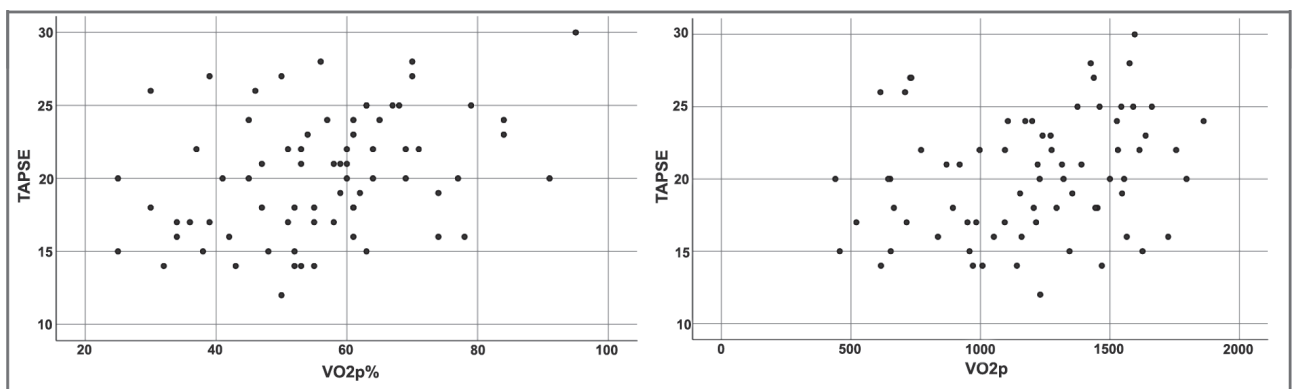


Figura 5. Corelarea consumului de oxigen de vârf și TAPSE.

Notă: VO_{2p} – consumul de oxigen de vârf, VO_{2p}/kg – consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian.

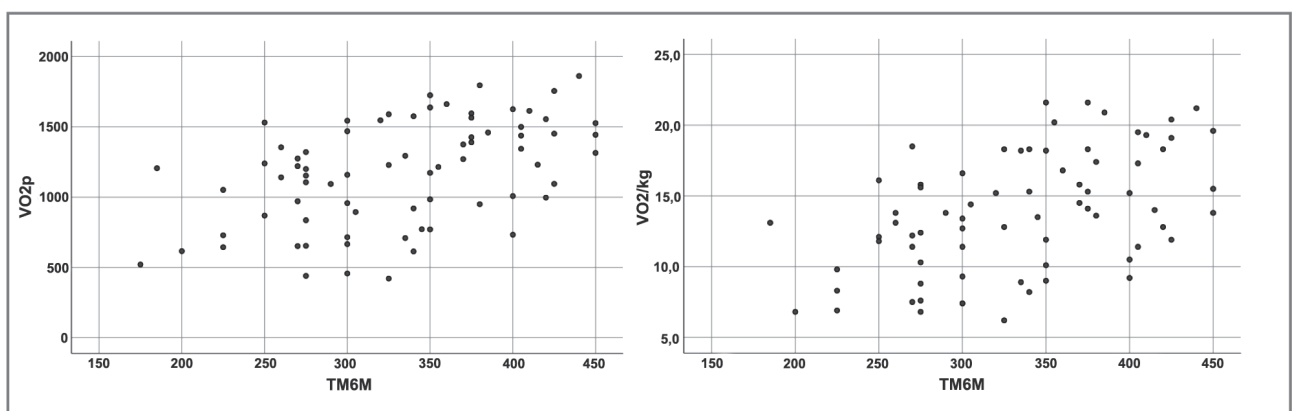


Figura 6. Corelarea consumului de oxigen de vârf apreciat în cadrul TECP și a distanței parcurse în timpul TM6M.

Notă: TECP – test de efort cardiopulmonar, TM6M – test de mers 6 minute, VO_{2p} – consumul de oxigen de vârf, VO_{2p}/kg – consumul de oxigen de vârf raportat la masa corporală

DVD - $413,9 \pm 95,3$ ml/min), $p < 0,05$. VO_2 de vârf (VO_{2p}) atins de către pacienții din Gr. DVD a fost de $1018,0 \pm 400,6$ ml/min în comparație cu cei din Gr. non-DVD la care VO_{2p} a constituit $1243,9 \pm 336,6$ ml/min, $p < 0,05$. (Fig. 2.)

Raportând VO_{2p} la valoarea maximă prezisă în funcție de vârstă, sex și masa corporală ($VO_{2p}\%$), am

obținut că pacienții cu DVD au atins $49,2 \pm 13,3\%$ din VO_{2max} prezis, pe când cei cu funcția VD nealterată - $58,5 \pm 15,0\%$, $p = 0,01$. De asemenea, VO_{2p} raportat la masa corporală (VO_{2p}/kg) a fost net inferior la pacienții cu DVD: $11,9 \pm 3,9$ ml/min/kg vs $14,6 \pm 4,1$ ml/min/kg, $p = 0,01$. Aceeași tendință s-a menținut și după extrapolarea VO_{2p} la sarcina maximă efectuată

(VO_{2p}/WR): $6,2 \pm 2,1$ ml/min/W vs $7,3 \pm 2,3$ ml/min/W, $p < 0,05$; în ambele grupuri capacitatea de efort fiind scăzută, însă în Gr. DVD reducerea acesteia a fost mai importantă. (Fig. 3.)

Pragul anaerob a fost atins la un VO_2 de $941,0 \pm 509,4$ ml/min sau la $45,3 \pm 21,5\%$ din VO_{2p} la pacienții cu DVD. Aceste valori au fost nesemnificativ mai mici în comparație cu bolnavii cu funcția VD neafectată, la care pragul anaerob a fost atins la un VO_2 de $1043,1 \pm 459,2$ ml/min sau la $49,3 \pm 21,2\%$. (Fig. 2.)

Pulsul de oxigen (VO_{2p} pulse), care este un marker surogat al volumului bătaie, a înregistrat valori mai scăzute la bolnavii cu DVD ($9,1 \pm 3,4$ ml/bătaie) în comparație cu cei fără DVD ($11,3 \pm 2,7$ ml/bătaie), $p = 0,01$.

Am analizat corelarea parametrilor care caracterizează funcția VD și VO_{2p} . Astfel, S' apreciat la nivel lateral al inelului tricuspidian a prezentat o relație de corelare moderată, pozitivă și statistic semnificativă cu $VO_{2p}\%$ ($r = 0,362$, $p < 0,01$) și o corelare mai slabă, dar importantă statistic cu VO_{2p} ($r = 0,264$, $p < 0,05$) și VO_{2p}/kg ($r = 0,171$, $p < 0,05$). (Fig. 4.)

O relație similară s-a evidențiat între TAPSE și VO_{2p} : o corelare moderată, pozitivă și importantă statistic cu $VO_{2p}\%$ ($r = 0,345$, $p < 0,01$) și o relație de corelare de intensitate mai redusă, dar semnificativă cu VO_{2p} ($r = 0,234$, $p < 0,05$) și VO_{2p}/kg ($r = 0,277$, $p = 0,01$). (Fig. 5.)

Ventilația-minut maximă înregistrată la bolnavii din Gr.-DVD a fost statistic semnificativ mai redusă, constituind $38,8 \pm 14,3$ l/min în comparație cu subiecții din Gr. non-DVD, la care ventilația minut determinată a fost $47,2 \pm 14,6$ l/min, $p < 0,05$. În acest mod, rezerva respiratorie a fost mai mare la pacienții cu DVD ($56,9 \pm 12,5$ l/min) spre deosebire de cei cu funcția VD normală ($48,7 \pm 18,2$ l/min), $p < 0,05$.

Capacitatea funcțională a fost apreciată în conformitate cu distanța parcursă în timpul TM6M. Distanța medie parcursă la TM6M de către pacienți la 3 luni după revascularizare miocardică a fost $331,4 \pm 67$ m. Bolnavii cu DVD au reușit să parcurgă o distanță nesemnificativ inferioară ($313,5 \pm 72$ m) spre deosebire de cei cu funcția VD normală ($338,1 \pm 65,5$ m).

Am remarcat o corelare moderată, pozitivă și statistic semnificativă dintre sarcina efectuată în timpul TECP și distanța parcursă în cadrul TM6M ($r = 0,397$, $p < 0,01$). În același timp, s-a evidențiat o relație de corelare moderată, pozitivă și importantă statistic dintre distanța parcursă la TM6M și VO_{2p} ($r = 0,486$, $p < 0,01$) și VO_{2p}/kg ($r = 0,497$, $p < 0,01$). (Fig. 6.) Corelarea dintre distanța parcursă la TM6M și $VO_{2p}\%$ a fost mai slabă, dar la fel statistic semnificativă ($r = 0,259$, $p < 0,05$).

Discuții

În cadrul cercetării noastre am observat că pacienții cu DVD în perioada precoce după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI au avut o capacitate de efort mai redusă decât bolnavii cu funcția VD nealterată. Astfel, capacitatea de efort exprimată prin sarcina maximă efectuată în timpul TECP, dar, în special, prin VO_{2p} , $VO_{2p}\%$ și VO_{2p}/kg a fost mai scăzută la bolnavii cu DVD. Totodată, parametrii obținuți în cadrul TECP care caracterizează capacitatea de efort (VO_{2p} , $VO_{2p}\%$, VO_{2p}/kg) au demonstrat o relație de corelare pozitivă și semnificativă cu indicatorii ecocardiografici ai funcției VD (TAPSE, S' VD). Datele obținute în cercetarea noastră sunt în concordanță cu cele raportate de alți autori.

Kim și colab. au cercetat rolul DVD asupra toleranței la efort independent de funcția ventriculară stângă într-o cohortă de 2051 subiecți, 6% dintre care au avut disfuncție sistolică de VD. Ei au constatat că durata exercițiului la pacienții cu DVD a fost semnificativ mai mică decât la cei fără DVD ($6,7 \pm 2,8$ minute vs $7,9 \pm 2,9$ minute; $P < 0,001$). Totuși, reducerea capacității de efort la pacienții cu DVD raportată de Kim și colab. deși a fost semnificativă statistic, dar de amplitudine modestă (în medie cu doar un minut mai puțin în timpul etapei III a protocolului Bruce). FC maximă a fost cu 11 c/min mai mică la pacienții cu DVD (128 c/min față de 139 c/min; $P < 0,001$). [16].

Ohara et al. au investigat asocierea dintre funcția ventriculară dreaptă estimată prin TAPSE și capacitatea de efort exprimată prin pragul anaerob și VO_{2p} la pacienții cu IC cronică care au îndeplinit programul de reabilitare cardiacă. Autorii au demonstrat că afectarea funcției ventriculare drepte reprezentată de o valoare scăzută a TAPSE a fost asociată independent cu capacitatea redusă de efort, indicată de valori inferioare ale pragului anaerob și VO_{2p} . Totodată, în grupul de pacienți cu TAPSE scăzut la includerea în studiu, s-a observat o ameliorare semnificativă a capacității de efort după finalizarea programului de reabilitare cardiacă cu durata de 5 luni. [1].

Asocierea dintre DVD stabilită prin EcoCG 2D și 3D și capacitatea de efort a fost raportată și de Slijivic A et.al. Aceștia au determinat că valorile VPA VD și TAPSE au fost semnificativ scăzute la pacienții cu IC cu prognostic nefavorabil ($VO_{2p} \leq 15$ ml/kg/min și curba $VE/VCO_2 \geq 36$). Totodată, acești parametri au corelat pozitiv cu VO_{2p} , existând o corelație negativă semnificativă între TAPSE și curba VE/VCO_2 . Strain-ul longitudinal global al peretelui liber al VD a fost semnificativ scăzut în ambele subgrupuri de pacienți cu prognostic IC nefavorabil. Anume acest parametru a prezentat cea mai mare arie sub curba ROC. Strain-ul longitudinal global al peretelui liber al VD și frac-

ția de ejeție a VD determinate prin EcoCG 3D au corelat pozitiv cu VO_{2p} și negativ cu valorile curbei VE/VCO_2 . [17].

Legris V et al. au demonstrat că anume funcția VD și nu a VS a fost asociată cu capacitatea de efort într-un grup de 205 pacienți ambulatorii cu IC-FER. Astfel, VPA-VD și sexul feminin au fost asociate cu VO_{2p} ; iar IPM al VD și sexul feminin au fost singurii predictorii ai curbei VE/VCO_2 . În același timp, doar IPM VD și indicele masei corporale au fost asociate cu TM6M. Raportul TAPSE/PSAP a fost singurul parametru ecocardiografic asociat atât cu VO_{2p} apreciată prin TECP cât și cu distanța parcursă la TM6M. Totodată, raportul TAPSE/PSAP $\leq 0,45$ mm/mmHg prezice un $VO_{2p} \leq 14$ mL/kg/min [7].

Fossati și colab. au cercetat corelarea dintre DVD și capacitatea redusă de efort evaluată prin TM6M la 126 de pacienți vârstnici cu IC-FEp. În acest studiu, DVD a fost cuantificată prin raportul TAPSE/PSAP, care a corelat în mod independent și pozitiv cu distanța parcursă la TM6M. Totodată, TAPSE s-a dovedit a fi un predictor independent al distanței parcurse în timpul TM6M. [18].

Similar rezultatelor obținute de către noi, alți cercetători au raportat existența unei corelări importante între capacitatea de efort evaluată prin intermediul TECP și TM6M. Astfel, Leonor Meira et al. au determinat o corelare pozitivă între distanța parcursă în timpul TM6M pe de o parte și VO_{2p} și sarcina de efort maximă efectuată în timpul TECP pe de altă parte într-o cohortă de pacienți candidați pentru transplant pulmonar care erau înscriși într-un program de reabilitare. [19]. Zhang Q. și colab au observat o corelație puternică între distanța parcursă la TM6M și VO_{2p} într-un grup de 46 de subiecți vârstnici chinezi. Acest fapt demonstrează că distanța parcursă în timpul TM6M este un parametru fiabil, care prezice toleranța la efort sau nivelul de fitness cardiopulmonar. [8].

Concluzii

Capacitatea de efort a fost semnificativ inferioară la pacienții cu DVD în comparație cu bolnavii cu funcția VD nealterată la 3 luni după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană.

Sarcina maximă de efort efectuată în timpul TECP a fost semnificativ mai mică la pacienții cu DVD. Consumul de oxigen de vârf în valoare absolută, dar și raportat la efortul fizic efectuat, masa corporală și la valoarea VO_2 maximă prezisă (în funcție de vârstă, sex, masă corporală) au înregistrat valori inferioare la bolnavii cu DVD la 3 luni după revascularizare miocardică. Totodată, parametrii care caracterizează funcția VD: S' apreciat la nivel lateral al inelului tri-

cuspidian și TAPSE au prezentat o corelare pozitivă și semnificativă statistic cu VO_{2p} în valoare absolută, dar și raportat la masa corporală și la valoarea VO_2 maximă prezisă.

Distanța parcursă în cadrul TM6M a fost nesemnificativ mai redusă la pacienții cu DVD decât la bolnavii cu funcția VD păstrată. Însă, s-a determinat o corelare moderată, pozitivă și statistic semnificativă dintre distanța parcursă la TM6M și consumul de oxigen de vârf apreciat în timpul TECP.

Bibliografie

1. Ohara K., Teruhiko I., Hiroyuki I. *Association between Right Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure*. J. Clin. Med. 2022, 11, 1066.
2. Miller T. D., Anavekar N. *Right Ventricle and Exercise Capacity More Than a Passive Conduit*. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9:e005703
3. Del Buono M. G., Arena R, Borlaug B. A., Carbone S., Canada J. M., Kirkman D. L., Garten R. et al. *Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure*. JACC, V ol . 73, No. 17, 2019:2209-25
4. Santoro C., Sorrentino R., Esposito R., Lembo M, Capone V., et al. *Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction*. Santoro et al. Cardiovascular Ultrasound (2019) 17:29 <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0180-0>
5. Alba A. C., Adamson M., MacIsaac J., Lalonde S., Wai S. Chan, et al. *The Added Value of Exercise Variables in Heart Failure Prognosis Author links open overlay panel*. Journal of Cardiac Failure. Volume 22, Issue 7, July 2016, Pages 492-49
6. Kinoshita M., Katsuji Inoue, Haruhiko Higashi, Yusuke Akazawa, et al. *Impact of right ventricular contractile reserve during low-load exercise on exercise intolerance in heart failure*. ESC Heart Fail. 2020 Dec; 7(6): 3810–3820. doi: 10.1002/ehf2.12968
7. Legris V., Thibault B., Dupuis J., WhiteM., Asgar A., Fortier A., et. al. *Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure*. ESC Heart Failure 2022; 9: 450–464
8. Zhang Q., Hailin L., Shiqin Pan, Yuan Lin, Kun Zhou and Li Wang. *6MWT Performance and its Correlations with VO2 and Handgrip Strength in Home-Dwelling Mid-Aged and Older Chinese* Int. J. Environ. Res. Public Health 2017, 14, 473; doi:10.3390/ijerph14050473
9. Solway S., Brooks D., Lacasse Y., Thomas S. *A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain*. Chest. 2001;119(1):256–70
10. Thomas M. G., Dirk J. van Veldhuisen, Bauersachs J., et.al. *Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. European Journal of Heart Failure (2018) 20, 16–37

11. Wanner P. M. and Filipovic M. *The Right Ventricle—You May Forget It, But It Will Not Forget You*. J. Clin. Med. 2020, 9, 432.
12. Sumin A., Shcheglova A., Korok E. and Sergeeva T. *Indicators of the Right Ventricle Systolic and Diastolic Function 18 Months after Coronary Bypass Surgery*. J. Clin. Med. 2022, 11, 3994.
13. Elserafy A., Nabil A., Ramzy A., Abdelmenem M. *Right ventricular function in patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing an invasive approach*. The Egyptian Heart Journal, 2018; 70:149–153.
14. Chimed S., Pieter van der Bijl, Lustosa R. *Prognostic Relevance of Right Ventricular Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention*. Am. J. Cardiol. 2022; 170:1–9.
15. Kinoshita M., Katsuji Inoue, Haruhiko Higashi, Yusuke Akazawa, et al. *Impact of right ventricular contractile reserve during low-load exercise on exercise intolerance in heart failure*. ESC Heart Fail. 2020 Dec; 7(6): 3810–3820. doi: 10.1002/ehf2.12968.
16. Kim J., Di Franco A., Seoane T., Srinivasan A., Kampaktis P.N., et. al. *Right ventricular dysfunction impairs effort tolerance independent of left ventricular function among patients undergoing exercise stress myocardial perfusion imaging*. Circ Cardiovasc Imaging. 2016; 9:e005115. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005115.
17. Sljivic A., Pavlovic Kleut M., Bukumiric Z., Celic V. *Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction*. PLoS ONE 13(6): 2018: e0199439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199439>.
18. Fossati C., D’Antoni V., Murugesan J., Fortuna D., Selli S., et al. *Ventricular Dysfunction is related with Poor Exercise Tolerance in Elderly Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. J Nov Physiother Phys Rehabil 4(1): 2017:021-026. DOI: <http://doi.org/10.17352/2455-5487.000041>.
19. Meira L., Damas C., Martins P., Gaspar L., Araújo E., Eusébio E., Gomes I. *Relationship between 6MWT distance and VO₂max and Wmax in lung transplant candidates undergoing pulmonary rehabilitation* European Respiratory J 2015 46: PA750; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA750.

CZU: 616.136.7-089.819.1:616.12-008.331.1
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.08>

EFICACITATEA ŞI SIGURANŢA DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ: DOI ANI POSTPROCEDURAL

Anna MOISEEVA – dr. şt. med., cercetător ştiinţific,
¹Maria COCIU – cercetător ştiinţific,
¹Anna COTELEA – cercetător ştiinţific,
Natalia NACU, – medic imagist-sonografist,
¹Nicolae CIOBANU – dr. hab. şt. med., profesor cercetător,
¹Alexandru CARAUŞ – dr. hab. şt. med., profesor cercetător,
¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”
e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a revizuirii de literatură/rezultatele obţinute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul 20.80009.8007.04.

Hipertensiunea arterială rămâne a fi un factor major de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară la nivel global. Dificultăţile cu care se confruntă clinicienii pentru a obţine controlul adecvat al valorilor tensionale la pacienţii cu HTA rezistentă au impus la dezvoltarea unor metode alternative de tratament bazat pe dispozitive, unul dintre aceştia fiind desimpatizarea arterelor renale.

În lucrare actuală sunt prezentate rezultatele studiului realizat în Departamentul Hipertensiuni arteriale a Institutului de Cardiologie privind evaluarea eficacităţii şi siguranţei desimpatizării arterelor renale la pacienţii cu HTA rezistentă la doi ani postprocedural.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. Efficacy and safety of renal denervation in resistant hypertension: two years follow-up.

Hypertension remains a major cause of cardiovascular morbidity and mortality globally. Difficulties faced by clinicians to obtain adequate blood pressure control in patients with resistant hypertension have led to the development of alternative device-based treatment methods, one of which is renal artery denervation.

In the current paper, the results of the study carried out in the Hypertension Department of the Institute of Cardiology regarding the evaluation of the effectiveness and safety of renal artery denervation in patients with resistant HTN two years post-procedural are presented.

Key words: renal denervation, resistant hypertension.

Резюме. Эффективность и безопасность ренальной денервации при резистентной артериальной гипертензии: результаты двухлетнего наблюдения.

Артериальная гипертензия остается основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и смертности во всем мире. Трудности, с которыми сталкиваются клиницисты в достижении адекватного контроля АД у больных с резистентной АГ, привели к разработке альтернативных аппаратных методов лечения, одним из которых является денервация почечных артерий.

В настоящей статье представлены результаты исследования, проведенного в отделении Артериальной гипертензии Института Кардиологии по оценке эффективности и безопасности денервации почечных артерий у пациентов с резистентной АГ через два года после процедуры.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) face parte de factori de risc modificabili cu cea mai înaltă prevalenţă şi rămâne a fi cauză principală de deces¹. În pofida prevalenţei globale stabile numărul absolut de persoane cu HTA a crescut de la 648 milioane în 1990 la 1,28 miliarde în 2019². Micşorarea valorilor tensiionale prin administrarea remediilor antihipertensive a

demonstrat reducerea riscului de morbiditate cardiovasculară şi mortalitatea generală^{3,4}. Cu toate acestea, conştientizarea bolii şi controlul valorilor tensionale la nivel mondial rămâne scăzută, în special în ţările cu dezvoltare slabă şi aflate în curs de dezvoltare^{2,5,6}.

Pe parcursul ultimelor două decenii, au fost utilizate mai multe terapii bazate pe dispozitive ca opţiune adiţională de tratament în HTA necontrolată. Din

momentul publicării Ghidului Societății Europene de Cardiologie/Societății Europene de Hipertensiune arterială privind Managementul Hipertensiunii Arteriale în anul 2018 au fost publicate rezultate a mai multor studii clinice de înaltă calitate metodologică ce confirmă beneficiul antihipertensiv și inofensivitatea desimpatizării arterelor renale (DSAR) cu unde de radiofrecvență și ultrasonore în tratamentul pacienților hipertensivi, inclusiv rezistenți la tratament⁷⁻¹¹.

În această ordine de idei, ne-am propus realizarea unui studiu clinic prospectiv, deschis randomizat de evaluare a eficacității și siguranței DSAR cu unde de radiofrecvență la pacienții cu HTA rezistentă la tratament din Republica Moldova.

Scopul studiului: evaluarea eficacității antihipertensive și siguranței DSAR la pacienții cu HTA rezistentă la tratament la doi ani postprocedural.

Materiale și metode: studiul a înrolat 125 pacienți hipertensivi care în urma tratamentului standardizat cu Losartan, Amlodipina și Indapamida în doze zilnice maxime tolerate pe parcurs a 4 săptămâni și confirmarea rezistenței acestora (chestionarul Morisky și MAATA 24 ore) au fost randomizați în trei loturi în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat: lotul I (50 pacienți) – Moxonidina, lotul II (50 pacienți) – Bisoprolol și lotul III (25 pacienți) – DSAR. DSAR a fost efectuată cu unde de radiofrecvență în artere renale principale și ramificațiile mici a acestora cu diametru mai mare de 3 mm. Pacienții au fost evaluați inițial, la 6, 12, 18 și 24 luni.

Rezultate: reducerea autentică a TAS m/24 ore a fost notată începând cu 6 luni de evaluare în toate trei loturi de observație, tratamentul cu Moxonidină și Bisoprolol demonstrând o dinamică comparabilă,

Tabelul 1

Impactul diverselor scheme de tratament asupra TAS

	Lotul I	Lotul II	Lotul III	F	p
Inițial	180,44±1,92	181,56±2,97	179,76±1,6	0,12	>0,05
6 luni	167,0±1,81	169,6±2,24	149,16±1,48	21,19	<0,01
12 luni	161,48±1,74	166,64±2,16	147,0±0,41	20,92	<0,01
18 luni	155,36±2,31	163,2±2,0	145,88±0,82	13,42	<0,01
24 luni	154,68±1,86	160,64±1,96	141,16±0,87	21,02	<0,01
Dinamica 6 luni	-13,44±0,89***	-11,96±1,67***	-30,6±1,65***	38,12	<0,01
Dinamica 12 luni	-18,96±0,93***	-14,92±1,75***	-32,76±1,62***	29,51	<0,01
Dinamica 18 luni	-25,08±2,21***	-18,36±1,81***	-33,88±1,75***	11,4	<0,01
Dinamica 24 luni	-25,76±1,42***	-20,92±1,85***	-38,6±1,78***	21,05	<0,01

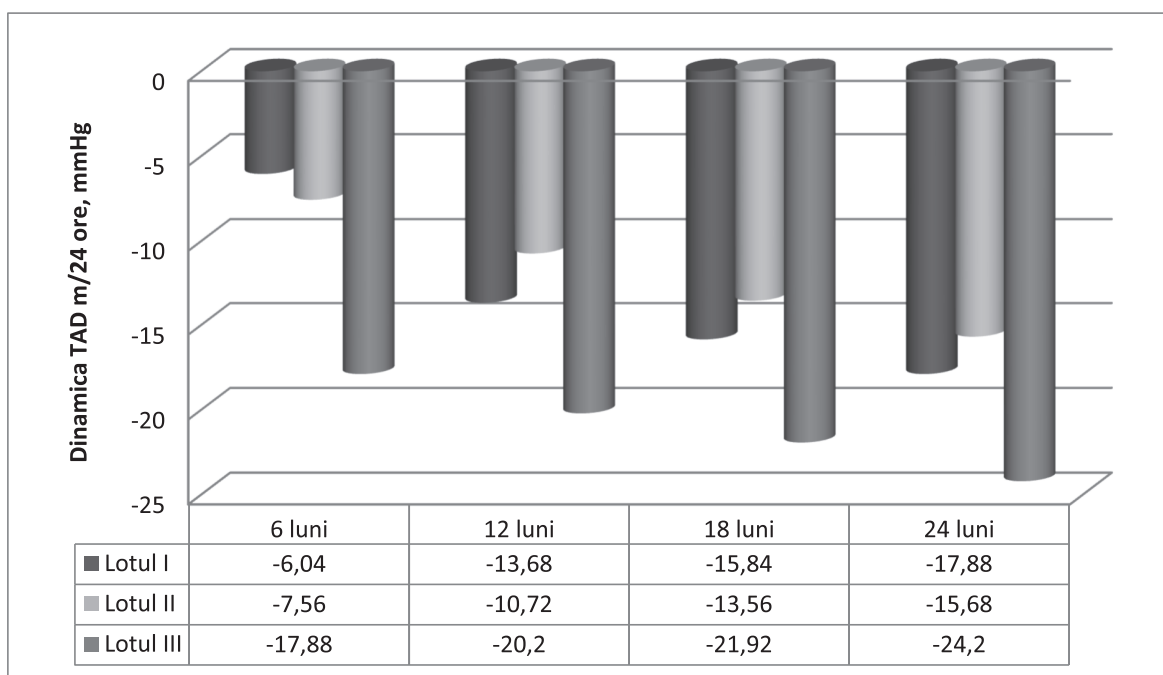


Figura 1. Dinamica reducerii valorilor TAD m/24 ore (mmHg) în funcție de tratament aplicat.

însă inferioară tratamentului minim invaziv: $-13,44 \pm 0,89^{***}$ mmHg în lotul I versus $-11,96 \pm 1,67^{***}$ mmHg în lotul II și $-30,6 \pm 1,65^{***}$ în lotul III, $p < 0,01$. Ameliorarea acestui parametru a continuat până la 18 luni de evaluare, când grupul de tratament cu Moxonidină manifestă o dinamică superioară grupului de tratament cu Bisoprolol și inferioară grupului de tratament prin DSAR, tendință menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la doi ani de monitorizare reducerea TAS m/24 ore a constituit în lotul I $-25,76 \pm 1,42^{***}$ mmHg versus $-20,92 \pm 1,85^{***}$ mmHg în lotul II și $-38,6 \pm 1,78^{***}$ mmHg în lotul III, $p < 0,01$ (Tabelul 1).

Simultan cu reducerea valorilor TAS a fost înregistrată și micșorarea valorilor TAD apreciate prin MAATA. Astfel, TAD m/24 ore majorată la etapa inițială în toate loturile de observație a notat o dinamică statistic autentică deja de la 6 luni de monitorizare, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului. În lotul I dinamica reducerii valorilor TAD m/24 ore la această etapă a constituit $-6,04 \pm 2,36^*$ mmHg în lotul I versus $-7,56 \pm 0,55^{***}$ mmHg în lotul II și $-17,88 \pm 0,89^{***}$ mmHg în lotul III, $p < 0,001$. Către doi ani de evaluare TAD m/24 ore în lotul pacienților tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină s-a redus cu $17,88 \pm 0,94^{***}$ mmHg, în lotul de tratament cu Bisoprolol – cu $15,68 \pm 0,87^{***}$ mmHg, lotul pacienților supuși DSAR înregistrând o dinamică de $-24,2 \pm 1,12^{***}$ mmHg, $p < 0,001$. În acest mod, aplicarea a toate trei scheme de tratament s-a dovedit a fi efectivă în reducerea valorilor TAD m/24 ore, cu un efect superior, însă comparabil al Moxonidinei față de Bisoprolol și superioritatea tratamentului minim invaziv prin DSAR versus ambele scheme de tratament farmacologic (Figura 1).

Un interes deosebit a prezentat evaluarea reacțiilor adverse și complicațiilor intra- și periprocedurale, dar și la distanța la pacienții supuși DSAR. Astfel, din grupul reacțiilor adverse intraprocedurale la 3 (12%) pacienți din 25 a fost notată apariția hipotensiunii, cauzate de administrarea anesteticului, dar și nerespectarea de către pacienți a regimului de hidratare preoperatorie recomandat de către medicul anesteziolog care a fost corijată prin administrarea de fenilefrină. De preparatele anestetice a fost legată și dezvoltarea intraprocedurală a bradicardiei cu o frecvență de 44 b/min la 1 (4%) pacient, aceasta fiind rezolvată prin administrarea atropinei.

Din grupul complicațiilor intraprocedurale rar întâlnite face parte și disecția arterei renale care s-a produs la 1 (4%) pacient și soluționată prin angioplastie cu instalare de stent.

Din reacții adverse minore a fost înregistrată apariția lombalgiiilor de intensitate moderată la 4 (16%)

pacienți la câteva ore distanță postprocedural, acestea posibil fiind explicate prin leziuni termice locale la nivelul arterelor renale și jugulate prin administrarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Complicații locale în locul puncției, raportate în literatura de specialitate ca posibilă complicație post-intervențională, nu au fost consemnate.

Examenul dopplerografic efectuat la 3 și 6 luni postprocedural nu a depistat o altă posibilă complicație a ablației arterelor renale, precum stenoza cica-triceală a acestora.

Evaluarea funcției renale a pacienților supuși DSAR nu a demonstrat declinul semnificativ al eGFR pe parcursul întregii perioade de supraveghere.

Astfel, tratamentul minim invaziv prin DSAR s-a dovedit a fi inofensiv pentru pacienți, cu o rată scăzută de complicații și efecte adverse, majoritatea dintre acestea fiind minore și tranzitorii, evenimente cardiovasculare majore, precum infarct miocardic, atac vascular cerebral sau deces nefiind înregistrate în niciun caz.

Discuții: rezultatele obținute în studiul nostru corespund datelor din literatura de specialitate privind eficacitatea antihipertensivă și menținerea acesteia la doi ani postprocedural. Totodată, toate studiile din străinătate, cât și studiul actual subliniază siguranța absolută a DSAR pentru pacienți, evenimente cardiovasculare majore nefiind înregistrate în niciun caz, iar din grupul reacțiilor adverse posibile rar întâlnite și raportate și în studiile anterioare am înregistrat un caz de disecție intraprocedurală de arteră renală, rezolvat prin angioplastie^{12,13,14}.

Concluzii: studiul realizat a demonstrat eficacitatea antihipertensivă a DSAR prin reducerea valorilor medii a TAS și TAD 24/ore la pacienți cu HTA rezistentă, efectul benefic fiind menținut până la doi ani postprocedural. Totodată, datele obținute confirmă inofensivitatea acestui tip de tratament, notând lipsa modificărilor semnificative asupra ratei estimate a filtrării glomerulare, dar și o incidență redusă de reacții adverse peri- și postprocedurale până la finele perioadei de supraveghere.

Bibliografie

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020; 396:1223-49.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants*. Lancet, 2021; 398:957-80.

3. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2016; 387:957-67.
4. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., Bu X., Kelly T.N., Mills K.T., He H., Chen J., Whelton P.K., He J. *Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. *JAMA Cardiol*, 2017; 2:775-81.
5. Aggarwal R., Chiu N., Wadhwa R.K., Moran A.E., Raber I., Shen C., Yeh R.W., Kazi D.S. *Racial/Ethnic Disparities in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in the United States, 2013 to 2018*. *Hypertension*, 2021; 78:1719-26.
6. Egan B.M., Li J., Sutherland S.E., Rakotz M.K., Wozniak G.D. *Hypertension Control in the United States 2009 to 2018: Factors Underlying Falling Control Rates During 2015 to 2018 Across Age- and Race-Ethnicity Groups*. *Hypertension*, 2021; 78:578-87.
7. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. *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; 390:2160-70.
8. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F. Et all. 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; 391:2346-55.
9. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. *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; 395:1444-51.
10. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F. Et all. RADIANCE-HTN Investigators. *Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial*. *Lancet*, 2018; 391:2335-45.
11. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M. Et all. RADIANCE-HTN investigators. *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. *Lancet*, 2021; 397:2476-86.
12. Barbato E., Azizi M., Roland E. et al. *Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. *EuroIntervention*, 2023; 18. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00723.
13. Anna M, Alexandru C, Marcel A, Nicolae C, Vitalie M, Artiom S, Maria C, Mihaela C, Alla F. *The effect of renal denervation on the circadian blood pressure pattern in patients with resistant hypertension*. *Journal of Hypertension*, 2022; Jun 1;40(Suppl 1):e245.
14. Moiseeva Anna. „Efectele denervării arterelor renale versus tratamentul farmacologic asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament.” *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 61.1 (2019): 180-184.

CZU: 616.127-005.8(478)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.09>

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU INFARCTUL MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

Olga DICUSAR, cercetător științific

Ion MORARU, doctor în științe medicale, conf. cercetător

Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

Ion POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

Tatiana DANILĂ, cercetător științific

Carolina DUMANSCHI, doctor în științe medicale, cerc.șt.superior

Stela FUIOR, cercetător științific

Victoria TOFAN, cercetător științific

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

Natalia LITVINENCO, cercetător științific

Ion POPOVICI, student medicinist anul VI

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Scop: Evaluarea calității managementului NSTEMI în cadrul centrelor responsabile de IMA și identificarea unor potențiale lacune în conduita pacienților cu acest diagnostic.

Material și metode: În studiu au fost înrolați 550 de pacienți cu NSTEMI, spitalizați în 3 centre de angioplastie coronariană: Institutul de Cardiologie, SP Novamed și SCM Sfânta Treime. Informația a fost colectată cu ajutorul unui chestionar compus din 179 de întrebări, elaborat conform standardelor Registrului EORP NSTEMI. Cercetarea a derulat în două etape: studiu observațional retrospectiv pe parcursul anului 2019 și prospectiv- în perioada 01.2020-09.2022.

Rezultate. Rata NSTEMI din numărul total de pacienți spitalizați cu IMA în cadrul Institutului de Cardiologie, în perioada 2019-2022 a fost de 21,6%. Rezultatele evaluării managementului NSTEMI în centrele de IMA studiate sunt apropiate de cele raportate de registrele internaționale echivalente (EORP NSTEMI, FAST-MI, PL-ACS, MINAP), dar cu unele diferențe la anumite capitole: strategia de diagnostic a SCA fără elevarea segmentului ST, stratificarea riscului, diagnosticul și tratamentul hipercolesterolemiei, dar și în tratamentul antiplachetar indicat la externare. Rata mortalității în spital a fost de 4,2%, la 30 de zile – 6,0%, la 6 luni de la spitalizare – 10,2%, iar la 12 luni – 12,8%.

Concluzii. Rata NSTEMI în Republica Moldova este mai mică decât cea raportată de către registrele internaționale ale IMA, în timp ce indicatorii mortalității sunt mai mari. Aceste divergențe sunt explicate în mare parte de lacunele din managementul NSTEMI, identificate în cadrul centrelor de IMA studiate.

Cuvinte cheie: Sindrom coronarian acut, NSTEMI, troponina înalt sensibilă, evenimente cardiovasculare majore.

Summary. Management of patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation in the Republic of Moldova.

Purpose: To evaluate the quality of NSTEMI care in AMI centers and to identify potential gaps in the management of patients with this diagnosis.

Material and methods: 550 patients with NSTEMI, hospitalized in 3 coronary angioplasty centers were enrolled in the study. The information was collected using a questionnaire composed of 179 questions, developed according to the standards of the EORP NSTEMI Registry. The research took place in two stages: retrospective observational study during 2019 and prospective - in the period 01.2020-09.2022.

Results. The NSTEMI rate from the total number of patients hospitalized with AMI in the Institute of Cardiology and SP Novamed, in the period 2019-2022 was 21,6%. The results of the evaluation of NSTEMI management in the studied AMI centers are close to those reported by equivalent international registries (EORP NSTEMI, FAST-MI, PL-ACS, MINAP), excepting some differences in certain chapters: the diagnostic strategy of NSTEMI-ACS, risk stratification, diagnosis and treatment of hypercholesterolemia and the antiplatelet treatment indicated at discharge. The mortality rate in the hospital was 4,2%, at 30 days – 6,0%, at 6 months after hospitalization – 10,2%, and at 12 months – 12,8%.

Conclusions. The rate of NSTEMI in the Republic of Moldova is lower than that reported by the international registers of IMA, while the mortality indicators are higher. These discrepancies are largely explained by gaps in NSTEMI management identified within the studied AMI centers.

Key words: Acute coronary syndrome, NSTEMI, high-sensitivity troponin, major cardiovascular events.

Introducere

În ultimele decenii rata infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) a crescut substanțial, ajungând să prevaleze STEMI atât în Europa, cât și în SUA (1,2). Incidența în creștere a NSTEMI este urmarea strategiilor îmbunătățite de diagnostic, în special prin utilizarea mai perseverentă a troponinei înalt sensibile (3). Cu toate acestea, atât incidența NSTEMI cât și proporția acestuia în raport cu STEMI se diferă esențial în registrele de infarct miocardic din diferite țări: 38,6 vs 61,4% - registrul PL-ACS; 50,9 vs 49,1% - FAST-MI; 53,2 vs 46,7% în registrul EPI-COR; 61,5 vs 38,5% - în registrul Worcester, SUA (4-7). Aceste decalaje par să fie definite în mare parte de diferențele din managementul NSTEMI adoptat de o țară sau alta.

O altă problemă ce aduce NSTEMI în vizorul cercetătorilor este riscul crescut al acestor pacienți de a dezvolta complicații cardiovasculare majore pe termen lung (8). Mai multe studii care au comparat evoluția pacienților STEMI și NSTEMI au relevat un tablou prognostic, prin care pacienții cu STEMI au o rată mai mare a mortalității intra-spitalicești și pe termen scurt, în timp ce rata mortalității pe termen lung este mai înaltă printre pacienții cu NSTEMI (7, 9, 10).

Prognosticul nefavorabil al celor din urmă este determinat de mai mulți factori. Din start, pacienții cu NSTEMI reprezintă o categorie mai vulnerabilă, fiind mai în vârstă și având mai multe comorbidități (9, 11). Un alt factor care influențează evoluția pacienților cu NSTEMI este aplicarea suboptimală a strategiilor contemporane de diagnostic și tratament, în pofida existenței unor recomandări certe și bazate pe dovezi (12, 13).

Mai multe studii care și-au propus compararea conduitei pacienților cu NSTEMI în diferite țări au raportat o variație regională destul de mare în abordarea pacienților la diferite etape de management. S-au determinat diferențe pentru accesul la angiografie coronariană, aplicarea terapiei de reperfuzie, tratamentul antiplachetar, cât și pentru terapia de profilaxie secundară prescrisă la externare (11, 12, 14). De consemnat aici faptul că centrele care au avut o complianță mai mare la recomandările bazate pe dovezi au raportat o rată mai scăzută a mortalității (13, 15).

În această ordine de idei se conturează necesitatea de evaluare a calității managementului NSTEMI în cadrul centrelor responsabile de IMA, iar indicatorii de calitate s-au dovedit un instrument potrivit pentru identificarea potențialelor lacune și, respectiv, oportunități de îmbunătățire a managementului NSTEMI. În 2016, Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) propunea un set de indicatori de calitate pentru IMA, având la bază datele registrelor internaționa-

le care au demonstrat o asociere inversă a acestora cu indicatorii mortalității (16, 17). Studiul recent EORP NSTEMI a reușit să compare indicatorii de calitate din 59 de țări, în funcție de dezvoltarea economică. S-a demonstrat că țările cu venit scăzut au indicatori de calitate suboptimali și, respectiv, o rată crescută a mortalității la 30 zile în comparație cu centrele ce provin din țările cu un nivel înalt de dezvoltare (18).

Având drept reper datele prezentate mai sus, ne-am propus studierea problemei NSTEMI în Republica Moldova prin realizarea unui studiu observațional. Cercetarea își propune evaluarea ratei de NSTEMI în totalul de cazuri de SCA asistate în cadrul centrelor de angioplastie coronariană din țară. Va fi analizat paterul de management al NSTEMI prin prisma indicatorilor de calitate propuși de ghidul NSTEMI-ACS, ceea ce ne va permite să identificăm potențialele lacune în diagnosticul și tratamentul acestei entități clinice în țara noastră. Ne propunem să apreciem și rata de evenimente cardiovasculare majore (mortalitate, infarct miocardic repetat, accident vascular cerebral), cât și frecvența re-spitalizare din motive cardiovasculare, ce s-au produs pe parcursul a 12 luni de supraveghere.

Material și metode

Cercetarea s-a derulat în două etape: studiu observațional retrospectiv și prospectiv. Inițial, au fost analizate retrospectiv fișele de observație ale pacienților cu NSTEMI spitalizați în 3 centre de angioplastie coronariană (Institutul de Cardiologie, SP Novamed și SCM Sfânta Treime), pe parcursul anului 2019. Ulterior, în perioada 01.2020 - 09.2022 s-a desfășurat studiul prospectiv, în care au fost înrolați pacienții, diagnosticați cu NSTEMI în cadrul Institutului de Cardiologie și SP Novamed.

Pacienții au fost incluși în cercetare conform următoarelor criterii: 1) vârsta ≥ 18 ani; 2) pacienți cu diagnostic confirmat de NSTEMI și încadrabil în definiția ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) precum și în definiția universală a infarctului miocardic.

Informația a fost colectată cu ajutorul unui chestionar structurat conform standardelor Registrului EORP NSTEMI, dar și ajustat la condițiile locale și la metodologia de studiu adoptată. Chestionarul, compus din 179 de întrebări, a inclus: caracteristicile de bază ale pacientului (date demografice, factori de risc, istoricul bolii cardiovasculare, comorbidități), date legate de eveniment (prezentare clinică, clasificarea Killip, rezultatele investigațiilor de laborator, electrocardiograma, ecocardiografia), strategia invaziv, tratamentul peri-procedural, complicațiile pe durata spitalizării, date despre reabilitarea cardiacă și tratamentul indicat la externare. În continuare pacienții au

fost urmărit timp de 12 luni, fiind contactați telefonic la 30 zile, 6 luni și la 1 an de la externare pentru colectarea informației despre starea lor în dinamică, spitalizările repetate definite de boala cardiovasculară și eventuale complicații.

Studiul observațional s-a efectuat în cadrul proiectului de stat: „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.

Definiții utilizate pentru includerea pacienților în studiu:

Definiția universală a infarctului miocardic acut:

O combinație a detectării unei creșteri și/sau scăderi a unui biomarker cardiac, de preferință a tropinei cardiace de înaltă sensibilitate, cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei superioare de referință și cel puțin una dintre următoarele condiții clinice: (1) simptome de ischemie; (2) modificări noi (sau presupuse a fi noi) semnificative ale segmentului ST și/sau a undei T sau bloc de ramură stângă pe ECG în 12 derivații; (3) afișarea undelor Q patologice pe ECG; (4) dovezi imagistice ale unor pierderi noi (sau presupuse a fi noi) de miocard viabil sau anomalii ale mișcării peretelui regional; (5) tromb intracoronarian detectat la angiografie.

Definiția SEC a NSTEMI:

Infarct miocardic acut, conform definiției universale, la pacienții cu durere toracică, dar fără supradenivelare persistentă a segmentului ST pe electrocardiogramă. Modificările electrocardiografice pot include: supradenivelare tranzitorie de segment ST, subdenivelare persistentă/tranzitorie a segmentului ST, inversarea undei T, unde T plate, pseudo-normalizarea undei T sau electrocardiograma poate fi normală.

Rezultate

Caracteristicile clinico-statutare de bază ale pacienților

Per total, în studiu au fost înrolați 550 de pacienți NSTEMI, dintre care 63,8 % (n=351) au fost bărbați. Vârsta medie a pacienților - 66,5 ± 10,5 ani, cu un IMC mediu de 28,7 ± 4,6 kg/m². Hipertensiunea arterială a fost cel mai frecvent factor de risc - 91,6% (n=504), urmată de hipercolesterolemie - 71,1% (n=391), diabet zaharat - 38,5% (n=212) și fumat 26,4% (n=145).

Ne-am propus compararea rezultatelor obținute cu datele Registrului EORP NSTEMI. Observăm un tablou similar al indicatorilor demografici, cu o rată ușor mai înaltă a femeilor în populația NSTEMI din Moldova comparativ cu cohorta SEC (36,2% vs 30,8 %). Se atestă unele diferențe în ponderea factorilor

de risc, pacienții noștri prezentând o rată mai mare a HTA (91,6% vs 69%) și a hipercolesterolemiei (71.1 vs 51,9%), în schimb fumatul s-a înregistrat într-o proporție mult mai joasă (26,4 vs 56,9%) (18).

Printre comorbiditățile cardiovasculare a prevalat insuficiența cardiacă, prezentă la 50,8% (n=279) dintre pacienți, dar mult mai rar diagnosticată în cadrul studiului EORP NSTEMI - 15,9%. Infarct miocardic vechi s-a determinat la 27,1% (n=149), fibrilație atrială - la 18,2% (n=100), accident vascular cerebral - la 10,4% (n=57) și boală arterială periferică confirmată - la 8,2% (n=45) din cazurile examinate - date apropiate de rezultatele studiului echivalent al SEC (18). Dintre comorbiditățile non-cardiace a predominat boala renală cronică (BCR) - 14,5% (n=80), urmată de bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) - 7,6% (n=42) și cancer activ, la 1,6% (n=9).

O parte dintre pacienții cu NSTEMI au administrat la domiciliu tratament antitrombotic. Astfel, 46,4% (n=252) au primit aspirină, 7,1% (n=38) - clopidogrel, 5,4% (n=29) au beneficiat de dublă terapie antiplachetară (DAPT), iar 5,3% (n=29) urmau anticoagulante orale. În schema de tratament administrat sistematic la domiciliu au prevalat IEC/BRA în proporție de 53,3% (n=287). Pacienții au mai administrat beta-blocante în 39,4% (n=212) cazuri, diuretice - 19,2% (n=103), spironolactonă - 11,8% (n=65) și statine - 12% (n=65). Tratamentul administrat la etapa de pre-spital este în mare parte asemănător cu cel regăsit în alte studii NSTEMI (7,18), cu excepția statinelor, care sunt administrate într-o proporție mult mai mică în Moldova (12 vs 48,2%) (19).

Tabelul 1

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților înrolați în cercetare

Date demografice	
Vârsta, ani (M±m)	66.5 ± 10.5
Femei, % (n)	36.2% (199)
Bărbați, % (n)	63.8% (351)
IMC, kg/m ²	28.7 ± 4.6
Factori de risc, % (n)	
Hipertensiune arterială	91.6% (504)
Hipercolesterolemie	71.1% (391)
Diabet zaharat	38.5% (212)
Fumător	26.4 % (145)
Curent	16.4 % (90)
Anterior	10.0 % (55)
Istoric cardiovascular, % (n)	
Fibrilație atrială	18.2% (100)
Insuficiență cardiacă	50.8% (279)
Infarct miocardic precedent	27.1% (149)
cu unda Q	16.2% (89)

fără unda Q	10.4% (57)
cu unda Q și fără unda Q	0.6% (3)
Boală arterială periferică confirmată	8.2 % (45)
Accident vascular cerebral	10.4 % (57)
By-pass aorto-coronarian	3.5% (19)
Comorbidități non-cardiace, % (n)	
Cancer activ	1.6 % (9)
BPCO	7.6% (42)
BCR	14.5% (80)
Tratament pre-spital, % (n)	
Aspirina	46.4% (252)
Clopidogrel	7.1% (38)
DAPT	5.4% (29)
ACO	5.4 % (29)
IEC/BRA	53.3% (287)
Beta-blocante	39.4% (212)
Spironolactona	11.8 % (65)
Statine	12% (65)
doze mici	5.0 % (27)
doze standard	5.9% (32)
doze înalte	1.1% (6)
Diuretice	19.2% (103)

Notă: IMC- indicele masei corporale; BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă; BCR – boală cronică renală; DAPT- terapie dublă antiplachetară; ACO - anticoagulante orale; IEC/ BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

Date clinice și paraclinice legate de eveniment

La admitere în spital, cea mai mare parte dintre pacienți au acuzat dureri/disconfort în piept – 95,1% (n=523), fatigabilitate – 81,6% (n=449) și dispnee 75,5% (n=415). Valorile medii ale indicilor hemodinamici au fost: TAs – 142,3±28,6 mmHg, TAd – 83,8±14.6 mmHg și FCC – 80,2±19,5, rezultate foarte apropiate datelor oferite de registrele MINAP; PL-ACS și EORP NSTEMI (7,18,19). La o evaluare mai detaliată a TA sistolice apreciate la internare, observăm că aproximativ jumătate dintre pacienți, 49,3% (n=271) s-au prezentat cu valori tensionale normale (TA sistolică: 120-140 mm Hg), 19,5 % (n=107) au avut valori între 160 – 180 mmHg, 9,3% (n=51) - între 161 - 180 mmHg, iar 8,9% (n=49) s-au prezentat cu hipertensiune arterială severă (>180 mmHg). În același timp, 13% (n=72) dintre pacienți au avut valorile TA sistolice < 120 mmHg.

Gradul de insuficiență cardiacă a fost evaluat conform clasificării Killip. Cea mai mare parte dintre pacienți s-au încadrat în clasa Killip I – 52,9% (n=291) și Killip II – 34,2% (n=188), insuficiență cardiacă mai avansată s-a înregistrat într-o proporție mai mică: Killip III – la 8,5% (n=47) și Killip IV – la 4,4% (n=24). În același timp, registrul EORP-NSTEMI raportează o predominare a clasei Killip I în 80,1% cazuri, 13,6% - clasa II, 5,1% - clasa III și doar 1,1% - clasa IV (18).

Înregistrarea electrocardiografică a fixat ritm sinus la 86,1% (n=471) pacienți, iar 13,7% (n=75) au avut fibrilație atrială. Dintre modificările ischemice identificate mai frecvente au fost subdenivelarea de segment ST - persistentă la 47% (n=258) dintre pacienți, iar la 10,9% (n=60) – tranzitorie. S-a înregistrat și elevare tranzitorie de segment ST la 14,2% (n=78) pacienți, iar în 27,7% (n=152) cazuri segmentul ST a fost la izolinie. Alte modificări ischemice au inclus afectarea undei T la 56% (n=308) și unda Q patologică înregistrată la 16,6% (n=91) pacienți. Mai rar s-au înregistrat blocul de ramură stângă a fascicolului His – la 5,6% (n=31) și blocul de ramură dreaptă – în 8,2% (n=45) cazuri.

La examinarea FEVS cea mai mare parte dintre pacienți au avut FE păstrată – 51,6% (n=281), mai puțini au avut FE moderat-redușă – 28,3% (n=154), 8,8% – scăzută, iar la 11,4% (n=62) pacienți, FEVS s-a determinat sever redusă.

La internare markerii necrozei miocardice au avut următoarele valori medii: troponina cantitativă – 5,7±0,47 ng/ml, troponina high-sensitivity – 3137,9 ±482,7 ng/L și CK-MB medie – 65,2±10,5 U/L. Valoarea medie a creatininei serice la internare a fost de 107,8 ±2,6 μmol/l, iar RFG calculată a avut o valoare medie de 64,5±1,2 ml/min. La evaluarea profilului lipidic s-au determinat următoarele valori medii: colesterolul total – 5,4±0,06 mmol/l, colesterolul LDL – 3,35±1.2 și trigliceridele – 1,86±0,05 mmol/l. În comparație, populația NSTEMI din registrul FAST-MI se prezintă cu un profil lipidic mai favorabil, având media colesterolului LDL de 2,9 ±1,1 mmol/l și a trigliceridelor de 1,73±1,2 mmol/l (4).

Ghidul SEC recomandă stratificarea riscului conform scorului GRACE pentru a decide strategia ulterioară de tratament. Din păcate, am constatat că acest scor nu este folosit în practică de către medicii clinicieni. Scorul GRACE a fost calculat retrospectiv de către investigatori, pentru a stratifica riscul în cadrul populației NSTEMI studiate. Astfel, cea mai mare parte a pacienților s-a încadrat în grupul de risc intermediar 40,9% (n=234), urmat de pacienții cu risc scăzut – 32,1% (n=175) și grupul de risc înalt 27% (n=150). Totodată, am observat că dintre pacienții cu scorul GRACE ≥140, doar 67,4% au beneficiat de strategie invazivă în primele 24 de ore.

Tabelul 2

Date clinice și paraclinice legate de eveniment

Simptome la internare, % (n)	
Dureri/disconfort în piept	95.1% (n=523)
Dispnee	75.5% (n=415)
Fatigabilitate	81.6% (n=449)
Palpitații	28.9% (n=159)

Stop cardiac/sincopă	2.4% (n=13)
Fără simptome	1.1% (n=6)
Grețuri/vomă	9.1% (n=50)
Dureri atipice	1.3% (n=7)
Indici hemodinamici, la internare, M±SD	
FCC (c/min)	80.23±19.5
TA sistolică (mmHg)	142.3±28.6
TA diastolică (mmHg)	83.8±14.6
Clasificarea TA sistolice	
< 120 mmHg	13% (n=72)
120- 140 mmHg	49.3% (n=271)
141-160 mmHg	19.5% (n=107)
161-180 mmHg	9.3% (n=51)
>180 mmHg	8.9% (n=49)
Clasa Killip, % (n)	
I	52.9% (291)
II	34.2% (188)
III	8.5% (47)
IV	4.4% (24)
ECG, % (n)	
Ritm sinuzal	86.1% (471)
fibrilație atrială	13.7% (75)
Deviația segmentului ST	
Absent	27.7% (152)
Elevarea tranzitorie a segmentului ST	
Subdenivelare ST persistentă	47.2% (259)
Subdenivelare tranzitorie	10.9% (60)
Localizarea denivelării segmentului ST, % (n)	
Anterioară	25.2 % (137)
Laterală	21.0% (114)
Antero-laterală	7.9% (43)
Inferioară	15.8% (86)
Infero-laterală	1.8% (10)
Posterioară	1.1% (6)
Modificarea undei T	56% (308)
Bloc de ramură stângă	5.6% (31)
Bloc de ramură dreaptă	8.2% (45)
Unde Q patologice	16.6% (91)
FEVS, % (n)	
Păstrată (≥50%)	51.6% (281)
Moderat-redușă (40-49%)	28.3% (154)
Scăzută (<40%)	8.8% (48)
Sever scăzută (≤ 35%)	11.4% (62)
Date de laborator, (M±m)	
Troponina cantitativă, ng/ml	5.7 ± 0.47
Troponina I High Sensivite, ng/L	3137.9 ±482.7
Izoenzima creatinkinazei (CK-MB), U/L	65.2 ±10.5
Creatinina, μmol/l	107.8±2.6
RFG, ml/min	64.5±1.2

Colesterol seric, mmol/l	5.4 ±0.06
Trigliceride, mmol/l	1.86 ±0.05
HDL-colesterol, mmol/l	1.3 ±0.01
LDL- colesterol, mmol/l	3.35±1.2
Gluczoza, mmol/l	8.1±0.25
Hemoglobina	133.24 ±0.9
Scoruri de risc	
GRACE, (M±m)	122.9 (1.23)
Grupele de risc conform stratificării GRACE, % (n)	
risc scăzut (<109)	32.1% (175)
risc intermediar (109-140)	40.9% (223)
risc înalt (>140)	27% (147)
TIMI	4.32 (1.23)
CRUSADE	35.1 (0.6)

Notă: TA - tensiunea arterială, FCC – frecvența contracțiilor cardiace, M±m - media erorii standard, RFG - rata filtrării glomerulare, HDL- lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută

Managementul îngrijirilor de staționar al pacienților cu NSTEMI

Cea mai mare parte dintre pacienți au fost internați prin intermediul serviciului AMU - 78,4% (n=431), mai puțini fiind cei direcționați de la instituțiile de AMP - 8,7% (n=48), transferați din alte spitale - 8,4 % (n=46) sau care s-au adresat de sine stătător – 3,8% (n=21). 60% (n=330) dintre pacienții spitalizați au fost amplasați direct în BTI, iar alți 40% (n=220) - în secțiile de Cardiologie. De menționat faptul că mai bine de jumătate dintre pacienții internați primar în secțiile de Cardiologie nu aveau diagnosticul inițial de infarct miocardic - 51,8% (n=114) aveau drept diagnostic primar angină pectorală instabilă, care a evoluat ulterior în NSTEMI.

Durata medie de aflare în spital a pacienților cu NSTEMI a fost de 6,85±/-4,31 zile, adică mai mică decât media de 9 zile raportată în registrul PL-ACS (7). În final, 74,3% (n=391) dintre pacienți au fost externați la domiciliu, 22,2% (n=122) au urmat tratament în secția de reabilitare și 1,6% au fost transferați pentru CABG. O rată mai modestă de pacienți au beneficiat de reabilitare cardiacă comparativ cu datele registrului EORP NSTEMI, conform căruia, în țările cu venit mediu de tratament de reabilitare au beneficiat 36% din pacienții cu NSTEMI, 40 % - în cele cu venit scăzut și 52% - în statele cu venit înalt (18).

Tabelul 4

Managementul spitalizării pacienților NSTEMI

Metoda de spitalizare, % (n)	
AMU	78.4% (431)
AMP	8.7% (48)
Transfer din alte spitale	8.4% (46)
De sine stătător	3.8% (21)

Internare, % (n)		
Blocul de terapie intensivă	60% (330)	
Secția de Cardiologie	40% (220)	
Diagnostic la internare, % (n)	în BTI	în Secțiile de Cardiologie
STEMI	11.2% (37)	0.9% (2)
NSTEMI	69.1% (228)	43.2% (95)
Angină pectorală instabilă	16.4% (54)	51.4% (113)
Altele	3.3% (11)	4.5% (10)
Durata spitalizării, zile	6.85+/-4.31	
Externare, % (n)		
La domiciliu	74.3% (391)	
Reabilitare	22.2% (122)	
Transfer pentru CABG	1.6% (9)	

Notă: AMU - asistență medicală urgentă, AMP – asistență medicală primară, STEMI - infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; NSTEMI - infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; CABG - by-pass aorto-coronarian.

Strategia de reperfuzie

Angiografia coronariană s-a efectuat la 89,8% (n= 494) dintre pacienții noștri. Comparativ, populația de pacienți din cadrul studiului EORP NSTEMI a beneficiat de angiografie coronariană, într-o proporție ușor mai mică (87,5%). Observăm că cea mai mare parte dintre ei, 79,4% (n=393) au beneficiat de abordare intervențională în primele 24 ore, la alți 9,5 % (n=47) angiografia coronariană s-a efectuat în intervalul 24-48 ore, iar 11,1% (n=55) au fost abordați peste intervalul de 48 ore.

Conform vizualizării angiografice, cei mai mulți dintre pacienții NSTEMI au avut leziuni triconariene - 60,3% (n=298), mult mai puțini au fost pacienții cu leziuni coronariene monovasculare - 14,8% (n=74) sau bivasculare - 13,6% (n=67). 4,3% (n=21) dintre pacienți au prezentat leziuni obstructive la nivelul trunchiului coronarian, iar 7,1% (n=35) au fost depistați cu leziuni coronariene non-obstructive.

De revascularizare au beneficiat 78,6% (n=388) dintre pacienții NSTEMI: la 65,1% (n=358) s-a efectuat angioplastie coronariană, preponderent prin implantare de stent DES - 93,2% (n=331), iar 5,4% au fost revascularizați prin CABG. Studiul EORP NSTEMI ne indică o rată ușor mai mică a beneficiarilor de revascularizare - 72%, inclusiv prin angioplastie coronariană - 60,9%, dar și o proporție mai mare a celor revascularizați prin CABG (11,1%).

Cea mai mare parte dintre pacienți, 83,6% (n=300), au beneficiat de angioplastie coronariană în primele 24 de ore, dintre care la 22,6 % (n=81) PCI s-a efectuat în primele 2 ore. Mai puțini au fost pacienții la care s-a amânat revascularizarea: cu peste 48 de ore - la 8,4% (n=30) și mai mult de 72 ore - la 8,1% (n=29).

Tabelul 5

Strategia de reperfuzie adoptată

Angiografie coronariană, % (n)	89.8 % (494)
<24 ore	79.4% (392)
24-48 ore	9.5% (47)
>48 ore	11.1% (55)
Abord	
Radial	98.0% (484)
Femural	1.2% (6)
Altul	0.8% (4)
Număr de vase afectate, % (n)	
0 - fără leziuni obstructive	7.1% (35)
- artere angiografic normale	1.4% (7)
- leziuni non-obstructive (>50%)	5.7% (28)
1 - leziune coronariană monovasculară	14.8% (73)
2 - Leziuni biconariene	13.6% (67)
3 - Leziuni triconariene	60.3% (298)
Trunchiul principal stâng	4.3% (21)
Revascularizare, % (n)	78.6% (388)
PCI	65.1% (358)
DES	93.5% (332)
Balon	5.9% (21)
Altele	0.6 % (2)
Timpul intervenției de PCI	
Imediată < 2 ore	22.6% (81)
Timpurie < 24 ore	61 % (219)
Amânată > 48 ore	8.4% (30)
Amânată > 72 ore	8.1% (29)
CABG	5.4% (30)

Notă: PCI - angioplastie coronariană percutană, DES - stent farmaceutic activ, CABG - by-pass aorto-coronarian

Tratamentul medicamentos în spital

Ne-a preocupat firesc rata de utilizare a principalelor clase de medicamente folosite în tratamentul NSTEMI în spital. De terapie antiplachetară dublă (DAPT) au beneficiat 81,6% (n=438) pacienți. Anticoagulantele parenterale au urmat 91,1% (n=493) pacienți, preponderent fiind administrate heparine cu masa moleculară joasă - 74,3% (n=401) și într-o proporție mai mică - heparină nefracționată - 13,5% (n=74) și fondaparină - 3,3% (n=18). Statinele s-au administrat în proporție de 85,4% (n=470), dintre care 53,0% (n=287) - în doze standard, 28,0% (n=152) - în doze mari și 5,7% (n=31) - în doze mici.

Tabelul 6

Tratament medicamentos în spital

DAPT % (n)	81.6% (n=438)
Anticoagulante parenterale, % (n)	91.1% (n=493)
HMMM	74.3% (n=401)
Heparină nefracționată	13.7 % (n=74)
Fondaparină	3.3% (n=18)

Statine, % (n)	85.4% (n=470)
Doză mică	5.7% (n=31)
Doza standart	53.0% (n=287)
Doză mare	28.0% (n=152)

Notă: DAPT – terapie antiplachetară dublă, HMMM – heparine cu masă moleculară mică.

Complicații pe durata aflării în spital

Cea mai frecventă complicație pe care au dezvoltat-o pacienții cu NSTEMI a fost edemul pulmonar - 9,9% (n=54), urmat de insuficiența cardiacă instalată primar - 7,7% (n=43) și șocul cardiac - 7,1% (n=39). Mai puțini au fost pacienții care au produs tahicardie/fibrilație ventriculară - 4,7% (n=26) sau stop cardiac - 3,8% (n=21). Un număr mic de pacienții NSTEMI au avut complicații hemoragice - 1,4% (n=8) și cazuri sporadice au dezvoltat în decursul spitalizării AVC primar, IM repetat, tromboză acută intrastent sau leziuni mecanice.

Tabelul 7

Complicații în timpul spitalizării

Insuficiență cardiacă instalată primar	7.7% (n=42)
Edem pulmonar	9.9% (n=54)
Șoc cardiac	7.1% (n=39)
Tahicardie/ fibrilație ventriculară	4.7% (n=26)
Stop cardiac	3.8% (n=21)
IM repetat	2.4% (n=13)
Tromboză acută intrastent	0.4% (n=2)
Leziuni mecanice	0.4% (n=2)
AVC primar	0.9% (n=5)
Hemoragie	1.5% (n=8)

Notă: IM – infarct miocardic, AVC- accident vascular cerebral

Tratamentul medicamentos indicat la externare

Medicația prescrisă la externare a inclus predominant preparate antiplachetare: aspirină - 88,2% (n=465) și clopidogrel - 80,2% (n= 421), care sunt indicate într-o proporție mai mică comparativ cu datele studiului EORP NSTEMI, conform căruia aspirina s-a prescris pentru 96% din pacienți, iar clopidogrel - în 90,6% de cazuri (18). Terapia dublă antiplachetară li s-a indicat la 74,2% (n=391) dintre pacienții NSTEMI studiați. Statinele au fost administrate la 78,7% (n=415) pacienți, cei mai mulți dintre ei au administrat doze standart de statine 49,7% (n=262), o rată destul de mică au urmat doze mari 27,9% (n=147) de statine, iar la 10,6% (n=56) dintre pacienți s-au indicat statine în doze mici. Totuși, rata medicației cu statine este inferioară celei raportate în cadrul studiului EORP NSTEMI, unde 96,3% dintre pacienți au beneficiat de acest tratament. Tratamentul de profilaxie secundară a inclus predominant IEC/BRA - 83,3% (n=458) și beta blocante - 82,7%

(n=455), de vreme ce în cadrul studiului EORP NSTEMI, IEC/BRA s-au administrat într-o proporție mai mică (79%), iar beta-blocantele - într-o proporție ușor mai mare (86%) (18). O diferență semnificativă se atestă pentru indicarea antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, fiind administrați într-o proporție mult mai înaltă decât în cadrul studiului FAST-MI (60,6% vs 10,9%) (20). În plus, rezultatele studiului efectuat denotă că peste jumătate dintre pacienți au urmat tratament pentru protecție gastrică: IPP 49,7% (n=262) și antagoniști ai receptorilor H2 - 5,5% (29).

Tabelul 8

Tratamentul medicamentos indicat la externare

Aspirină, % (n)	88.2% (n=465)
Clopidogrel, % (n)	80.2 % (n=421)
DAPT, % (n)	81.6 % (n=438)
ACO	14.0% (n=74)
IEC/BRA, % (n)	86.9% (n=458)
Beta blocante, % (n)	86.0% (n=455)
MRA, % (n)	60.6% (n=321)
Diuretice, % (n)	35.9% (n=189)
Preparate hipoglicemizante, % (n)	30.1% (n=164)
Statine, % (n)	78.7% (n=415)
doze mici	10.6% (n=56)
doze standard	40.2% (n=212)
doze de intens. Înaltă	27.9% (n=147)
IPP, % (n)	49.7%(n=262)
Antagoniști ai receptorilor H2, % (n)	5.5% (n=29)

Notă: DAPT - terapie dublă antiplachetară; ACO - anticoagulante orale, MRA - antagoniști ai receptorilor angiotensinici; IPP - inhibitori ai pompei de protoni;

Evenimente cardiovasculare majore (MACE)

Un alt obiectiv al studiului NSTEMI a fost evaluarea evenimentelor care se încadrează în MACE (mortalitatea, infarct miocardic repetat, AVC primar instalat, spitalizări repetate din cauză cardiovasculară) la 30 de zile, 6 luni și 12 luni. La externare, pacienții au avut MACE 7,9% (n=41), incluzând mortalitatea de 4,2% (n=23), infarct miocardic repetat 2,4% (n=13) și AVC 0,9% (n=5).

Astfel, rata mortalității intra-spitalicești și la 30 de zile este mai mare decât cea prezentată în registrul EORP NSTEMI. Rata mortalității în spital, a fost de 4,2%, deci mai înaltă decât rata mortalității de 1,0% raportată de țările cu venituri mari, 2,8% - în țările cu venit mediu și de 3,6% - în țările cu venit scăzut (18). Rata cumulativă a mortalității produse până la 30 zile de asemeni depășește rata raportată în studiul EORP NSTEMI 6.0 vs 4,9% (țările cu nivel scăzut de dezvoltare economică) vs 1,5% (țările cu nivel înalt de dezvoltare economică).

La 6 luni de observare rata mortalității prin NSTEMI a fost de 10,2%, adică mult mai mare decât cele 6.3% raportate de studiul FAST-MI (1).

De menționat că spitalizările repetate la 30 zile au fost în număr de 46 (12,8%), la 6 luni în număr de 106 (19,3%) și la 1 an – 143 (26%).

Tabela 9

Evenimente cardiovasculare majore

Evenimente Cardiovasculare Majore	Nr. de cazuri
MACE în timpul spitalizării, %(n)	7.5%
Infarct miocardic repetat	2.4 (13)
AVC primar instalat	0.9 (5)
Decese în timpul spitalizării	4.2 (23)
Decese, %(n)	
la 30 zile*	6.0 (31)
la 6 luni**	10.2 (48)
la 12 luni***	12.8 (56)

Notă: AVC - accident vascular cerebral, MACE – evenimente cardiovasculare majore; * la 30 de zile au fost reevaluați 467 pacienți; ** la 6 luni – 440 pacienți; *** la 12 luni – 351 pacienți

Calitatea aderenței la ghidul SEC pentru SCA fără supradenivelarea segmentului ST

Pentru a cuantifica aderența la recomandările ghidului Societății Europene de Cardiologie, dar și pentru a oferi un mecanism de aplicare a oportunităților de îmbunătățire a managementului pacienților care se prezintă cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST, ne-am propus evaluarea următorilor indicatori de calitate recomandați de Societatea Europeană de Cardiologie: (1) organizarea centrului; (2) strategia invazivă/de reperfuzie; (3) evaluarea riscului în timpul spitalizării; (4) tratamentul antitrombotic în timpul spitalizării; (5) tratamentul de prevenție secundară indicat la externare; (6) satisfacția pacientului; (7) ajustarea riscului de mortalitate la 30 zile (16).

Organizarea centrelor de angioplastie coronariană este conformă noilor cerințe ale SEC: acestea dispun de hs-cTn pentru evaluarea pacienților SCA-NSTE și se pretează unui program regulat de evaluare a calității.

La capitolul strategie invazivă, indicatorii de calitate evaluați au fost: rata de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană în primele 24 de ore de la diagnostic și utilizarea accesului radial în cazul strategiei invazive. La evaluarea centrelor de angioplastie coronariană implicate în studiu s-a determinat că 79,4% dintre pacienții NSTEMI au beneficiat de angiografie coronariană în primele 24 de ore, iar la 98,4% dintre pacienții abordați invaziv s-a utilizat accesul radial.

Pentru estimarea riscului intraspitalicesc SEC propune determinarea ratei de pacienți la care s-a eva-

luat FEVS înainte de externare și de cei la care LDL colesterolul s-a apreciat în timpul spitalizării. Studiul a elucidat că aproape la toți pacienții NSTEMI (99,1%) FEVS a fost evaluată înainte de externare, în timp ce titrurile de LDL-colesterol s-au cercetat la 79,5% dintre pacienți.

Un alt indicator relevant al managementului NSTEMI este tratamentul antitrombotic, și anume, proporția de pacienți cu „inhibare adecvată a receptorului P2Y12”. Rezultatele studiului ne indică că 80,2% dintre pacienții cu NSTEMI au beneficiat de tratament cu inhibitor al receptorului P2Y12.

Tratamentul de profilaxie secundară a fost evaluat prin aprecierea indicatorilor de calitate respectivi. Astfel, s-a determinat că doar 27,9% dintre pacienții cu NSTEMI au primit la externare indicații de tratament cu statine cu intensitate înaltă (definite ca atorvastatină ≥ 40 mg sau rosuvastatină ≥ 20 mg). O rată mare dintre pacienții cu FEVS $< 40\%$ au primit tratament cu IEC/BRA (87,9%) și beta blocante (86,3%), ceea ce demonstrează o bună aderență la această recomandare a ghidului SEC.

Ultimul indicator de calitate sugerat de către SEC pentru a evalua managementul pacienților cu NSTEMI este rata mortalității la o lună de la spitalizare. În cadrul studiului acest indicator a fost de 4,2%.

Analizând indicatorii de calitate, putem concluziona că centrele de angioplastie coronariană evaluate sunt bine organizate și au o strategie invazivă eficientă. Evaluarea riscului în spital este efectuată la toți pacienții prin determinarea FEVS. În același timp, la acest capitol se recomandă o creștere a ratei de apreciere a LDL-colesterolului.

La evaluarea de ansamblu asupra tratamentului indicat se atestă că cea mai mare parte dintre pacienții NSTEMI beneficiază de tratament antitrombotic adecvat, iar profilaxia secundară la pacienții cu FEVS $\leq 40\%$ este realizată conform recomandărilor ghidului SEC în majoritatea cazurilor. Se recomandă o aderență mai mare la recomandarea ghidului SEC de a administra statine de intensitate înaltă pentru a reduce LDL colesterolul cu cel puțin 50% de la inițial și/sau pentru a atinge valoarea acestuia $\leq 1,4$ mmol/L (16).

Discuții

Primul obiectiv al cercetării a fost evaluarea ratei de NSTEMI în totalul de SCA asistate în Republica Moldova. Am făcut estimări pentru rata de pacienți cu NSTEMI în temeiul datelor parvenite de la Institutul de Cardiologie și Spitalul Polivalent „Novamed”, iar acest indicator s-a prezentat mult inferior în comparație cu STEMI (21,6 vs 78,3%). De aceea, în cadrul cercetării am reevaluat pacienții cu infarct miocardic acut și am constatat că un număr mai mare dintre ei întrunesc criteriile de diagnostic NSTEMI,

Tabelul 10

Rata de NSTEMI înregistrate la Institutul de Cardiologie

Anul	Pacienți cu IMA externați din IC	Pacienți cu STEMI externați din IC	Pacienți cu NSTEMI externați din IC	Pacienți NSTEMI incluși în studiu
2019	465	77.8% (n=362)	22.1%(n=103)	39.8% (n=185)
2020	430	81.4%(n=350)	18.6%(n=80)	33.7%(n=145)
2021	571	78.6%(n=449)	21.4%(n=122)	22.1%(n=126)
2022	692	76.4% (n=529)	23.5%(n=163)	n=94*
Total	2158	78.3%(n=1690)	21.6%(n=468)	n=550

*pacienții au fost înrolați în studiu până în data de 08.09.2022

astfel că rata acestora este ușor mai mare (vezi *Tabelul 10*). Cu toate acestea, datele obținute sunt departe de cele prezentate de registrele naționale ale altor țări, unde, o dată cu aplicarea noilor strategii de diagnostic, se observă o tendință de inversare a acestui raport (4,21). Este posibil ca utilizarea la scara cuvenită a troponinei înalt sensibile să crească rata diagnosticării NSTEMI în țară.

Analiza rezultatelor studiului realizat în cele 3 centre de cardiologie intervențională a permis elucidarea anumitor particularități clinice și de management. Datele obținute, în mare parte, sunt apropiate de cele raportate de registrele internaționale echivalente (EORP NSTEMI, FAST-MI, PL-ACS, MINAP), dar cu unele diferențe la anumite capitole.

În cadrul studiului nostru s-a determinat o rată mai mare a hipercolesterolemiei, confirmată și de valoarea medie crescută a LDL-colesterolului. Această realitate s-ar putea datora administrării deficiente a statinelor pe punctul de profilaxie secundară. Pacienții din cadrul studiului urmau tratament cu statine la domiciliu de 4 ori mai rar decât omologii lor din studiile enumerate mai sus. În același timp, nu toți pacienții internați au beneficiat de evaluarea LDL-colesterolului pentru ajustarea ulterioară a tratamentului hipolipemiant, iar la externare, doar la 78,7% li s-a indicat tratament cu statine, foarte puțini fiind și cei care au primit statine în doze de intensitate înaltă (27,9%). Prin urmare, atât profilaxia primară, cât și cea secundară prin administrare de statine necesită îmbunătățire prin creșterea aderenței la recomandările ghidului SEC.

O altă diferență evidentă dintre rezultatele cercetării întreprinse și datele studiilor echivalente este proporția pacienților cu istoric de hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă: HTA – 91,6% în studiul nostru vs 71,4% (7), 69% (18) și 63,0% (4) în registrele europene; insuficiență cardiacă – 60,1% vs 15,9% (18) și 8% respectiv (4). În lipsa unei cauze (explicații) clare pentru aceste discrepanțe putem doar să presupunem că motivul ar fi o hiper-diagnosticare a acestor patologii.

Ne-a atras atenția proporția mare a pacienților cu NSTEMI internați primar în secția de Cardiologie – 40%. Ne-am propus să analizăm diagnosticele la internare și am constatat că mai mult de jumătate dintre acești pacienți au avut alt diagnostic inițial, cel mai des – angină pectorală instabilă. La evaluarea retrospectivă a troponinei înalt sensibile din probele de sânge colectate la internare (păstrate la t°-80) s-a constatat că un număr substanțial de pacienți (82%) care fuseseră diagnosticați cu angină pectorală instabilă au avut nivele crescute de troponină înalt sensibilă, iar aceasta înseamnă că testarea acesteia din start ar fi permis la un număr de pacienți emiterea mai rapidă a diagnosticului de infarct miocardic și, respectiv, aplicarea mai precoce a strategiei corespunzătoare de management curativ.

La capitolul stratificarea riscului am constatat, că niciunul dintre scorurile validate în acest scop n-au fost evaluate la internare. După calcularea și analiza retrospectivă a scorului GRACE, am constatat că doar 67,4% dintre pacienții cu scorul ≥ 140 de puncte au beneficiat de tratament invaziv în primele 24 de ore, așa cum recomandă ghidul SEC (16). Tendința aplicării unui tratament mai puțin agresiv în cazul pacienților cu risc înalt și foarte înalt a fost descrisă și în cadrul altor studii (11). Cu toate acestea, rezultatele mai multor trialuri clinice și meta-analize evidențiază rolul stratificării riscului în procesul decizional și susțin strategia invazivă precoce la pacienții cu risc înalt (22–25).

Este salutar faptul că pacienții diagnosticați cu NSTEMI au avut acces la angiografie coronariană și revascularizare prin PCI într-o proporție mai mare în comparație cu alte țări. La majoritatea pacienților s-au implantat stenturi farmacologice și aproape toți beneficiarii strategiei invazive au fost abordați prin acces radial, considerat un indicator de calitate al centrelor de angioplastie coronariană.

Cu referire la tratamentul indicat la externare, s-a constatat că terapia de profilaxie secundară cu beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a fost

prescrisă într-o proporție mai mare decât în țările cu nivel înalt de dezvoltare. În același timp, rata indicării terapiei antiplachetare rămâne inferioară față de cea raportată de studiul recent al SEC – EORP NSTEMI, sugerând necesitatea creșterii aderenței la această recomandare a ghidului NSTEMI-ACS(18).

Un alt obiectiv al cercetării a fost evaluarea rezultatelor clinice finale. Rata mortalității în spital a fost de 4,2% și rata mortalității la 30 de zile – 6,0%. Ambii indicatori s-au dovedit a fi comparabili cu ratele mortalității raportate de țările cu nivel scăzut de dezvoltare economică (3,6% și respectiv 4,9%) (18). Rata mortalității evaluată la 6 luni de la spitalizare este mai mare decât rata estimată în cadrul studiului FAST-MI (10,2 % vs 6,3%) (20), iar rata mortalității la 12 luni s-a dovedit a fi comparabilă cu cea din registrul SWEDEHEART (12,8 vs 14,8%) (26). Mortalitatea crescută în rândul pacienților NSTEMI studiați ar putea fi explicată într-o oarecare măsură de profilul de risc mai înalt al pacienților, având un scor GRACE mediu de 122,9.

Concluzii

Rata NSTEMI din numărul total de pacienți spitalizați cu IMA la Institutul de Cardiologie și SP Novamed, în perioada 2019-2022 a fost de 21,6%, o proporție mult mai mică decât cea raportată de registrele IMA din alte țări.

1. Cercetarea a elucidat următoarele lacune în managementul NSTEMI din cadrul centrelor de IMA studiate: utilizarea suboptimală a troponinei înalt sensibile în diagnosticul primar al SCA fără elevarea segmentului ST, stratificarea riscului la admitere pentru identificarea beneficiarilor reali ai unei abordări invazive precoce, administrarea tratamentului antiplachetar la externare, cât și indicarea statinelor cu intensitate înaltă pentru o profilaxie secundară eficientă.

2. Rata mortalității intraspitalicești, mortalitatea la 30 de zile și la 6 luni au fost mai înalte decât cifrele raportate de registrele internaționale, în timp ce rata mortalității pe termen lung este mai bună în Republica de Moldova. Mortalitatea crescută a pacienților cu NSTEMI din cadrul cercetării este determinată în mare parte de faptul că în centrele de IMA studiate au fost spitalizați preponderent pacienții cu risc înalt.

Limitările studiului

Este important de menționat faptul că rezultatele studiului au fost influențate și de particularitățile de management al SCA pe durata pandemiei Covid-19. În această perioadă rata spitalizărilor pacienților cu SCA a scăzut semnificativ, a crescut timpul de la adresare până la admitere, iar pacienții spitalizați aveau preponderent risc înalt.

Bibliografie

1. Puymirat E, Simon T, Cayla G, 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):1908–19.

2. Khera S, Kolte D, Aronow WS, et al. Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: Contemporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4). e000995

3. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006 ;151(3):654–60.

4. Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 ;110(6–7):366–78.

5. Annemans L, Danchin N, Van De Werf F, Pocock S, Licour M, Medina J, et al. Prehospital and in-hospital use of healthcare resources in patients surviving acute coronary syndromes: an analysis of the EPICOR registry. *Open Heart*,2016;3(1): e000347.

6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lesard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40–7.

7. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol*. 2011,152(1):70–77.

8. Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, et al. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013 69(4):254–61.

9. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, et al. Clinical research Coronary heart disease STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry) †. *Eur. Heart Journal*, Volume 28, Issue 12, 2007, 1409–1417

10. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002 Aug 15;90(4):358–63.

11. McNamara RL, Chung SC, Jernberg T, Holmes D, Roe M, Timmis A, et al. International comparisons of the management of patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction in the United Kingdom, Sweden, and the United States: The MINAP/NICOR, SWE-

DEHEART/RIKS-HIA, and ACTION Registry-GWTG/ NCDR registries. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):240–7.

12. Bueno H, Rossello X, Pocock S, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, et al. Regional variations in hospital management and post-discharge mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(9):836–44.

13. Rossello X, Medina J, Pocock S, Van De Werf F, Tang Chin C, Danchin N, et al. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction management in 28 countries and use of composite quality indicators for benchmarking Original scientific paper. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* . 2020;9(8):911–22.

14. Rosselló X, Huo Y, Pocock S, de Werf F Van, Chin CT, Danchin N, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol.* 2017;245:27–34.

15. Schiele F, Gale CP, Simon T, Fox KAA, Bueno H, Lettino M, et al. Assessment of Quality Indicators for Acute Myocardial Infarction in the FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* .2017 J;10(6).

16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–367.

17. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, et al. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(2):224–33.

18. Nadarajah R, Ludman P, Laroche C, Appelman Y, Brugaletta S, Budaj A, et al. Presentation, care, and outcomes of patients with NSTEMI according to World Bank country income classification: the ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the European Society of Cardiology. 2023;44:1–12.

19. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, et al. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following Non-ST-elevation myocardial infarction, 2003-2013. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(10):1073–82.

20. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, 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):1908–19.

21. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):574–81.

22. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs Selective Invasive Strategies in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA [Internet].* 2005, ;293(23):2908–17.

23. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol.* 2010 ;55(22):2435–45.

24. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5). CD004815.

25. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-Analysis of Randomized Trials of Long-Term All-Cause Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Managed With Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol.* 2017 Feb 15;119(4):560–4.

26. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J* . 2018 ;39(42):3766–76.

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 microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

CZU: 616-056.52-053.2-07-08

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.10>

SINDROMUL METABOLIC LA COPII: FACTORI DE RISC, PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Svetlana COJOCARI, – doctor în științe medicale,
Nelea MĂTRĂGUNĂ, – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător,
Lilia BICHI-THOREAC, – cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie
Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”

e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Prevalența sindromului metabolic la copii este în creștere, în paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate, acest fapt impune necesitatea unui diagnostic cât mai precoce al factorilor de risc prin utilizarea unor biomarkeri non-invazivi.

Scopul studiului: Estimarea factorilor de risc care contribuie la instalarea sindromului metabolic la copii, precum și a unor particularități de diagnostic și tratament.

Material și metode: Rezultatele sunt obținute din proiectul de cercetare cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cu cifrul 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023, realizat în laboratorului științific de cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova.

În studiu au fost incluși 43 de copii cu vârsta 10-18 ani (lot general al cercetării), cu diagnosticul de sindrom metabolic (SM), estimat în conformitate cu criteriile IDF 2007. Raportul de gen a fost: 24 (55,8%) băieți și 19 (44,2%) fete. Lotul martor la constituit 50 de copii (normotensivi și normoponderali), de vârstă similară (a câte 25 copii (50% în fiecare categorie de vârstă) – 26 (52%) băieți și 24 (48%) fete), fără anamneză heredo-familială agravată pe patologii cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. În funcție de tratamentul primit pe lângă tratamentul nonfarmacologic copiii s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit IECA (inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei), lotul II – inhibitorii lipazei gastrointestinale (orlip), lotul III – ECA și inhibitorii lipazei gastro-intestinale (orlip). Factorii de risc au fost evaluați conform unui chestionar special elaborat. Adipokinele serice (leptina, adiponectina) și TNF- α s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR prin metoda latex-immunoturbidimetrie, iar insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală (*proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020*).

Rezultate: Majoritatea copiilor au fost sedentari, au avut o alimentație defectuoasă, precum și o anamneză heredo-colaterală agravată prin hipertensiune arterială și obezitate. De asemenea, în familiile acestor copii s-au întâlnit mai multe nocivități: stres cronic (părinți divorțați, conflicte cu părinții, colegii de școală, profesorii etc.), precum și expuneri la fumatului pasiv. Nivelul seric al leptinei ($35,4 \pm 2,61$ vs $7,9 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0.001$), PCRhs ($3,0 \pm 0,44$ vs $0,2 \pm 0,01$ mg/l; $p < 0.001$) TNF α ($9,1 \pm 0,43$ vs $3,1 \pm 0,09$ pg/ml; $p < 0.001$) s-a înregistrat mai înalt, iar al adiponectinei ($5,1 \pm 0,38$ vs $11,0 \pm 0,33$ μ g/ml; $p < 0.001$) mai mic la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor. Indiferent de medicația administrată toate formulele de combinație medicamentoasă au contribuit la scăderea gradului de obezitate, valorilor tensionale, nivelului de grăsime în sânge, precum și a valorilor de insulină serică la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației.

Concluzie: Cauzele sindromului metabolic la copii sunt multiple și implică interacțiuni între factorii genetici, de mediu (sedentarism, alimentație hipercalorică), hormonală și metabolici care duc, în final, la apariția condițiilor ce caracterizează acest sindrom. Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia și creșterea serică a valorilor PCRhs și TNF α sugerează că aceste adipokine/citokine contribuie la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri ai SM. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a hipertensiunii arteriale.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, copii, obezitate, hipertensiune arterială, factori de risc.

Summary. Metabolic syndrome in children: risk factors, diagnostic features and treatment.

Introduction: The prevalence of metabolic syndrome in children is increasing, in parallel with the increasing trends of obesity rates and his fact requires the early diagnosis of risk factors through the use of non-invasive biomarkers.

Aim of the study: Estimation of risk factors contributing to the onset of metabolic syndrome in children, as well as some particularities of diagnosis and treatment.

Material and methods: The results are obtained from the research project titled «Evolutionary aspects of the metabolic syndrome in children under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors», with code 20.80009.8007.33, within the State Program 2020-2023, carried out in the scientific laboratory of pediatric cardiology of the IMSP Institute of

Cardiology, Republic of Moldova. The study included 43 children aged 10-18 years (general research group), diagnosed with metabolic syndrome (MS), estimated according to the IDF 2007 criteria. The gender ratio was: 24 (55.8%) boys and 19 (44.2%) girls. The control group consisted of 50 children (normotensive and normoweight), of similar age (25 children each (50% in each age category) - 26 (52%) boys and 24 (48%) girls), without hereditary and family anamnesis aggravated by cardiovascular pathologies, obesity and type II diabetes. Depending on the treatment received in addition to the non-pharmacological treatment, the children were divided into 3 groups: group I received ACE inhibitors (angiotensin converting enzyme inhibitors), group II - gastrointestinal lipase inhibitors (orlip), group III - ACE inhibitors and gastro lipase inhibitors -intestinal (orlip). Risk factors were assessed according to a specially developed questionnaire. Serum adipokines (leptin, adiponectin) and TNF- α were evaluated by the immunoenzymatic ELISA method, hs-CRP by the latex-immunoturbidimetry method, and serum insulin by the immunochemical method with electrochemiluminescence detection (ECLIA). The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee.

Results: Most of the children were sedentary, had poor nutrition, as well as a hereditary history aggravated by hypertension and obesity. Also, in the families of these children, more harms were encountered: chronic stress (divorced parents, conflicts with parents, schoolmates, teachers, etc.), as well as exposure to passive smoking. The serum level of leptin ($35,4\pm 2,61$ vs $7,9\pm 0,23$ ng/ml; $p<0.001$), hs - CRP ($3,0\pm 0,44$ vs $0,2\pm 0,01$ mg/l; $p<0.001$), TNF α ($9,1\pm 0,43$ vs $3,1\pm 0,09$ pg/ml; $p<0.001$) was higher, and adiponectin ($5,1\pm 0,38$ vs $11,0\pm 0,33$ μ g/ml; $p<0.001$) lower in children with metabolic syndrome, compared to the control group. Regardless of the medication administered, all drug combination formulas contributed to the decrease in the degree of obesity, blood pressure values, blood fat levels, as well as serum insulin values in the interval of 3 months after the initiation of the medication.

Conclusion: The causes of metabolic syndrome in children are multiple and involve interactions between genetic, environmental (sedentary, high-calorie diet), hormonal and metabolic factors that ultimately lead to the appearance of the conditions that characterize this syndrome. Hypoadiponectinemia, hyperleptinemia, and increased serum PCRhs and TNF α values suggested that these adipokines/cytokines contribute to subclinical inflammation in children with MS and may also serve as biomarkers of MS. In combination with a low-calorie diet, regular exercise, and behavioral changes, treatment with gastrointestinal lipase inhibitors may help reduce the degree of obesity and hypertension, respectively.

Key words: metabolic syndrome, children, obesity, hypertension, risk factors.

Резюме. Метаболический синдром у детей: факторы риска, особенности диагностики и лечения.

Введение: Высокая распространённость метаболического синдрома у детей параллельно с нарастающими тенденциями ожирения, требует своевременной диагностики факторов риска, а также применение неинвазивных биомаркеров.

Цель исследования: определение факторов риска, способствующих возникновению метаболического синдрома у детей, а также некоторых особенностей диагностики и лечения.

Материал и методы: Исследование детей с метаболическим синдромом было выполнено при помощи государственной программы 2020-2023, в рамках проекта под названием: „Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы, с шифром 20.80009.8007.33, реализованного в научной лаборатории детской кардиологии Институт Кардиологии, Республики Молдова. В исследование были включены 43 ребенка в возрасте 10-18 лет (общая исследовательская группа) с диагнозом метаболический синдром (МС), оцененным по критериям IDF 2007, соотношение мальчики/девочки составило: 24 (55,8%) к 19 (44,2%). Контрольная группа составила 50 детей с нормальным артериальным давлением и весом, аналогичного возраста (по 25 детей - 50% в каждой возрастной категории) – 26 (52%) мальчиков и 24 (48%) девочек), без отягощенного семейного анамнеза, сердечно-сосудистой патологией, ожирением и диабетом II типа. В зависимости от лечения, получаемого дополнительно к немедикаментозному лечению, дети были разделены на 3 группы: I группа получала ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), II группа – ингибиторы желудочно-кишечной липазы (орлип), III группа – ингибиторы АПФ и ингибиторы желудочно-кишечной липазы (орлип). Факторы риска были установлены с помощью специально разработанной анкеты. Сывороточные адипокины (лептин, адипонектин) и ФНО- α были определены иммуноферментным методом, ЦРБ - методом латекс-иммунотурбидиметрии, уровень сывороточного инсулина - при помощи иммунохимического метода с электрохемилюминесцентным детектированием (ECLIA). Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике.

Результаты. Большинство исследованных детей имели отягощенный семейный анамнез артериальной гипертензией и ожирением, вели малоподвижный образ жизни и нерационально питались. Также, исследованные дети были подвержены хроническому стрессу (разведенные родители, конфликты с родителями, одноклассниками, учителями и др.) и пассивному курению. Уровень сывороточного лептина ($35,4\pm 2,61$ vs $7,9\pm 0,23$ нг/мл; $p<0.001$) ФНО- α ($9,1\pm 0,43$ vs $3,1\pm 0,09$ пг/мл; $p<0.001$) и hs CRP ($3,0\pm 0,44$ vs $0,2\pm 0,01$ мг/л; $p<0.001$) был выше, а адипонектина ($5,1\pm 0,38$ vs $11,0\pm 0,33$ мкг/мл; $p<0.001$) ниже у детей с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой. Все лекарственные формы комбинированных препаратов способствовали снижению степени ожирения, показателей артериального давления, липидного уровня, а также показателей сывороточного инсулина, в интервале 3 мес. после начала лечения.

Выводы. Причины метаболического синдрома у детей многочисленны и включают взаимодействие генетических, поведенческих (малоподвижный образ жизни, высококалорийное питание), гормональных и метаболических факторов, которые приводят к возникновению состояния, характеризующих данный синдром. Гипоадипонектинемия, гиперлептинемия и повышенные значения сывороточного ФНО- α и СРБ способствуют развитию субклинического воспаления у детей с МС, а также могут служить в качестве биомаркеров данного синдрома. В сочетании с низкокалорийной диетой, регулярными физическими нагрузками, поведенческими изменениями а также лечением ингибиторами желудочно-кишечной липазы, способствовали снижению степени ожирения и соответственно артериальной гипертензии.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, ожирение, артериальная гипертензия, факторы риска.

Introducere

Epidemia obezității, consemnată la nivel mondial în ultimele decenii, se face responsabilă pentru creșterea prevalenței sindromului metabolic și a hipertensiunii arteriale esențiale la copil, precum și pentru scăderea pragului vârstei de debut al acestor patologii [1]. Într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, iar 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) [2]. Studiile din ultimii ani au constatat că celula adiposă secretă mai multe substanțe bioactive numite adipokine, care intervin ca o verigă intermediară între obezitate, hipertensiune arterială și sindrom metabolic. Însă, în pofida cercetărilor efectuate, rolul acestora ca factor predictiv în tulburările cardiovasculare și metabolice la copii rămâne controversat [3, 13-16, 26, 27, 31-34]. Pe lângă obezitate, fumatul activ și pasiv, stresul cronic, sedentarismul, alimentația nesănătoasă, consumul de alcool - se regăsesc tot mai frecvent printre deprinderile dăunătoare ale copilului. Și unele evenimente din perioada precoce a dezvoltării copilului pot repercuta asupra sănătății cardiovasculare și metabolice la maturitate. Acești factori acționând sinergic majorează riscul de realizare a hipertensiunii arteriale, însă la copii sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra legătura de cauzalitate, iar ipoteza imprimării metabolice (programării fetale) a hipertensiunii arteriale, obezității și sindromului metabolic are nevoie de mai multe cercetări pentru a putea fi sprijinită [4, 11, 22-24, 28, 29].

Prin urmare, sindromul metabolic, numit și „*ucigașul tăcut*” impune ca fiecare componentă a acestuia să fie identificată cât mai precoce, iar scopul tratamentului constă în reducerea obezității, gestionarea complicațiilor metabolice, a rezistenței la insulină și, de asemenea, managementul hipertensiunii arteriale. Terapia dietetică și creșterea activităților fizice sunt pietrele de temelie ale managementului sindromului metabolic. Însă, prin utilizarea metodelor de tratament tradiționale doar 10% din pacienții diagnosticați cu obezitate pot obține o scădere a masei ponderale. Eficacitatea înaltă în combaterea obezității se poate obține prin combina-

rea tratamentului nonfarmacologic cu cel farmacologic. Tratamentul combinat facilitează scăderea masei corporale, care ulterior se va solda cu reducerea valorilor tensionale precum și v-a micșora din tratamentul cu preparate antihipertensive. Însă, intervențiile farmacologice la copii sunt destul de limitate, unele grevate de efecte adverse, unicul medicament indicat pentru tratamentul obezității la copii de către *Food and Drug Administration (FDA)*, constituie inhibitorul lipazei gastrointestinale – orlistat [5-7, 17-21, 35].

Pornind de la aceste argumente și conștientizând că sănătatea copilului o prefigurează pe cea a adultului, am inițiat o cercetare din cadrul Programului de Stat 2020-2023, care a avut unul din obiective: ***Estimarea factorilor de risc care contribuie la instalarea SM la copii, precum și a unor particularități de diagnostic și tratament.***

Material și metode de cercetare

Rezultatele prezentate sunt obținute din proiectul de cercetare cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cu cifrul 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023, realizat în laboratorului științific de cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova. În studiu au fost incluși 43 de copii cu diagnosticul de sindrom metabolic, estimat în conformitate cu criteriile IDF 2007, cu vârsta 10-18 ani (vârsta medie=13,6 \pm 0,37 ani). Raportul de gen a fost următorul: 24 (55,8%) băieți și 19 (44,2%) fete. Lotul martor la constituit 50 de copii (normotensivi și normoponderali), de vârstă similară (a câte 25 copii (50% în fiecare categorie de vârstă) – 26 (52%) băieți și 24 (48%) fete), fără anamneză heredo-familială agravată pe patologii cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. În funcție de tratamentul indicat pe lângă tratamentul nonfarmacologic copiii s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit IECA, lotul II – inhibitorii lipazei gastrointestinale, lotul III – ECA și inhibitorii lipazei gastro-intestinale.

Factorii de risc au fost evaluați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus date anamnestică, ancheta alimentară, ancheta activităților fizice, evaluarea climatului psihologic la domiciliu/instituție de învățământ, a nocivităților familiale și cele ale copilului,

a factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață. Dintre componentele sindromului metabolic în 62,8% (n=27) s-a diagnosticat hipertensiunea arterială. Valori majorate ale trigliceridelor serice au prezentat 27 (62,8%) din copii, hipo-HDL colesterolemie - 35 (81,4%) din copii, iar o glicemie a jeun modificată au avut 16 (37,2%) din copii (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de componentele sindromului metabolic prezentate (IDF, 2007)

Criteriile SM (IDF, 2007)		N	%
Trigliceride (mmol/l)	≥1,7	27	62,8
HDL – C (mmol/l)	10-16 ani <1,03	35	81,4
	≥16 ani <1,03 la băieți <1,29 la fetițe		
TAS (mmHg)	≥130	27	62,8
Glicemia a jeun (mmol/l)	≥5,6	16	37,2

S-au adresat cu valori majorate ale tensiunii arteriale - 16(37,2%) copii, 8 (18,6%) copii au fost diagnosticați ca fiind hipertensivi în timpul adresării pentru alte patologii, iar 3 (7%) copii - în timpul unui control profilactic. Cât privește durata valorilor majorate ale tensiunii arteriale am constatat următoarele: 7 (16,3%) copii au prezentat valori majorate ale tensiunii arteriale < 3 luni; 2 (4,7%) copii - 3-6 luni; 10 (23,3%) copii - 6 luni-1 an; 3 copii (7%) - 1-3 ani; un copil (2,3%) - 3-6 ani, iar 4(9,3%) copii au avut valori majorate ale tensiunii arteriale > 6 ani.

Printre acuzele prezentate de copiii hipertensivi a predominat în 22 (51,2%) din cazuri - cefaleea occipitală, 4 (9,3%) din cazuri - cefaleea fronto-temporo-parietală, 22 (51,2%) cazuri - vertije, 24 (54,8%) cazuri - cardialgii, 17 (39,5%) cazuri - epistaxis, 15 (34,9%) cazuri - amețeli, 5 (11,6%) cazuri - grețuri, într-un caz (2,3%) - vomă, 2 (4,7) cazuri - lipotimii, 3 (7%) cazuri - slăbiciune generală.

Adipokinele serice (leptina, adiponectina) și TNF- α s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR prin metoda latex-imunoturbidimetrie, iar insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul în scris de la părinții copiilor pentru participarea la studiu (*proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020*).

Rezultate obținute:

Factorii de risc contribuabili în instalarea sindromului metabolic la copii

a) Factorul genetic

Deoarece rădăcinile bolilor cardiometabolice pot fi regăsite în familie, am studiat antecedentele morbide

heredo-familiale prin boli cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. O anamneză heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială în generația I de rudenie au prezentat 9 (20,9%) copii; generația II de rudenie - 12 (17,9%) copii, iar în familie a 8 (18,6%) copii s-a constatat prezența hipertensiunii arteriale în ambele generații de rudenie. O anamneză heredocolaterală agravată prin infarct miocardic acut generația I de rudenie, s-a constata la 2 (4,7) din copii și generația II de rudenie - 9 (20,9%) copii. Accidentul vascular cerebral s-a înregistrat la un copil (2,3%) la rudele de generația I și la 7 (16,3%) copii - generația II de rudenie. O anamneza heredocolaterală agravată prin diabet zaharat în generația I de rudenie s-a constatat la 3 (7%) copii, generația II - la 9 (20,9%) copii. Cât privește anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate, numai în familiile a 11(25,6%) din copii s-a constatat o anamneză neagravată, deoarece la 20 (46,5%) copii o anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate s-a constatat la rudele de generația I, la 3(7%) din copii la rudele de generația II, iar la 9 (20,9%) copii - la ambele generații de rudenie (Tabelul 2).

Tabelul 2

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de antecedentele morbide heredo-familiale

		N	%
IMA	absent	32	74,4
	rude gr. I	2	4,7
	rude gr. II	9	20,9
HTA	absentă	14	32,6
	rude de gr. I	9	20,9
	rude de gr. II	12	27,9
	rude de gr. I și II	8	18,6
AVC	absent	35	81,4
	rude de gr. I	1	2,3
	rude de gr. II	7	16,3
DZ tip II	absent	31	72,1
	rude de gr. I	3	7
	rude de gr. II	9	20,9
Obezitate	absentă	11	25,6
	rude de gr. I	20	46,5
	rude de gr. II	3	7
	rude de gr. I și II	9	20,9

Nota: IMA - infarct miocardic acut, HTA - hipertensiune arterială, AVC accident vascular cerebral, DZ tip II - diabet zaharat tip II.

b) Factorii de risc prenatali și postnatali din I an de viață

Analizând evoluția sarcinii am constatat în 24 (55,8%) din cazuri prezența toxicozei în sarcină, în 23 (53,5%) - prezența anemiei pe parcursul sarcinii, în 6(14%) cazuri a fost prezentă hipertensiunea arterială cu debut până la sarcină, iar într-un caz (2,3%)

hipertensiunea arterială a debutat pe perioada sarcinii. De asemenea, 18 (41,9%) din persoane au avut iminență de avort, 10 (23,3%) din persoane au fost expuse pasiv fumului de țigări. Erori în alimentație pe perioada sarcinii s-au documentat în 38 (88,4%) din cazuri. Diabet zaharat cu debut până la sarcină au prezentat 3 (7%) persoane, diabet gestațional – 4 (9,3%) persoane (Figura 1, Tabelul 3).

Cât privește evoluția nașterii am constatat următoarele: la termen s-au născut 23 (53,5%) copii, prematur - 12 (27,9%) copii, iar născuți din sarcină suprapurtată au fost 8 (18,6%) copii. Nașterea în majoritatea cazurilor a fost fiziologică (n=35; 81,4%), numai 8 (18,6%) din copii s-au născut prin operație cezariană. Problemele de travaliului în timpul naș-

terii, cum ar fi naștere accelerată au prezentat 13 (30,2%) persoane, insuficiența forțelor de contracții s-a constatat în 9 (20,9%) cazuri. Circularea cordonului ombilical în jurul gâtului s-a constatat la 16 (37,2%) copii. Traumați în timpul travaliului au fost 9 (20,9%) copii. Astfel că, un copil (2,3%) a fost apreciat cu 6 puncte după scara Apgar la naștere, 16 (37,2%) copii cu 7 puncte, iar 26 (60,5%) copii cu 8 puncte. Masa la naștere a variat între 2000 și 48000 grame (masa medie=3086,7±110,02 grame). Majoritatea copiilor 26 (60,5%) au fost normotrofi în primul an de viață; 3 (7%) copii au prezentat hipotrofii de gradul I, iar 14 (32,6) copii au fost paratrofi. Au suportat rahitism 19 (44,2%) din copii, însă, numai 5 (11,6%) copii au administrat vitamina D tot anul, 16 (37,2%) din co-

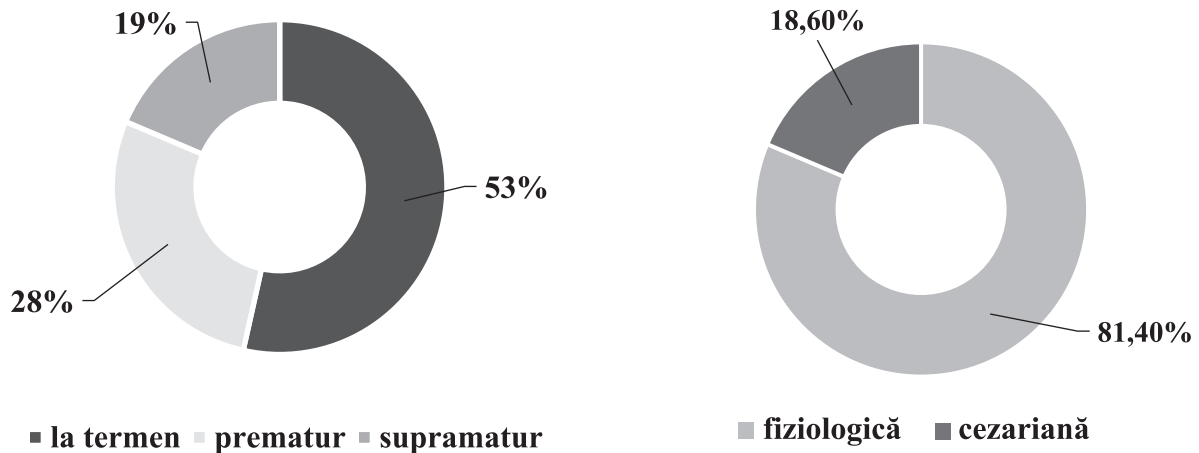


Figura 1. Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de evoluția nașterii.

Tabelul 3.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii		N	%
Diverse probleme în travaliu	absente	21	48,8
	naștere accelerată	13	30,2
	insuficiența forțelor de contracție	9	20,9
Circularea cordonului ombilical în jurul gâtului	nu	27	62,8
	da	16	37,2
Trauma natală	nu	34	79,1
	da	9	20,9

Tabelul 4

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

Variabile estimate		N	%
Dezvoltarea fizică	normotrof	26	60,5
	hipotrofie gr.I	3	7
	paratrof	14	32,6
Durata alimentației naturale	<3 luni	17	39,5
	3-6 luni	12	27,9
	6-12 luni	11	25,6
	>12 luni	3	7

Tabelul 5

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de factori de risc comportamentali

Stresul cronic		N	%
Climatul psihologic în familie	favorabil	25	58,1
	nefavorabil	18	41,9
Climatul psihologic în școală	favorabil	23	53,5
	nefavorabil	20	46,5
Abuz de alcool în familie	nu	34	79,1
	da (un părinte)	8	18,6
	alt membru al familiei, care locuiește cu copilul	1	2,3

Fumatul		N	%
Fumat pasiv (fumatul în familie)	nimeni	15	34,9
	mama	5	11,6
	tata	13	30,2
	mama și tata	10	23,3
Fumat activ	nu	36	83,7
	a încercat	7	16,3
De la ce vârstă a încercat copilul a fuma ?	13 ani	1	2,3
	14 ani	1	2,3
	15 ani	3	7,0
	16 ani	2	4,7

Tabelul 6

Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de gradul de sedentarism

Ancheta activității fizice	Răspuns	Numărul absolut	Ponderea (%)
Gimnastica matinală	nu	26	60,5
	da	17	39,5
Activități fizice în timpul liber	activ*	-	-
	moderat activ**	13	30,2
	moderat sedentar***	13	30,2
	sedentar****	17	39,5

Notă:

Activ* - frecvență secții sportive, în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

Moderat activ** - sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

Moderat sedentar*** - mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

Sedentar**** - mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

pii - doar în perioada rece a anului, la 19 (44,2%) din copii părinții nu cunosc dacă au administrat-o, iar părinții a 3 (7%) copii au afirmat că nu au administrat-o niciodată.

Cât privește durata alimentației naturale, 17 (39,5%) copii au primit o alimentație naturală < 3 luni; 12 (27,9%) din copii au fost alimentați natural 3-6 luni; 11 (25,6%) copii - 6 - 12 luni, iar 3 (7%) din copii au fost alimentați natural > de 12 luni. Din copiii care au fost alimentați artificial, 22 (51,2%) - au primit amestecuri adaptate, iar ceilalți copii au primit diferite formule (amestecuri neadaptate, lapte de vaci etc.) (Tabelul 4)

c) Nocivitățile familiale și ale copilului

Analizând nocivitățile familiare am constatat un climat psihologic nefavorabil în familiile a 18 (41,9%) copii și un climat psihologic nefavorabil la școală la 20 (46,5%) copii. Deși, este o estimare subiectivă, totuși, s-a recunoscut că se face abuz de alcool în familiile a 9 (20,9%) copii. Sunt expuși fumatului pasiv 28 (65,1%) copii, deoarece se fumează în mediul familial al acestor copii. În familiile a 5 (11,6%) copii - fumează mama, în familiile a 13 (30,2%) copii - fumează tata, iar în familiile a 10 (23,3%) copii fumează ambii părinți și numai 15 (34,9%) copii nu sunt expuși fumatului pasiv la domiciliu. Cât privește fumatul activ - 7 (16,3%) din copii au recunoscut că

au încercat cel puțin o dată în viață să fumeze. Vârsta la care copiii au încercat să fumeze este următoarea: 13 ani - 1 (2,3%) copil; 14 ani - 1 (2,3%) copil; 15 ani - 3 (7%) copii; 16 ani- 2 (4,7%) copii (Tabelul 5).

Se practică gimnastica matinală, însă neregulat, numai de către 17 (39,5%) copii. Majoritatea copiilor preferă un mod sedentar (n=17; 39,5%) și moderat-sedentar (n=13; 30,2%), deoarece petrec timpul liber moderat activ numai 13 (30,2%) din copii (Tabelul 6).

Servesc micul dejun în familie cu regularitate numai 6 (14%) copii, deseori - 33 (76,7%) copii, iar 4 (9,3%) din copii practică foarte rar această obișnuință. Se consumă cel mai des la micul dejun tartine (n=15; 34,9%) sau chifle (n=11; 25,6%) și numai de către 7 (16,3%) copii se preferă la micul dejun terci. Se consumă produse în timpul urmării TV sau jocului la calculator cu regularitate de către 24 (55,8%) copii, iar 19 (44,2%) copii au afirmat că rar practică această obișnuință. Se consumă produse mai mult în a doua jumătate a zilei de către majoritatea copiilor incluși în cercetare (n=42; 97,7%). De asemenea, se consumă produse cu < 2 ore înainte de somn ca regulă de către 24 (55,85) din copii, rar au această obișnuință 18(41,9%) copii și numai un singur copil (2,3%) a afirmat că niciodată nu consumă alimente înainte de somn. În majoritatea familiilor se consumă mâncare moderat-sărată (n=22, 51,2%), sau sărată (n=20; 46,5%) și numai într-o singură familie (n=2; 2,3%) se consumă puțină sare. Se preferă grăsimile vegetale în 25 (58,1%) din familii și animaliere în 18 (41,9%) din familii (Tabelul 7).

Dacă să analizăm alimentele consumate în familie, în funcție de piramida alimentară, atunci putem constata următoarele: consumă dulciuri 1-2 ori pe săptămână - 11 (25,6%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 23 (53,5%) copii; 5 (11,6%) copii le consumă zilnic și numai 4 (9,3%) copii au afirmat că le consumă doar ocazional. De asemenea, se consumă mezeluri de 1-2 ori pe săptămână de către 13 (30,2%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 27 (62,8%) copii; consumă mezeluri zilnic - 2 (4,7%) copii și numai într-o familie (2,3%) se consumă doar ocazional. Cartofi prăjiți se preferă de 1-2 ori pe săptămână de către 33 (76,7%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 8 (18,6%) copii; ocazional le consumă doar 2 (4,7%) copii. Se consumă de 1-2 ori pe săptămână și produse de patiserie (n=30, 69,8%). Băuturile carbogazoase se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 19 (44,2%) copii, 3-4 ori pe săptămână - 19 (44,2%) copii și doar 5 (11,6%) copii le consumă doar ocazional. Și produsele de tip fast-food sunt preferatele copiilor incluși în cercetare: 30 (69,8 %) din copii le consumă cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână, 11 (25,6%) copii - 1-2 ori pe săptămână, iar un copil (2,3%) le consumă zilnic și doar un copil (2,3%) le întrebuințează doar ocazional. În schimb laptele și derivatele din lapte se consumă ocazional de către 23 (53,5%) copii; 1-2 ori pe săptămână - de către 18 (41,9%) copii; 3-4 ori pe săptămână - 2 (4,7%) copii. Consumă carne slabă de 1-2 ori pe săptămână - 37 (86%) din copii, 5 (11,6%) copii o consumă doar ocazional, iar un copil (2,3%) o întrebuințează de 3-4

Tabelul 7

Cultura alimentară a familiei

		N	%
Micul dejun	foarte rar	4	9,3
	deseori	33	76,7
	cu regularitate	6	14
Produse consumate cel mai des la micul dejun	dulciuri	3	7
	terci	7	16,3
	tartine	15	34,9
	chifle	11	25,6
	meniu complex	7	16,3
Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator	nu	-	-
	rar	19	44,2
	cu regularitate	24	55,8
Se consumă produse cu < 2 ore înainte de culcare	niciodată	1	2,3
	rar	18	41,9
	ca regulă	24	55,8
Consumul de sare	puțin sărat	1	2,3
	moderat sărat	22	51,2
	sărat	20	46,5
Consumul de grăsime	se preferă grăsimi vegetale	25	58,1
	se preferă grăsimi animaliere	18	41,9

ori pe săptămână. Peștele se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 34 (79,1%) din copii; 9 (20,9%) - copii îl consumă doar ocazional. Ouăle se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 29 (67,4%) copii, ocazional de către 10 (23,3%) copii, iar 4 (9,3%) copii le consumă frecvent (de 3-4 ori pe săptămână). Nucile, alunele, semințele se consumă ocazional de către 23 (53,5%) copii, 1-2 ori pe săptămână de către 20 (46,5%) copii. Legumele se întrebunțează de 1-2 ori pe săptămână de către 21 (48,8%) copii, iar ocazional - de 10 (23,3%) copii, 9 (20,9%) din copii le consumă de 3-4 ori pe săptămână și doar 3 (7%) din copii le-au inclus în rațiunea zilnic. Cerealele, de asemenea, se consumă de 1-2 ori pe săptămână (n=23; 53,5%) sau ocazional (n=11; 25,6%) (Tabelul 8).

Determinarea dereglărilor metabolice, aprecierea rolului unor adipokine, markeri proinflamatori în realizarea sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi

Cât privește parametrii metabolismului lipidic, nivelul colesterolului total nu a depășit normativele pentru vârsta copiilor incluși în cercetare, însă valorile HDL-C s-au înregistrat mai mici la copii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($0,9 \pm 0,04$ vs $1,8 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$), iar valorile LDL-C mai mari ($2,9 \pm 0,14$ vs $1,7 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,001$). Trigliceridele serice, de asemenea, s-au obținut mai înalte la copii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($1,8 \pm 0,12$ vs $1,0 \pm 0,04$; $p < 0,001$) (Tabelul 9).

Tabelul 8

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de consumul alimentelor din piramida alimentară

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Lapte și derivate din lapte	ocazional	23	53,5
	1-2 ori pe săptămână	18	41,9
	3-4 ori pe săptămână	2	4,7
Carne slabă	ocazional	5	11,6
	1-2 ori pe săptămână	37	86
	3-4 ori pe săptămână	1	2,3
Pește	ocazional	9	20,9
	1-2 ori pe săptămână	34	79,1
Ouă	ocazional	10	23,3
	1-2 ori pe săptămână	29	67,4
	3-4 ori pe săptămână	4	9,3
Nuci, alune, semințe	ocazional	23	53,5
	1-2 ori pe săptămână	20	46,5
Legume, fructe	ocazional	10	23,3
	1-2 ori pe săptămână	21	48,8
	3-4 ori pe săptămână	9	20,9
	consum zilnic	3	7
Cereale	ocazional	11	25,6
	1-2 ori pe săptămână	23	53,5
	3-4 ori pe săptămână	9	20,9

Tabelul 9

Caracteristica parametrilor profilului lipidic

	Lotul de cercetare N=43 sindrom metabolic		Lotul de control N=50 normotensivi, normoponderali		p
	M	m	M	m	
C-T (mmol/l)	4,33	0,159	4,48	0,048	<0.001
LDL- C (mmol/l)	2,90	0,138	1,73	0,043	<0.001
HDL-C (mmol/l)	0,92	0,039	1,82	0,021	<0.001
TG (mmol/l)	0,97	0,039	1,83	0,124	<0.001

Deși media glicemiei a jeun la copiii cu sindrom metabolic ($5,4 \pm 0,11$ vs $4,4 \pm 0,09$ mmol/l) nu a depășit valoarea de referință (5,6 mmol/l după IDF), totuși aceasta a fost mai mare la copiii cu sindrom metabolic față de copiii lotului martor. De asemenea, 15 (62,5%) copii au avut o glicemie a jeun $\geq 5,6$ mmol/l. Insulina serică ($23,57 \pm 1,96$ vs $14,77 \pm 1,03$ μ U/mL) s-a înregistrat mai mare la copiii cu sindrom metabolic față de lotul martor (Figura 2).

Leptina s-a înregistrat mai mare, semnificativ statistic, la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($35,35 \pm 2,61$ vs $7,93 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$), iar adiponectina de valori mai mici, de asemenea, semnificativ statistic la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor ($5,08 \pm 0,38$ vs $10,95 \pm 0,33$ μ g/ml; $p < 0,001$). Cât privește markerii proinflamatorii

- PCRhs ($2,97 \pm 0,442$ vs $0,23 \pm 0,013$ mg/l; $p < 0,001$), TNF α ($9,12 \pm 0,431$ vs $3,12 \pm 0,098$ pg/ml; $p < 0,001$) - s-au înregistrat mai înalte în lotul copiilor diagnosticați cu SM față de lotul martor (Figura 3).

Impactului tratamentului administrat asupra gradului de obezitate, valorilor tensionale și dereglărilor metabolice

În funcție de tratamentul administrat, pe lângă tratamentul nonfarmacologic, copiii au fost divizați în 3 loturi: lotul I au primit IECA, lotul II – inhibitorii lipazei gastrointestinale (orlip), iar lotul III – ECA și inhibitorii lipazei gastro-intestinale (orlip). La intervalul de 3 luni de medicație în toate loturile de cercetare s-a obținut micșorarea IMC, valorilor tensionale, a parametrilor metabolismului lipidic (cu excepția valorilor HDL-C), glucidic (glicemia a jeun, insuli-

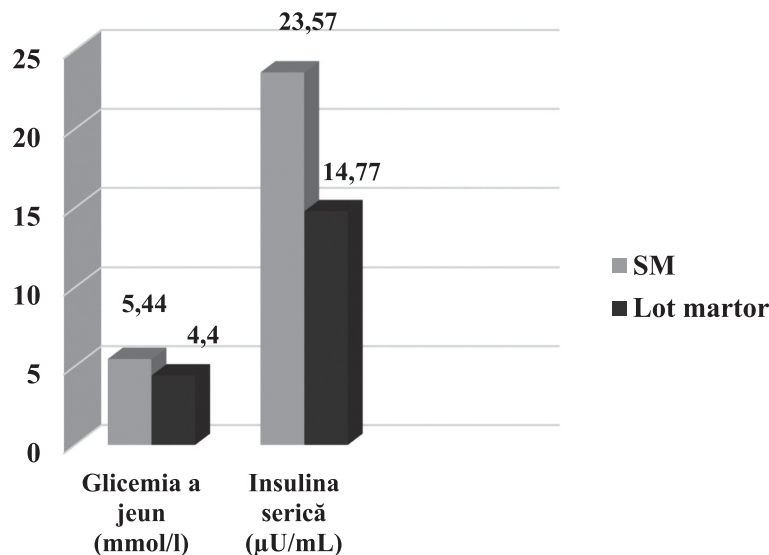


Figura 2. Caracteristica parametrilor profilului glucidic

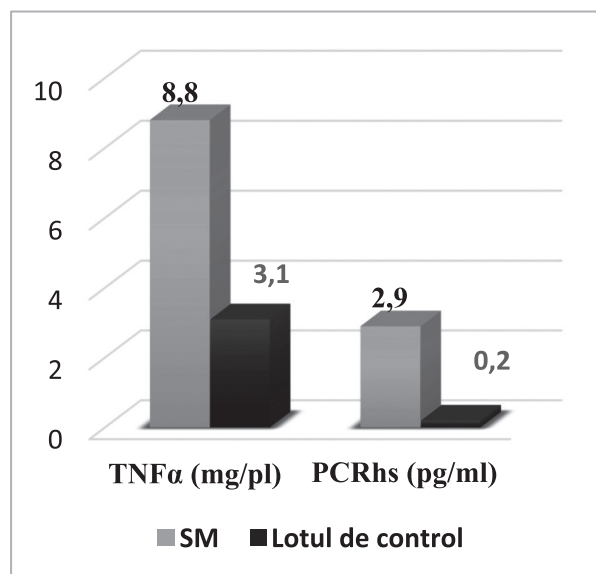
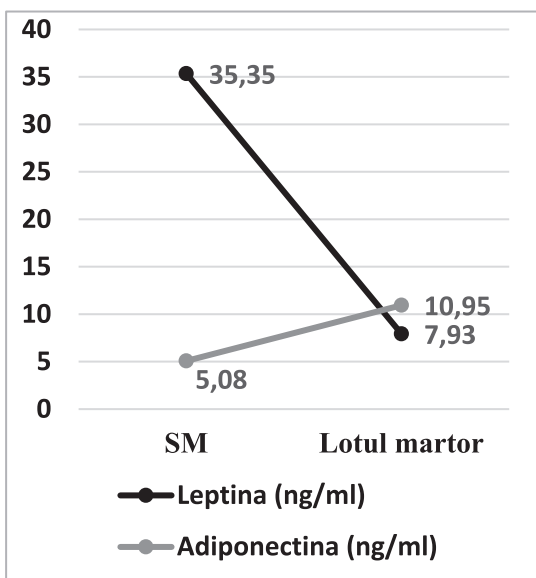


Figura 3. Cracteristica comparativă în funcție de valorile serice ale leptinei, adiponectinei, TNF α și PCR hs

na serică), a valorilor serice ale leptinei, markerilor proinflamatorii (TNF α , PCR hs) și creșterea valorilor serice ale HDL-C și a adiponectinei, însă cele mai importante diminuări ale valorilor tensionale s-au înregistrat în lotul III al cercetării, față de lotul I (M=-6,2; m=4,34 versus M=-2,5; m=4,64), iar ale IMC în lotul III al cercetării, față de lotul II (M=-4,5; m=2,08 versus M=-3,2; m=1,33).

La analiza în dinamică a parametrilor metabolismului glucidic sub tratamentul administrat, am constatat o diminuare mai importantă a glicemiei bazale la copiii lotului III al cercetării, față de copiii lotului II (M=-0,7; m=0,34 vs M=-0,3; m=0,42). Tendințe similare am constatat și pentru insulina serică (M=-11,0; m=7,09 vs M=-3,1; m=3,24). Când privește parametrii metabolismului lipidic am obținut următoarele: valorile LDL-C și trigliceridelor serice nu au suferit schimbări importante vis a vis de formulele medicamentoase administrate, însă valorile HDL-C au crescut de cca 2,5 ori mai mult la copiii lotului II al cercetării, față de copiii lotului III al cercetării (M=+0,3; m=0,14 vs M=+0,1; m=0,04). Valorile serice ale leptinei în dinamică la intervalul de 3 luni de medicație au diminuat în toate loturile de cercetare, însă mai important, la copiii lotului III al cercetării, față de copiii lotului II (M=-8,8; m=6,53 vs M=-4,2; m=4,41). Tendințe similare s-au constatat și pentru markerii proinflamatorii: TNF α (M=-1,33; m=0,847 vs M=-2,70; m=1,432) și PCR hs (M=-0,67; m=0,650 vs M=-0,19; m=0,337), însă adiponectina a crescut mai important la copiii lotului II al cercetării față de lotul III (M=+1,0; m=1,07 vs M=+0,26; m=0,90).

Discuții

Prevalența sindromului metabolic la copii este în creștere, în paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate. Diferitele definiții ale acestui sindrom au împiedicat dezvoltarea unui consens pentru criteriile de diagnostic la populația pediatrică. Copiii cu sindrom metabolic au un risc crescut de sindrom metabolic la vârsta de adult și, eventual, un risc crescut de diabet zaharat tip 2 și boli cardiovasculare. Astfel, a devenit crucial să se înțeleagă mai bine fiziopatologia, factorii de risc și identificarea strategiilor de gestionare a sindromului metabolic în copilărie [1, 2].

Sindromul metabolic al copilului este atribuit relației cu diabetul zaharat gestațional și greutatea mare la naștere (*ipoteza lui Barker*). *Ipoteza „fenotipului econom și originile fetale ale bolilor adulte”* sunt alte ipoteze, care descriu factorii antenatali și perinatali, precum și impactul greutății la naștere asupra caracteristicilor sindromului metabolic la sugari. De asemenea, durata alimentației naturale este invers proporțională cu dezvoltarea obezității mai târziu în viață [8].

OMS recomandă ca durata alimentației naturale să fie > de 6 luni. Într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, dintre care 545 (28,2%) supraponderali sau obezi, un istoric de alăptare exclusivă maternă timp de 6 luni a fost prezentă în 68,1% [2]. În cercetarea noastră diabet zaharat cu debut până la sarcină au prezentat 3 (7%) persoane, diabet gestațional – 4 (9,3%) persoane, iar 8 (18,6%) copii au fost născuți macrosomi. O alimentație naturală cu o durată < 3 luni au avut 17 (39,5%) copii, iar 12 (27,9%) copii au fost alimentați natural 3-6 luni.

Nașterea prematură și creșterea postnatală sunt factori de risc independenți la fel de importanți pentru viitoarele boli cardiometabolice [11]. Cu toate acestea, contribuția independentă a retardului creșterii intrauterine față de creșterea postnatală este încă neclară. Întârzierea creșterii intrauterine poate crește riscul de acumulare a grăsimii abdominale și totală, care poate fi asociată cu markeri de rezistență la insulină [12]. Alternativ, indiferent de greutatea la naștere sau de nașterea prematură, creșterea rapidă în greutate în copilărie a fost asociată în unele studii cu sensibilitatea redusă la insulină și cu acumularea viscerală a grăsimii la copil și la adulții tineri [13, 14]. În cercetarea noastră născuți prematur au fost 12 (27,9%), iar paratrofi în primul an de viață au fost -14 (32,6%).

Există și factori ereditari responsabili de dezvoltarea sindromului metabolic. Într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, un istoric de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate și hipertensiune arterială în familie a fost prezent în 42,7% [2]. Copiii cu cel puțin un părinte cu sindrom metabolic au șanse de a dezvolta obezitate și rezistență la insulină semnificativ mai frecvent decât controlul. De asemenea, riscul obezității este mai mare decât dublu dacă un părinte este obez [8]. Alte studii evidențiază faptul că mamele supraponderale sau obeze au un risc crescut de la 1,07 până la 2 ori mai mare de a avea un copil supraponderal sau obez [9, 10]. În cercetarea noastră numai în familiile a 11 (25,6%) din copii s-a constatat o anamneză neagravată prin obezitate, deoarece în majoritatea familiilor s-a înregistrat un anamnezic agravat prin obezitate la rudele de generația I (n=20; 46,5%), II (n=3; 7%) sau ambele generații de rudenie (n=9; 20,9%). Tendințe similare s-au constatat și pentru hipertensiunea arterială: o anamneză heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială în generația I de rudenie au prezentat 9 (20,9%) copii; generația II de rudenie - 12 (17,9%) copii, iar în familie a 8 (18,6%) copii s-a constatat prezența hipertensiunii arteriale în ambele generații de rudenie.

Factorii stilului de viață precum lipsa activității fizice, consumul de alimente grase, preferința pentru

carbohidrații simpli și mai puține legume sunt factori la fel de importanți ca și factorii ereditari și prenatali în dezvoltarea sindromului metabolic la copii [8]. În plus, orele prelungite de vizionare a televizorului/calculatorului scad timpul alocat activității fizice, favorizând în același timp consumul pasiv de alimente nesănătoase și băuturi îndulcite [15]. Analizând obiceiurile alimentare ale copilului noi am constatat că, servesc micul dejun în familie cu regularitate numai 6 (14%) copii, însă se consumă cel mai des la micul dejun tartine (n=15; 34,9%) sau chifle (n=11; 25,6%), se consumă produse în timpul urmării TV sau jocului la calculator cu regularitate de către 24 (55,8%) copii, totodată, se consumă produse mai mult în a doua jumătate a zilei decât în prima de către majoritatea copiilor incluși în cercetare (n=42; 97,7%).

De asemenea, în prezent, copiii sunt mai sedentari datorită disponibilității de telefoane mobile, computere și jocuri video. Într-o cercetare s-a constatat că cca 61,5% dintre copii nu au participat la activități fizice organizate în afara orelor de școală, în nici-o zi a săptămânii [16]. Noi am constatat că practică gimnastică matinală, însă neregulată, numai 17 (39,5%) copii, majoritatea copiilor însă preferă un mod sedentar (n=17; 39,5%) sau moderat-sedentar (n=13; 30,2%). Activitatea fizică crește metabolismul substratului mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuază rezistența la insulină, provoacă biogeneză mitocondrială în ficat și mușchi [17]. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scăderea rezistenței la insulină la copii [18]. Este util în îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea concentrației HDL-C și scăderea atât a concentrațiilor LDL-C, cât și a trigliceridelor [19]. De asemenea, exercițiile fizice pot duce 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) [20]. Pe măsură ce nivelul de activitate crește, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [21].

Expunerea la fumatul pasiv, acum o problemă globală gravă, a fost raportată a fi un alt factor modificabil important, pe lângă dieta nesănătoasă, stilul de viață sedentar și somnul insuficient, asociat cu obezitate și tulburări cardiometabolice [22, 23]. În studiul *Global Burden of Disease* s-a constatat că 55,9% dintre adolescenți au fost expuși la fum pasiv în 68 de țări cu venituri mici și medii [24]. În China, cea mai mare țară producătoare și consumatoare de tutun din lume, aproximativ 182 de milioane de copii sunt expuși la fum zilnic, conform datelor din Proiectul internațional de evaluare a politicii de control al tu-

tunului din China (*ITC Project*) [25]. În cercetarea noastră sunt expuși zilnic fumatului pasiv 28 (65,1%) copii, deoarece se fumează în mediul familial al acestor copii, iar 7 (16,3%) din copii au recunoscut că au încercat cel puțin o dată în viață să fumeze.

În ultimul deceniu, țesutul adipos este considerat un organ endocrin dinamic, care eliberează o serie de molecule numite adipokine, care sunt implicate în cheltuielile de energie, răspunsul inflamator și homeostaza cardiometabolică [26]. O ipoteză este că asocierea expunerii pasive la fum cu riscul cardiometabolic poate fi mediată prin adipozitate, în special prin efectele adverse asupra funcției endocrine a țesutului adipos [27]. Până în prezent, deși cu date limitate, studiile observaționale au furnizat dovezi pentru o asociere între expunerea pasivă la fum și sinteza disregulatorie a adipokinelor, deoarece două adipokine legate de inflamație, leptină și adiponectină, sunt modificate cu expunerea pasivă la fum [28]. În studiul „*The Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome (BCAMS) Study*” expunerea pasivă la fumul parenteral a fost asociată cu modificarea nivelurilor de adipokine, care ar putea media dezvoltarea sindromului metabolic în viața timpurie. Expunerea pasivă la fumul parenteral a fost raportată la cca două treimi dintre copii și a fost asociată în mod independent cu creșteri de 39,2% în nivelele de leptină și scăderi de 4,6% în nivelele de adiponectină, plus riscuri pentru obezitatea centrală (OR 1,59; 95% IC 1,33-1,90), hipertensiune arterială (1,22; 95% IC 1,02-1,46) și sindrom metabolic (1,43; 95% IC 1,11-1,85) [29]. Alte studii însă au constatat că adipocitokinele mediază tulburări metabolice asociate obezității, independent de alți factori de risc. Leptina este prima adipocitokină identificată. Ea constituie 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 [30]. Persoanele obeze nu numai că tind să aibă concentrații plasmatiche crescute de leptină, dar sunt și rezistente la leptină, negând efectele benefice ale leptinei. Unele studii au constatat o asociere pozitivă între masa de grăsime și concentrația de leptină la copii. Mai mult, leptina este asociată pozitiv și 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 realizare a sindromului metabolic cresc cu 3%, ceea ce sugerează un rol important pentru leptină ca marker al riscului de boli cardiovasculare și metabolice [31].

Adiponectina este o altă adipocitokină secretată în principal de adipocit și este de fapt scăzută în plasmă după o creștere a masei de țesut adipos. Adiponectina are mai multe funcții, inclusiv efecte antiinflamatorii și anti-aterogene, precum și în sensibilizarea la insulină și reglarea lipidelor [30]. Studiile au constatat că concentrația de adiponectină în plasmă este invers corelată cu IMC, CA, concentrația de insulină a jeun și rezistența la insulină și este cu 25% mai mare la fetițele supraponderale sănătoase, comparativ cu cele cu sindrom metabolic [32]. Un alt studiu realizat la care au participat 5.088 de adolescenți a constatat că o scădere a concentrației de adiponectină a fost asociată cu un risc crescut de sindrom metabolic, independent de vârstă, IMC, CA și colesterolul total [33].

Starea proinflamatoare la copiii cu sindrom metabolic poate fi recunoscută clinic prin creșteri variabile ale proteinei C-reactive (PCRhs), care este frecvent prezentă la persoanele cu sindrom metabolic. Țesutul adipos în exces la copiii obezi eliberează citokine inflamatorii care duc la starea proinflamatorie [8]. Concentrațiile ridicate ale PCR la subiecți obezi ar putea fi explicate prin expresia citokinei IL-6 în țesutul adipos și eliberarea acesteia în circulație. IL-6 este o citokină proinflamatorie, care stimulează producerea de PCR în ficat. Mai mult, TNF- α și IL-6, secretate de celulele adipoase, sinteza hepatică de PCR au fost asociate cu obezitate și alți factori de risc cardiovasculari [34]. În cercetarea noastră s-a înregistrat un nivel seric mai înalt al leptinei, markerilor proinflamatorii (PCRhs, TNF α), iar al adiponectinei mai mic la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor, ceea ce sugerează că aceste adipokine/citokine pot contribui la dezvoltarea unei inflamații subclinice la copiii cu sindrom metabolic și totodată pot servi drept biomarkeri de diagnostic al sindromului metabolic la copii.

Prin urmare depistarea factorilor de risc cardiometabolici (hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat) trebuie efectuată la toți copiii cu obezitate, pentru a se interveni cât mai precoce. Grupul de experți NHLBI recomandă screeningul profilului lipidic pentru toți copiii ≥ 2 ani cu IMC \geq la 85th [38]. *American Diabetes Association* recomandă screeningul pentru diabetul de tip 2 la tineri cu exces de greutate / obezitate și care au cel puțin 2 factori de risc suplimentari [39].

Modificarea regimului alimentar și a stilului de viață constituie o piatră de temelie a managementului obezității. Efectul pozitiv al pierderii în greutate asupra îmbunătățirii factorilor de risc cardiometabolici a fost demonstrat în mai multe studii randomizate controlate. Într-o cercetare, o scădere în greutate de ~ 1 kg/m² a IMC cu un regim intens de modificare a comportamentului, a redus glucoza peste 2 ore la 42% din tineri, față de 7% după standardul de îngrijire [36].

O altă meta-analiză 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 [37]. Cât privește tratamentul medicamentos al obezității, Ghidul de practică clinică al Societății Endocrine (*Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*) din 2017 recomandă farmacoterapia pentru copii după ce un program de modificare intensă a stilului de viață nu a reușit să limiteze creșterea în greutate sau să amelioreze comorbiditățile. În plus, modificarea stilului de viață, trebuie continuată în paralel cu farmacoterapia [5]. Orlistat, un inhibitor al lipazei, este singurul medicament pentru pierderea în greutate aprobat de FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru copii cu vârsta peste 12 ani care sunt supraponderali / obezi. În unele cercetări orlistatul a fost asociat cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale, dar efectul său cumulativ asupra reducerii bolii cardiometabolice rămâne de elucidat. Totodată, în ciuda beneficiilor medicației, modificarea stilului de viață trebuie susținută pe parcursul tratamentului [7].

Deși la moment este prematur de a se face niște concluzii certe din cauza numărului mic de copii incluși în cercetare, noi am constatat că în combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA pot contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a valorilor tensionale.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza abordările clinice pentru prevenirea, screeningul și tratamentul farmacologic al problemelor de greutate pediatrică.

Concluzii

1. Majoritatea copiilor cu sindrom metabolic au fost sedentari, expuși stresului cronic și fumatului pasiv, au avut o alimentație defectuoasă, precum și o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate și hipertensiune arterială.

2. Nivelul seric mai înalt al leptinei, markerilor proinflamatorii (PCRhs, TNF α), dar mai mic al adiponectinei la copiii cu sindrom metabolic, față de lotul martor, sugerează că aceste adipokine/citokine pot contribui la dezvoltarea unei inflamații subclinice la copiii cu sindrom metabolic și, totodată, pot servi drept biomarkeri de diagnostic al acestuia.

3. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a valorilor tensionale.

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*. *Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230
2. 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.
3. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. *Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention*. *Surg Clin North Am*. 2016;96:681-701.
4. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. *Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association*. *Circulation*. 2016;134:e262-79.
5. 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.
6. 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.
7. Yu CC, Li AM, Chan KO, et al. *Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomized trial*. *Journal of pediatrics and child health*. 2013; 49(11):969–975.
8. Prateek Kumar Panda. *Metabolic syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview*. *Pediatric Oncall Journal*. 2019; 16(3): 67-72.
9. Gebremedhin S. *Prevalence and differentials of overweight and obesity in preschool children in SubSaharan Africa*. *BMJ Open*. 2015;5:e009005.
10. Tchoubi S, Sobngwi-Tambekou J, Noubiap JJN, Asangbeh SL, Nkoum BA, Sobngwi E. *Prevalence and risk factors of overweight and obesity among children aged 6–59 months in Cameroon: 20 a multistage, stratified cluster sampling Nationwide survey*. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143215.
11. Stephanie T. Chung, Anthony U. Onuzuruike, Sheela N. Magge. *Cardiometabolic risk in obese children*. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1):166–183.
12. Mathai S, Derraik JG, Cutfield WS, et al. *Increased adiposity in adults born preterm and their children*. *PLoS One*. 2013; 8(11):e81840.
13. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. *Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(6):2079–2083.
14. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. *Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):925–928.
15. Simeon-Pierre Choukem, Joel Noutakdie Tochie, Aurelie T. Sibetcheu, Jobert Richie Nansseu, Julian P. Hamilton-Shield. *Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review*. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2020; 2020:6.
16. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. *Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome*. *Pediatrics*. 2012;129:557-570.
17. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. *Metabolic effects of exercise*. *Front Horm Res*. 2016;47:44–57.
18. Elena Fornari and Claudio Maffei. *Treatment of metabolic syndrome in children*. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:702.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Raghuvver G., White D.A., Hayman L.L., et al. *Cardiovascular consequences of childhood secondhand tobacco smoke exposure: prevailing evidence, burden, and racial and socioeconomic disparities: a scientific statement from the American heart association*. *Circulation*. 2016;134(16):e336-e359.
23. Larqué E., Labayen I., Flodmark C.-E., et al. *From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity*. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(8):456-478.
24. Xi B., Liang Y., Liu Y., et al., *Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12-15 years: data from 68 low-income and middle-income countries*. *The Lancet Global Health*. 2016;4(11):e795-e805
25. World Health Organization Western Pacific Region and University of Waterloo, ITC Project, Smoke-free Policies in China: Evidence of Effectiveness and Implications for Action, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, 2015.
26. Lau W.B., Ohashi K., Wang Y., et al. *Role of adipokines in cardiovascular disease*. *Circ J*. 2017;81(7):920-928.
27. Scheja L., Heeren J. *The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease*. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(9), 507–524.
28. Nagel G., Arnold F.J., Wilhelm M., et al. *Environmental tobacco smoke and cardiometabolic risk in young children: results from a survey in south-west Germany*. *Eur. Heart J*. 2009;15:1885–1893.
29. Yu Li, Dongmei Wang, Yuhan Wang, Yanglu Zhao, Lanwen Han, Ling Zhong, Qian Zhang, John R. Speakman, Ming Li, Shan Gao. *Impact of parental smoking on adipokine profiles and cardiometabolic risk factors in chinese children*. *Atherosclerosis*, 2020;301; 23–29

30. Victoria Higgins, Khosrow Adeli. *Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment*. eJIFCC2017Vol28No1pp025-042.
31. 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
32. 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.
33. 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.
34. Hanane Ghomari-Boukhatem, Assia Bouchouicha, Khedidja Mekki, Karima Chenni, Mohamed Belhadj, Malika Bouchenak. *Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents*. Arch Med Sci. 2017; 13(1): 46–52.
35. Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea. *Particularitățile sindromului metabolic la copii*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2022, nr. 1(72), pp. 155-163. ISSN 1857-0011
36. Savoye M, Caprio S, Dziura J, et al. *Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial*. Diabetes care. 2014; 37(2):317–324.
37. 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.
38. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. *Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report*. Pediatrics. 2011;128(Suppl 5):S213–256.
39. American Diabetes A. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes care. 2017;40(Suppl 1):S11–S24.

CZU: 616.132.2-089-005.1-085.22

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.11>

EVENIMENTE DE SÂNGERARE APĂRUTE LA PACIENȚII CE ADMINISTREAZĂ DUBLA TERAPIE ANTIPLACHETARĂ (ASPIRINĂ + INHIBITOR P2Y₁₂ – CLOPIDOGREL)

^{1,2}Marta DOGOT – cercetător științific,^{1,2}Andrei GRIB – asist. univ.,¹Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. univ.,²Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., prof. univ.¹IMSP Institutul de Cardiologie² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”*e-mail: dogotmarta2@gmail.com*

Rezumat.

La pacienții cu boală coronariană, intervențiile coronariene percutanate (PCI) reprezintă piatra de temelie a tratamentului pentru cei care prezintă un sindrom coronarian acut (SCA); PCI a fost, de asemenea, adoptată în mare măsură la pacienții cu sindroame coronariene cronice. Farmacoterapia adjuvantă, în special terapia antitrombotică, este cheia pentru reducerea complicațiilor trombotice locale și a evenimentelor ischemice sistemice, la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate, dar este inevitabil asociată cu apariția evenimentelor de sângerare. Prasugrel și ticagrelor sunt preferate față de clopidogrel la pacienții cu SCA în absența contraindicațiilor. În pofida acestui fapt, clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat. În acest articol au fost studiate evenimentele de sângerare apărute pe parcursul a 6-12 luni de terapie dublă antiplachetară (aspirină + inhibitorul P2Y₁₂ - clopidogrel) la pacienții care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI, factorii care au favorizat apariția acestora și utilizarea scorului de predicție.

Cuvinte cheie: intervenție coronariană percutană, dubla terapie antiplachetară, evenimente de sângerare.

Summary. Bleeding events occurring in patients administering double antiplatelet therapy (aspirin + P2Y₁₂ inhibitor – clopidogrel)

In patients with coronary artery disease, percutaneous coronary interventions (PCI) are the mainstay of treatment for those presenting with acute coronary syndrome (ACS); PCI has also been widely adopted in patients with chronic coronary syndromes. Adjuvant pharmacotherapy, especially antithrombotic therapy, is the key to reducing local thrombotic complications and systemic ischemic events among patients undergoing percutaneous coronary interventions, but is inevitably associated with the occurrence of bleeding events. Prasugrel and ticagrelor are preferred over clopidogrel in patients with ACS in the absence of contraindications. Despite this, clopidogrel remains the most widely used. In this article, the bleeding events that occurred during 6-12 months of dual antiplatelet therapy (aspirin + P2Y₁₂ inhibitor - clopidogrel) in patients who underwent myocardial revascularization by PCI, the factors that favored their occurrence and the use of the prediction score were studied.

Key words: percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy, bleeding events.

Резюме. Кровотечения у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + ингибитор P2Y₁₂ – клопидогрел).

У пациентов с ишемической болезнью сердца чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются краеугольным камнем лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентов с хроническим коронарным синдромом. Адьювантная фармакотерапия, особенно антитромботическая терапия, является ключом к снижению местных тромботических осложнений и системных ишемических событий у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, но неизбежно связана с возникновением кровотечений. Прасугрел и тикагрелор предпочтительнее клопидогрела у пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний. Несмотря на это, клопидогрел остается наиболее широко используемым. В данной статье мы изучили кровотечения, возникающие в течение 6-12 мес двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + ингибитор P2Y₁₂ - клопидогрел) у пациентов, перенесших реvascularизацию миокарда методом ЧКВ, и прогностические факторы, благоприятствующие их возникновению.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия, кровотечения.

Introducere

Boala coronariană ischemică (BCI) este un proces patologic caracterizat prin acumularea obstructivă sau non-obstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Boala poate avea perioade lungi, stabile de evoluție dar de asemenea poate deveni instabilă în orice moment, prin ruptura sau erodarea plăcii producându-se un eveniment aterotrombotic acut. În orice caz, boala este cronică, progresivă, cu potențial sever, chiar și în perioadele clinice aparent silențioase. Natura dinamică al procesului BCI presupune prezentări clinice variate, care pot fi clasificate fie ca sindroame coronariene acute (SCA) sau sindroame coronariene cronice (SCC) [1], [2].

Revascularizarea miocardică joacă un rol central în managementul sindroamelor coronariene pe lângă tratamentul medicamentos. Obiectivele revascularizării sunt ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină pectorală și/sau îmbunătățirea prognosticului [3].

Baza tratamentului medical al pacienților coronarieni după sindromul coronarian acut și/sau intervenția coronariană percutană, o reprezintă dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor P2Y₁₂ plachetari pentru adenosin 5'-difosfat (ADP) pentru a preveni evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE), cum ar fi decesul, tromboza de stent, infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral [4].

Deși ghidurile de practică clinică recomandă utilizarea inhibitorilor P2Y₁₂ mai potenți (prasugrelul, ticagrelorul) față de clopidogrel pentru a reduce evenimentele ischemice după SCA [5], [6], clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat și cel mai frecvent prescris inhibitor P2Y₁₂, datorită costului mai redus, modalității de utilizare și a eficacității mai bune în comparație cu aspirina în monoterapie demonstrată în 35 studii clinice randomizate, inclusiv 225 000 pacienți [5], [6], [7].

Este bine cunoscut că există un nivel ridicat de variabilitate interindividuală în ceea ce privește răspunsul antiplachetar la clopidogrel. De remarcă, există un subgrup de pacienți cu hiperrăspuns la clopidogrel, care pot prezenta un risc crescut de complicații hemoragice [8].

Până în prezent, au fost elaborate mai multe scoruri clinice și validate în populații mari de pacienți cu boală coronariană și recomandate de ghiduri pentru a evalua riscul de sângerare și a individualiza tipul și durata terapiei antitrombotice după PCI [9].

Instrumentele de evaluare a duratei DAPT include scorul PRECISE-DAPT (*Predicting Bleeding Complications in Patients Subgoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*). Acesta

a fost dezvoltat pentru a prezice riscul de sângerare la pacienții tratați cu DAPT după PCI și include 5 parametri: vârsta, numărul leucocitelor, nivelul hemoglobinei, clearance-ul creatininei și antecedente de sângerare spontană. Un scor ridicat PRECISE-DAPT de ≥ 25 puncte înseamnă un risc ridicat de sângerare și un beneficiu potențial din durata scurtă a DAPT [10].

Tratamentul antiplachetar individualizat la pacienții cu SCA sau supuși PCI rămâne o provocare în practica clinică.

Se necesită identificarea pacienții cu risc crescut de sângerare, astfel clinicienii să obțină eficacitatea și siguranța individuală a pacienților cu DAPT.

Scopul cercetării

Studierea frecvențelor evenimentele de sângerare apărute pe parcursul a 6-12 luni de terapie dublă antiplachetară (aspirină + inhibitorul P2Y₁₂ - clopidogrel) la pacienții care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI cu implantare de stent farmacologic (DES), factorii care au favorizat apariția acestora și folosirea scorului PRECISE-DAPT de predicție a hemoragiilor.

Materiale și metode

În acest studiu au fost incluși 187 pacienți colecționați din SCM "Sfânta Treime" și IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada anilor 2018 – 2021, cu diagnosticul de angină pectorală angină stabilă (AS) clasă funcțională (CF) II-IV, angină instabilă (AI), infarct miocardic acut cu sau fără supradenivelare de segment ST, demonstrat prin simptome clinice, modificări electrocardiografice (ECG) caracteristice, ecocardiografice (EcoCG) și prin efectuarea markerilor biochimici, conform ghidurilor europene și protocoalelor naționale și care au necesitat administrarea dublei terapii antiplachetare (aspirină 75-100 mg + clopidogrel 75 mg pe zi, administrată după o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel și 300 mg aspirină după suportarea SCA sau după revascularizare miocardică prin PCI cu implantare de DES. Acest studiu a fost revizuit și aprobat de către Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemțanu”.

Criterii de includere:

1. Pacienți care au necesitat administrarea terapiei antiplachetare (aspirină + inhibitor P2Y₁₂-clopidogrelul) pentru SCA cu/fără PCI cu implantare de DES sau după revascularizare miocardică prin PCI pentru SCC.
2. Consimțământ informat acordat.

Criterii de excludere:

1. Pacienții care administrează tratament cu anti-coagulante;
2. Antecedente de trombocitopenie semnificativă clinic sau persistentă;

3. Pacienți cu sângerare activă sau cu creșterea semnificativă a riscului de hemoragie, cum ar fi insuficiența hepatică severă, ulcerul peptic prezent, retinopatia diabetică proliferativă, antecedentele de sângerare sistemică severă, sângerarea gastrointestinală, macrohematuria, hemoragia intraoculară, accidentul hemoragic sau sângerarea intracraniană) sau coagulopatie;

4. Insuficiență renală care necesită dializă; clirensul creatininei $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;

5. Factorii medicali, geografici sau sociali care ar face imposibilă participarea la studiu, cum ar fi incapacitatea de a furniza consimțământul informat în scris și de a înțelege sensul complet al consimțământului informat sau refuzul pacientului de a participa la studiu;

Inițial, la **etapa I** a avut loc anchetarea pacientului, examenul clinic, colectarea datelor paraclinice, instrumentale, calcularea scorului PRECISE-DAPT. Scorul PRECISE-DAPT a fost calculat online <http://www.precisedaptscore.com> cu indicarea riscului minor de hemoragii (scorul PRECISE-DAPT <25 puncte) sau riscului major de hemoragii (scorul PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte).

La etapa a II s-au apreciat evenimentele de sângerare la pacienții care administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) pe o perioadă de 6-12 luni, cu prelucrarea statistică a datelor, obținerea rezultatelor și efectuarea concluziilor.

Prelucrarea statistică a materialului

A fost efectuată prelucrarea statistică computerizată a datelor obținute. Eșantionul de cercetare (baza de date) a fost prelucrat prin intermediul programelor MS EXCEL și SPSS-26 în conformitate cu legitățile statistice.

Rezultate

Majoritatea pacienților incluși în cercetare au fost bărbați – 147 de cazuri, ceea ce constituie 76,8% (95% IC: 72,3, 84,0), iar numărul femeilor a fost veridic ($p < 0.0001$) mai mic – 40 (21,4%, 95% IC: 16,0, 27,7). Vârsta medie a fost $61,3 \pm 9,5$ ani, fără predilecție pe genuri (*Tabelul 1*). Locuitorii mediului urban au predominat comparativ cu cei ai mediului rural ($p < 0.001$), constituind: 118 (63,1%, 95% IC: 56,0- 69,8) versus 69 (36,9%, 95% IC: 30,2, 44,0), respectiv.

Pentru a determina durata terapiei DAPT s-a calculat riscul de sângerare cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT. Conform acestui scor s-a determinat că la 149 (79,7%) pacienți s-a estimat un scor minor, în 21 cazuri (11,3%) s-a estimat un risc moderat de apariție a evenimentelor de sângerare, iar în 17 (9,0%) – s-a obținut un scor major (≥ 25 puncte). Pacienții care au acumulat un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte au

administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni de la PCI pentru SCA și 3 luni după PCI pentru SCC. Tratatamentul dublu antiplachetar pentru o perioadă de 12 luni post-PCI pentru SCA și 6 luni post-PCI pentru SCC s-a administrat la pacienții care au acumulat un scor PRECISE-DAPT <25 p.

Evenimente hemoragice s-au detectat la 17 (9,09%) pacienți, printre acestea au fost detectate doar sângerări minore de tip: epistaxis frecvent și sângerări urologice.

După analiza multivariabilă, factorii asociați cu apariția evenimentelor clinice de sângerare după revascularizare miocardică prin intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și administrare de 12 luni a dublei terapii antiplachetare cu aspirină și clopidogrel au fost: vârsta, valorile hemoglobinei și un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte ($p < 0.001$). Printre factorii anamnestici și clinici, precum infarctul miocardic vechi, istoricul de accident vascular cerebral, istoricul de revascularizare miocardică prin PCI, bypassul aortocoronarian, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, SCA, angină pectorală stabilă, insuficiență cardiacă II-IV NYHA nu au fost asociate semnificativ cu apariția evenimentelor de sângerare (*Tabelul 2*).

Discuții

Incidența sângerărilor raportate în registrul ADAPT-DES a fost de 6,2% la momentul median de 300 de zile după externare [11].

Se estimează că aproape două treimi din episoadele de sângerare apar din tractul gastro-intestinal cu frecvența de 1,2-2,4% la pacienții supuși intervențiilor coronariene [12].

În studiul nostru evenimente hemoragice am detectat la 17 (9,09%) pacienți. Evenimente hemoragice s-au detectat la 17 (9,09%) pacienți, printre acestea au fost detectate doar sângerări minore de tip: epistaxis frecvent și sângerări urologice.

Watanabe H. a sugerat creșterea sângerării la pacienții cu risc ridicat (Scorul PRECISE-DAPT ≥ 25) și durată de 12 luni asociat cu punctul final cardiovascular secundar major la 1,96% cu DAPT la o lună și 2,51% cazuri cu DAPT la 12 luni. Punctul final secundar major de sângerare a avut loc la 0,41% cu DAPT la 1 lună și 1,54% cazuri cu DAPT la 12 luni [13].

Comparând rata de evenimente hemoragice detectate la 17 (9,09%) pe o perioadă de 6-12 luni de DAPT, pacienți din studiul nostru cu datele din studiul anterior publicat (DOGOT Marta; VATAMAN Eleonora; GRIB Andrei; CAPROȘ Natalia. "Provocări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană" în *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 2020, nr. 1(65),

Tabelul 1

Distribuția pacienților după gen și mediu de viață

		Număr de pacienți	%	95,0% IC
Genul	Bărbați	147	78.6	72.3-84.0
	Femei	40	21.4	16.0-27.7
Mediul de viață	Urban	118	63.1	56.0-69.8
	Rural	69	36.9	30.2-44.0

Tabelul 2

Caracteristicile demografice, anamnestice și clinice ale pacienților care au administrat DAPT post-PCI

	Apariția evenimentelor de sângerare pe perioada DAPT (n=17)	Fără evenimente de sângerare pe perioada DAPT (n=170)	P
<i>Vârsta medie</i>	69.7	62.4	<0.001
<i>Infarct miocardic vechi</i>	31.3%	27.2%	0>0.5
<i>Acidentul vascular cerebral în antecedente</i>	13.6%	9.06%	0>0.5
<i>Diabet zaharat</i>	43.3%	39.4%	0>0.5
<i>HTA</i>	84.1%	82.5%	0>0.5
<i>PCI în antecedente</i>	20.6%	21.3%	0>0.5
<i>BCR moderat-severă</i>	17.6%	13.4%	0>0.5
<i>Bypass aortocoronarian în antecedente</i>	13.2%	11.6%	0>0.5
<i>Tabagism curent</i>	13.5%	17.2%	0>0.5
<i>IMC</i>	34.6%	32.8%	0>0.5
<i>Colesterol total</i>	68.3%	71.2%	0>0.5
<i>Anemie</i>	16.1%	8.2%	<0.001
<i>FE VS</i>			
<i>SCA cu supradenivelare de ST</i>	12.5%	13.7%	0>0.5
<i>SCA fără supradenivelare de ST</i>	32.7%	28.3%	0>0.5
<i>Angină stabilă</i>	13.4%	15.6%	0>0.5
<i>Insuficiență cardiacă II-IV NYHA</i>	78.7%	74.2%	0>0.5
<i>Scor PRECISE-DAPT ≥25p</i>	78.3%	41.2%	<0.001

Notă: HTA –hipertensiunea arterială, IMC – indicele masei corporale, FE VS- fracția de ejeție a ventriculului stâng, SCA – sindrom coronarian acut, PRECISE-DAPT - scorul Predicting Bleeding Complications in Patients Subgoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy.

p.239-242 ISSN 1857-0011), unde s-au evaluat evenimentele hemoragice pe o perioadă de 6 luni DAPT la pacienții din același lot cu un rezultat de 7,14% cazuri de evenimente de sângerare, determinăm o tendință a creșterii a sângerărilor, ceea ce denotă creșterea riscului de sângerare cu prelungirea duratei de DAPT.

Factorii recunoscuți care contribuie la creșterea riscului de sângerare includ: vârsta înaintată >75 de ani, anemia, antecedentele anterioare de sângerare, insuficiența cardiacă, boala arterială periferică, hipertensiunea arterială, insuficiența renală anormală sau funcție hepatică și accident vascular cerebral anterior. Alți factori care contribuie includ: utilizarea cronică de steroizi, fumatul, abuzul de alcool, anemia și

malignitatea [14], o parte din ei au fost exprimați și la pacienții din studiul nostru.

Intensitatea și durata DAPT ar trebui ajustate pentru a reduce riscul de complicații ischemice, minimizând în același timp riscul de sângerare. Strategiile dezvoltate pentru a atenua riscul de sângerare includ scurtarea duratei DAPT, monoterapie cu inhibitor P2Y12 și de-escaladare. O abordare mai complexă, care include scoruri de predicție a riscului ischemic și de sângerare, caracteristicile procedurale și instrumentele pentru a ajuta la evaluarea răspunsului la medicamente, reprezintă cea mai importantă abordare pentru o selecție personalizată de agenți antitrombotici la pacienții care au fost supuși revascularizării prin PCI [15].

Concluzie

Durată de 12 luni a DAPT se poate asocia cu creșterea sângerării la pacienții cu risc ridicat (scor PRECISE-DAPT ≥ 25). Scorul de risc PRECISE-DAPT este un instrument important, ce servește la identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare pentru o terapie adaptată în practica clinică de rutină. Factorii care au contribuit la creșterea riscului de sângerare au inclus: vârsta, prezența anemiei, scorul PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte. Pacienții din cercetarea noastră, fiind tratați cu clopidogrel în cadrul dublei terapii antiagregante, au prezentat doar hemoragii minore, cele majore nu au fost determinate în nici unul din cazuri. Însă nu trebuie de uitat faptul că un număr considerabil de pacienți producând efecte inhibitoare plachetare inadecvate când sunt tratați cu clopidogrel, prezintă un risc crescut de evenimente trombotice post-PCI. Astfel este necesară o strategie de tratament personalizată pentru a obține cel mai bun echilibru între riscul de sângerare și cel ischemic.

Bibliografie

1. Knuuti J. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 2020;41,407477;
2. Knuuti J. 2019 Ghidul SEC pentru diagnosticul și managementul sindromelor coronariene cronice. *Romanian Journal of Cardiology*, 2020;30(3);
3. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 2019;40, 87–165;
4. Collet J-Ph. 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, 12891367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575;
5. Yusuf S. et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *N Engl J Med*, 2001 Aug 16;345(7):494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746;
6. Mehta SR. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358: 527-33;
7. Chen ZM. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005 Nov 5;366(9497):1607-21;
8. Scott SA. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther.*, 2011;90:328–32;
9. Pelliccia F. et al. Risk Scores of Bleeding Complications in Patients on Dual Antiplatelet Therapy: How to Optimize Identification of Patients at Risk of Bleeding after Percutaneous Coronary Intervention. *J. Clin. Med.*, 2022; 11:3574. <https://doi.org/10.3390/jcm11133574>
10. Costa F. et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 2017;389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5. PMID: 28290994;
11. Genereux P. et al. Incidence, predictors and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1036–1045;
12. Yeh RW .et al., DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual anti-platelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2016;315:1735–1749;
13. Watanabe H. al al. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019 Jun 25;321(24):2414-2427. doi: 10.1001/jama.2019.8145. PMID: 31237644; PMCID: PMC6593641;
14. Mehran R. et al. Cessation of dual anti-platelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013;382:1714–1722;
15. Angiolillo D. et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 2022; 17:e 1371-e1396. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00904.

CZU: [616.12-008.331.1+616-052.56]-07-053.2
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.12>

ASPECTE ALE PARAMETRILOR HEMODINAMICI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII CU EXCES PONDERAL ȘI ISTORIC DE BOLI CARDIOVASCULARE

Lilia BICHI-THOREAC – cercetător științific
Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr.hab. în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: lilia110976@rambler.ru

Rezumat.

Hipertensiunea arterială, în contextul excesului ponderal, reprezintă o importantă problemă de sănătate, iar cercetările în domeniu dovedesc importanța istoricului familial agravat pentru apariția, evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale, precum și sugerează faptul că, HTA crește prevalența modificărilor structurale cardiace.

Scopul studiului: evaluarea parametrilor hemodinamici, modificărilor electrocardiografice și ecocardiografice la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare.

Material și metode: studiul a inclus 75 de pacienți hipertensivi, cu vârsta medie de 14,7 ani, supraponderali și obezi, fiind divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară: lotul I-35 de copii HTA, hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-; lotul II-40 de copii HTA, supraponderali și obezi, IFA+ la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani. Pentru aprecierea parametrilor hemodinamici toți copiii au fost examinați utilizând ECG, EcoCG și MATA/24 ore.

Rezultate. Prin metoda electrocardiografică, cu semnificație statistică s-au determinat semne de hiperfuncție a miocardului VS la 21 (52,5%) pacienți din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și doar la 9 (25,7%) din lotul celor HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p < 0.05$). Hipertrofia miocardului VS s-a constatat în 5 (12,5%) cazuri din lotul copiilor lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și în 4 (11,4%) cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0.05$). Parametri ecocardiografici nu au semnalat diferențe statistice semnificative, totuși valorile DTS ($30,029 \pm 0,973$ mm), DTD ($47,600 \pm 0,803$ mm), SIV ($9,629 \pm 0,232$ mm), PPVS ($10,390 \pm 0,800$ mm) au fost mai majorate în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA-, iar parametrii protocolați la MATA/24 ore, deasemenea au fost mai majorați la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($p > 0.05$).

Concluzii: hipertensiunea arterială și obezitatea joacă un rol important în instalarea modificărilor morfofuncționale ale cordului, iar istoricul familial agravat prin boli cardiovasculare este un factor predictiv în evoluția HVS. Hipertrofia ventriculară stângă electrocardiografică, a fost evidențiată în 12,5% cazuri din lotul copiilor lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 11,4% cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0.05$), iar parametri ecocardiografici al comparativului stâng al inimii au fost mai majorați la copiii cu istoric familial agravat.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, obezitate, copii, hipertrofie ventriculară stângă.

Резюме. Особенности гемодинамических показателей у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Артериальная гипертензия в контексте избыточного веса представляет собой важную проблему здравоохранения, а исследования этой области доказывают влияние отягощенного семейного анамнеза на развитие и тяжести данного заболевания. Также, артериальная гипертензия влияет на распространенность и возникновение структурных изменений сердца.

Цель исследования: определение гемодинамических показателей, электрокардиографических и эхокардиографических изменений у детей с АГ, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом, сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы: в исследование были включены 75 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением, в среднем возрасте 14,7 лет, разделенные на две группы, учитывая наличие отягощенного семейного анамнеза (ОСА) сердечно-сосудистой патологией: I группа - 35 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением, без отягощенного семейного анамнеза; II группа - 40 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением с отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистой патологией у родственников в первом поколении родства в возрасте до 45 лет. Для оценки гемодинамических показателей детей обследовали с помощью ЭКГ, ЭхоКГ и АМАД/24 часа.

Результаты. Электрокардиографическим методом, статистически значимо, были определены признаки гиперфункции миокарда ЛЖ у 21 (52,5%) ребенка из группы АГ, избыточная масса тела, ожирение, ОСА+ и только у 9 (25,7%) детей из группы АГ, избыточная масса тела, ожирение, ОСА- ($p < 0,05$). Гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена в 5 (12,5%) случаях в группе детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, ОСА+ и в 4 (11,4%) слу-

чая в группе детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, ОСА- ($p > 0,05$). Эхокардиографические параметры не показали статистически значимых различий, однако значения ТСД ($30,029 \pm 0,973$ мм), ДТД ($47,600 \pm 0,803$ мм), МЖП ($9,629 \pm 0,232$ мм), ЗСЛЖ ($10,390 \pm 0,800$ мм) были более увеличены у детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, ОСА+ также, более высокие показатели АМАД/24 часа, регистрировались у детей с ОСА+ ($p > 0,05$).

Выводы: Артериальная гипертензия и ожирение играют важную роль в установлении морфофункциональных изменений сердца, а отягощенный семейный анамнез сердечно-сосудистыми заболеваниями, является прогностическим фактором эволюции ГЛЖ. Электрокардиографическим методом, гипертрофия левого желудочка выявлена в 12,5% случаев в группе детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, ОСА+ и в 11,4% случаев у детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением ОСА- ($p > 0,05$). Эхокардиографические показатели левого отдела сердца были более увеличены у детей с отягощенным семейным анамнезом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, дети, гипертрофия левого желудочка.

Summary. The hemodynamic aspects of parameters in arterial hypertension in children with overweight and history of cardiovascular diseases.

Arterial hypertension, in the context of excess weight, represents an important health problem, and research in the field proves the importance of aggravated family history for the occurrence, evolution and severity of arterial hypertension, as well as suggests that hypertension increases the prevalence of cardiac structural changes.

The purpose of the study: evaluation of hemodynamic parameters, electrocardiographic and echocardiographic changes in hypertensive children with excess weight and a family history aggravated by cardiovascular diseases.

Material and methods: the study included 75 hypertensive patients, with an average age of 14.7 years, overweight and obese, being divided into two research groups according to the presence of family history (FH) aggravated by cardiovascular diseases: group I-35 hypertensive children, overweight, obese, without aggravated family history; group II-40 hypertensive, overweight and obese children with a family history aggravated by cardiovascular pathology in first-generation relatives up to 45 years old. To assess hemodynamic parameters, all children were examined using ECG, EcoCG and AMBP/24 hours.

Results. Through the electrocardiographic method, with statistical significance, signs of hyperfunction of the LV myocardium were determined in 21 (52,5%) patients from the AH, overweight, obese, FH+ and only in 9 (25,7%) from the AH, overweight, obese FH- ($p < 0,05$). Hypertrophy of the LV myocardium was found in 5 (12,5%) cases from the group of children with hypertension, overweight, obese, FH+ and in 4 (11,4%) cases from those with hypertension, overweight, obese FH- ($p > 0,05$). The echocardiographic parameters did not show statistically significant differences, however the values of TSD ($30.029 \pm 0,973$ mm), TDD ($47.600 \pm 0,803$ mm), IVS (9.629 ± 0.232 mm), PWLV (10.390 ± 0.800 mm) were increased in the group. of hypertensive, overweight, obese, FH+ children compared to the group of hypertensive, overweight, obese FH- children, and the protocol parameters at AMBP/24 hours were also higher in hypertensive, overweight, obese, FH+ children ($p > 0,05$).

Conclusions: arterial hypertension and obesity play an important role in establishing the morphofunctional changes of the heart, and the family history aggravated by cardiovascular diseases is a predictive factor in the evolution of LVH. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy was revealed in 12.5% of cases from the group of children with hypertension, overweight, obese, FH+ and 11.4% of cases from those with hypertension, overweight, obese FH- ($p > 0,05$), and echocardiographic parameters of the compartment left heart were more increased in children with aggravated family history.

Key words: arterial hypertension, obesity, children, left ventricular hypertrophy.

Întroducere

Hipertensiunea arterială prezintă una din cele mai răspândite maladii noncomunicabile la nivel global, cu un nivel înalt de morbiditate și mortalitate în populația adultă. Aceasta devine rapid o sursă de îngrijorare crescândă în rândul copiilor, iar cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că, HTA începe în copilărie și facilitează dezvoltarea timpurie a complicațiilor cardiovasculare. Concomitent, epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu un stil de viață sedentar, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice.

În domeniul cardiologiei, predispoziția familială este una bine definită, desemnarea denumită „istoric familial” și/sau anamnestic familial de boli cardiovasculare a fost propus ca factor de risc independent.

Cercetările realizate la acest capitol în populația matură confirmă un „feedback”, ferm precum și importanța istoricului familial în realizarea hipertensiunii arteriale. Tejera și Coautorii au examinat un eșantion de 257 de pacienți, obiectivul căruia a fost stabilirea conexiunii dintre istoricului familial agravat prin boli cardiovasculare și hipertensiunea arterială, au determinat că, în 43,9% cazuri au predominat rudele de gradul I cu antecedente de hipertensiune, iar la rudele de gradul II hipertensiunea arterială s-a constatat în 44,1%. Deasemenea, pacienții cu antecedente familiale pozitive (OR=1,93, $p=0,008$ 95% CI=1,18-3,16) și cei cu obezitate (OR=9,03, 95% CI=2,80-29,1, $p=0,0001$) au prezentat un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială [1]. Studiul realizat în 2019 (China), care a inclus a câte 342 pacienți în grupul

hipertensivilor și celui de control a constata că, rata de prevalență a hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I a fost semnificativ mai mare (34,44%) decât cea a rudelor de gradul II (17,60%) și III (13,51%) la pacienții hipertensivi. Deasemenea, cercetarea a demonstrat prezența fenomenului de agregare familială în distribuția hipertensiunii arteriale [2].

Cercetările compartimentului dat la copii sunt restrânse, informația purtând un caracter lacunar și incomplet, totuși, sunt efectuate tentative de a edifica acest capitol în populația pediatrică. Conform rezultatelor unui studiu genealogic, la examinarea a 5395 de membri ai familiei au fost detectate valori crescute ale tensiunii arteriale în 21% din cazuri, iar analiza detaliată a frecvenței hipertensiunii arteriale în diferite grupuri de subiecți (părinți, frați și surori, copii ai probanzilor) a relevat că, în prezența hipertensiunii arteriale la unul dintre părinți, procentul de hipertensiune la copii este semnificativ mai mare decât în grupul în care niciunul dintre părinți nu a suferit de această boală și a constituit de la 19% la 55% [3].

Studiul realizat de cercetătorii indieni, care a inclus 153 de familii și a avut ca și scop evaluarea prezenței hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I ale copiilor cu hipertensiune arterială, a constatat că, riscul de a dezvolta hipertensiunea arterială crește de trei ori, dacă de hipertensiune arterială suferă un părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85-7,12), și de paisprezece ori atunci, când ambii părinți au această maladie [4].

Hipertrofia ventriculară stângă este depistată cel mai frecvent în hipertensiunea arterială pediatrică. Mai multe studii au raportat o corelație pozitivă între HTA și indicele de masă ventricular stâng, iar prevalența acesteea atinge valori de 8-41% [5]. Studiul PESECAD-HTA STUDY (2022) realizat pe un eșantion de 513 adolescenți cu HTA esențială a stabilit hipertrofia ventriculară stângă prin metoda Ecocardiografică la 21,09% dintre aceștea, iar cei mai buni predictorii ai HVS au fost istoricul familial agravat prin HTA și obezitate, vârsta și genul [6].

Cercetătorii americani au stabilit, într-un eșantion de 89 copii cu HTA esențială netratată că, obezitatea a avut o contribuție semnificativă, crescând riscul de HVS de aproape nouă ori. [7].

Scopul studiului: evaluarea parametrilor hemodinamici, modificărilor electrocardiografice și ecocardiografice la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare.

Material și metode: A fost realizată o cercetare de tip caz control, care a inclus 75 de pacienți hipertensivi, cu vârsta medie de 14,6 ani, supraponderali și obezi, fiind divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat (IFA)

prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani: lotul I-35 de copii HTA, supraponderali, obezi, IFA-; lotul II-40 de copii HTA, supraponderali și obezi, IFA+ Utilizând metoda anchetării și documentația medicală, au fost selectate date cu referire la prezența IFA prin: HTA, obezitate, diabet zaharat, accident vascular cerebral și infarct miocardic.

Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând **IMC** (indicele masei corporale). Pentru calcularea IMC copiii au fost anterior măsurăți și cântăriți folosind un cântar standardizat, datele fiind introduse în formula: **m (masa)/h (înălțimea)²**. Gradul excesului ponderal a fost apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA), luând în calcul vârsta și sexul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, obezitate s-a considerat un IMC între percentila 95-99. Diagnosticul și gradul HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți și a fost confirmat utilizând metoda Monitorizării Ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA) cu ajutorul aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia) [8]. Dispozitivul a fost setat să înregistreze TA și ritmul cardiac (HR) la fiecare 30 de minute, iar măsurarea a fost considerată fiabilă în cazul înregistrărilor valide zi/noapte mai mare de 70%. ECG de repaus a fost înregistrată după metoda standard, efectuată în 12 derivații la viteza de 50 mm. Ecocardiografia cu Doppler color a fost efectuată în regim M, B și Doppler cu frecvența transductorului de 3,5 mHz fiind apreciați parametri: ventricolul stâng (DTD, DTS, SIV, PPVS), ventricolul drept, atriul stâng, atriul drept, FE și FS. Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize statistice și prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student. Gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a acestora s-a determinat prin analiza variațională (ANOVA).

Rezultate și discuții

Repartizarea pacienților incluși în cercetare în funcție de sex a evidențiat faptul că, 66,4% au fost băieți și doar 33,6% au constituit fetele cu vârsta medie de 14,7 ani. Din cei incluși în cercetare 21 (28%) copii au fost supraponderali și 54 (72%) au fost obezi, iar un istoric familial agravat la rudele de generația I, la copiii lotului II, a fost determinat la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un anamnezic familial agravat în două generații de rudenie.

Un istoric familial agravat, prin HTA la rudele de generația I pe linia paternă, a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă s-a constatat la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Cât privește obezitatea, am constatat prezența eredocolaterală a acesteea la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) au avut doar 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame ale copiilor incluși în studiu.

Cercetările de domeniu sugerează faptul că, HTA crește prevalența modificărilor structurale cardiace în deosebi hipertrofia ventriculară stângă (HVS). La momentul diagnosticării hipertensiunii arteriale, 20-40% dintre copii au ventricul stâng hipertrofiat, iar HTA gr.I și II reprezintă un risc majorat pentru HVS [5,9,10]. În studiul nostru HTA gr I a fost stabilită la 62,7% de copii, iar de HTA gr. II suferă 37,3% din cei încadrați în cercetare.

Fenotipul HVS la copii a fost asociat cu antecedente familiale de hipertensiune arterială esențială și obezitate, TA sistolică, TA diastolică, iar TA sistolică/24 ore reprezintă un factor de risc independent pentru hipertrofia ventriculară stângă [11,12,13]. Concomitent, unele cercetări au stabilit că, asocierea din-

tre obezitate și TAS/24 ore, majorează riscul de HVS de cinci ori, iar pentru fiecare creștere cu 10 unități a TA sistolice/24 de ore, șansele de HVS se dublează (OR, 2,16; IC 95%, 1,04–4,49; P=0,039) [7].

Metodologia determinării HVS acceptată la copii prevede determinarea parametrilor cardiaci prin metoda ecocardiografică, recomandat de către specialiștii din domeniu, iar ECG reprezintă o investigație screening [14, 15].

Frecvența medie a contracțiilor cardiace s-au încadrat în limitele normativelor de vârstă și a constituit 78,543 ± 2,379 bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi IFA- și 77,425 ± 2,065 bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+(p>0.05). Nu s-au constata diferențe semnificativ statistice între loturi și la ceilalți parametri ECG: PQ, QT, R-R, QRS (tabelul 1).

Deregări ale proceselor de repolarizare s-au determinat la 15 (37,5%) copii din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și la 9 copii (25,7%) din lotul celor HTA, supraponderali, obezi IFA- (p>0.05). Semne de hiperfuncție a miocardului VS s-au înregistrat la 21 (52,5%) pacienți din lotul celor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și doar la 9 (25,7%) din lotul celor

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a datelor ECG în loturile de cercetare

	Total 75 copii hipertensivi						P
	Lotul I			Lotul II			
	HTA, supraponderali, obezi IFA-			HTA, supraponderali, obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
FCC	35	78,543	2,379	40	77,425	2,065	>0.05
Interval PQ	35	0,118	0,011	40	0,148	0,024	>0.05
Interval QT	35	0,368	0,010	40	0,366	0,008	>0.05
Interval R-R	35	0,672	0,028	40	0,666	0,027	>0.05
Complex QRS	35	0,176	0,039	40	0,143	0,032	>0.05

Tabelul 2

Modificări electrocardiografice în loturile de cercetare

		Total 75 copii hipertensivi				P
		Lotul I		Lotul II		
		HTA, supraponderali, obezi, IFA-		HTA, supraponderali, obezi, IFA+		
		N	%	N	%	
Deregarea proceselor de repolarizare	nu	26	74,3	25	62,5	>0.05
	da	9	25,7	15	37,5	
Hiperfuncția miocardului VS	nu	26	74,3	19	47,5	<0.05
	da	9	25,7	21	52,5	
Hiperfuncția miocardului VD	nu	34	97,1	39	97,5	>0.05
	da	1	2,9	1	2,5	
Hipertrofia miocardului VS	nu	31	88,6	35	87,5	>0.05
	da	4	11,4	5	12,5	
Extrasistolie ventriculară	nu	35	100,0	38	95,0	>0.05
	da	-	-	2	5,0	

HTA, supraponderali, obezi IFA-, datele purtând un caracter semnificativ statistic ($p < 0.05$). Hiperfuncția miocardului VD a fost determinată la câte un copil din fiecare lot de cercetare. Totodată, hipertrofia miocardului VS s-a constatat în 5 (12,5%) cazuri din lotul copiilor lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și în 4 (11,4%) cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0.05$). Cât privește dereglările de ritm și conductibilitate, am constatat, 2 (5%) cazuri de extrasistole ventriculare în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (tabelul 2).

Abordarea actuală a managementului hipertensiunii arteriale la copii este diagnosticarea precoce și identificarea persoanelor expuse riscului de a dezvolta complicații. Hipertensiunea arterială persistentă duce la modificări adaptative pentru a reduce tensiunea în pereții vasculari și a cordului cu o creștere a grosimii intimei vasculare și remodelarea ventriculului stâng. Pe măsura progresării maladiei, evoluiază depunerea matricei extracelulare cu o creștere a rigidității peretelui arterial și disfuncția ventriculului stâng [16].

Rezultatele recente ale unei metaanalize realizate în baza a 2200 de cercetări selectate din Medline,

Embases și Cochrane care, a inclus 5622 de copii hipertensivi cu vârsta medie de 13,6 ani, la care prezența hipertrofiei ventriculare stângi a fost determinată prin metoda ecocardiografică, a stabilit o prevalență a HVS de 30,5%, fenotipului predominant de HVS excentrică, iar scor Z semnificativ statistic a corelat cu indicele masei corporale [17].

Cu referire la parametri ecocardiografici, determinați în cercetarea noastră, diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate, totuși s-au constatat valori mai înalte ale DTS ($30,029 \pm 0,973$ mm), DTD ($47,600 \pm 0,803$ mm), SIV ($9,629 \pm 0,232$ mm), PPVS ($10,390 \pm 0,800$ mm) în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- (DTS $28,964 \pm 0,885$ mm; DTD $45,936 \pm 1,673$ mm; SIV $9,500 \pm 0,180$ mm; PPVS $9,771 \pm 0,205$ mm), ($p > 0.05$) (tabelul 3).

Investigațiile clinice în populația pediatrică au arătat că sexul masculin, obezitatea și TAS/ 24 de ore prezintă factori de risc independenți pentru HVS la copiii cu hipertensiune arterială esențială. Astfel studiul realizat pe un eșantion de 72 de copii hipertensivi cu obezitate a stabilit ca, 35% din ei aveau hipertrofie

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a parametrilor ecocardiografici în loturile de cercetare

	Total 75 copii hipertensivi						p
	Lotul I			Lotul II			
	HTA, supraponderali, obezi IFA-			HTA, supraponderali, obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
DTD (mm)	35	45,936	1,673	40	47,600	0,803	>0.05
DTS (mm)	35	28,964	0,885	40	30,029	0,973	>0.05
SIV (mm)	35	9,500	0,180	40	9,629	0,232	>0.05
PPVS (mm)	35	9,771	0,205	40	10,390	0,800	>0.05
AS (mm)	35	33,457	0,554	40	35,213	0,891	>0.05
VD (mm)	35	17,886	0,686	40	18,364	0,742	>0.05
AD (mm)	35	34,029	0,669	40	33,723	0,802	>0.05
FE (%)	35	70,714	0,998	40	70,077	0,857	>0.05
FS (%)	35	40,314	0,849	40	39,897	0,743	>0.05

Tabelul 4

Caracteristica comparativă a parametrilor MATA/24 ore în loturile de cercetare

	Lotul I			Lotul II			p
	HTA, supraponderali, obezi, IFA-			HTA, supraponderali, obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
Media TAS /24 ore	35	135,425	1,757	40	136,086	1,624	>0.05
Media TAD/24 ore	35	83,725	0,911	40	84,800	1,244	>0.05
Media TAS/zi	35	137,950	2,038	40	138,714	1,608	>0.05
Media TAD/zi	35	84,050	1,168	40	85,914	1,286	>0.05
Media TAS/ noapte	35	124,075	2,057	40	124,657	2,186	>0.05
Media TAD/ noapte	35	70,150	1,292	40	72,486	1,352	>0.05
TAS maximă	35	168,425	2,982	40	168,714	2,564	>0.05
TAD maximă	35	115,100	3,241	40	117,714	3,581	>0.05

ventriculară concentrică. Analiza multivariată a evidențiat că, indicele de masă corporală scor z și tensiunea arterială sistolică, au fost asociate independent cu indicele de masă ventriculară stângă ($\beta = 0,54$ [$p < 0,001$] și $0,22$ [$p = 0,03$]), grosimea ($\beta = 0,34$ [$p < 0,001$] și $0,26$ [$p = 0,001$]) și hipertrofia miocardului VS ($\beta = 0,47$ și $0,36$, ambele $p < 0,001$) [18].

Deși nesemnificativ statistic, toți parametrii protocolați la MATA/24 ore, au fost mai majorați la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu cei hipertensivi supraponderali, obezi, IFA- ($p > 0,05$) (tabelul 4).

Prin urmare, identificarea precoce a factorilor de prognostic asociați cu hipertrofia ventriculară stângă (istoric familial agravat, exces ponderal, valori majore ale TAS/24 ore) pot contribui la reducerea riscului cardiovascular în perioada de adult.

Concluzii

Hipertrofia ventriculară stângă constatată electrocardiografic, a fost evidențiată în 5 (12,5%) cazuri din lotul copiilor lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și în 4 (11,4%) cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0,05$), iar parametri ecocardiografici (DTS $30,029 \pm 0,973$ mm; DTD $47,600 \pm 0,803$ mm; SIV $9,629 \pm 0,232$ mm; PPVS $10,390 \pm 0,800$ mm;) s-au înregistrat mai majorați la copiii cu istoric familial agravat, ceea ce dovedește faptul că, istoricul familial agravat și excesul ponderal reprezintă factori de risc pentru instalarea precoce a modificărilor morfofuncționale la nivelul ventricolului stâng.

Bibliografie

1. Tejada Gomez, Jairo Perez Abreu Jesús, Ramón Manuel. Family aggregation of arterial hypertension. In: *Rev haban cienc méd* [online]. 2021, vol.20, n.2, pp. e3509. ISSN 1729-519X.
2. Li Al., Fang X., Zhang Yy. et al. Familial aggregation and heritability of hypertension in Han population in Shanghai China: a case-control study. In: *Clinical Hypertension*. 2019, vol.25 pp. 17. ISSN 1751-7176. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0122-z>.
3. САФРОНЕНКО А.В. Генеологические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1. ISSN 2070-7428. Disponibil: <https://science-education.ru/ru/article>.
4. Gupta-Malhotra, Monisha, Shahrukh Hashmi, Syed, Michelle S. Barratt, et. al. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. In: *Blood Pressure*. 2018, vol. 27(5), pp. 289-296, ISSN 1651-1999. Disponibil: DOI: 10.1080/08037051.2018. 1463818.
5. Herceg-Čavrak, Vesna. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. In: *Cardiol Croat*. 2017, vol.12(7-8), pp.302-306. ISSN 1848-5448. Disponibil: <https://doi.org/10.15836/ccar2017.302>.

6. Fernandez, Guillermo Albert Perez. Hypertensive heart disease in adolescence. preliminary results of the PESESCAD-HTA STUDY. In: *Journal of Hypertension*. 2022, vol.40 (1), pp. e154. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi: 10.1097/01.hjh.0000836900.27525.1b.

7. Gupta-Malhotra, M., Hashmi, Ss., Poffenbarger, T., Mnciece-Redwine, K. Left Ventricular Hypertrophy Phenotype in Childhood-Onset Essential Hypertension. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016, vol18(5), pp.449-455. ISSN 1524-6175. Disponibil: doi: 10.1111/jch.12708.

8. Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Ruickshank JK., C. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *J Hypertension*. 2016, vol. 34(10), pp.1887-920. ISSN1473-5598. Disponibil: doi:10.1097/HJH.0000000000001039. PMID: 27467768.

9. Flynn, Joseph T et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. In: *Pediatrics*. 2017. vol. 140 (3), pp. e20171904. ISSN 1098-4275. Disponibil: doi:10.1542/peds.2017-1904.

10. Gartlehner, G., et al. Screening for Hypertension in Children and Adolescents: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD). In: *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2020, Report No.: 20-05261-EF-1. PMID: 33284560.

11. Cook, B., B. et al. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. In: *American journal of hypertension*. 2001, vol. 14 (4, Pt 1), pp. 351-356. ISSN 1941-7225. Disponibil: doi:10.1016/s0895-7061(00)01275-9.

12. Fernandez, Guillermo Albert Perez. Hypertensive heart disease in adolescence. preliminary results of the PESESCAD-HTA STUDY. In: *Journal of Hypertension*. 2022, vol.40 (1), pp. e154. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi: 10.1097/01.hjh.0000836900.27525.1b.

13. Wu H., Shi, L., Lin, Y., Zheng, T. The Correlation Between ABPM Parameters and Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Essential Hypertension. In: *Frontiers in Pediatr*. 2022, vol.10, pp.896054. ISSN 2296-2360. Disponibil: doi: 10.3389/fped.2022.896054.

14. US Preventive Services Task Force et al. Screening for High Blood Pressure in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. In: *JAMA*. 2020, vol. 324 (18), pp. 1878-1883. ISSN 1538-3598. Disponibil: doi:10.1001/jama.2020.20122.

15. De Simone, Giovanni, et al. Hypertension in children and adolescents: A consensus document from ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. In: *European Heart Journal*. 2022, ehac328. ISSN 1522-9645. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac328>.

16. Zhang Tao et al. "Trajectories of Childhood Blood Pressure and Adult Left Ventricular Hypertrophy: The Bogalusa Heart Study." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* vol. 72,1 (2018): 93-101. doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.118.10975.

17. Sinha, Manish D et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression. *Frontiers in cardiovascular medicine* vol. 9 993513. 31 Oct. 2022, doi:10.3389/fcvm.2022.993513

18. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, Mejia-Spiegeler A, Kirchner HL, Cochran WJ, Wehner GJ, Chishti AS, Haggerty CM, Fornwalt BK. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* vol. 19,1 86. 9 Nov. 2017, doi:10.1186/s12968-017-0401-3.

CZU: [616.24+616.131]-005.6/.7-085.825

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.13>

EDUCAȚIA PACIENTULUI ȘI REABILITAREA POSTTROMBEMBOLISM PULMONAR

Aliona GRIVENCO,
Cristina BISCAL

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: grivencelena@mail.ru, GSM +37369188055

Rezumat.

Persistența sau agravarea dispneei și limitarea activității fizice la pacienții după un episod de tromboembolism pulmonar (TEP) acut, raportate în studiile pe termen lung pot fi ulterior principalii determinanți ai calității vieții afectate [1]. Reabilitarea fizică și educația pacientului după un eveniment tromboembolic nu și-au găsit locul și rolul necesar în conduita acestui grup de pacienți. Ne-am propus realizarea următoarelor obiective și anume: programul de educație a pacientului și reabilitarea fizică, parțial supravegheată la domiciliu la pacienții după TEP în primele 3 luni după eveniment acut. Rezultatele studiului nostru au demonstrat creșterea capacității funcționale, ameliorarea calității vieții, reducerea dispneei. Acest articol face parte din rezultatele studiului din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte cheie: tromboembolism pulmonar, reabilitare fizică, calitatea vieții.

Summary. Patient education and rehabilitation after pulmonary thromboembolism.

Persistent or worsening of dyspnea and limitation of physical activities in patients after an episode of acute pulmonary thromboembolism, reported in long-term studies, may subsequently be the main determinant of impaired quality of life. Physical rehabilitation and patient education after a thromboembolic event has not taken its place in the management of this group of patients. We set out to implement of patient education and the partially supervised physical rehabilitation program at home for patients after PE in the first 3 months after the acute event. The results of our study demonstrated the increase in functional capacity, the improvement of the quality of life, the reduction of the symptom of dyspnea. This article is part of the results of the study within the state project with the figure 20.80009.8007.28.

Key words: pulmonary thromboembolism, physical rehabilitation, quality of life.

Резюме. Обучение и реабилитация пациентов после перенесенной тромбоземболии легочной артерии.

Сохранение или усиление одышки и ограничение физической активности у пациентов после эпизода острой тромбоземболии легочной артерии, о которых сообщалось в долгосрочных исследованиях, впоследствии могут быть основным детерминантом ухудшения качества жизни. Физическая реабилитация и обучение пациентов после тромбоземболических осложнений не занимают должного места в лечении этой группы пациентов. Мы провели обучение пациентов и частично контролируруемую программу физической реабилитации в амбулаторных условиях для пациентов после перенесенной тромбоземболии легочной артерии в первые 3 месяца после острого события. Результаты нашего исследования демонстрировали повышение функциональных возможностей, улучшение качества жизни, уменьшение симптома одышки. Данная статья является частью результатов исследования в рамках государственного проекта с цифрой 20.80009.8007.28.

Ключевые слова: тромбоземболия легочной артерии, физическая реабилитация, качество жизни.

Introducere

Conceptul de tromboembolism venos în ultimii ani suferă o tranziție majoră în comunitatea științifică și clinică și este considerat din ce în ce mai mult o boală cronică [2]. În ultimele decenii, diagnosticul și tratamentul în staționar fiind prioritare, au dus la minimalizarea și chiar neglijarea procesului de reabilitare, sechelele pe termen lung nefiind luate în calcul [3]. Participarea la programele de reabilitare după TEP nu este de rutină [4] și nu și-a ocupat locul necesar în conduita pacienților. Ghidurile actuale sunt adesea nespecifice în ceea ce privește managementul procesului de reabilitare pe termen lung. Dacă în ca-

zul insuficienței cardiace stîngi, reabilitarea cardiacă este recomandată de către Societatea Europeană de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie la toți pacienții (cu cel mai înalt nivel de dovezi științifice – clasa de recomandare I), în ceea ce privește insuficiența cardiacă dreaptă recomandările de reabilitare fizică sunt rezervate [5]. Acest fapt este datorat necesității individualizării programelor de reabilitare în raport cu condițiile locale și cu particularitățile clinice ale fiecărui pacient, prezenței factorului de vigilență și teamă prezente atât la pacient, cât și la medic, lipsei studiilor controlate randomizate suficient de puternice [6]. Ghidul Socie-

tății Europene de Cardiologie din 2019 susține furnizarea de informații privind reabilitarea pacienților cu simptome persistente, inclusiv exerciții fizice, educație comportamentală și modificarea factorilor de risc [5], însă aceste recomandări nu sunt bine elucidate, programele de reabilitare nu sunt standartizate, conțin recomandări generale [7].

Majoritatea studiilor cu aplicarea programelor de reabilitare după TEP au o durată scurtă (6,8,12 săptămâni) de supraveghere și includ un număr mic de pacienți [8,9]. Programele de reabilitare efectuate au inclus exerciții fizice, majoritatea au oferit educație, proceduri de fizioterapie și gimnastica respiratorie [8]. Programele cu costuri reduse, adaptate la cadru, au folosit echipamente limitate și au combinat de obicei inițierea programului de reabilitare în centru cu continuarea la domiciliu [10]. Unele studii sugerează că programele cu supraveghere versus programele auto-selectate ar putea avea rezultate similare. Abordările de telemedicină, fie la fel de simple ca o urmărire prin telefon, fie la fel de complicate precum realitatea virtuală s-au dovedit, de asemenea, că conferă același efect benefic atât în anxietate, cât și în depresia experimentată de acești pacienți. Dovezile existente, obținute în aceste studii mici sugerează că reabilitarea pulmonară este un tratament potențial pentru ameliorarea sindromului post-TEP, care îmbunătățește calitatea vieții și prognosticul pacienților cu TEP. Ceea ce s-a constatat cert, este faptul că, cu cât durata programului este mai mare, cu atât beneficiile pe termen lung sunt mai importante și mai menținute.

Cu toate acestea, pacienții cu TEP după ce sunt externati din spital, rămân în umbră, pot continua să prezinte anxietate din cauza lipsei de oportunitate de comunicare strânsă cu specialiștii [11]. Manifestările clinice deseori prezente la pacienți după TEP sunt însoțite și de semne de suferință psihologică, de exemplu, depresie și tulburări de somn, care reduc motivația pacienților de a reveni la viața de zi cu zi normală [12].

Implimentarea unui sistem efectiv de tratament și reabilitare a pacienților cu TEP este una din problemele actuale ale medicinei clinice. Suportul psihologic și asistența socială, oferită în cadrul setării de reabilitare poate facilita procesul de ajustare prin încurajarea schimbării gândurilor și comportamentului, a ajuta pacienții pentru a diminua emoțiile negative și asigurarea unui mediu social favorabil.

Scopul studiului actual a fost să determine, dacă educația pacientului și programele de reabilitare fizică parțial supravegheată la domiciliu, aplicate pacienților după tromboembolism pulmonar suportat, în primele 3 luni, contribuie la ameliorarea capacității de efort fizic și calității vieții.

Material si metode

Dintre pacienți cu TEP, internați în IMSP Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2019-2021 au fost excluși pacienții cu afecțiuni ortopedice și neurologice, care reduc mobilitatea sau cooperarea la tratament. Astfel în studiu au fost incluși 15 pacienți care au suportat TEP acut, confirmat prin angiotomografie pulmonară. Toți pacienții (vârsta medie: $58,1 \pm 7,9$ ani, raportul bărbați/femei a fost practic egal: 8 bărbați și 7 femei) au primit tratament medicamentos conform recomandărilor internaționale și naționale. Programul de reabilitare a fost inițiat în staționar și a durat 3 luni din momentul externării la domiciliu și a inclus 2 compartimente: educația pacientului și reabilitarea fizică. Educația pacienților a fost prin aplicarea lecțiilor de instruire individualizată referitor la combaterea factorilor de risc, elucidarea aspectelor de anxietate, alimentare, necesitatea administrării tratamentului medicamentos. Reabilitarea fizică s-a inițiat în perioada de staționar în comun cu kinetoterapeutul (gimnastica respiratorie, gimnastica pentru grupe musculare mici, mers plat zilnic cu creșterea progresivă a distanței parcurse) și a avut un aspect individualizat în funcție de simptomatologia și de circumstanțele personale ale pacientului. Pacienții au fost instruiți privind necesitatea unei activități fizice consecvente, regulate, cu consolidarea rezultatelor deja obținute.

Evaluarea capacității fizice și a toleranței la efort, gradului severității dispneei, calității vieții și capacității de a efectua activitățile de zi cu zi, au fost efectuate la externare, ulterior peste 1 și 3 luni. Pe parcursul acestei perioade pacienții au fost contactați prin telefon (o dată în 10-14 zile), la necesitate se prezentau la un consult neprogramat. Pacienții au fost instruiți privind automăsurarea TA, FCC, SPO2 și evidențierea acestor parametri într-un caiet de evidență. Au fost aplicate următoarele instrumente pentru aprecierea componentului fizic și psihic al pacientului: testul de mers plat în 6 minute (6 MWT), scala modificată Borg de percepție a dispneei, chestionarul mBMRC (modified British Medical Research Council), chestionarul MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey), forma scurtă. Capacitatea de a efectua activitatea de zi cu zi a fost evaluată prin descrierea în caiet a activităților efectuate de către pacient.

În studiul nostru, nu am ales să folosim un grup de control. Motivul a fost următorul: un grup de control care nu este supus reabilitării, ar fi generat un moment de lipsa de etică.

Rezultate

Pe parcursul supravegherii programului de reabilitare nu s-au constatat decese, episoade de trombem-

bolism repetat, progresarea semnelor de insuficiență cardiacă. Dintre 15 pacienți, incluși în studiu - 6 pacienți au avut nevoie de consultații suplimentare în afara programării stabilite. Motivul adresării a fost apariția durerilor înțepătoare și senzației de teamă privind posibila recidivă TEP. După evaluarea completă s-a constatat că cauza durerilor a fost: vertebrogenă - 2 pacienți, reflux gastro-esofagian - 2 pacienți, extrasistolie ventriculară frecventă - 1 pacient, sindrom anxios pronunțat - 1 pacient.

Evaluarea simptomelor. Simptomul de dispnee la etapa inițială a fost prezent la toți pacienții. Rezultatele evaluării severității dispneei cu ajutorul chestionarului mBMRC (modified British Medical Research Council) sunt prezentate în Figura 1.

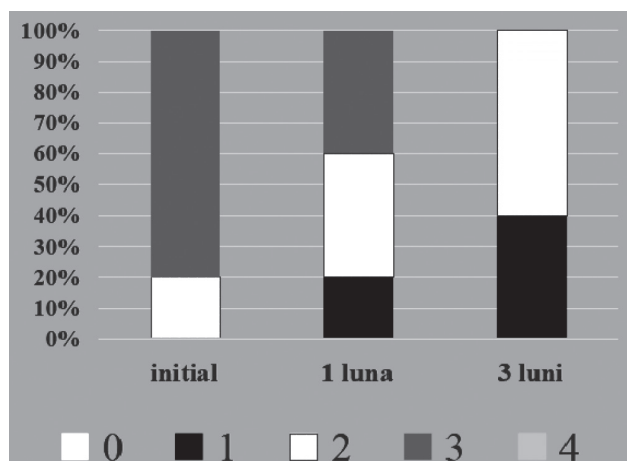


Figura 1. Gradul de dispnee la etape de studiu

Nota. 0 – absența dispneei, 1 – dispnee ușoară, la mers rapid sau la urcarea unei pante line, 2 – dispnee moderată, mers mai lent decât la persoanele de aceeași vârstă datorită dispneei sau necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj în ritmul propriu, 3 – dispnee severă oprirea după 100 m de mers în ritm propriu sau după câteva minute la urcarea unui etaj, 4 – dispnee foarte severă, prea dispneic pentru a părăsi casa sau pentru a se îmbrăca sau dezbrăca.

La etapa inițială 12 pacienți (80%) prezentau semne de dispnee severă (gradul 3) și 3 pacienți (20%) semne de dispnee moderată (gradul 2). La etapa 1 lună repartizarea pacienților a fost următoarea: 6 pacienți (40%) - dispnee severă (gradul 3), 6 pacienți (40%) - dispnee moderată (40%), 3 pacienți (20%) - dispnee ușoară (gradul 2). La etapa 3 luni: 9 pacienți (60%) au prezentat dispnee moderată (gradul 2) și 6 pacienți (40%) dispnee ușoară. Pe parcursul supravegherii gradul de dispnee s-a micșorat statistic semnificativ ($p < 0,05$) la etapa 1 lună și 3 luni în comparație cu etapa inițială: astfel inițial - 2,8; 1 lună - 2,0; 3 luni - 1,6.

Evaluarea toleranței la efort fizic. Anterior testului 6 MWT s-a măsurat frecvența cardiacă, tensiunea arterială, saturația cu oxigen din sânge arterial. Aceleași măsurători s-au realizat și la sfârșitul testului 6MWT. Aprecierea subiectivă a intensității dispneei, gradat de la 0 la 10 conform scalei modificate Borg, s-a efectuat la finalizarea testului 6MWT. Pacienții s-au prezentat din start cu capacitatea de efort foarte joasă. Distanța medie parcursă la etapa inițială a fost $126 \pm 5,1$ m, cu o creștere statistic semnificativă către etapa finală - $238 \pm 12,2$ m ($p < 0,05$) Rezultatele parametrilor determinate sunt elucidate în tabelul 1.

Evaluarea calității vieții. S-a evaluat calitatea vieții la pacienți, utilizând chestionarul MOS-SF-36, forma scurtă. S-a constatat creșterea progresivă a valorilor medii a scorului componentului fizic sumar către etapa finală $128 \pm 1,1$ (inițial) $\rightarrow 159 \pm 2,1$ (1 lună) $\rightarrow 172 \pm 3,1$ (3 luni), $p < 0,05$. În cazul componentului psihic sumar s-a determinat, că valoarea medie a scorului la finele studiului a fost mai mare comparativ cu etapa inițială: $165 \pm 10,8$ (inițial) $\rightarrow 189 \pm 6,4$ (1 lună) $\rightarrow 232 \pm 9,4$ (3 luni), $p < 0,05$.

Tabelul 1

Rezultatele testului mers plat 6 minute la etapele de studiu

Parametri	Inițial, M \pm m	1 lună, M \pm m	3 luni, M \pm m
Distanța parcursă, m	126 \pm 5,1	198 \pm 8,5	238 \pm 12,2*
TAS în repaus, mmHg	101 \pm 1,8	108 \pm 1,6	127 \pm 1,5*
TAS după efort, mmHg	94 \pm 1,4	115 \pm 1,5	135 \pm 1,7*
TAD în repaus, mmHg	70,9 \pm 0,8	79,5 \pm 1,0	79,1 \pm 0,7
TAD după efort, mmHg	70,2 \pm 0,5	78,9 \pm 0,7	81,4 \pm 0,8
FCC în repaus, pe min	94,6 \pm 1,3	85,2 \pm 1,7	71,4 \pm 1,1*
FCC după efort, pe min	115,4 \pm 1,4	94,6 \pm 1,3	84,3 \pm 1,3
SpO ₂ în repaus, %	94,9 \pm 0,11	97,4 \pm 0,22	98,4 \pm 0,15*
SpO ₂ după efort, %	93,7 \pm 0,22	96,3 \pm 0,23	97,7 \pm 0,24*
Scala Borg	5,6 \pm 0,55	3,2 \pm 0,35	1,6 \pm 0,26*

Notă: * - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială, $p < 0,05$; TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; SpO₂ - saturația cu oxigen a hemoglobinei din sângele arterial.

Discuții

Studiile de urmărire pe termen lung au demonstrat că după un episod TEP acut, jumătate din pacienți raportează limitări funcționale, cauzate de dispneea persistentă, care poate fi ulterior principalul determinant al calității vieții afectate [1]. Atitudinea empatică și abilitățile de comunicare cu pacientul au un aport considerabil pentru complianța la tratament și starea psihologică satisfăcătoare. Respectiv dacă pacientul cunoaște scopul tratamentului și are încredere în recomandările medicului curant, atunci rezultatele asupra stării fizice vor fi pozitive. Suportul psihologic și asistența socială, oferită în cadrul setării de reabilitare, poate facilita procesul de ajustare prin încurajarea schimbării gândurilor și comportamentului, a ajuta pacienții pentru a diminua emoțiile negative și asigurarea unui mediu social favorabil. Pacienții de multe ori au experiență de frică și anxietate, în asociere cu episoade de dispnee. A fost elaborat și prezentat un studiu, având ca scop explorarea modului în care pacienții experimentează și fac față vieții de zi cu zi și activității fizice în primul an după un TEP. Au fost efectuate interviuri individuale semi-structurate cu 16 pacienți. Majoritatea participanților au reușit să revină la rutina lor zilnică în momentul interviului, deși unii s-au luptat mai mult decât alții. Ei au susținut că viața de zi cu zi și bunăstarea lor au fost afectate negativ de oboseală, gânduri anxioase și de hipervigilență și au fost îngrijorați de ei înșiși, de familia lor, de prieteni și de situația de viață. În multe cazuri, le-a lipsit sfatul specialiștilor din domeniul sănătății [11]. În studiul nostru școlarizarea și educația pacienților privind patologia de care au suferit (trombembolism pulmonar), necesitatea continuării tratamentului anticoagulant oral de întreținere, regimul alimentar, explicarea modului de activitate fizică a avut un efect pozitiv. Niciun pacient nu a abandonat tratamentul indicat. Simptomul de dispnee s-a micșorat evident către etapa 3 luni (2,8→1,6, conform chestionarului mBMRC), concomitent cu îmbunătățirea calității vieții și creșterea toleranței la efort fizic, dovada fiind majorarea distanței medice parcurse în testul 6MWT la etapa finală comparativ cu etapa inițială cu $112 \pm 7,1$ m.

Studiul prospectiv de cohortă ELOPE cu 100 de pacienți a concluzionat că efectuarea testului 6MWT peste 1 lună după TEP acut ajută la identificarea pacienților, care vor avea capacitatea de efort fizic scăzută la 1 an [13]. Într-un studiu pe 35 de pacienți cu TEP cronică, care urmau tratament conservativ, s-a demonstrat că reabilitarea fizică timp de 18 săptămâni (3 săptămâni în spital și 15 săptămâni în condiții de ambulator) a contribuit la creșterea distanței parcurse în cadrul testului de mers plat 6 minute cu 71 ± 70 m, $p < 0,01$ [14]. Un alt studiu similar, dar cu un număr

mai mic de pacienți - 8 persoane, efectuat în Japonia a demonstrat creșterea distanței parcurse în testul mers plat 6 minute cu $33 \pm 25,1$ m, $p < 0,001$ în urma efectuării programului de reabilitare timp de 12 săptămâni [7]. Studiul chinezesc, care includea un program de exerciții de intensitate scăzută cu durata de 6 săptămâni, desfășurat pe un grup de 80 de pacienți după suportarea trombembolismului pulmonar acut, a demonstrat că exercițiile fizice au fost benefice pentru recuperarea pacienților [15].

Programele de reabilitare pulmonară la pacienții după TEP rămân un domeniu de studiere și necesită efectuarea unor studii mari randomizate.

Pe final, dorim să facem trimitere la concluzia elaborată de un studiu din anul 2016, în care s-a demonstrat că reabilitarea ar trebui focalizată asupra particularităților clinice, simptomele și limitările fizice pe care le au pacienții decât asupra reabilitării tradiționale centrate pe boală [16].

Concluzii

1. Educația pacienților și aplicarea programului de reabilitare fizică parțial supravegheată la domiciliu la pacienții după un eveniment trombembolic a avut efect pozitiv asupra creșterii capacității fizice, toleranței la efort fizic și îmbunătățirii calității vieții peste 3 luni după evenimentul acut.

2. Este important să se ofere pacienților o educație adecvată în domeniul sănătății, care ar determina îmbunătățirea complianței la tratament, schimbarea stilului de viață nesănătos pe unul sănătos și echilibrat, concentrarea eforturilor asupra depășirii unor obiceiuri dăunătoare.

Bibliografie

1. Klok F.A., van der Hulle T, den Exter P.L, Lankeit M, Huisman M.V, Konstantinides S. *The Post-PE Syndrome: A New Concept for Chronic Complications of Pulmonary Embolism*. Blood Rev. 2014, 28, 221–226
2. Albertsen I.E., Piazza G., Goldhaber S.Z. *Let's Stop Dichotomizing Venous Thromboembolism as Provoked or Unprovoked*. Circulation 2018, 138, 2591–2593
3. Konstantinides S.V, Torbitsky A, Agnelli G, et al. *ESC recommendations 2014 on the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism*. European Heart J. 2014; 35:3033–3069
4. Nopp S, Klok F.A, Moik F, Petrovic M, Derka I, Ay C, Zwick R.H. *Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with persisting symptoms after pulmonary embolism*. J Clin Med. 2020;9(1811)
5. Konstantinides S.V., Meyer G., Galié N., et al. *2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS)*. European Heart Journal (2020) 41, 543 - 603
6. Aiping Yu, Weiping Ding, Wanmi Lin, Juan Cai, and Weina Huang. *Application of pulmonary rehabilitation in*

- patients with pulmonary embolism (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jan; 23(1): 96
7. Nagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. *Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study.* *Respir Investig.* 2014;52(6):357-64
 8. Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, Bogaard HJ, Ghanima W, Kroft LJM, Meijboom LJ, Ninaber MK, Nos-sent EJ, Spruit MA, et al. *Efficacy and safety of a 12-week outpatient pulmonary rehabilitation program in Post-PE syndrome.* *Thromb Res.* 2021;206:66–75
 9. Cires-Drouet R.S, Mayorga-Carlin M, Toursavad-kohi S, et al. *Safety of exercise therapy after acute pulmo-nary embolism.* *Phlebology.* 2020;35:824–832.
 10. Habib GMM, Rabinovich R, Divgi K, et al. *Systematic review of clinical effectiveness, components, and delivery of pulmonary rehabilitation in low-resource set-tings.* *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(52)
 11. Rolving N, Brocki B.C, Andreasen J. *Coping with everyday life and physical activity in the aftermath of an acute pulmonary embolism: A qualitative study exploring patients' perceptions and coping strategies.* *Thromb Res.* 2019;182:185–191
 12. Klok F.A, van Kralingen K.W, van Dijk A.P, et al. *Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism.* *Respir Med* 2010;104:1744–1749
 13. Kahn S.R, Hirsch A.M, Akaberi A, et al. *Func-tional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study.* *Chest* 2017, 151, 1058–1068
 14. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. *Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pul-monary hypertension.* *PLoS One.* 2012;7(7)
 15. Wang Z, Sun Y, An Y. *Reduced exercise training on the rehabilitation status of patients with acute pulmonary embolism.* *Sci Technol Eng.* 2017;17:154–159
 16. Man W.D, Chowdhury F, Taylor R.S, et al. *Build-ing consensus for provision of breathlessness rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure.* *Chronic Respir Dis.* 2016;13(3):229–39.

ARTICOLE DE SINTEZE

CZU: 616.131-005.6/.7-055.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.14>**TROMBOEMBOLIA ARTEREI PULMONARE – ASPECTE SPECIFICE
LA FEMEI****Lilia DAVID**, dr. hab. șt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

*Likadav27@yahoo.com***Rezumat.**

În articol sunt prezentate datele din literatură privind aspectele specifice ale emboliei pulmonare acute la femei. S-a constatat că incidența generală a EP ajustată în funcție de vârstă și sex este mai mare la bărbați, totuși, riscul la femeile în vârstă l-a depășit pe cel al bărbaților de vârstă similară. Factorii de risc pentru EP la femei au inclus vârsta, afecțiunile reumatologice, terapia de substituție hormonală sau utilizarea contraceptivelor orale, sarcina și perioada postpartum, intervenții chirurgicale recente, imobilizarea, traumatisme, obezitate și insuficiență cardiacă. Femeile cu EP au tendința de a fi mai în vârstă, prezintă mai des la internare dispnee, hipotensiune arterială și semne de disfuncție ventriculară dreaptă și au niveluri mai mari de NT-proBNP în comparație cu bărbații. S-a dovedit că în cazurile cu EP sever femeile sunt supuse mai rar trombolizei. Complicațiile hemoragice majore au fost urmărite mai frecvent la femei. Nu s-au găsit diferențe bazate pe sex în ceea ce privește mortalitatea în spital și mortalitatea de toate cauzele la 30 de zile. Datele cu privire la mortalitatea pe termen lung în funcție de gender sunt limitate. Acest articol face parte din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28

Cuvinte cheie: embolia pulmonară, particularități la femei.**Summary. Specific aspects of pulmonary embolism in women.**

This review presents the literature data regarding specific aspects of acute pulmonary embolism (PE) in women. The overall age- and sex-adjusted incidence of PE was found to be higher in men however, the risk in older women exceeded that of age-matched men. Risk factors for PE in women included age, rheumatologic disorders, hormone replacement therapy or oral contraceptives, pregnancy and postpartum period, recent surgery, immobilization, trauma, obesity, and heart failure. Women with PE tended to be older, presented more often with dyspnea, hypotension and signs of right ventricular dysfunction and had higher NT-proBNP levels compared to men. When controlled for PE severity, women are less likely to receive reperfusion therapies, such as thrombolysis. More bleeding complications during treatment was reported in women. No sex-based differences in in-hospital mortality and 30-day all-cause mortality were found. Sex-specific long-term mortality data is limited.

Key words: pulmonary embolism, specific aspects in women.**Резюме. Особенности течения тромбозмболии легочной артерии у женщин.**

В данном обзоре представлены данные литературы, касающиеся особенностей течения острой тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) у женщин. Было обнаружено, что общая заболеваемость ТЭЛА с поправкой на возраст и пол выше у мужчин, однако риск у пожилых женщин выше, чем у мужчин того же возраста. К факторам риска ТЭЛА у женщин относят возраст, ревматологические заболевания, заместительную гормональную терапию или пероральные контрацептивы, беременность и послеродовой период, недавнее хирургическое вмешательство, иммобилизацию, травму, ожирение и сердечную недостаточность. Женщины с ТЭЛА, как правило, были старше, чаще имели одышку, гипотензию и признаки правожелудочковой дисфункции, более высокие уровни NT-proBNP по сравнению с мужчинами. В случаях массивной ТЭЛА женщины с меньшей вероятностью получают тромболитическую терапию. У женщин наблюдали больше геморрагических осложнений. Различий по признаку пола в госпитальной летальности и 30-дневной летальности от всех причин обнаружено не было. Данных относительно отдаленной смертности мало.

Ключевые слова: тромбозмболии легочной артерии, особенности у женщин.

Embolia pulmonară (EP) este a treia cea mai frecventă cauză de deces cardiovascular după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral [1]. În studiile epidemiologice europene ratele incidenței anuale pentru EP variază între 39 și 115 la 100000 de populație; studiile longitudinale relatează o tendință de creștere a ratelor anuale de incidență a EP în timp [1]. Estimările empirice ale ratelor de incidență a EP bazate pe studiile europene de cohortă fluctuază de la 0,15 la 1000 de locuitori pe an în Spania, 0,189 în Italia, 0,342 în Regatul Unit, 0,50 în Norvegia, 0,51 în Danemarca, la 0,60 în Franța [2]. Indicatorii se modifică parțial în funcție de contextul studiului și de vârsta populației cercetate. Spre deosebire de studiile populaționale de cohortă, incidența EP estimată într-un model epidemiologic a constituit 0,95 la 1000 de populație pe an, atingând aproape o treime de milion cazuri pe an în Uniunea Europeană [2]. Conform datelor statistice din Statele Unite embolismul pulmonar acut afectează peste 600 000 de pacienți anual [3].

În baza unui model epidemiologic care a inclus șase țări europene cu o populație totală de 454,4 milioane au fost estimate peste 370000 de decese legate de tromboembolism venos (TEV) în anul 2004. Dintre aceste cazuri, 34% persoane au prezentat EP fatal subit, alte 59% au decedat prin EP diagnosticat post-mortem și doar 7% dintre pacienții care au decedat devreme au fost diagnosticați corect cu EP fiind în viață [4]. Incidența EP ajustată în funcție de vârstă în populația adultă constituie între 29 și 109 de cazuri la 100 000 de persoane/an, în timp ce incidența de EP ajustată în funcție de vârstă și sex pare să fie în jur de 69 la 100 000 de persoane [3]. Variația largă a indicatorilor raportați reflectă diferențele în sursele de date, design-ul studiilor, populațiile analizate. Dincolo de acești factori metodologici, evaluarea incidenței reale a EP este împovărată de un număr destul de mare de cazuri asimptomatice, cazuri de moarte subită inexplicabilă datorate EP, dar nu și atribuite acestei patologii, și de lipsa unei supravegheri epidemiologice eficiente. [3]. Incidența emboliei pulmonare crește odată cu vârsta la ambele sexe, risc relativ aproape se triplează între 60-69 de ani și la >80 de ani de vârstă. [3,5] Conform unor publicații incidența bolii se dublează la fiecare deceniu după vârsta de 40 ani, crescând de la ≈10 cazuri/persoană-an în rândul pacienților cu vârsta cuprinsă între 20-29 de ani, la 246 de cazuri/persoană-an pe palierul de vârstă egală și mai mare de 80 ani. [5, 7]. Deși nu există o diferență clară între sexe în incidența generală ajustată în funcție de vârstă, bărbații și femeile au înregistrat paterne diferite de incidență a EP pe măsura îmbătrânirii. În reviu publicat de Jarman și colab. este raportată o incidență generală a EP ajustată în funcție de vârstă si-

milară pentru ambele sexe, totodată majoritatea studiilor observaționale au arătat că bărbații înregistrează o incidență generală ajustată după vârstă mai mare în comparație cu femeile [3], cu un raport bărbați: femei de 1,2:1 [6]. Totodată, modelele de dezvoltare a EP în funcție de vârstă variază în rândul femeilor și în cel al bărbaților. Datele din studiile publicate au sugerat că femeile diagnosticate cu EP sunt în mare parte mai în vârstă decât bărbații [8-10]. În studiul realizat de Choi cu colab. care a evaluat diferențele de sex în incidența EP pe o durată de 4 ani la pacienții spitalizați, în grupul de vârstă peste 50 de ani EP a fost înregistrat mai frecvent la femei comparativ cu bărbații ($p < 0,01$) [11]. În mod similar, un alt studiu din Japonia care a analizat incidența EP, a raportat un număr mai mare de bărbați cu EP printre pacienții cu vârsta sub 40 de ani, în timp ce în toate grupele de vârstă peste 40 de ani femeile au dezvoltat EP în proporție mai mare comparativ cu bărbații [12]. De asemenea, s-a constatat că bărbații au o incidență mai înaltă a emboliei pulmonare recurente [7]. Verso cu colab. au evaluat rezultatele pe termen lung ale TEV utilizând datele unui Registru multicentric și au stabilit că sexul masculin s-a dovedit a fi factor de risc independent pentru TEV recurent [7]. În mod similar și Tagalakis cu colegii au urmărit o rată semnificativ mai mare de EP recurentă la bărbați în comparație cu femeile pe o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani [13].

Factori de risc pentru EP

Legătura dintre caracteristicile clinice, comorbiditățile asociate și dezvoltarea EP, inclusiv la femei, a fost analizată în mai multe studii. După cum s-a menționat mai devreme, vârsta crescută este un factor de risc bine stabilit pentru EP la femei. Mai multe studii au arătat că femeile cu EP au înregistrat rate mai înalte de tulburări reumatologice față de bărbați [5, 8, 10]. Contraceptivele orale (CO) și terapia de substituție hormonală, care sunt factori de risc recunoscuți pentru TEV, se întâlnesc predominant la femeile cu EP comparativ cu bărbații [3, 8, 10]. Utilizarea CO care conțin estrogen este asociată cu un risc crescut de TEV în rândul femeilor aflate în premenopauză comparativ cu neutilizarea acestora. În mod similar, femeile care administrează terapia de substituție hormonală care conține estrogen au un risc mai mare de TEV (OR, 1,58; 95% CI, 1,52-1,64) față de femeile de aceeași vârstă care nu folosesc medicația respectivă. [3, 10, 14] În ambele contexte, dozele mai mari de estrogen se asociază cu un risc mai înalt de TEV; în plus, s-a observat variabilitatea magnitudinii riscului în raport cu diferite tipuri de estrogeni. Contraceptivele orale care conțin numai progestine și dispozitivele intrauterine cu eliberare de hormoni, la fel ca

și tratamentul hormonal de substituție prin aplicare transdermală nu par să crească acest risc. [15]. Nivelurile ridicate de hormoni sexuali endogeni nu sunt asociate cu risc crescut de TEV. [3].

Insuficiența cardiacă este considerată drept factor de risc important pentru EP la femei, totodată, riscul de deces în spital a fost mai mare la bărbații cu insuficiență cardiacă și EP comparativ cu femeile. [16]. Istoricul de intervenții chirurgicale, imobilizare și traumatisme recente au demonstrat o asociere potență cu dezvoltarea EP și sunt mai frecvent întâlnite la femei comparativ cu bărbați [3, 6, 10]. În două studii comparative care evaluează TEV la pacienții cu artroplastie articulară totală, sexul feminin s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru EP atât în cazul artroplastiei totale de genunchi, cât și de șold [17]. De asemenea, în mai multe studii s-a constatat că creșterea grăsimii subcutanate, indicele de masă corporală și obezitatea cresc riscul de EP la femei [10, 17].

Printre alți factori de risc frecvent asociați EP se numără fumatul, antecedente de TEV, cancerul, boală coronariană și infarctul miocardic, insuficiența renală și boli hepatice severe, toate fiind mai puțin întâlnite la femeile cu EP comparativ cu bărbații [8]. În schimb, femeile cu EP prezintă mai des imobilizare recentă, administrare de estrogen exogen, au mai frecvent fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă, deși această asociere poate reflecta faptul că femeile cu EP sunt în medie mai în vârstă decât bărbații [3, 5]. Sexul masculin s-a dovedit a fi un predictor puternic independent al trombofiliei congenitale la pacienții cu EP, dar și a altor grupuri de tulburări trombotice ereditare [10, 17].

Diferențele de sex sunt bine documentate în incidența TEV recurent, deși datele specifice EP sunt limitate. Cel mai mare studiu care a abordat acest subiect și a inclus peste 55000 de pacienți, a constatat că bărbații au avut un risc cu 13% mai mare față de femei pentru TEV recurent, care a persistat la 5 ani [13]. Istoricul de TEV este un predictor mai puternic de EP acut la bărbați decât la femei, ceea ce este în concordanță cu rata mai mare de recurență. [3, 10].

Prezentarea clinică

Deși există diferențe în prezentarea clinică la pacienții cu EP acut în raport cu apartenența de sex, acestea sunt relativ minore. Pacienți de ambele sexe cel mai frecvent prezintă dispnee (56%–89% dintre pacienți), care, totodată, a fost înregistrată la femei mai des decât la bărbați. Durerea toracică este al doilea după frecvență simptom la pacienții diagnosticați cu EP (14%–61%) și se întâlnește puțin mai des la bărbați vs femei. Sincopa este o manifestare de prezentare mai rară (4%–22% dintre pacienți) și a fost urmărită puțin mai frecvent la femei. [3, 5, 9].

Un studiu observațional prospectiv a constatat o frecvență similară a dispneei, durerilor în piept, tahicardiei, hipoxemiei și hipotensiunii arteriale la ambele sexe, în același timp, sincopă și NT-proBNP crescut au înregistrat rate mai înalte la femei [5]. Analiza datelor unui registru Japonez realizată de Tanabe cu colab. a arătat că femeile au prezentat mai des dispnee, tensiune arterială scăzută, NT-proBNP elevat (180,4 pg/mL față de 107,0 pg/ml; $p < 0,0001$) și nivele mai înalte ale presiunii arteriale pulmonare ($51,5 \pm 22,2$ mm Hg vs. $47,4 \pm 22,4$ mm Hg; $p = 0,012$) [9]. În mod similar, cercetătorii sârbi au stabilit un nivel plasmatic mai mare de NT-proBNP și incidența sporită a simptomelor de insuficiență cardiacă acută la femei; totodată, în analiza multivariată, diferența între sexe în rata insuficienței cardiace acute a dispărut, fiind influențată puternic de vârstă, dar femeile în acest studiu erau semnificativ mai în vârstă față de bărbați. [17]. Prezența valorilor mai înalte ale NT-proBNP la femei ar putea fi explicate prin datele relatate de Tanabe cu colegii cu referire la o incidență mai mare (14,6% până la 9,2%; $p = 0,0002$) a cazurilor severe de EP masiv la femei comparativ cu bărbații [9]. Pribish și colab. de asemenea, au găsit nivele semnificativ mai ridicate ale NT-proBNP la femei, deși acestea au înregistrat mai des dimensiuni normale ale ventriculului drept la ecocardiografie (63,2% față de 54,8%; $p = 0,01$), în pofida unei incidențe similare a severității EP comparativ cu bărbații [8].

Analiza datelor din Registrul International Cooperativ de Embolism Pulmonar (ICOPER) cu aproximativ 4500 de pacienți a stabilit că durerea toracică și hemoptizia apar mai des la bărbați, reiterând în același timp frecvența crescută a dispneei la femei [18]. Date similare au relatat și alți autori [8,9,10]. Frecvența ridicată a hemoptiziei ar putea fi atribuită, eventual, incidenței crescute a cancerului la bărbați; totodată dovezi clare pentru această asociere nu există.

Diagnosticul EP

Abordarea diagnostică a pacienților cu suspiciune de EP începe cu evaluarea probabilității pretestare utilizând raționamentul clinic și instrumentele de decizie clinică structurate. Aceste instrumente, precum Scorul Wells și Scorul Geneva revizuit, nu includ sexul ca factor de risc obiectiv. Instrumentele structurate de decizie clinică pentru evaluarea probabilității pretestării de EP au rate egale de eficiență și de eșec la femei și bărbați, deși probabil, au mai puțină specificitate la femei. [3, 17]. Un studiu realizat de Ebadi H. a comparat instrumentele predictive de diagnostic validate, cum ar fi scorul Wells și scorul Geneva și nu a găsit nici o diferență bazată pe sex în valoarea predictivă a acestora [19]. La fel și alți autori nu au depistat

deosebiri legate de sex în puterea predictivă a regulii Wells cu D-dimeri standard, cu D-dimeri ajustat în funcție de vârstă, dar și a algoritmului YEARS [17].

Testarea neinvazivă s-a dovedit a avea un randament mai mare la bărbați, examinarea prin angiografie cu tomografie computerizată a pulmonilor (TCPA) confirmând prezența EP cu 35-55% mai rar la femeile în comparație cu bărbații de vârstă similară. [3, 17].

Diferențele în nivelul D-dimerilor pot fi parțial responsabile pentru discrepanța bazată pe sex în testarea EP acut. Printre subiecții cu suspiciune de EP un procent mai mare de bărbați înregistrează excluderea afecțiunii în baza D-dimerilor comparativ cu femeile (43% vs 36%, $P = 0,001$). [9, 10] Mai mulți factori contribuie, probabil, la această diferență. Sexul feminin a fost asociat cu valori mai mari ale D-dimerilor în mai multe studii retrospective, iar femeile care folosesc estrogen exogen au niveluri mai mari de D-dimeri decât femeile care nu folosesc aceste medicamente. În plus, femeile cu EP sunt în medie mai în vârstă decât bărbații, iar vârsta se corelează pozitiv cu nivelul de D-dimeri. [3, 17]. Este recunoscut că utilizarea limitelor de referință a D-dimerilor ajustate după vârstă îmbunătățește performanța testului, în special la pacienții cu vârsta peste 50 ani. [1, 17]. Deși pragurile pentru D-dimeri specifice sexului nu sunt utilizate în mod obișnuit în practica clinică, acestea ar putea crește specificitatea testării la femei.

Ultrasonografia de compresie a fost mai utilă pentru stabilirea prezenței EP și D-dimerii pentru a exclude boala la bărbați în comparație cu femei, fapt ce a determinat utilizarea unui număr mai mare de examinări costisitoare prin TCPA pentru a obține un diagnostic final la femei vs bărbați (64% vs. 57%, $p = 0,001$) [20]. Studiul realizat de Chen, Y.A cu colegii în departamentul de urgență a unei clinici academice terțiare a evidențiat utilizarea mai frecventă a TCPA la femei, deși rata rezultatelor pozitive pentru EP nu s-a deosebit între sexe [21]. Există relativ puține studii privind diferențele legate de sex în imagistica EP. Într-o subanaliză a studiului *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II* (PIOPED II), TCPA a avut o sensibilitate similară și o specificitate mai mare (97% vs 93%, $P = 0,015$) pentru diagnosticul de EP la femei față de bărbați, totodată studiul a folosit scanere de tomografie computerizată în 4 secțiuni care nu sunt comparabile cu sistemele multislice contemporane. Un alt studiu nu a găsit influența apartenenței de sex asupra parametrilor imagistici [17, 20]. În același timp, Aggarwal T. a arătat că sexul masculin s-a asociat cu o rată mai mare de rezultate pozitive, în special în intervalul de vârstă 18-35 de ani [22], sugerând posibilitatea existenței unor discre-

panțe legate de sex în eficacitatea diagnosticării EP folosind TCPA.

În timp ce unele studii nu au găsit diferențe semnificative între sexe cu privire la TVP concomitentă, alte studii au stabilit rate mai înalte de TVP la bărbați [8, 9, 19], fapt ce ar putea fi corelat cu frecvența mai mare a durerilor în gambe raportate la bărbații cu EP.

Există date că, în ciuda severității similare a EP între sexe, femeile cu EP acut au avut în proporție mai mare dimensiuni normale ale ventriculului drept (VD), în timp ce bărbații au prezentat mărirea VD, totodată femeile au înregistrat nivele mai înalte ale NT-proBNP [8]. Nu s-au depistat diferențe bazate pe sex în ceea ce privește localizarea EP, suprasolicitația inimii drepte la tomografia computerizată, funcția VD la ecocardiografia transtoracică sau creșterea troponinei [8]. Analiza parametrilor examenului doppler tisular a arătat valori comparabile ale excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian sau strain-ului sistolic de vârf a VD la evaluarea inițială la ambele sexe, totodată, îmbunătățirea acestor parametri a fost mai rapidă la bărbați decât la femei [17].

Deosebiri legate de sex în tratamentul EP

Managementul EP include tratamentul cu anticoagulante (AC) la pacienții stabili hemodinamic, în timp ce trombectomia chirurgicală și tromboliza prin cateter sunt rezervate pacienților cu EP severă sau masivă sau celor care nu pot tolera tromboliza sau AC [1]. În vederea estimării diferențelor bazate pe sex în gestionarea EP, Keller și colab. au realizat un studiu unicentric prospectiv pe 569 de pacienți și au constatat că, în ciuda similitudinii în abordarea diagnostică și severitatea EP, femeile au fost mai des tratate cu tromboliză sistemică (16,4% vs. 9,2%; $p = 0,013$), în timp ce nu au existat diferențe în aplicarea embolectomiei [10]. În plus, s-a constatat că la pacienții cu risc înalt și intermediar-înalt utilizarea terapiei de reperfuzie a redus mai important riscul relativ de evoluție nefavorabilă a bolii la femei ($p < 0,001$) comparativ cu bărbații ($p = 0,036$). Totodată, autorii au pus în evidență rate mai mari de sângerări majore la femei, această complicație dovedindu-se a fi un predictor semnificativ al mortalității de toate cauzele la femei, dar nu și la bărbați [10]. Studiul MAPPET a arătat că tromboliza precoce a redus semnificativ mortalitatea în comparație cu tratamentul cu heparină la bărbații cu EP sub-masiv (2,7% vs. 11% în grupul cu heparină; $p = 0,033$), în timp ce acest efect nu a fost observat la femei, inclusiv și în analiza multivariată [17].

Pribish și colab., în studiul unicentric care a inclus 2000 de pacienți, au stabilit că, în ciuda diferențelor în comorbidități și simptome la prezentare, nevoia

de intubare, utilizare de vasopresoare, filtre de vena cava (VC), ECMO și regimul AC la externare au fost similare la ambele sexe [8]. În mod similar, Barrios D. și colab., analizând datele unui registru din Spania, au găsit rate similare de tratament cu filtre VC și terapie trombolitică în rândul ambelor sexe [5]. Spre deosebire de aceste date, autorii studiului din Tokyo bazat pe registrul cu 1400 de pacienți au stabilit că în pofida incidenței mai înalte de EP sever și masiv la femei (14,6% față de 9,2%; $p = 0,0002$), filtrele VC au fost aplicate statistic semnificativ mai rar (31,9% vs. 37,3%; $p = 0,029$), în timp ce rata de utilizare a trombolizei, tratamentului prin cateter și intervențiilor chirurgicale a fost comparabilă între sexe [9]. Rezultatele studiului EINSTEIN-PE, care a evaluat administrarea rivaroxabanului pentru gestionarea EP nu au evidențiat diferențe de sex în rezoluția cheagurilor la 3 săptămâni după tratament în ciuda discrepanțelor în caracteristica clinică [24]. În studiul care a urmărit 102 pacienți cu EP prin scanări de perfuzie în serie (la momentul diagnosticului, la 7–10 zile, și la 6 luni), sexul feminin s-a dovedit a fi un factor semnificativ de risc pentru o dimensiune mai mare și rezoluție mai lentă a cheagului la intervalul de 7-10 zile. În plus, mărimea cheagului la 7-10 zile a fost singurul predictor important al proporției defectului rezidual la 6 luni de urmărire. [17]. În așa fel, deși nu au fost notate deosebiri semnificative în managementul general al EP, există sugestii că terapia trombolitică și filtrele VC sunt mai puțin utilizate la femei.

Prognosticul EP

Există câteva modele validate, care estimează riscul de mortalitate la pacienții cu EP acut, inclusiv Indicele de Severitate a Emboliei Pulmonare (PESI), PESI simplificat (sPESI) și modelul Societății Europene de Cardiologie (SEC). Factorii clinici, precum hipotensiunea arterială au o valoare mai mare pentru prezicerea mortalității decât constatările radiografice, cum ar fi dimensiunea sau localizarea EP. Embolia pulmonară cu risc ridicat implică instabilitate hemodinamică și hipotensiune arterială cauzată de insuficiența VD acută și se asociază cu un risc de mortalitate de aproape 25% în decurs de 30 de zile. [3]. Ecocardiograma, troponina și NT-proBNP sunt utile pentru a identifica prezența disfuncției VD și pentru a distinge EP cu risc intermediar-înalt și intermediar-scăzut [1].

Instrumentele de stratificare a riscului pot funcționa diferit la bărbați și la femei. În același timp, tahicardia și hipoxia prezic în mod fiabil evoluția nefavorabilă a bolii la ambele sexe. [10]. Deși sexul a fost inclus în scorul PESI elaborat în 2005, în varianta scorului PESI simplificat definitivată în anul 2010 acest indicator a fost omis, dat fiind nu a demonstrat valo-

re predictivă semnificativă pentru mortalitate. Scorul sPESI a fost validat atât intern, cât și extern în cohorte care au inclus predominant femei (55%-60%). Deși sexul nu se regăsește printre factorii scorului sPESI, mai multe studii au sugerat că acesta poate prezice cu mai multă acuratețe rezultatele adverse la femei decât la bărbați, în ciuda faptului că are performanțe bune la ambele sexe. [10, 23]

Studiul efectuat în Toscana a arătat că scorul sPESI are o putere predictivă mai bună pentru riscul de mortalitate timpurie la femei în comparație cu bărbații și un scor sPESI <2 s-a asociat cu un risc de deces semnificativ mai redus [17]. Un alt studiu multicentric a constatat că, deși nu s-au observat diferențe între sexe pentru scorul sPESI, modelul SEC din 2008 a stratificat în categoria de risc intermediar sau înalt un procent mai mare de femei vs bărbați (81,5% vs. 71,5%; $p = 0,0159$) [25]. Keller cu colab. au evidențiat factori prognostici și modele de stratificare a riscului specifice pentru fiecare sex, dar, totodată, au concluzionat că în ciuda diferenței markerilor de prognostic între sexe, evenimentele majore la 30 zile nu a înregistrat deosebiri semnificative în raport cu genderul [10]. În literatură este pusă în discuție necesitatea ajustării după vârstă și sex a valorilor de referință pentru fiecare dintre biomarkeri în vederea creșterii potențialului de predicție al acestora.

Complicații asociate EP

Recurentă emboliei pulmonare și sângerarea majoră se numără printre complicațiile principale ale EP acut. Sexul masculin este asociat cu un risc semnificativ mai mare de EP recurentă comparativ cu sexul feminin [3, 17], în același timp mai multe studii au găsit rate semnificativ mai mari de sângerare majoră la femei în comparație cu bărbații [5, 10, 17]. În plus, Keller și colab. a constatat că sângerarea majoră a fost un predictor semnificativ al mortalității de toate cauzele la femei [10]. Există publicații care au relatat lipsa diferenței bazate pe sex în rata de sângerare majoră [8, 17].

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (HTPCTE) este o complicație datorată multiplelor embolii pulmonare cronice care conduc în cele din urmă la presiuni crescute în patul vascular pulmonar și asocierea insuficienței cardiace de ventricul drept [26]. Analizând datele din Registrul european HTPCTE Barco și colab. au constatat că sexul feminin s-a asociat cu o supraviețuire mai mare pe termen lung, deși mortalitatea pe termen scurt a fost similară la ambele sexe [26]. Au fost evidențiate diferențe semnificative între sexe în evaluarea prognosticului pacienților în baza parametrilor hemodinamici. [26] Un grup de autori a investigat utilizarea testului de

efort cardiopulmonar (TECP), considerat a fi surogat non-invaziv pentru cateterismul cordului drept, în vederea evaluării severității bolii și au stabilit deosebiri legate de sex în corelația dintre parametrii TECP care reflectă eficiența schimbului de gaze și rezistența vasculară pulmonară, concluzionând că aceste măsurători ar putea optimiza estimarea personalizată a prognosticului în HTPCTE [27].

Mortalitatea în EP

Mai multe studii care au evaluat mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu EP nu au găsit diferențe în funcție de sex cu privire la decesul în spital și la 30 de zile după stabilirea diagnosticului, în ciuda particularităților legate de gender în prezicerea prognosticului cu modelele de stratificare a riscului [5, 8, 10, 17]. În studiul, care a inclus aproximativ 2000 de pacienți cu EP acut, dintre care jumătate au fost femei, Pribish cu colab. nu a găsit deosebiri atribuite sexului în mortalitatea intra- spitalicească, în pofida unor diferențe de sex observate în prezentare și profilul de comorbidități [8]. Totodată, studiul japonez bazat pe registru a raportat o rată de mortalitate la 30 zile după EP mai înaltă la femei comparativ cu bărbații (5,0% vs. 2,8% $p = 0,043$), care ar putea fi datorată unui număr semnificativ mai mare de EP masiv ($p = 0,0002$) și proporție mai mică de utilizare a filtrelor VC la femei ($p = 0,029$) în populația analizată [9]. În studiul realizat de Barrios D. sexul feminin s-a dovedit a fi un predictor independent de mortalitate legată de EP (OR ajustat 1,85; IC 95%: 1,02–3,33; $p = 0,04$) și mortalitate de toate cauzele (OR ajustat 1,56; IC 95%: 1,07–2,28; $p = 0,02$) în subplotul de pacienți stabili hemodinamic, totodată atunci când s-a analizat întreaga populație de pacienți cu EP incluși studiu nu au existat diferențe între sexe cu privire la mortalitate [5].

Studiile arată o mortalitate crescută pe termen lung (mediana de urmărire cuprinsă între 15 și 21 de luni) la pacienții care au suferit EP comparativ cu cei care nu au suportat acest eveniment [1, 17]. Totodată, datele literaturii cu privire la mortalitatea pe termen lung în raport cu sexul sunt limitate și controversate. Mai mulți autori au relatat rate de supraviețuire mai scăzute la bărbați comparativ cu femeile, deși la ambele sexe, supraviețuirea s-a redus cu înaintarea în vârstă [10, 17, 18].

Embolismul pulmonar în sarcină

S-a constatat că tromboembolismul venos este de zece ori mai frecvent la populația însărcinată în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate, cu o incidență estimată la 1 din 1000, riscul de EP fiind cel mai mare în perioada imediat postpartum [1, 28]. În același timp, în studiul realizat de Sun S. pe 1400

femei, EP a fost mai frecvent întâlnit la femeile postpartum și la cele care nu erau însărcinate, comparativ cu femeile însărcinate [29]. Există date care indică că probabilitatea de dezvoltare a EP a fost de șapte ori mai mare la femeile însărcinate cu preeclampsie comparativ cu femeile care nu sunt gravide, riscul fiind mai mare în perioada târzie a sarcinii, la naștere și în puerperiu. Este remarcat de asemenea, că nașterile multiple și nașterile prin cezariană au fost asociate cu o creștere mai mare a riscului de EP în sarcină. [17].

Datorită efectelor adverse ale radiației asociate TC a toracelui în sarcină, inclusiv riscul crescut de cancer de sân chiar și în perioada postpartum [1], se impune utilizarea mai largă a valorilor screening de limită a D-dimerilor specifice populației în cauză. Având în vedere tendința de creștere a D-dimerilor în sarcină, Zhang și colab. au stabilit, că prin utilizarea valorii limită a D-dimerilor de 800 ng/mL, sensibilitatea detectării EP a fost de 100% în comparație cu valoarea limită de 1000 ng/mL care a înregistrat o sensibilitate de 96,6%, urmare fiind creșterea numărului persoanelor la care s-a exclus EP suspectat de la 9,6 la 18,4% [30]. Autorii au remarcat, de asemenea, un risc semnificativ mai mare de EP la femeile cu trombofilie cunoscută [30].

După stratificarea riscului cu testul D-dimeri, utilizarea imagistii nucleare prin V/Q SPECT s-a dovedit a avea o valoare predictiv negativă ridicată și totodată se asociază cu o expunere semnificativ mai scăzută la radiații a pacientei și a fătului ei. [1, 17]. Tehnologia modernă de angiografie pulmonară prin CT expune pacienții la radiații de 3–4 mGy, ceea ce provoacă doar o creștere a riscului de cancer pe parcursul vieții cu un factor de 1,0003–1,0007 [1, 17]. În acest context, ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2019 validează utilizarea V/Q SPECT sau TCPA la femeile cu risc ridicat pentru EP și cu D-dimeri pozitivi [1]. Posibilitatea utilizării în siguranță a TCPA pentru stabilirea diagnosticului chiar și la femeile însărcinate este binevenită, având în vedere datele studiului clinic recent publicat de Goodacre și colab. care a arătat că selectarea femeilor însărcinate și postpartum cu suspjecție de EP pentru imagistica diagnostică utilizând caracteristicile clinice, instrumentele validate de predicție, cum ar fi criteriile Wells, Scorul Geneva simplificat și biomarkeri, este dificilă [17].

De asemenea, este important să fie evidențiați posibili factori preoperatori de risc pentru EP postpartum la femeile supuse intervenției prin cezariană. Datele literaturii indică că boala cardiacă cronică, lupusul eritematos sistemic, hemoragia postpartum, transfuzia de sânge postpartum și infecția postpartum s-au asocia cu EP în următoarele 40 de zile după operație cezariană [90].

Concluzii

Datele literaturii consemnează unele particularități cu privire la factorii de risc și predipozanți, simptomele de prezentare, tabloul clinic și imagistic, eficiența instrumentelor diagnostice validate și a celor de stratificare a riscului la femeile cu EP, care necesită a fi considerate în abordarea acestei categorii de pacienți. Sunt necesare mai multe cercetări la acest subiect pentru îmbunătățirea abordării diagnostice și terapeutice bazate pe diferențe de sex.

Bibliografie

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2020; 41:543–603
2. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. *Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work*. *Thrombosis Research* 2018;170:181-191
3. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, et al. *Crucial Considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients*. *JACEP Open*. 2021;2:e12378
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality*. *Thromb Haemost*, 2007;98:756-64.
5. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, et al. *Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism*. *PLoS ONE* 2017; 12: e0187648.
6. Bakebe A, Kashongwe I, Mulenga C, et al. *Pulmonary embolism: Epidemiological data and diagnosis in Kinshasa hospitals*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2017; 21: 875–879
7. Verso M, Agnelli G, Ageno W, et al. *Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry*. *Thromb. Res*. 2012; 130: 369–373.
8. Pribish A.M., Beye, S.E, Krawisz A.K., et al.. *Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism*. *Vasc. Med*. 2020; 25: 541–548.
9. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, et al. *Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism*. *Am. J. Cardiol*. 2018; 122:1079–1084.
10. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, et al. *Sex-specific differences in pulmonary embolism*. *Thromb. Res*. 2019; 178:173–181
11. Choi W.I., Jo J.Y., Kwon Y.S, et al. *Incidence of pulmonary embolism among hospitalized patients*. *Thromb. Res*. 2012; 129: 523–525.
12. Kitamukai O., Sakuma M.; Takahashi T., et al. *Incidence and characteristics of pulmonary thromboembolism in Japan 2000*. *Intern. Med*. 2003; 42:1090–1094
13. Tagalakis V., Kondal D., Ji Y., et al. *Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: A large population study*. *Gend. Med*. 2012; 9:33–43.
14. van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study*. *BMJ* 2009;339:b2921
15. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. *Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review*. *Contraception* 2016;94:678-700
16. de-Miguel-Diez J., López-de-Andrés A., Hernandez-Barrera, V., et al. *The significance of heart failure in hospitalised patients with pulmonary embolism. A gender-specific analysis*. *Int. J. Clin. Pract*. 2021; 75: e14558
17. Thachil R., Nagraj S., Kharawala A.; et al. *Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature*. *J.Cardiovasc. Dev. Dis*. 2022; 9: 234-250.
18. McHugh K.B., Visani L.; DeRosa M., et al. *Gender comparisons in pulmonary embolism (results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry [ICOPER])*. *Am. J. Cardiol*. 2002;89:616–619
19. Ebadi H., Le Gal G., Carrier A. et al. *Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men*. *J. Thromb. Haemost*. 2010; 8: 693–698
20. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., et al.. *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354:2317–2327.
21. Chen Y.A, Gra B.G., Bandiera G., et al. *Variation in the utilization and positivity rates of CT pulmonary angiography among emergency physicians at a tertiary academic emergency department*. *Emerg. Radiol*. 2015; 2: 221–229.
22. Aggarwal T., Eskandari,A.; Priya G, et al. *Pulmonary embolism rule out: Positivity and factors affecting the yield of CT angiography*. *Postgrad. Med. J*. 2020; 96:594–599.
23. Masotti L, Panigada G, Landini G, et al. *Simplified PESI score and sex difference in prognosis of acute pulmonary embolism: a brief report from a real life study*. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:606-612
24. Wieggers H., van Es J., Pap A.F., et al. *Sex-specific differences in clot resolution 3 weeks after acute pulmonary embolism managed with anticoagulants-A substudy of the EINSTEIN-PE study*. *J. Thromb. Haemost*. 2021; 19:1759–1763.
25. Panigada G., Masotti L.; Rosi C., et al. *Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism*. *Acta Clin. Belg*. 2016; 71:142–148.
26. Barco S., Klok F.A., Konstantinide, S.V., et al. *Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry*. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18:151–161.

27. Chen T.X., Pudasaini B., Guo J, et al. *Sex-specific cardiopulmonary exercise testing indices to estimate the severity of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2018; 13: 385–397.
28. Simcox, L.E., Ormesher L., Tower C., Greer, I.A. *Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: Diagnosis and management*. *Breathe* 2015; 11:282–289.
29. Sun S., Diaconescu M., Zhe T, et al. *Outcomes of Multidetector Computed Tomography Pulmonary Angiography in Pregnant and Postpartum Women With Suspected Pulmonary Embolism*. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2021; 72:512–518.
30. Zhang L., Chen Y., Liu, et al. *Predictive value of D-dimer and analysis of risk factors in pregnant women with suspected pulmonary embolism after cesarean section*. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21:391
31. Wang HC., Tsai PS, Li KY., et al. *Perioperative risk factors for postpartum pulmonary embolism in Taiwanese Cesarean section women*. *Asian J. Anesthesiol.* 2017; 55:35–40.

CZU: 616.13-002.2-004.6-085.22

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.15>

DILEME CLINICE: BETA-ADRENOBLOCANTELE ÎN ATEROSCLEROZĂ

Liuba POPESCU, dr. șt. med., conferențiar cercetător,
Alexandru CARAUȘ, dr. h. st. med., profesor cercetător,
Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific,
Ana COTELEA, cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni Arteriale"

e-mail: liubapopes2@yahoo.com

Rezumat.

Beta-blocantele sunt considerate drept "piatra de temelie" în tratamentul multor boli cardiovasculare. Deși beta-blocantele au proprietăți comune "de clasă" ele diferă mult în funcție de caracteristicile farmacocinetice (liposolubilitate, metabolizare) și farmacodinamice (intensitatea blocării receptorilor beta β , β_1 – selectivitatea, activitatea simpatomimetica intrinseca, prezenta efectului alfa blocant etc.). Beta-blocantele au fost descoperite grație efectului antianginal în anii 1960 și în prezent sunt pe larg utilizate în insuficiența cardiacă, aritmii cardiace și cardiopatia ischemică. În acest articol, vor fi relatate efectele benefice ale beta-blocantelor în ateroscleroza, la fel ca și recomandările date de ghidurile clinice în utilizarea acestor remedii. Surprinzător, este ca au trecut mai mult de 4 decenii de la descrierea primelor mecanisme ale beta-blocantelor, și, până în prezent se mai descopera noi mecanisme celulare de acțiune, anterior neelucidate și continue să deschidă noi perspective de utilizare a acestei clase de remedii.

Cuvinte cheie: beta-adrenoblocante, boala arteriala aterosclerotică.

Abstract. Clinical dilemmas: beta-adrenoblockers in atherosclerosis.

Beta-blockers are the cornerstone of treatment for various cardiovascular conditions. Beta-blockers were discovered as antianginal drugs in the 1960s and are currently widely used in heart failure, arrhythmias, and ischemic heart disease. In this article, we review the evidence for the beneficial effects of beta-blockers in these conditions, as well as the current recommendations in clinical practice guidelines for their use. Surprisingly, despite having been prescribed for more than 4 decades, new, previously unnoticed mechanisms of action on cellular compartments are still being discovered, which continues to open up new horizons for their use. All in all, beta-blockers are one of the most fascinating drug groups in our therapeutic armamentarium.

Key words: beta-adrenoblockers, atherosclerosis.

Резюме. Клинические дилеммы: бета-адреноблокаторы при атеросклерозе.

Бета-адреноблокаторы считаются «краеугольным камнем» в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя бета-адреноблокаторы обладают общими «классовыми» свойствами, они различаются в зависимости от своих фармакокинетических (жирорастворимость, метаболизм) и фармакодинамических характеристик (интенсивность блокирования и селективность блокады β_1 -рецепторов, внутренняя симпатомиметическая активность, наличие альфа-блокирующего эффекта и др.). Бета-блокаторы были открыты благодаря их антиангинальному эффекту в 1960-х годах и в настоящее время широко используются при сердечной недостаточности, сердечных аритмиях и ишемической болезни сердца. В этой статье речь пойдет о благотворном влиянии бета-адреноблокаторов при атеросклерозе, а также о рекомендациях клинических руководств по применению этих средств. Удивительно, но с тех пор, как были описаны первые механизмы действия бета-адреноблокаторов, прошло более 4 десятилетий, и до сих пор новые клеточные механизмы действия, ранее необъяснимые, продолжают открывать новые перспективы для применения этого класса средств.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, атеросклероз.

Introducere

Corelația dintre hipertensiunea arterială sistemică (HTA) și morbiditatea/mortalitatea prin afecțiuni vasculare coronariene și cerebrale este foarte bine stabilită [1]. HTA joacă un rol important în apariția și progresia aterosclerozei, fiind cauza apariției manifestărilor clinice în teritoriile vasculare deservite (coronarian, cerebral, periferic, renal etc.).

Importanța problemei deriva în primul rând din magnitudinea ei, datele epidemiologice aratând o

prevalența a hipertensiunii arteriale, în ultimii 10 ani, de aproximativ 30-45% în populația generală la nivel mondial, iar statisticile înregistrează o creștere a numărului de cazuri odată cu înaintarea în vârstă [2].

În ciuda progreselor făcute în ultimele decenii în domeniul tratamentului medical, interventional, chirurgical, bolile având ca substrat ateroscleroza rămân principală cauză de deces în lumea modernă, atât în țările dezvoltate, cât și în cele subdezvoltate [3]. Ca urmare, o atenție deosebită se acordă prevenției, apa-

riției și progresiei aterosclerozei prin identificare și corecția factorilor de risc modificabili. Între acestea, alături de fumat, dislipidemie, sexul masculin, hipertensiunea arterială joacă un rol important, modificările la nivelul vascular legate de HTA fiind identificate și studiate de peste 40 ani [4, 5]. Hipertensiunea arterială are de asemenea un rol bine determinat în apariția evenimentelor acute (coronariene, cerebro-vasculare) legate de destabilizarea plăcii de aterom. Tensiunea arterială sistolică ≥ 140 mmHg este răspunzătoare pentru cea mai mare parte a mortalității și poverii invalidității (~70%), iar majoritatea deceselor legate de TAS pe an se datorează bolii cardiace ischemice (4,9 milioane), accidentelor vasculare cerebrale hemoragice (2 milioane) și accidentelor vasculare cerebrale ischemice (1,5 milioane) [6].

Terapia medicamentoasă în HTA este bazată pe dovezi foarte solide, susținute de un număr mare de rezultate ale studiilor clinice randomizate în medicina clinică. Meta-analizele marilor trialuri clinice randomizate care includ mai multe sute de mii de pacienți au arătat că o scădere cu 10 mmHg a TAS sau cu 5 mmHg a TAD este asociată cu reducerea semnificativă a tuturor evenimentelor cardiovasculare (CV) majore cu ~20%, a tuturor cauzelor de mortalitate cu 10-15%, a AVC-ului cu până la ~35%, a evenimentelor coronariene cu ~20% și a insuficienței cardiace cu ~40%. Aceste scăderi relative ale riscurilor sunt consistente, indiferent de valorile inițiale ale TA crescute, de nivelul de risc CV, comorbidități (ex. diabet și boala cronică renală), vârstă, sex și etnie [7, 8].

Unele particularități ale tratamentului hipertensiunii arteriale la pacienții cu ateroscleroză sunt în funcție teritoriile vasculare afectate. În practică însă, conducerea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu afectare multiplă, se dovedește de multe ori o provocare, stabilirea unei scheme optime fiind deseori dificilă având în vedere aspectele pro- și contra- unei clase terapeutice.

Ghidurile curente în managementul HTA au acceptat administrarea beta-blocantelor (BB) în așa situații speciale și s-a dovedit benefică la pacienții cu angină pectorală, tahiaritmii, insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție redusă și infarct miocardic recent, complicații importante legate de hipertensiune arterială, dar și fiind remedii alternative celor ca inhibitorii enzimei de conversie (IEC) sau antagoniștii receptorilor de angiotenzina (ARA) la femeile hipertensive care își planifică o eventuala sarcină sau cele care sunt în vârstă fertilă. Una dintre cele mai comune indicații ale beta-blocantelor este la pacienții cu infarct miocardic recent, cu sau fără hipertensiune arterială. Deși acestea sunt unica indicație în boală cardiovasculară aterosclerotică, BB nu pot fi utilizate

în prevenția primară a aterosclerozei, mai curând sunt utilizate în funcția sistolică deprimată și este destinat în primul rând să diminueze remodelarea cardiacă patologică precoce și agravarea insuficienței cardiace congestive (ICC). Clasa BB constă din numeroși agenți care diferă mult în proprietăți farmacologice și efecte fiziologice. Aceste diferențe includ selectivitatea pentru receptorii beta-adrenergici și subtipurile acestora, hidro- sau lipofilicitatea, efectele asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac, influența asupra metabolismului lipoproteinelor și glucozei și impactul direct asupra peretelui vascular, inclusiv reactivitatea plachetară, funcția endotelială, infiltrarea celulelor inflamatorii și asupra inflamației în sine și asupra proliferării celulelor musculare netede. Farmacocinetica beta-blocantelor este determinată în mare măsură de gradul de solubilitate în lipide și apă, în funcție de care se disting: 1) **BB lipofile** (betaxolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol, timolol, talinolol), care se absorb rapid și complet (aproximativ 90%). Unele BB lipofile (carvedilol, talinolol) sunt substraturi pentru P-glicoproteină. Toate BB lipofile sunt biotransformate prin oxidare cu participarea izoenzimei citocromului P450 CYP2D6, iar metabolismul presistemic al BB la primul pasaj hepatic este de până la 80%. Majoritatea metaboliților BB lipofile își păstrează activitatea, dar aceasta este semnificativ inferioară medicamentelor inițiale; 2) **BB hidrofile** (atenolol, nadolol, sotalol) se absorb variat în tubul digestiv (30-70%), practic nu se supun biotransformării în ficat și se elimină prin rinichi sub formă neschimbată; 3) **BB lipofil-hidrofile**, solubile atât în lipide, cât și în apă (bisoprolol, pindolol, celiprolol), se metabolizează parțial în ficat (40-60%) sub influența CYP2D6, iar restul se elimină prin rinichi neschimbat.

Important este ca BB nu sunt utilizate în prevenția primară a aterosclerozei. Numeroase studii asupra beta-adrenoblocantelor de prima generație au relatat efecte adverse asupra nivelurilor de lipoproteine și metabolismului glucozei și insulinei și, prin urmare, au descurajat utilizarea lor în ateroprevenție. Cu toate acestea, beta-blocantele noi au efecte metabolice neutre sau favorabile asupra acestor factori metabolici importanți în patofiziologia bolilor cardiovasculare de origine aterosclerotică, iar studiile științifice recente documentează acum efectele benefice directe ale BB asupra peretelui vascular.

Beta-blocantele în hipertensiunea arterială

Beta-blocantele nu au documentat o reducere a mortalității de orice cauză sau cardiovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială esențială necomplicată [9]. Cu toate acestea, ele pot reduce evenimen-

tele cardiovasculare, în principal accidentul vascular cerebral. În comparație cu diureticele, BB nu reduc evenimentele cardiovasculare și pot fi chiar asociate cu o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral [10]. Incidența sporită a accidentului vascular cerebral pare să fie asociată cu vârsta, ceea ce crește riscul de BB la cei peste 60 de ani [11]. În comparație cu antagoniștii de calciu sau cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei/blocantele receptorilor de angiotensină, BB sunt asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral [9].

Istoricul, dezvoltarea și clasificarea beta-blocantelor

În 1958, Sir James Black a avut ideea genială în scopul reducerii consumului miocardic de oxigen, în schimbul creșterii disponibilității sale prin vasodilatare, în cazul unui atac de angină. Sir James Black a inventat primul beta-blocant aprobat pentru utilizare în clinici, propranololul [12]. Propranololul este prototipul primei generații de beta-blocante, care posedă afinități similare pentru β_1 și β_2 -adrenoreceptori (Tabelul 1), [13-19] și, din acest motiv, sunt considerate

Tabelul 1

Clasificarea și mecanismul de acțiune a beta-blocantelor

		Beta-adrenoreceptori			Mecanisme complementare
		Afinitate [13, 14]			
		β_1	β_2	β_3	
β_1, β_2 selective	Alprenolol	7.8-8.2	8.9-9.0	6.9-7.4	
	Bupranolol	8.5	9.8	7.0	
	Carazolol	9.7	10.5	8.4	
	Nadolol	7.2	8.6	6.2	
	Oxprenolol	7.9	8.9	6.3	
	Pindolol	8.6	8.3-9.2	7.0-7.4	
	Propranolol	8.16-8.75	8.44-9.08	6.73-6.93	
	Sotalol	5.77	6.85	5.05	
	Timolol	8.27	9.68	6.8	
Efect vasodilatator	Carvedilol	8.75-9.26	8.96-10.06	6.61-8.3	α_1 antagonist [16] sinteza ON
	Labetalol	7.63-7.99	8.03-8.25	6.18	α_1 antagonist [17]
β_1 selective	Acebutolol	6.46-6.57	6.08-5.7	4.41	
	Atenolol	6.41-6.66	5.09-5.99	4.11-4.19	
	Betaxolol	8.21	6.24-7.38	5.97	
	Bisoprolol	7.43-7.98	5.42-6.70	5.04-5.67	
	Metoprolol	7.26-7.36	5.49-6.89	5.0-5.16	
	Xamoterol	7.08-7.22	5.79-6.07	4.45	
Cu efect vasodilatator	Celiprolol	6.92	5.08		α_2 antagonist [18] sinteza ON [19]
	Nebivolol	8.79-9.17	6.65-7.96	5.66-7.04	

Tabelul 2

Indicațiile majore ale beta-adrenoblocantelor [20].

	β_1 - β_2 selective			β_1 -selective					
	No vasodilatory activity		Vasodilatory activity	No vasodilatory activity		Vasodilatory activity			
Heart failure			Carvedilol	Bisoprolol	Metoprolol	Nebivolol			
Hypertension	Propranolol	Nadolol	Carvedilol	Libetalol	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol	Nebivolol
Ocular hypertension	Timolol			Betaxolol					
Ischemic heart disease	Propranolol	Nadolol	Carvedilol	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol		
Arrhythmia	Propranolol	Nadolol	Sotalol	Atenolol	Metoprolol				
Portal hypertensive bleeding (prophylaxis)	Propranolol		Carvedilol						
Migraine (prophylaxis)	Propranolol	Nadolol			Metoprolol				
Thyrotoxicosis	Propranolol				Metoprolol				
Pheochromocytoma	Propranolol								
Essential tremor	Propranolol								
Anxiety	Propranolol								

a fi „beta-blocante neselective”. Din acest grup, propranololul este medicamentul cu cea mai acumulată experiență clinică și indicații (Tabelul 2) [20].

Desigur că, ateroscleroza coronariană este cea care manifesta cel mai mare interes din punct de vedere terapeutic prin numărul mare de persoane afectate și prin impactul pe care accidentele coronariene acute influențează mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. În primul rând prin ținta terapeutică la pacientul coronarian este încă un subiect de dezbatere, pe de o parte având argumentul că o valoare mai mare a TA va conduce la creșterea consumului miocardic de O_2 , pe de altă parte existând argument din studii mai vechi care au descris existența unei curbe J (creșterea evenimetelor coronariene în cazul scăderii excesive a valorii TA sistolice) [21, 22]. Recomandarea de reducere a TA sistolice sub tratament în jurul valorii de 140 mmHg este întărită de o analiză post-hoc a trialului INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study) care arată că incidența evenimetelor așteptate (deces, infarct miocardic, accident vascular) este invers corelat cu controlul valorilor TA [23]. Iar medicamentele preferate a fi utilizate la pacienții hipertensivi coronarieni, exista dovezi consistente pentru eficiența beta-blocantelor și a IECA post-infarct miocardic recent, precum și pentru beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu de tip non-dihidropiridinic ca tratament simptomatic în caz de angină [24]. Sunt de evitat blocantele de calciu de tip dihidropiridinic cu acțiune rapidă din cauza potențialului efect negativ al tahicardiei induse de vasodilatație și hipotensiune arterială.

Efectele beta-blocantelor în infarctul miocardic acut

Există evidențe pentru beneficiile terapiei cu beta-blocante atât în faza acută (24-48 ore) cât și în cea cronică după infarctul de miocard. Prin efectele lor de a limita extinderea infarctului și a împiedica ruptura cardiacă, prevenirea aritmiilor ventriculare maligne, ameliorarea durerii, beta-blocantele contribuie la creșterea supraviețuirii prin scăderea mortalității cardiace subite și non-subite.

Conform “Consensului privind utilizarea terapiei cu beta-blocante 2004” [25] terapia orală cu beta-blocante este indicată în faza acută și în cea cronică după infarctul de miocard la pacienții fără contraindicații (indicație de clasa IA).

Beneficiile terapiei cu beta-blocante în prevenția secundară post IMA sunt confirmate de trialuri cu diferite molecule: Carvedilol, Propranolol, Timolol care arată o scădere a mortalității de aproximativ 25-30%. Studiul **BHAT** – (Beta-blocker Heart Attack Trial) a urmărit efectul administrării de propranolol

asupra morbidității și mortalității pacienților care au suferit recent (5-21 zile) un infarct miocardic. Studiul a fost intrerupt prematur datorită reducerii semnificative a riscului mortalității în grupul tratat cu propranolol [26, 27]. Un alt studiu, **Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction**, adresat aceleiași categorii de pacienți, a demonstrat că administrarea de timolol postinfarct miocardic reduce mortalitatea totală și reinfarctizările [28]. Mai recent, studiul CAPRICORN a stabilită că administrarea de carvedilol reduce riscul de deces la pacienții cu disfuncție sistolică de VS postinfarct miocardic [29]. În plus, există dovezi [30, 31] care arată că acest beneficiu ar putea fi considerabil mai mare în subgrupurile cu risc crescut sau cele cu contraindicații relative. Astfel, pacienții cu IMA și diabet zaharat tratați cu beta-blocante au o reducere cu 36% a mortalității și în subgrupul populațional cu infarct și vârsta >80 ani are o reducere de 32%.

Beta-blocantele în ateroscleroza carotidiană

În cea ce privește ateroscleroza carotidiană, Ghidul Societății Europene de Cardiologie privind HTA din 2018 concluzionează că progresia leziunii aterosclerotice la acest nivel poate fi întârziată prin controlul eficient al valorilor TA [32]. Datele din studiile clinice indică o reducere mai bună la blocantele canalelor de calciu față de diuretice sau beta-blocante [33], precum și a IECA față de diuretice [34]. Nu au fost evaluate comparativ blocantele canalelor de calciu și blocantele receptorilor de angiotensină II.

Felul în care sunt controlate valorile TA la pacientul cu accident vascular cerebral acut (AVC) este în continuare dezbateră. Câteva studii mici au arătat rezultatele favorabile la administrarea de lisinopril sau atenolol la pacienți hipertensivi cu AVC și TA sistolică > 160 mmHg sau cu candesartan, în timp ce studiul SCAST (Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke) a fost neutru atât pentru obiectivele funcționale cât și cele cardiovasculare, inclusive recurența AVC [35].

Boala arterială periferică

La fel ca și în cazul afectării cerebrovasculare, alegerea agentului antihipertensiv este mai puțin important decât controlul efectiv al TA la pacienții cu boala arterială periferică (BAP). O subanaliză a studiului UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) arată că necesitatea de amputație și decesul la pacienții cu diabet zaharat și boala arterială periferică sunt invers asociate cu valorile TA sub tratament [36]. Administrarea cu prudență a beta-blocantelor la pacienții cu BAP legată de potențială agravare a simptomatologiei (claudicației) a fost infirmată de meta-analizele studiilor publicate la pacienții cu BAP (diferite grade

de severitate) [37]. Mai mult neutilizarea acestora la pacienții cu BAP ar putea să-i priveze pe aceia dintre ei care au afectare aterosclerotică coronariană asimptomatică de efectele terapeutice dovedit benefice ale beta-blocanților în tratamentul bolii coronariene.

Publicații relativ recente au menționat diversitatea dintre BB în ceea ce privește efectele adverse, neutre sau favorabile asupra lipoproteinelor (în special trigliceridele (TG) și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL)) și asupra metabolismului glucozei/insulinei. Mai exact, beta-blocanții mai noi (metoprolol, carvedilol, bisoprolol și nebivolol) au fost documentate a fi benefice din punct de vedere metabolic. Aceste date noi sunt complexe, dar instructive în ceea ce privește mecanismele potențiale ale diferitelor efecte din partea diverșilor reprezentanți de această clasă asupra metabolismului. Mai mult și mai important, aceste date noi resping conceptul tradițional, dar acum depășit, conform căruia beta-adrenoblocanții sunt dăunătoare din punct de vedere metabolic și, prin urmare, trebuie utilizate cu moderație pentru prevenția aterosclerozei. Totodată, studii recente au raportat, date noi interesante cu privire la modul în care anumite beta-blocanți pot reduce aderența trombocitelor și pot îmbunătăți funcția principalelor tipuri de celule din peretele vascular, inclusiv endoteliul, macrofagele și celulele musculare netede. Beta-blocanții (BB) pot îmbunătăți funcția endotelială prin creșterea vasodilatației arteriale și prin reducerea aderenței și transmigrării monocitelor. În plus, BB pot scădea numărul și activitatea celulelor inflamatorii, inclusiv scăderea proliferării celulelor musculare netede și transformarea lor în celule inflamatorii. Aceste date ajută la etapa crucială de a distinge dintre BB-le disponibile în ceea ce privește efectele lor arteriale generale probabile, fie pentru a accelera sau a preveni dezvoltarea aterosclerozei. În acest sens, există chiar și câteva informații publicate limitate dincolo de acești pași intermediari, mergând direct la obiectivele clinic mai importante ale aterosclerozei și evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice.

Concluzie

Astfel, Beta-blocanții pot fi în continuare o alternativă pentru strategiile de tratament antihipertensiv inițiate și ulterioare. Deoarece favorizează creșterea în greutate, au efecte adverse pe metabolismul lipidelor și cresc comparativ cu alte medicamente incidența diabetului nou-declanșat, nu ar trebui alese totuși la hipertensivii cu factori de risc metabolic multipli, incluzând sindromul metabolic și componentele sale majore, adică obezitatea abdominală, glicemia normal-înaltă sau alterarea glicemiei a jeun și alterarea toleranței la glucoză, condiții care cresc riscul apariției

ei diabetului zaharat. Beta-blocanții ar trebui evitate la subiecții cu sindrom metabolic datorită efectelor adverse pe debutul diabetului la fel ca și pe greutatea corporală, sensibilitatea la insulină și profilul lipidic. Oricum, aceste efecte par să fie mai puțin pronunțate sau absente cu noile beta-blocanți cu efecte vasodilatatoare cum ar fi carvedilolul și nebivololul. Aceste lucruri sunt valabile și pentru diureticele tiazidice, care au efect dislipidemic și diabetogenic când sunt folosite la doze mari. Tiazidele au fost folosite alături de beta-blocanți în trialurile care au arătat un exces relativ al diabetului nou apărut, ceea ce face dificilă distincția între contribuția celor două substanțe. Aceste aspecte pot să nu fie totuși valabile în cazul beta-blocanților vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul sau nebivololul, care au acțiune dismetabolică mai mică sau deloc, ca și o incidență redusă a diabetului nou apărut comparativ cu beta-blocanții clasice.

Beta-blocanții, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină sunt mai puțin eficiente la afro-americieni, la care antagoniștii de calciu și diureticele ar trebui preferate.

Bibliografie

- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- 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.
- Roger, V., Go, A., Lloyd-Jones, D., et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-e220.
- Alexander, R. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995; 25:155-161.
- Dorobantu, M., Tatu, O. Hipertensiunea arterială esențială. In: Apetrei, E. ed. *Cardiologie clinică*. București: Editura Medicală Callisto; 2015. P. 627-652.
- Forouzanfar, M.H., Liu, P., Roth, G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317:165-182.
- Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S.G. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957-967.
- Brunstrom, M., Carlberg, B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:28-36.
- C.S. Wiysonge, H.A. Bradley, J. Volmink, B.M. Mayosi, L.H. Opie. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.*, (2017),

10. B. Carlberg, O. Samuelsson, L.H. Lindholm. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.*, 364 (2004), pp. 1684-1689.
11. L.M. Kuyper, N.A. Khan. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol.*, 30 (2014), pp. S47-S53.
12. Quirke V. Putting Theory into Practice: James Black. Receptor Theory and the Development of the beta-blockers at ISI 1958-1978. *Medical History* 2006;50:69-92.
13. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of β – blockers; from anti-anginal drugs to ligand – directed signaling. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:227-234.
14. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoreceptor agonist at human β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoreceptors. *Br J Pharmacol.* 2010;160:1048-1061.
15. Manoach M., Tribulova N. Sotalol: the mechanism of its antiarrhythmic-defibrillating effect. *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19:172-182.
16. Dulin B., Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol.* 2004;93(9A):3B-6B.
17. Riva E., Mennini T., Latini R. the α - and β -adrenoreceptor blocking activities of labetalol and its RR-SR (50:50) stereoisomers. *Br J Pharmacol.* 1991;104:823-828.
18. Frazier Ep., Michel-Reher MB., Van Loenen p., et al. Lack of evidence that nebivolol is a β_3 – adrenoreceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 2011;654:86-91.
19. Gupta S., Wright HM. Nebivolol: a highly selective β_1 -adrenergic receptor blocker that cause vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther.* 2008;26:189-202.
20. Brodde OE. β -adrenoreceptor blocker treatment and the cardiac β -adrenoreceptor-G-proteins – adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2007;374:361-372.
21. Okin P.M., Hille D.A., Kjeldsen S.E., et al. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30:802-810.
22. Bangalore S., Qin J., Sloan S., et al. For the PROVE IT-TIMI. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22 Trial). *Circulation* 2010;122:2142-2151.
23. Mancia G., Messerli F., Bakris G., et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299-305.
24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur heart J* 2013;34:2159-2219.
25. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *European Heart Journal* (2004) 25, 1341-1362.
26. From the National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982;247(12):1707-1714. doi:10.1001/jama.1982.03320370021023.
27. From the National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II Morbidity results. *JAMA.* 1983;250(20):2814-2819. doi:10.1001/jama.1983.03340200048027.
28. Pederson T.R. – The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation.* 1983;67:149-153.
29. Dargie H.J. – Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-1390.
30. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 3:S25-9.
31. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:489-49.
32. 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) Authors/Task Force Members: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
33. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., et al. On behalf of the ELSA investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002;106:2422-2427.
34. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G., et al. On behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004;35:2807-2812.
35. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
36. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A., et al. Beta-blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66-70.
37. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blockers therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med.* 1991;151:1769-1776.

CZU: 616.13-005.1-08:616.127-005.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.16>

PARTICULARITĂȚILE HEMOSTAZIEI ÎN UNELE COMORBIDITĂȚI LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Tatiana DANILĂ, cercetător științific

Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Formarea unui tromb obstructiv în cadrul unei artere rămâne o cauză majoră a mortalității și morbidității la nivel mondial. [1] În ciuda inhibiției eficiente a funcției plachetare de către terapii antiplachetare moderne, acești agenți nu reușesc să elimine pe deplin riscul aterotrombotic. Acest lucru poate fi legat de boli vasculare extinse, dincolo de abilitățile de protecție ale agenților de tratament utilizați. Cu toate acestea, dovezi recente sugerează că riscul vascular rezidual la cei tratați cu terapii antiplachetare moderne este legat, cel puțin parțial, de liza de cheag de fibrină afectată în condițiile unei stări procoagulante. Pe linia acestor constatări, tromboza este rezultatul apariției mai multor modificări în homeostazia locală: disfuncția endotelială, modificări ale sistemului fibrinolitik, creșterea conținutului unor factori ai coagulării, scăderea inhibitorilor naturali, hiperactivitatea trombocitară [2] [3].

În această revizuire, încercăm să aruncăm mai multă lumină asupra rolului dishomeostaziei în predispoziția la evenimente vasculare arteriale. Oferim o scurtă privire de ansamblu asupra sistemului de coagulare, urmată de abordarea rolului coagulării, anticoagulării și fibrinolizei afectate în afecțiuni vasculare acute, inclusiv în boala arterială coronariană. De asemenea, discutăm despre implicațiile prognostice ale biomarkerilor coagulării, privind evenimentele trombotice arteriale, abordând, în special, persoanele care sunt expuse la riscuri metabolice (hiperlipidemie, hipertensiune arterială și diabet zaharat).

Concluzionăm că afectarea coagulării pare să contribuie la riscul de tromboză reziduală la persoanele cu boală arterială, iar vizarea proteinelor din sistemul fibrinolitik și coagulant reprezintă o strategie viabilă pentru îmbunătățirea rezultatului în această populație.

Muncă viitoare este necesară în perfecționarea abordării antitrombotice prin modularea anomaliilor patologice în sistemul fibrinolitik, coagulant și anticoagulant și extinderea strategiilor individualizate de îngrijire a pacienților, pentru a asigura cel mai bun rezultat clinic în populația cu risc vascular ridicat.

Cuvinte cheie: Hemostazie, NSTEMI, diabet zaharat, coagulare, dislipidemie.

Abstract. The particularities of hemostasis in patients with non-ST elevation myocardial infarction and some comorbidities.

The formation of an obstructive thrombus within an artery remains a major cause of mortality and morbidity worldwide. [1] Despite effective inhibition of platelet function by modern antiplatelet therapies, these agents fail to fully eliminate atherothrombotic risk. This may well be related to extensive vascular disease, beyond the protective abilities of the treatment agents used. However, recent evidence suggests that residual vascular risk in those treated with modern antiplatelet therapies is related, at least in part, to impaired fibrin clot lysis.

Along these lines, thrombosis is the result of several changes in local homeostasis: endothelial dysfunction, changes in the fibrinolytic system, increased content of some coagulation factors, decreased natural inhibitors, platelet hyperactivity [2] [3].

In this review, we attempt to shed more light on the role of hypofibrinolysis in predisposition to arterial vascular events. We provide a brief overview of the coagulation system followed by addressing the role of impaired coagulation, anticoagulation, and fibrinolysis in acute vascular conditions, including coronary artery disease.

We also discuss the prognostic implications of coagulation biomarkers regarding arterial thrombotic events, addressing, in particular, people who are exposed to metabolic risks (hyperlipidemia, hypertension, and diabetes).

We conclude that affecting coagulation appears to contribute to residual thrombosis risk in individuals with arterial disease on antiplatelet therapy, and targeting proteins in the fibrinolytic and coagulant system represents a viable strategy to improve outcomes in this population. Future work is required to refine the antithrombotic approach by modulating pathological abnormalities in the fibrinolytic and anticoagulant system and tailoring the therapy according to the need of each individual.

Key words: Hemostasis, NSTEMI, diabetes, coagulation, dyslipidemia.

Резюме. Особенности гемостаза у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при некоторых сопутствующих заболеваниях.

Обструктивное образование тромба в артерии остается основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. [1] Несмотря на эффективное ингибирование функции тромбоцитов современными антитромбоцитарными препаратами, эти препараты не могут полностью устранить риск атеротромбоза. Это может быть связано с обширным сосудистым заболеванием, выходящим за рамки защитных свойств используемых лечебных средств. Однако последние данные свидетельствуют о том, что остаточный сосудистый риск у пациентов, получающих современные антитромбоцитарные препараты, связан, по крайней мере частично, с нарушением лизиса фибринового сгустка в условиях прокоагулянтного состояния. Таким образом, тромбоз является результатом нескольких изменений местного гомеостаза: эндотелиальной дисфункции, изменений в фибринолитической системе, повышенного содержания некоторых факторов свертывания крови, снижения естественных ингибиторов, гиперактивности тромбоцитов [2] [3].

В этом обзоре мы пытаемся пролить больше света на роль дисгомеостаза в предрасположенности к артериально-сосудистым событиям. Мы предоставляем краткий обзор системы свертывания крови, а затем обращаемся к роли нарушений свертывания крови, антикоагуляции и фибринолиза при острых сосудистых заболеваниях, включая ишемическую болезнь сердца. Мы также обсуждаем прогностическое значение биомаркеров коагуляции в отношении артериальных тромботических событий, особенно у людей, подверженных метаболическим рискам (гиперлипидемия, гипертония и диабет).

Мы пришли к выводу, что нарушение коагуляции, по-видимому, способствует риску остаточного тромбоза у людей с заболеванием артерий, и нацеливание на белки из фибринолитической системы и системы свертывания представляет собой жизнеспособную стратегию для улучшения результатов в этой популяции.

Необходима дальнейшая работа по совершенствованию антитромботического подхода путем модулирования патологических нарушений в фибринолитической и антикоагулянтной системе и расширения индивидуальных стратегий ухода за пациентами для обеспечения наилучшего клинического результата в популяции с высоким сосудистым риском.

Ключевые слова: Гемостаз, NSTEMI, диабет, коагуляция, дислипидемия.

Prezentare generală a coagulării și activării fibrinolizei

În ciuda progreselor semnificative în management, boala cardiovasculară (BCV) rămâne o cauză majoră a mortalității la nivel mondial. Infarctul miocardic (MI) și evenimentele trombotice cerebrovasculare urmează de obicei rupturii sau eroziunii plăcii aterosclerotice, care activează brațele celulare și proteice ale coagulării în acord cu injuria endotelială și activarea stresului oxidativ, răspunsul inflamator și tulburările reologice ale sângelui culminând în formarea trombului. [4].

Inițial, expunerea colagenului subendotelial mediază rapid adeziunea și agregarea plachetară prin interacțiunile plachetare $\alpha 2$ BETA1 și glicoproteinei VI cu colagenul și interacțiunile glicoproteinei IB cu factorul von Willebrand legat de colagen. Ulterior, activarea coagulării conduse de factorul tisular (TF) exprimat în miezul expus al plăcii generează trombină pentru formarea rețelei de fibrina, care este necesară pentru a furniza o schelet pentru cheagul de sânge. [5]

O scurta descriere se ofera aici a proceselor moleculare implicate în activarea coagulării, anticoagularii și fibrinolizei (► Fig. 1).

În urma ruperii plăcii, factorul tisular TF expus leagă factorul (F) VII, promovând proteoliza și activarea la FVIIa (TF sau cale extrinsecă). Complexul TF/FVIIa clivează ulterior FIX (contact sau cale intrinsecă) și FX (calea comună) în FIXa și FXa. Acesta

din urmă este activat atât de TF/VIIa, cât și de FIXa, și (mai târziu împreună cu FVa) transformă protrombina (FII) în trombină. Trombina acumulată lent în faza de inițiere transformă în continuare mai mulți factori, inclusiv FXI, FVIII și FV, amplificând activarea cascadei de coagulare, ceea ce duce la creșterea generării trombinei (feedback pozitiv). O cantitate suficientă de trombină apoi generată, este capabilă să convertească fibrinogenul pentru a forma fibre de fibrină. În cele din urmă, trombina activată catalizează formarea legăturilor covalente între regiunile D adiacente ale monomerilor de fibrina, crescând stabilitatea cheagului de fibrină prin strângerea structurii sale și creșterea rezistenței la fibrinoliză. [1]

În plus, trombina activează trombocitele prin intermediul receptorului activat de protează (PAR) 1 și 4, contribuind la formarea dopului plachetar. [6]

Atât proteinele izolate de coagulare, cât și markerii de activare a coagulării, cum ar fi D-dimer, TAT și fragmentul de protrombină, au fost asociați cu boala cardiovasculară arterială în numeroase studii prospective și meta-analize, iar acest lucru a fost revizuit pe larg de către Lowe și colab. [10]

Reglarea ratei activității de coagulare se bazează de asemenea și pe prezența mai multor mecanisme anticoagulante, cuprinzând: antitrombina III, proteinele C și S, trombomodulina, care au în fond misiunea naturală de prevenire sau atenuare a trombinei. [11]. Astfel, în disfuncția endotelială este depreciată expres-

sia receptorilor din familia anexinelor, care au un rol crucial în activarea proteinei C, deși aceasta poate fi, dar la o cotă redusă, rezultatul acțiunii complexului trombomodulină-trombină. Pe de altă parte, activitatea anticoagulantă a complexului trombomodulină-trombină în vederea exonerării din exercițiul coagulant al trombinei este multiplu augmentată de proteina C activată (PCa). Aceasta din urmă sub aspectul proprietății proteolitice inactivează 2 factori importanți ai sistemului de coagulare: Va și VIIIa. Revirimentul

PCa asupra hemostazei este vizat și prin prisma inhibiției inhibitorului tisular al plasminogenului, fapt ce asigură o proteoliză concludentă a cheagului de fibrină de către plasmină. Important de menționat, că date recente aduc la apel și capacitatea PCa de a induce în conexiune cu receptorul specific endotelial efecte importante, cum ar fi: citoprotector, antiapoptotic și antiinflamator. Prin urmare, efectele biologice ale sistemului anticoagulant dependente de endoteliu depășesc apanajul hemostazei și demonstrează bene-

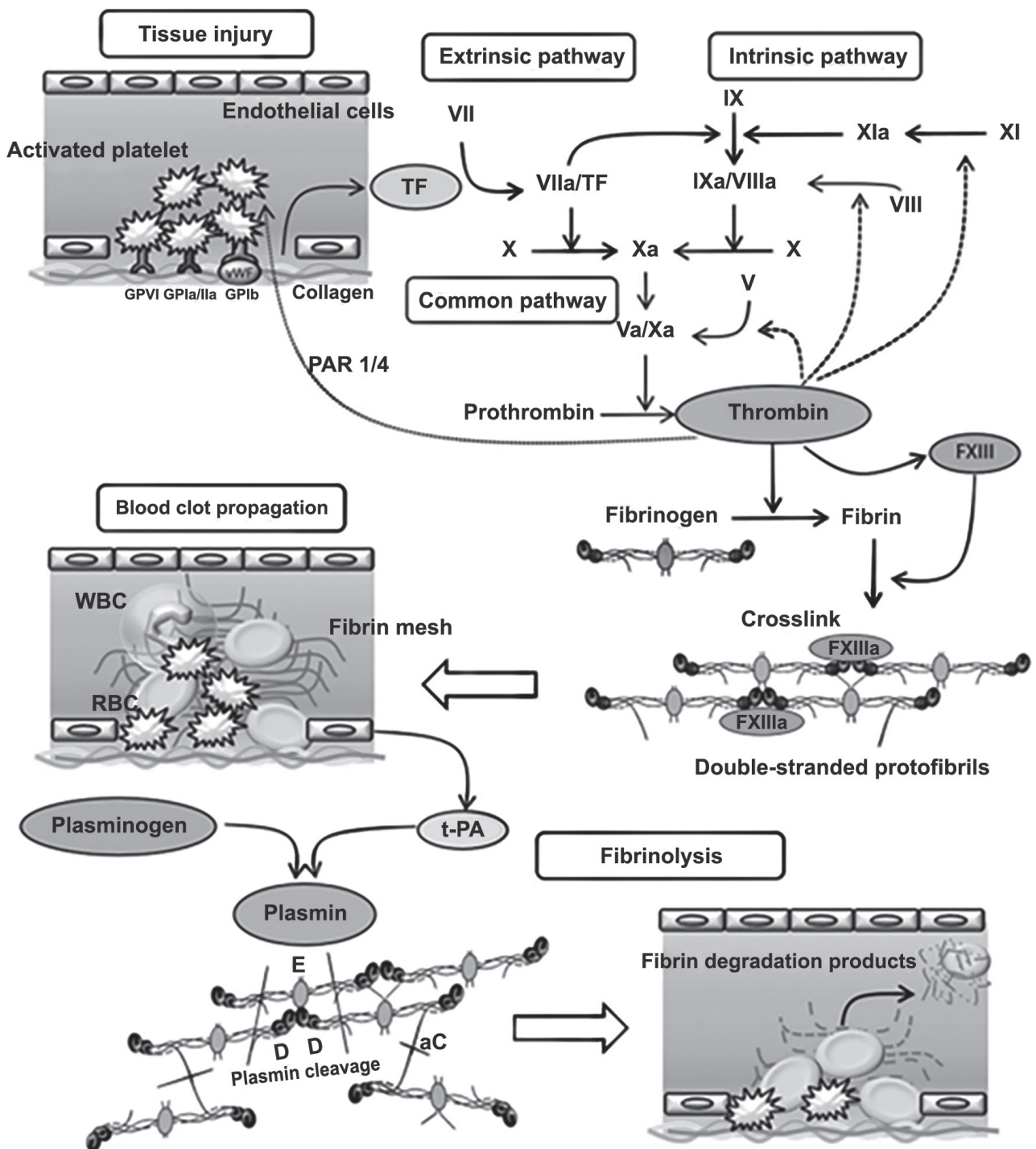


Figura 1. Prezentare generală a coagulării și activării fibrinolizei.

ficii notabile în controlul homeostaziei circulatorii. Afectarea endoteliului vascular compromise expresia trombomodulinei, glicoproteină transmembranară potentă nu numai în inactivarea trombinei și activarea proteinei C anticoagulante, dar și în promovarea efectului antiinflamator și citoprotector al PCa. Remarcabil, că dimetilarginina asimetrică, un marker al disfuncției endoteliale, se corelează indirect cu nivelul seric al trombomodulinei și PCa și la această conotație se estimează drept un predictor al riscului trombozei.

Deficitul antitrombinei III, factorul cheie al sistemului anticoagulant sintetizat de hepatocite și protector al glicocalixului endotelial, este un mecanism redutabil al statusului protrombotic, activat de leziunile endoteliale, dat fiind faptul că endoteliul intact expresează un cofactor de activare a antitrombinei III, care inhibă un set mare de proteaze serice implicate în coagulare: trombina, factorii Va, IXa, Xa și XIa.

Sunt opinii care coroborează rolul primar al carenței antitrombinei III în dezvoltarea riscului trombozei coronariene, acestea fiind justificate și prin capacitatea glicoproteinei de a inhiba factorul nuclear kappaB (NF-kappaB), un factor de transcripție și activare a genelor proinflamatoare. Respectiv, antitrombina III posedă efect antiinflamator, iar în contextul reducerii expresiei cofactorului endotelial pe fundalul injuriei endoteliului acest efect este notabil depreciat. În mod postulat este de menționat semnificația interfeței endoteliu-trombomodulină-proteina C- antitrombină în controlul eficient al hemostazei, iar disfuncția endotelială compromise această interfață și facilitează statusul protrombotic.

Formarea fibrinei declanșează direct activarea fibrinolizei prin care fibrina insolubilă este degradată în fragmente mici (produse de degradare a fibrinei), interacțiune care este esențială pentru a preveni extinderea coagulării în interiorul vasului. În acest sens, la conversia fibrinogenului în fibrină, modificările conformaționale determină expunerea locurilor de legare a plasminogenului și activatorul tisular al plasminogenului (T-PA). [7].

Plasmina, generată prin activarea căii fibrinolitice, degradează fibrina prin clivarea mai întâi a regiunilor α C, urmată de regiunile de conexiune E și D din fibrină (► Fig. 1). [8].

Prin urmare, un echilibru între formarea cheagului și fibrinoliza endogenă este obligatoriu pentru a restabili fluxul. Deteriorarea homeostaziei, pe de altă parte, crește riscul de ocluzie vasculară patologică care duce la evenimente cardiovasculare.

Conceptul fiziopatologic coroborează în acest context incompetența sistemului de control al hemostazei primare declanșată 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 și capacității anticoagulante tisulare și plasmatică.

Acest mecanism patogenetic este în acord cu studiile recente care justifică valoarea predictivă a markerilor disfuncției sistemului de coagulare, anticoagulare și fibrinoliză în boala cardiovasculară arterială.

În această revizuire, delimităm modificările patologice ale sistemului fibrinolitic, coagulant și anticoagulant care cresc riscul evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu comorbidități.

Diabetul Zaharat

Pacienții cu diabet zaharat (DZ) reprezintă 25-30% dintre subiecții internați cu SCA și rezultatul lor este mai slab decât cel al pacienților fără DZ. Studiul EUROASPIRE II (Acțiunea europeană pentru prevenirea secundară prin intervenție pentru reducerea evenimentelor) a observat că 28% dintre pacienții cu infarct miocardic (IM) acut aveau diabet zaharat cunoscut sau nou diagnosticat. Prevalența DZ preexistentă la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) variază între 19% și 23% în diferite studii precum GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute), OASIS (Organizația de evaluare a strategiilor pentru sindroame ischemice) și EURO-HEART SURVEY. Prevalența toleranței anormale la glucoză la pacienții cu IM fără antecedente de DZ a fost găsită a fi de până la 48,4% într-o meta-analiză a 19 studii clinice. Desi, rezultatele comparative între infarctul miocardic fără supradenivelare de seg. ST (NSTEMI) și infarct miocardic cu supradenivelare de seg. ST (STEMI) la pacienți cu și fără DM sun contradictorii și este nevoie de discuții suplimentare, Sharma și colab. au arătat că diabetul zaharat este asociat semnificativ cu NSTEMI. Tot în acest sens, mai recent, a fost publicat un alt studiu de cohortă observațional retrospectiv multicentric nerandomizat cu 21343 de pacienți care a evaluat rezultatele clinice comparative pe 2 ani între două tipuri diferite de IMA (NSTEMI versus STEMI) la pacienții cu DZ și fără DZ care au suferit PCI cu DES de noua generație; date obținute de la Registrul AMI din Coreea (KAMIR). În acest studiu retrospectiv, pacienții cu NSTEMI au avut o rată a mortalității la 2 ani semnificativ mai mare decât cei cu STEMI, în măsura în care hiperglicemia cauzată de stres oxidativ, inflamație, apoptoză, disfuncție endotelială, hipercoagulare și agregare plachetară ar putea afecta miocardul ischemic la acești pacienți. [9].

În ciuda reducerii incidenței evenimentelor cardiovasculare, datorită progreselor importante în principal în domeniul revascularizării, în rândul pacienți-

lor cu DZ riscul absolut rămâne de două ori mai mare comparativ cu pacienții fără DZ. Supraviețuirea pe termen lung și rezultatele cardiovasculare s-au îmbunătățit considerabil la pacienții cu IM, dar riscul de mortalitate și morbiditate rămâne ridicat la pacienții cu DZ. [10].

Există mulți factori implicați în creșterea incidenței SCA și în determinarea rezultatelor mai proaste la pacienții diabetici.

Hiperglicemia inhibă producția de vasodilatatoare cum ar fi oxidul de azot și crește vasoconstrictorii precum endotelina-1. Absorbția afectată a acizilor grași liberi mediată de insulină în mușchii scheletici crește sinteza lipoproteinei cu densitate foarte scăzută (VLDL) și a esterilor de colesterol în ficat. Pacienții diabetici cu SCA au în mod obișnuit o combinație de trigliceride crescute și HDL scăzut, mai degrabă decât niveluri crescute de colesterol total și LDL, iar acest lucru duce frecvent la ateroscleroza coronariană multivasculară. Procoagulabilitatea, fibrinoliza afectată și formarea de produși finali de glicajie avansată sunt alte mecanisme ale DZ fiind un factor de risc pentru SCA.

Diabetul se caracterizează printr-un mediu trombotic sporit secundar inadaptării funcției trombocitelor, rezultând o tendință crescută de activare, aderență și agregare. Anomaliile metabolice din diabet zaharat responsabile pentru aceste modificări includ hiperglicemie, rezistență la insulină și dislipidemie.

Modificările metabolice ale diabetului au ca rezultat creșterea expresiei P-selectinei (un marker al activării trombocitelor), creșterea calciului intracelular, scăderea fluidității membranei trombocitelor, reducerea producției de oxid nitric endotelial și modificarea semnalizării trombocitelor, toate acestea determinând intensificarea activării trombocitelor.

S-au descoperit la astfel de pacienți, trombocite mai mari care se agreghează mai agresiv, sinteză crescută a tromboxanului și un procent mare de trombocite care circulă în starea activată. Anomaliile funcției trombocitelor pot, prin urmare, exacerba progresia aterosclerozei și consecințele rupturii plăcii.

Pacienții cu diabet au o expresie de suprafață crescută a receptorilor plachetari, cum ar fi glicoproteina Ib, care mediază legarea la factorul von Willebrand și a receptorilor pentru glicoproteina IIb/IIIa care leagă fibrinogenul. Moleculele de adeziune ca P-selectină și trombospondină sunt exprimate prin trombocitele activate circulante care vor media interacțiunea trombocite-leucocite și sunt declanșatoare de inflamație și tromboză.

Diabetul este, de asemenea, asociat cu modificări calitative și cantitative ale factorilor de coagulare, contribuind la formarea mediului trombotic. Modifi-

cări cantitative sunt legate în principal de inflamația de grad scăzut care însoțește stările de rezistență la insulină (adică observate în principal în diabet de tip 2), în timp ce modificările calitative sunt legate de modificări post-translaționale ale proteinelor secundare niveluri ridicate de glucoză (se găsesc atât în diabetul de tip 1, cât și în diabetul de tip 2).

Aceste modificări au ca rezultat formarea rețelilor de fibrină compactă și afectează și sistemul fibrinolitic, făcând astfel cheaguri de sânge greu de descompus, care la rândul lor sunt asociate cu evenimente vasculare adverse. Afectarea fibrinolizei are loc prin creșterea nivelurilor de inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1) în leziunile aterosclerotice și în arterele neateromatoase care contribuie în continuare la starea de hipercoagulabilitate. Hiperinsulinemia crește nivelul PAI-1, oferind o legătură directă între DZ și sistemul fibrinolitic suprimat. [11].

În același timp hiperglicemia iminentă pacienților cu DZ de tip I și II este un factor de reducere a expresiei trombomodulinei și a receptorilor de activare a proteinei C, efect mediat de stresul oxidativ și răspunsul inflamator. Relatarea lui O.Addai-Mensah și colab. (2019) indică niveluri circulante diminuate ale proteinelor anticoagulante C și S, precum și a antitrombinei III la pacienții cu DZ de tip II cu un control detrimental al nivelului de glicemie. [31].

Important de menționat în acest context, că hiperglicemia diabetică induce glicarea neenzimatică a acestor componente ale sistemului anticoagulant, fapt ce contribuie atât la pierderea capacității lor funcționale, cât și la metabolizarea excesivă, rezultând în declinul conținutului seric al acestora. Ca confirmare a acestei afirmații este corelația negativă între hemoglobina glicată (HbA1c) și nivelurile, precum și activitatea anticoagulantelor naturale. Astfel, DZ are un impact concludent asupra statusului procoagulant, inclusiv prin compromiterea nativității funcționale a sistemului anticoagulant.

Interesant, o îmbunătățire modestă a glicemiei este suficientă pentru a îmbunătăți mediul hipofibrinolitic și a hemostazei per ansamblu în diabet. Particularitate deosebit de importantă deoarece hipoglicemia s-a dovedit recent a fi protrombotică și, prin urmare, supratratarea nivelurilor ridicate de glucoză și precipitarea hipoglicemiei poate crește potențialul de tromboză. [12].

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc cardiovascular principal la nivel mondial, cu o asociere bine stabilită cu boala coronariană.

Datele epidemiologice cu privire la istoricul hipertensiunii arteriale și prognosticul asociat la pacienții cu SCA sunt destul de limitate. [13]. Se pare că

prevalența hipertensiunii este de 30%-40% în rândul pacienților cu IM cu STEMI și crește până la 70% la pacienții cu NSTEMI. [14]. Analizele din registrul național Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease al Asociației Americane a Inimii au arătat că dintr-o populație de 100 889 de pacienți diagnosticați cu IMA, 68% dintre pacienții din grupul 2002-2003 cu NSTEMI au avut antecedente de hipertensiune arterială. Acest procent se reduce la 63,1% în populația studiată în perioada 2007-2008. Procentele corespunzătoare de pacienți cu STEMI au fost de 62,2% și, respectiv, 52,1%. [15]. Această diferență poate fi atribuită caracteristicilor diferite dintre pacienții cu SCA, pacienții cu NSTEMI fiind mai în vârstă și mai susceptibili la comorbidități precum diabetul zaharat și disfuncția renală.

Boala aterosclerotică și creșterea tensiunii arteriale (TA) au anumite mecanisme comune, efectele multiple ale moleculelor vasoactive fiind cercetate pe scară largă. Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) este enzima cheie în producerea angiotensinei II și în catabolismul bradikininei, două peptide implicate în modularea tonusului vascular și în proliferarea celulelor musculare netede. Angiotensina II promovează exprimarea moleculelor de adeziune, a factorului tisular și a inhibitorului-1 activator al plasminogenului. În plus, favorizează o reducere a proliferării celulelor musculare netede, a infiltrației inflamatorii intraplaacă și a neovascularizării intraplaacă. [16]. Potentul vasoconstrictor endotelina-1, în contextul infarctului miocardic acut (IM), poate facilita necroza miocardică și aritmogeneza, dar pare să exercite o influență favorabilă asupra vindecării ulterioare a infarctului și remodelării ventriculare precoce. În faza cronică post-infarct, endotelina-1 crește postsarcina ventriculară stângă și este implicată activ în procesul fibrotic miocardic. [17].

S-a propus ca hiperactivitatea simpatică să participe la procesul aterosclerotic la pacienții hipertensivi printr-o serie de căi care implică receptorii adrenergici cuplați cu proteina G, [18] care promovează aterogeneza și în cele din urmă pot declanșa un SCA. Activarea simpatică este asociată per se cu disfuncția endotelială. În mod analog, vasoconstricția simpatică interferează cu extracția glucozei în mușchii scheletici, ducând la rezistența la insulină mediată de receptorii beta-adrenergici, iar hipertrofia peretelui vascular indus duce la strivirea vaselor mici și rarefacția vasculară. Pe de altă parte, în urma unui SCA există o suprasolicitare simpatică crescută ca mecanism adaptativ pentru menținerea TA și a debitului cardiac. Deși sunt utile pe termen scurt, aceste efecte pot induce consecințe dăunătoare pe termen lung. Efectul simpatic direct asupra axei renină-aldosteron are ca rezultat

dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi împreună cu o creștere simultană a debitului cardiac, consumul de oxigen de către celulele miocardice și, eventual, un risc crescut de ischemie și evenimente aritmice. [19].

Multiple dovezi susțin prezența unei stări protrombotice în rândul persoanelor hipertensive. Leziunile de organ legate de hipertensiune arterială pot fi repercusiunea activării paradoxale a factorilor de coagulare, cum ar fi fibrinogenul. [20]. Pacienții hipertensivi au un volum, o masă medie și o granularitate medie mai mică a trombocitelor în comparație cu martorii. [21]. Cu toate acestea, trombocitele produc specii de oxigen mai reactive, care îmbunătățesc activitatea lor prin reducerea biodisponibilității oxidului nitric și creșterea efectului $[Ca^{2+}]$ celular, iar catecolaminele și activarea renină-angiotensinei la hipertensivi declanșează agregarea și activarea acestora.

Factorii mecanici pot explica, de asemenea, asocierea dintre creșterea TA și SCA. TA ridicată denotă stres mecanic crescut asupra vaselor de sânge care contribuie la disfuncția endotelială, progresia aterosclerozei și, în cele din urmă, ruperea plăcii. Stresul de forfecare a fost, de asemenea, corelat cu disfuncția endotelială, evenimentele trombotice și formarea plăcii aterosclerotice vulnerabile. [22].

Este acest puzzle complex al tulburărilor reologice locale combinate cu disfuncția endotelială, modificări ale substraturilor peretelui arterial și un grad diferit de inflamație locală. În mod similar, hipertrofia ventriculară stângă, o afectare majoră a organului țintă a hipertensiunii, face miocardul predispus la ischemie. Creșterea tensiunii peretelui împreună cu cerințele mai mari de oxigen conduc la dezvoltarea colateralelor care susțin susceptibilitatea miocardică la ischemie și infarct. [23].

Rezistența la insulină este strâns asociată cu nivelurile TA și hipertensiunea arterială, așa cum este evident din diferitele definiții ale sindromului metabolic. Studiile efectuate pe pacienții tratați în secțiile de terapie intensivă au demonstrat că administrarea externă de insulină pentru a îmbunătăți reglarea glicemiei poate contribui la protecția endotelială și anticoagulantă. [24]. Mai multe studii prospective au concluzionat că hiperinsulinemia este asociată independent cu IM, susținând astfel ipoteza că dereglarea metabolismului insulinei contribuie la etapele premergătoare acestui eveniment. [25].

Pe linia acestor constatări, hipertensiunea arterială contribuie în principal la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare.

Sistematizarea datelor disponibile din literatura de specialitate cu privire la problema studiată poate servi ca bază pentru determinarea criteriilor de prognostic ale progresiei hipertensiunii arteriale și ale

riscului de complicații trombotice. La rândul său, stratificarea riscului este un pas crucial sugerat de ghidurile clinice pentru a optimiza îngrijirea pacientului în situația acută și cronică.

Dislipidemia.

Boala cardiovasculară aterosclerotică reprezintă manifestările clinice acute și cronice ale unui proces patogen progresiv care este inițiat de răspunsurile inflamatorii la dislipidemie.

Diversele mecanisme metabolice și imunitare aflate în joc în patofiziologia trombo-inflamatorie a aterosclerozei sunt determinate de întreruperi în metabolismul nativ al colesterolului, trigliceridelor și lipoproteinelor din organism, prin afecțiuni, comorbidități și factori de risc precum fumatul, hipertensiunea și obezitatea care inițiază un cerc vicios de acumulare de lipoproteine, formare de celule spumoase și reacții inflamatorii.

Prim urmare, dislipidemia este larg acceptată ca unul dintre factorii majori de risc în bolile cardiovasculare în principal datorită contribuției sale în patogenia aterosclerozei în arterele de dimensiuni medii și mari. Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai acceptat că nivelurile ridicate de colesterol pot afecta, de asemenea, în mod negativ microvasculatura înainte de dezvoltarea aterosclerozei.

Mai mult, hipercolesterolemia a demonstrat, în modelele animale preclinice, că exercită efecte dăunătoare dincolo de arborele vascular, ducând la infarcte mai mari și remodelare cardiacă adversă post-infarct miocardic. [26].

La nivel funcțional, hipercolesterolemia s-a dovedit că afectează vasodilatația dependentă de endoteliu din cauza defectelor de biodisponibilitate a oxidului nitric. Mecanismele patogenice care stau la baza disfuncției microvasculare implică o activitate sporită a arginazei, creșterea producției de radicali liberi și activarea, recrutarea și acumularea de leucocite, în principal neutrofile, prin difuzia lor prin venule postcapilare. La rândul lor, celulele inflamatorii recrutate și anumiți mediatori inflamatori îmbunătățesc aderența trombocitelor, în general inducând un fenotip proinflamator și protrombotic.

În acest sens, dovezi recente subliniază că riscul trombotic crescut în dislipidemie este mediat de trombocitele care circulă într-o stare preactivată. Trombocitele de la pacienții cu hipercolesterolemie prezintă hiperagregabilitate, legare crescută de fibrinogen și expresie la suprafață a CD62P, producție crescută de TXA2 și anion superoxid, în timp ce plasma conține concentrații crescute de markeri de activare a trombocitelor, cum ar fi sCD-40L, PF-4 solubili, sP-selectină și β-tromboglobulină. Mulți dintre acești parametri

trombocitari afectați de agregare și activare a trombocitelor sunt corecți prin tratamente hipolipemice. Numărul crescut de trombocite în dislipidemie din cauza dereglării hematopoiezei contribuie, de asemenea, la fenotipul trombotic general. [27].

Indivizii cu niveluri ridicate de trigliceride și colesterol total au prezentat niveluri mai mari de fibrinogen și APTT scurtat, sugerând un potențial endogen îmbunătățit pentru generarea de trombină.

Aceste rezultate sunt în acord cu studii mai recente conform cărora riscurile pentru evenimente trombotice adverse, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral sunt semnificativ crescute în dislipidemie și alte tulburări metabolice.

Potrivit studiului epidemiologic și al factorilor de risc al IMA de diferit tip, publicat în BMC Cardiovascular Disorders, pacienții cu NSTEMI au avut mai multe șanse decât pacienții cu STEMI sau angina instabilă să aibă dislipidemie. [28]. Printre cei mai puternici predictorii ai deceselor în spital la pacienții cu NSTEMI s-a găsit dislipidemia netratată, explicată de contribuția la aterogeneză și la complicațiile plăcii de risc emergent al factorilor precum inflamația, lipoproteinele bogate în trigliceride și lipoproteina(a) [26].

În final, faptul că atât de multe linii celulare imune și factori metabolici joacă roluri importante în dezvoltarea aterosclerozei servește ca un grup de ținte potențiale pentru terapii viitoare în prevenirea primară și secundară a dislipidemiei.

Concluzie și direcții viitoare

Fapt e că, mai mulți factori sunt responsabili pentru dezvoltarea aterotrombozei, inclusiv: disfuncția endotelială, modificări ale sistemului fibrinolitic, creșterea conținutului unor factori ai coagulării, scăderea inhibitorilor naturali, hiperactivitatea trombocitară.

Important, conform dovezilor recente, alterarea lizei cheagului de fibrină, inclusiv modificări cantitative și calitative ale diferitelor proteine de coagulare reprezintă factori cheie responsabili pentru evenimentele aterotrombotice la pacienții cu risc ridicat, chiar și atunci când sunt acoperite adecvat cu terapiile antiplachetare moderne.

În consecință, vizarea homeostaziei compromise la acești indivizi reprezintă o abordare terapeutică legitimă.

Fără îndoială, terapiile antitrombotice au făcut progrese mari ultimele decenii și probabil că această tendință va continua. Pași următori vor necesita dezvoltarea unor terapii mai direcționate și extinderea strategiilor individualizate de îngrijire a pacienților, pentru a asigura cel mai bun rezultat clinic în populația cu risc vascular ridicat.

În același timp, strategii tangibile pentru a stratifica pacienții cu risc deosebit de afectare a hemostazei nu au ajuns în practica clinică.

Bibliografie

1. E. L. Hethershaw *et al.*, “The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, no. 2, pp. 197–205, Feb. 2014, doi: 10.1111/JTH.12455.
2. J. Palasubramaniam, X. Wang, and K. Peter, “Myocardial Infarction - From Atherosclerosis to Thrombosis: Uncovering New Diagnostic and Therapeutic Approaches,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 39, no. 8, pp. E176–E185, 2019, doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312578.
3. E. Fuentes, R. Moore-Carrasco, A. Marcus, A. Paes, and A. Trostchansky, “Role of Platelet Activation and Oxidative Stress in the Evolution of Myocardial Infarction,” doi: 10.1177/1074248419861437.
4. R. H. Olie, P. E. J. van der Meijden, and H. ten Cate, “The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies,” *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, vol. 2, no. 2, pp. 188–198, Apr. 2018, doi: 10.1002/RTH2.12080.
5. A. J. Reininger *et al.*, “A 2-step mechanism of arterial thrombus formation induced by human atherosclerotic plaques,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 11, pp. 1147–1158, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.JACC.2009.11.051.
6. D. Stegner and B. Nieswandt, “Platelet receptor signaling in thrombus formation,” *J. Mol. Med. (Berl.)*, vol. 89, no. 2, pp. 109–121, Feb. 2011, doi: 10.1007/S00109-010-0691-5.
7. S. Yakovlev, E. Makogonenko, N. Kurochkina, W. Nieuwenhuizen, K. Ingham, and L. Medved, “Conversion of fibrinogen to fibrin: Mechanism of exposure of tPA- and plasminogen-binding sites,” *Biochemistry*, vol. 39, no. 51, pp. 15730–15741, Dec. 2000, doi: 10.1021/bi001847a.
8. C. Longstaff and K. Kolev, “Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13 Suppl 1, no. S1, pp. S98–S105, Jun. 2015, doi: 10.1111/JTH.12935.
9. Y. H. Kim *et al.*, “Comparison of Clinical Outcomes after Non-ST-Segment and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Diabetic and Nondiabetic Populations,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 17, p. 5079, Sep. 2022, doi: 10.3390/JCM11175079/S1.
10. E. E. Babes *et al.*, “diagnostics Value of Hematological and Coagulation Parameters as Prognostic Factors in Acute Coronary Syndromes,” vol. 11, p. 850, 2021, doi: 10.3390/diagnostics11050850.
11. K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith, and R. Ajjan, “Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk,” *Cardiovasc. Diabetol.* 2017 161, vol. 16, no. 1, pp. 1–17, Mar. 2017, doi: 10.1186/S12933-017-0515-9.
12. R. C. Sagar, K. M. Naseem, and R. A. Ajjan, “Antiplatelet therapies in diabetes,” *Diabet. Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 726–734, May 2020, doi: 10.1111/DME.14291.
13. B. M. Psaty *et al.*, “Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 161, no. 9, pp. 1183–1192, 2001, doi: 10.1001/ARCHINTE.161.9.1183.
14. A. Frattola, G. Parati, C. Cuspidi, F. Albin, and G. Mancia, “Prognostic value of 24-hour blood pressure variability,” *J. Hypertens.*, vol. 11, no. 10, pp. 1133–1137, 1993, doi: 10.1097/00004872-199310000-00019.
15. K. Konstantinou *et al.*, “Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 21, no. 8, pp. 1135–1143, Aug. 2019, doi: 10.1111/JCH.13622.
16. A. R. da Silva, R. A. Fraga-Silva, N. Stergiopoulos, F. Montecucco, and F. Mach, “Update on the role of angiotensin in the pathophysiology of coronary atherothrombosis,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 45, no. 3, pp. 274–287, Mar. 2015, doi: 10.1111/ECI.12401.
17. T. M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben, and Y. Matsumura, “Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction,” *Cardiol. Rev.*, vol. 21, no. 5, pp. 249–256, Sep. 2013, doi: 10.1097/CRD.0B013E-318283F65A.
18. G. Santulli *et al.*, “G protein-coupled receptor kinase 2 in patients with acute myocardial infarction,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 107, no. 8, pp. 1125–1130, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2010.12.006.
19. S. Julius, “Corcoran Lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension,” *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 21, no. 6 Pt 2, pp. 886–893, 1993, doi: 10.1161/01.HYP.21.6.886.
20. C. Catena, G. L. Colussi, G. Brosolo, and L. A. Sechi, “A prothrombotic state is associated with early arterial damage in hypertensive patients,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 19, no. 5, pp. 471–478, 2012, doi: 10.5551/JAT.10819.
21. M. El Haouari and J. A. Rosado, “Platelet function in hypertension,” *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 42, no. 1, pp. 38–43, Jan. 2009, doi: 10.1016/J.BCMD.2008.07.003.
22. R. Vergallo *et al.*, “Endothelial shear stress and coronary plaque characteristics in humans: combined frequency-domain optical coherence tomography and computational fluid dynamics study,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 6, pp. 905–911, Nov. 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001932.
23. D. A. Sica, “The importance of the sympathetic nervous system and systolic hypertension in patients with hypertension: Benefits in treating patients with increased cardiovascular risk,” *Blood Press. Monit.*, vol. 5, no. SUPPL. 2, 2000, doi: 10.1097/00126097-200010002-00005.
24. L. Langouche *et al.*, “Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients,” *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 8, p. 2277, Aug. 2005, doi: 10.1172/JCI25385.
25. J.-P. Després *et al.*, “Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 15, pp. 952–958, Apr. 1996, doi: 10.1056/NEJM199604113341504.
26. M. Muneeb *et al.*, “Patterns of Dyslipidemia Among Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients at a Tertiary Care Hospital in Lahore, Pakistan,” *Cureus*, vol. 14, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.7759/CUREUS.32378.

27. M. Yang and A. Kholmukhamedov, "Platelet reactivity in dyslipidemia: Atherothrombotic signaling and therapeutic implications," *Rev. Cardiovasc. Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 67–81, Mar. 2021, doi: 10.31083/J.RCM.2021.01.256/RCM2020256/FIG3.PNG.

28. K. Fujisue and K. Tsujita, "Current status of lipid management in acute coronary syndrome," *J. Cardiol.*, vol. 70, no. 2, pp. 101–106, 2017, doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.004.

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 microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

CZU: 616.61-005:616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.17>

HEMODINAMICA RENALĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Maria COCIU – doctorand, cercetător științific,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: dr.cociumaria@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul 20.80009.8007.04.

În ciuda progreselor evidente, a diversificării posibilităților terapeutice și a nenumăratelor studii, hipertensiunea arterială este încă, adesea, greu de controlat. Din păcate, frecvența cazurilor în care tensiunea arterială nu ajunge la țintele ghidurilor este foarte mare la nivel global. Conceptul provocator al hipertensiunii arteriale rezistente la tratament reprezintă o situație dificilă în abordarea practică.

Fiind simultan boală și factor de risc redutabil pentru evenimente cardiovasculare majore, putem puncta că abordarea corectă a hipertensiunii rezistente la tratament marchează unul din dezideratele majore în cardiologie. Studiile recente pun în valoare importanța hemodinamicii renale a pacientului hipertensiv cu eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale, a afectării de organ țintă și a răspunsului la tratamentul hipotensiv. Astfel, atât din punct de vedere științific, cât și pentru medicina practică, un interes deosebit prezintă identificarea particularităților hemodinamicii renale la pacienții hipertensivi, rezistenți la tratament.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială rezistentă la tratament, afectare de organ țintă, artere renale, hemodinamica renală, indice de rezistență renală.

Summary. Renal hemodynamics in patients with arterial hypertension. (Literature review).

Despite the obvious progress, the diversification of therapeutic possibilities and countless studies, hypertension is still often difficult to control. Unfortunately, the frequency of cases in which blood pressure does not reach the guideline targets is very high globally. The challenging concept of resistant hypertension represents a difficult situation in the practical approach.

Being simultaneously a disease and a reducible risk factor for major cardiovascular events, we can point out that the correct approach to resistant hypertension marks one of the major goals in cardiology. Recent studies highlight the importance of the renal hemodynamics of the hypertensive patient with possible assessment of the evolution over time of renal function, target organ damage and the response to hypotensive treatment. Thus, both from a scientific point of view and for practical medicine, the identification of the peculiarities of renal hemodynamics in hypertensive patients resistant to treatment is of particular interest.

Key words: resistant hypertension, target organ damage, renal arteries, renal hemodynamics, renal resistance index.

Резюме. Почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью.

Несмотря на очевидный прогресс, диверсификацию терапевтических возможностей и бесчисленное количество исследований, артериальную гипертензию все еще часто трудно контролировать. К сожалению, частота случаев, когда артериальное давление не достигает целевых ориентиров, очень высока во всем мире. Сложная концепция терапевтически резистентной гипертензии представляет сложную ситуацию для практического подхода.

Будучи одновременно заболеванием и снижаемым фактором риска основных сердечно-сосудистых событий, мы можем указать, что правильный подход к лечению резистентной гипертензии является одной из основных задач кардиологии. Недавние исследования подчеркивают важность почечной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью с возможной оценкой эволюции во времени почечной функции, повреждения органов-мишеней и ответа на гипотензивное лечение. Таким образом, как с научной точки зрения, так и для практической медицины особый интерес представляет выявление особенностей почечной гемодинамики у резистентных к лечению больных АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, почечные артерии, почечная гемодинамика, индекс почечной резистентности.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă de mare importanță la nivel mondial în sănătatea publică, care are un impact major în afecțiunile cardiovasculare și renale cronice. [1].

S-au elucidat multe aspecte în înțelegerea epidemiologiei, fiziopatologiei și a riscurilor asociate cu hipertensiunea arterială și există numeroase dovezi care relevă că scăderea valorilor tensionale poate reduce esențial morbiditatea și mortalitatea precoce. [2].

Strategiile legate de stilul de viață și terapiile medicamentoase au demonstrat o eficacitate substanțială în reducerea tensiunii arteriale (TA), cu toate acestea, ratele de control ale TA rămân scăzute la nivel mondial și sunt departe de a fi satisfăcătoare în Europa. [3].

Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament

Societatea Europeană de Cardiologie definește hipertensiunea arterială ca fiind rezistentă la tratament, atunci când strategia recomandată de tratament nu reușește să reducă valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) de birou la < 140 mmHg și < 90 mmHg respectiv, controlul inadecvat al valorilor tensionale fiind confirmat prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MAATA) sau monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MTAD) la pacienți cu complianță confirmată la tratament. [2]. Strategia terapeutică recomandată trebuie să includă măsuri adecvate pentru stilul de viață și tratament cu doze optime indicate sau cel mai bine tolerate de pacienți, din trei sau mai multe clase antihipertensive, care trebuie să includă un diuretic, un inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant ai receptorilor de tip 1 ai angiotensinei 2 (BRA) și un blocant al canalelor de calciu (BCC).

Hipertensiunea arterială rezistentă se identifică în proporție de 5-30% [4]. În urma aplicării unei definiții stricte și excluzând cauzele de HTA pseudorezistentă,

adevărată prevalență este de aproximativ $< 10\%$ în rândul pacienților aflați pe tratament hipotensiv. [5].

Trebuie făcută o distincție clară între adevărata rezistență la tratament și așa-numita "pseudorezistență", determinată de o serie de factori cum ar fi: complianța scăzută la tratament, măsurarea incorectă a TA, alegerea regimului terapeutic suboptimal, HTA de "halat-alb" sau cauze ale HTA secundare ignorate (fig. 1) [6].

HTA rezistentă, la rândul său, poate fi controlată – atingerea valorilor țintă la administrarea a 4 și mai multe remedii antihipertensive, și necontrolată – lipsa controlului valorilor tensionale [7].

Colegiul American de Cardiologie utilizează și un alt termen „hipertensiunea refractară” ca un fenotip extrem al hipertensiunii rezistente caracterizat prin lipsa controlului valorilor tensionale în pofida administrării a cel puțin 5 remedii antihipertensive din diferite clase care includ un diuretic tiazidic de lungă durată, precum clortalidona, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, precum spironolactona (fig. 2) [8].

Estimările prevalenței fenotipului hipertensiunii arteriale refractare sunt limitate la 4 studii publicate. [4, 7, 9, 10]. Studiile sunt consecvente în a indica faptul că hipertensiunea refractară este mai puțin frecventă în urma aplicării riguroase a definiției acesteia.

În analiza retrospectivă realizată de Acelajado M. și colab. doar 29 pacienți (9,5%) dintre cei 304 incluși în studiu au fost diagnosticați cu HTA refractară [9].

În analiza prospectivă de urmărire din aceeași clinică, doar 3% din cei 559 de pacienți trimiși inițial pentru hipertensiune arterială rezistentă necontrolată au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială refractară. [10].

O distincție importantă între aceste 2 studii care explică, probabil, prevalența mai scăzută a hipertensiunii refractare în analiza prospectivă este că, ultimul studiu a necesitat în mod specific utilizarea clorta-

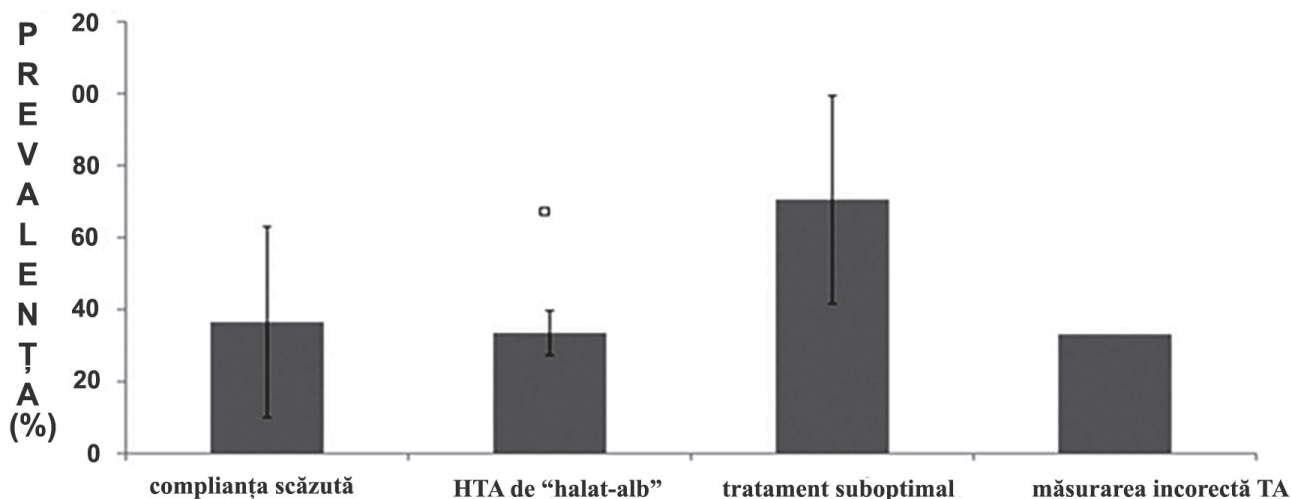


Figura 1. Prevalența factorilor determinanți ai HTA pseudorezistente.[6].

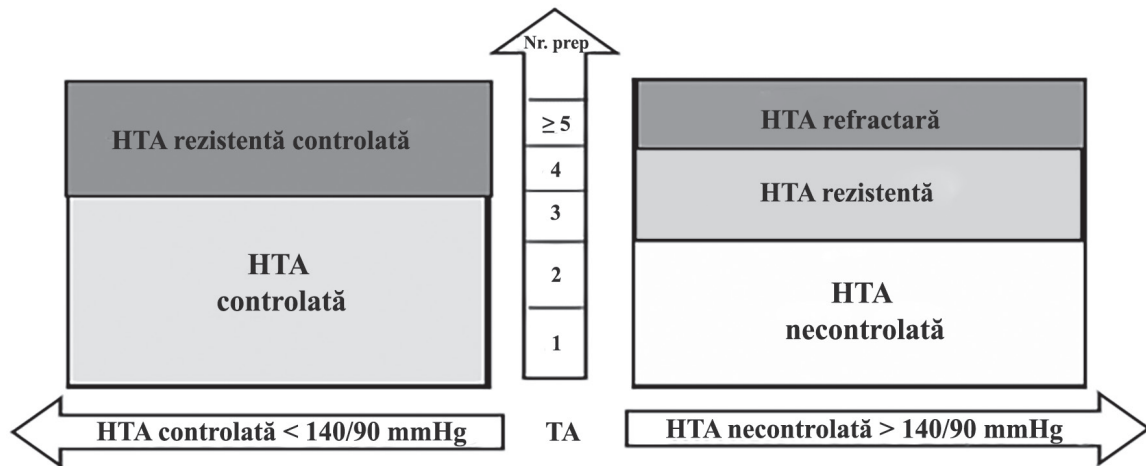


Figura 2. Clasificarea HTA conform controlului TA și a numărului de preparate antihipertensive. [8].

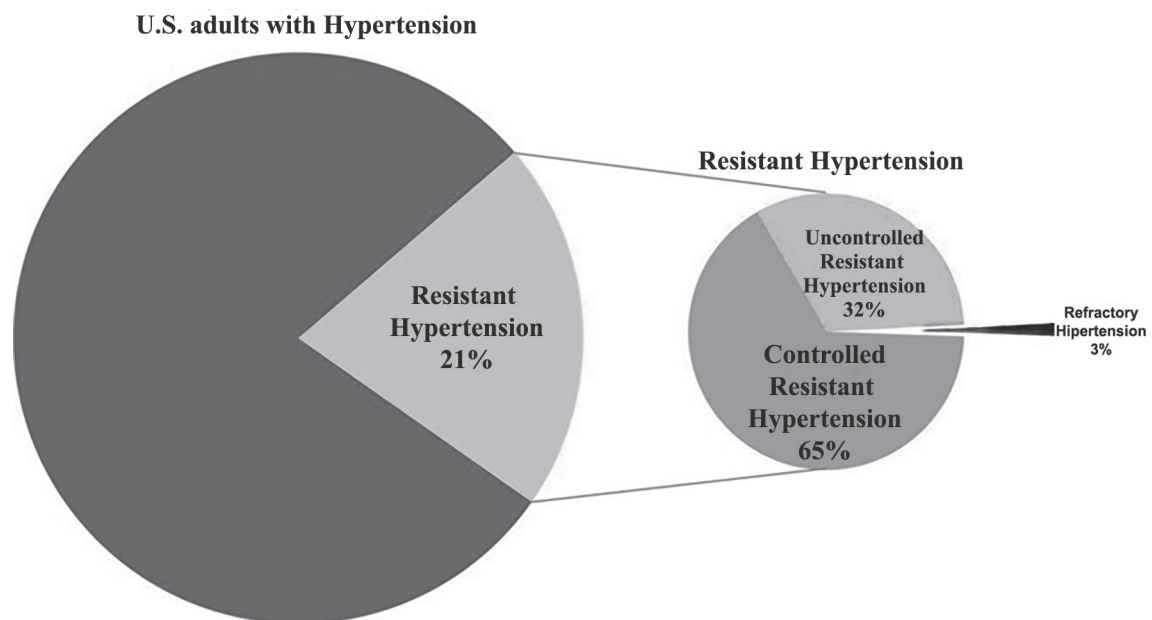


Figura 3. Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente și refractare. [7].

lidonei 25 mg și a spironolactonei 25 mg pe zi, înainte de a defini un pacient ca fiind refractar la tratament, în timp ce în studiul anterior, analiza retrospectivă nu avea o astfel de cerință.

În general, constatările acestor studii indică faptul că în populația generală hipertensivă și cu terapia optimă indicată, inclusiv utilizarea clortalidonei și a spironolactonei, eșecul adevărat al tratamentului antihipertensiv este rar (fig. 3) [4, 7].

HTA rezistentă este un fenotip de hipertensiune, de obicei cu istoric vechi de valori constant elevate ale TA, predispunându-i la un risc cardiovascular mai mare decât pacienții hipertensivi tratați cu valori tensionale controlate.

Un studiu de cohortă retrospectiv în 2 planuri de sănătate integrate, efectuat de Daugherty și colab. a examinat consecințele cardiovasculare la pacienții cu HTA rezistentă. S-a demonstrat că pacienții care

au fost diagnosticați cu HTA rezistentă au mai multe șanse de a prezenta rezultate clinice de deces, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau boală cronică renală în comparație cu pacienții hipertensivi tratați cu TA controlată (18% față de 13,5%; $P < 0,001$) pe o perioadă medie de urmărire de 3,8 ani [7].

Într-o altă analiză retrospectivă a >400 000 de persoane, pacienții cu HTA rezistentă au avut un risc crescut de a dezvolta insuficiență renală în stadiu terminal, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau deces în comparație cu pacienții hipertensivi tratați, cu TA controlată [11].

Hemodinamica renală și hipertensiunea arterială

În mod fundamental, hipertensiunea arterială reprezintă o tulburare a forțelor hemodinamice sistemice, caracterizată de obicei prin rezistență vasculară sistemică crescută, cât și a hemodinamicii renale

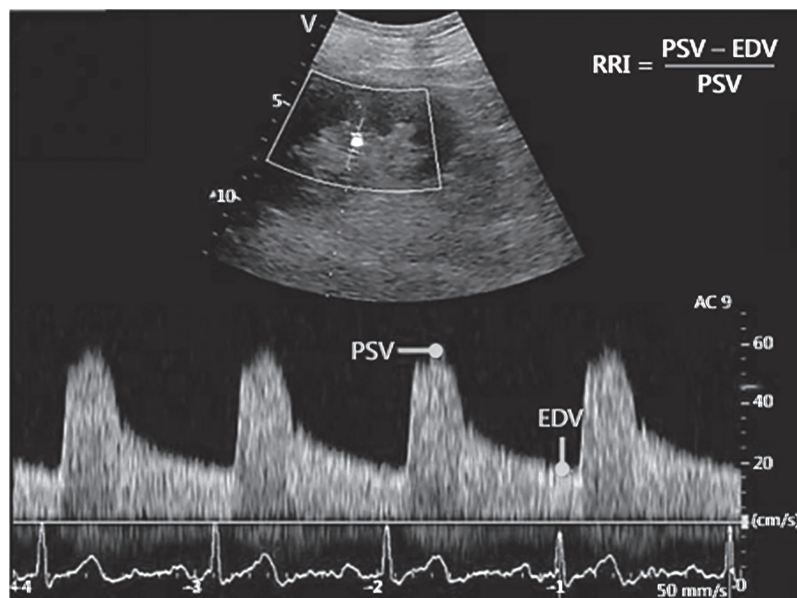


Figura 4. Formula de calcul al IRR. [27].

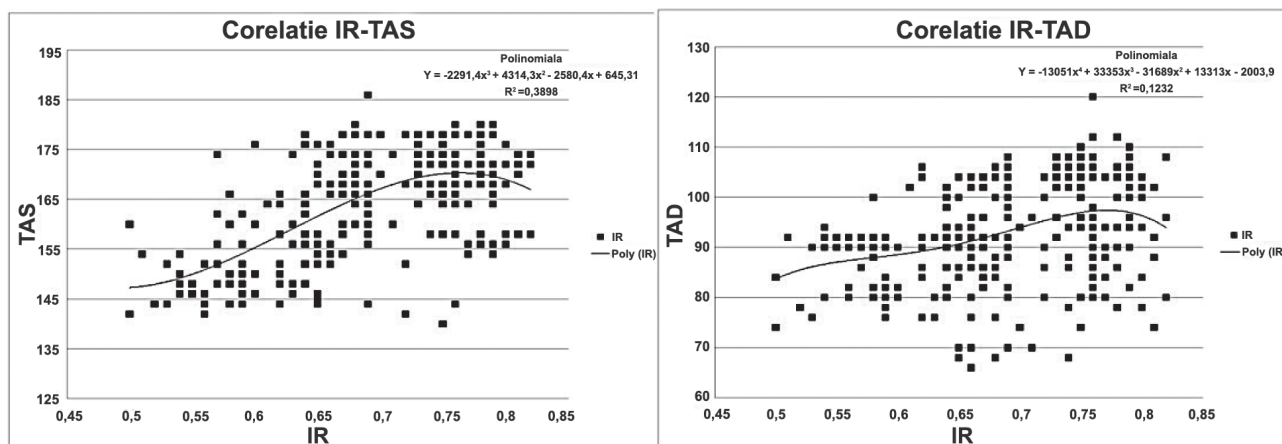


Figura 5. Corelațiile între IRR și TAS/TAD. [20]

caracterizată preponderent prin indicele de rezistență renală (IRR). Delimitarea mecanismelor hemodinamice specifice active la pacientul cu hipertensiune arterială rezistentă poate fi un mijloc util de selectare a medicației antihipertensive suplimentare și de corectare a anomaliilor hemodinamice [25].

Studiile recente pun în discuții importanța hemodinamicii renale (HR), ca marker al afectării asimptomatice de organ țintă la pacienții cu HTA rezistentă la tratament, indicele de rezistență renal fiind un potențial detector precoce al afectării vasculare la nivel microvascular și macrovascular la pacienții cu HTA. [12, 13, 25].

Ultrasonografia Doppler Duplex oferă o imagine calitativă non-invazivă a fluxului renal și intrarenal și permite măsurarea parametrilor de flux, care ar avea o importanță majoră într-o serie de patologii renale, cardiovasculare și metabolice [25, 26].

Parametrii hemodinamicii renale înregistrați prin ecografia Doppler renală, reflectă rezistența vasculară

intrarenală și sunt operativi în evaluarea disfuncției renale cauzate de diverse patologii, inclusiv HTA. Parametrii Doppler intrarenali cu cea mai înaltă expresivitate și pondere clinică sunt indicele de rezistență renală (IRR), indicele de pulsilitate renală (IPR) și timpul de accelerare renală (TAR) [26].

IPR este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximală sistolică și viteza telediastolică, la viteza medie la nivel de artere segmentare sau interlobare. TAR indică timpul în milisekunde de la începutul sistolei până la vârful sistolic precoce, apreciat la nivel de componentă sistolică a anvelopei Doppler, evaluată la nivel de artere renale parenchimatose, segmentare sau interlobare [14, 15, 16].

Parametrii Doppler la subiecții hipertensivi oferă o contribuție relevantă în diagnosticul leziunilor renale precoce, nefropatiilor acute sau cronice și bolii renovasculare. Cu toate acestea, modificările morfologice sunt adesea detectate târziu, astfel în ultimii ani au crescut dovezile cu privire la relevanța clinică a indi-

celui de rezistență renală, acest parametru este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler Duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare) (fig.4) [27].

Valorile normale ale IRR variază în intervalul 0,47 - 0,70, cu o diferență între cei doi rinichi > 8% [14].

La început, IRR s-a dovedit a fi un marker al debutului și progresiei patologiei renale, ulterior a fost demonstrată influența proprietăților vasculare sistemice asupra IRR, astfel literatura de specialitate susține utilizarea acestuia ca un predictor independent al riscului cardiovascular, mai degrabă, decât al afectării renale.

La hipertensivii fără albuminurie și cu funcție renală normală, în special la persoanele tinere, IRR este un marker precoce al afectării renale, care este deosebit de util atunci când valorile tensionale sânt necontrolate [17]. La acești subiecți IRR ar putea îmbunătăți scorurile clinice actuale utilizate pentru stratificarea leziunilor renale precoce.

La subiecții în etate IRR crește în concordanță cu sporirea rigidității vasculare sistemice și, din cauza acestei relații strânse, IRR este, de asemenea, un marker al poverii aterosclerotice sistemice. [18, 27].

Modificările hemodinamice la pacienții hipertensivi

Studiile de specialitate sugerează că reactivitatea vasculară renală anormală reprezintă cea mai precoce modificare a HTA. Fluxul sanguin renal variază invers proporțional cu severitatea și durata HTA.

La nivel sistemic, s-a demonstrat că impedanța ridicată a fluxului sanguin renal se identifică cu prezența și severitatea hipertrofiei ventriculare stângi, precum și cu modificările aterosclerotice precoce [18, 19]. Prin urmare, constatarea IRR crescut poate fi considerat un semn al implicării hipertensive și aterosclerotice la nivel vascular și are valoare prognostică nefavorabilă.

Asocierea hipertensiunii arteriale cu hemodinamica renală este în vizorul multiplelor studii de specialitate.

Un studiu efectuat pe 279 pacienți hipertensivi a demonstrat o corelație strânsă între TAS și IRR ($R = 0,624$ - corelație înaltă) și o corelație bună între TAD și IRR ($R = 0,35$ corelație medie) (fig. 5) ceea ce arată alterări ale hemodinamicii renale la pacienții hipertensivi, aceste date susținând ideea de afectare a hemodinamicii renale de către valorile tensionale mari și necesitatea controlului tensional în prevenția bolii renale cronice [20].

Un studiu realizat de către Kintis K. și coaut. pe 100 de pacienți a avut drept scop evaluarea diferențelor dintre caracteristicile hemodinamice cardiace și renale la pacienții cu HTA rezistentă în comparație cu HTA controlată. Toți participanții au fost supuși unei

ecografii Doppler renale pentru a determina indicele de rezistență renală și unui studiu ecocardiografic complet care include evaluarea funcției diastolice și a hipertrofiei ventriculului stâng. Pacienții hipertensivi rezistenți în comparație cu cei cu valori controlate, au avut un raport E/A semnificativ scăzut (cu 0,12, $P = 0,043$), un raport E/e' crescut (cu 3,1, $P < 0,001$), niveluri crescute ale raportului albumină-creatinină (cu 49 mg/g, $P = 0,023$) și un IRR semnificativ mai mare (cu 0,078, $P < 0,001$). Regresia logistică a arătat că prezența HTA rezistente a fost cel mai puternic predictor al unui IRR mai mare de 0,7 după controlul altor variabile hemodinamice, inclusiv nivelurile valorilor tensionale.

Așadar, pacienții cu HTA rezistentă la tratament prezintă disfuncție hemodinamică renală și cardiacă mai pronunțată în comparație cu pacienții cu HTA controlată, iar un IRR mai mare pare să fie asociat cu rezistența la tratament și poate ajuta la identificarea acestor pacienți. [12, 15].

Într-un studiu de urmărire timp de 3 ani pe 426 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială, rezistentă la tratament, Doi Y. și colab. a constatat că IRR crescut a fost un predictor independent al rezultatelor dezagreabile cardiovasculare și renale, în special atunci când este combinat cu reducerea ratei de filtra-re glomerulară. [21].

În cele din urmă, un IRR crescut poate avea implicații terapeutice importante în practica clinică. Studiile de specialitate sugerează că variațiile IRR pot decurge în paralel cu albuminuria pe fundalul tratamentului antihipertensiv. Totodată, o creștere a IRR semnalează prezența rigidității sporite intrarenale și sugerează prudența în titrarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special atunci când sunt asociate cu diuretice pentru evitarea progresiei insuficienței renale [22].

Există, de asemenea, și studii care încearcă să găsească aplicabilitatea determinării IRR la pacienții normotensivi cu părinți hipertensivi în detectarea precoce a alterării hemodinamicii renale, despre care se consideră că ar fi o predispoziție moștenită în dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale [23, 24].

Concluzie

Deși, se pare că hemodinamica renală este influențată de o multitudine de factori fiziologici cum ar fi vârsta, complianța vasculară, presiunea pulsului, alura ventriculară și fluxul sanguin renal, cât și de factori patologici printre care presiunea interstițială, presiunea ureterală și intraabdominală, totuși coroborarea datelor obținute în urma măsurării IRR și a altor parametri hemodinamici aduce date prețioase privind hemodinamica renală a pacientului hipertensiv cu eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale și a răspunsului la tratamentul antihipertensiv [12, 14]. Asocierea hi-

pertensiunii arteriale rezistente la tratament cu valori marcat elevate al IRR, ar putea deveni un element cheie și un instrument important folosit în nefroprotecția din cadrul tratamentului antihipertensiv optim.

Bibliografie

1. 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.
2. 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.
3. Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., et al. *Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure*. *Hypertension*. 2015; 66:126–133. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06000
4. Modolo R., Faria A.P., Sabbatini A.R., Barbaro N.R., Ritter A.M., Moreno H. *Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic*. *Am Soc Hypertens*. 2018; 9:397–402.
5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. *Circulation*. 2019; 125:1635–1642.
6. Hemal B., Mohammed S., Eric J., et al. *Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement*. *J Am Soc Hypertens*. 2020 Jun; 10(6): 493–499.
7. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M. et al. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. *Circulation*. 2022;125:1635–1642.
8. Robert M. Carey, David A. Calhoun, George L. et al. *Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90
9. Acelajado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T., et al. *Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14:7–12. doi: 10.1111/j.1751-7
10. Calhoun D.A., Booth J.N., Oparil S., Irvin M.R., Shimbo D., et al. *Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort*. *Hypertension*. 2014; 63:451–458.
11. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A., Izhar M., Black H.R. RUSH University Hypertension Service. *Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts*. *Am J Hypertens*. 2015; 18(pt 1):619–626. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.021
12. Kintis K., Tsioufis C., Kasiakogias A. et al. *Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index*. *J Hypertens* 2017 Mar;35(3):578-584. doi: 10.1097/HJH.0000000000001206.
13. Textor S.C., Turner S.T. *Renal vascular response to sodium loading in sons of hypertensive parents*. <http://hyper.ahajournals.org>, downloaded on 19 July 2011
14. Maria Boddi. *Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:191-208. doi: 10.1007/5584_2016_170.
15. Sandra J. Taler M.D., Ellen Augustine R.N., Stephen C. Textor M.D. *A Hemodynamic Approach to Resistant Hypertension*. *Heart Failure*. Volume6, Issue2 March/April 2000
16. Sveceny J., Charvat J., Hrach K., Horackova M., Schuck O. *In essential hypertension, a change in the renal resistive index is associated with a change in the ratio of 24-hour diastolic to systolic blood pressure*. *Physiol Res* 2022 Jul 29;71(3):341-348. doi: 10.33549/physiolres.934860. Epub 2022 May 26
17. Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C., Ravera M. *Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage*. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Feb;14(2):360-5. doi: 10.1093/ndt/14.2.360.
18. Norman K., Hollenberg M. *Renal hemodynamics in essential and renovascular hypertension*. *The American Journal of Medicine*. VOLUME 76, ISSUE 5, P22-28, MAY 31, 2004
19. Holechek M. Jo. *Renal hemodynamics: an overview*. *Nephrol Nurs J*. 2003 Aug;30(4):441-6; quiz 447-8.
20. Prejbisz A., Warchoł-Celińska E., Florczak E. *Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study*. *Kardiol Pol*. 2016;74(2):142-150. doi: 10.5603/KP.a2015.0114.
21. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. *Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension*. *Hypertension*. 2012; 60:770-777
22. Ruilope L.M., Lahera V, Rodicio J.L. *Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans?* <https://doi.org/10.1161/01.HYP.23.1.3> *Hypertension*. 2004;23:3–9
23. Tanemoto Masayuki. *Renal resistive index for resistant hypertension*. *Journal of Hypertension* 35(7):p 1525-1526, July 2017. |DOI: 10.1097/HJH.0000000000001368
24. Tandurella N., Tavecchia L., Agostinis M. et al. *Resistant hypertension and renal resistive index*. *Journal of Hypertension* 34():p e254, September 2016. | DOI: 10.1097/01.hjh.0000492073.89683.b5
25. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *Hemodinamica intrarenală și ateroscleroza sistemică în hipertensiunea arterială*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Numărul 2(54)/2017/ISSN 1857-0011.
26. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială - corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal*. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, nr. 2, 2019.
27. Lupușoru M., Banu M. *Locul indicelui de rezistivitate renală în evaluarea vârstnicului hipertensiv*. *Practica medicală – vol. VIII, nr. 1(29), an 2013.*

CZU: 616.12-073.97+616.12-008.1:615.277.3
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.18>

ROLUL ECOCARDIOGRAFIEI ÎN PREVENIREA ȘI MONITORIZAREA CARDIOTOXITĂȚII TRATAMENTULUI ANTITUMORAL

Daniela BURSACOVSKI, doctorand.
e-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com

Rezumat.

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor referitor la parametrii ecocardiografici pentru detectarea precoce și monitoringul cardiotoxicității tratamentului antitumoral. În timp ce fracția de ejeecție a ventriculului stâng este în prezent cel mai utilizat indice pentru cuantificarea funcției cardiace în cardio-oncologie, există o serie de indici în curs de cercetare pentru a se dovedi valoarea lor prognostică în apariția evenimentelor cardiace adverse în timpul terapiei cancerului, cum ar fi indicii derivați din metoda Doppler, parametrii speckle tracking, rata deformării cât și parametrii derivați de ecocardiografia tridimensională, ce pot oferi o sensibilitate suplimentară și o valoare prognostică substanțială pentru ulterioarele evenimente cardiovasculare adverse.

Cuvinte cheie: cardiotoxicitate, insuficiență cardiacă, prognostic ecocardiografic.

Summary. The role of echocardiographic parameters in the prevention and monitoring of cardiac toxicity on antitumor treatments.

The paper presents a summary of the literature that includes the results of the research on the echocardiographic parameters for the early detection and monitoring of the cardiac toxicity of the antitumor treatment. While the left ventricular ejection fraction is currently the most widely used index to quantify cardiac function in cardio-oncology, there are a number of indices under investigation to prove their prognostic value in the occurrence of adverse cardiac events during cancer therapy. Such indices derived from the Doppler method, speckle tracking parameters, strain rate as well as parameters derived from three-dimensional echocardiography, which can provide additional sensitivity and substantial prognostic value for future cardiovascular events.

Key words: cardiac toxicity, heart failure, echocardiographic prognosis.

Резюме. Роль параметров эхокардиографии в профилактике и мониторинге кардиотоксичности при противоопухолевом лечении.

В работе представлен обзор литературы содержащий результаты исследований эхокардиографических показателей для раннего выявления и мониторинга кардиотоксичности противоопухолевого лечения. В то время как фракция выброса левого желудочка в настоящее время является наиболее широко используемым показателем для количественной оценки сердечной функции в кардиоонкологии, исследуется ряд показателей, подтверждающих их прогностическую ценность в отношении возникновения неблагоприятных сердечных событий во время терапии рака, таких как полученные индексы из метода Доплера, параметры спекл-трассировки, скорость деформации, а также параметры, полученные из трехмерной эхокардиографии, которые могут обеспечить дополнительную чувствительность и существенное прогностическое значение.

Ключевые слова: кардиотоксичность, сердечная недостаточность, эхокардиографический прогноз.

Introducere

Bolile cardiovasculare și complicațiile cardiovasculare ale tratamentului antitumoral la pacienții cu diferite forme de cancer reprezintă la moment o problemă medicală în deplină ascensiune, care determină în rezultat și o creșterea substanțială a morbidității și mortalității premature [1]. Una dintre cele mai frecvente complicații ale terapiei cancerului este apariția disfuncției de ventricul stâng în majoritatea cazurilor datorită folosirii în tratament a antraciclinelor și a inhibitorilor receptorilor de creștere epidermală umană de tip 2 (HER2). Spre exemplu, limfomul non-hodgkin este cea mai frecventă malignitate hematologică din întreaga lume, care se referă la diverse clase de

proliferare a celulelor B și T limfocitare [2] folosește în schema sa de tratament antracilinele. Conform ultimelor date GLOBOCAN, în anul 2018 au fost atestate circa 509.600 de cazuri noi la nivel global, ce reprezintă 2,8% din totalul tipurilor de cancer din întreaga lume, incidența fiind mai înaltă în țările aflate în curs de dezvoltare comparativ cu cele înalt dezvoltate [3]. Rata de supraviețuire la 5 ani de la diagnostic a crescut de la 46% în anul 1975 la 72,7% pentru anii 2010-2016. Această creștere a supraviețuirii se datorează noilor scheme/preparate chimioterapice utilizate în tratament [4]. Astfel, mulți dintre supraviețuitorii de cancer au un risc sporit de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare ca urmare a tratamentului aplicat.

Opțiunile terapeutice actualmente includ combinații complexe dintre preparate chimioterapice, radioterapie și tratament chirurgical [5]. Posibilitatea de a înțelege aceste variate efecte adverse cardiovasculare este extrem de importantă pentru prevenția efectivă a lor și managementul corespunzător. Severitatea efectelor cardiotoxice depinde de mai mulți factori, printre care: mecanismul de acțiune a preparatului chimioterapic, doza inițială și cumulativă, metoda de administrare, prezența factorilor de risc cardiovascular, paternul genetic și vârsta pacienților [6]. Efectele adverse ale terapiei antitumorale se pot manifesta imediat în timpul derulării tratamentului, sau se pot manifesta timp de luni sau chiar ani de la sfârșitul regimului terapeutic. Printre multiplele efecte adverse cardiovasculare asociate terapiei cancerului frecvent raportate se numără disfuncția miocardică a ventriculului stâng cu formele sale asimptomatice și până la insuficiența cardiacă, ischemia cardiacă, hipertensiunea arterială, tromboembolismul venos, evenimentele aritmice și patologia pericardului [7].

Definiția cardiotoxicității

Mai multe terminologii și definiții au fost propuse anterior pentru a descrie spectrul cardiotoxicității cardiovasculare asociate terapiei cancerului (CTR-CVT), ceea ce a condus la inconsecvențe în diagnosticul și managementul acestor complicații [8]. Necesitatea de a optimiza aceste definiții a fost adesea declarată și recunoscută și a avut ca rezultat adoptarea definiției internaționale a CTR-CVT de către Asociația Europeană de Hematologie, Societatea Europeană pentru Radiologie Terapeutică și Oncologie și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie care în colaborare cu Societatea Europeană de Cardiologie au elaborat primul ghid privind managementul complicațiilor cardiovasculare. Ghidul dat se axează pe definițiile privind disfuncția cardiacă asociată terapiei cancerului (CTRCD), miocardita determinată de inhibitorii punctelor de control imun, toxicitatea vasculară asociată terapiei cancerului, hipertensiunea arterială asociată terapiei cancerului și aritmiile cardiace asociate terapiei cancerului. Pentru injuria cardiacă, cardiomiopatie și insuficiența cardiacă, descriptoriv a fost aprobat termenul de CTRCD, deoarece captează un spectru larg de posibile prezentări și legătură etiologică cu domeniul larg al diferitelor terapii pentru cancer, inclusiv chimioterapie, terapii imune, și radioterapie [9].

Din cauza toxicității cardiovasculare substanțiale a regimurilor antitumorale se atestă un interes clinic semnificativ pentru detectarea cât mai precoce a CTRCD până la scăderea fracției de ejejecției a ventriculului stâng (FE VS) și apariția semnelor de

insuficiență cardiacă, în scopul îmbunătățirii raportului risc-beneficiu. Cu toate că cele mai mari rate ale cardiotoxicității au fost raportate pentru antracicliline și inhibitorii HER2 și alți agenți au fost asociați cu dezvoltarea disfuncției de ventricul stâng clinice sau sub-clinice, așa ca agenții alkilanti, inhibitorii de proteasomi, inhibitorii vasculari de creștere endotelială cât și inhibitorii de tirozin-kinază. Alte regimuri antitumorale prevăd asocierea dintre mai multe clase de chimioterapice, cum ar fi de exemplu pacienții tratați pentru limfom non-Hodgkin care sunt expuși riscului de evenimente adverse cardiovasculare, riscul de insuficiență cardiacă fiind deosebit de mare. Un regim cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon, cu (R-CHOP) sau fără (CHOP) rituximab este tratamentul standard de primă linie pentru limfomul non-Hodgkin agresiv, iar doxorubicina și ciclofosfamida sunt ambele asociate cu disfuncția ventriculară stângă [10]. Ghidul din 2022 pe cardio-oncologie al Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă metodele de screening initial al pacienților ce urmează să efectueze un tratament cu potențial cardiotoxic (ecocardiografia transtoracală, peptide netriuretice, troponine cardiace) în dependență de gradul de risc obținut la evaluările prin scara HFA-ICOS conform tipului de tratament antitumoral. Astfel, conform ultimilor recomandări CTRCD se împarte în 2 forme: simptomatică și asimptomatică. CTRCD simptomatică este grupată la rândul ei în forma foarte severă, severă, moderată și ușoară care de fapt corespund definiției insuficienței cardiace conform Ghidului ESC pentru 2021. Forma CTRCD asimptomatică întrunește la rândul ei 3 forme: severă (fracția de ejejecție a ventriculului stâng (FE VS) < 40%), moderată (reducerea FE VS \geq 10% la o FE VS 40-49% SAU < 10% la o valoare a FE VS 40-49% și o descreștere a strainului global longitudinal (GLS) > 15% și/sau creștere nouă în biomarkerii cardiaci) și forma ușoară (FE VS \geq 50% și scădere a GLS > 15% de la inițial și/sau o creștere nouă a biomarkerilor cardiaci) [9,11]. În studiul HERA sa folosit o scădere a FE VS mai mare sau egală cu 10% până la mai puțin de 50% [12]. În alte studii însă, se pune accent pe schimbarea cantitativă absolută a FE VS în timp [13].

Evaluarea funcției sistolice ventriculare stângi

În general, se admite că FE VS de până la debutul tratamentului chimioterapic este predictivă pentru inducerea CTRCD ulterioare, cel puțin la populația adultă, însă valoarea inițială a acesteia nu este pe deplin stabilită. În studiul HERA sa demonstrat că persoanele cu o FE VS inițială de 55-60% au fost mai predispușe pentru dezvoltarea evenimentelor cardiace, în comparație cu persoanele cu FE VS \geq 60% și

în același caz pentru o FE VS de 60-65% comparativ cu o FE VS $\geq 65\%$ [14]. Într-un studiu mai amplu pe 1664 de pacienți supuși terapiei secvențiale cu doxorubicină și trastuzumab, atât FE VS pre-doxorubicină, cât și pre-trastuzumab au fost asociate cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței cardiace clasa NYHA III și IV. Pacienții cu o FE VS de circa 50-54% au avut o incidență mai mare a insuficienței cardiace comparativ cu cei cu o FE VS de 55-64% sau $\geq 65\%$ [15].

Un studiu mic a evaluat FE VS la 30 de pacienți adulți cu limfom non-Hodgkin după tratamentul cu doxorubicină și a sugerat că afectarea funcției ventriculare stângi în timpul tratamentului cu doxorubicină poate fi prezisă după etapele timpurii de tratament chimioterapic, cu o scădere cu 4% a FE VS după o doză cumulativă de 500 mg/m² de doxorubicină, având o sensibilitate de 90% și o specificitate de 72% în prezicerea cardiotoxicității ulterioare în timpul tratamentului [16]. Un studiu mai amplu realizat de Jensen și colab., totuși, nu a susținut valoarea predictivă a FE VS măsurată în timpul tratamentului cu antraciline [17]. Este discutabil și acuratețea aprecierii FE VS care este limitată de calitatea imaginii, condițiile de pre-sarcină a ventriculului stâng, prezența anomaliilor regionale de mișcare a peretelui ventricular stâng [18]. Atât în cazul insuficienței cardiace sistolice, cât și în cazul celei diastolice, FE VS a demonstrat o valoare prognostică limitată [19] și este privită ca un marker insensibil pentru afectarea funcțională a ventriculului stâng, deoarece mecanismele compensatorii miocardice permit un debit ventricular adecvat chiar și în prezența disfuncției cardiomiocitelor [20]. Rata de apariție a insuficienței cardiace și a cardiotoxicității raportate în literatură se bazează pe datele publicate în urmă cu mai mult de 30 de ani, variind în linii mari de la 7% la 65% [21]. Cu toate acestea, se cunosc puține despre gradul de scădere a FE VS cauzată de antraciline în era protocoalelor moderne de chimioterapie. O meta-analiză largă efectuată în baza a 19 trialuri care au inclus 660 de pacienți a ajuns la concluzia că amplexarea terapiei post-antraciline cu afectarea FE VS pare mai mică decât cea descrisă anterior cu regimurile de dozare moderne. Acest lucru poate îmbunătăți acuratețea calculului pentru studiile clinice viitoare care evaluează rolul terapiei cardioprotectoare [22]. Acualmente, se pune accent pe ecocardiografia tridimensională (3D) ca modalitate preferată pentru evaluarea FE VS și a volumelor cardiace, fapt ce se datorează variabilității sale mai mici inter- și intra-observaționale și în cadrul re-evaluărilor repetate. Ecocardiografia 3D este probabil să devină mai larg acceptată în practica de rutină datorită achiziției îmbunătățite a imaginilor și implementării algoritmilor de analiză semi -sau complet automati-

zați. Fezabilitatea FE VS determinată prin metoda 3D la paciențele cu cancer de sân cu imagini ecocardiografice adecvate a fost de 88% la momentul inițial și 66% după terapia cu atraciline, redusă în timpul urmării datorită radioterapiei concomitente, mastectomiei stângi sau protezei de sân stâng [23].

Strain- ul global longitudinal a apărut ca un nou marker al disfuncției ventriculare subclinice, care demonstrează o asociere mai puternică cu prognosticul pacienților decât FE VS în cadrul populațiilor cu boli cardiace non-oncologice [24]. Acest lucru reflectă faptul că funcția longitudinală a ventriculului stâng poate fi redusă mai precoce și această componentă a funcției ventriculare are o influență limitată asupra FE VS. Mai mulți cercetători au raportat o sensibilitate mai mare și o fizabilitate test-retest fie nu mai inferioară, fie superioară a GLS-ului comparativ cu FE VS [25]. O serie de studii observaționale arată potențialul predictiv a unui GLS redus pentru a prezice cu acuratețe o scădere viitoare a FE VS și o cardiotoxicitate semnificativă [26]. Un studiu recent pe 116 pacienți cu cancer de sân a susținut supravegherea ecocardiografică în serie folosind GLS pentru a ghida terapia cardioprotectivă și a menține pacienții sub terapia neîntreruptă cu trastuzumab [27]. Studiul SUC-COR care se află în desfășurare evaluează prospectiv valoarea inițierii terapiei cardioprotective generată de reducerea în GLS față de așteptarea unei scăderi a FE VS detectată prin metoda 3D [28]. Estimarea GLS ar trebui să se bazeze pe trei poziții apicale (axa lungă) și să nu fie înlocuită cu o singură poziție longitudinală din cauza dezacordului substanțial în diagnosticul cardiotoxicității. O reducere medie a GLS- ului cu 13,6% de la valoarea inițială prezice o scădere viitoare a FE VS cu o limită superioară de 95% de reducere a GLS de sub 15%. Utilizarea limitei de 15% pentru GLS prin urmare, este pragul recomandat de monitorizare în timpul terapiei cancerului. Deși mai puțin fezabilă și reproductibilă, strain-ul circumferențial global derivat din metoda 2D sau 3D poate servi și ca marker suplimentar al disfuncției miocardice, dar necesită mai multe studii pentru a fi validat [29, 30].

Evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng reprezintă incapacitatea ventriculului stâng de a umple până la un volum telediastolic normal și de a asigura un volum bătaie adecvat. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng este rezultatul afectării relaxării ventriculare și a rigidității crescute a ventriculului stâng, cu presiunile de umplere crescute. Ecocardiografia este tehnica imagistică primară folosită pentru diagnosticul disfuncției diastolice. Pentru o evaluare complexă a funcției diastolice a ventriculului stâng, se

cercetează următorii parametri: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (unda E), viteza maximă a umplerii diastolice tardive (unda A), raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), viteza undei e' și a', raportul E la e', viteza regurgitării valvei tricuspide, fracția de golire a atriului stâng estimată prin raportul dintre integrala viteză timp (VTI) a undei A la VTI a in-fluxului mitral total. Informația asupra funcției diastolice fiind completată cu parametrii de la nivel de venă pulmonară: VTI sistolică, VTI diastolică, durata refluxului atrial. Actualmente datele privitor la impactul chimioterapiei asupra funcției diastolice sunt puține și multe din ele sunt contradictorii. Într-un studiu pe pacienți cu cancer de sân tratate cu antraciclone și trastuzumab pe circa 361 de pacienți sa apreciat o scădere modestă a funcției diastolice la perioade de follow-up de lungă durată [31]. O meta-analiză largă a studiat influența antraciclonei asupra funcției diastolice în baza a 892 de pacienți cu cancer de glandă mamară din 13 studii, datele analizate au arătat că: raportul E/A a arătat o scădere modestă la momentul de urmărire; timpul de decelerare al undei E nu a fost influențat de tratamentul cu antraciclone; nici viteza undei e' diastolică precoce a inelului mitral, nici raportul E/e' nu au fost modificate semnificativ la 1 an de urmărire; FE VS și GLS au arătat o reducere semnificativă la sfârșitul terapiei; pacienții care au primit doze de antraciclone în doza cumulativă totală de peste 400 mg/m² au avut o modificare semnificativă a raportului E/A și e' la etapa finală de urmărire [32]. Un alt studiu publicat în *Circulation* pe 151 de pacienți a studiat impactul terapiei cu antraciclone asupra funcției diastolice la pacienții cu limfom non-Hodgkin și au fost comparați parametrii diastolici la pacienții care au atins doza cumulativă de doxorubicină mai mare de 250 mg/m² față de cei care au atins doze mai mici, astfel în rezultat sa arătat că e' lateral a scăzut la 1 an de urmărire la persoanele care au primit doze mai mari de doxorubicină. Aceste modificări ale undei e' lateral ar putea reflecta anomalii de relaxare precoce legate de chimioterapia pe bază de antraciclone și sugerează că modificările undei e' lateral ar trebui luate în considerare de la sine, în timp ce raportul E/e' a fost normal [33]. Un alt moment de luat în considerare este că parametrii funcției diastolice depind de preîncărcarea cardiacă, ritmul cardiac, vârsta și diferențele în tehnica de măsurare. La pacienții cu cancer, preîncărcarea ar putea fi ușor influențată de deshidratare din cauza evenimentelor adverse gastrointestinale în timpul chimioterapiei. Acest lucru poate explica modificările observate în raportul E/A după finalizarea terapiei [34]. Condițiile de pre-sarcină cardiacă ar putea influența și raportul

E/e'. În plus, tahicardia sinusală este frecventă la pacienții aflați sub chimioterapie, ceea ce determină o reducere falsă a E/A din cauza fuziunii undelor E și A. În plus, E/A scade odată cu vârsta și diferențele de tehnică de măsurare între diferite laboratoare ar putea influența, de asemenea, rezultatele [35].

Patologia valvulară

Patologiile valvulare apar cel mai frecvent la supraviețuitorii radioterapiei mediastinale sau de hemitorace stâng, care cel mai adesea se manifestă după ani întregi de la finalizarea curei anti-tumorale. Progresia valvulopatiilor este adesea graduală prin fibroză și calcificare ce rezultă în disfuncție valvulară cu stenoză sau/ și regurgitări [36]. Incidența patologiei valvulare induse de radioterapie a fost atestată la cei cu radiație mediastinală fiind de la 7% până la 39% la 10 ani de la finalizarea tratamentului și de la 12% până la 60% la 20 de ani de la finalizarea tratamentului la pacienții asimptomatici, afectând cel mai adesea valva mitrală și aortică [37].

Strategiile de supraveghere a supraviețuitorilor de cancer care au primit radioterapie ar trebui să țină cont de factorii de risc clinic, de asocierea chimioterapiei (cum ar fi antraciclonele) și de doza și locația expunerii la radiații. Recomandările expuse de către consensul de experți ai Societății Internaționale de Cardio-Oncologie presupune de a lua în considerare o investigație prin ecocardiografie de la 6 până la 12 luni după terminarea terapiei și la fiecare 5 ani pentru a detecta cardiomiopatia indusă, disfuncția valvulară și boala pericardului [38].

Patologia pericardului

Ecocardiografia este modalitatea imagistică de primă linie pentru evaluarea funcției diastolice, a interdependenței ventriculare și a dovezilor presiunii intracardice crescute în cadrul unei efuzii pericardice, astfel fiind utilă în detectarea cât și monitorizarea bolilor de pericard. Cel mai frecvent patologia pericardului este indusă de radioterapie, incidența pericarditei și a efuziunii pericardice poate fi de până la 20% și, respectiv, 36% [39]. Cordul este un organ radiosensibil, expunerea radioactivă trebuie redusă la maxim posibil deoarece nu există o doză certă de siguranță. Actualmente noul ghid pe Cardio-oncologie din 2022 recomandă aprecierea riscului radioterapiei în baza dozei medii cardiace și nu a dozei de radiație prescrisă, ce nu poate reflecta cu acuratețe doza de expunere a inimii. Conform aceluiași ghid, pacientul poate fi considerat cu risc scăzut când se expune o parte redusă a inimii la o doză medie cardiacă redusă. La o doză prescrisă ≥ 35 Gy, doza medie cardiacă nu poate fi apreciată, date limitate despre expunerea cardiacă la un așa regim nu permit de a face diferență

între riscul înalt și foarte înalt. Astfel, o ecocardiografie transtoracală inițială trebuie luată în considerare la pacienții cu boli cardiovasculare precedente radio-terapiei la un volum ce cuprinde cordul în câmpul de acțiune.

Limitele ecocardiografiei

În ciuda studiilor multiple din laboratoarele de cercetare care indică reproductibilitate, repetabilitate și fiabilitate adecvată pentru parametrii ecocardiografici folosiți, poate exista totuși încă o variabilitate temporală în măsurarea FE VS care poate fi de la 8% la 10% pentru ecocardiografia 2D. [40].

Sa demonstrat că utilizarea unor metode mai complexe, deși acum automatizate, de evaluare cardiacă, cum ar fi metoda 3D, îmbunătățește acuratețea și reproductibilitatea, dar este posibil să nu fie disponibilă pe scară largă în toate clinicile. În plus, utilizarea unei substanțe de contrast poate oferi mai multă fiabilitate decât imagistica prin 3D pentru evaluările clinice în afara clinicilor de bază. Interpretabilitatea și utilitatea unei evaluări cuprinzătoare a ecoului se bazează pe achiziția adecvată a imaginii, care poate fi afectată negativ de obiceiul corpului sau de comorbidități, cum ar fi boala pulmonară.

În această situație, ar fi oportun să se ia în considerare alte modalități de imagistică, cum ar fi RMN-ul cardiac, pentru a evalua semnele de cardiotoxicitate. [41].

Concluzii

Asociația de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie au elaborat un scor de risc care conține 7 categorii: boli cardiovasculare precedente, date imagistice cardiace, biomarkeri cardiaci, vârsta și factori de risc cardiovascular, tratament antitumoral, expuneri precedente la tratament cardiotoxic, stil de viață. Scorul dat a fost elaborat pentru 6 tipuri de medicație și nu pot fi extrapolat pentru alte tipuri de cancer, astfel în baza evaluării pacienților după acest scor de risc se obțin 4 categorii – risc scăzut, moderat, înalt și foarte înalt. Categoriile de risc fiind folosite ulterior la aprecierea periodicității evaluării ecocardiografice de-alungul desfășurării tratamentului anti-tumoral. O ecocardiografie comprehensivă (aprecierea volumelor și a masei miocardice a ventriculului stâng, GLS, parametrii funcției diastolice ventriculare stângi, dimensiunile ventriculului drept, TAPSE, variația procentuală a ariei ventriculului drept, funcția sistolică longitudinală exprimată prin S' lateral, aria atriului drept, viteza maximă de regurgitare a valvei tricuspide) se recomandă la toți pacienții cu cancer cu risc înalt și foarte înalt pentru toxicitate cardiovasculară până la debutul terapiei anti-tumorale.

Ecocardiografia transtoracală este metoda preferată pentru stratificarea inițială a riscului: evaluarea cantitativă a funcției ventriculului stâng și a ventriculului drept, dilatarea camerelor cardiace, hipertrofia ventriculară stângă, dereglări de kinetică locală, disfuncția diastolică, patologia valvulară, presiunea arterială pulmonară, patologia pericardului. Ecocardiografia prin 3D este de preferință pentru FE VS și a volumelor cardiace. GLS este recomandat pentru detectarea afectării sistolice precoce, în particular pentru pacienții cu risc moderat și înalt, iar testele funcționale ecocardiografice de apreciere a ischemiei miocardice ar trebui efectuate la pacienții simptomatici dacă există suspiciune a patologiei coronariene, în special până la inițierea terapiei cu potențial toxic vascular.

Bibliografie

1. Lee Chuy K, Yu AF. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 May 9; 20(6):51.
2. Thandra, K.C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala S.A., et.al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med. Sci*. 2021; 9:5.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68, 394–424.
4. Sibo Tian, Kim M. Hirshfield, Salma K. Jabbour, Deborah Toppmeyer, Bruce G. Haffty, Atif J. Khan, and Sharad Goyal. Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2014; 4: 277.
5. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–11.
6. Juan Carlos Plana, Maurizio Galderisi, Ana Barac, Michael S. Ewer, Bonnie Ky, Marielle Scherrer-Crosbie. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, Volume 15, Issue 10, 1 October 2014, Pages 1063–1093.
7. John V. McGowan, Robin Chung, Angshuman Maulik, Izabela Piotrowska, J. Malcolm Walker, and Derek M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63–75.
8. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.
9. Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, et.al., ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic

Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2022; 43 (41): 4243–4244.

10. Marijke Linschoten, Janine A M Kamphuis, Anna van Rhenen et. al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology* 2020; 7 (4): e295–e308.

11. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.

12. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3422–8.

13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2258–62.

14. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Events at 8 Years of Median Follow-Up in the Herceptin Adjuvant Trial (BIG 1-01). *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 20; 45–46

15. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23:7811–9.

16. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002; 86 (11):1697–1700.

17. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13(5):699–709.

18. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation*. 2012; 125:e244–8.

19. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112:3738–44.

20. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EGE, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2009 (10): 391–9.

21. Khan AA, Ashraf A, Singh R, Rahim A, Rostom W, Hussain M, Renner I, Collins NJ. Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity. *Intern Med J*. 2017; 47:104–109.

22. Prajith Jeyaprakash, Sukhmandeep Sangha, Katherine Ellenberger, Shanthosh Sivapathan, Faraz Pathan and Kazuaki Negishi. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e018802.

23. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.

24. Verdonschot JA, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, Hazebroek MR, Eurlings C, Thijssen E, Wang P, Weerts J, van Empel V, Schummers G, Schreckenber M, van den Wijngaard A, Lumens J, Brunner HG, Heymans SR, Krapels IP, Knackstedt C. Value of speckle tracking-based deformation analysis in screening relatives of patients with asymptomatic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:549–558.

25. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;108:355–365.

26. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, Ghez S, Georges JL, Farhat H, Lambert J, Rousselot P, Livarek B. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18:392–40.

27. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, Luciano F, Casciano O, Giuliano M, De Placido S, Trimarco B, Lancellotti P, Arpino G, Galderisi M. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20:1345–1352.

28. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Rationale and design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1098–1105.

29. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, Plappert T, Englefield V, Smith AM, Zhang C, Hundley WG, Ky B. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1059–1068.

30. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal

strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1007–1018.

31. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., Smith A.M., Narayan H.K., Arndt L., Domchek S., DeMichele A., Fox K., Shah P., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *Pt 2JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13:198–210.

32. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(17):3890.

33. Reema T, Boddicker N, Martinez J, et. al. Evaluating Diastolic Function by Echocardiography in a Prospective Cohort of Patients with Hodgkin (HL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Who Received Anthracycline-Based Chemotherapy. *Circulation*. 2021; 144:A10607.

34. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014;27:911–939.

35. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17:1321–1360.

36. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(7):905 – 927.

37. Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and cardio-oncology. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(9):1331 – 1338.

38. Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and cardio-oncology. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(9):1331 – 1338.

39. Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, et al. Speckle-tracking echocardiography in cardio-oncology and beyond. *Tex Heart Inst J*. 2020; 47(2):96 – 107.

40. Khouri MG, Ky B, Dunn G, et al. Echocardiography core laboratory reproducibility of cardiac safety assessments in cardio-oncology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(3):361 – 371.e3.

41. Lenihan, Daniel, J. et al. *The Washington Manual of Cardio-Oncology*. Available from: Wolters Kluwer, Wolters Kluwer Health, 2021; 8 – 16.

CZU: 616-056.52-071.3:616.12-005.4

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.19>

INDICATORII ANTROPOMETRICI LA PACIENȚII CU BOALĂ CARDIOVASCULARĂ ISCHEMICĂ

Inesa GUȚAN – medic cardiolog¹, cercetător științific stagiar¹,
doctorand anul I².

¹Instituția medico- sanitară publică Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: inesa.gutan@gmail.com

Rezumat.

Obezitatea se remarcă a fi factor de risc cardiovascular (CV) independent, fapt demonstrat prin studii epidemiologice care au constatat creșterea prevalenței factorilor de risc CV la pacienții obezi. Din acest motiv, măsurătorile antropometrice sunt frecvent utilizate pentru a evidenția obezitatea generală și cea viscerală. Până în prezent sunt cunoscuți diverși indicatori antropometrici legați de obezitate, care au scopul de a prezice factorii de risc metabolici implicați în dezvoltarea patologiilor CV: indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei (WC), raportul talie-șold (WHR) și raportul talie-înălțime (WHtR). Studiile au postulat că, în funcție de populație, sex, vârstă și grup etnic, puterea de predicție a diferitor indici antropometrici poate varia, iar evaluarea sistematică a lor ar fi binevenită în stratificarea riscului pacienților cu patologii CV.

Cuvinte cheie: obezitate, indici antropometrici, patologie cardiovasculară.

Summary. Anthropometric indices in patients with ischemic heart disease.

Obesity is noted to be an independent cardiovascular disease (CV) risk factors, which is demonstrated by epidemiological studies. This is why, anthropometric measurements are frequently used to highlight general and visceral obesity. Various anthropometric indicators related to obesity are known, which aim to predict the metabolic risk factors involved in the development of CVD: body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), and waist-to-height ratio (WHtR). Many studies have postulated that, depending on population, sex, age and ethnic group, the predictive power of different anthropometric indices may vary, and their systematic evaluation would be useful in risk stratification of patients with CV pathologies.

Key words: obesity, anthropometric indices, cardiovascular disease.

Резюме. Антропометрические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ожирение в настоящее время является неоспоримым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями, обнаружившими увеличение распространенности сердечно-сосудистых факторов риска у этих пациентов. По этой причине антропометрические измерения часто используются для выявления общего и висцерального ожирения. На сегодняшний день известны различные антропометрические показатели, связанные с ожирением, которые направлены на прогнозирование метаболических факторов риска, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: индекса массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) окружность бедер (ОБ) и индекс талия/бедра (ИТБ). Исследования постулируют, что в зависимости от популяции, пола, возраста и этнической группы прогностическая сила различных антропометрических показателей может различаться, и их систематическая оценка приветствуется при стратификации риска пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями.

Ключевые слова: ожирение, антропометрические показатели, сердечно-сосудистые заболевания.

Introducere

Datele literaturii denotă faptul că obezitatea este un factor de risc cardiovascular (CV) independent, care este asociat cu alți factori de risc (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia și sindromul metabolic), ce duce la accelerarea dezvoltării aterosclerozei și remodelării ventriculare [1].

Studiile epidemiologice au demonstrat o creștere progresivă a prevalenței factorilor de risc CV datorită în general stilului de viață și în mod particular

alimentației [2]. Astfel, un stil de viață nesănătos se asociază cu factori de risc CV și poate contribui la acumularea în exces de grăsime (viscerală) și, ulterior, duce la procese aterosclerotice [1, 3]. De exemplu, datele de la Nurses' Health Study 3 sugerează că 82% dintre evenimentele coronariene la femei ar putea fi prevenite prin menținerea unui stil de viață sănătos [4]. În mod similar, s-a constatat că 62% din toate evenimentele coronariene ar fi putut fi evitate dacă bărbații ar fi respectat un stil de viață cu risc scăzut

[5]. Având în vedere aceste asocieri, prevenirea și managementul obezității este importantă în reducerea morbidității și mortalității asociate acesteia. Din acest motiv, măsurătorile antropometrice sunt frecvent utilizate pentru a evalua evoluția clinică a pacienților și pentru a controla factorii de risc CV. Mulți indicatori antropometrici au fost introduși și utilizați în screening-ul inițial al obezității și a altor afecțiuni conexe, antropometria per sine fiind definită ca evaluarea compoziției corporale, care descrie masa corporală, dimensiunea, forma și distribuția grăsimii [6].

Date epidemiologice

Excesul de greutate și obezitatea afectează aproape 60% dintre adulți și unul din trei copii trăiesc cu exces de greutate sau obezitate [7]. În 2015, supraponderabilitatea a fost cauza la circa 4 milioane de decese în întreaga lume, 70% dintre care, din cauza bolilor cardiovasculare (BCV) [8]. Conform raportului Regional European al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind obezitatea, din anul 2022, în Republica Moldova, 56% dintre persoanele adulte (18 ani +) sunt supraponderale, inclusiv 23% sunt obeze, iar la nivel mondial în fiecare an au loc cel puțin 2,8 milioane de decese din cauza efectelor negative ale obezității, asociate sănătății [9]. Problema obezității pe lângă impactul social și demografic, are și impact economic, astfel conform fișei informative de la Societatea Coreeană pentru Studiul Obezității, cheltuielile medicale cresc proporțional cu indicele de masă corporală (IMC) și cu circumferința taliei (WC) atât la bărbați, cât și la femei [10]. Prin urmare, este important să se identifice persoanele cu risc ridicat de obezitate și comorbiditățile asociate acesteia.

Scopul acestei sinteze este selectarea celor mai informativi indicatori antropometrici pentru evaluarea compoziției corpului, în relație cu incidența bolii cardiovasculare ischemice și a insuficienței cardiace.

Metodologia

Prezentul articol este elaborat în cadrul proiectului științific ALTERICC din cadrul Programului de stat aa 2020-2023. Pentru această sinteză a literaturii au fost căutate surse științifice prin intermediul căutării cuvintelor cheie și combinațiilor dintre acestea: indici antropometrici, patologie cardiovasculară, insuficiență cardiacă. În ultimii 5 ani au fost publicate multiple lucrări științifice care vizează indicii antropometrici și patologia cardiovasculară, astfel am selectat 34 surse bibliografice cu informație actuală pentru tema studiată. Căutarea a fost limitată la articolele publicate în limba engleză. Informația expusă se bazează pe rezultatele studiilor citate în bibliografie: inclusiv meta- analiza publicată în ghidul Socie-

tății Europene de Cardiologie de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică, în care au fost efectuate evaluări ale indicatorilor adipozității la 63.821 de persoane [1]. O altă meta-analiză bazată pe 29 studii de cohortă care a implicat mai mult de 58 000 de persoane vârstnice au demonstrat asocieră dintre circumferința taliei și riscul de mortalitate luând în considerare indicele de masă corporală la persoanele cu vârsta între 65 și 74 de ani [26]. Un alt studiu informativ a fost efectuat pe 244-266 de adulți chinezi cu vârsta ≥ 20 de ani, care a demonstrat că WHtR și WC pot fi indicatori mai buni ai factorilor de risc de BCV pentru chinezi decât IMC [31]. Listele de referințe ale studiilor alese au fost, de asemenea, revizuite pentru a identifica potențiale articole pertinente.

Oglindirea indicatorilor antropometrici în bolile cardiovasculare

Până în prezent sunt cunoscuți diverși indicatori antropometrici legați de obezitate, care au scopul de a prezice factorii de risc metabolici implicați în dezvoltarea BCV. Măsurătorile antropometrice tradiționale se concentrează în principal pe greutatea corporală totală și pe IMC, calculat prin împărțirea greutății corporale (exprimată în kilograme) la pătratul înălțimii (exprimat în m^2). Conform OMS, o persoană adultă supraponderală are un IMC mai mare sau egal cu 25 kg/m^2 , iar obezitatea e definită ca un IMC mai mare sau egal cu 30 kg/m^2 [11]. Măsurarea IMC însă, nu surprinde complexitatea problemei masei corporale excesive, întrucât ea nu poate descrie distribuția țesutului adipos abdominal. În plus, factorii genetici și de mediu pot complica, de asemenea, relația dintre IMC și distribuția grăsimii corporale [12].

De exemplu, deși multe persoane cu exces de greutate sau obezitate vor dezvolta complicații cardio-metabolice, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 și BCV în timpul vieții, o minoritate considerabilă va rămâne liberă de aceste boli cronice. Eșecul IMC de a captura pe deplin riscul cardio-metabolic este parțial legat de faptul că IMC izolat este un biomarker insuficient al adipozității abdominale [13] iar în prezent, sunt un șir de dovezi care indică faptul că obezitatea abdominală este mai strâns asociată cu riscurile CV, comparativ cu obezitatea generală [14].

Obezitatea abdominală și viscerală poate fi măsurată cu alți indicatori precum WC, circumferința șoldurilor (HC), raportul talie-șold (WHR) și raportul talie-înălțime (WHtR) [15]. Asocierea dintre indicii antropometrici și factorii de risc de BCV a fost studiată în multe studii, cu toate acestea, nu există un consens cu privire la cel mai bun indice antropometric pentru prezicerea factorilor de risc CV. Studiile au postulat că, în funcție de populație, sex, vârstă și grup

etnic, puterea de predicție a indicilor antropometrici poate varia foarte mult [16]. De exemplu, WHtR a fost propus ca cel mai bun predictor al hipertensiunii arteriale la bărbați pentru grupa de vârstă înaintată în unele țări, cum ar fi Taiwan [17], în timp ce s-a demonstrat că WHR prezice în mod fiabil hipertensiunea la bărbații și femeile argentinieni [18]. De asemenea, puterea predictivă a acestor indici variază foarte mult pentru diferiți factori de risc de BCV dintr-o singură populație. Liu et al. [19] au arătat că în populația chineză, WHtR este cel mai bun predictor pentru dislipidemie, hiperglicemie și BCV. Cu toate acestea, WC ar putea prezice cu mai multă precizie tensiunea arterială anormală la această populație. În timp ce un studiu similar a fost efectuat în rândul copiilor și adolescenților iranieni, care a arătat superioritatea WC și IMC față de alți indici în distingerea factorilor de risc de BCV, [20], dar aceștia nu au inclus adulții.

WC este o metodă simplă de evaluare a adipozității abdominale care este ușor de standardizat și de aplicat clinic [21]. Astfel, WC majorată chiar și la persoanele cu greutate normală poate demasca un risc mai mare de BCV, deoarece WC este un indicator al grăsimii corporale abdominale, care este asociată cu boli cardiometabolice și BCV și este predictor al mortalității [22]. WC este un instrument util pentru măsurarea obezității centrale și a sindromului metabolic și este cea mai importantă măsurătoare antropometrică dovedită că arată riscul CV la nivel mondial [23].

În 2017, Societatea Internațională de Ateroscleroză și Grupul de Lucru privind Riscul Cardiometabolic s-au reunit la Praga pentru a discuta despre importanța obezității abdominale ca factor de risc pentru ateroscleroza prematură și BCV la adulți. În această declarație de consens, au fost rezumate dovezile că IMC nu este suficient pentru a evalua sau gestiona în mod adecvat riscul cardio-metabolic asociat cu creșterea adipozității și s-a recomandat ca WC să fie adoptată ca măsurătoare de rutină în practica clinică alături de IMC pentru a clasifica obezitatea [24].

WC se măsoară la mijlocul dintre creasta iliacă și ultima coastă. Valoarea ≥ 94 cm pentru bărbați se consideră la risc de obezitate, iar ≥ 102 cm risc ridicat de obezitate, pe când la femei ≥ 80 cm se consideră la risc și cu risc crescut dacă ≥ 88 cm [11].

Pentru orice IMC dat, variația WC este considerabilă și, în orice categorie dată de IMC, adulții cu valori mai mari ale WC sunt expuși unui risc negativ crescut pentru sănătate în comparație cu cei cu o circumferință mai mică a taliei [25]. Aceste afirmații sunt susținute prin cercetări științifice: Ellen de Hollander și colegii săi au efectuat o meta-analiză care a implicat peste 58.000 de adulți în vârstă, predominant albi din întreaga lume și au raportat că mortalitatea

ajustată în funcție de vârstă și de fumat a fost substanțial mai mare pentru cei cu WC crescută în categoriile definite de IMC ca greutate normală, supraponderali și obezi [26]. În aceeași ordine de idei, James Cerhan și colegii săi au reunit datele din 11 studii prospective de cohortă cu 650.386 de adulți albi din SUA, Australia și Suedia cu vârsta cuprinsă între 20 și 83 de ani. În acest studiu, autorii au observat că WC a fost asociată pozitiv cu mortalitatea în fiecare categorie de IMC examinată [27].

Studiul lui Zhang Y., a arătat că WHR este un factor de risc independent al prognosticului pe termen lung al pacienților chinezi cu insuficiență cardiacă (IC) cu boală coronariană revascularizată, pacienții cu WHR mai mare fiind mai vulnerabili la dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse majore pe termen lung [28]. Într-un studiu de cohortă prospectiv din Scoția, un WHR mai mare a prezis un risc mai mare de mortalitate de toate cauzele la pacienții de sex feminin cu IC [29].

Deși WC poate reflecta obezitatea abdominală, este posibil ca această măsură să nu identifice obezitatea la persoanele cu înălțime mai mică, WC normală și mai multă grăsime corporală. În ceea ce privește WHR, diferențele de sex și vârstă îl fac nepotrivit pentru reflectarea precisă a modificărilor de grăsime abdominală. Raportul talie-înălțime (WHtR) este un concept propus pentru a îmbunătăți raportul WHR. WHtR se calculează prin raportul dintre WC și înălțime. La evaluarea obezității abdominale, WHtR echilibrează efectul înălțimii pe baza WC și depășește dezavantajul WHR, care are o valoare de referință diferită pentru fiecare sex [30]. Un studiu anterior a arătat că pentru populațiile asiatice cu IMC scăzut, WHtR a fost mai potrivit decât WC pentru a explora asocierile dintre obezitate și BCV [31]. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie, în octombrie 2022 au sugerat valori limită pentru WHtR:

- adipozitate centrală sănătoasă: raportul talie-înălțime 0,4 la 0,49, indicând că nu există riscuri crescute pentru sănătate;

- adipozitate centrală crescută: raport talie-înălțime 0,5 la 0,59, indicând riscuri crescute pentru sănătate;

- adipozitate centrală mare: raport talie-înălțime de 0,6 sau mai mult, indicând riscuri sporite pentru sănătate [32].

În populația chineză, Zhang et al. au efectuat un studiu asupra factorilor de risc CV în rândul a 35.000 de persoane și au constatat că incidența hipertensiunii arteriale, a dislipidemiei și a hiperglicemiei a fost redusă semnificativ la cei cu WHtR $< 0,50$ [33]. Într-un studiu din Africa de Sud, WHtR a fost găsit ca un predictor semnificativ pentru toate componentele

de risc cardio- metabolic după 5 ani la o populație adultă [34].

Alte studii aduc dovezi, conform cărora creșterea țesutului adipos poate fi însoțită de pierderea musculară (sarcopenie), diagnosticată ca obezitate sarcopenică. Ambele sunt factori de risc pentru creșterea mortalității, însă nu pot fi cuantificate folosind indicatorii enumerați mai sus. Metodele de măsurare a grăsimii corpului și a masei musculare/masei corpului fără grăsimi ar reprezenta o abordare mai bună de măsurare a compoziției corporale [35].

Concluzie

Această revizuire bibliografică rezumă relația dintre măsurile antropometrice, bolile cardiovasculare și factorii de risc pentru a arăta utilitatea includerii acestora în practica clinică. Studiile au postulat că indicii antropometrici ar fi bineveniți în stratificarea riscului pacienților cu patologii cardiovasculare, iar puterea lor de predicție poate varia în funcție de populație, sex, vârstă și grup etnic.

Bibliografie

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. European Heart Journal. 2021; 42: 3227–3337.
2. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, et al. *Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds*. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 30; 17(7): 2326.
3. Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dhana K, Pan A, Liu X, et al. *Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study*. British Medical Journal. 2020; 368: 16669].
4. Stampfer, M.J.; Hu, F.B.; Manson, J.E.; Rimm, E.B.; Willett, W.C. *Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women through Diet and Lifestyle*. N. Engl. J. Med. 2000; 343:16–22.
5. Chiuve, S.E.; Rexrode, K.M.; Spiegelman, D.; Logroscino, G.; Manson, J.E.; Rimm, E.B. *Primary Prevention of Stroke by Healthy Lifestyle*. Circulation 2008; 118: 947–954.].
6. Mohammadreza Tabary, Bahman Cheraghian, Zahra Mohammadi, Zahra Rahimi, Mohammad Reza Naderian, Leila Danehchin, Yousef Paridar, Farhad Abolnejadian, Mohammad Noori, Seyed Ali Mard, Sahar Masoudi, Farnaz Araghi, Ali Akbar Shayesteh, Hossein Poustchi. *Association of anthropometric indices with cardiovascular disease risk factors among adults: a study in Iran*. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2021; 20 (4):358-366.
7. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization. *Noncommunicable diseases: risk factors*. 2021 (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/noncommunicable-diseases-risk-factors>).
8. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Ababafati C, Abbasi N, et al. *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet. 2018; 392: 1736–1788.].
9. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
10. Lee JE. *Simply the Best: Anthropometric Indices for Predicting Cardiovascular Disease*. Diabetes Metab J. 2019; 43(2):156-157].
11. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.
12. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM, et al. *Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review*. Obes Rev. 2016;17(3):262–75.
13. Kim JY, Oh S, Chang MR, Cho YG, Park KH, Paek YJ, et al. *Comparability and utility of body composition measurement vs. anthropometric measurement for assessing obesity related health risks in Korean men*. International Journal of Clinical Practice. 2013; 67: 73–80.
14. Jiang-Feng Ke, Jun-Wei Wang, Jun-Xi Lu, Zhi-Hui Zhang, Yun Liu, Lian-Xi Li, *Waist-to-height ratio has a stronger association with cardiovascular risks than waist circumference, waist-hip ratio and body mass index in type 2 diabetes*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2022; 183:109-151.
15. Lee JW, Lim NK, Baek TH, Park SH, Park HY. *Anthropometric indices as predictors of hypertension among men and women aged 40-69 years in the Korean population: the Korean Genome and Epidemiology Study*. BMC Public Health 2015; 15 :140.
16. Kotian G, Kedilaya P. *BMI is the best index to predict cardiovascular disease risk in young adult females*. Int J Pharm Sci Rev Res. 2013; 22:188 –191.
17. Tseng CH, Chong CK, Chan TT, Bai CH, You SL, Chiou HY, Su TC, Chen CJ. *Optimal anthropometric factor cutoffs for hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia for the Taiwanese population*. Atherosclerosis. 2010 Jun; 210(2):585-9.
18. Feldstein CA, Akopian M, Olivieri AO, Kramer AP, Nasi M, Garrido D. *A comparison of body mass index and waist-to-hip ratio as indicators of hypertension risk in an urban Argentine population: a hospital-based study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005 Aug; 15(4):310-5.
19. Liu J, Tse LA, Liu Z, Rangarajan S, Hu B, Yin L, Leong DP, Li W; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) study in China. *Predictive Values of Anthropometric Measurements for Cardiometabolic Risk Factors and Cardiovascular Diseases Among 44 048 Chinese*. J Am Heart Assoc. 2019 Aug 20;8(16):e010870
20. Kelishadi R, Gheiratmand R, Ardalan G, Adeli K, Mehdi Gouya M, Mohammad Razaghi E, Majdzadeh R, Delavari A, Shariatinejad K, Motaghian M, Heshmat R, Heidarzadeh A, Barekati H, Sadat Mahmoud-Arabi M, Mehdi Riazi M; CASPIAN Study Group. *Association of*

anthropometric indices with cardiovascular disease risk factors among children and adolescents: CASPIAN Study. Int J Cardiol. 2007 May 2;117(3):340-8.

21. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M. *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe.* N. Engl. J. Med. 2008; 359:2105–2120.

22. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge M-P; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. *Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation. 2021;143: e984–e1010.

23. Alberti, K.G.M.; Zimmet, P.; Shaw, J. *The metabolic syndrome—a new worldwide definition.* Lancet. 2005. 366: 1059–1062.

24. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. *Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity.* Nat Rev Endocrinol. 2020 Mar. 16(3):177-189.

25. Rexrode KM, et al. *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women.* JAMA. 1998; 280:1843–1848.

26. Hollander EL, et al. *The association between waist circumference and risk of mortality considering body mass index in 65- to 74-year-olds: a meta-analysis of 29 cohorts involving more than 58,000 elderly persons.* Int. J. Epidemiol. 2012. 41:805–817.

27. Cerhan JR, et al. *A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults.* Mayo Clin. Proc. 2014; 89:335–345.

28. Zhang Y, Zhang Y, Shi Y, Dong W, Mu Y, Wang J, Gao Y, Hu R, Xu Y, Chen Y and Ma J. *Influence of Waist-to-Hip Ratio on the Prognosis of Heart Failure Patients With Revascularized Coronary Heart Disease.* Front. Cardiovasc. Med. 2021. 8:732200.

29. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. *Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure.* Eur J Heart Fail. 2018 Sep. 20(9):1269–77.

30. Chen, J., Li, M., Hao, B. et al. *Waist to height ratio is associated with an increased risk of mortality in Chinese patients with heart failure with preserved ejection fraction.* BMC Cardiovasc Disord. 2021. 21: 263.

31. Zeng Q, He Y, Dong S, Zhao X, Chen Z, Song Z, Chang G, Yang F, Wang Y. *Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults.* Br J Nutr. 2014 Nov 28. 112(10):1735-44.

32. “Obesity: identification and classification of overweight and obesity (update) | Recommendations 1.2.11 and 1.2.12”. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022.

33. Liancheng Z, Ying L, Yaguang P, et al. *The cut-off value of waist-to-height ratio in detecting central obesity in Chinese adult population.* Chin Prevent Med. 2012. 07:7–11.

34. L. Ware, K. Rennie, H. S. Kruger et al., “Evaluation of waist-to-height ratio to predict 5 year cardiometabolic risk in sub-Saharan African adults,”. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2014. 24(8): 900–907.

35. Górnicka M, Szewczyk K, Białkowska A, Jancichova K, Habanova M, Górnicki K, Hamulka J. *Anthropometric Indices as Predictive Screening Tools for Obesity in Adults; The Need to Define Sex-Specific Cut-Off Points for Anthropometric Indices.* Applied Sciences. 2022; 12(12):6165.

CZU: 616.12-008.331.1-07-08

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.20>

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE ORTOSTATICE

Stela DODU – doctorand

IMSP Institutul de Cardiologie

tel: +37368425314; e-mail: steladodu@gmail.com

Rezumat.

Primele referințe la termenul de hipertensiune arterială ortostatică (HTAo), care semnifică elevarea valorilor tensiionale, la trecerea din clino- în ortostatism, datează de la începutul anilor 1940 [1]. Actualmente, nu există un consens, în ceea ce privește termenul de hipertensiune arterială ortostatică, existând foarte puține rapoarte și studii la acest subiect, în comparație cu hipotensiunea arterială ortostatică (HO), deși ambele patologii, se presupune că au la bază un mecanism fiziopatologic comun - disfuncția sistemului nervos autonom. Deoarece definiția de HTAo, diferă de la un studiu la altul, elaborarea unui consens a devenit problematică, iar recomandări specifice în ceea ce privește tratamentul HTAo nu au fost întocmite, deoarece dovezile referitor la tratamentul HTAo, sunt bazate exclusiv pe studii limitate nerandomizate. Scopul acestui articol este de a sistematiza datele din literatură care abordează definiția, stabilirea diagnosticului și a mecanismelor fiziopatologice a HTAo.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială ortostatică, tratament, factori de risc.

Summary. Diagnostic approach of orthostatic arterial hypertension.

The first references regarding the term arterial orthostatic hypertension, which means the elevation of blood pressure values, when passing from clino- to orthostatism, date from the beginning of the 1940s [1]. Currently, there is no any consensus regarding the term orthostatic arterial hypertension, and there are few reports and studies on this subject, compared to orthostatic arterial hypotension, although both pathologies are assumed to be based on a common physiopathological mechanism - dysfunction of the autonomic nervous system. Because the definition of OHT differs from one study to another, the development of a consensus is problematic. Specific recommendations regarding the treatment of orthostatic arterial hypertension have not been drawn up, as the evidence regarding the treatment of this pathology is based only on limited non-randomized studies. The aim of this article is to systematize data from the literature regarding the definition, establishment of diagnosis and pathophysiological of orthostatic hypertension.

Key words: orthostatic hypertension, treatment, risk factors.

Резюме. Диагностический подход к ортостатической артериальной гипертензии.

Первые упоминания термина ортостатическая артериальная гипертензия, под которым понимается значительная повышение уровня артериального давления при переходе из клино- в ортостатизме, относятся к началу 1940-х гг. [1]. В настоящее время нет единого мнения относительно термина ортостатическая артериальная гипертензия, очень мало сообщений и исследований на эту тему, по сравнению с ортостатической артериальной гипотензией, хотя предполагается, что в основе обеих патологий лежит общий физиopatологический механизм - дисфункция автономной нервной системе. Поскольку определение ортостатическая артериальная гипертензия отличается от одного исследования к другому, достижение консенсуса проблематично. Конкретные рекомендации по лечению ортостатическая артериальная гипертензии не разработаны, так как данные о лечении ортостатической артериальной гипертензии основаны исключительно на ограниченных нерандомизированных исследованиях. Целью данной статьи является систематизация данных литературы, касающихся определения, установления диагноза и патофизиологических механизмов ортостатической артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ортостатическая гипертензия, лечение, факторы риска.

Introducere - definiția hipertensiunii arteriale ortostatice.

Dat fiind faptul că la moment nu există o definiție clară, în ceea ce privește termenul de hipertensiune arterială ortostatică (HTAo), majoritatea studiilor au propus ca HTAo să fie definită prin creșterea tensiunii arteriale sistolice cu cel puțin 20 mmHg după trecerea din clino- în ortostatism [2]. Totodată există studii, care propun ca definiție a HTAo, creșterea tensiunii

arteriale diastolice cu cel puțin 10 mmHg, fiind respectate aceleași condiții [3, 4, 5]. Nici una dintre aceste definiții nu se bazează pe careva date normative sau estimări ale riscului cardiovascular. Unele dintre definiții utilizează ca criteriu de diagnostic diferența absolută dintre creșterea și descreșterea valorilor tensiionale sistolice și diastolice la trecerea din clino- în ortostatism. În timp ce alte studii propun ca definiție a HTAo – elevarea valorilor tensionale de la normă

(conform definiției clasice ale hipertensiunii arteriale), în clinostatism, urmate de o creștere a acestor valori la trecerea în ortostatism. Unii autori au definit HTAo ca orice creștere a valorilor tensionale de la $<140/90$ mm Hg în decubit dorsal la $>140/90$ mm Hg o dată cu ridicarea în picioare [6] și alții ca o creștere numai a tensiunii arteriale diastolice (TAD) de la <90 mm Hg în decubit dorsal la >90 mm Hg în poziție verticală [7]. Recent, Societatea Japoneză de Cardiologie a propus ca definiție consensuală a unui „răspuns ortostatic presor exagerat” creșterea tensiunii arteriale sistolice ≥ 20 mmHg la trecerea din clino- în ortostatism, iar ca definiție pentru „hipertensiunea arterială ortostatică” dacă acest răspuns presor duce la creșterea tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mmHg [8].

Evaluările clinice, utilizate pentru stabilirea clinică a diagnosticului de HTAo, nu diferă mult de cele utilizate pentru diagnosticarea hipotensiunii arteriale ortostatice, acestea incluzând monitorizarea ambula-

torie a tensiunii arteriale (MAATA), tilt-testul precum și măsurări de cabinet, efectuate în clinostatism, după un repaos de aproximativ 5 minute, efectuându-se trei măsurători, apoi după ridicarea în picioare se mai efectuează două măsurători, la un interval de două minute. Măsurători efectuate după același principiu, pot fi efectuate și în mod ambulator, prin utilizarea MAATA, astfel eliminându-se sindromul de „halat alb” [9, 10].

Mecanismele fiziopatologice implicate în apariția HTAo

Mecanismele fiziopatologice exacte de apariție a HTAo nu sunt încă pe deplin elucidate, dar se presupune că acestea au la origine un mecanism comun și dominant cu hipotensiunea arterială – disfuncția sistemului nervos autonom (vegetativ) [11]. Fluctuații neînsemnate ale valorilor tensionale, au loc de la un minut la altul, la subiecții sănătoși, acest fenomen, fiind influențat de mai mulți factori. Prima metodă prin

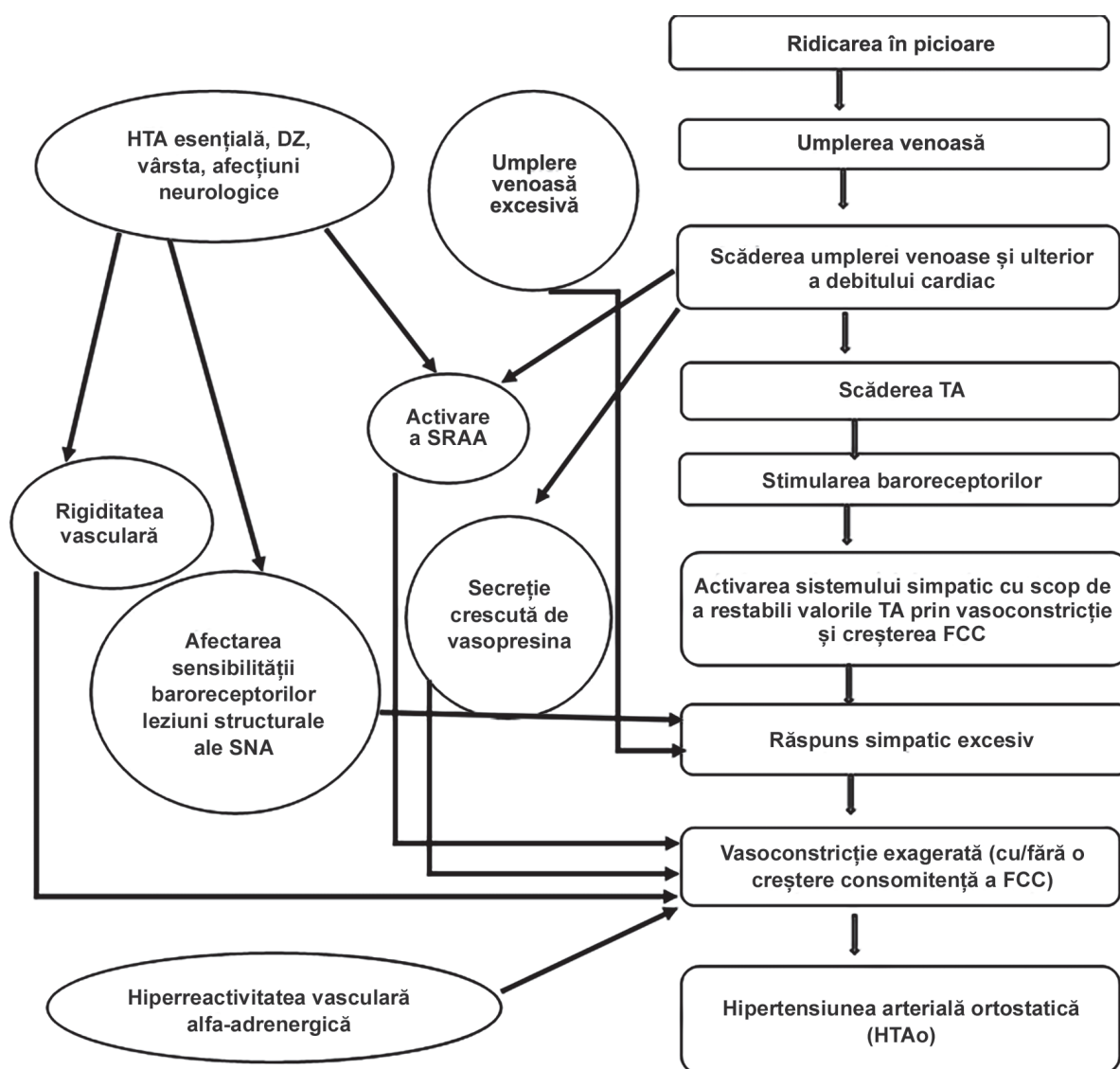


Figura 1. Sumarizarea mecanismelor care duc la apariția HTAo

care putem observa acest lucru, este schimbarea poziției corpului. La trecerea în clinostatism are loc o scădere neînsemnată, dar detectabilă a tensiunii arteriale sistolice, care se datorează redistribuirii volumului sanguin, în abdomen, mușchii glutei, precum și în picioare, sub acțiunea gravitației. Totodată, are loc creșterea frecvenței contracțiilor cardiace precum și a nivelului circulant de norepinefrină, epinefrină, renină plasmatică în forma activă, aldosteron și vasopresină [9, 12]. Aceste răspunsuri, fiind majoritatea reflexe coordonate de către activitatea sistemului nervos simpatic și inhibarea activității parasimpaticului, sunt ambele mediate prin mecanism baroreflexor. Acest răspuns compensator, are ca rol de a restabili valorile tensionale în câteva secunde prin vasoconstricție și creșterea frecvenței cardiace. La pacienții cu HTAo, a fost observat un răspuns exagerat a sistemului nervos simpatic, care provoacă vasoconstricție pronunțată, astfel cauzând o creștere a valorilor tensionale, în ortostatism, comparativ cu valorile TA în poziție supină, același fenomen de asemenea ar putea fi cauzat, și de creștere frecvenței cardiace [13]. Două studii mari, au menționat, că nivelul plasmatic de norepinefrină la pacienții cu HTAo, arăta valori elevate, comparativ cu cei fără această patologie [7, 9], iar fenomenul de creștere a rezistenței vasculare periferice la pacienții cu HTAo, comparativ cu cei cu un răspuns ortostatic normal, a fost confirmat cu ajutorul tilt-testului [14]. Rigiditatea vasculară însoțită de remodelarea arterelor mici, duc la activarea exagerată a sistemului nervos simpatic astfel rezultând în creșterea rezistenței vasculare [15, 16]. În timp ce umplerea venoasă excesivă, de asemenea, se consideră că contribuie la patogenia HTAo [7]. Studiul Vriza et al, a observat că la pacienții cu HTAo, s-a înregistrat o frecvență cardiacă mai mare în repaus, un debit cardiac crescut și o excreție urinară mai mare de norepinefrine, acest fapt pledând pentru ipoteza că ortostatismul induce o activitate sporită a activității sistemului nervos simpatic [17]. Secreția crescută de vasopresină și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, de asemenea se consideră că sunt implicate în instalarea HTAo [9, 18, 19].

La moment rămâne neclar, cum aceleași mecanisme și triggeri, induc la unii pacienți apariția hipertensiunii arteriale, iar la alții provoacă hipertensiune arterială ortostatică [11]. O sumarizare a mecanismelor care duc la apariția HTAo, au fost propuse și sunt ilustrate în Figura 1 [20].

Vârsta, HTA, DZ tip 2, unele afecțiuni neurologice, sunt considerate afecțiuni care duc la activarea sistemului nervos simpatic, astfel devenind promotori ai HTAo [2, 9]. Sindromul de tahicardie posturală, de-

finit ca creșterea cu cel puțin 30 c/min după ridicarea în picioare, în absența hipotensiunii ortostatice, deseori se asociază cu HTAo [21]. O mare proporție dintre pacienții care prezentau acest sindrom, la trecerea din clinostatism s-a raportat că prezentau un nivel ridicat de norepinefrină plasmatică, acest fenomen a fost clasificat ca sindrom de tahicardie posturală tip hiperadrenergic [22].

Concluzii

HTAo, reprezintă o patologie frecvent întâlnită, dar subapreciată, care comparativ cu hipotensiunea arterială ortostatică este investigată în mult mai puține studii, un fenomen paradoxal, întrucât, atât hipertensiunea cât și hipotensiunea arterială ortostatică, au la origini un mecanism fiziopatologic comun și dominant – disfuncția sistemului nervos autonom. Stabilirea unui consens în ceea ce privește definiția de HTAo, ar facilita cu siguranță cercetările ulterioare la acest subiect.

Bibliografie

1. McCann WS, Romansky MJ. Orthostatic hypertension: the effect of nephroptosis on the renal blood flow. *JAMA*. 1940;115:573–578.
2. Fessel J, Robertson D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(8):424–431.
3. Townsend RR, Chang TI, Cohen DL, et al. Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):847–856.
4. Suemoto CK, Baena CP, Mill JG, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor I. Orthostatic hypotension and cognitive function: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10.1093/geronol/gly061.
5. Bhuachalla BN, McGarrigle CA, O'Leary N, et al. Orthostatic hypertension as a risk factor for age-related macular degeneration: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *Exp Gerontol*. 2018;106:80–87.
6. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1783–1786.
7. Streeten DH, Auchincloss JH Jr, Anderson GH Jr, Richardson RL, Thomas FD, Miller JW. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985;7(2):196–203.
8. Moreno Velásquez, I., Pischon, T. Comment to the article: “Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension” by Jordan and colleagues. *Clin Auton Res* (2022).
9. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(12):726–738.

10. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948.
11. Robertson D. Orthostatic hypertension: the last hemodynamic frontier. *Hypertension*. 2011;57(2):158-159.
12. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-860.
13. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, et al. Evidence for a prognostic role of orthostatic hypertension on survival in a very old institutionalized population. *Hypertension*. 2016;67(1):191-196.
14. Lee H, Kim HA. Orthostatic hypertension: an underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(4):2102-2107
15. Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, Nystrom FH. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:83.
16. Hoshide S, Kario K, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28(1):15-19.
17. Vríz O, Soon G, Lu H, Weder AB, Canali C, Palatini P. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension?: an insight from the HARVEST study. *Am J Hypertens*. 1997;10(5 Pt 1):546-551.
18. Buddineni JP, Chauhan L, Ahsan ST, Whaley-Connell A. An emerging role for understanding orthostatic hypertension in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011;1(2):113-122.
19. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):133-141.
20. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Mar; 21(3): 426–433.
21. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1214-1225.
22. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):352-358.

CZU: 616.12-08-71:004

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.21>

O REVIZUIRE ACTUALĂ A COMPONENTEI DIGITALE A REABILITĂRII CARDIACE PRIN TELEMONTORING

Cătălina OPREA, – medic cardiolog¹, doctorand anul I².

¹Instituția medico- sanitară publică Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, R.Moldova

e-mail: opreakatalina89@gmail.com, tel. +373 68784746

Rezumat.

Disponibilitatea tot mai mare a tehnologiilor informaționale în cadrul societății moderne a creat oportunitatea de a oferi îngrijiri medicale bazate pe tehnologie atât în spital cât și în condiții de comunitate. În acest mod, telemedicina a devenit un subiect de dezbatere; aceasta poate asigura furnizarea de servicii de îngrijire a sănătății accesibile, rentabile și specifice în perioade diferite și la distanță. De asemenea, tehnologiile de comunicare au arătat o promisiune incredibilă în reabilitare, încurajând dezvoltarea unei ramuri noi a telemedicinii, cunoscută sub numele de telereabilitare. Cercetări ample au arătat că telereabilitarea este egală sau mai eficientă și mai puțin costisitoare în comparație cu reabilitarea tradițională în așa domenii ca recuperarea post-infarct miocardic, post-bypass coronarian și post-intervenție coronariană percutanată. Această sinteză a literaturii își propune să scoată în evidență importanța implicării telemedicinii asupra recuperării cardiace în vederea îmbunătățirii calității vieții, reducerea morbidității și mortalității pacienților în contextul utilizării tehnologiilor informaționale și a comunicațiilor care permit obținerea parametrilor importanți în cuantificarea riscului de insuficiență cardiacă și, respectiv, de evenimente cardiovasculare. Structura cuprinzătoare a cunoștințelor, calea evolutivă și punctele forte de cercetare ale telereabilitării din perspectiva pacientului cardiac din Moldova, este slab vizualizată, astfel, obiectivul final al studiului este studierea eficacității reabilitării la domiciliu monitorizate telemedical versus celei nesupravegheate în vederea ameliorării calității și prognozei vieții pacienților cu boală ischemică cardiacă după revascularizarea coronariană.

Cuvinte cheie: monitorizare la distanță, reabilitare cardiacă, telereabilitare.

Summary. A current review of the digital component of cardiac rehabilitation via telemonitoring.

The increasing availability of information technologies in modern society has created the opportunity to provide technology-based health care in both hospital and community settings. In this way, telemedicine has become a topic of debate; this can ensure the delivery of accessible, cost-effective and specific health care services at different times and at a distance. Communication technologies have also shown incredible promise in rehabilitation, encouraging the development of a fresh branch of telemedicine known as telerehabilitation. Extensive research has shown that telerehabilitation is equal to or more effective and less expensive compared to traditional rehabilitation in such areas as recovery post-myocardial infarction, post-coronary bypass and post-percutaneous coronary intervention. This literature synthesis aims to highlight the importance of the involvement of telemedicine on cardiac recovery in order to improve the quality of life, reduce the morbidity and mortality of patients in the context of the use of information and communication technologies that allow obtaining important parameters in quantifying the risk of heart failure and, respectively, of cardiovascular events. The comprehensive structure of knowledge, the evolutionary path and research strengths of telerehabilitation from the perspective of the cardiac patient in Moldova, is poorly visualized, thus, the final objective of the study is to study the effectiveness of telemedically monitored home rehabilitation versus the unsupervised one in order to improve the quality and prognosis of patients' lives with ischemic heart disease after coronary revascularization.

Key words: telemonitoring, cardiac rehabilitation, telerehabilitation.

Резюме. Текущий обзор цифрового компонента кардиореабилитации посредством телемониторинга.

Растущая доступность информационных технологий в современном обществе создала возможность оказания технологической помощи в больнице или после выписки. Таким образом, телемедицина стала предметом споров; может ли она обеспечить предоставление доступных, рентабельных и конкретных медицинских услуг в разное время и на расстоянии. Коммуникационные технологии также продемонстрировали невероятные перспективы в реабилитации, способствуя развитию нового направления телемедицины, известного как телереабилитация. Обширные исследования показали, что телереабилитация равна или более эффективна и менее затратна по сравнению с традиционной реабилитацией в таких областях, как восстановление после инфаркта миокарда, после коронарного шунтирования и после чрескожного коронарного вмешательства. Данный литературный синтез направлен на то, чтобы подчеркнуть важность привлечения телемедицины с целью улучшения качества жизни, снижения заболеваемости и смертности пациентов в условиях использования информационно-коммуникационных технологий, позволяющих получать важные параметры при количественной оценке риска сердечной недостаточ-

ности и, соответственно, сердечно-сосудистых событий. Всеобъемлющая структура знаний, эволюционный путь и исследовательские преимущества телереабилитации с точки зрения кардиологического пациента в Молдове плохо освещены, поэтому конечной целью исследования является изучение эффективности домашней реабилитации с телемедицинским контролем по сравнению с неконтролируемой реабилитацией, с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарной реваскуляризации.

Ключевые слова: телемониторинг, кардиореабилитация, телереабилитация.

Întroducere

Telemedicina (TM) a putut fi observată de la începuturi în Grecia și Roma antică în jurul anului 500 î.Hr, când comunicarea între orașe era transmisă prin intermediul mesagerilor umani, semnalelor de fum sau reflexiile luminii, astfel se comunicau informații/sfaturi medicale, se transmiteau medicamente necesare sau se indicau evenimente de sănătate precum nașteri, decese, focare de boli. Mai târziu, invenția telegrafelor și a telefoanelor a avansat TM spre ceea ce este astăzi. Ideea de TM modernă a apărut în jurul anilor 1960, timp în care se iniția transmisia de imagini, videouri la distanță prin telecomunicații. TM, și prin extensie, telecardiologia (TC), constă în oferirea de consultanță la distanță folosind telecomunicațiile ca strategii de îmbunătățire a stării de sănătate a pacientului cardiac [1]. Fiind unul dintre cele mai dezvoltate domenii ale TM, TC are multiple implicații în promovarea sănătății, în prevenție, diagnostic, tratament și reabilitare cu un impact major asupra calității vieții. TM poate fi considerată un important aliat al sistemului de sănătate publică, îndeplinind nevoile pacienților prin servicii rapide, fiabile, durabile și mai puțin costisitoare; face îngrijirea mai accesibilă, crescând astfel nivelul de asistență medicală generală oferită și îmbunătățind rezultatele. Obiectivele telemedicinii includ: asistență la distanță - teleconsultație, telemonitorizare diagnostică, monitorizare și/sau tratament la distanță al pacientului [2]. În prezent, abordând telemedicina, cel mai mult beneficiază pacienții cu insuficiență cardiacă (IC), hipertensiunea arterială (HTA), aritmii [3]. Deasemenea TM poate fi utilă în controlul factorilor de risc pentru boala coronariană [4-7], reducerea nivelului de hemoglobină glicozilată la pacienții cu diabet zaharat [8-10], îmbunătățirea profilului lipidic [11-12], reducerea greutateii, a indicelui de masă corporală (IMC) sau circumferinței taliei (CT) la persoanele obeze [6, 13-15]; creșterea succesului programelor de renunțare la fumat [16]. Tehnologiile de comunicare au arătat o promisiune incredibilă și în reabilitare, încurajând dezvoltarea unei ramuri noi a TM, cunoscută sub numele de telereabilitare (TR). Pandemia SARS-CoV-2 a reprezentat un moment de cotitură în telemedicină în care oamenii de știință au evidențiat și pus în practică idei spre a reuni aspectele etice, juridice, de rambursare și elementele tehnice, punând bazele pentru

ceea ce urmează să cunoaștem ca telemedicină modernă. Această pandemie, cu toată tragedia sa, a întărit mesajul că serviciile de telemedicină pot salva vieți pentru pacienții cardiovasculari [3].

Scopul

Această revizuire își propune să colecteze, să analizeze și să sintetizeze dovezile existente din mai multe analize sistematice privind eficacitatea intervențiilor de telemonitorizare la domiciliu pentru a aprecia rolul telemonitorizării la distanță asupra mortalității de toate cauzele, mortalității cauzate de insuficiență cardiacă, spitalizării pentru toate cauzele și spitalizării asociate insuficienței cardiace.

Materiale și metode

O căutare vastă a literaturii a fost efectuată în bazele de date PubMed, Scopus, UpToDate și Google scholar; astfel au fost identificate metaanalize, care au revizuit analize sistematice publicate între ianuarie 2000 și septembrie 2021. Articolele au fost obținute prin căutarea în bazele de date specificate cu termenul de insuficiență cardiacă, combinat cu următoarele cuvinte-cheie: „monitorizare la distanță”, „reabilitare cardiacă”, „telereabilitare”, pentru a obține informații suplimentare referitor la utilizarea diferitor tipuri de tehnologii de telemonitorizare la domiciliu și impactul acestor tehnologii asupra rezultatelor întru sprijinirea reabilitării cardiace la domiciliu sau programelor de prevenire secundară. Căutarea a produs peste 1300 de articole. După excluderea lucrărilor care nu sunt în limba engleză, și care studiază o altă boală la pacienții cu insuficiență cardiacă și alegerea celor care au implicat măsurarea indicilor vitali ai pacienților și la care s-a utilizat pentru a transmite datele furnizorilor de servicii medicale, transmiterea wireless sau prin bluetooth, au fost selectate 38 de studii randomizate controlate privind telemonitorizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă între 1 ianuarie 2000 și 3 octombrie 2021 [17-20, 13-46], în care au fost recrutați mai mult de paisprezece mii nouă sute de pacienți adulți care și-au transmis datele zilnic în 92% dintre studii și săptămânal în 8% dintre studii. Durata medie a studiilor a fost de 9,4 luni cu un interval de la 1 lună la 32 de luni. Patruzeci și șapte procente dintre studii au fost făcute în America de Nord (Statele Unite ale Americii și Canada), iar majoritatea celorlalte au fost realizate în Europa.

Rezultate

Analiza dată a demonstrat că telemonitorizarea la domiciliu a pacienților cu IC a fost asociată cu reducerea tuturor cauzelor și a mortalității cardiovasculare [55, 56]. Dovezile din literatură au indicat că, luate împreună, intervențiile de telemonitorizare la domiciliu au redus riscul relativ de mortalitate de orice cauză și spitalizările legate de insuficiență cardiacă în comparație cu îngrijirea obișnuită. Cu toate acestea, calitatea dovezilor pentru aceste rezultate au variat de la moderat la scăzut, sugerând că cercetările ulterioare pot foarte probabil să aibă un impact important asupra încrederii noastre în estimările observate ale efectului și pot modifica aceste estimări. Analiza a identificat cinci tipuri principale de tehnologii de telemonitorizare noninvazive incluse în revizuirile sistematice: consultație video, cu sau fără transmitere a indicilor vitali (1), telemonitorizare mobilă (2), telemonitorizare automată bazată pe dispozitive (3), răspuns vocal interactiv (4) și telemonitorizare bazată pe web (5). Dintre acestea, doar telemonitorizarea automată bazată pe dispozitive și telemonitorizarea mobilă au fost eficiente în reducerea riscului de mortalitate de orice cauză și de spitalizări legate de IC. Cercetările recente au demonstrat că telemonitorizarea la domiciliu la pacienții cu insuficiență cardiacă la fel a fost asociată cu o reducere a tuturor cauzelor și mortalitatea cardiovasculară. În plus, telemonitorizarea a scăzut spitalizarea pentru toate cauzele, dar nu a scăzut spitalizarea legată de insuficiența cardiacă. În orice caz, telemonitorizarea prelungită la domiciliu (12 luni sau mai mult) a fost asociată atât cu scăderea tuturor cauzelor cât și spitalizare cu insuficiență cardiacă, spre deosebire de telemonitorizarea de durată mai scurtă (6 luni sau mai puțin).

Mortalitatea de orice cauză

Estimarea comună a efectului telemonitorizării asupra decesului din toate cauzele în comparație cu îngrijirea standard a arătat că telemonitorizarea a fost asociată cu o reducere a tuturor cauzelor de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Analiza a arătat că durata telemonitorizării nu a influențat mortalitatea de toate cauzele în insuficiența cardiacă (studii cu o durată de până la șase luni, la fel ca și cele cu o durată de 12 luni sau mai mult au demonstrat o mortalitate redusă de toate cauzele).

Mortalitatea cardiovasculară

Analiza per ansamblu a efectului telemonitorizării asupra decesului cardiovascular în comparație cu îngrijirea standard a arătat că telemonitorizarea a fost asociată cu mortalitate cardiovasculară redusă la pacienții cu IC. Deasemenea, durata telemonitorizării nu a influențat mortalitatea cardiovasculară la pacienții

cu IC (aceleași rezultate în studii cu o durată de 6 luni sau mai puțin și în studii cu o durată de 12 luni sau mai mult).

Toate cauzele de spitalizare

Efectului telemonitorizării asupra spitalizării de orice cauză în comparație cu îngrijirea standard a arătat că telemonitorizarea a fost asociată cu o reducere a spitalizării pentru toate cauzele la pacienții cu IC. Analiza dată a arătat că durata telemonitorizării a influențat spitalizarea pentru toate cauzele la pacienții cu IC, și anume studiile cu o durată de șase luni sau mai puțin nu a arătat niciun efect al telemonitorizării asupra spitalizării de toate cauzele și dimpotrivă, studiile cu o durată de 12 luni sau mai mult au arătat că telemonitorizarea a redus toate cauzele de spitalizare.

Spitalizarea pentru IC

Efectul telemonitorizării asupra spitalizării pacienților cu IC în comparație cu îngrijirea standard în 14 studii a arătat că telemonitorizarea nu a avut niciun efect asupra spitalizării pentru IC, însă s-a demonstrat că durata telemonitorizării a influențat spitalizarea pentru IC. Studiile cu durata de șase luni sau mai puțin nu au arătat niciun efect al telemonitorizării asupra spitalizării pentru IC, în schimb analiza studiilor cu o durată de 12 luni sau mai mult a arătat că telemonitorizarea a redus spitalizarea pentru IC. În plus, analiza a subliniat că telemonitorizarea nu a avut niciun efect asupra spitalizării pacienților cu IC recent externati din spital.

Provocări și perspective de viitor

Pandemia SARS-CoV-2 a reprezentat un moment de cotitură în telemedicină în care oamenii de știință au evidențiat și pus în practică idei spre a reuni aspectele etice, juridice, de rambursare și elementele tehnice, punând bazele pentru ceea ce urmează să cunoaștem ca telemedicina modernă. Această pandemie, cu toată tragedia sa, a întărit mesajul că serviciile de telemedicină pot salva vieți pentru pacienții cardiovasculari. Odată ce era Covid-19 va dispărea, telemedicina va rămâne probabil un serviciu complementar de îngrijire standard. Mai este loc de îmbunătățit identificarea și investigarea de la distanță a patologiilor cardiace, de a oferi un diagnostic precis și un regim terapeutic și de a actualiza reglementările și ghidurile la noile realități ale progresului tehnologic în domeniu. În timp ce aprobarea clinică a intervențiilor inovatoare ale RC sunt cercetate pentru a contribui la dovedirea rezultatelor îmbunătățite în materie de sănătate, implementarea și adoptarea eficientă necesită transpunerea în politici și acțiuni. Există diverse obstacolele în calea adoptării: lipsa de rambursare a medicilor, tratarea medicală la distanță, preocupările

de reglementare, răspunderea profesională și protecția datelor personale. O problemă importantă de luat în considerare în dezvoltarea și implementarea intervențiilor tehnologice eficiente pentru RC la domiciliu este că aceste intervenții ar putea să subevalueze aspecte importante ale îngrijirii, unii profesioniști temându-se chiar că noua tehnologie le va înlocui și va elimina contactul uman direct. Programele de RC ar trebui să respecte măsurile de acceptare a tehnologiei, în special în ceea ce privește ușurința în utilizare, compatibilitatea de programe cu nevoile și practicile pacienților și avantajele relative oferite pacientului. Din perspectiva managementului schimbării, rolurile clinicienilor trebuie să fie definite și implementate pentru a se alinia cu practicile curente fără a avea un impact negativ asupra personalului și serviciilor existente în noile modele de îngrijire. Pe măsură ce apar mai multe dovezi despre eficacitatea și provocările sale, RC are potențialul de a revoluționa modul în care sunt livrate programe de recuperare.

Concluzii

Rezultatele acestor meta-analize susțin beneficiul telemonitorizării la domiciliu folosind transmisia digitală wireless sau bluetooth a datelor fiziologice în reducerea tuturor cauzelor și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă. În plus, aceste analize arată, de asemenea, beneficiul telemonitorizării prelungite (≥ 12 luni) în reducerea spitalizării de orice cauză și a insuficienței cardiace.

Bibliografie

- Di Lenarda A, Casolo G, Gulizia MM, Aspromonte N, et al. The future of telemedicine for the management of heart failure patients: a Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists (A.N.M.C.O), the Italian Society of Cardiology (S.I.C.) and the Italian Society for Telemedicine and eHealth (Digital S.I.T.). *Eur Heart J Suppl.* (2017) 19: D113–D129. doi: 10.1093/eurheartj/sux024.
- Lopes MACQ, Oliveira GMM, Ribeiro ALP, et al. Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Telemedicine in Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Nov;113(5):1006-1056. doi: 10.5935/abc.20190205. PMID: 31800728; PMCID: PMC7020958.
- Ghilenca LN, Chiru MR, Stolcova M, et al. Telemedicine: Benefits for Cardiovascular Patients in the COVID-19 Era. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 20;9:868635. doi: 10.3389/fcvm.2022.868635. PMID: 35935629; PMCID: PMC9347362.
- McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163-72
- Nilsson M, Rasmak U, Nordgren H, et al. The physician at a distance: the use of videoconferencing in the treatment of patients with hypertension. *J Telemed Telecare.* 2009;15(8):397-403.
- Park MJ, Kim HS, Kim KS. Cellular phone and Internet-based individual intervention on blood pressure and obesity in obese patients with hypertension. *Int J Med Inform.* 2009;78(10):704-10.
- McKinstry B, Hanley J, Wild S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2013 May; 346: f3030.
- Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, et al. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care.* 2009;32(2):234-9.
- Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care.* 2011;34(3):533-9.
- Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, et al. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11): e79246.
- Goulis DG, Giaglis GD, Boren SA, et al. Effectiveness of home-centered care through telemedicine applications for overweight and obese patients: a randomized controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1391-8.
- Rodríguez-Idígoras MI, Sepúlveda-Muñoz J, Sánchez-Garrido-Escudero R, et al. Telemedicine influence on the follow-up of type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(7):431-7.
- Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1959-68.
- Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, Santiago-Pérez MI, et al. The effect of post-discharge educational intervention on patients in achieving objectives in modifiable risk factors six months after discharge following an episode of acute coronary syndrome, (CAM-2 Project): a randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Nov;8:137.
- Gusmão LL, Ribeiro AL, Souza-Silva MVR, et al. Implementation of a text message intervention to promote behavioural change and weight loss among overweight and obese Brazilian primary care patients. *J Telemed Telecare.* 2018 Jan;1357633X18782092.
- Marcolino MS, Oliveira JA, D'Agostino M, et al. The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(1):e23.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123:1873-1880[PMID:21444883 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473].
- Kotooka N, Kitakaze M, Nagashima K, et al. HOMES-HF study investigators. The first multicenter, ran-

- domized, controlled trial of home telemonitoring for Japanese patients with heart failure: home telemonitoring study for patients with heart failure (HOMES-HF). *Heart Vessels* 2018; 33: 866-876 [PMID: 29450689 DOI: 10.1007/s00380-018-1133-5].
19. Pekmezaris R, Nouryan CN, Schwartz R, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Telehealth Self-Management to Standard Outpatient Management in Underserved Black and Hispanic Patients Living with Heart Failure. *Telemed J E Health* 2019; 25: 917-925 [PMID: 30418101 DOI: 10.1089/tmj.2018.0219].
20. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, et al. Israel Heart Failure Disease Management Study (IHF-DMS) investigators. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2017; 15: 90 [PMID: 28457231 DOI: 10.1186/s12916-017-0855-z].
21. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392: 1047-1057 [PMID: 30153985 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4].
22. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, et al.; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1654-1664 [PMID: 15893183 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.050].
23. Nouryan CN, Morahan S, Pecinka K, et al. Home Telemonitoring of Community-Dwelling Heart Failure Patients After Home Care Discharge. *Telemed J E Health* 2019; 25: MID: 30036166 DOI: 10.1089/tmj.2018.0099].
24. Seto E, Leonard KJ, Cafazzo JA, et al.. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012; 14: e31 [PMID: 22356799 DOI: 10.2196/jmir.1909].
25. Weintraub A, Gregory D, Patel AR, et al. A multicenter randomized controlled evaluation of automated home monitoring and telephonic disease management in patients recently hospitalized for congestive heart failure: the SPAN-CHF II trial. *J Card Fail* 2010; 16: 285-292 [PMID: 20350694 DOI:10.1016/j.cardfail.2009.12.012].
26. Blum K, Gottlieb SS. The effect of a randomized trial of home telemonitoring on medical costs, 30-day readmissions, mortality, and health-related quality of life in a cohort of community-dwelling heart failure patients. *J Card Fail* 2014; 20: 513-521 [PMID: 24769270 DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.04.016].
27. Dansky KH, Vasey J, Bowles K. Impact of telehealth on clinical outcomes in patients with heart failure. *Clin Nurs Res* 2008; 17: 182-199 [PMID: 18617707 DOI: 10.1177/1054773808320837].
28. Kashem A, Droogan MT, Santamore WP, et al. Managing heart failure care using an internet-based telemedicine system. *J Card Fail* 2008; 14: 121-126 [PMID: 18325458 DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.014].
29. Benatar D, Bondmass M, Ghitelman J, Avitall B. Outcomes of chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 347-352 [DOI: 10.1001/archinte.163.3.347].
30. Pedone C, Rossi FF, Cecere A, et al. Efficacy of a Physician-Led Multiparametric Telemonitoring System in Very Old Adults with Heart Failure. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1175-1180 [PMID: 26031737 DOI: 10.1111/jgs.13432].
31. Wade MJ, Desai AS, Spettell CM, et al. Telemonitoring with case management for seniors with heart failure. *Am J Manag Care* 2011; 17: e71-e79 [PMID: 21504262].
32. Comín-Colet J, Enjuanes C, Verdú-Rotellar JM, et al. Impact on clinical events and healthcare costs of adding telemedicine to multidisciplinary disease management programmes for heart failure: Results of a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare* 2016; 22: 282-295 [PMID: 26350543 DOI: 10.1177/1357633X15600583].
33. Olivari Z, Giacomelli S, Gubian L, et al. The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalisation for heart failure: The renewing health European project. *Int J Cardiol* 2018; 137-142: CD007228 [PMID: 29506685 DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.099].
34. Lyngå P, Persson H, Hägg-Martinell A, et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 438-444 [PMID: 22371525 DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023].
35. Scherr D, Kastner P, Kollmann A, et al.; MOBILTEL Investigators. Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2009; 11: e34 [PMID: 19687005 DOI: 10.2196/jmir.1252].
36. Antonicelli R, Testarmata P, Spazzafumo L, et al.; Impact of telemonitoring at home on the management of elderly patients with congestive heart failure. *J Telemed Telecare* 2008; 14: 300-305 [PMID: 18776075 DOI: 10.1258/jtt.2008.071213].
37. Giordano A, Scavini S, Zanelli E, et al.; Multi-center randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 131: 192-199 [PMID: 18222552 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.027].
38. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al.; Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 310-318 [PMID: 26857383 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7712].
39. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, et al. ; HHH Investigators. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 312-318 [PMID: 19228800 DOI: 10.1093/eurjhf/hfp022].
40. Dar O, Riley J, Chapman C, et al.; A randomized trial of home telemonitoring in a typical elderly heart failure population in North West London: results of the Home-

- HF study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 319-325 [PMID: 19174529 DOI: 10.1093/eurjhf/hfn050].
41. Vuorinen AL, Leppänen J, Kaijanranta H, et al.; Use of home telemonitoring to support multidisciplinary care of heart failure patients in Finland: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2014; 16: e282 [PMID: 25498992 DOI: 10.2196/jmir.3651].
42. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, et al.; WHARF Investigators. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *Am Heart J* 2003; 146: 705-712 [PMID: 14564327 DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00393-4].
43. Soran OZ, Piña IL, Lamas GA, et al.; A randomized clinical trial of the clinical effects of enhanced heart failure monitoring using a computer-based telephonic monitoring system in older minorities and women. *J Card Fail* 2008; 14: 711-717 [PMID: 18995174 DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.448].
44. Chaudhry SI, Mattera JA, C JA, et al.; Spertus monitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2301-2309 [PMID: 21080835 DOI:10.1056/NEJMoa1010029].
45. Villani A, Malfatto G, Compare A, et al.; Clinical and psychological telemonitoring and telecare of high risk heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014; 20: 468-475 [PMID: 25339632 DOI: 10.1177/1357633X14555644].
46. Dendale P, De Keulenaer G, Troisfontaines P, et al.; Effect of a telemonitoring-facilitated collaboration between general practitioner and heart failure clinic on mortality and rehospitalization rates in severe heart failure: the TEMA-HF 1 (TElemonitoring in the MAnagement of Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 333-340 [PMID: 22045925 DOI: 10.1093/eurjhf/hfr144].
47. Woodend AK, Sherrard H, Fraser M, et al.; Tele-home monitoring in patients with cardiac disease who are at high risk of readmission. *Heart Lung* 2008; 37: 36-45 [PMID: 18206525 DOI: 10.1016/j.hrtlng.2007.04.004].
48. Galinier M, Roubille F, Berdague P, et al.; OSI-CAT Investigators. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 985-994 [PMID: 32438483 DOI: 10.1002/ejhf.1906].
49. Capomolla S, Pinna G, La Rovere MT, et al.; Heart failure case disease management program: a pilot study of home telemonitoring vs usual care. *European Heart J Suppl* 2004; 6: F91-F98 [DOI: 10.1016/j.ehjsup.2004.09.011].
50. Kulshreshtha A, Kvedar JC, Goyal A, et al.; Use of remote monitoring to improve outcomes in patients with heart failure: a pilot trial. *Int J Telemed Appl* 2010; 2010: 870959 [PMID: 20508741 DOI: 10.1155/2010/870959].
51. Kenealy TW, Parsons MJ, Rouse AP, et al.; Tele-care for diabetes, CHF or COPD: effect on quality of life, hospital use and costs. A randomised controlled trial and qualitative evaluation. *PLoS One* 2015; 10: e0116188 [PMID: 25768023 DOI: 10.1371/journal.pone.0116188].
52. Dawson NL, Hull BP, Vijapura P, et al.; Home Tele-monitoring to Reduce Readmission of High-Risk Patients: a Modified Intention-to-Treat Randomized Clinical Trial. *JGen Intern Med* 2021; 36: 3395-3401 [PMID: 33506388 DOI: 10.1007/s11606-020-06589-1].
53. Delaney C, Apostolidis B, Bartos S, et al.; A randomized trial of telemonitoring and self-care education in heart failure patients following home care discharge. *Home Health Care Management & Practice* 2013; 25: 187-195 [DOI: 10.1177/1084822312475137].
54. Schwarz KA, Mion LC, Hudock D, Litman G. Tele-monitoring of heart failure patients and their caregivers: a pilot randomized controlled trial. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008; 23: 18-26 [PMID: 18326990 DOI: 10.1111/j.1751-7117.2008.06611.x].
55. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD007228 [PMID: 26517969 DOI: 10.1002/14651858.CD007228.pub3].
56. Yun JE, Park JE, Park HY, et al.; Comparative Effectiveness of Telemonitoring Versus Usual Care for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Fail* 2018; 24: 19-28 [PMID: 28939459 DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.006].

CZU: [616.24-008.444+616.12-008.331.1]-085.47

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.22>

EFICIENȚA TERAPIEI CU PRESIUNE POZITIVĂ CONTINUA A CĂILOR AERIENE (CPAP) LA PACIENȚII CU APNEE ÎN SOMN ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ

Olesea CORSUN, cercetător științific

Ana COTELEA, cercetător științific

Maria COCIU, cercetător științific,

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: olesea.corsun@mail.ru

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul **20.80009.8007.04**.

Terapia CPAP contribuie la reducerea valorilor tensionale, gradul de reducere a nivelului tensiunii arteriale fiind similar cu cel realizat de unele medicamente antihipertensive. Există o corelație pozitivă și liniară între orele de utilizare a CPAP-ului și reducerea nivelului valorilor tensionale. Terapia CPAP scade atât activitatea simpatică, cât și nivelul concentrației de aldosteron la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament, iar aceasta ar putea constitui unele dintre mecanisme de acțiune fiziopatologică implicate în acest tratament. Prin urmare, pacienții cu HTA rezistentă ar trebui să primească o combinație de terapie antihipertensivă și tratament CPAP, ale căror efecte sunt mai semnificative decât doar a medicației antihipertensive. Tratamentul și aderarea la terapia CPAP împreună cu utilizarea altor medicamente antihipertensive reduc și previn în mare măsură tensiunea arterială crescută, boală cardiovasculară și accidentul vascular cerebral.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială rezistentă, apneea în somn, terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor aeriene.

Summary. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with sleep apnea and resistant hypertension.

CPAP treatment reduction blood pressure levels, degree of reduction in blood pressure levels is similar to those achieved by some antihypertensive drugs, especially in patients with resistant hypertension. There is a positive and linear correlation between the hours of use of CPAP and the reduction in blood pressure levels. CPAP decreases both the sympathetic activity and the level of aldosterone concentration on resistant hypertension patients, and these could constitute some of the pathophysiological action mechanisms involved in this treatment. The treatment and adherence to CPAP therapy along with other antihypertensive medications greatly reduce and prevent high blood pressure, CVD, and stroke.

Key words: resistant hypertension, sleep apnea, continuous positive airway pressure therapy.

Резюме. Эффективность терапии постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (СИПАП) у пациентов с апноэ во сне и резистентной артериальной гипертензией.

Терапия СИПАП приводит к снижению уровня артериального давления. При этом степень снижения уровня АД аналогична таковой, достигаемой некоторыми антигипертензивными препаратами, особенно у пациентов с резистентной гипертензией. Существует положительная и линейная корреляция между часами использования СИПАП и снижением уровня АД. СИПАП снижает как симпатическую активность, так и уровень концентрации альдостерона у пациентов с резистентной гипертензией и это может составлять некоторые патофизиологические механизмы действия, участвующие в этом лечении. Тем не менее, лечение и соблюдение режима СИПАП-терапии вместе с другими антигипертензивными препаратами значительно снижают и предотвращают высокое АД, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, апноэ во сне, терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях.

Apneea obstructivă în somn (AOS) este definită ca episoade de obstrucție a căilor aeriene superioare în timpul somnului, cu o frecvență minimă de cinci evenimente pe oră și o durată de cel puțin 10 secunde. Ea poate duce la scăderea sau chiar la oprirea completă a respirației, cauzând temporar un nivel scăzut de oxigen și un nivel ridicat de dioxid de carbon în organism. Există mai multe tipuri de apnee în somn, dar cea mai frecventă este AOS. Acest tip de apnee apare atunci când mușchii gâtului se relaxează intermitent și blochează căile respiratorii în timpul somnului, patognomonic fiind sforăitul.

Etiologia AOS este multifactorială, constând dintr-o interacțiune complexă de factori: anatomici, neuromusculari și o predispoziție genetică. Factorii de risc sunt: sexul masculin, vârsta medie, menopauza la femei, obezitatea și o varietate de caracteristici cranio-faciale și orofaringiene, cum ar fi circumferința mare a gâtului, obstrucția nazală, amigdale mărite/adenoiizi, macroglosia. S-a demonstrat că episoadele recurente de apnee, hipoxie intermitentă și fragmentarea somnului afectează funcția diferitor organe și sisteme, în principal al creierului și sistemului cardiovascular. Acest lucru duce la o varietate de sechele clinice acceptate ca sindrom AOS. Somnolența diurnă, datorată fragmentării somnului nocturn, este un simptom cheie al AOS, fiind prezent la peste 80% dintre pacienți. Pe măsură ce tulburarea progresează, somnolența devine din ce în ce mai periculoasă, provocând scăderea performanței la locul de muncă. Mai mulți pacienți pot dezvolta disfuncții cognitive și neurocomportamentale, incapacitatea de concentrare, tulburări de memorie și modificări ale dispoziției, cum ar fi iritabilitatea și depresia. Apneea obstructivă în somn este răspândită în populația generală, dar s-a estimat că 24% din toți bărbații din categoria de vârstă 30-60 de ani și 9% dintre toate femeile din aceeași categorie de vârstă au AOS. Mai multe studii au arătat că AOS este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și boala coronariană. S-a demonstrat că tensiunea arterială sistolică în 24 de ore a fost mult mai mare ($P < 0,05$) la pacienții cu AOS severă, comparativ cu grupurile de control (1).

Fiziopatologia AOS și hipertensiunii arteriale

Fiziopatologia HTA în AOS este complexă și depinde de diverși factori, cum ar fi: episoade hipoxemice și eliberare de markeri inflamatori, stresul oxidativ și disfuncția endotelială, creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, steroizii sexuali și disfuncția baroreceptorilor.

Factorii care leagă fiziopatologia HTA și AOS sunt hipoxemia, schimbarea fluidelor nocturne, creș-

terea tonusului simpatic cu scăderea tonusului parasimpatic, calitatea afectată a somnului și sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Episoade de hipoxemie și eliberarea de markeri inflamatori.

La pacienții cu AOS, hipoxia și desaturarea O₂ determină creșterea presiunii intratoracice, trezind efectiv pacientul pentru a obține oxigen pe timp de noapte. Această secvență de episoade hipoxemice și apneice sau de hipoxie intermitentă ciclică duce la disfuncția endotelială, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic. Episoadele de hipoxie stimulează chemoreceptorii periferici și, ca urmare, are loc eliberarea de markeri inflamatori: factorul 1 inductibil de hipoxie, factorul nuclear kappa, endotelina-1 vasoconstrictivă, interleukinele 1, 2 și 6, factorul de necroză tumorală alfa și interferon gamma. Acești markeri afectează atât în mod direct, cât și indirect căptușeala endotelială a vaselor de sangvine, precum și provoacă o agregare crescută a trombocitelor, ceea ce duce la stres oxidativ suplimentar și leziuni endoteliale vasculare. Rigiditatea arterială și tonusul crescut sunt consecințe ale activării acestor markeri inflamatori. Proteina C-reactivă, IL-6 și IL-8 eliberate în timpul episoadelor hipoxemice/apneice au fost asociate cu creșterea grosimii indecelui intimă-medie carotidian, care este un precursor pentru HTA.

Oxidului nitric endotelial

La pacienții cu AOS, există o scădere a producției de oxid nitric din cauza hipoxiei. Cu toate acestea, tratamentul continuu cu oxigen (1-2 L/min) pe timp de noapte stimulează producerea de metaboliți ai oxidului de azot (nitrați/nitriți) care provoacă vasodilatație endotelială (26). O altă cauză de micșorare a oxidului nitric la persoanele cu AOS este creșterea nivelului de dimetilarginină asimetrică, ce inhibă sinteza endotelială de oxid nitric. Această disfuncție endotelială la pacienții cu AOS din cauza hipoxiei poate duce la HTA și BCV (4).

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este un sistem hormonal care reglează tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și electrolitilor din organism. Renina produsă la nivel renal (aparatură juxtaglomerular) determină conversia angiotensinogenului în angiotensină I, care este ulterior transformată în angiotensină II de către enzima de conversie. Angiotensina II este o peptidă vasoconstrictivă puternică care provoacă vasoconstricție și creșterea TA. Episoadele recurente de obstrucție a căilor aeriene superioare duce la hipoxie care, la rândul său, crește activarea reninei. O

meta-analiză din 2016 a 13 studii a arătat că pacienții cu AOS au niveluri mai ridicate de angiotensină II și aldosteron, în special în cazurile cu HTA co-existentă(8). Nivelurile în exces de aldosteron provoacă edem al țesuturilor nazofaringiene și al căilor aeriene superioare care, la rândul său, amplifică obstrucția căilor respiratorii și progresia AOS.

Steroizi sexuali

Potrivit Wisconsin Sleep Cohort Study bărbații au șanse de 2-4 ori mai mari de a avea AOS în comparație cu femeii, iar progesteronul și estrogenul pot juca un rol protector important (25). Steroizii sexuali sunt neurosteroidi care traversează cu ușurință bariera hematoencefalică, unde reglează funcția respiratorie prin legarea de diverși receptori, inclusiv GABA, NDMA, receptorii serotoninergici și receptorii neurokininei-1 (6). La femeile fertile, nivelurile crescute de progesteron în timpul fazei luteale sunt corelate cu hiperventilația și hipocapnia, crescând astfel răspunsul de excitare la hipoventilația tranzitorie și hipercapnia asociate cu episoadele apneice. Efectele mediate de progesteron asupra fiziologiei respiratorii apar independent de sex. Un studiu a constatat că șobolanii masculi cărora li sa administrat progestativ sintetic au avut respirații mai frecvente pe minut în comparație cu șobolanii masculi netratați (6). Estrogenul crește sensibilitatea centrilor ventilatori, reducând pragul hipercapnic la care apare hiperventilația reflexivă. În alt studiu, femeile aflate în postmenopauză cu niveluri reduse de estrogen au avut de trei ori mai multe șanse de a avea AOS în comparație cu femeile aflate în premenopauză cu niveluri mai mari de estrogen, iar femeile aflate în postmenopauză care iau terapie de substituție hormonală (TSH) au avut de patru ori mai puține șanse de a face AOS în comparație cu cei care nu primesc TSH (7). S-a raportat că steroizii sexuali feminini progesteronul și estrogenul cresc impulsul ventilator, reducând astfel riscul de AOS la femeii în comparație cu bărbați.

Diagnosticul în AOS

Diagnosticul și severitatea AOS se bazează pe indice apnee-hipopnee (IAH), care raportează numărul de evenimente apneice și/sau hipopneice în timpul unei ore de somn. Evenimentele apneice obstrucționează > 90% din fluxul de aer intratoracic, în timp ce evenimentele hipopneice obstrucționează > 30–90% din fluxul de aer intratoracic. Ambele tipuri de evenimente durează cel puțin 10 sec. și duc la desaturarea oxigenului de 3% sau mai mare. AOS ușoară determină un IAH de 5–14 evenimente/h; AOS moderată provoacă 15–29 evenimente/h; iar AOS severă cauzează > 30 de evenimente/h. Polisomnografia (PSG) este standardul de aur pentru diagnosticarea

AOS. Studiile PSG analizează schimbările de poziție, mișcările corpului în timpul somnului, activitatea electroencefalogrammei (EEG), frecvența respiratorie, calitatea respirației, saturația cu oxigen, TA, mișcarea peretelui toracic și ritmul cardiac.

Tratamente

Modificări ale stilului de viață

Pacienții diagnosticați cu obezitate, AOS, HTA, hipertensiunea arterială rezistentă la tratament, nivel crescut de aldosteron, trebuie tratați cu: modificări ale stilului de viață, dietă săracă în sare, CPAP și medicamente antihipertensive. Dacă există tumori producătoare de aldosteron- tratament chirurgical. Astfel de modificări au efecte benefice pentru reducerea nivelului de LDL, precum și diminuarea inflamației prin reducerea anumitor markeri inflamatori- PCR, IL-6 și TNF- α .

Antihipertensive

Conform celor opt rapoarte ale Comitetului Național Mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale, vârsta este principalul factor de risc al hipertensiunii arteriale. Persoanele peste 60 de ani au un risc mai mare de a dezvolta hipertensiunea arterială. La această grupă de vârstă, creșterea sistolică a TA este mai riscantă decât o creștere diastolică a TA, deoarece crește riscul de BCV. În timpul gestionării farmacologice a pacienților cu AOS și HTA, diureticele ar trebui să fie tratamentul de primă linie printre medicamentele antihipertensive, în special diureticele antialdosteronice. Aceste medicamente scad severitatea AOS și reduc TA prin scăderea obstrucției tractului respirator superior și a edemului parafaringian. Combinația a 2 sau mai multe medicamente este adesea necesară pentru a obține un control optim al TA de <140/90 mmHg sau <130/80 mmHg la pacienții cu diabet sau boală renală cronică (9).

Managementul hiperaldosteronismului și hiper-catecolaminemiei în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament și AOS

La pacienții cu AOS, stimularea simpatică determină eliberarea de catecolamine, precum și o activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care determină o tensiune arterială ridicată. Tratamentul CPAP scade nivelul de aldosteron plasmatic, precum și valorile tensionale, însă un răspuns mai bun poate fi obținut cu medicamente care blochează activitatea simpatică și a reninei. Tratamentul cu spironolactonă a arătat îmbunătățiri atât în HTA, cât și în AOS la niveluri ridicate ale concentrației plasmatice de aldosteron și niveluri urinare de aldosteron. Totodată spironolactona scade semnificativ TA, indiferent de nivelul de aldosteron, atunci când este inclusă cu diuretice, inhibitori ai ECA sau ARA (2). Când nivelurile cres-

cute de aldosteron sunt cauzate de glanda suprarenală, pacienții pot fi tratați fie medicamentos cu spironolactonă, fie în cazul sindromului Conn prin intervenție chirurgicală. Glandele suprarenale sunt, de asemenea, implicate în activarea simpatică, ducând la creșterea producției de catecolamine. Un studiu din 2018 al lui Gilardini et al. (3) arată că două treimi dintre pacienții hipertensivi cu AOS au niveluri crescute de normetanefrine urinare (uNMT). Un studiu populațional a fost efectuat pe 116 bărbați hipertensivi (40–79 ani) cu indice apnee-hipopnee (IAH) $\geq 10/h$, iar analiza urinei acestora a fost obținută în timpul unui studiu de somn noaptea. Rezultatele au arătat creșterea nivelului de normetanefrină urinară (182 ± 57 față de 141 ± 45 micromol \times mol⁽⁻¹⁾ creatinina, $p < 0,001$) și creșterea nivelului de metanefrină (70 ± 28 față de 61 ± 28 micromol mol⁽⁻¹⁾) creatinina, $p < 0,05$), în comparație cu grupul controlat fără AOS (12). Cu toate acestea, atunci când pacienților li s-a administrat terapie CPAP continuă, s-a observat o scădere a nivelului IAH. Terapia cu ventilație continuă are un efect semnificativ în reducerea activării sistemului nervos simpatic, astfel o scădere a eliberării de catecolamine. O reducere a TAS de 2–3 mmHg este asociată cu o reducere a mortalității cu 4–8% (5).

Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în AOS

După mai bine de trei decenii de la prima utilizare, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este încă recunoscută ca “standardul de aur”. CPAP furnizează aer continuu, presurizat pozitiv în alveolele distale ale arborelui respirator, care menține permeabilitatea alveolară. Este foarte eficient în controlul simptomelor, îmbunătățirea calității vieții și reducerea sechelelor clinice ale apneei în somn. Utilizarea combinată a CPAP și a terapiei antihipertensive convenționale a dus la o reducere mai semnificativă a tensiunii arteriale. Utilizarea continuă a terapiei CPAP reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică în timpul somnului, precum și în perioadele de veghe. Eficacitatea unei astfel de terapii depinde de aderența la terapie și este mai eficientă la pacienții cu AOS severă. La pacienții cu AOS, monitorizarea ambulatorie a TA se îmbunătățește timp de 24 de ore după inițierea tratamentului CPAP. În mod similar, nivelul PCR, care este un marker inflamator important în AOS și BCV, scade foarte mult după tratamentul cu CPAP. Un studiu a arătat că suspendarea pe o săptămână a terapiei CPAP a agravat AOS și a determinat creșterea activității simpatică. Terapia CPAP îmbunătățește, de asemenea, funcția endotelială prin creșterea producției de NO și reducerea stresului asupra endoteliului prin scăderea proceselor oxidative și inflamatorii. Ca re-

zultat, CPAP continuă poate reduce TA la persoanele cu AOS în timpul nopții, cu efecte continue în timpul zilei (12). În alt studiu paralel randomizat, 118 bărbați au fost înrolați pentru a elucida efectele terapeutice ale CPAP asupra TA timp de o lună, iar rezultatele au arătat că CPAP terapeutică a scăzut TA în 24 de ore cu 2,5 mmHg, iar efectul benefic a fost observat atât pentru TA diastolică, cât și pentru cea sistolică atât în timpul stărilor de veghe, cât și în timpul somnului la persoanele cu AOS severă (13).

Un alt studiu a demonstrat că a existat o scădere a TA diastolică în 24 de ore prin utilizarea continuă a CPAP $\geq 3,5$ ore/noapte timp de 4 săptămâni. Aderența la terapia CPAP mai mult de 5,6 ore în fiecare noapte timp de un an scade TA sistolică cu 1,89 mmHg și TA diastolică cu 2,19 mmHg. Cu parere de rău aderența este încă suboptimă, deși s-au făcut numeroase evoluții în dezvoltarea CPAP, care includ pompe mai silențioase, măști mai moi, aderența la terapia CPAP rămâne principala problemă deoarece este scăzută (30%–60%). La pacienții cu simptome minime, CPAP are un efect neutru asupra TA, dar la cei cu HTA rezistentă, CPAP scade TA sistolică cu 5–7 mmHg (14).

La general au fost efectuate peste 20 de studii cu privire la diferite aspecte ale efectului tratamentului CPAP la pacienții cu HTA sau hipertensiune arterială rezistentă la tratament (15, 16). Nouă studii randomizate controlate, două dintre ele asupra efectului concentrației de aldosteron și unul despre efectul asupra concentrației leptinei, patru studii observaționale, cinci meta-analize și recenzii sistematice și în final, cinci studii pe subiecte suplimentare, cum ar fi metodologia, medicina personalizată, aderența la tratamentul CPAP și efectul combinat al CPAP și denervarea renală. Primul studiu clinic randomizat (SCR) a efectului CPAP asupra nivelurilor TA a fost efectuat în 2010 pe 64 de pacienți cu HTA confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA). Pacienții tratați cu CPAP ($n = 20$) au arătat o scădere a TA diastolică în 24 de ore ($4,9 \pm 6,4$ vs. $0,1 \pm 7,3$ mmHg, $p = 0,027$) comparativ cu grupul de control fără CPAP. Mai mult, numărul de pacienți cu un model de dipping a crescut semnificativ în grupul CPAP (51,7% vs. 24,1%, $P = 0,008$). Pacienții care au utilizat CPAP $> 5,8$ ore au prezentat o reducere mai mare a TA în 24 de ore ((6,98 mmHg a tensiunii arteriale diastolice (TAD) și 9,71 mmHg a tensiunii arteriale sistolice (TAS))(11). Cel mai mare studiu clinic randomizat a efectului CPAP asupra nivelurilor TA la pacienții cu HTA a fost studiul HIPARCO întreprins de Spaniol Sleep Network, în care 194 de pacienți au fost randomizați pentru CPAP ($n = 98$) sau fără CPAP ($n = 96$) cu durata de 3 luni. Grupul CPAP a obținut o scădere mai mare a TA medie în 24 de ore (3,1 mm

Hg [95% CI, 0,6 până la 5,6]; $P = 0,02$) și 24 ore TAD (3,2 mm Hg [95% CI, 1,0 până la 5,4]; $P = 0,005$), dar nu și TAS în 24 de ore (3,1 mm Hg [IC 95%, 0,6 până la 6,7]; $P = 0,10$), comparativ cu grupul de control. Mai mult decât atât, procentul de pacienți cu dipper nocturn după 12 săptămâni de urmărire a fost mai mare în grupul CPAP (35,9% vs. 21,6%; raportul de cote ajustat [OR], 2,4 [IC 95%, 1,2 la 5,1] $P = 0,02$). În cele din urmă, așa cum s-a observat în studiile anterioare, a existat o corelație pozitivă semnificativă între orele de utilizare a CPAP și scăderea medie a TA în 24 de ore ($r = 0,29$, $P = 0,006$), TAS ($r = 0,25$; $P = 0,02$) și TAD ($r = 0,30$, $P = 0,005$) (10).

Ultima meta-analiză publicată a fost realizată de Lei și colab (18) care a inclus șase studii clinice randomizate. Estimările cumulate ale modificărilor TAS și frecvenței cardiace (au fost evaluate prin MAT-24h) au fost 5,40 mmHg (IC 95%: 9,17 până la 1,64; $p = 0,001$; și 3,86 mmHg IC 95%: 6,41 până la 1,30; $p = 0$). După această meta-analiză, un SCR suplimentar a fost publicat de către un grup francez (studiu RHOOSAS) în 2018, (17) unde au fost incluși 62 de pacienți cu HTA rezistentă la tratament, care administrau o medie de 3,7 medicamente antihipertensive. Șaizeci la sută dintre pacienți au prezentat AOS. Trei luni de CPAP a scăzut semnificativ TAS pe timp de noapte cu 6,4 mmHg și frecvența cardiacă cu 6,0 b/min, comparativ cu CPAP simulat. Mai mult, concentrațiile de leptină au fost semnificativ mai scăzute ale pacienților fără AOS (9 (6; 15) față de 17 (6; 29) ng/mL), dar acestea au crescut după șase luni de CPAP. Câteva date suplimentare interesante despre efectul CPAP la pacienții cu hipertensiune arterială sau hipertensiune arterială rezistentă la tratament pot fi găsite în alte studii: Campos-Rodríguez (22), care au raportat că pacienții cu HTA au avut o bună aderență la CPAP după un an de urmărire (74,5%). O analiză post-hoc a studiului HIPARCO a concluzionat că efectul CPAP asupra hipertensiunii arteriale rezistente la tratament este chiar mai mare decât cel observat la pacienții doar hipertensivi. În acest studiu, un total de 98 de pacienți au fost randomizați la CPAP (19 cu HTART și 79 cu HTA) și 96 au fost randomizați pentru îngrijirea obișnuită (21 cu HTART și 75 cu HTA). Valorile tensionale au scăzut mai semnificativ la acei pacienți cu HTA rezistentă la tratament decât la cei cu HTA, atât TAS în 24 de ore (9 vs. 1,6 mmHg, $p = 0,021$) cât și TAD în 24 h (7,3 vs. 2,3 mmHg) în special noaptea (11,3 vs. 3,8, $p = 0,121$ și 8,8 vs. 2,2, $p = 0,054$) (23). S-a demonstrat că unul dintre factorii asociați cu progresia în timp de la un fenotip hipertensiv la un fenotip hipertensiv rezistent la tratament la pacienții cu AOS a fost neaderarea la tratamentul CPAP (24).

Dincolo de efectul cunoscut asupra reducerii activității simpatice a CPAP, s-a demonstrat că acest tratament afectează și concentrația de aldosteron. A fost demonstrat că numai tratamentul optim CPAP a redus excreția de aldosteron la pacienții cu HTA necontrolată, în timp ce efectul a fost la limita într-o analiză intenționată de tratare. Deși aceste rezultate nu sunt definitive, ele sugerează că tratamentul CPAP ar putea îmbunătăți rezultatele cardiovasculare prin reducerea excesului de aldosteron la pacienții cu HTA și AOS (20). Tratamentul CPAP îmbunătățește concentrația de dimetilarginină asimetrică în plasmă. Aceste constatări au fost observate atât după 1 și 4 săptămâni de tratament CPAP. Dilatația mediată de flux s-a îmbunătățit semnificativ (de la 3,3+/-0,3% la 5,8+/-0,4% ($p < 0,01$) și 6,6+/-0,3% ($p < 0,01$) cu terapia CPAP în 1 săptămână și 4 săptămâni, astfel, tratamentul CPAP îmbunătățește considerabil disfuncția endotelială (19).

În cele din urmă, un alt studiu a analizat efectul suplimentar al CPAP asupra denervației renale. Linz și colab (21) au publicat date prelevate de la 1868 de pacienți – 205 au avut AOS, iar autorii au concluzionat că denervarea renală a dus la reduceri semnificative ale TA după 6 luni la pacienții hipertensivi cu și fără AOS, indiferent de CPAP.

Concluzii

AOS a devenit o problemă globală și în continuă creștere, fiind răspândită în deosebi la pacienții cu HTA rezistentă la tratament. O înțelegere mai bună a interacțiunii dintre mecanismele fiziopatologice a AOS și hipertensiunii arteriale este esențială pentru gestionarea eficientă a hipertensiunii arteriale asociate cu AOS. Pacienții care se prezintă cu HTA rezistentă ar trebui să fie examinați și pentru AOS ca factor de risc modificabil. O reducere modestă de doar câțiva mmHg a valorilor tensionale poate reduce semnificativ riscul cardiovascular.

Bibliografie

1. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens.* 2009;23(7):431–443. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
2. Marcus Jonathan A, Pothineni Aravind, Marcus Carolina Z, et al. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(1):411. [PubMed] [Google Scholar]
3. Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, et al. Effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea and high urinary metanephrines. *J Hypertens.* 2018;36(1):199–204. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

4. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607–2610. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
5. Pinto P, Barbara C, Montserrat JM, et al. Effects of CPAP on nitrate and norepinephrine levels in severe and mild-moderate sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2013;13:13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
6. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164:213–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
7. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1186–92. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
8. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. Jin Z-N, Wei Y-X. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403143>. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:333–343. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
9. Shrouf Tara, David W Rudy, Michael T Piascik. Hypertension update, JNC8 and beyond. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;33:41–46. [PubMed] [Google Scholar]
10. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F., Lloberes P., Díaz de Atauri M.J., Somoza M., Masa J.F., González M., Sacristán L., Barbé F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407–2415. doi: 10.1001/jama.2013.281250. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
11. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Segarra A., Espinel E., Río J., Untoria M.D., Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: A randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28:2161–2168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
12. Ishida K, Kato M, Kato Y, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;136(1):125–129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
13. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757–764. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
14. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204–210. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
15. Lloberes P, Sampol G., Espinel E., Segarra A., Ramon M.A., Romero O., Ferrer R., Martínez-García M.A., Tovar J.L. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32:1650–1657. doi: 10.1097/HJH.000000000000238. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
16. de Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:837–844. doi: 10.1097/JH.0000000000001254. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
17. Joyeux-Faure M., Baguet J.P., Barone-Rochette G., Faure P., Sosner P., Mounier-Vehier C., Lévy P., Tamisier R., Pépin J.L. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2018;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
18. Lei Q., Lv Y., Li K., Ma L., Du G., Xiang Y., Li X. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras. Pneumol*. 2017;43:373–379. doi: 10.1590/s1806-37562016000000190. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
19. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69(2):221–226. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
20. de Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:837–844. doi: 10.1097/JH.0000000000001254. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
21. Linz D., Mancia G., Mahfoud F., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Kindermann I., Schmieder R.E., Ewen S., Williams B., et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from the Global SYMPPLICITY Registry. *J Hypertens*. 2017;35:148–153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001142. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
22. Campos-Rodríguez F., Navarro-Soriano C., Reyes-Nuñez N., Torres G., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz-Cambres T., Somoza M., Masa J.F., Gonzalez M., et al. Good long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *J Sleep Res*. 2019;28:e12805. doi: 10.1111/jsr.12805. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

23. Navarro-Soriano C., Martínez-García M.A., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz Cambriles T., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: A post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial. *J. Hypertens.* 2019;37:1269–1275. doi: 10.1097/JH.0000000000002053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
24. Navarro-Soriano C., Martínez-García M.A., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Cambriles T.D., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: A Pragmatic Longitudinal Study. *Hypertens. Res.* 2019;42:1708–1715. doi: 10.1038/s41440-019-0285-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–14. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>.
26. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(5):403–407. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

CZU: 616.12-008.331.1-085.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.23>

ROLUL TERAPIEI DE ACTIVARE BAROREFLEXĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ

Ana COTELEA, cercetător științific

Maria COCIU, cercetător științific,

Olesea CORSUN, cercetător științific

Liuba POPESCU, dr. șt. med., conf. cercetător

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: anabalana@mail.ru

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul 20.80009.8007.04.

Hipertensiunea arterială rezistentă a devenit un subiect controversat în ultima decadă. Conform Ghidului European a Societății de Cardiologie pentru managementul HTA, HTA rezistentă se definește ca lipsa controlului valorilor tensionale în pofida controlului factorilor de risc și a complianței bune la un tratament cu cel puțin trei antihipertensive în dozele maxime tolerate, dintre care unul este un diuretic, la pacienții la care s-au exclus posibile cauze de hipertensiune arterială secundară. În poziția oficială a AHA (Asociația Americană a Inimii) pe acest subiect, HTA rezistentă este considerată ca HTA necontrolată cu trei medicamente antihipertensive sau HTA controlată dar care necesită cel puțin patru medicamente.

Cu toate că sistemul de sănătate deține un arsenal complex de preparate antihipertensive, nu se reușește corijarea valorilor la o buna parte dintre pacienți. O soluție ar fi dezvoltarea și studiul eficacității terapiei de activare baroreflexă

Cuvinte cheie: activarea baroreflexă, hipertensiune arterială, sinusul carotidian, dispozitivul Rheos, dispozitivul Barostim neo.

Резюме. Роль барорефлекторной -активационной терапии у больных с резистентной артериальной гипертензией.

Резистентная артериальная гипертензия стала интересной и противоречивой темой в последнее десятилетие. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению и лечению артериальной гипертензии резистентная гипертензия определяется как отсутствие контроля артериального давления, несмотря на контроль факторов риска и хорошую приверженность к лечению не менее чем тремя антигипертензивными препаратами в максимально переносимых дозах, один из которых является диуретиком, у больных, у которых были исключены возможные причины вторичной артериальной гипертензии. В официальной позиции АНА (Американской кардиологической ассоциации) по этому вопросу резистентной АГ считается АГ, не контролируемая тремя антигипертензивными препаратами, или АГ, контролируемая, но требующая не менее четырех препаратов.

Хотя в медицинском мире имеется значимый арсенал антигипертензивных препаратов, с их помощью не всегда удается скорректировать показатели у значительной части больных. Возможным решением будет разработка и изучение эффективности барорефлекторной -активационной терапии.

Ключевые слова: активация барорефлекса, артериальная гипертензия, каротидный синус, аппарат Реос, аппарат Баростим нео.

Summary. The role of baroreflex activation therapy in patients with resistant hypertension.

Resistant hypertension has become an interesting and controversial topic in the last decade. According to the European Guidelines for the management and treatment of hypertension, resistant hypertension is defined as the lack of blood pressure control despite the control of risk factors and good compliance with a treatment with at least three antihypertensives in the maximum tolerated doses, one of which is a diuretic, at patients in whom possible causes of secondary arterial hypertension were excluded. In the official position of the AHA (American Heart Association) on this subject, resistant HTN is considered as HTN uncontrolled with three antihypertensive drugs or HTN controlled but requiring at least four drugs.

Although the medical world has a complex arsenal of antihypertensive preparations, with them it is not possible to correct the values in a good part of the patients. A solution would be the development and study of the effectiveness of baroreflex activation therapy

Key words: baroreflex activation, arterial hypertension, carotid sinus, Rheos device, Barostim neo device.

Conform ghidurilor a Societății Europene de Cardiologie și Societății Americane a Inimii pentru managementul hipertensiunii arteriale, hipertensiunea rezistentă este definită ca tensiunea arterială care încă depășește ținta în ciuda utilizării a 3 medicamente antihipertensive în doze maxim tolerate cu mecanisme de acțiune complementare, dintre care unul ar trebui să fie un diuretic (1, 2, 3).

Hipertensiunea arterială rezistentă este un factor de risc cardiovascular important, cu impact negativ asupra sănătății și cu o pondere impunătoare în privința cheltuielilor din cadrul sistemului de sănătate (4, 5). Aceasta ne motivează pînă în prezent să căutăm instrumentele necesare pentru un management cost-eficient înalt. Modificarea stilului de viață și a dietei rămîn tratamentul de elecție pentru subiecții hipertensivi. Cu toate acestea, pacienții hipertensivi rezistenți, care nu răspund la opțiunile de tratament disponibile, rămîn subtratați și prin urmare sunt predispuși la risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Astfel, o parte dintre pacienții cu hipertensiune arterială au nevoie persistentă de strategii terapeutice noi, care să vizeze, de exemplu, scăderea activității nervoase simpatice, pentru a reduce valorile tensiunale. Unul dintre mecanismele ce sunt implicate în modularea sistemului nervos simpatic, și anume în diminuarea activității acestuia, este activarea baroreceptorilor la nivelul carotidei.

Baroreceptorii sunt un tip de mecanoreceptori care permit transmiterea de informații derivate din tensiu-

nea arterială în sistemul nervos autonom. Sunt niște terminațiuni nervoase din pereții vaselor de sînge și ale inimii, care sunt stimulate de nivelul absolut și de modificările presiunii arteriale. Sunt extrem de abundente în peretele bifurcației arterelor carotide interne și în peretele arcului aortic (6). Locul primar de terminare a fibrelor aferente baroreceptorilor este nucleul tractului solitar. Nucleul tractului solitar a fost descris de mai mulți ca fiind principala stație de releu senzorială viscerală din creier. Primește și răspunde la stimulii de la nivelul sistemului respirator, cardiovascular și gastrointestinal (7). Informațiile sunt apoi transmise în secvență rapidă pentru a modifica rezistența periferică totală și debitul cardiac, menținînd tensiunea arterială într-un interval prestabilit, normalizat.

Există doua tipuri de baroreceptori: baroreceptori arteriali de înaltă presiune și receptori de volum, de presiune joasă, ambii stimulați de întinderea peretelui vascular. Baroreceptorii arteriali sunt localizați în sinusurile carotid și în arcul aortic.

Receptorii de volum, de presiune joasă, sau receptorii cardiopulmonari, sunt localizați în atriile, ventricule și vascularizația pulmonară.

Patru căi majore contribuie la patogeneza hipertensiunii rezistente - supraîncărcarea cu sodiu, rigiditatea arterială, disfuncția endotelială și activitatea simpatică ridicată (8). Cele mai multe dintre tratamentele disponibile pe baza de dispozitive au fost concepute pentru a reduce activitatea sistemului nervos simpatic.

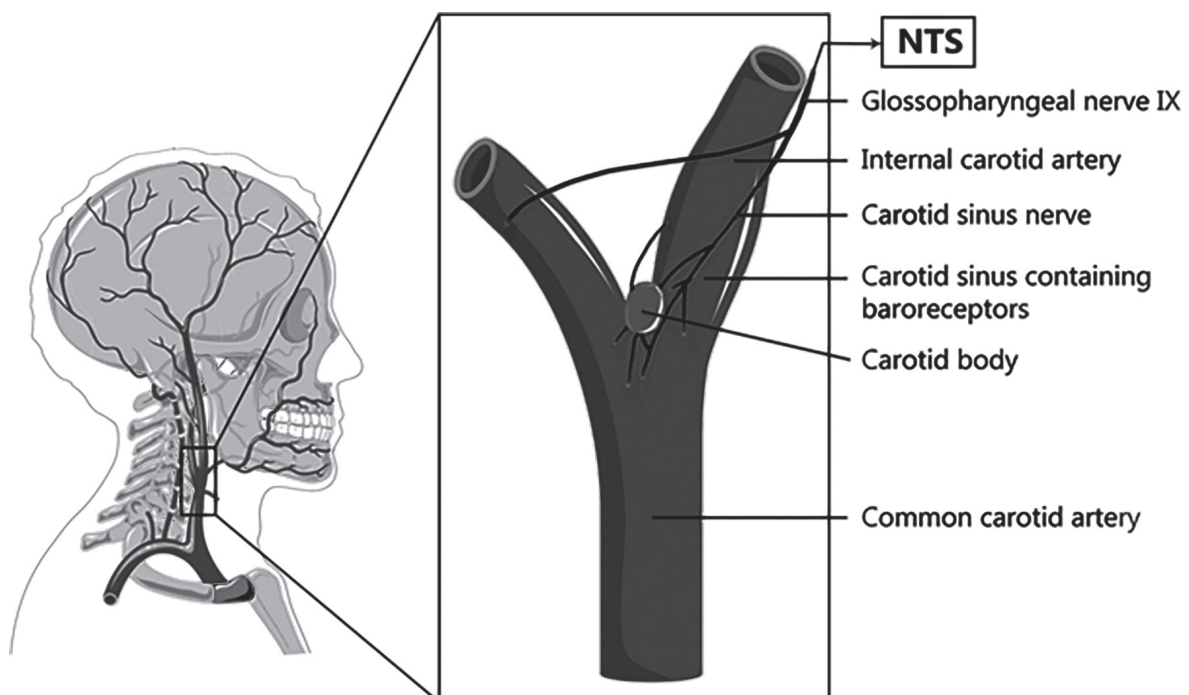


Figura 1. (9) Sinusul carotidian și corpul carotidian. Fibrele nervoase aferente se deplasează de la baroreceptorii localizați în peretele sinusului carotidian și chemoreceptorii localizați în corpul carotidian prin nervul glosofaringian la nucleul solitar al medulei din trunchiul cerebral.

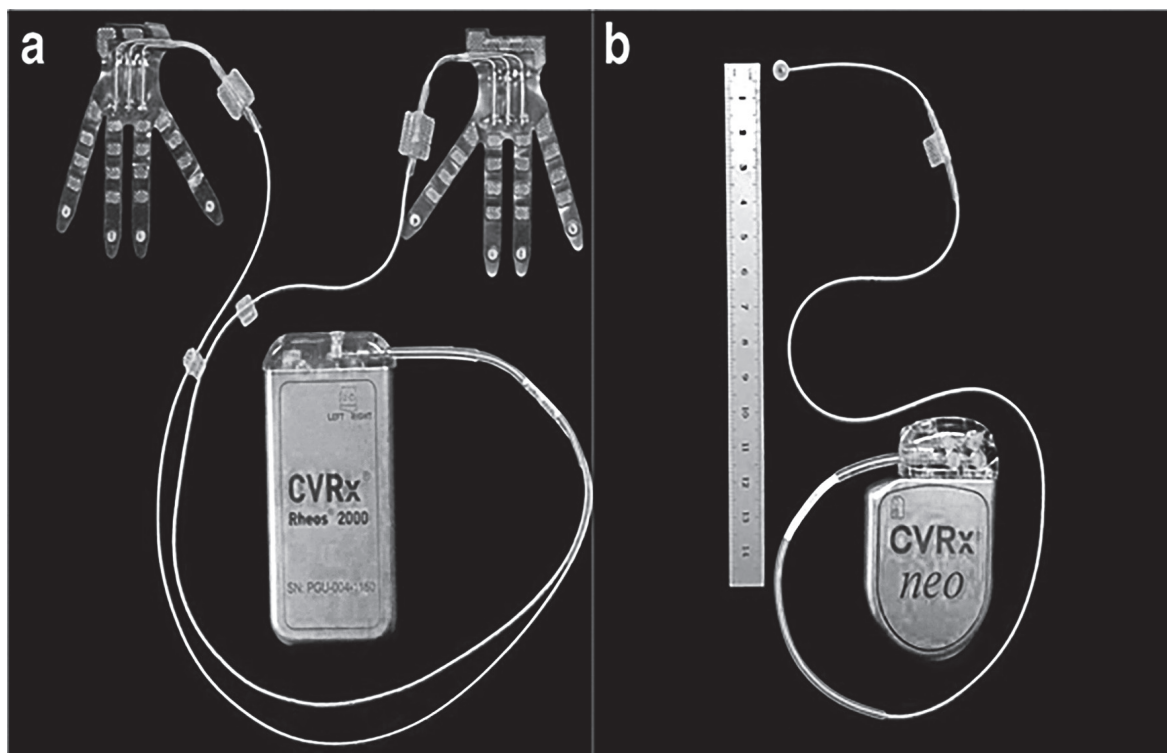


Figura 2. (9) Dispozitive pentru amplificare baroreflexă.

a. Dispozitivul Rheos (prima generație) constă din electrozi bilaterali și un generator de impulsuri implantabili. Electrozii bipolari în configurație tripolară sunt plasați în jurul ambelor sinusuri carotidiene și vor stimula electric baroreceptorii.

b. Dispozitivul Barostim neo (a doua generație) constă dintr-un electrod unilateral și cablu și un generator de impulsuri implantabil. Electrocul este suturat pe peretele arterial și va stimula sinusul carotidian.

Doua tratamente bazate pe dispozitive sunt- terapia de activare baroreflexă (electric cu barostimulator sau mecanic prin stent) și modularea corpului carotidian.

În hipertensiunea arterială, se presupune că sensibilitatea baroreceptorului este resetată la o presiune de operare mai mare. Explicațiile posibile pentru acest fenomen sunt afectarea directă a receptorilor, o modificare a cuplării dintre receptori și pereții vasculari, proprietățile determinate genetic ale receptorilor și distensibilitatea scăzută a pereților vasculari în care sunt încorporați receptorii (10).

În 2001 o companie americană, pune la dispoziție doua generații de stimuloare electrice a baroreceptorilor - Rheos (prima generație) și Barostim neo (a doua generație).

Dispozitivul Rheos este compus din doua generatoare de puls care au fost implantate chirurgical în jurul bulbilor carotidieni bilateral împreună cu un generator de puls plasat într-un buzunar subcutanat în piept (11). Studiile pe animale (la caini) au arătat că 7 zile de activare baroreflexă continua de către dispozitivul Rheos a dus la o reducere substanțială și susținută a presiunii arteriale medii, a frecvenței cardiace și a nivelurilor de norepinefrină, fără o creștere compensatorie a activității reninei plasmatică (12).

Studiul de faza II deschis, nerandomizat a studiat răspunsul a zece pacienți cu hipertensiune rezistentă, la terapia de activare baroreflexă folosind sistemul Rheos (13). Acest studiu a arătat o reducere medie a TA sistolice de birou cu 41 mmHg ($p < .001$), fără bradicardie semnificativă sau simptome deranjante (13).

Ulterior, studiul multicentric non- randomizat de fezabilitate Device- Based Therapy in Hypertension (DEBuT-HT) a evaluat reducerea și siguranța TA la 3 luni după implantarea la 45 de pacienți cu o TA $>160/90$ mmHg în timpul tratamentului cu cel puțin doua medicamente antihipertensive (14). Studiul a demonstrat o scadere a TA medie de birou de $21 \pm 4 / 12 \pm 2$ mmHg după 3 luni și $33 \pm 8 / 22 \pm 6$ mmHg după 2 ani (14). În ciuda acestor rezultate încurajatoare, lipseau datele privind durabilitatea acțiunii antihipertensive obținute într-un studiu randomizat.

Pentru a depăși această limitare, a fost conceput studiul Rheos Pivotal, dublu- orb, randomizat (15). Studiul Rheos Pivotal a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei de activare a baroreflexului carotidian la 265 de pacienți cu hipertensiune rezistentă (15). La o lună după implantarea dispozitivului Rheos, fiecare pacient a fost repartizat aleatoriu fie pentru inițierea imediată a stimulării baroreceptoare (grupul A,

n=181) fie inițierea întârziată pînă la urmărirea de 6 luni (grupul B, n=84). În acest studiu, cinci obiective co-primare au fost prespecificate, eficacitate acută și susținută, precum și siguranța procedurală și a dispozitivului. Criteriul final de eficacitate acută (proporția subiecților care realizează o scădere de cel puțin 10 mmHg a TA sistolică în luna 6 comparativ cu valoarea inițială, cu o marjă de superioritate de 20%) a fost atinsă la 54% dintre subiecții din grupul A și 46% dintre subiecții din grupul B, care nu a fost semnificativ statistic. Mai mult decît atît, criteriile pentru siguranța procedurii nu au fost îndeplinite, deoarece 25,5% dintre pacienți au suferit complicații chirurgicale, complicații ale plăgii sau leziuni ale nervilor (15). Cu toate acestea, reducerea medie a TA sistolică după 6 luni comparativ cu valoarea inițială a fost de 16 ± 29 mmHg în grupul stimulat față de 9 ± 29 mmHg în grupul de control ($p=0.08$) iar urmărirea pe termen lung de 22 pînă la 53 de luni a studiului Rheos Pivotal în monoterapie a arătat o reducere susținută a TA sistolică medie de 35 ± 31 mmHg față de preimplantare în rîndul respondenților (16).

Un studiu combinat de urmarire pe termen lung al studiului de fezabilitate Rheos din SUA, studiului DEBuT-HT și studiului pivot Rheos a arătat un efect susținut asupra TA după 6 ani de urmărire (TA medie de birou $179 \pm 24 / 103 \pm 16$ mmHg înainte de tratament și $144 \pm 28 / 89 \pm 18$ mmHg după tratament) (17). Dezavantajele majore ale utilizării dispozitivului Rheos de prima generație în practica clinică standard au fost caracterul invaziv și durata scurtă de viață a bateriei, care necesită înlocuire la fiecare 3 -5 ani.

Pe baza acestor rezultate mixate, o cantitate considerabilă de complicații chirurgicale și leziuni nervoase- au fost înregistrate. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) nu a aprobat sistemul Rheos pentru tratamentul hipertensiunii rezistente. Prin urmare sistemul Rheos nu mai este disponibil.

Dispozitivul de a doua generație (Barostim neo), care este aprobat și aplicat clinic în Europa, utilizează un electrod cu disc unipolar mai mic, cu o siguranță mai mare față de dispozitivul Rheos, pentru a reduce gradul de invaziune și pentru a îmbunătăți durata de viață a bateriei.

Studiul necontrolat, deschis Barostim neo a fost primul studiu care a investigat eficacitatea dispozitivului (18). Acest studiu a inclus 30 de pacienți cu hipertensiune rezistentă din șapte centre din Europa și Canada și a arătat o reducere medie a TA sistolice și diastolice de birou de $26,0 \pm 4,4$ și respectiv $12,4 \pm 2,5$ mmHg la 6 luni. Un subset de șase indivizi care au fost supuși deja denervării renale, au demonstrat reduceri similare ale TA după implantarea Barostim neo, ceea ce denotă faptul că activarea baroreflexului funcțio-

nează prin mecanisme mai ample decît inhibarea nervilor simpatico-renali. Mai mult decît atît, în primele 30 de zile după implantarea Barostim neo, 90% dintre pacienți au fost lipsiți de evenimente care au avut loc legate de sistem sau de procedură, în comparație cu 75% din studiul Rheos Pivotal și puținele evenimente care au avut loc s-au rezolvat fără sechele. Câțiva ani mai târziu, dispozitivul a fost studiat în continuare într-un studiu cu un singur braț pe 51 de pacienți cu hipertensiune rezistentă. Acest studiu a raportat o scădere semnificativă a TA sistolice ambulatorii medii pe 24 de ore (de la 148 ± 17 la 140 ± 23 mmHg; $p < 0,01$) și a TA diastolică (de la 82 ± 13 la 77 mmHg, $p < 0,01$) la 6 luni după procedură (19).

Un alt studiu care a investigat tonusul vasoconstrictor simpatic și răspunsul TA al dispozitivului Barostim neo la 18 pacienți cu hipertensiune rezistentă a raportat că stimularea cu intensități care au produs efecte adverse tolerabile pe termen scurt a dus la o scădere medie a TA sistolice de cabinet de $13,9 \pm 5,0$ mmHg ($P=0,002$) (20). Cu toate acestea, 12 pacienți (66,7%) au prezentat reacții adverse legate de stimularea, cum ar fi dureri de maxilar sau gît, senzație de globus la înghițire, tuse sau probleme de voce. La acești pacienți, intensitatea stimulării pentru tratamentul pe termen lung, prin urmare, a trebuit să fie redusă. Această intensitate redusă a stimulării a dus la o reducere semnificativă a eficacității cu o scădere medie a TA sistolice de birou de numai $6,3 \pm 3,0$ mmHg ($p=0,028$) (18).

Urmărirea pe termen lung a pacienților tratați în studiul Barostim neo a arătat un efect susținut de scădere a TA (reducere medie a TA sistolică de birou de $26,2 \pm 5,2$ mmHg) a terapiei de amplificare baroreflexă unilaterală și un efect acut de dezactivare și reactivare a dispozitivului asupra TA după 16,5 luni de terapie de amplificare baroreflexă (21). Cea mai mare cohortă raportată, tratată cu Barostim neo pînă acum a demonstrat o reducere a TA pe termen lung la 60 de pacienți cu hipertensiune rezistentă (22). Pacienții au fost definiți ca respondenți dacă au prezentat o reducere a TA sistolică de >10 mmHg la cabinet și/sau >5 mmHg în monitorizarea ambulatorie a TA (MATA). La 24 de luni după implantarea Barostim neo, 35 de pacienți (70%) au putut fi clasificați ca respondenți conform măsurătorilor de la cabinet și 21 de pacienți (46%) ar putea fi clasificați ca respondenți conform criteriului monitorizării ambulatorii a TA. În general 50% dintre pacienți au atins nivelul TAS-ul țintă de birou de 140 mmHg sau mai mic (22).

Terapia de activare baroreflexă pare să fie, de asemenea, eficientă pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune rezistentă și insuficiență renală. Wallbach și colaboratorii săi au studiat 23

de pacienți cu boală renală cronică și Hipertensiune rezistentă tratați cu Barostim neo. Ei au documentat o scădere medie a TA de birou de 19/9 mmHg, comparativ cu scăderea de 1/1 mmHg la 21 pacienți din grupul de control, după 6 luni ($p < 0,01$) (21). Beige și colaboratorii săi au investigat efectul terapiei de activare baroreflexă la 7 pacienți cu boală renală în stadiul terminal și hipertensiune rezistentă (24). Ei au documentat o scădere semnificativă a TA sistolică de birou de la 194 ± 28 la 137 ± 16 mmHg ($p < 0,01$).

În cele din urmă, Barostim neo s-a dovedit, de asemenea, sigur și eficient la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă (25, 26, 27). Studiul Baroreflex Activation Therapy for heart Failure (BeAT- HF) este un studiu controlat randomizat multicentric de fază III, non- orb, la pacienții cu IC cu fracția de ejeție scăzută ($< 35\%$) în clasa III NYHA (28). Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie Barostim neo plus managementul optim, fie doar managementul medical optim. Faza accelerată a acestui studiu a inclus 408 de pacienți și s-a concentrat pe rezultate simptomatice centrate pe pacient, cum ar fi calitatea vieții evaluate de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHF) (scăderea cu 5p este considerată semnificativă din punct de vedere clinic) și capacitatea de efort evaluată de către testul mers plat 6 min (creșterea cu cel puțin 25 m este considerat semnificativă din punct de vedere clinic) (29). Studiul a arătat că Barostim neo a fost sigur și a îmbunătățit semnificativ scorul calității vieții (cu 14 p mai mult decât grupul de control), capacitatea de efort (creștere cu 60 m mai mult la testul de mers timp de 6 min versus control) și NT- proBNP (reducere cu 25% mai mare a NT – proBNP în comparație cu grupul de control) (29). Aceste diferențe semnificative în efectul tratamentului au fost observate în ciuda creșterii numărului de medicamente în brațul de control. Cu toate acestea, BeAT- HF nu a fost un studiu orb, prin urmare trebuie să se recunoască faptul că efectele descrise anterior asupra obiectivelor simptomatice centrate pe pacient pot fi supuse și efectelor placebo.

Concluzie

Acest reviu literar abordează una dintre metodele instrumentale de reducere a TA la pacienții cu hipertensiune rezistentă, care însă, până în prezent nu și-a găsit utilitatea clinică din motivul lipsei dovezilor incontestabile în privința eficacității, siguranței și rezonabilității acestei manopere. Astfel, terapia de activare baroreflexă în contextul managementului hipertensiunii arteriale rezistente rămâne pagină deschisă și o opțiune de studiu continuu în viitor.

Bibliografie

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Clinical Practice Guideline 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults A Report of the American College of Cardiology. 2018. 13–115 p.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–26
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;57(6):1076–80.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355–61.
- Kass JS, Mizrahi EM. *Neurology secrets e-book*. Elsevier Health Sciences; 2010 Apr 30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/baroreceptor> (accessed 26.2.2021)
- Kenhub STN Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-solitary-tract-and-nucleus> (accessed 26.2.2021)
- Armstrong M, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. StatPearls [Internet]. 2020 Mar 23. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/18138/> (accessed 26.2.2021)
- Fig 1- Această figură a fost creată folosind șabloane Servier Medical Art, care sunt licențiate sub o licență Creative Commons Attribution 3.0 Unported. Fig .2 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-1024-x/figures/2>
- Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010;16(1):RA1–8.
- Tordoir JHM, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(4):414–21
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2004;43(2):306–11.
- Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg*. 2006;44(6):1213–8

14. Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1254–8.
15. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765–73.
16. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152–8.
17. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2017 May;69(5):836–43. A combined long-term follow-up study of the US Rheos Feasibility Trial, the DEBuT-HT Trial and the Rheos Pivotal Trial showed sustained effect on blood pressure after 6 years of follow-up.
18. Hoppe UC, Brandt M-C, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(4):270–6
19. Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA, et al. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;67(4):701–9
20. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, et al. Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;67(3):585–91.
21. Halbach M, Hickethier T, Madershahian N, Reuter H, Brandt MC, Hoppe UC, et al. Acute on/off effects and chronic blood pressure reduction after long-term baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1697–703.
22. Wallbach M, Born E, Kampfer D, Luders S, Muller GA, Wachter R, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT neo system. *Clin Res Cardiol*. 2019.
23. Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Hasenfuss G, Muller GA, Wachter R, et al. Impact of baroreflex activation therapy on renal function—a pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;40(4):371–80.
24. Beige J, Koziolok MJ, Hennig G, Hamza A, Wendt R, Muller GA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept. *J Hypertens*. 2015;33(11):2344–9.
25. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):977–83
26. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):487–96
27. Weaver FA, Abraham WT, Little WC, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Surgical experience and long-term results of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):320–8.
28. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Graves T, et al. First granted example of novel FDA trial design under expedited access pathway for pre-market approval: BeAT-HF. *Am Heart J*. 2018;204:139–50
29. Zile M, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, et al. Baroreflex activation therapy (bat) in patients with heart failure and a reduced ejection fraction (HF_rEF): The BeAT-HF Trial. Available SSRN 3452105. 2019; The first successful phase III pivotal trial of baroreflex amplification via the Barostim neo in HF_rEF patients.

CAZURI CLINICE

CZU: 616.131-005.7:616.127-005.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.24>**EMBOLIA PULMONARĂ ACUTĂ ASOCIATĂ CU INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST**

Aurel GROSU, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Valeriu DABIJA,

Andrei EȘANU

ISMP Institutul de cardiologie

*grosuaa@gmail.com***Rezumat.**

Embolia pulmonară (EP) este o afecțiune potențial letală care se manifestă cu durere toracică sau dispnee pronunțată. Deși electrocardiograma (ECG) poate prezenta anomalii asociate EP, supradeniverarea de segment ST, caracteristică pentru infarctul miocardic acut anteroseptal (IMA), nu este caracteristică pentru pacienții cu EP acută. Această prezentare documentează cazul unui bărbat de 67 de ani care s-a prezentat la Unitatea primiri urgențe cu dispnee și durere retrosternală. Datele ECG au sugerat un infarct miocardic anteroseptal și ischemie acută zona inferioară a ventriculului stâng. Cateterismul cardiac nu a depistat leziuni aterosclerotice ale arterelor coronare, dar a descoperit o anomalie de umplere embolică în artera coronară dreaptă. Examinarea ulterioară a pacientului a stabilit un embolism pulmonar bilateral masiv. Prin această prezentare accentuăm necesitatea investigării pacienților cu EP, care se prezintă cu durere toracică, dispnee sau ambele, chiar când modificările ECG sugerează o etiologie cardiacă. Prezentăm și o scurtă discuție despre eventualele mecanisme ale supradenivelării segmentului ST în embolismul pulmonar.

Cuvinte cheie: embolie pulmonară, infarct miocardic.**Summary. Pulmonary embolism associated with acute ST-segment elevation myocardial infarction.**

Pulmonary embolism (PE) is a potentially fatal condition that presents with shortness of breath and chest pain. Although an electrocardiogram (ECG) may show changes associated with PE, ST elevation mimicking ST elevation myocardial infarction is not common in patients with acute PE. This presentation documents the case of a 67-year-old man who presented to the emergency department with dyspnea and chest pain. ECG data indicated anterior septal myocardial infarction and acute ischemia of the lower parts of the left ventricle. Cardiac catheterization did not reveal atherosclerotic lesions of the coronary arteries, but revealed an anomaly in the filling of the right coronary artery with embolic masses. Further examination of the patient revealed massive bilateral pulmonary embolism. In this presentation, we emphasize the need to evaluate patients with PE who present with chest pain, dyspnea, or both, even when ECG findings suggest a cardiac etiology. We also present a brief discussion of possible mechanisms for ST elevation in pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism, myocardial infarction.**Резюме. Легочная эмболия, ассоциированная с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.**

Легочная эмболия (ТЭЛА) является потенциально смертельным состоянием, которое проявляется одышкой, болью в груди. Хотя электрокардиограмма (ЭКГ) может показать ряд изменений, связанных с ТЭЛА, подъем сегмента ST, характерный для острого передне-перегородочного инфаркта миокарда (ОИМ), не характерен для пациентов с острой ТЭЛА. В этой презентации задокументирован случай 67-летнего мужчины, который поступил в отделение неотложной помощи с одышкой и загрудинной болью. Данные ЭКГ свидетельствовали о передне-перегородочном инфаркте миокарда и острой ишемии нижних отделов левого желудочка. Катетеризация сердца не выявила атеросклеротического поражения коронарных артерий, но выявила аномалию наполнения правой коронарной артерии эмболическими массами. При дальнейшем обследовании больного выявлена массивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии. В этой презентации мы подчеркиваем необходимость обследования пациентов с ТЭЛА, которые обращаются с болью в груди, одышкой или и тем, и другим, даже когда изменения ЭКГ указывают на сердечную этиологию. Мы также представляем краткое обсуждение возможных механизмов подъема сегмента ST при легочной эмболии.

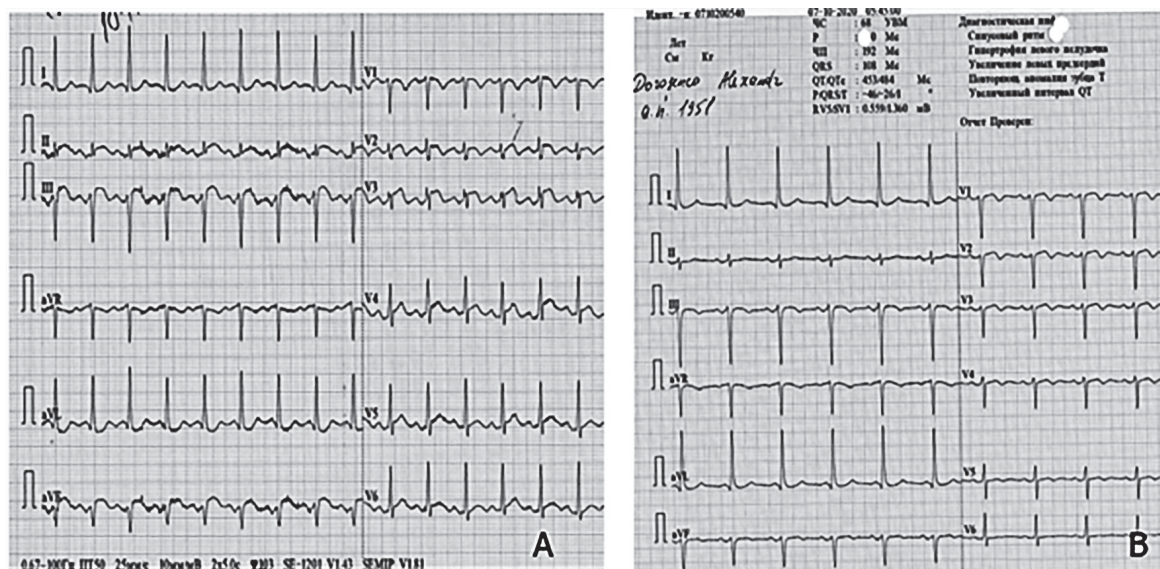
Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда.

Embolia pulmonară acută (EP), frecventă la pacienții care prezintă durere toracică și dispnee, poate fi letală, mai ales dacă afecțiunea nu este diagnosticată. Electrocardiograma de obicei, este utilă și contribuie la diagnosticarea EP. Tahicardia sinusală, bloc complet sau incomplet de ram drept, paternul S₁Q₃T₃ (proeminența undei S în derivația I, unda Q în derivația III și unda T în derivația III) și subdenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale sunt printre cele mai frecvente constatări ECG caracteristice acestei afecțiuni. Rareori, supradenivelarea segmentului ST, caracteristică unui infarct miocardic acut anteroseptal, se poate asocia cu EP acut (2-4). Demonstrăm un caz clinic al unui bărbat care s-a prezentat cu o supradenivelare dramatică și dinamică a segmentului ST, sugerând prezența IMA anteroseptal. Cu toate acestea, testele de diagnosticare au evidențiat EP bilateral masiv. În plus analizăm prezentarea clinică, modificările ECG, abordarea terapeutică și prognos-

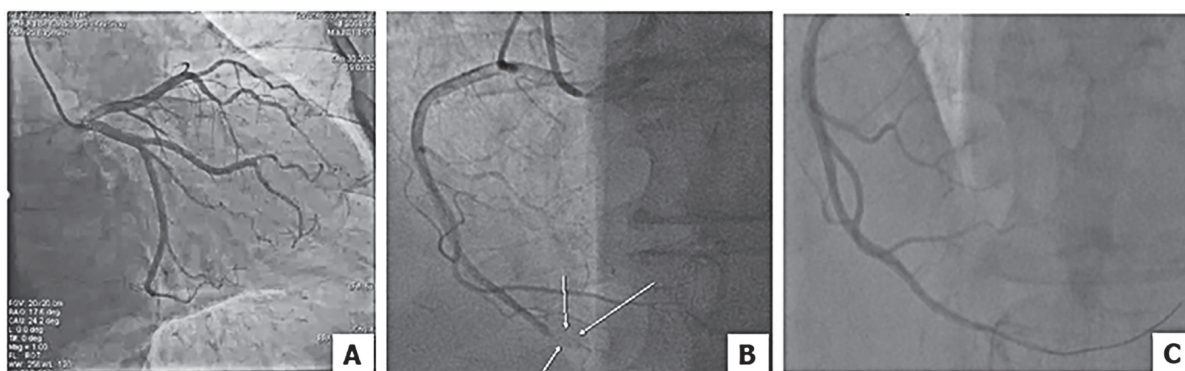
ticul pacienților cu EP asociat cu supradenivelarea segmentului ST, precum și mecanismele posibile ale infarctului miocardic la această categorie de pacienți.

Caz clinic

Un bărbat de 69 de ani a fost transportat cu asistența medicală de urgență în Clinica de cardiologie cu acuze la dispnee în repaus, durere retrosternală, fatigabilitate marcată. Din spusele pacientului dispneea asociată cu disconfort retrosternal au debutat o săptămână în urmă, progresând în timp și fiind motiv pentru solicitarea serviciului AMU, care a transportat pacientul în Clinica de cardiologie. A fost spitalizat în Blocul de terapie intensivă fiind constatată o stare generală gravă, poziție forțată (ortopnee), acrocianoză, SpO₂ – 66%. Acuza dispnee și durere în piept. În plămâni murmur vezicular, diminuat inferior bilateral, frecvența respirațiilor 24/min, zgomotele cardiace ritmice, frecvența cardiacă - 108/min, TA 100 și 70 mmHg, avea temperatură de 36,3°C.



Figură 1. ECG A - înregistrată la internare, B - în ziua a 5-ea de la spitalizare.



Figură 2. Examinarea prin coronaroangiografie:

A - lipsa leziunilor aterosclerotice în patul coronarian stâng, B - embolie trombotică în segmentul III artera coronară dreaptă (indicată cu săgeți), C - restabilirea fluxului coronarian prin artera coronară dreaptă după trombolizație și dilatare cu balon.

Pacientul a menționat că, ultima săptămână până la prezentare, a simțit oboseală, dispnee progresivă, precum și dureri toracice episodice și dificultăți de respirație fără legătură cu activitatea fizică. Este hipertensiv de peste 10 ani (administrează amlodipină, bisoprolol), diagnosticat cu diabet zaharat tip 2 de aproximativ 3 ani (administrează metformină), fumător de mai mulți ani (peste un pachet pe zi). În 2018 a suportat endoprotezarea șoldului drept, iar în 2019 s-a constatat luxația parțială a endoprotezei. Pacientul nu avea istoric cunoscut de infarct miocardic, cardiomiopatie, aritmie sau boală a sistemului nervos central. Nu se observa distinsele venoase jugulare. Examenul cardiac a evidențiat tahicardie și murmur sistolic precoce de gradul 1 sau 2 la marginea sternală inferioară stângă fără un semnal sonor pentru zgomotul trei al inimii. Constatări din examenele abdominale au fost neremarcabile. Extremitățile pacientului erau calde cu puls normal și fără edeme. Examenul ECG a demonstrat tahicardie sinusală, axa electrică deplasată spre stânga, supradenivelarea segmentului ST în derivațiile II, III, aVF caracteristice pentru un infarct miocardic al peretelui inferior, dar și o supradenivelare a segmentului ST în derivațiile V_2 - V_6 caracteristice pentru o ischemie acută în peretele anterior al ventriculului stâng (figura 1A). Rezultatele radiografiei toracice au fost neremarcabile.

Analizele de laborator la internare au arătat creatinina ușor crescută 175.17- μ mol/L, glucoza 7.1 mmol/l, potasiu-2.92 mmol/l, sodiu-142 mmol/l, clor -105 mmol/l, izoenzima creatinkinazei (CK-MB)-21.1 U/L, NT-proBNP- 4353 ng/ml, proteina C reactivă 8.77 U/L, troponina cantitativă <0.50 ng/ml, ureea 23.45 mmol/l, leucocite: 14.3 10^9 /L, eritrocite 5.0 10^{12} /L, hemoglobina -157 g/l, hematocritul - 48.7, trombocite 185 10^9 /L, VSH:8 mm/h, D-dimeri cantitativ - 5.17 ng/ml. Testul COVID 19 (repetat 2 ori) negativ.

Prezentarea clinică cu durere retrosternală (presiune în piept), factorii de risc – hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumător, modificările ECG supradenivelarea ST în derivațiile inferioare (II, III, aVF) dar și în derivațiile precordiale (V_2 - V_6) au sugerat prezența sindromului coronarian acut cu supradenivelare de segment ST, fiind aplicat algoritmul de conduită în sindromul coronarian acut STEMI. Pacientul a fost condus pentru angiografie coronariană de urgență (la 1 oră după spitalizare), care nu a evidențiat leziuni aterosclerotice obstructive în patul coronarian stâng, dar a fost depistat un tromb în partea distală a arterei coronare dreapta (RCA III) fără substrat aterosclerotic (embolie), înlăturat prin trombaspirație și dilatarea cu balon, fiind obținută o restabilire a fluxului coronarian bun (TIMI 3) (figura 2). Aceste rezultate nu au

fost în concordanță cu constatările ECG ale infarctului miocardic al peretelui anterior, confirmând totodată cauza ischemiei în zona inferioară a ventriculului stâng.

După cateterismul cardiac, echipa medicală de gardă, a efectuat ecocardiograma transtoracică la patul pacientului, care a evidențiat ventricul stâng cu o hipertrofie moderată, nedilatată, fără modificări de cinetica parietală, cu contractilitate păstrată; ventriculul drept sever dilatat, cu akinezia peretelui anterior și contracția hiperkinetică a apexului ventriculului drept (semnul- McConnell); septul interventricular aplătizat cu mișcare paradoxală cauzată de suprasolicitația cu presiune a ventriculului drept, hipertensiune pulmonară severă (110 mmHg), regurgitare de valvă tricuspida gradul III.

Examinările de laborator repetate mai târziu au fost remarcabile prin creșterea troponinei cantitative până la 42.84 ng/ml, CK-MB - 62.99 U/L, pro-BNP de 7658 pg/ml, D-dimeri 6.8 (valori de referință 0 - 0,5 ng/ml).

Având în vedere starea gravă a pacientului cu evoluție negativă a dispneei, hipoxie pronunțată, scăderea progresivă a SpO_2 (< 60 %) fără O_2 , valori crescute ale D-dimerilor (6,8 ng/ml), instabilitatea hemodinamică, tensiunea arterială sistolică -98 mmHg, s-a sugerat prezența tromboembolismului pulmonar. S-a inițiat tratamentul trombolitic cu un activator tisular recombinant al plasminogenului t-PA alteplase (actilise) în doza de 100 mg administrată i.v. lent timp de 2 ore. La 3-4 ore după inițierea trombolizei s-a constatat o ameliorare evidentă a stării clinice a pacientului: s-a redus dispneea, TA a atins valorile 120/80 mmHg, frecvența cardiacă se menținea la 100/min, saturația O_2 a crescut până la 94% cu FiO_2 0,5, iar la 12 ore SpO_2 se menține peste 90% fără inhalație de O_2 . Ulterior s-a continuat heparina nefracționată 1200 Un/oră, infuzie i.v. continuă, cu menținerea timpului de tromboplastină parțial activată în jur de 50 sec, peroral administrat Warfarină 7,5 mg/zi. La 2 zile nu necesita oxigenoterapie, PaO_2 peste 90%, la 7 zile a fost transeferat în secție în stare satisfăcătoare cu un INR 2,6.

La trei zile după prezentare, o a doua ecocardiogramă a evidențiat o reducere a dimensiunii cavității ventriculare drepte și o scădere a presiunilor estimate în artera pulmonară – aorta înel 20 mm, ascendentă 35 mm, pereții îndurați, atriul stâng 38x60 mm, ventriculul stâng: volumul telesistolic 49 ml, volumul telediastolic 125 ml, septul interventricular 13 mm, peretele posterior ventriculului stâng PPVS 10 mm, fracția de ejeție VS 60%. Atriul drept 50x70 mm, ventriculul drept 47 mm, peretele anterior VD 6 mm, TAPSE 2 mm, hipertensiune pulmonară moderat-se-

veră 50 mm Hg, vena cavă inferioară 23 mm. Regurgitație de valvă tricuspidă gradul III. Lichid pleural din dreapta 600 ml.

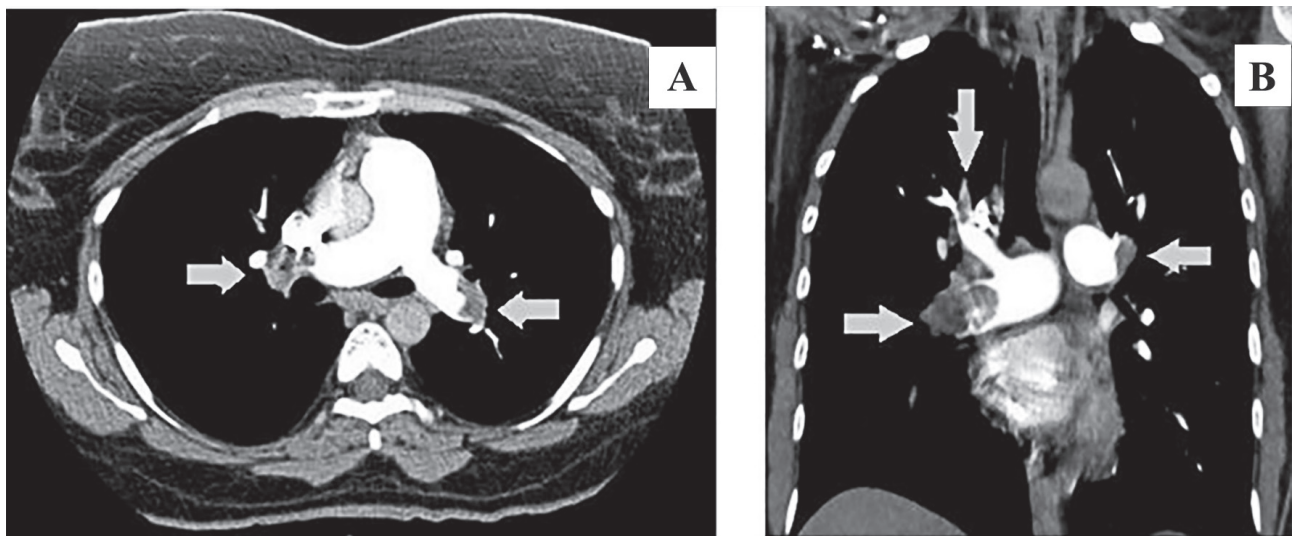
ECG în dinamică la 5 zile arată o evoluție pozitivă a modificărilor anterioare ale segmentului ST și defectelor de conducere care s-au rezolvat fără apariția undelor Q patologice, în derivațiile precordiale se mențin unde T negative (figura 1B). Enzimele cardiace s-au normalizat. S-a continuat terapia anticoagulantă cu warfarină în doza de 7,5 mg în zi.

Angio CT pulmonar efectuată la ziua a cincea de la spitalizare a stabilit desenul pulmonar obișnuit, fără opacități nodulare, sectoare de infiltrație pneumonică, pe dreapta în artera pulmonară se determină un tromb pe o lungime de 3,2 cm cu grosimea stratului până la 1,3 cm cu răspândire în arterele segmentare a lobului superior, mediu și inferior, pe stânga - în artera pulmonară stângă se determină tromb pe o lungime de 3,4 cm cu grosimea stratului 1,3 cm cu răspândirea în arterele segmentare a lobului superior și inferior (figura 3).

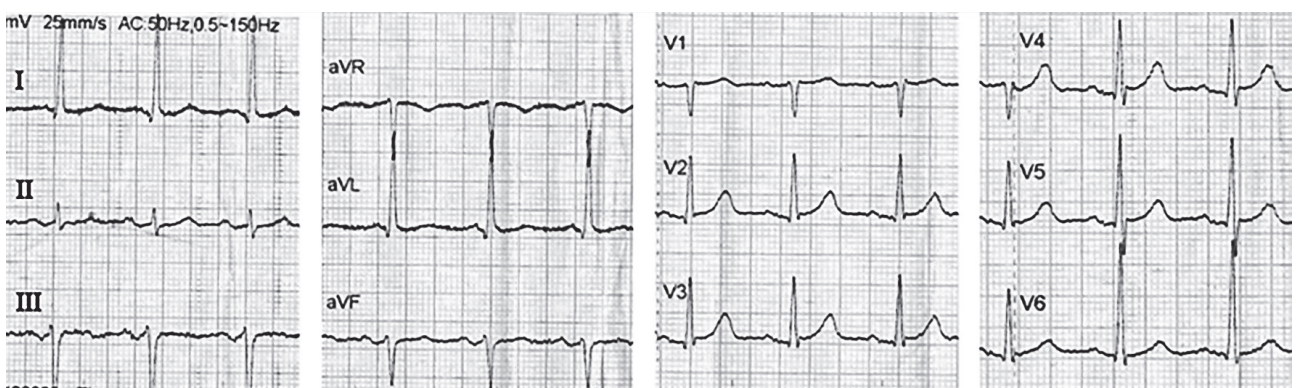
Ultrasonografia prin doppler a venelor periferice: Sistemul venos profund dilatat pronunțat, premiabil la toate nivelurile, fără semne de tromboză, dilatare moderată a sistemului venos superficial, fără semne de tromboză, insuficiența valvulară cronică, venele perforante dilatate. Arterioscleroză nesemnificativă a arterelor membrilor inferioare.

Astfel a fost stabilit diagnosticul final de tromboembolism pulmonar, risc intermediar înalt, tromboză (30. 09. 2020), infarct miocardic tip II, tromboembolic fără unda Q, insuficiență cardiacă III NYHA. Hipertensiune arterială gr II. Diabet zaharat tip II.

Starea clinică a pacientului s-a ameliorat progresiv, ECG înregistrată la externare arată dispariția modificărilor complexului ST-T, iar ecocardiograma repetată prezintă ventricul drept cu funcție normală. Pacientul a fost externat în ziua 17 de spital, în stare satisfăcătoare. S-au făcut aranjamente cu medicul de familie pentru îngrijiri și urmărire în condiții de ambulatoriu.



Figură 3. Angio CT pulmonar, axial view, tromboza bilaterală ale arterelor pulmonare (indicate cu săgeți).



Figură 4. ECG înregistrată la externare.

Discuție

Rata incidenței TEV estimată anual în populația de origine europeană variază între 104-183 la 100.000 de persoane/ani (1). EP care mimează un infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) este o entitate rară descrisă numai în rapoarte de caz (2-4). Am prezentat un caz interesant și cu atenție a analizat literatura disponibilă privind asocierea EP cu un infarct miocardic cu supradenivelare ST pentru a descrie prezentarea clinică, electro- și eco-cardiografică, abordările diagnostice și prognosticul. Particularitățile acestui caz clinic cuprind mai multe aspecte: diagnosticul diferențial între două patologii cu risc vital, modificările ECG netipice pentru EP, valoarea diagnostică a EcoCG realizată de urgență la patul bolnavului, eficiența spectaculoasă a trombolizei la un pacient cu EP cu risc intermediar înalt, proveniența trombusului (embolic) depistat în segmentul III RCA, care presupunem a indus o leziune ischemică catalogată drept infarct tip II.

Prezentarea clinică a embolismului pulmonar este variabilă. Emboliile pulmonare mici sunt de obicei fără simptome cardiopulmonare pronunțate sau chiar asimptomatice întrucât plămâni nu au receptori de durere. Cele mai frecvente simptome identificate în studiu prospectiv PIOPED sunt dispneea de efort sau de repaus (73%), durerea toracică pleuritică (66%), umflarea coapsei (44%), tusea (37%), ortopneea (28%), respirație șuierătoare (21%), hemoptizii (13%) și, mai rar, sincopă, presincopă, aritmii și colaps hemodinamic (<10%) [5]. Adresarea întârziată (în săptămâni sau zile) este frecventă pentru mulți pacienți. Chiar și indivizii cu EP mare pot avea simptome ușoare sau nespecifice sau sunt asimptomatici. Deși adevărata incidență a PE asimptomatică rămâne necunoscută, o revizuire sistematică a 28 de studii a constatat că, dintre 5233 de pacienți care au avut tromboza venelor profunde (TVP), 32% au suportat EP silențios [6].

Astfel, se impune un nivel ridicat de suspiciune pentru a nu rata cazurile relevante din punct de vedere clinic. Radiografia toracică și testele de laborator, inclusiv analiza gazelor sanguine, BNP, troponina și D-dimerii, nu sunt diagnostice, dar joacă un rol esențial în stratificarea fiabilă a riscului la pacienții cu EP. Angio-CT pulmonar este investigația imagistică cu specificitate și sensibilitate peste 90%. Scanarea V/Q este o alternativă pentru pacienții la care angio-CT este neconcludentă sau relativ contraindicată (de exemplu, antecedente de alergie moderată sau severă la contrast, insuficiență renală cu rata filtrării glomerulare <30 ml/min/1,73 m² sau hipertensiune ar-

terială). Deși EcoCG are valoare limitată din punct de vedere diagnostic, aproximativ 40% dintre pacienții cu EP prezintă anomalii ecocardiografice, care indică o suprasolicitare sau supraîncordarea ventriculului drept [1, 7]. Semnul McConnell (model regional de disfuncție acută a ventriculului drept la ecocardiografia transtoracică) are o sensibilitate de 77% și specificitate de 94% pentru diagnosticul de EP și poate discerne pacienții cu hipertensiune pulmonară, care tind să aibă disfuncție globală a ventriculului drept [7, 21].

Date pentru hipertensiune pulmonară sau suprasolicitarea părților drepte ale cordului sunt prezente în 22% cazuri. Durerea pleuritică, transmisă prin receptorii de durere din pleura parietală în cazul unui infarct pulmonar apare la 47% dintre pacienți (5). În mod similar, principalele simptome pe care le prezintă pacienții sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST au fost dispnea (76,4%) și durerea toracică (63,6%), iar semne pentru hipertensiune pulmonară arterială sunt depistate la 40% pacienți.

Constatările ECG sunt inconsistente și nespecifice pentru a diagnostica embolia pulmonară. Modificările ECG tipice includ aspectul S₁Q₃ sau S₁Q₃T₃, deplasarea axei electrice spre dreapta, semne pentru bloc complet sau incomplet de ramură a fasciculului His, inversări ale undei T în derivațiile precordiale și tahicardie sinusală (1,8). Datele ECG care indică suprasolicitarea părților drepte ale cordului de asemenea, sunt în favoarea EP, inclusiv inversarea undei T în derivațiile precordiale, un bloc tranzitoriu de ramură dreaptă a fasciculului His și o deviație a axei electrice spre dreapta sau stânga (9). Supradenivelarea de segment ST nu este asociată în mod obișnuit cu embolia pulmonară.

În cazul nostru, pacientul avea inițial la ECG tahicardie sinusală cu patern S₁Q₃T₃ și supradenivelări ale segmentului ST în derivațiile II, III, aVF ce sugerau o implicare potențială a arterei coronare care alimentează zonele inferioare, totodată modificările în derivațiile V₂₋₆, indicau prezența ischemiei în zona anteroseptală.

Supradenivelarea segmentului ST asociată cu EP este rară. Rata generală de incidență a supradenivelării ST la pacienții care se prezintă cu EP acută este necunoscută și, până în prezent, au fost raportate doar câteva cazuri [10-14]. În 2001, Falterman și colegii au raportat primul caz de PE cu supradenivelare a segmentului ST în derivațiile V₁-V₄ la un bărbat de 62 de ani care a decedat în ciuda eforturilor de resuscitare. O autopsie nu a evidențiat nicio dovadă de infarct miocardic, decesul fiind cauzat de o embolie pulmonară [12].

Mecanismele sugerate în literatura de specialitate referitor la supradenivelarea segmentului ST includ încordarea presională bruscă din ventriculul drept și creșterea postsarcinii, care conduc la dilatarea VD și ischemie miocardică prin întindere vs ischemie indusă de creșterea nivelului de catecolamine, hipoxie sau hipotensiune arterială. Similar cazului prezentat de Zhan et al., (10) presupunem că și la pacientul nostru supradenivelările de segment ST anterioare au fost secundare ischemiei VD în rezultatul creșterii severe a postsarcinii și întinderii miocardului cauzată de tromboembolia masivă în artera pulmonară.

Prezentarea EP necesită o stratificare rapidă a riscului prin evaluarea stării hemodinamice pentru a asigura o abordare rapidă, corectă și adecvată. Un EP masiv se caracterizează prin hipotensiune arterială sistemică cu semne de șoc la nivelul organelor periferice din hipoperfuzie, hipoxie, nivel alterat de conștientă, oligurie sau extremități reci. Totodată, un EP submasiv se va prezenta cu hemodinamica stabilă, dar cu suprasolicitare cardiacă, evidențiată din disfuncția ventriculului drept sau ischemia miocardică (15, 16). Pacienții cu EP, care prezintă supradenivelări ST vor avea frecvent factori de prognostic nefavorabil, care indică suprasolicitarea părților drepte, precum creșterea troponinei (78,9%) și disfuncția VD (85%), dovezi de încordare (87,5%), dilatare (50%) și hipokineză (20%) a VD, deși doar circa 25% au prezentat hipotensiune arterială. Aceste constatări accentuează importanța ecocardiografiei efectuată de urgență la patul pacientului. EcoCG permite stratificarea precoce a pacienților suspecți cu sindrom coronarian acut, inclusiv a celor care se prezintă cu supradenivelări de ST și este utilă în stabilirea modificărilor ECG discordante cu anomaliile de motilitate a peretelui VD. Depistarea anomaliilor regionale de motilitate a peretelui VD (semnul McConnell) cu dilatarea/hipokinezia VD sunt foarte utile în diagnosticarea EP acut. În cazul pacientului nostru, inițial a existat o suspiciune crescută pentru sindrom coronarian acut motiv pentru investigarea prin angiografie coronariană.

Într-un studiu recent, factorii de prognostic nefavorabil includ tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg, indice de șoc > 1, indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI) mai mare de clasa III, ECG cu inversiuni ale undei T în derivații precordiale, disfuncție VD la EcoCG, tromb proximal și troponine sau pro-BNP crescute (17).

Mortalitatea spitalicească variază de la 4,6% la 12,9% printre pacienții normotensivi cu disfuncție VD și până la 24,5% la cei cu șoc cardiogen (18).

Managementul EP se concentrează inițial pe stabilizarea hemodinamică a pacientului. Terapia de resuscitare variază de la inhalatii de oxigen suplimentar la suport ventilator, suport hemodinamic și anticoagulare empirică (19). Terapia trombolitică este recomandată în standardul tratamentului de primă linie la pacienții cu PE masivă. Unele analize au constatat că majoritatea pacienților au fost tratați cu heparină (64,5%), care se poate datora preocupărilor inițiale pentru IM. Tromboliticele au fost administrate la 36,6% dintre pacienți. Utilizarea ventilației mecanice (18,7%) și a medicamentelor inotrope (16,6%) a fost scăzută, semnaland o stare hemodinamică stabilă la prezentare. Cu toate acestea, acești pacienți au înregistrat încă o mortalitate generală ridicată – 26%. O analiză retrospectivă arată că 46% dintre pacienți au necesitat internare la blocul de terapie intensivă. Supradenivelarea segmentului ST asociată cu instabilitate hemodinamică impune frecvent confirmarea sau excluderea bolii coronariene. În cazul nostru echipa medicală s-a concentrat inițial asupra sindromului coronarian acut, EP acută rămânând diagnosticul alternativ pentru diferențiere.

După cum sa menționat anterior, supradenivelarea segmentului ST asociată cu EP este rar întâlnită, iar interrelația lor directă rămâne neclară. Unii clinicieni consideră că embolizarea paradoxală a arterelor coronariene cu un tromb venos care traversează printr-un defect septal atrial sau printr-un foramen oval patent, în condițiile unei presiuni crescute în atrium drept, poate fi una din cauzele infarctului miocardic la pacienții cu tromboză venelor profunde și EP (14-20). Noi presupunem că în cazul nostru, anume prin acest mecanism putem explica leziunea ischemică acută a miocardului în zona inferioară, întrucât angiografia coronariană a demonstrat o anomalie de umplere consistentă cu resturi embolice în segmentul III al arterei coronare drepte. La examinarea ecografică inițială presiunea în artera pulmonară depășea 110 mmHg, situație în care un foramen atrial patent, invizibil anterior, se poate largi favorizând un flux sanguin dreapta-stângă, inclusiv traversarea trombului. Supradenivelarea de ST în derivațiile anterioare la un pacient cu EP poate fi o consecință unei sarcini presionale necompensate a ventriculului drept. Această încordare suplimentară poate induce ischemie miocardică globală sau focală. Prin urmare, o potențială cauză a ischemiei miocardice cu supradenivelarea segmentului ST rezultă din coronarele epicardice sau microvasculare prin vasospasmul indus. Nu putem exclude și rolul hipoxemiei severe, observată la pacientul nostru, care provoacă o creștere excesivă de

catecolamine și stimulează brusc performanța miocardică inducând ischemie (3,15). Unii autori menționează și importanța anomaliilor metabolice, inclusiv hiperkaliemia, acidoza severă care de asemenea, pot cauza supradenivelarea segmentului ST evidențiată pe ECG. Acestea nu au fost depistate la pacientul nostru. După cum este descris într-un raport de caz în care a fost prezentă o supradenivelare substanțială a segmentului ST anteroseptal, pacientul a avut un nivel seric de bicarbonat de 4 mEq/L; pH, 7,06; și potasiu, 8,9 mEq/L (14).

Nu sunt de ignorat rezultatele unor studii observaționale anterioare care au arătat că întârzierea diagnosticării EP s-a asociat cu rezultate mai proaste în speță, la pacienții vârstnici și de sex feminin, față de indivizii fără durere toracică pleuritică (22, 23). Luarea deciziilor terapeutice a devenit din ce în ce mai complexă și dependentă de experiența personalului de gardă. Organizarea operativă a echipelor medicale pentru managementul EP ar putea crește și îmbunătăți utilizarea resurselor și identificarea pacienților pentru anumite proceduri terapeutice precum tromboliza dirijată de cateter și trombectomie mecanică. Pacienții cu EP vor avea nevoie de terapie anticoagulantă pe termen lung, cea ce nu prevede protocolul standard de tratament după un infarct miocardic. Prin urmare, deși managementul inițial al acestor două afecțiuni poate fi similar, diagnosticul de EP schimbă substanțial îngrijirea post-acute față de boală coronariană și poate necesita o analiză pentru coagulopatie. În mod clar, diagnosticul de EP la cei cu durere toracică are implicații clinice semnificative în selectarea tratamentului.

În concluzie, modificările anormale specifice ale electrocardiografei pot oferi criterii pentru diagnosticul de EP la pacienții care prezintă dureri toracice, dispnee, sau amețeală. De obicei, aceste modificări implică subdenivelarea nespecifică precordială a segmentului ST, inversarea undei T sau modificări în concordanță cu întinderea ventriculului drept. Cu toate acestea, prezentul caz ilustrează asocierea rară a EP cu supradenivelarea segmentului ST, în special în derivațiile anteroseptale, dar și asocierea infarctului miocardic tip II prin embolizarea arterei coronariene. Prin urmare, noi recomandăm medicilor să ia în considerare prezența embolismului pulmonar la pacienți cu dureri toracice sau dispnee, chiar și în prezența supradenivelării de segment ST.

Bibliografie

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2020;4:543–603
2. Livaditis IG, Paraschos M and Dimopoulos K. Massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1-V3 and successful thrombolysis with tenecteplase. *Heart* 2004; 90: e41.
3. Yeh KH and Chang HC. Massive pulmonary embolism with anterolateral ST-segment elevation: electrocardiogram limitations and the role of echocardiogram. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 632 e1–3
4. Omar HR. ST-segment elevation in V1-V4 in acute pulmonary embolism: a case presentation and review of literature. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5: 579–586.
5. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from PLOPED II. *Am J Med*. 2007;120:871–79.
6. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *Am J Med*. 2010;123:426–31
7. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78:469–73
8. Sukhija R, Aronow WS, Ahn C, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with right ventricular dilation due to acute pulmonary embolism. *Cardiology* 2006; 105: 57–60.
9. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JL, et al. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73: 298–303.
10. Zhan ZQ, Wang CQ and Baranchuk A. Acute pulmonary embolism with ST-segment elevation in the inferior leads. *Int J Cardiol* 2014; 177: 718–71
11. Lin JF, Li YC, Yang PL. A case of massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1–4. *Circ J*. 2009;73:1157–59.
12. Falterman TJ, Martinez JA, Daberkow D, Weiss LD. Pulmonary embolism with ST segment elevation in leads V1 to V4: Case report and review of the literature regarding electrocardiographic changes in acute pulmonary embolism. *J. Emerg Med*. 2001;21:255–61.
13. Goslar T, Podbregar M. Acute ECG ST-segment elevation mimicking myocardial infarction in a patient with pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:50.
14. Wilson GT, Schaller FA. Pulmonary embolism mimicking anteroseptal acute myocardial infarction. *J Am Osteopath Assoc*. 2008;108:344–49
15. Pedro A, Villablanca, Peter P Vlismas et al. Case report and systematic review of pulmonary embolism mimicking ST-elevation myocardial infarction. *Vascular* 2019; Vol. 27(1) 90–97

16. Piazza G and Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010; 122: 1124–1129
17. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 567–575
18. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–2822
19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–352.
20. Ayesha Siddiqa, Asim Haider, Abhishrut Jog, et al. Pulmonary Embolism Presenting as ST-Elevation Myocardial Infarction: A Diagnostic Trap. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927923-1–e927923-6
21. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–487.
22. Hendriksen JM, Koster-van Ree M, Morgenstern MJ, et al. Clinical characteristics associated with diagnostic delay of pulmonary embolism in primary care: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2017; 7: e012789.
23. Aydogdu M, Dogan NO, Sinanoglu NT, et al. Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 402–409.

CZU: 616.5-002.525.2:616-005.6

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.25>

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE: DEBUT CU TROMBOZE

Lucia MAZUR-NICORICI – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

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

Marina HANGAN – medic rezident anul I,

Maria GARABAJIU – dr.șt. med., asist. univ.,

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

Victoria SADOVICI – dr. șt. șt. med., asist. univ.

Natalia LOGHIN-OPREA, – dr. șt. șt. med., asist. univ.

Minodora MAZUR – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Disciplina de Cardiologie, Departamentul Medicină Internă

IP USMF „Nicolae Testemițanu“ din Republica Moldova

E-mail: marinahn208@gmail.com

Rezumat.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună dobândită, cu afectare multiorganică și prezentare clinică extrem de variabilă și eterogenă. afectează persoanele cu vârsta medie 15 și 44 de ani. Raportul femeii/bărbați este de 13:1, în timp ce la copii și vârstnici de numai 2:1 [2, 5]. LES prezintă un spectru larg de manifestări clinice și imunologice, fiind una dintre condițiile cu cele mai înalte rate ale mortalității printre maladiile sistemice [10]. În articol este prezentat cazul clinic al pacientei, cu vârsta de 19 ani cu istoric de tromboze arteriale și venoase timp de 6 luni, diagnosticată cu LES subacut, cu afectarea tegumentelor, vaselor, mucoaselor, rinichilor, mușchilor, sistemului hematopoietic, sistemului imun și sindrom antifosfolipidic seronegativ secundar. Diagnosticul a fost stabilit în baza criteriilor SLICC clinice și imunologice, testelor de laborator, ECG, EcoCG, radiografiei cutiei toracice, ultrasonografiei organelor interne, ultrasonografiei Doppler a vaselor membrului inferior și IRM cerebral. Pe fondal de tratament imunosupresiv, anticoagulant, antiagregant a diminuat activitatea bolii, starea pacientei s-a ameliorat, continuă tratamentul de întreținere.

Cuvinte cheie: Lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic, imunosupresie.

Summary. Early systemic lupus erythematosus: onset with thrombosis.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a global pathology that can affect people of any age, with an average age of onset between 15 and 44 years. The female/male ratio is 13:1, while in children and the elderly it is only 2:1 [2, 5]. SLE can affect any organ and presents a wide spectrum of clinical and immunological manifestations, being one of the conditions with the highest mortality rates among systemic diseases [10]. This article presents the clinical case of patient X, aged 19 years, with subacute SLE, with involvement of the skin, vessels, mucous membranes, kidneys, muscles, hematopoietic system, immune system and secondary seronegative antiphospholipid syndrome. The diagnosis was established based on clinical and immunological SLICC criteria, laboratory tests, ECG, EcoCG, chest X-ray, ultrasonography of internal organs, Doppler ultrasonography of lower limb vessels and brain MRI. Against the background of immunosuppressive, anticoagulant, antiplatelet treatment, the patient's condition improved and she was discharged with the recommendation to continue the basic and symptomatic treatment.

Key words: Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, immunosuppression.

Резюме. Ранняя системная красная волчанка: начало с тромбоза.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой глобальную патологию, которая может поражать людей любого возраста, при этом средний возраст дебюта составляет от 15 до 44 лет. Соотношение женщин и мужчин составляет 13:1, тогда как у детей и пожилых людей оно составляет всего 2:1 [2, 5]. СКВ может поражать любой орган и характеризуется широким спектром клинических и иммунологических проявлений, являясь одним из состояний с самой высокой летальностью среди системных заболеваний [10]. В статье представлен клинический случай больной X, 19 лет, с подострой СКВ с поражением кожи, сосудов, слизистых оболочек, почек, мышц, системы кроветворения, иммунной системы и вторичным серонегативным антифосфолипидным синдромом. Диагноз устанавливался на основании клинико-иммунологических критериев SLICC, лабораторных исследований, ЭКГ, ЭкоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, доплерографии сосудов нижних конечностей и МРТ головного мозга. На фоне иммуносупрессивного, антикоагулянтного, антиагрегантного лечения состояние больной улучшилось, и она была выписана с рекомендацией продолжения базисного и симптоматического лечения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессия.

Introducere

LES reprezintă o patologie autoimună eterogenă, care se caracterizează prin depunerea complexelor imune în diferite țesuturi, precum pielea, sinovia, plămâni, rinichi și alte organe. Interacțiunea complexă a unor serii de mecanisme precum apoptoza celulară defectă, implicarea complementului, formarea complexelor imune și inflamația țesuturilor culminează cu un proces de alterare a toleranței imune asupra celulelor proprii [2, 5]. Din motive insuficient cunoscute, LES afectează mai frecvent femeile, persoanele cu descendență afro-americană, hispanică sau asiatică, prezentând simptome severe asociate cu un prognostic nefavorabil pe termen lung. Acest prognostic este influențat de mai mulți factori, printre care statutul socio-economic, nivelul educației și a sistemului medical. Toate acestea au fost demonstrate în studiul LUMINA, inițiat în 1994 în SUA, pe un lot de 636 de pacienți [6, 10]. Incidența LES pare să fi crescut în rândul populației generale în ultimele 4 decenii, afectând o jumătate de milion de oameni în Europa și un sfert de milion de oameni în SUA [11]. Totuși, în ultimii ani, indicii morbidității, cât și ai mortalității s-au îmbunătățit ca urmare a descoperirii mecanismelor patogenetice, criteriile de diagnostic precoce, factorilor de prognostic, precum și utilizarea tratamentului cu imunosupresive [3]. În 7,2-12% diagnosticați cu LES a fost raportat istoric de tromboză, mortalitatea cauzată de aceasta fiind de 26,6%. O metaanaliză recentă a demonstrat că prezența în ser al anticoagulantului lupic asociat cu LES, crește de 6 ori riscul de a dezvolta tromboză venoasă [9]. Se estimează că aproximativ 10-50% dintre persoanele cu LES pot prezenta simptome ale sindromului antifosfolipidic (SAFL), care se caracterizează prin tromboze venoase și arteriale, adesea multiple, asociate cu pierderi fetale recurente, trombocitopenie și prezența anticorpilor anticardiolipinici. Pacienții cu SAFL primar progresează rar spre LES. Într-un lot de 128 de pacienți urmăriți timp de 9 ani, doar 8% au dezvoltat LES [8]. La fel ca și în cazul LES, etiologia SAFL este destul de complexă și presupune implicarea unor serii de mecanisme patogenetice, în care rolul cheie îi revine complementului [7]. În 2019 Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană împotriva reumatismului (EULAR) au revizuit și aprobat criteriile clinice și imunologice de clasificare și diagnostic pentru LES. Astfel, în criteriile clinice sunt incluse manifestările constituționale, cutanate, musculoscheletale, renale, neuropsihiatrice, cardiovasculare, seroase, hematologice, gastrointestinale, mucoase, iar în criteriile imunologice prezența Ac ANA drept criteriu obligatoriu, AAFL, nivel scăzut al complementului și Ac specifici LES. Diagnosticul

se stabilește în prezența ≥ 4 dintre aceste criterii [1, 4]. Managementul pacienților cu LES este determinat în mare măsură de severitatea bolii și de funcția organului implicat. În acest scop sunt utilizate mai multe clase de medicamente, precum cele antiinflamatoare nesteroidiene, antimalarice, glucocorticosteroizi și imunosupresivele (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexat și micofenolat de mofetil) [4, 12]. În cazul SAFL, fie acesta primar sau secundar, tratamentul se bazează pe anticoagulante orale și/sau injectabile activitate vitamina K, antiagregante și hidroxiclороchina, cu o țintă a INR de 2-3. Datorită dovezilor convingătoare de implicare a complementului în manifestările vasculare, inhibarea funcției complementului pare a fi o strategie clinică destul de atractivă. Eculizumab și ravulizumab reprezintă o grupă de medicamente inhibitoare a complementului, care în baza unui studiu mic și au dovedit eficacitatea și siguranța, însă nu sunt aprobate la moment pentru tratamentul SAFL [8].

Materiale și metode: Evaluarea clinico-paraclinică a unui caz clinic cu lupus eritematos sistemic asociat cu sindrom antifosfolipidic secundar seronegativ anticipat de evenimente trombotice.

Acuze la internare: Pacienta în vârstă de 19 ani, studentă, internată pe data de 11.01.23 în IMSP Institutul de Cardiologie cu următoarele acuze: mialgii, artralgiile generalizate, parestезii în membrele superioare și inferioare, fotosensibilitate, fatigabilitate, astenie severă, xerostomie, scădere ponderală (-3 kg într-o lună), alopecie, iritabilitate, inapetență, diminuarea capacității de concentrare.

Anamneza bolii: Maladia a debutat în septembrie 2022 cu un episod de tromboză a vaselor în membrului inferior stâng confirmată prin USG Doppler a vaselor membrelor inferioare unde s-a confirmat ocluzie cu mase trombotice la nivelul venei femurale superficiale în treimea inferioară, venei poplitee și tibialis posterior în treimea superioară. A administrat tratament cu Sulodexid, Detralex, Aspirin, Rivaroxaban și ciorapi compresivi. Peste 2 luni la USG Doppler nu au fost identificate mase trombotice. În decembrie 2022, au apărut dificultăți de concentrare întreținute de repetate episoade de stres psiho-emoțional, s-a adresat la medicul neurolog s-a recomandat tratament cu Amitriptilină, MgB6. Peste două zile după administrarea tratamentului a apărut eritem facial, tremor difuz și accentuarea simptomelor neurologice preexistente. Peste 5 zile tratamentul a fost întrerupt din propria inițiativă, simptomele fiind interpretate ca reacție alergică. Tremorul a dispărut, iar eritemul facial persista. Pe data de 08.01.23 solicită serviciul de urgență 112, a fost spitalizată la INN „Diomid

Gherman”. La RMN cerebral s-au depistat multiple (12) focare punctiforme de restricție a difuziei cu distribuție corticală și subcorticală fronto-parietal bilateral S>D posibil micro AVC ischemice (Fig.1). Cu suspecție de patologie autoimună a fost solicitată consultația medicului reumatolog și luată decizia de a transfera pacienta la IMSP IC pentru diagnostic suplimentar și stabilirea tacticii ulterioare de tratament.

Date obiective: Starea generală gravă, conștiința clară, poziție pasivă Constituția normostenică, dezvoltare fizică normală (IMC 17,3 kg/m²), tegumentele pale, eritem facial cu cruste keratozice, livedo reticularis la nivelul membrelor inferioare. Sistemul ganglionar superficial nepalpabil. Auscultativ respirație veziculară pe întreaga arie pulmonară. FR 18 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, FCC 128 c/min, TA 100/70 mmHg. Xerostomie, abdomenul moale, indolor, participă în actul de respirație. Marginea inferioară a ficatului se palpează la 1 cm de la marginea rebordului costal. Splina fără particularități. Micțiunile

libere, indolore. Simptomul de tapotament Giordano-negativ bilateral. Ciclul menstrual neregulat, motiv pentru care a administrat (in anul 2021) tratament cu COC timp de 10 zile. Tratamentul a fost sistat din cauza intoleranței și reacțiilor adverse. Este conștientă, cooperantă și se orientează temporo-spațial. Pe traseul ECG tahicardie sinusală, cu FCC 127 c/min, AEC normală.

Cu diagnosticul prezumptiv de Lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic (SAFL) secundar pacienta a fost examinată paraclinic: Analizele de laborator a serului sanguin au pus în evidență anemie fierodificitară (Hb- 66 g/l, er-2,6*10¹²/L), Fe seric-2,66 U/L creșterea markerilor inflamației (VSH- 74 mm/oră, PCR- 20,9 mg/L) și anormalități imunologice (C3,C4 scăzut, anti ADN dc și ANA crescuți) (tab.1), creșterea transaminazelor (ALAT- 115 U/L, ASAT-215 U/L, a-amilaza -175,6 U/L) și scăderea albuminei serice (25,4 g/l). În urinogramă: leucociturie, proteinurie (0,21).

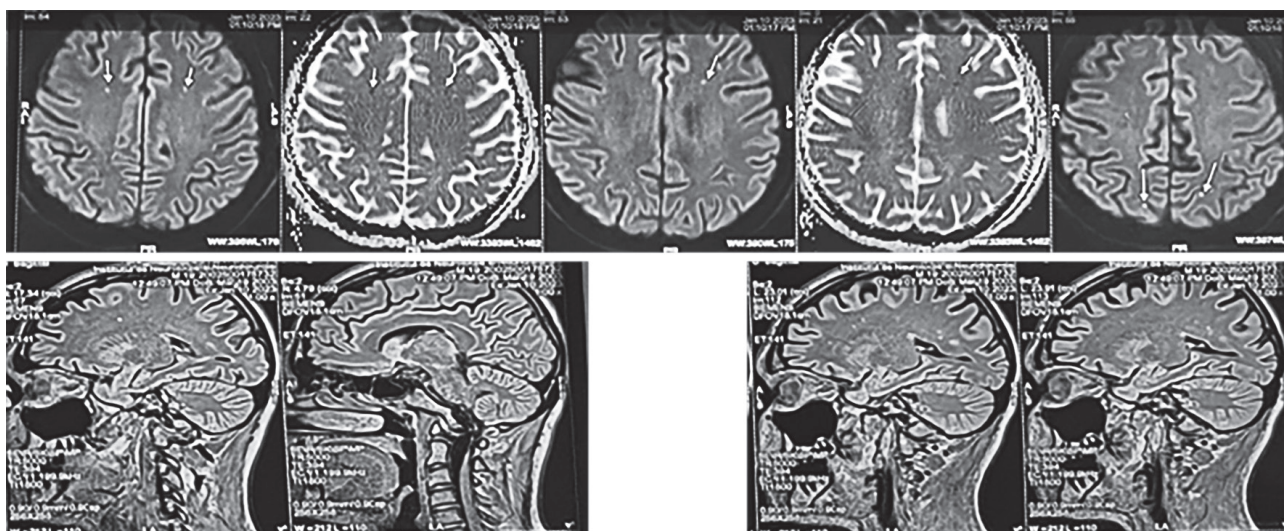


Figura 1. RMN cerebral

Tabelul 1

Rezultatele imunologice

Parametri	Rezultat	Interval de referință
Complement C3	0.309 g/L ↓	0.9-1.8
Complement C4	0.029 g/L ↓	0.1-0.4
Anticorpi anti Cardiolipinici AA CL IgG	5.70 U/ml	<10
Anticorpi anti Cardiolipinici AA CL IgM	5.10 U/ml	<7
Anticorpi anti β2Gp1A AAβ2Gp1A IgA/IgM/IgG	9.00 U/ml	<10
Anticoagulantul lupic AL	38.30	25-42
Anticorpi anti ADN dublu catenar Ac anti ADN d/c	584 ↑	> 15 pozitiv
ANA	1/3200 ↑	1/80

La **examenul ecografic** al organelor interne: ecogenitate crescută a parenchimului ficatului și pancreasului și deformarea moderată a SCB a ambilor rinichi. În porțiunile vizibile ale venei porta, venei lienale și venei cave inferioare nu au fost determinate semne de tromboză. **Ecocardiografia transtoracică** a evidențiat un cord funcțional normal, cu fracția de ejeție a ventriculului stâng de 66% și aparat valvular intact.

Radiografia cutiei toracice relevă un desen pulmonar obișnuit, fără opacități vizibile. Hili pulmonari cu structură păstrată. Diafragma și sinusurile diafragmale se vizualizează clar. Cordul de dimensiuni normale.

În baza criteriilor de diagnostic al Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană împotriva reumatismului (EULAR) a fost stabilit **diagnosticul clinic**: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă (SLEDAI-18 p.) cu manifestări constituționale (febră, pierdere ponderală), afectarea tegumentelor (eritem facial cu cruste cheroatozice, alopecie), vaselor (livedo reticularis), mucoaselor (enantem), rinichilor (sdr. nefrotic), mușchilor (mialgie, astenie musculară) sistemului hematopoietic (anemie, leucopenie, limfopenie), imunologic (ANA, anti ADN d/c, hipocomplementemie). Indicele de lezare -1p (tromboză venoasă). Sindrom antifosfolipidic secundar seronegativ manifestat prin tromboze arteriale (focare ischemice cerebrale), și tromboze venoase (tromboza venei safena, poplitee și tibialis posterior în treimea superioară). Hepatită autoimună cu activitate moderată.

A fost inițiată terapia de prima intenție în LES cu glucocorticoizii: Metilprednisolon 250 mg i/v puls terapie nr. 5, asociat cu terapie orală cu Metilprednisolon 40 mg/zi, Ciclofosfamida 200 mg i/v, Hidroxiclorochină 200 mg/zi, Aspirină 75 mg și Enoxiparină 0.4 UI s/c. Tratamentul simptomatic a inclus Sorbifer 320/60 mg și Acid Ursodeoxicolic 250 mg. Pe fondal de tratament, starea generală a pacientei s-a ameliorat semnificativ, cu diminuarea fatigabilității dispareția mialgiei, artralgiei, scăderea în intensitate a eritemului facial. Pacienta a fost externată la domiciliu cu recomandări de a continua tratamentul de fond și simptomatic cu evaluarea periodică a hemoleucogramei, urogramei și examenului biochimic al sângelui.

Concluzii și discuții

Raționamentul prezentării acestui caz clinic pune spre discuție unele obiective de bază: stabilirea consecutivității apariției acestor două patologii (LES și SAFL), confirmarea diagnosticului precoce, abordarea terapeutică în faza acută a bolii și managementul prevenției secundare a evenimentelor trombotice.

În ultimii ani, perioada medie necesară pentru diagnosticul LES a diminuat semnificativ de la 59 de luni (până în anul 1980) la 28 de luni între anii 1980-1989 și la 20 de luni între anii 1990-2010. În cazul pacientei, diagnosticul a fost stabilit după 4 luni de la debutul simptomatologiei, ceea ce a permis inițierea precoce a tratamentului de fond, cu reducerea marcată a simptomatologiei și prevenirea dezvoltării complicațiilor severe în timp. În acest articol am prezentat cazul clinic al unei paciente de 19 ani, expusă în ultimul an stresului psihoemoțional, administrarea de anticoncepționale, care în asociere cu factorii imuni și hormonală a determinat manifestarea clinică a două patologii autoimune severe precum LES în asociere cu sindromul antifosfolipidic.

Conform ultimelor recomandări în managementul SAFL seronegativ, pacienților cu tromboembolism arterial sau venos în anamneză, li se recomandă utilizarea heparinelor nefracționate sau cu masă moleculară mică (HBPM) în faza acută a bolii, urmată de tratament pe termen lung cu warfarină, sub monitorizarea INR la valoarea țintă de 2-3. În cazul în care obiectivul terapeutic nu este atins, se recomandă asocierea statinelor, aspirinei (75-100 mg/zi) și hidroxiclorochinei. Strategia de bază în evaluarea necesității continuării tratamentului antitrombotic este reprezentată de pozitivarea anticorpilor incluși în extra-criterii Anti fosfatidilserină/protrombină, Ac direcționați împotriva complexului vimentină/cardiolipină, titrul acestora, precum și evaluarea riscului cardiovascular. În urma tratamentului administrat, conform protocolului clinic național și recomandărilor EULAR, starea generală a pacientei s-a ameliorat semnificativ și a fost externată cu o serie de recomandări, care au drept scop atât profilaxia evenimentelor trombotice ulterioare cât și menținerea LES în faza de remisiune clinică.

Bibliografie

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1151-1159.
2. Ben-Menachem, Erez MBCHB, MBA, FANZCA*. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Anesthesiologists. *Anesthesia & Analgesia* 111(3):p 665-676, September 2010. | DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181e8138e
3. Cervera, Ricard; Khamashta, Munther A.; Font, Josep; Sebastiani, Gian Domenico; Gil, Antonio; Lavilla, Paz; Mejía, Juan Carlos; Aydintug, A. Olcay; Chwalinska-Sadowska, Hanna; de Ramón, Enrique; Fernández-Nebro, Antonio; Galeazzi, Mauro; Valen, Merete; Mathieu, Alessandro; Houssiau, Frédéric; Caro, Natividad; Alba, Paula; Ramos-Casals, Manuel; Ingelmo, Miguel; Hughes,

- Graham R.V. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 82(5):p 299-308, September 2003. | DOI: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55
4. Mazur M., Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., et al. Lupus eritematos sistemic la adult. PCN-318. Chișinău, 2020. P. 12-19.
5. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
6. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
7. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021 Mar;19(3):607-616. doi: 10.1111/jth.15082. Epub 2021 Feb 10. PMID: 32881236; PMCID: PMC8080439.
8. Jose A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera, Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome, *Journal of Autoimmunity*, Volumes 48–49, 2014, Pages 20-25, ISSN 0896-8411
9. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Dec;29(12):2531-6. PMID: 12465147.
10. Demas KL, Costenbader KH. Disparities in lupus care and outcomes. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Mar;21(2):102-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328323daad. PMID: 19339919; PMCID: PMC2774141.
11. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367. Epub 2007 May 15. PMID: 17504841.
12. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359. PMID: 22129255.

VARIA

CZU: 616.61-006-082/-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.26>

MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI MULTIMODAL AL CANCERULUI RENAL

Andrian GHERVAS – doctorand,

Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, România.

e-mail: andrianghervas@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Cancerul renal e o tumoare frecventă a sistemului urinar și ocupă circa 3% în structura morbidității oncologice la adulți. Are o morbiditate semnificativă mondială – circa 200 mii și o mortalitate de circa 100 mii anual. Aceste tendințe sunt caracteristice și pentru țările europene și românești.

Scopul lucrării – realizarea unei analize a managementului de tratament inclusiv multimodal al cancerului renal.

Material și metode. Pentru evidențierea metodelor tratamentului multimodal al cancerului renal, au fost analizate surse bibliografice și cazuri clinice din literatura de specialitate cu aria europeană și euroasiatică, America de Nord, România, Republica Moldova și 256 fișe ale bolnavilor cu cancer renal supuși tratamentelor oncologice specializate.

Concluzii. Tratamentul multimodal al cancerului renal include – metoda chirurgicală, metoda oncologică – chimioterapie, radioterapie, tratamentul biologic și genomic – personalizat în perspectivă.

Cuvinte cheie: cancer renal, management, tratament multimodal.

Summary. Management of multimodal treatment of kidney cancer.

Introduction. Renal cancer is a frequent tumor of the urinary system and occupies about 3% of the structure of oncological morbidity in adults. It has a significant worldwide morbidity - of about 200 thousand and a mortality of about 100 thousand annually. These trends are also characteristic of European and Romanian countries.

The aim of the paper – is to carry out an analysis of the treatment management, including multimodality, of kidney cancer.

Material and methods. To highlight the methods of multimodal treatment of kidney cancer. Bibliographic sources and clinical cases from the European and Eurasian literature, North America, Romania, the Republic of Moldova, and 256 records of kidney cancer patients undergoing specialized oncological treatments were analyzed.

Conclusions. The multimodal treatment of renal cancer includes – surgical method, oncological method – chemotherapy, radiotherapy, biological and genomic treatment – personalized in perspective.

Key words: renal cancer, management, multimodal treatment.

Резюме. Ведение мультимодального лечения рака почки

Введение. Рак почки является частой опухолью мочевыделительной системы и занимает около 3% в структуре онкологической заболеваемости взрослых. Имеет значительную общемировую заболеваемость — около 200 тысяч и смертность около 100 тысяч ежегодно. Эти тенденции также характерны для европейских и румынских стран.

Цель статьи – провести анализ тактики лечения, в том числе комплексного, рака почки.

Материал и методы. Осветить методы комплексного лечения рака почки. Проанализированы библиографические источники и клинические случаи из литературы Европы и Евразии, Северной Америки, Румынии, Республики Молдова и 256 историй болезни больных раком почки, проходящих специализированное онкологическое лечение.

Выводы. Мультимодальное лечение рака почки включает в себя – хирургический метод, онкологический метод – химиотерапию, лучевую терапию, биологическое и геномное лечение – персонализированные в перспективе.

Ключевые слова: рак почки, лечение, комплексное лечение.

Introducere

Cancerul renal e o tumoare frecventă a sistemului urinar și ocupă circa 3% în structura morbidității oncologice la adulți. Are o morbiditate semnificativă mondială – circa 200 mii și o mortalitate de circa 100 mii anual. Aceste tendințe sunt caracteristice și pentru țările europene și românești.

Tratamentul oncologic cuprinde 3 piloni principali ai tratemenului cancerului renal – chirurgie, chimioterapie și radioterapie. În managementul tratamentului multimodal sunt cuprinse și alte metode – terapia biologică, imunoterapia și hormonoterapia. Semnificativ, bazat pe logică clinică se subliniază stabilirea scopului în dependență de stadiul TNM, forma morfologică a cancerului, forma imunohistochimică, dar și a particularităților biologice tumorale și a scopului curativ, paleativ sau simptomatic și evidențierea primei metode de terapie (chimioterapie, radioterapie sau chirurgia), ce trebuie determinat de Consiliul specializat oncologic a trei specialiști – chirurg, chimioterapeut și radioterapeut.

Scopul lucrării – realizarea unei analize a managementului clinic al tratamentului multimodal, al metodelor de tratament folosite actualmente și a celor de perspectivă de tratament al cancerului renal.

Material și metode

Au fost analizate surse bibliografice, algoritmi, rapoarte ale diferitor clinici specializate din lume în ce privește tratamentul multimodal al cancerului renal. Am efectuat un studiu retrospectiv, material – documentația medicală – fișe de observație și protocoalele de tratament a 256 bolnavi (100%) cu diagnosticul de cancer renal în stadiile T_{1-4} , tratați în clinici specializate din România și Republica Moldova pe perioada unui an.

Rezultate

În rezultatul analizei, am stabilit, că din cei 256 (100%) bolnavi cu cancer renal, la 212 (82,8%) s-a efectuat tratament chirurgical – nefrectomie, stadiu $T_1 N_0 M_0$, la 38 (14,8%) s-a efectuat nefrectomie parțială, stadiu $T_{1b} N_0 M_0$, diametrul tumorii $4 \geq 7$ cm, inclusiv la 16 bolnavi cu fonul somato-funcțional deteriorat, cu riscuri crescute stadiu IV, $T_4 N_{1-2} M_{1-2}$ nu s-au putut efectua operații lărgite. La 4 (1,6%) li s-a efectuat nefrostomia, la 2 (0,8%) tratament simptomatic.

Majoritatea specialiștilor consideră că pentru determinarea adecvată a tratamentului cancerului renal, e necesar de analizat caracteristicile particulare ale bolnavului, a tumorii, stadiul TNM, gradul de invazie local-regională, inclusiv vasculonervoasă și gnaglionară, și evident tipul histopatologic, nivelul de agresivitate al tumorii.

Chirurgia oncologică – cea mai veche, dar și cea de elecție în tratamentul cancerului renal, subliniată de majoritatea autorilor, care subliniază scopul tratamentului chirurgical – preventiv, de diagnostic sau terapeutic. Cel preventiv – extirparea precancerelor, tumorilor benigne, dar și a celor limitrofe (border-line), cel profilactic – a hiperplaziilor, iar cel diagnostic – biopsiile incizională sau excizională, de extirpație pe lângă tratamentele de elecție – chirurgical, radio/chimioterapeutic. Unii autori subliniază rolul și locul ablației prin radiofrecvență (RFA) în tratamentul multimodal al cancerului urogenital și renal și al altor cancere.

Rolul terapeutic al metodei chirurgicale poate fi – curativ, paleativ, citoreductiv, de transplant, urgent – hemoragie, citostomie, renostomie, reconstructivă, dar poate fi și curativă – nefrectomie, și/sau cu limfodectomie. Unii autori determină aici și hormonosupresia chirurgicală, după dovezi imunohistochimice.

Chimioterapia, componenta farmacologică a tratamentului cancerului renal poate fi adjuvantă sau neadjuvantă, poate fi administrată extern sau intern, poate fi preoperatorie sau postoperatorie.

Radioterapia poate fi preoperatorie, postoperatorie și chimioterapia neadjuvantă. În ultimul timp savanții, în contextul tratamentului multimodal al cancerului renal vorbesc de terapia biologică, ea constă în utilizarea unor produși biologici, care acționează direct la nivelul celulei tumorale. Se folosesc substanțe cu scop antiproliferativ, interferoni, IFNa, speciali în cancerul renal.

Alți autori vorbesc de terapia genică ca component al terapiei biologice aflată în plină desfășurare, ca tratament genomic, specializat, personalizat.

Autorii specifică, că modificările genetice ce stau la baza transformărilor maligne au permis dezvoltarea strategiilor de tratament biologic în oncologie și în special în cancerul renal, da, terapia genică este la început de cale, are un areal larg de cercetare, cu date concludente în experimente, și care în curând vor fi transpuse în clinica oncologică.

Cercetătorii vorbesc de gena P53, numita jandarumul genomului, care este indusă de diverși factori și agenți genotoxici, stresul oxidativ, hipoxie sau/și activarea oncogenelor. Se specifică că proteina P53 activează genele implicate în blocarea ciclului celular, reparația ADN sau în apoptoză și totodată declanșează apoptoza. Anume apoptoza indusă de chimioterapie este dependentă de prezența proteinei P53 normale.

E semnificativ, că în Trialurile clinice în desfășurare conform Journal of Gene Medicine, Webedition, cancerul renal nu se regăsește ce denotă necesitatea cercetărilor în această direcție specifică.

În tabelul 1 sunt prezentate metodele de tratament multimodal administrate în cancerul renal (tabelul 1)

Tabelul 1

Managementul tratamentului multimodal al cancerului renal

	Instituție specializată în tratamentul cancerului ↓
➤	Confirmarea clinică (consiliu a trei specialiști), histopatologic, imunohistochimică a cancerului renal
➤	Determinarea caracteristicilor particulare a bolnavului cu cancer renal și a tumorii, stadiul TNM gradul de invazie locoregională, tipul histologic și imunohistochimic, agresivitatea tumorii
➤	Determinarea scopului de tratament (curativ, paleativ, simptomatic)
➤	Evidențierea primei metode de tratament în consiliul specialiștilor – chirurg, chimioterapeut, radioterapeut
➤	Tratamentul cancerului renal: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Chirurgical – nefrectomie totală, nefrectomie parțială, nefrostomie (renostomie, citoreducție, reconstrucție) ✓ Chimioterapeutic – preoperatorie, postoperatorie, adjuvantă, neadjuvantă, monochimioterapie, polichimioterapie ✓ Radioterapie – preoperatorie, postoperatorie ✓ Chimioradioterapie neadjuvantă ✓ Hormonoterapie ✓ Imunoterapie ✓ Terapie biologică ✓ Terapie genomică (în perspectivă)

Concluzii

1. Cancerul este o tumoare a sistemului urinar, cu o morbiditate și mortalitate în creștere, fiind o problemă socială, medicală și oncologică actuală.

2. Tratamentul depinde de mulți factori – stadiul TNM, forma de creștere, invazia locoregională, forma histologică și imunohistochimică, de particularitățile biologice ale tumorii, de vârsta bolnavului, fonul somato-funcțional, de riscurile de tratament oncologic.

3. Managementul clinic de tratament include mai multe metode – chirurgical, chimioterapeutic, radioterapeutic, hormonoterapia, imunoterapia, biologic, genomic.

4. Tratamentul chirurgical rămâne actualmente tratamentul de bază în 82,8% cazuri.

5. Actualmente este în plină desfășurare cercetările în domeniul tratamentului biologic- terapie genică, ce va asigura tratamentul personalizat al cancerului renal în perspectivă.

Bibliografie

1. Sinescu I, Gluk G., Hîrza M., (2006, București) Urologie Oncologică, p. 7-72.

2. Birkhauser; Kroeger, Pantuck (2013). "Etiology of Renal Cell Carcinoma: Incidence, Demographics, and Environmental Factors". Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 3–22. ISBN 978-1-62703-061-8.

3. Cohen, Herbert T.; McGovern, Francis J. (8 December 2005). "Renal-Cell Carcinoma". New England Journal of Medicine 353 (23): 2477–2490. 10.1056/NEJMr-043172.PMID 16339096.

4. Häggström, Christel; Rapp, Kilian; Stocks, Tanja; Manjer, Jonas; Bjørge, Tone; Ulmer, Hanno; Engeland, Anders; Almqvist, Martin et al. (2013). "Metabolic Factors Associated with Risk of Renal Cell Carcinoma". In Miller, Todd W. PLoS ONE 8 (2):

5. Kim, Hyung L.; Beldegrun, Arie S.; Freitas, Daniele G.; Bui, Matthew H.T.; Han, Ken-Ryu; Dorey, Frederick J.; Figlin, Robert A. (1 November 2003). "Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis". The Journal of Urology 170 (5): 1742–1746.

6. Lane (2013). "Prognostic Factors for Localised Renal Cell Carcinoma". Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 83–102. ISBN 978-1-62703-061-8.

7. Ljungberg, Börje; Campbell, Steven C.; Cho, Han Yong; Jacqmin, Didier; Lee, Jung Eun; Weikert, Steffen; Kiemeny, Lambertus A. (2011). "The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma". European Urology 60(4): 615–21.

8. Metz; Davis (2013). "Palliative and Supportive Care for Renal Cancer". Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 339–348. ISBN 978-1-62703-061-8.

9. Motzer, Robert J.; Bander, Neil H.; Nanus, David M. (19 September 1996). "Renal-Cell Carcinoma". New England Journal of Medicine 335 (12): 865–875.

10. Mulders PF, Brouwers AH, Hulsbergen-van der Kaa CA, van Lin EN, Osanto S, de Mulder PH (February 2008). “[Guideline ‘Renal cell carcinoma’]”. *Ned Tijdschr Geneesk* (in Dutch; Flemish) 152(7): 376–80.
11. Ramana, Jayashree (2012). “RCDB: Renal Cancer Gene Database”. *BMC Research Notes* 5 (1).
12. Rini BI, Rathmell WK, Godley P (May 2008). “Renal cell carcinoma”. *Curr Opin Oncol* 20 (3): 300–6.
13. Singer, Eric A.; Gupta, Gopal N.; Marchalik, Daniel; Srinivasan, Ramaprasad (2013). “Evolving therapeutic targets in renal cell carcinoma”. *Current Opinion in Oncology*: 1.
14. Pocket Guidelines (2009 edition), European Association of Urology, p. 46-58.
15. Andrei Anghel, Ioan Ovidiu Sirbu, Catalin Marian, Liviu Tamas, Marilena Motoc. *Introducere in terapia genica* (2002) 123 pag. Editura Mirton, Timisoara, ISBN 973–585–839-8.
16. Nomura T, Yasuda K, Yamada T, Okamoto S, Mahato RI, Watanabe Y, Takakura Y, Hashida M. Gene expression and antitumor effects following direct interferon (IFN)-gamma gene transfer with naked plasmid DNA and DC-chol liposome complexes in mice. *Gene Ther.* 1999 Jan;6(1):121-9. doi: 10.1038/sj.gt.3300792

CZU: [616.211+616.321]-006.6

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.27>

PARTICULARITĂȚI ALE CARCINOAMELOR RINOFARINGIENE

Natalia TABAC – doctorand

Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, România.

e-mail: natalia.tabac@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Carcinoamele rinofaringiene au atât particularități clinice de diagnostic, de tratament, cât și epidemiologice, morfologice etc. Tumorile se dezvoltă din epitelul erimatos, care sub influența diferiților factori se malignizează. Carcinomul rinofaringian are o frecvență relativ rară – 4% din patologia oncologică a organelor ORL și 1,0% din totalul tumorilor maligne. Preponderent se atestă cancerul de tip adenocarcinom – 85%, tumori limfoide – 9%, sarcoame – cca 2% și altele.

Scopul lucrării – Evidențierea particularităților clinice, de diagnostic și de tratament ale cancerelor rinofaringiene.

Material și metode. Analiza surselor bibliografice tematice naționale și internaționale de specialitate și a fișelor de observație a bolnavilor cu cancer rinofaringian supuși tratamentelor specializate oncologice în instituții specializate timp de 5 ani.

Concluzii. Carcinoamele rinofaringiene au particularități clinice, de diagnostic și de tratament. Importantă este evaluarea preclinică, confirmarea diagnosticului și determinarea primei metode de tratament – radioterapie, chimioterapie sau chirurgie.

Cuvinte cheie: cancer rinofaringian, factori de risc, particularități clinice, diagnostic și tratament.

Summary. Characteristics of nasopharyngeal carcinomas.

Introduction. Nasopharyngeal carcinomas have both clinical diagnostic and treatment peculiarities, as well as epidemiological, morphological, etc. Tumors develop from the erythematous epithelium, which, under the influence of various factors, becomes malignant. Nasopharyngeal carcinoma has a relatively rare frequency – 4% of oncological pathology of ENT organs and 1,0% of all malignant tumors. Predominantly, adenocarcinoma cancer is attested - 85%, lymphoid tumors - 9%, sarcomas - about 2%, and others.

The purpose of the paper – Highlighting the clinical, diagnostic, and treatment peculiarities of nasopharyngeal cancers.

Material and methods. Analysis of national and international specialized thematic bibliographic sources and observation sheets of patients with nasopharyngeal cancer undergoing specialized oncological treatments in specialized institutions for 5 years.

Conclusions. Nasopharyngeal carcinomas have clinical, diagnostic, and treatment peculiarities. Important is the preclinical evaluation, confirmation of the diagnosis, and determination of the first method of treatment – radiotherapy, chemotherapy, or surgery.

Key words: nasopharyngeal cancer, risk factors, clinical features, diagnosis and treatment.

Резюме: Характеристики носоглоточных карцином.

Введение. Рак носоглотки имеет как клинические особенности диагностики и лечения, так и эпидемиологические, морфологические и др. Опухоли развиваются из эритематозного эпителия, который под влиянием различных факторов озлокачивается. Рак носоглотки имеет относительно редкую частоту – 4% онкологической патологии ЛОР-органов и 1,0% всех злокачественных опухолей. Преимущественно выявляют рак аденокарциномы - 85%, лимфоидные опухоли - 9%, саркомы - около 2% и др.

Цель статьи – освещение клинических, диагностических и лечебных особенностей рака носоглотки.

Материал и методы. Анализ отечественных и зарубежных специализированных тематических библиографических источников и карт наблюдения больных раком носоглотки, проходящих специализированное онкологическое лечение в специализированных учреждениях за 5 лет.

Выводы. Карциномы носоглотки имеют клинические, диагностические и лечебные особенности. Важна доклиническая оценка, подтверждение диагноза и определение первого метода лечения – лучевая терапия, химиотерапия или хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: рак носоглотки, факторы риска, клиника, диагностика и лечение.

Introducere

Rinofaringele este zona din spatele foselor nazale și din partea dorsală a orofaringelui. Este o zonă greu de vizualizat și de supus examinărilor. Epiteliul pavimentos sub influența diferitor factori este supus proliferărilor ce induce ulterior mutații și canceromatoză. Printre factorii ce pot induce cancerul faringelui sunt: alimentele conservate în sare, tehnologia de preparare a alimentelor cu diferiți coloranți și aditivi, fumatul, alcoolul, virusul Epstein-Baar, virusul HPV și altele. S-a constatat, că cancerul rinofaringian se întâlnește mai frecvent la bărbați, în regiunile Asiei, Africii de Nord, Alasca, la vârsta de 30-50 ani, aptă de muncă, ce subliniază importanța socio-medicală, dar și socio-economică a cancerului rinofaringelui. Diagnosticul se stabilește și se confirmă în instituția specializată oncologică de către specialiști și după efectuarea biopsiei și examenului morfologic.

Scopul lucrării: Evidențierea particularităților clinice, de diagnostic și de tratament ale cancerelor rinofaringiene.

Material și metode

Au fost analizate surse bibliografice a diferitor clinici specializate pentru evidențierea particularităților cancerului rinofaringian. Am efectuat studiul retrospectiv, fișele de observație a 328 bolnavi cu can-

cer rinofaringian din clinici specializate din România și Republica Moldova pe parcursul a 5 ani.

Rezultate și discuții

Datele statistice din Republica Moldova afirmă că incidența prin cancerul cavității bucale/faringe este de cca. 12,8-12,4‰. În structura morbidității oncologice la copii în Republica Moldova cancerul laringelui constituie cca. 3%. Semnificativ e faptul, că cancerul faringelui, factorii de risc a cancerului rinofaringian la copii nu au putut fi determinați, fiind, deductiv apreciați ca factori de risc din partea mameilor. Acest proces necesită studii speciale.

Particularitățile clinice au fost studiate la 328 bolnavi cu cancer rinofaringian: dureri de cap – 238 (72,6%), congestie nazală – 116 (35,4%), dureri în gât – 250 (76,2%), otite – 78 (23,9%), pierderea auzului total – 26 (7,9%), pierderea auzului la o ureche – 14(4,3%).

În tabelul 1 se prezintă repartizarea bolnavilor cu cancer rinofaringian după stadiul TNM. Cercetarea a demonstrat, că depistarea cancerului rinofaringian în stadiul I nu au fost atestați, în stadiul II $T_2N_0M_0$ – 5 (1,5%), stadiul III – 112 (34,2%), stadiul IVa – 56 (17,0%), stadiul IVb – 78 (23,8%), stadiul IVc – 77 (23,5%). Aceasta denotă, că depistarea precoce trebuie să fie analizată și să se efectueze endoscopia și biopsia. Ponderea depistării tardive e de 64,3%.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după studiul TNM, cancer al rinofaringelui

Stadiul TNM	Bolnavi cu cancer rinofaringian			
	c.a.		%	
Stadiul 0 $T_{is}N_0M_0$				
Stadiul I $T_1N_0M_0$				
Stadiul II $T_1N_0M_0$	5		1,5	
Stadiul III $T_{1-2}N_1M_0$	112		34,2	
Stadiul IVa $T_{1-3}N_2M_0$ $T_4N_0M_0$	56	39	17,0	69,6
		17		30,4
Stadiul IVb $T_1N_3M_0$ $T_2N_3M_0$ $T_3N_3M_0$ $T_4N_3M_0$ $T_4N_0M_0$ $T_4N_1M_0$ $T_4N_{2M}0$	78		23,8	
		36		46,1
		12		15,4
		16		20,5
		6		7,7
		4		5,2
		3		3,8
		1		1,3
Stadiul IVc $T_1N_0M_1$ $T_2N_2M_1$	77		23,5	
		47		61,0
		30		39,0
Total	328		100	

Diagnosticul a fost stabilit la examenul clinic, endoscopie nazală și confirmat histopatologic prin biopsie. La 129 (39,3%) pacienți a fost efectuată endoscopia nazală, TC și IRM la 328 (100%). La toți bolnavii histopatologic a fost confirmat adenocarcinom 328 (100%).

Tratamentul specializat s-a realizat: radioterapie – 107 (32,6%), chimioterapie – 122 (37,2%), chimioterapie + radioterapie neadjuvantă la 21 (6,4%), tratament chirurgical asociat cu alte metode la 78 (23,8%).

Concluzii

1. Cancerul rinofaringian are o incidență diferită în diferite țări – Franța 0,1‰, țările mediteranene - 5‰, iar în China și țările asiatice până la 30‰. În țările românești – 4-5‰. În cifre absolute – cca. 240-250 bolnavi confirmați histopatologic, având o tendință de creștere anuală.

2. Diagnosticul cancerului rinofaringian se bazează pe anamneză, examinare clinică, examen en-

dosopic, rinoscopie posterioară, examen radio-imagistic, endoscopie-biopsie.

3. Tratamentul se efectuează după: a) stabilirea stadiului TNM, a răspândirii loco-regionale a procesului tumoral (endoscopie, radiografie cutiei toracice, tomografie computerizată (TC), rezonanță magnetică nucleară (RMN), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), ultrasonografie (USG)), a formei histopatologice și imunohistochemice a tumorii; b) determinarea în comisie a 3 specialiști (radioterapeut, chimioterapeut, chirurg) și prioritatea tratamentului – radioterapie, chimioterapie, chimio-radioterapie neadjuvantă sau chirurgie.

4. Pentru tratament chirurgical se apreciază operabilitatea funcțională și se determină starea somato-funcțională a bolnavului și măsurile necesare pentru minimalizarea riscurilor de operație și ATI.

5. Monitorizarea bolnavilor cu cancer rinofaringian după tratament radical se efectuează la 2 luni și la 4 luni.

CZU: 613.288+577.125+616-056.52-084
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.28>

THE SIGNIFICANCE OF THE QUALITY OF CONSUMED FATS AND HYPOTHERMAL STIMULATION IN ANTI-INFLAMMATORY MECHANISMS AND IN THE PREVENTION OF OBESITY

Vasile FEDAȘ – Postdoctoral fellowship,

Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract.

An overview analysis highlighting the possibilities of solving the problem of preventing the formation of an obese and diabetogenic environment, preventing inflammatory processes in adipose tissue, imbalance in the mechanisms of neuroendocrine interactions of relationships based on an integrated approach, characterized by a harmonious combination of individualized correction of the applied diet with hypothermic stimulation.

Key words: lipid metabolism, polyunsaturated fatty acids; hypothermic stimulation; inflammation; brown adipose tissue.

Rezumat: Semnificația calității grăsimilor consumate și a stimulării hipotermale în mecanismele antiinflamatorii și în prevenirea obezității.

Articolul prezintă o analiză de ansamblu evidențiind posibilitățile de rezolvare a problemei de prevenire a formării unui mediu obezo- și diabetogen, prevenirea proceselor inflamatorii în țesutul adipos, dezechilibru în mecanismele interacțiunilor neuroendocrine ale relațiilor bazate pe o abordare integrată, caracterizată printr-o combinație armonioasă a corectarea individualizată a dietei aplicate cu stimulare hipotermică.

Cuvinte cheie: metabolism lipidic, acizi grași polinesaturați, stimulare hipotermică, inflamație, țesut adipos brun.

Introduction

The unambiguity of the statement that consumed fats is a promoter of obesity is questioned. The problem of revealing the fundamental mechanisms underlying the etiology of obesity requires further solution [18]. Currently, the term “obesogenic environment” is increasingly used, which means the availability of high-calorie food and an increased amount of its consumption due to technologically enhanced hedonic properties, social conditions characterized by sedentary lifestyle and psycho-emotional stress development, etc. [28]. Experts argue that technological innovations in the processing of raw materials and the production of food products contribute to the formation of a dehumidified environment and way of life. Lifestyle changes remain the cornerstone, both in primary and secondary prevention, as well as in the correction of lipid and lipoprotein metabolic disorders, and the treatment of obesity. Lifestyle changes recommended for people with high cholesterol level include diet characterized by low content of saturated and trans fatty acids, functional foods rich in biologically active substances such as fiber, antioxidants, plant sterols and stanols in combination with regular exercise, and maintenance of healthy body mass index. Modernization of technologies used in the food industry and an increase in the level of income of the

population in economically developed countries have made a number of food products readily available without any significant seasonal fluctuations [6]. It is known that the usual approach in the prevention of obesity is, first of all, to limit the consumption of foods with a high lipid and carbohydrate index. However, some weight loss is often achieved only in the short term, while there is little evidence that such losses persist in the long term [50]. Of all the food groups, it has been shown that meat consumed in large quantities, especially, promotes weight gain due to its high energy density and/or increased fat content [2, 16, 41, 43, 54]. It is obvious that the amount of food eaten has a significant effect on the initiation and maintenance of the development of obesity [20]. The constant consumption of a large amount of meat and meat products determines the formation of a positive nitrogen balance on the background of insufficient, but excessive satisfaction of the body's need for the supply of proteins, fats and carbohydrates, exerting an obesogenic effect on the body [61]. The lipids circulating in the bloodstream are highly dynamic interactive biological molecules that make up the majority of cellular components as well as signaling molecules. Circulating lipids and fatty acids of various compositions act as key regulators in the anabolic and catabolic pathways and are influenced by dietary [9, 17, 22, 36], pharmacological [25], hormonal [57] and

environmental triggers [26]. Using modern analytical approaches in the quantitative assessment of complex lipid structures, several plasma lipid metabolites have been identified. These metabolites can serve as diagnostic indicators, both in the early and late stages of the metabolic syndrome. Improvement of methods for determining the fatty acid composition of complex lipid compounds in various tissues and biofluids has great potential in fundamental studies of the mechanistic interaction of metabolic phenotype. For example, an increase in the total concentration of free fatty acids in plasma and, in particular, palmitic acid [30], appears to be associated with metabolic syndrome due to the induction of lipotoxicity in peripheral tissues, including skeletal muscles, liver, and pancreas [29]. Epidemiological studies have shown that impaired glucose tolerance, as well as type 2 diabetes, are associated with increased plasma cholesterol, palmitate and palmitoleate concentrations [42]. A positive relationship was found between changes in the concentration of phospholipid of stearic acid in plasma and the manifestation of the incidence of diabetes mellitus [21, 56]. Obviously, lipid metabolism is reflected in fluctuations in the concentration of lipids circulating in the bloodstream, which makes it possible to describe the metabolic phenotype [48].

It is important that lipids are involved in the formation and implementation of various intercellular signaling molecular mechanisms of anti-inflammatory action. Eicosanoids, fatty acids, sphingolipids, and phosphoinositides mediate the regulation of critical cellular processes, including cell metabolism, proliferation, and apoptosis. Fatty acids affect inflammatory processes both through their interactions with extracellular receptors and through intracellular signaling mediators. It is important that obesity is at the intersection of the mechanisms of development of inflammatory processes and metabolic disorders that cause aberration of the immune defense, an increased risk of type 2 diabetes, atherosclerosis, liver obesity and pneumonia, to name just a few of the dire consequences. An increase in the percentage of deaths and morbidity in inflammation induced by the pathogenesis of obesity has led to an increased interest of researchers in the study of various lipid-mediated neuroendocrine molecular mechanisms. It is obvious that in situations where the absorption of energy exceeds its consumption, a violation of cellular functions occurs, an insufficiency of the mechanisms of appetite regulation (appetate) is formed, and the likelihood of developing pathogenetic transformations increases [19]. Obesity is characterized by an imbalance in the

metabolic carbohydrate, insulin-dependent, and lipid pathways, which contributes to meta-inflammation affecting key tissues and organs and negatively affecting the maintenance of homeostasis. Obesity in combination with metabolic syndrome, inducing inflammation, contributes to the pathogenesis of cardiovascular diseases, asthma, Alzheimer's disease and carcinogenesis, in special, due to excessive and prolonged inflammatory reactions [35, 45]. At the same time, special attention of researchers is paid to omega-6 and omega-3 fatty acids, which are known to regulate the action of inflammatory mediators in hepatocytes and adipocytes through the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. They also have a strong effect on the production of eicosanoids [35]. The inflammatory cyclooxygenase pathway, which originates from arachidonic acid, is a critical stage in the development of inflammatory reactions. As is known, cyclooxygenases catalyze the conversion of arachidonic acid to prostaglandin H₂ (PGH₂, the precursor of other prostaglandins, prostacyclin and thromboxane A₂). New oxygenated products of omega-3 metabolism, namely resolvins and protectins, act as endogenous mediators, exhibiting potent anti-inflammatory and immunoregulatory effects. Short-term and long-term inflammatory stimulation along the cyclooxygenase pathway (COX) can cause a shift towards less inflammatory cyclooxygenase pathways (involving prostaglandins of the PG 3 series and thromboxanes of the TX 3 series). The result of the implementation of these pathways is the formation of lipoxins and resolvins, which are capable of stopping the development of the inflammatory process. In addition, the dissolution of the LOX (LT5) lipoxygenase pathway by long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFAs), namely eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), mediates the inflammatory protection mechanism. A high content of EPA is found, namely, in fish oil [24]. Recent studies show that a decrease in the proportion of adipose tissue in obese individuals, as well as their rehabilitation with exogenous means, using an appropriate type of diet with the inclusion in the diet of foods enriched with omega-3 polyunsaturated acids, contribute to the elimination of metabolic dysfunction and inflammatory processes in adipose tissue [52]. However, according to some authors, the role of docosapentaenoic acid in the lipoxygenase pathway requires revision in the context of anti-inflammatory action [34]. It is also important that the use of a diet based on the rich content of polyunsaturated fatty acids in fish oil can increase the secretion of adiponectin and improve the response of skeletal muscle cells to insulin. This is the key

difference between consuming a diet enriched with saturated fat, which, on the contrary, leads to the formation of insulin resistance [51]. LC PUFAs also regulate gene expression through transcription factors PPAR and nuclear factor kappa B (NF- κ B), as well as through the production of eicosanoids, reducing the production of proinflammatory cytokines from various cells, including macrophages. Infiltrated macrophages are an integral part of the stromal vascular fraction of adipose tissue and are involved in the production of proinflammatory monocytic chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor-alpha (TNF α) and interleukin-6 (IL-6). This anti-inflammatory property of omega-3 fatty acids can be strategically used to reduce obesity-induced insulin resistance [38].

Inflammatory processes, remodeling in adipose tissue and hypothermic stimulation

In the mechanisms of regulation of lipid metabolism and inflammatory processes in white adipose tissue, the endocrine function of adipose tissue provides the implementation of one of the main links. This link includes, as you know, the basic metabolic processes: lipogenesis, based on cell proliferation and the absorption of circulating free fatty acids; lipolysis based on triglyceride hydrolysis to glycerol and free fatty acids; as well as oxidation of fatty acids inside mitochondria [33]. When a negative energy balance is formed with an excess of energy expenditure over its consumption, for example, during an exercise program in combination with fasting, reserved lipids are mobilized through lipolysis. The released fatty acids and glycerol are then used by actively functioning other tissues and organs [63]. A positive energy balance, obviously, is established when energy consumption, on the contrary, exceeds its consumption, for example, when using a diet with a high lipid or carbohydrate index in combination with an inactive sedentary lifestyle. With a positive energy balance, the unused energy substrate is reserved mainly in the form of lipids, which accumulate in white adipose tissue due to increased absorption of fatty acids and de novo initiation of lipogenesis [4, 7, 10, 55].

Chronic dysregulation of the energy balance due to the excess of energy consumption over its expenditure leads to excessive accumulation of lipids in the white adipose tissue, which leads to obesity. A number of environmental factors associated with individual activity and lifestyle, called the Western lifestyle, characterized by the use of a high-calorie diet, hypokinesia in combination with psycho-emotional stress, together contribute to the imbalance

of energy homeostasis and the development of obesity [31]. Due to the global pandemic nature of the increase in obesity and associated metabolic diseases, it is very important to continue to discover the mechanisms underlying the regulation of lipid metabolism, the endocrine function of adipose tissue and its involvement in neuroendocrine regulatory pathways of interaction between nerve and glandular structures. These neuroendocrine interactions play an important role in the coordination of numerous processes in white, brown, and beige adipose tissue (WAT, BAT, and BeAT, respectively), including lipid reservation, WAT mobilization, fatty acid oxidation and thermogenesis in BAT, and WAT darkening to BeAT, which ultimately provide energy homeostasis in the internal environment of the body. Brown adipose tissue is a thermogenic tissue, the structural and functional units of which consume a significant amount of glucose and fatty acids as an energy substrate for thermogenesis and energy production [5, 8, 14]. The efforts of researchers in this direction provided the discovery of a number of humoral factors synthesized and secreted in adipose tissue, which are incorporated into the nerve regulatory circuits that go beyond the brain. Due to their heterogeneity and plasticity, white and brown adipocytes change their morphology and function in accordance with fluctuations in energy demand under certain physiological or pharmacological conditions.

For example, in conditions of increased energy consumption observed when exposed to cold, i.e. with hypothermic stimulation [64]. A targeted influence on metabolism by changing the physical parameters of the environment, in particular, reducing the temperature of the air or the aquatic environment, is a physiologically and evolutionarily determined means for inducing adaptive structural and functional remodeling of the system. It is assumed that a decrease in air temperature in residential premises contributes to a decrease in body weight and a decrease in the likelihood of concomitant metabolic disorders and even obesity due to an increase in the proportion of brown adipose tissue in the body composition and functional activity [27, 53, 60]. The effect of low temperatures on the body can presumably lead to an increase in metabolic rate by almost two times.

However, moderate doses of hypothermic stimulation may not affect changes in body weight or obesity, since food intake increases with a decrease in ambient temperature, which fully compensates for the increase in energy expenditure caused by cold [40]. An effective combination of physical exercise with hypothermic stimulation, which significantly alters the metabolism in BAT, induces

the biosynthesis and release of batokins, factors that act in an autocrine, paracrine or endocrine manner, providing protection against metabolic syndrome. Exercise reduces insulin-mediated glucose uptake in BAT, suppresses the reservation of triglycerides (TG) and mitochondrial lipids such as cardiolipin (CL) and lysophosphatidylglycerol (LPG). These mitochondrial lipids affect the thermogenic capacity of BAT. However, exercise-based training stimulates the activity of epoxide hydrolase 1 and 2 (Ephx1/2) and promotes lipokine biosynthesis 12,13-diHOME. 12,13-diHOME is a lipokine, the biosynthesis and release of which is induced by physical training, and the effect is aimed at increasing the uptake of fatty acids by cells of active skeletal muscle. In contrast to exercise, hypothermic stimulation increases insulin-mediated glucose uptake in BAT, synthesis of cardiolipin, and lysophosphatidylglycerol, as well as the secretion of batokins: fibroblast growth factor 21 (FGF21) and vascular endothelial growth factor A (VEGF A). Factors FGF21 and VEGF are known to increase tissue sensitivity to insulin and the degree of its vascularization. Moreover, hypothermic stimulation, namely by increasing the biosynthesis of 12,13-diHOME, acting autocrine, promotes the absorption of fatty acids by brown adipocytes, which ultimately leads to an increase in thermogenesis mediated by TAG and UCP1 [12].

Obviously, functionally brown adipose tissue has a different purpose than white adipose tissue: it is extremely important for heat production under hypothermic stimulation, ensuring the conversion of chemical energy, reserved in lipids, into heat. Whereas, white adipose tissue serves as a place for saving one of the main energy substrates (lipids) to maintain energy metabolism, and an uncontrolled increase in the proportion of white adipose tissue in the case of a positive energy balance induces the development of overweight and obesity. A third type of adipose tissue, called beige, identified as distinct from white adipose tissue, exhibits characteristics of brown adipose tissue in response to a variety of stimuli, including cold, dietary variation, and medication [1, 13, 15, 23]. Like adipocytes in classic brown adipose tissue, beige adipocytes can also burn fat for heat production through the classic thermogenin-dependent mechanism [46]. Unlike brown adipose tissue, which is derived from the clone of the myogenic factor 5 (Myf5) [44], beige adipocytes are derived from the clones of the myogenic factors: Myf5⁺ and Myf5⁻. In beige adipocytes, several specific markers of the cell membrane surface are unambiguously expressed, such as transmembrane protein 26 (Tmem26) and CD137 [23, 32, 58].

Brown and beige adipocytes contain the potential thermogenic ability to increase energy expenditure, therefore brown and beige adipose tissue is considered a promising therapeutic agent in the prevention and treatment of obesity associated with metabolic syndrome [3, 11]. A decrease in ambient temperature or a hypothermic stimulus is not only a serious stressor factor, but also an adaptogenic effect that triggers plastic remodeling of adipose tissue, maintains the functional activity of brown adipose tissue and the formation of beige adipocytes (“darkening of white adipose tissue”) is associated with the induction of gene expression and biosynthesis of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1, thermogenin) [47, 53]. Fundamental studies using mass spectrometry and RNA sequencing (RNA-seq) have shown that three-day hypothermic stimulation can induce profound changes in transcriptional activity underlying the mechanisms of lipid metabolism regulation and homeostatic maintenance of body temperature (thermostasis) [59]. It is known that brown adipose tissue has a number of advantages: a high degree of vascularization and innervation, a high rate of fatty acid oxidation and glucose absorption, and its structural and functional units (brown adipocytes) include multiple lipid droplets, and are also rich in mitochondria. So, it is obvious that brown adipose tissue is involved in providing the mechanisms of thermostasis by inducing and ensuring thermogenesis, which are realized due to the protein thermogenin [37]. Thermogenin uncouples cellular respiration and oxidative phosphorylation, reducing the proton gradient, and also ensures the use of β -oxidation of fatty acids released from triacylglycerol (TAG) in lipid drops, and also stimulates biogenesis of the mitochondrial apparatus, an increase in the density of cristae. The increased activity of brown adipose tissue and the “darkening” of other tissues, such as white adipose tissue, can increase the consumption of excess reserved energy and, in turn, reduce the likelihood of pathogenesis of metabolic diseases. Brown adipocytes represent an important target in the reduction of ectopic lipid accumulation caused by metabolic syndrome through several identified transcriptional regulation pathways that coordinate lipid metabolism in brown adipocytes. Proteins associated with lipid droplets act as regulators of lipid retention and release. Most likely, lipid droplets of brown adipocytes possess a unique proteome that is dynamic in nature and responds to physical stimuli such as cold, facilitating the release of stored energy [62].

Recently, there has been great interest in identifying new circulating endocrine factors that

mediate the beneficial effects of exercise on health. Particular attention is paid to factors derived from skeletal muscle, known as myokines [39], our team of authors and, as well as other researchers [49] are inclined to the hypothesis that endocrine interactions, realized, for example, through adipokines, can be stimulated exercises that provide certain advantages of adaptation and rehabilitation programs in health-forming technologies.

Thus, the harmonious combination of a fundamentally substantiated individualized diet with the inclusion of foods rich in omega-3, omega-6 and omega-9 polyunsaturated acids after their sparing technological processing with hypothermic stimulation contains the potential of a beneficial effect on the plasticity of adipose tissue, its endocrine functions and prevention of inflammatory processes in it. Recently, there has been great interest in identifying new circulating endocrine factors that mediate the beneficial effects of exercise on health. Particular attention is paid to factors derived from skeletal muscle, known as myokines [39], our team of authors and, as well as other researchers [49] are inclined to the hypothesis that endocrine interactions, realized, for example, through adipokines, can be stimulated exercises that provide certain advantages of adaptation and rehabilitation programs in health-forming technologies.

Conclusion

The harmonious combination of a fundamentally substantiated individualized diet with the inclusion in the diet of foods rich in omega-3, omega-6 and omega-9 polyunsaturated acids after their sparing technological processing with hypothermic stimulation contains the potential of a beneficial effect on the plasticity of adipose tissue, its endocrine functions and prevention of inflammatory processes in it.

References

1. Agabiti-Rosei C., De Ciuceis C., Rossini C., Porteri E., Rodella L.F., Withers S.B., et al. Anticontractile activity of perivascular fat in obese mice and the effect of long-term treatment with melatonin. *J Hypertens.* 2014; 32(6): p. 1264–1274.
2. Bes-Rastrollo M. et al. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2): p. 362–370.
3. Bi P., Shan T., Liu W., Yue F., Yang X., Liang X.R., et al. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nat Med.* 2014; 20(8): p. 911–918.
4. Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J., Berge R.K. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J. Obes.* 2011; 2011.
5. Bouillaud F., Ricquier D., Thibault J., Weissenbach J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: p. 445–448.
6. Brown P.J., Konner M. An anthropological perspective on obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 499(1): p. 29–46.
7. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84: p. 277–359.
8. Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte E.E. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018; 9: p. 447.
9. Cazeils J.L., Bouillier-Oudot M., Auvergne A., Candau M., Babile R. Lipid composition of hepatocyte plasma membranes from geese overfed with corn. *Lipids.* 1999; 34: p. 937–942.
10. Contreras C., Gonzalez F., Fernø J., Diéguez C., Rahmouni K., Nogueiras R., López M. The brain and brown fat. *Ann. Med.* 2015; 47: p. 150–168.
11. Crane J.D., Palanivel R., Mottillo E.P., Bujak A.L., Wang H., Ford R.J., et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med.* 2015; 21(2): p. 166–172.
12. da Silva C.P.V., Hernández-Saavedra D., White J.D., and Stanford K.I. Cold and Exercise: Therapeutic Tools to Activate Brown Adipose Tissue and Combat Obesity. *Biology (Basel).* 2019; 8(1): p. 9.
13. Fabbiano S., Suarez-Zamorano N., Rigo D., Veyrat-Durebex C., Stevanovic Dokic A., Colin D.J., et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. *Cell Metab.* 2016; 24(3): p. 434–446.
14. Fedorenko A., Lishko P.V., Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* 2012; 151: p. 400–413.
15. Fisher F.M., Kleiner S., Douris N., Fox E.C., Mepani R.J., Verdeguer F., et al. FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012; 26(3): p. 271–281.
16. French S.A. et al. Predictors of weight change over two years among a population of working adults: the Healthy Worker Project. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994; 18(3): p. 145–154.
17. Fukuchi S., Hamaguchi K., Seike M., Himeno K., Sakata T., Yoshimatsu H. Role of fatty acid composition in the development of metabolic disorders in sucrose-induced obese rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229: p. 486–493.
18. García-Lorda P. [Role of lipid intake in obesity]. [Article in Spanish]. *Nutr Hosp.* 2002 Feb; 17 Suppl 1: p. 67–72.
19. Giugliano D., Ceriello A., and Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 48(4): p. 677–685.

20. Henneberg M, Grantham J. Obesity – a natural consequence of human evolution. *Anthropol Rev.* 2014; 77(1): p. 1–10.
21. Hodge A.M., English D.R., O’Dea K., Sinclair A.J., Makrides M., Gibson R.A., Giles G.G. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: p. 189–197.
22. Houdali B., Wahl H.G., Kresi M., Nguyen V., Haap M., Machicao F., Ammon H.P., Renn W., Schleicher E.D., et al. Glucose oversupply increases Delta9-desaturase expression and its metabolites in rat skeletal muscle. *Diabetologia.* 2003; 46: p. 203–212.
23. Jun W., Paul C., Spiegelman B.M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev.* 2013; 27(3): p. 234–250.
24. Khan S.A., Ali A., Khan S.A., Zahran S.A., Damanhoury G., Azhar E., and Qadri I. Unraveling the Complex Relationship Triad between Lipids, Obesity, and Inflammation. *Mediators of Inflammation.* Hundawi Publishing Corporation. 2014; 2014: Article ID 502749: 16 Pages.
25. Kim Y.C., Gomez F.E., Fox B.G., Ntambi J.M. Differential regulation of the stearoyl-CoA desaturase genes by thiazolidinediones in 3T3–L1 adipocytes. *J Lipid Res.* 2000; 41: p. 1310–1316.
26. Kis M., Zsiros O., Farkas T., Wada H., Nagy F., Gombos Z. Light-induced expression of fatty acid desaturase genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: p. 4209–4214.
27. Kozak L.P. Brown fat and the myth of diet-induced thermogenesis. *Cell Metab.* 2010; 11: p. 263–267.
28. Lake A., Townshend T. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. *J R Soc Promot Health.* 2006; 126(6): p. 262–267.
29. Lee Y., Naseem R.H., Duplomb L., Park B.H., Garry D.J., Richardson J.A., Schaffer J.E., Unger R.H. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: p. 13624–13629.
30. Listenberger L.L., Han X., Lewis S.E., Cases S., Farese R.V.Jr., Ory D.S., Schaffer J.E. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: p. 3077–3082.
31. McAllister E.J., Dhurandhar N.V., Keith S.W., Aronne L.J., Barger J., Baskin M., Benca R.M., Biggio J., Boggiano M.M., Eisenmann J.C., et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2009; 49: p. 868–913.
32. Natasa P., Walden T.B., Shabalina I.G., Timmons J.A., Barbara C., Jan N. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocyte. *J Biol Chem.* 2010; 285(10): p. 7153–7164.
33. Nguyen P., Leray V., Diez M., Serisier S., Bloc’h J.L., Siliart B., Dumon H. Liver lipid metabolism. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2008; 92: p. 272–283.
34. Norris P.C. and Dennis E.A. Omega-3 fatty acids cause dramatic changes in TLR4 and purinergic eicosanoid signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012; 109(22): p. 8517–8522.
35. Nowak J.Z. Anti-inflammatory pro-resolving derivatives of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej.* 2010; 64: p. 115–132.
36. Ntambi J.M., Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res.* 2004; 43: p. 91–104.
37. Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *J Comp Physiol B.* 2015; 185(6): p. 587–606.
38. Oliver E., McGillicuddy F., Phillips C., Toomey S., and Roche H.M. Postgraduate Symposium: the role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2010; 69(2): p. 232–243.
39. Pedersen B.K. and Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 2008; 88: p. 1379–1406.
40. Ravussin Y., Xiao C., Gavrilova O., and Reitman M.L. Effect of Intermittent Cold Exposure on Brown Fat Activation, Obesity, and Energy Homeostasis in Mice. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85876.
41. Rosell M. et al. Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *Int J Obes.* 2006; 30(9): p. 1389–1396.
42. Salomaa V., Ahola I., Tuomilehto J., Aro A., Pietinen P., Korhonen H.J., Penttila I. Fatty acid composition of serum cholesterol esters in different degrees of glucose intolerance: a population-based study. *Metabolism.* 1990; 39: p. 1285–1291.
43. Schulz M. et al. Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr.* 2002; 132(6): p. 1335–1340.
44. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., Chin S., Kuang S., et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008; 454(7207): p. 961–967.
45. Serhan C.N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2005; 73(3-4): p. 141–162.
46. Shabalina I.G., Petrovic N., de Jong J.M., Kalinovich A.V., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep.* 2013; 5(5): p. 1196–1203.
47. Sharon L., Jennifer H., Yuan X., Takahiro S., Ziquan C., Patrik A., et al. Cold-induced activation of brown adipose tissue and adipose angiogenesis in mice. *Nat Protoc.* 2012; 7(3): p. 606–615.
48. Smilowitz J.T., Wiest M.M., Watkins S.M., Teegarden D., Zemel M.B., German J.B., and Van Loan M.D. Lipid Metabolism Predicts Changes in Body

Composition during Energy Restriction in Overweight Humans. *The Journal of Nutrition*. American Society for Nutrition. 2009; 139(2): p. 222-229.

49. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise regulation of adipose tissue Adipocyte. 2016; 5(2): p. 153-162.

50. Sumithran P., Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 124(4): p. 231-241.

51. Tishinsky J.M., Gulli R.A., Mullen K.L., Dyck D.J., and Robinson L.E. Fish oil prevents high-saturated fat diet-induced impairments in adiponectin and insulin response in rodent soleus muscle. *American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2012; 302(5): p. R598-R605.

52. Titos E. and Clària J. Omega-3-derived mediators counteract obesity-induced adipose tissue inflammation. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2013; 107: p. 77-84.

53. van der Lans A.A., Hoeks J., Brans B., Vijgen G.H., Visser M.G., et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013; 123: p. 3395-3403.

54. Vergnaud A. et al. Meat consumption and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(2): p. 398-407.

55. Villarroya F., Vidal-Puig A. Beyond the sympathetic tone: The new brown fat activators. *Cell Metab*. 2013; 17: p. 638-643.

56. Wang L., Folsom A.R., Zheng Z.J., Pankow J.S., Eckfeldt J.H. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: p. 91-98.

57. Waters K.M., Miller C.W., Ntambi J.M. Localization of a negative thyroid hormone-response region in hepatic stearoyl-CoA desaturase gene 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 233: p. 838-843.

58. Wu J., Bostrom P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012; 150(2): p. 366-376.

59. Xu Z., You W., Zhou Y., Chen W., Wang Y. & Shan T. Cold-induced lipid dynamics and transcriptional programs in white adipose tissue. *BMC Biology*. 2019; 17(1): Article number: 74.

60. Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*. 2013; 123: p. 3404-3408.

61. You W. & Henneberg M. Meat consumption providing a surplus energy in modern diet contributes to obesity prevalence: an ecological analysis. *BMC Nutrition*. 2016; 2: Article number: 22: p. 2-11.

62. Yu J., Zhang S., Cui L., et al. Lipid droplet remodeling and interaction with mitochondria in mouse brown adipose tissue during cold treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2015; 1853(5): p. 918-928.

63. Zeng W., Pirzgalska R.M., Pereira M.M., Kubasova N., Barateiro A., Seixas E., Lu Y.H., Kozlova A., Voss H., Martins G.G., et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell*. 2015; 163: p. 84-94.

64. Zhu Q., Glazier B.J., Hinkel B.C., Cao J., Liu L., Liang C. and Shi H. Neuroendocrine Regulation of Energy Metabolism Involving Different Types of Adipose Tissues. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 2707: p. 1-22.

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 dactilografiată la două intervale cu mărirea 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 tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, 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;
 - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) 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. Vîrnav, 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 24,75
Tiraj 75 ex.

Tipografia "Capațina Print" SRL
str. Columna, 170