

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(81)/2025

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.
Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

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 • 2025

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, membru corespondent al AȘM., prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă”, Chișinău R.M.

REDACTOR ONORIFIC

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

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCȚI

Ceban Emil, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Groppa, acad. dr. hab., prof. univ., USMF, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „N. Testemițanu” R. M.
Șciuca Svetlana, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”

COLEGIUL DE REDACȚIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.
Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.
Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Trandafir Laura, dr., conf., Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România.
Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.
Hanganu Elena, dr., Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România.
Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Bour Alin, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R. M.
Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului R. M.
Zapuhlîh 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)
Postolache Paraschiva, dr., conf., Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România.
Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical School, Iraklion, Greece
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.
Capros 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, Chișinău, Republica Moldova;
Tel. (+373) 069171742, 022 737 142
e-mail: ion.mereuta@usmf.md

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, corresponding member of AȘM, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Academy of Medical Sciences Gheorghe Țîbîrnă” Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

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

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. prof., corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh, RM.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Sciuca Svetlana, university professor, corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, R.M.
Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R.M.
Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Trandafir Laura, PhD, Associate Professor, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania.
Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.
Hanganu Elena, PhD, University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” Iași, Romania
Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Bour Alin, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.
Zapuhlîh 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)
Postolache Paraschiva, PhD, prof. univ., “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania
Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical School, Iraklion, 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
Capros Nicolae, Prof.univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Cebotari Anatol, Prof. univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Shandru Serghei, Prof.univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganuic", R. M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., "Grigore T. Popa" University of Medicine and pharmacy, Iasi, Romania.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., "Marie Curie" University of Medicine and pharmacy, Bucharest, Romania.
Halangot Nicolae, Prof.univ., dr.hab., Institute of Endocrinology, of the ASM in Kiev, Ukraine.
Ciurilov Leonid, Prof.univ., dr.hab., Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.
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 AȘM;
Secretar: S. Cojocari, doctor în științe medicale;
Membr: E. Vataman, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar;
L. David, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător;
D. Liși, doctor în științe medicale, conf. cercetător;
A. Moiseeva, doctor în științe medicale.

GLAVNÝY REDAKTOR

Мереуцэ Іон, член-корреспондент АНМ, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Академия медицинских наук “Георге Цыбырнэ”, Кишинев, Р.М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмил Чебан, унив. проф., член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.
Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ, Р. М.
Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Шука Светлана, проф. универ.член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ, Р.М.
Гидрим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Фурдуй Теодор, акад., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.
Михай Попович, проф., акад., Институт кардиологии, Р.М.
Ольга Тагадюк, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Трандафир Лаура, др. конф., Университет медицины и фармации «Григоре Т. Попа», Яссы, Румыния.
Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.
Хангану Елена, др. Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Яссы, Румыния.
Присакарь Виорел, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Боур Алин, др. хаб., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Ревенко Нинель, проф., др. хаб., Институт матери и ребенка, Р. М
Запухлях Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии, Р. М.
Чокану Михаил, д.м.н, проф. унив., Институт Неотложной Медицины, Р. М.
Поляков Владимир Александрович, акад., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.
Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена, Нидерланды.
Брашовяну Владислав, проф. унив., др., Ин-т трансплантации печени Фундеи, Бухарест, Румыния.
Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.
Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Яссы (Румыния)
Постолаке Параскива, др. конф., проф. унив., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Яссы (Румыния).
Тома 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 Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания
Левн Ролжер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия
Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Чebотарь Анато́л, проф. унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Шандру Серге́й, проф.унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Вуду Лoрина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемичану", Р. М.
Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганиук", Р. М.
Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Яссы, Румыния.
Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет медицины и фармации „Мария Курия”, Бухарест, Румыния.
Халангот Николай, проф. унив., др.хаб., Институт эндокринологии, АН Киев, Украина.
Чурилов Леонид, проф. унив., др.хаб., Медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.
Кобылянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану», 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

Abraș M., Pasat E., Surev A., Guțan I., Moscalu V., Bursacovschi D., Vicol M-M., Goian D. Eficacitatea tratamentului transcateter al stenozei de valvă aortică în funcție de tipul de valvă implantată.

Carauș A., Moiseeva A., Ciobanu N., Popescu L., Cociu M., Dodu S. Impactul denervării renale asupra capacității fizice și nivelului NT-proBNP în hipertensiune rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată cu sau fără diabet zaharat tip 2.

Cazacu J., Vataman E. Predictorii dezvoltării disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică

Munteanu M., Cojocari S., Popovici I.I., Ivanov V., Moraru I., Popovici I., Ciobanu L., Popovici M. Particularitățile clinico-funcționale ale pacienților decedați cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după revascularizare.

Dicusar O., Tofan T., Turlacova D., Munteanu M., Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L. Rata, particularitățile clinice și de management ale pacienților cu BCC non-obstructivă.

Abraș M., Pasat E., Surev A., Guțan I., Moscalu V., Bursacovschi D., Vicol M-M., Goian D. The efficacy of transcatheter treatment of aortic valve stenosis based on the type of implanted valve.

Carauș A., Moiseeva A., Ciobanu N., Popescu L., Cociu M., Dodu S. The impact of renal denervation on physical exercise capacity and NT-proBNP levels in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction and or without type 2 diabetes mellitus.

Cazacu J., Vataman E. Predictors of right ventricular dysfunction development 12 months after myocardial revascularization in patients with ischemic heart failure.

Munteanu M., Cojocari S., Popovici I.I., Ivanov V., Moraru I., Popovici I., Ciobanu L., Popovici M. Clinico-functional particularities of deceased patients with STEMI and NSTEMI 12 months after revascularization.

Dicusar O., Tofan T., Turlacova D., Munteanu M., Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L. Rate, clinical and management characteristics of patients with chronic non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

Абраш М., Пасат Е., Сурев А., Гуцан И., Москалу В., Бурсаковски Д., Викол М-М., Гоиан Д. Эффективность транскатетерного лечения аортального стеноза в зависимости от типа имплантированного клапана.

Карауш А., Моисеева А., Чобану Н., Рореску Л., Кочу М., Доду С. Влияние почечной денервации на физическую активность и плазменный уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа при резистентной гипертензии и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при наличии либо отсутствии сахарного диабета 2 типа.

Казаку Ж., Ватаман Е. Предикторы развития дисфункции правого желудочка у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Мунтяну М., Кожокаръ С., Попович И. И., Иванов В., Морару И., Попович И., Чобану Л., Попович М. Клинико-функциональные особенности умерших пациентов со STEMI и NSTEMI через 12 месяцев после реваскуляризации.

Дикусар О., Тофан Т., Турлакова Д., Мунтеану М., Попович М., Иванов В., Попович И., Чобану Л. Частота, клинические особенности и тактика ведения пациентов с хронической необструктивной коронарной болезнью сердца.

7

16

22

31

Bursacovschi D., Revenco V., Robu M., Arnaut O. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral în limfoamele non-Hodgkin: influența comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular.

Sorici G., Cîvîrjic I., Gorohova M., Diaconu N., Grosu A., Plugaru A., Ambroci R., Carauș V. Particularitățile ecocardiografice în screeningul pentru hipertensiune pulmonară la pacienții supraviețuitori tromboembolismului pulmonar.

Bursacovschi D., Revenco V., Robu M., Arnaut O. Cardiac dysfunction in non-Hodgkin lymphomas: the influence of comorbidities and cardiovascular risk factors.

Sorici G., Cîvîrjic I., Gorohova M., Diaconu N., Grosu A., Plugaru A., Ambroci R., Carauș V. Echocardiographic features in the screening for pulmonary hypertension in patients surviving pulmonary embolism.

Бурсаковски Д., Ревенко В., Робу М., Арнаут О. Сердечная дисфункция при неходжкинских лимфомах: влияние сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска.

Сорич Г., Кывыржик И., Горехова М., Диакону Н., Гросу А., Плугару А., Амбрович Р., Карауш В. Эхокардиографические особенности при скрининге легочной гипертензии у пациентов, перенесших тромбоз легочной артерии.

48

58

ARTICOLE DE SINTEZĂ

Munteanu M. Fiziopatologia dereglării microcirculației coronariene.

David L. Inhibitorii cotransportului sodiu-glucoză 2 și aritmiile cardiace.

Munteanu M., Anton E., Ciobanu L., Popovici Ion, Ivanov V., Popovici M. Evidențe și actualizări în conceptul ANOCA/INOCA.

Moscalu V., Rudi V., Marina A. Urbanizare, poluare și boli cardiovasculare: o nouă ecologie a riscului.

Moiseeva A. Hipertensiunea arterială rezistentă: repere de diagnostic și tratament contemporan.

Moscalu V., Batrînac A., Manolache Gh., Moscalu V.V., Ureche A. Chirurgia reconstructivă a valvei aortice.

Popescu L., Caraus A. Unele aspecte în utilizarea inhibitorilor sodium-glucose co-transporter 2 în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție pastrată: de la studii la recomandări practice

Munteanu M. Pathophysiology of coronary microcirculation dysfunction.

David L. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiac arrhythmias.

Munteanu M., Anton E., Ciobanu L., Popovici Ion, Ivanov V., Popovici M. Current evidence and updates on the ANOCA/INOCA concept.

Moscalu V., Rudi V., Marina A. Cardiovascular health in the era of global change: the role of environment and climate.

Moiseeva A. Resistant hypertension: diagnostic points and contemporary treatment.

Moscalu V., Batrînac A., Manolache Gh., Moscalu V.V., Ureche A. Aortic valve reconstructive surgery.

Popescu L., Caraus A. Some aspects in the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: from studies to practical recommendations

Мунтяну М. Патофизиология нарушения коронарной микроциркуляции.

Давид Л. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и сердечные аритмии

Мунтяну М., Антон Е., Чобану Л., Попович И., Иванов В., Попович М. Концепция ANOCA/INOCA: современные клинические данные и обновленные подходы.

Москалу В., Рудь В., Марина А. Здоровье сердечно-сосудистой системы в эпоху глобальных изменений: роль окружающей среды и климата.

Моисеева А. Резистентная артериальная гипертензия: современные основы диагностики и лечения.

Москалу В., Батрынак А., Манолаке Г., Москалу В.В., Уреке А. Реконструктивная хирургия аортального клапана

Попеску Л., Карауш А. Некоторые аспекты применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: от исследований к практическим рекомендациям.

69

80

87

110

115

122

130

Tofan V., Popovici M., Cojocari S., Ivanov V., Munteanu M., Dicusar O., Turlacova D.

Rolul inflamației și a terapiei antiinflamatorii în BCC non-obstructivă.

Tofan V., Popovici M., Cojocari S., Ivanov V., Munteanu M., Dicusar O., Turlacova D.

The role of inflammation and anti-inflammatory therapy in non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

Тофан В., Попович М., Кожокаръ С., Иванов В., Мунтеану М., Дикусар О., Турлакова Д.

Роль воспаления и противовоспалительной терапии при неструктивной ишемической болезни сердца.

136

Cociu M. Interrelația dintre hipertensiunea arterială și diabetul zaharat tip 2. Implicații farmacologice și instrumentale.

Cociu M. The interrelation between arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus: pharmacological and instrumental implications.

Кочу М. Взаимосвязь между артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: фармакологические и инструментальные аспекты.

151

Ambroci R., Sorici G., Irina Cîvîrjic I., Diaconu N., Grosu A. Rolul P-selectinei în tromboembolismul pulmonar.

Ambroci R., Sorici G., Irina Cîvîrjic I., Diaconu N., Grosu A. The role of P-selectin in pulmonary thromboembolism

Амброць Р., Сорич Г., Кывыржик И., Диакону Н., Гросу А. Роль Р-селектина при тромбоэмболии легочной артерии.

160

Carauș V., Sorici G., Cîvîrjic I., Diaconu N., Grosu A.

Testul de efort cardiopulmonar în era medicinei personalizate.

Carauș V., Sorici G., Cîvîrjic I., Diaconu N., Grosu A. The role of cardiopulmonary exercise testing in personalized medicine.

Карауш В., Сорич Г., Кывыржик И., Диакону Н., Гросу А. Роль кардиопульмонального теста с нагрузкой в персонализированной медицине.

167

Grosu A., Mazur-Nicorici L., Ciobanu M., Dabija V., Secureanu M. Amiloidoza cardiacă AL: prezentare de caz.

Grosu A., Mazur-Nicorici L., Ciobanu M., Dabija V., Secureanu M. Cardiac AL amyloidosis: a case presentation.

Гросу А., Мазур-Никорич Л., Чобану М., Дабиджа В., Секуреану М. Сердечный AL-амилоидоз: клинический случай.

176

Dodu S., Carauș A., Moiseeva A., Cociu M., Popescu L., Berzan E., Ciobanu N. Sindromul de furt subclavicular – studiu de caz. Abordări diagnostice, terapeutice și instrumentale.

Dodu S., Carauș A., Moiseeva A., Cociu M., Popescu L., Berzan E., Ciobanu N. Subclavian Steal Syndrome – case study. Diagnostic, therapeutic, and instrumental approaches.

Доду С., Карауш А., Моисеева А., Кочю М., Попеску Л., Берзан Е., Чобану Н. Синдром обкрадывания подключичной артерии – клинический случай. Диагностические, терапевтические и инструментальные подходы.

182

VARIA

Guțan I., Vataman E. Ghid pentru examinarea antropometrică a adulților.

Guțan I., Vataman E. Guideline for anthropometric examination of adults.

Гуцан И., Ватаман Е. Руководство по антропометрическому обследованию взрослых.

187

Șalaru V. Fenomenul de multimorbiditate în practica clinică.

Șalaru V. The phenomenon of multimorbidity in clinical practice.

Шалару В. Феномен множественности в клинической практике.

197

Țurcan A., Cărbăușu Gh.

Tulburarea schizoafectivă – între schizofrenie și tulburările afective: aspecte clinice și provocări de diagnostic (studiu de caz).

Țurcan A., Cărbăușu Gh.

Schizoaffective disorder – between schizophrenia and affective disorders: clinical aspects and diagnostic challenges (case study).

Цуркан А., Кэрэушу Г.

Шизоаффективное расстройство – между шизофренией и аффективными расстройствами: клинические аспекты и диагностические трудности (клинический случай).

201

Mereuță I., Carauș V.

Aplicabilitatea biotehnologiilor moderne și a produselor fitoterapeutice în medicina oncologică integrativă: de la bancul de laborator la patul pacientului.

Mereuță I., Carauș V.

The applicability of modern biotechnologies and phytotherapeutic products in integrative oncology: from the laboratory bench to the patient's bedside.

Мереуцэ И., Карауш В.

Применение современных биотехнологий и фитотерапевтических средств в интегративной онкологии: от лабораторного стола к постели пациента.

208

Gurău P., Arnaut O., Sencu E.

Impactul metodei de anestezie și ventilație asupra rezultatelor tratamentului endoscopic al cancerului glotic precoce.

Gurău P., Arnaut O., Sencu E.

The impact of anesthesia and ventilation methods on the outcomes of endoscopic treatment of early glottic cancer.

Гурэу П., Арнаут О., Сенку Э.

Влияние метода анестезии и вентиляции на результаты эндоскопического лечения раннего глотического рака.

215

Botezatu Adriana.

Gastrita cronică atrofică – leziune precursoră a cancerului gastric.

Botezatu Adriana.

Chronic atrophic gastritis – preceding lesion of gastric cancer.

Ботезату Адриана.

Хронический атрофический гастрит – предварительное поражение рака желудка.

220

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.126.52-007.271-089.843

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.01>

EFICACITATEA TRATAMENTULUI TRANSCATETER AL STENOZEI DE VALVĂ AORTICĂ ÎN FUNCȚIE DE TIPUL DE VALVĂ IMPLANTATĂ

^{1,2}Marcel ABRAȘ, dr.șt.med., conf. univ.^{1,2}Ecaterina PASAT, studentă-doctorandă²Artiom SUREV, dr. în șt.med.^{1,2}Inesa GUȚAN, studentă-doctorandă²Vitalie MOSCALU, conf., cercet., dr. în șt. med.^{1,2}Daniela BURSACOVSCI, studentă-doctorandă¹Maria-Magdalena VICOL, medic rezident¹Daniela GOIAN, studentă¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”; ²²IMSP Institutul de Cardiologie.e-mail: marcel.abras@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Stenoza aortică reprezintă cea mai frecventă valvulopatie la pacienții vârstnici, având un prognostic sever în absența tratamentului. Implantarea transcater a valvei aortice (TAVI) s-a afirmat ca o alternativă eficientă la intervenția chirurgicală convențională, în special la pacienții cu risc operator crescut și intermediar. Tipul de valvă implantată poate influența semnificativ rezultatele postoperatorii.

Scopul lucrării. Evaluarea eficacității și siguranței procedurii TAVI în funcție de tipul de valvă utilizată: auto-expandabilă (VAE) versus balon-expandabilă (VAB).

Material și metodă. Studiu prospectiv realizat pe 114 pacienți cu vârsta peste 70 de ani, cu stenoză aortică severă, care au beneficiat de TAVI: valva Abbott (n=44), Medtronic (n=40), Edwards (n=30). Eficacitatea și siguranța dispozitivelor valvulare a fost analizată în baza standardelor internaționale definite de către Valve Academic Research Consortium-3 (VARC-3).

Rezultate. Comparând cele trei grupuri, nu au fost diferențe semnificative între vârstă, IMC, sex sau comorbidități. Valvele Edwards au avut cele mai mari valori ale Gpm post-TAVI ($16,2 \pm 6,7$ mmHg), urmate de Abbott ($12,4 \pm 6$ mmHg) și Medtronic ($10,1 \pm 3,5$ mmHg, $p < 0,001$). Vmax a fost semnificativ mai mare pentru Edwards la toate follow-up-urile ($p < 0,01$), indicând un risc mai mare de stenoză reziduală. Funcția ventriculară a fost similară între grupuri. Regurgitarea paravalvulară a fost mai mare la Edwards ($p < 0,001$ față de Abbott și $p = 0,008$ față de Medtronic). Blocul atrioventricular de grad înalt și necesitatea de pacemaker permanent au fost mai frecvente în grupul valvelor autoexpandabile. Mortalitatea și re-spitalizările nu au prezentat diferențe semnificative între cele trei grupuri.

Concluzii. TAVI s-a dovedit eficientă și sigură în tratamentul stenozei aortice severe la pacienții vârstnici. Tipul de valvă influențează performanța hemodinamică și profilul de complicații, fiind esențială o selecție individualizată a dispozitivului în funcție de caracteristicile pacientului.

Cuvinte cheie: stenoză aortică, implantarea valvei aortice transcater, valvă aortică balonexpandabilă, valvă aortică autoexpandabilă

Summary. The efficacy of transcatheter treatment of aortic valve stenosis based on the type of implanted valve.

Introduction. Aortic stenosis is the most common valvular disease among elderly patients and carries a poor prognosis if left untreated. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as an effective alternative to surgical valve replacement, particularly in high- and intermediate-risk patients. The type of valve implanted may significantly influence postoperative outcomes.

Aim of study. To assess the efficacy and safety of TAVI based on the type of prosthesis used: self-expanding (SEV) versus balloon-expandable (BEV).

Materials and Methods. A prospective study was conducted on 114 patients over 70 years old with severe aortic stenosis who underwent TAVI: Abbott valve (n=44), Medtronic (n=40), Edwards (n=30). Valve performance and safety were evaluated according to Valve Academic Research Consortium-3 (VARC-3) criteria.

Results. No significant differences were observed between groups regarding age, BMI, sex, or comorbidities. Edwards valves showed the highest post-TAVI mean pressure gradients (16.2 ± 6.7 mmHg), followed by Abbott (12.4 ± 6 mmHg) and Medtronic (10.1 ± 3.5 mmHg, $p < 0.001$). Vmax was significantly higher in the Edwards group at all follow-ups ($p < 0.01$), indicating greater residual stenosis risk. Left ventricular function was similar across groups. Paravalvular regurgitation was more frequent with Edwards ($p < 0.001$ vs. Abbott, $p = 0.008$ vs. Medtronic). High-grade AV block and permanent pacemaker implantation were more frequent in the SEV group. Mortality and rehospitalization rates were similar between groups.

Conclusions. TAVI proved to be an effective and safe treatment for severe aortic stenosis in elderly patients. The type of prosthesis influences hemodynamic performance and complication profile, highlighting the need for individualized valve selection based on patient characteristics.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, balloon-expandable valve, self-expanding valve.

Резюме. Эффективность транскатетерного лечения аортального стеноза в зависимости от типа имплантированного клапана.

Введение. Аортальный стеноз является наиболее распространённой клапанной патологией у пожилых пациентов и характеризуется неблагоприятным прогнозом при отсутствии лечения. Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) зарекомендовала себя как эффективная альтернатива хирургической замене клапана, особенно у пациентов с высоким и промежуточным операционным риском. Тип используемого клапана может существенно влиять на послеоперационные исходы.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность процедуры TAVI в зависимости от типа используемого клапана: самоэкспандируемого (СЭК) и баллон-экспандируемого (БЭК).

Материалы и методы. Проспективное исследование 114 пациентов старше 70 лет с тяжелым аортальным стенозом, перенесших TAVI: клапан Abbott (n=44), Medtronic (n=40), Edwards (n=30). Эффективность и безопасность клапанных устройств оценивались на основании критериев Valve Academic Research Consortium-3 (VARC-3).

Результаты. Существенных различий между группами по возрасту, ИМТ, полу и сопутствующим заболеваниям не выявлено. Клапаны Edwards демонстрировали наиболее высокие значения среднего градиента давления ($16,2 \pm 6,7$ мм рт. ст.), по сравнению с Abbott ($12,4 \pm 6$ мм рт. ст.) и Medtronic ($10,1 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Vmax была значительно выше в группе Edwards на всех этапах наблюдения ($p < 0,01$), что указывает на более высокий риск остаточного стеноза. Функция левого желудочка была сопоставима. Параклапанная регургитация чаще встречалась при клапанах Edwards ($p < 0,001$ против Abbott и $p = 0,008$ против Medtronic). Высокостепенная АВ-блокада и необходимость установки постоянного кардиостимулятора чаще отмечались при СЭК. Смертность и повторные госпитализации значимо не различались между группами.

Выводы. TAVI продемонстрировала эффективность и безопасность при лечении тяжелого аортального стеноза у пожилых пациентов. Тип клапана влияет на гемодинамическую эффективность и профиль осложнений, что требует индивидуального подбора устройства в зависимости от анатомических и клинических особенностей пациента.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, баллон-экспандируемый клапан, самоэкспандируемый клапан.

Introducere.

Stenoza calcifică a valvei aortice (SCVA) este cea mai frecventă afecțiune valvulară dobândită la populația adultă și se caracterizează prin remodelarea fibro-calcifică progresivă a cuspelor, cu reducerea mobilității acestora și îngustarea treptată a orificiului valvular [1]. Pe măsura evoluției bolii, aria valvei scade sub 1 cm^2 , generând un gradient presional semnificativ între ventriculul stâng și aortă [2].

Incidența SCVA crește odată cu îmbătrânirea populației și cu îmbunătățirea metodelor de diagnostic, în special ecocardiografia Doppler [3]. Conform datelor sondajului EuroHeart (2003), SCVA reprezintă principala valvulopatie în Europa (43%),

urmată de regurgitarea mitrală (32%), insuficiența aortică (13%) și stenoza mitrală (12%).

Fiind o patologie multifactorială, SCVA include forme degenerative (prevalente la vârstnici), reumatismale și congenitale, toate având ca mecanism comun îngustarea progresivă a orificiului aortic și creșterea gradientului mediu de presiune [4].

Mult timp, înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) a fost tratamentul standard pentru formele severe, dar riscurile perioperatorii ridicate la pacienții vârstnici sau cu comorbidități multiple au limitat aplicabilitatea sa [5]. Astfel, implantarea transcater a valvei aortice (TAVI), introdusă în 2002, a devenit o alternativă viabilă, demonstrând beneficii semnificative în rândul pacienților inoperabili sau cu

risc crescut [6]. În Republica Moldova, TAVI a fost implementată în 2019, fiind inițial indicată pacienților cu vârstă >70 ani și risc operator intermediar sau crescut [7], [8].

Conform ghidurilor europene și americane recente, TAVI este recomandată pacienților ≥ 80 ani, iar pentru cei între 65–80 ani, selecția se bazează pe caracteristicile clinice, anatomice și preferințele pacientului [9], [10]. În unele țări europene și în SUA, TAVI a devenit deja metoda predominantă de tratament pentru SCVA severă [11], [12]. Conform studiului TAVI Pathway Survey realizat în 32 țări europene, în anul 2021 au fost efectuate 27.223 de proceduri TAVI, cu o medie de 185 de cazuri TAVI pe centru. Se preconizează o creștere accentuată a volumului de proceduri TAVI în următoarele decenii, datorită extinderii indicațiilor și îmbătrânirii populației [4].

Progresele tehnice recente au dus la diversificarea dispozitivelor utilizate, în prezent predominând două categorii: valve auto-expandabile (Medtronic Evolute și Abbott Portico/Navitor) și valve balon-expandabile (Edwards SAPIEN) [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19]. Alegerea optimă depinde de particularitățile anatomice ale pacientului și de experiența echipei operatorii.

În Republica Moldova, se utilizează valve produse de companiile Medtronic, Abbott și Edwards Lifesciences, ceea ce permite alinierea practicii clinice la standardele internaționale. În acest context, studiul de față își propune evaluarea eficacității și siguranței procedurii TAVI în funcție de tipul de valvă utilizată – auto-expandabilă (VA) versus balon-expandabilă (VB) – la pacienții vârstnici cu stenoză aortică severă.

Materiale și metode.

Studiul a inclus un lot de 114 pacienți cu stenoză aortică severă, supuși procedurii TAVI în cadrul Institutului de Cardiologie. În funcție de dispozitivul utilizat, pacienții au fost repartizați în trei grupuri: valva Abbot ($n=44$), Medtronic ($n=40$) și Edwards ($n=30$). Procedurile au fost realizate progresiv în perioada analizată, valva Edwards fiind utilizată începând cu anul 2021, ceea ce a determinat o distribuție mai echilibrată a tipurilor de proteze în ultimii ani.

Criteriile de includere au fost: stenoză aortică calcificată confirmată ecocardiografic, clasă funcțională NYHA ≥ 2 și disponibilitatea completă a datelor la 30 de zile și 1 an. Criteriile de excludere au inclus: valva aortică bicuspidă și absența follow-up-ului complet.

Au fost colectate date demografice (vârsta, sex, greutate, înălțime, BSA calculat prin formula DuBois),

clinice (simptome, clasă NYHA [20]) și factorii de risc cardiovascular (modificabili, nemodificabili și specifici bolilor valvulare), conform clasificărilor ESC/ACC.[3]

Examenul electrocardiografic a fost evaluat prin ECG în 12 derivații la patru momente: pre-TAVI, post-TAVI, la 30 de zile și la 1 an. Au fost analizate ritmul cardiac, tulburările de conducere.

Evaluarea eficacității și siguranței s-a realizat conform criteriilor VARC-3, urmărind: mortalitatea și spitalizările de cauză cardiovasculară (30 zile, 1 an), parametrii ecocardiografici (gradientul presional mediu, viteza maximă transaortică, FEVS, regurgitare paravalvulară, AVAi), precum și incidența complicațiilor (AVC, IMA, ViV) [21].

Rezultate.

Pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului transcater al stenozelor aortice prezentăm caracteristicile preprocedurale ale pacienților (tabelul 1). Este important de menționat că diferențele de distribuție între sexe nu indică preferința pentru un anumit dispozitiv în funcție de caracteristicile pacientului, ci sunt mai degrabă alocate în funcție de disponibilitatea fiecărui model și a dinamicii listei de așteptare.

Evaluarea Gpmid postTAVI a fost realizată pe un număr total de 107 pacienți (Abbott $n=40$, Edwards $n=29$, Medtronic $n=38$). Au fost excluse 5 cazuri din cauza lipsei de date și 2 cazuri din cauza mortalității asociate TAVI pentru 2 pacienți. Conform testului Kruskal-Wallis, datele analizate relevă diferențe semnificative între grupuri ($\chi^2=20.7$, $p<0.001$). Imediat postTAVI, media Gpmid a fost de $16,2\pm 6,65$ mmHg pentru Edwards, $12,4\pm 5,96$ mmHg pentru Abbott și $10,1\pm 3,45$ mmHg pentru Medtronic. Pentru a compara aceste valori, s-a efectuat analiza post-hoc DSCF care a indicat o diferență semnificativă între grupurile Edwards și Medtronic ($p<0.001$), precum și între Edwards și Abbott ($p=0.013$), dar mai puțin între Abbott și Medtronic ($p=0.079$). Valvele Edwards mențin un Gpmid mai ridicat în comparație cu cele Medtronic și Abbott, atât imediat postprocedural, cât și la follow-up-ul pe termen mediu și lung. Aceste rezultate sugerează că tipul de valvă influențează în mod semnificativ performanța hemodinamică post-TAVI, ceea ce poate avea implicații asupra alegerii dispozitivului optim pentru fiecare pacient.

Evaluarea Vmax a fluxului transvalvular post-TAVI a fost realizată pe un număr total de 108 pacienți (Abbott $n=40$, Edwards $n=29$, Medtronic $n=39$). Testul Kruskal-Wallis a indicat diferențe semnificative între grupuri în cadrul tuturor follow-up-urilor: postprocedural ($\chi^2=18.0$, $p<0.001$), la 1

Tabel 1

Caracteristicile clinice și paraclinice ale lotului de studiu

Parametrii și unitățile de măsură		Abbot	Medtronic	Edwards	Total
Femei (N)		37	22	18	77
Bărbați (N)		7	18	12	37
Vârstă (ani)		77,1 ±5	76,4±5,32	75,1±3,50	76,3±4,81
IMC, (M±m)(kg/m²)		31±4,96	28,9±5,01	29,9±7,07	30,0±5,61
Factori de risc cardiovascular și istoric medical					
Diabet (%)		34%	33,3 %	46,7%	42
Fumători (%)		4,5%	12,5%	3,3%	8
BCR (%)		20,5%	22,5%	16,7%	23
RFG		65±25,5	60±17,3	69,1±25,3	64,3+-22,9
HTA (indiferent de grad) (%)		97,7 %	97,5%	100%	
Dislipidemie (%)		86,4%	87,5%	83,3%	
Istoricul familial agravat (%)		42,5%	37,8%	53,8%	
ECG					
Ritmul (%)	Sinusal	68,2%	87,5%	83,3%	78,9%
	Fibrilație atrială /Flutter	29,5%	12,5%	10%	18,4%
	Altele	2,3%	0	6,7%	2,7%
HVS (%)		52,3%	57,5%	56,7%	55,3%
Bloc AV (n=108) (%)		9,3%	0%	17,2%	7,7%
BRSFH (%)		4,5%	7,7%	0	4,4%
Datele ECO CG					
FEVS (%)	Bună (>50%)	35,9%	29,8%	25,4%	91,22%
	Moderată (30-49%)	2.6%	4,38	0,8%	7,8%
	Slabă (<30%)	0	0,8%	0	0,8%
Gpmed (mmHg)		55,2± 15,4	53,3± 12,5	52,1± 12,2	53,7± 13,5
Gpmax (mmHg)		89,7± 21,7	82,5± 18,4	82,8± 21,3	85,3± 20,6
Vmax (m/s)		4,69± 0,56	4,50± 0,5	2,58± 0,5	4,91± 3,28
PSAP (mmHg)		41,6± 12,2	38,6± 8,76	39,1± 10,2	39,9± 10,6
CT					
Perimetrul inelului aortic (mm)		75 ±4,18	79,3±6,68	75±12,9	76,5±8,32
Aria inelului aortic (mm²)		435 ±48,8	482±81,5	454±106	456±80,5
Înălțimea sinusului co-ronariene	Stâng	13,0±4,20	13,0±2,53	14,3±2,98	13,3±3,40
	Drept	17,7±1,55	16,6±2,50	16,6±2,17	16,7±2,66
Scorul de calciu		2642 ± 1185	4049 ± 2030	3464 ± 1858	3409 ±1816
	Moderată	8%	12,5 %	10,7%	10,4%
	Severă	92%	87,5%	89,3%	89,6%
NYHA II/III (%)		11,4%/ 88,6%	27,5%/ 72,5%	26,7%/73,3%	
*p<0,05					
Abrevierile: IMC – Indicele masei corporale; BCR – boala cronică renală; RFG- rata de filtrare glomerulară; HTA – hipertensiune arterială, HVS – hipertrofie de ventricul stâng; BRSFH- Bloc de ram stâng al fascicului stâng; PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng					

Tabel 2

Testul de comparare pereche DSCF pentru Gpmed postTAVI și în follow-up					
		PostTAVI	1 lună	6 luni	1 an
		P	p	p	p
Abbot	Edwards	0.013	<.001	0.022	0.004
Abbot	Medtronic	0.079	0.925	0.187	0.540
Edwards	Medtronic	<.001	<.001	0.002	0.011
Notă: DSCF- Dwass–Steel–Critchlow–Fligner, test nonparametric pentru comparații multiple pereche; Gpmed- gradientul presional mediu; P- valoarea de semnificație statistică asociată testului între grupuri-perechi.					

Tabel 3

Testul de comparare pereche Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pentru viteza medie transvalvulară postTAVI și în follow-up					
		PostTAVI	1 lună	6 luni	1 an
		P	p	p	p
Abbot	Edwards	0,023	0,031	0,003	0,001
Abbot	Medtronic	0.126	0,881	0,626	0,084
Edwards	Medtronic	<.001	0,004	0,003	0,025
Notă: DSCF- Dwass–Steel–Critchlow–Fligner, test nonparametric pentru comparații multiple pereche; Gpmed- gradientul presional mediu; P- valoarea de semnificație statistică asociată testului între grupuri-perechi.					

Tabel 4

Testul de comparare pereche DSCF pentru FEVS postTAVI și în follow-up					
		PostTAVI	1 lună	6 luni	1 an
		p	p	p	p
Abbot	Edwards	0,572	0,237	0,446	0,990
Abbot	Medtronic	0.038	1,000	0,377	0,759
Edwards	Medtronic	0,341	0,251	0,992	0,766
Notă: DSCF – Dwass–Steel–Critchlow–Fligner, test nonparametric pentru comparații multiple pereche; Gpmed- gradientul presional mediu; P- valoarea de semnificație statistică asociată testului între grupuri-perechi.					

lună ($\chi^2=10.8$, $p=0.005$), la 6 luni ($\chi^2=14.7$, $p<0.001$) și la 1 an ($\chi^2=15.4$, $p<0.001$).

Conform tabelului 3, observăm că valvele Edwards mențin o viteză transvalvulară mai mare comparativ cu cele Abbott și Medtronic, atât postprocedural, cât și pe termen lung. Aceasta poate indica o predispoziție mai mare către obstrucție sau stenoză reziduală în cazul acestui dispozitiv, ceea ce subliniază importanța alegerii corecte a protezei în funcție de caracteristicile pacientului.

Evaluarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) post-TAVI și pe parcursul follow-up-ului a fost realizată pentru a analiza evoluția funcției ventriculare în funcție de tipul valvei implantate. Imediat post-TAVI, valorile medii ale FEVS au fost de 62.7% pentru Abbott, 61.6% pentru Edwards și 58.6% pentru Medtronic. Analiza Kruskal-Wallis a indicat

o diferență semnificativă între grupuri ($\chi^2=6.182$, $p=0.045$), dar testele post-hoc nu au relevat diferențe semnificative între grupurile comparate. Astfel, s-a observat o tendință general de stabilizare a fracției de ejeecție în toate grupurile, fără modificări marcante între valvele utilizate. Aceste date sugerează că tipul de valvă implantată nu influențează semnificativ evoluția funcției ventriculare stângi în perioada de urmărire post-TAVI.

Evaluarea regurgitării paravalvulare (RPV)
postprocedural a fost realizată pe un lot total de 112 pacienți, cu o distribuție de 43 pacienți pentru Abbott, 29 pentru Edwards și 40 pentru Medtronic. Doi pacienți au fost excluși din analiză din cauza mortalității asociate procedurii TAVI. Distribuția severității RPV în funcție de producător evidențiază diferențe notabile între grupuri. În grupul Abbott,

23.3% (n=10) dintre pacienți nu au prezentat RPV, 62.8% (n=27) au fost clasificați cu RPV grad I, iar 14% (n=6) au avut RPV grad II. Analiza statistică utilizând testul ANOVA Welch a evidențiat o diferență semnificativă între grupuri ($F = 8.85$, $p < 0.001$), indicând o variație a ratei de RPV în funcție de tipul valvei implantate. Compararea pereche între grupuri arată că diferențele sunt semnificative între Edwards și Abbott ($p < 0.001$), precum și între Edwards și Medtronic ($p = 0.008$), în timp ce diferența dintre Abbott și Medtronic nu a fost semnificativă ($p = 0.705$).

Rata globală a mortalității la 30 de zile a fost de 2.1% (n=2/95 pacienți), fără diferențe semnificative între grupurile analizate ($p=0.479$). Mortalitatea la un an a fost de 4.2% (n=4/95 pacienți), de asemenea fără

diferențe semnificative între tipurile de valve utilizate ($p=0.852$). Aceasta sugerează că niciun dispozitiv nu a fost asociat cu un risc crescut de mortalitate în perioada de urmărire. Re-spitalizarea la 30 de zile a fost raportată la 14% (n=13), iar la un an la 19.6% (n=18). Testul χ^2 nu a evidențiat diferențe semnificative între grupurile de pacienți în ceea ce privește rata de re-spitalizare atât la 30 de zile ($p=0.189$), cât și la un an ($p=0.233$) (anexa). Aceste date sugerează că tipul de valvă implantată nu a influențat semnificativ necesitatea re-internării post-TAVI. Analiza efectuată indică o rată globală scăzută a mortalității post-TAVI, comparabilă cu datele din literatura de specialitate. În ceea ce privește re-spitalizarea, deși unii pacienți au necesitat internare ulterioară, acest aspect nu a fost influențat semnificativ de tipul de dispozitiv utilizat.

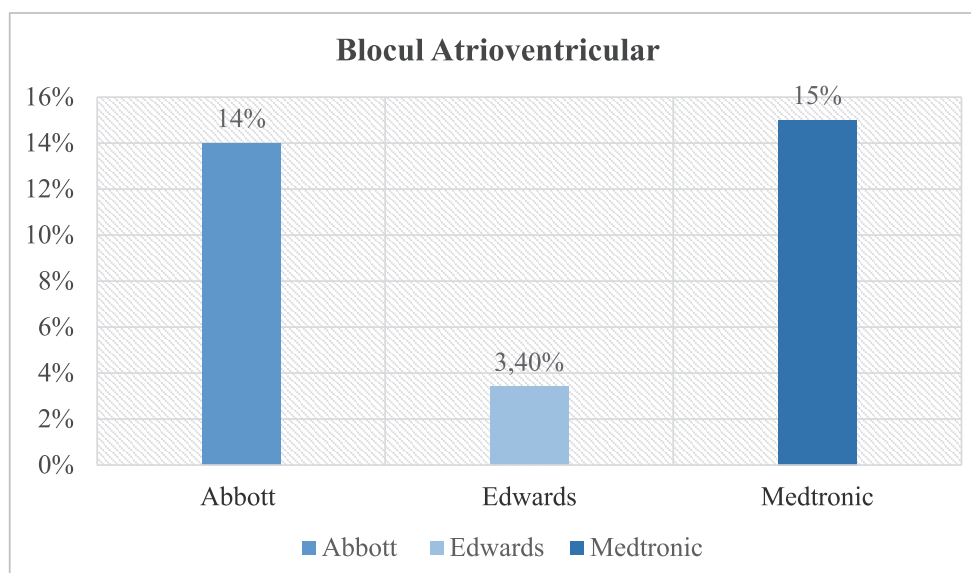
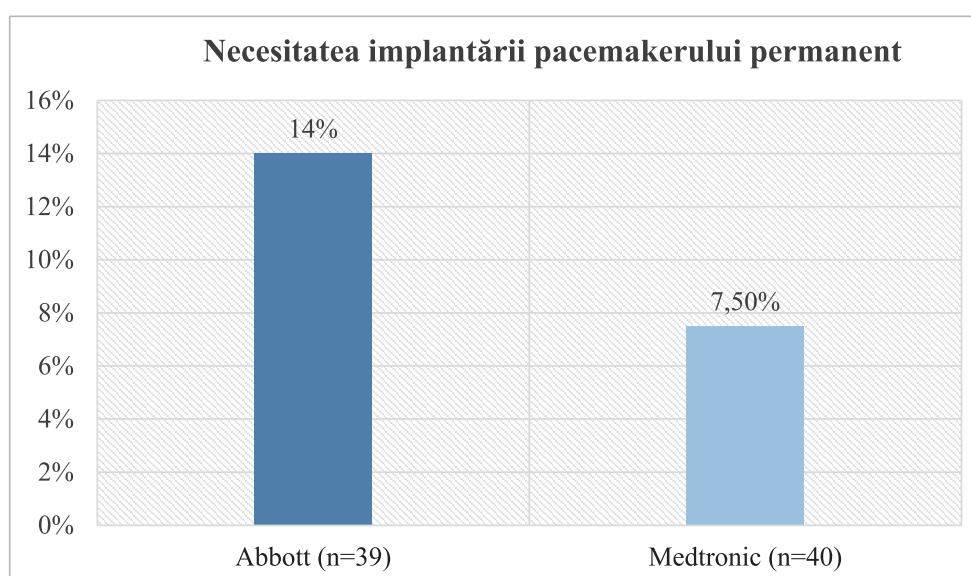


Figura 1. Incidența blocurilor atrioventriculare în loturile de studii



Figură 2. Rata IPP în funcție de tipul valvei implantate (exclusiv VAE).

Notă: IPP-implantare pacemaker permanent; VAE-valvă autoexpandabilă

Aceste rezultate subliniază siguranța generală a procedurii, fără a evidenția un avantaj clar al unui anumit tip de valvă în ceea ce privește supraviețuirea sau necesitatea re-internării.

La 30 de zile post-TAVI, s-a menținut o incidență scăzută a complicațiilor. Din totalul de 94 de pacienți evaluați, 11 pacienți (11,7%) au dezvoltat complicații, în timp ce 83 de pacienți (88,3%) nu au raportat astfel de evenimente. Deși procentul de pacienți cu complicații a fost ușor mai mare comparativ cu perioada periprocedurală, testul χ^2 nu a indicat diferențe semnificative între grupurile de valve ($p=0.497$). La un an post-TAVI, rata complicațiilor a crescut la 13,8% ($n=13$), în timp ce 81 de pacienți (86,2%) au rămas fără evenimente semnificative. Comparativ cu perioada periprocedurală și cea de la 30 de zile, creșterea incidenței complicațiilor sugerează o posibilă influență a factorilor pe termen lung. În ciuda acestei creșteri, analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative între tipurile de valve utilizate ($p=0.178$). Datele analizate arată că incidența complicațiilor post-TAVI este relativ scăzută, cu valori de sub 15% în toate intervalele evaluate. De asemenea, nu au fost identificate diferențe semnificative între grupurile de valve, ceea ce sugerează o siguranță comparabilă a dispozitivelor implantate. Pe termen lung, creșterea numărului de complicații necesită investigații suplimentare pentru a identifica posibila factori de risc care contribuie la aceste evenimente.

Blocul atrioventricular (BAV) nou apărut reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații asociate procedurii TAVI, având un impact semnificativ asupra necesității implantării unui pacemaker permanent (IPP) și, implicit, asupra prognosticului pacienților.

Lotul Edwards a avut cea mai mică incidență a BAV (3,4%), în timp ce rate similare au fost observate pentru valvele Abbott (14%) și Medtronic (15%). Analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative între grupuri ($p=0,278$), ceea ce sugerează că tipul de valvă nu influențează în mod semnificativ incidența acestei complicații imediat post-TAVI. La un an, incidența totală a BAV nou apărut a fost de 16,3% ($n=15$ din 92). Comparativ cu perioada postprocedurală, s-a observat o ușoară creștere a cazurilor, în special în grupul Medtronic (22,2%). Grupul Edwards a continuat să prezinte o incidență scăzută (4,8%). Diferențele între grupurile de valve nu au fost semnificative statistic ($p=0,206$). În cadrul analizei necesității implantării unui pacemaker permanent (IPP) post-TAVI, au fost evaluați 112 pacienți, dintre care 9 (8%) au necesitat

această intervenție. În ceea ce privește mecanismul de expansiune, lotul a fost împărțit în două categorii: VAE ($n=83$) și VBE ($n=29$). IPP a fost necesară în 10,8% dintre cazurile din grupul VAE, în timp ce niciun pacient din grupul VBE nu a necesitat această intervenție. Deși această diferență pare semnificativă, testul χ^2 a indicat o valoare $p=0.064$, ceea ce denotă o tendință spre asocierea între VAE și necesitatea IPP, dar fără a atinge pragul de semnificație statistică.

Distribuția în funcție de producătorul valvei arată că necesitatea de IPP a fost mai frecvent raportată în grupul Abbott (14%), urmat de Medtronic (7,5%).

Discuții.

Studiul nostru aduce date originale privind eficiența și siguranța procedurii TAVI în funcție de tipul de valvă utilizată în Republica Moldova și oferă o comparație între cele trei tipuri principale de proteze transcateter utilizate local: CoreValve/Evolut (Medtronic), Sapien/Sapien XT (Edwards Lifesciences) și Portico (Abbott). Rezultatele obținute se aliniază în mare parte cu cele raportate în literatura internațională, dar aduc și perspective specifice contextului clinic și logistic din țara noastră.

Valvele Medtronic au fost asociate cu cele mai reduse valori ale gradientului transvalvular mediu și maxim, atât postprocedural, cât și la un an, ceea ce confirmă avantajul hemodinamic conferit de designul supraanular. Aceste date sunt susținute de rezultatele studiilor CHOICE și SCOPE 2, care au comparat valve autoexpandabile și balon-expandabile, evidențiind valori semnificativ mai mici ale gradientului cu protezele Evolut R și Pro comparativ cu Sapien 3 [22]. De asemenea, studiul SOLVE-TAVI, care a comparat Evolut R cu Sapien 3 într-un design randomizat, nu a găsit diferențe semnificative în evenimentele clinice majore, dar a confirmat avantajul hemodinamic al valvei Medtronic [23].

În ceea ce privește valvele Edwards, acestea au prezentat valori ușor mai ridicate ale gradientului mediu, dar cu o rată mai mică a regurgitării paravalvulare în studiile internaționale (inclusiv PARTNER 3), în special datorită sistemului de etanșare eficient și a designului balon-expandabil [17]. În studiul nostru, gradientele mai mari observate pot fi atribuite atât poziției intraanulare a valvei, cât și posibil utilizării modelelor Edwards din generații anterioare (Sapien XT), care au performanțe ușor inferioare modelului Sapien 3.

Valvele Portico, deși autoexpandabile, au arătat performanțe intermediare, ceea ce corespunde și rezultatelor din studiul PORTICO IDE, unde Portico a fost comparat cu valvele convenționale și a demonstrat o eficiență hemodinamică bună,

dar cu o rată mai mare a regurgitării paravalvulare [15]. Studiul SCOPE 1 a semnalat o rată mai mare de complicații neurologice cu Portico comparativ cu Sapien 3, dar acest aspect nu a fost evidențiat în populația noastră [24]. O explicație posibilă pentru performanța intermediară în studiul nostru poate fi curba de învățare mai recentă asociată implantării acestei valve.

Referitor la siguranță, rata complicațiilor postprocedurale severe (inclusiv MACE) nu a diferit semnificativ între grupuri, ceea ce sugerează o maturitate a echipei intervenționale, indiferent de tipul de valvă utilizat. Acest rezultat este în linie cu datele din Evolut Low Risk Trial și PARTNER 3, care au demonstrat o siguranță comparabilă între valve în populațiile cu risc scăzut [25]. Totodată, lipsa diferențelor semnificative privind mortalitatea sau AVC major confirmă că selecția pacientului și pregătirea echipei au un rol mai important decât alegerea protezei în sine.

O limitare notabilă a studiului nostru este reprezentată de caracterul retrospectiv și de lipsa randomizării – alegerea protezei fiind influențată nu doar de anatomia pacientului, ci și de disponibilitatea logistică și de politicile de achiziții. De asemenea, rata de utilizare a fiecărei valve a variat în funcție de perioada de disponibilitate, ceea ce poate introduce un bias legat de curba de învățare și progresul tehnologic.

Pe viitor, extinderea accesului la toate tipurile de valve din generațiile cele mai noi, precum și participarea la registre internaționale sau studii multicentrice ar putea permite o analiză mai robustă a eficienței TAVI în Republica Moldova și o aliniere mai completă la bunele practici europene.

Concluzie.

Studiul confirmă eficiența și siguranța procedurii TAVI în tratamentul stenozei aortice severe la pacienții vârstnici, indiferent de tipul de valvă utilizată. Valvele balon-expandabile s-au asociat cu o rată mai redusă de complicații de conducere și cu un necesar mai mic de implantare a stimulatorului cardiac permanent, în timp ce valvele auto-expandabile au prezentat un profil hemodinamic favorabil postprocedural. Alegerea tipului de valvă trebuie personalizată în funcție de anatomia pacientului, comorbidități și experiența echipei medicale. Rezultatele susțin extinderea utilizării TAVI în Republica Moldova, cu accent pe selecția atentă a protezei în vederea optimizării rezultatelor clinice.

Bibliografie.

1. M. Donato, N. Ferri, M. G. Lupo, E. Faggini, and M. Rattazzi, "Current Evidence and Future Perspectives on Pharmacological Treatment of Calcific Aortic Valve Stenosis.," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 21, Nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21218263.
2. Mazur-Nicorici Lucia and Grib Livi, *Valvulopatii. Elaborare metodică*. 2017.
3. A. Vahanian *et al.*, "2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease," *Eur Heart J*, vol. 43, no. 7, pp. 561–632, Feb. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
4. M. Abras, L. Rosseel *et al.*, "Contemporary European practice in transcatheter aortic valve implantation: results from the 2022 European TAVI Pathway Registry," *Front Cardiovasc Med*, vol. 10, 2023, doi: 10.3389/fcvm.2023.1227217.
5. B. Iung *et al.*, "Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery?," *Eur Heart J*, vol. 26, no. 24, pp. 2714–2720, Dec. 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi471.
6. A. Cribier *et al.*, "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description," *Circulation*, vol. 106, no. 24, pp. 3006–3008, Dec. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
7. M. Abras, A. Surev, V. Moscalu, N. Ciobanu, E. Pasat, and C. Beiu, "Transcatheter aortic valve implantation with self-expandable prosthesis in the Republic of Moldova. The one year follow-up of the first ten patients," *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*, vol. 72, no. 1, pp. 18–22, Apr. 2022, doi: 10.52692/1857-0011.2022.1-72.03.
8. Marcel Abras *et al.*, "Transcatheter aortic valve implantation. First experience of minimally invasive treatment in the Republic of Moldova," 2020, doi: 10.5281/zenodo.3958567.
9. C. M. Otto *et al.*, "2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.," *Circulation*, vol. 143, no. 5, pp. e35–e71, Feb. 2021, doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
10. H. Y. Chen *et al.*, "Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records.," *JAMA Cardiol*, vol. 3, no. 1, pp. 18–23, Jan. 2018, doi: 10.1001/jamacardio.2017.4266.
11. C. W. Tsao *et al.*, "Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association.," *Circulation*, vol. 145, no. 8, pp. e153–e639, Feb. 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
12. H. Eggebrecht and R. H. Mehta, "Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly.," *EuroIntervention*, vol. 14,

- no. 15, pp. e1549–e1552, Feb. 2019, doi: 10.4244/EIJ-D-18-01010.
13. H. R. Andersen, “How Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Was Born: The Struggle for a New Invention,” 2021, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fcvm.2021.722693.
14. P. P. Leone *et al.*, “Prosthesis Tailoring for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation,” *J Clin Med*, vol. 12, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/jcm12010338.
15. U. Primessnig *et al.*, “Early clinical outcomes of Portico and Edwards Sapien 3 valve prosthesis in transcatheter aortic valve replacement: propensity-matched analysis,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 11, 2024, doi: 10.3389/fcvm.2024.1400626.
16. S. Mas-Peiro *et al.*, “A Direct Comparison of Self-Expandable Portico Versus Balloon-Expandable Sapien 3 Devices for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Case-Matched Cohort Study,” *J Invasive Cardiol*, vol. 31, no. 7, pp. E199–E204, Jul. 2019.
17. M. J. Mack *et al.*, “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients,” *N Engl J Med*, vol. 380, no. 18, pp. 1695–1705, May 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
18. T. Rheude *et al.*, “Multicenter comparison of latest-generation balloon-expandable versus self-expanding transcatheter heart valves: Ultra versus Evolut,” *Int J Cardiol*, vol. 357, pp. 115–120, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.043.
19. M. Potratz *et al.*, “Hemodynamic Performance of Two Current-Generation Transcatheter Heart Valve Prostheses in Severely Calcified Aortic Valve Stenosis,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 15, p. 4570, Aug. 2022, doi: 10.3390/jcm11154570.
20. G. Maria, ; Crespo-Leiro, M. Gilard, and C. S. P. Lam, “Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (Marea Britanie), Giuseppe M.C. Rosano (Marea Britanie), Frank Ruschitzka (Elveția),” Portugalia, 2022. [Online]. Available: www.escardio.
21. P. G  n  reux *et al.*, “Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 77, no. 21, pp. 2717–2746, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.038.
22. C. Tamburino *et al.*, “Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial,” *Circulation*, vol. 142, no. 25, pp. 2431–2442, Dec. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051547.
23. H. Thiele *et al.*, “Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial,” *Eur Heart J*, vol. 41, no. 20, pp. 1890–1899, May 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa036.
24. J. Lanz *et al.*, “Final 3-Year Outcomes of a Randomized Trial Comparing a Self-Expanding to a Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve,” *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 16, no. 7, p. e012873, Jul. 2023, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.012873.
25. J. J. Popma *et al.*, “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients,” *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 18, pp. 1706–1715, May 2019, doi: 10.1056/nejmoa1816885.

CZU: 616.136.7-089.819:616.12-008.331.1+616.12-008.46+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.02>

IMPACTUL DENERVĂRII RENALE ASUPRA CAPACITĂȚII FIZICE ȘI NIVELULUI NT-PROBNP ÎN HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE PĂSTRATĂ CU SAU FĂRĂ DIABET ZAHARAT TIP 2

¹Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

¹Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

¹Nicolae CIOBANU, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

¹Liuba POPESCU, dr. șt. med., cercetător științific

¹Maria COCIU, doctorand, cercetător științific

¹Stela DODU, doctorand, cercetător științific

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Datele unor trialuri clinice sugerează eficacitatea denervării renale în ameliorarea funcției cardiace și toleranței la efort fizic la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată și redusă. Datele prezentate fac parte componentă a reviziei de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul DIAFEREZIS.

Scopul. Evaluarea comparativă a eficacității denervării renale versus tratament farmacologic asupra capacității la efort fizic și nivelului plasmatic de NT-proBNP la pacienții cu HTA rezistentă, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată în asocieră sau fără diabet zaharat tip 2 la doi ani de monitorizare.

Materiale și metode. Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost realizat un studiu clinic prospectiv, deschis, randomizat care a înrolat 250 pacienți eligibili cu HTA rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Pacienții au fost divizați în două grupuri a câte 125 subiecți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2, ulterior, fiecare grup a fost randomizat în a câte trei loturi de evaluare în concordanță cu tratamentul suplimentat la cel standardizat anterior administrat: loturile I și IV – Moxonidină, loturile II și V – Bisoprolol și pacienții din loturile III și VI au fost supuși DSAR. Pacienții au fost monitorizați pe o perioadă de 2 ani.

Rezultate. Pacienții din toate loturile de cercetare au demonstrat o majorare autentică a distanței parcurse la test „mers 6 minute” deja la 6 luni de evaluare, această dinamică fiind comparabilă în loturile de tratament farmacologic și intervențional la pacienții fără diabet zaharat, în timp ce în grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2 lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioritate statistică în ameliorarea acestui parametru.

Majorat la etapa inițială în toate cele șase loturi de cercetare, nivelul plasmatic al NT-proBNP a înregistrat o reducere autentică a acestuia la aplicare a toate trei abordări terapeutice atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de monitorizare, loturile pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistică în ameliorarea acestui parametru, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere.

Concluzii. Atât tratamentul farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, cât și cel minim invaziv prin DSAR au ameliorat capacitatea la efort fizic a pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejeție păstrată cu sau fără diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de evaluare, efectul benefic fiind amplificat până la finele perioadei de supraveghere. Analiza comparativă a dinamicilor distanței parcurse la test „mers 6 min” relevă o superioritate statistică a DSAR versus ambele regimuri farmacoterapice la etapele mai precoce în grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și începând cu 12 luni de monitorizare în grupul pacienților non-diabetici, tendința manifestă până la finele studiului.

Reducerea autentică a nivelului plasmatic de NT-proBNP a fost marcat în toate loturile de cercetare de la prima etapă de monitorizare independent de prezența diabetului zaharat tip 2 la aplicarea a toate trei scheme de tratament, DSAR demonstrând o eficiență terapeutică superioară față de ambele regimuri terapeutice.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, diabet zaharat tip 2, insuficiență cardiacă.

Summary. The impact of renal denervation on physical exercise capacity and NT-proBNP levels in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction and or without type 2 diabetes mellitus.

Introduction. Data from clinical trials suggest the effectiveness of renal denervation in improving cardiac function and exercise capacity in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction and reduced ejection fraction. The data presented are part of the literature review/results obtained within the institutional project with the acronym DIAFEREZIS.

Aim. Comparative evaluation of the efficacy of renal denervation versus pharmacological treatment on exercise capacity and plasma NT-proBNP levels in patients with resistant hypertension, heart failure with preserved ejection fraction in association or without type 2 diabetes mellitus at two years of follow-up.

Materials and methods. To achieve the research objectives, a prospective, open, randomized clinical trial was conducted that enrolled 250 eligible patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Patients were divided into two groups of 125 subjects each depending on the presence of type 2 diabetes mellitus, subsequently, each group was randomized into three evaluation groups in accordance with the treatment supplemented to the previously administered standardized one: groups I and IV – Moxonidine, groups II and V – Bisoprolol and patients in groups III and VI underwent renal denervation. Patients were evaluated for a period of 2 years.

Results. Patients in all research groups demonstrated an authentic increase in the distance covered in the „6-minute walk” test already at 6 months of evaluation, this dynamic being comparable in the pharmacological and interventional treatment groups in patients without diabetes, while in the group of resistant hypertensive patients with type 2 diabetes, the group of patients undergoing RDN shows statistical superiority in improving this parameter.

Increased at the initial stage in all six research groups, the plasma level of NT-proBNP recorded a statistical reduction when applying all three therapeutic approaches in both patients without and with type 2 diabetes already at 6 months of monitoring, the groups of patients undergoing RDN showing statistical superiority in improving this parameter, a notable event until the end of the surveillance period.

Conclusions. Both pharmacological treatment with the SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol, and the minimally invasive one with RDN improved the exercise capacity of patients with resistant hypertension, HF with preserved ejection fraction with or without type 2 diabetes mellitus already at 6 months of evaluation, the beneficial effect being amplified until the end of the surveillance period. Comparative analysis of the dynamics of the distance covered in the „6 min walk” test reveals a statistical superiority of RDN versus both pharmacotherapeutic regimens at the earlier stages in the group of patients with type 2 diabetes mellitus and starting with 12 months of evaluation in the group of non-diabetic patients, the trend manifesting until the end of the study.

The authentic reduction of the plasma level of NT-proBNP was marked in all research groups from the first monitoring stage independently of the presence of type 2 diabetes mellitus when applying all three treatment schemes, RDN demonstrating a superior therapeutic efficiency compared to both therapeutic regimens.

Key words: renal denervation, resistant arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure.

Резюме. Влияние почечной денервации на физическую активность и плазменный уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа при резистентной гипертензии и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при наличии либо отсутствии сахарного диабета 2 типа.

Введение. Данные клинических испытаний свидетельствуют об эффективности ренальной денервации в улучшении функции сердца и переносимости физических нагрузок у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса. Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с аббревиатурой DIAFEREZIS.

Цель. Сравнительная оценка эффективности ренальной денервации и фармакологического лечения на толерантность к физической нагрузке и плазменный уровень NT-proBNP у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при наличии либо отсутствии сахарного диабета 2 типа при двухлетнем наблюдении.

Результаты. Пациенты всех групп исследования продемонстрировали достоверное увеличение пройденного расстояния в тесте «6-минутная ходьба» уже через 6 месяцев наблюдения, причем данная динамика была сопоставима в группах фармакологического и интервенционного лечения у пациентов без сахарного диабета, тогда как в группе больных резистентной артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа группа пациентов, перенесших ренальную денервацию, демонстрируется статистическое превосходство в улучшении данного показателя.

Повышенный на начальном этапе во всех шести группах исследования уровень NT-proBNP в плазме крови регистрировал достоверное снижение при применении всех трех терапевтических подходов как у пациентов без, так и с сахарным диабетом 2 типа уже через 6 месяцев наблюдения, причем группы пациентов, перенесших ренальную денервацию, показали статистическое превосходство в улучшении этого параметра, что было значимым событием вплоть до конца периода наблюдения.

Вывод. Как фармакологическое лечение блокаторами СНС моксонидином и бисопрололом, так и малоинвазивное лечение с применением ренальной денервации улучшили толерантность к физической нагрузке у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, СН с сохраненной фракцией выброса с сахарным диабетом 2 типа или без него уже через 6 месяцев наблюдения, максимальный положительный эффект будучи зарегистрирован к концу периода наблюдения. Сравнительный анализ динамики пройденного расстояния в тесте «6-минутная ходьба» выявляет статистическое превосходство ренальной денервации над обеими схемами

farmacoterapii na более ранних сроках в группе больных сахарным диабетом 2 типа, а начиная с 12 месяцев наблюдения в группе больных без диабета, данная тенденция сохраняется до конца исследования.

Достоверное снижение уровня NT-proBNP в плазме крови отмечено во всех группах исследования с первого этапа наблюдения независимо от наличия сахарного диабета 2 типа при применении всех трех схем лечения, причем ренальная денервация продемонстрировала более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с обеими схемами медикаментозного лечения.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность.

Introducere.

Denervarea renală (DSAR) este o procedură relativ nouă, recunoscută ca o a treia opțiune pentru gestionarea hipertensiunii arteriale (HTA) în cele mai recente ghiduri europene, fiind suplimentată la farmacoterapia pentru atingerea valorilor-țintă a tensiunii arteriale [1,2]. Având în vedere interconexiunea dintre HTA, hiperactivitatea simpatică și dezvoltarea insuficienței cardiace (IC), până și studiile realizate în fazele incipiente au explorat DSAR ca tratament opțional pentru a depăși rezistența la diuretice la această categorie de pacienți [3]. Fezabilitatea, siguranța și potențiala eficacitate a DSAR în IC și alte comorbidități cardiometabolice au fost sugerate și studiate cu mulți ani în urmă [4]. Mai mult, aderența slabă sau scăzută la medicație – aproximativ 27-50% dintre pacienții cu IC nu aderă în mod optim la medicamentele prescrise – joacă un rol cheie în progresia IC, iar un potențial grup țintă de pacienți care fie nu tolerează, fie nu aderă la β -blocante ar putea fi candidați pentru DSAR [5-7].

Influența DSAR asupra evoluției IC cu fracție de ejeecție păstrată la pacienții cu HTA rezistentă a fost studiată anterior și de către cercetătorii din Republica Moldova, demonstrând un impact pozitiv la aplicarea acestui tip de tratament [8, 9]. În acest articol pe lângă pacienții cu HTA rezistentă vom aborda și o altă categorie de pacienți cu afecțiune legată de activitatea sporită a SNS – hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2.

Scopul studiului.

Evaluarea comparativă a eficacității denervării renale versus tratament farmacologic asupra capacității la efort fizic și nivelului plasmatic de NT-proBNP la pacienții cu HTA rezistentă, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată în asociere sau fără cu diabet zaharat tip 2 la doi ani de monitorizare.

Materiale și metode.

Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiul clinic prospectiv, deschis, randomizat. Screeningul-ui primar au fost supuși 521 pacienți aparent rezistenți la terapia antihipertensivă administrată. Toți pacienții au administrat tratament

ambulator standardizat pe parcurs a 4 săptămâni cu trei remedii antihipertensive în doze zilnice maxim tolerate, unul dintre care fiind diuretic din grupul derivatelor de tiazidă, pentru a corespunde definiției de HTA rezistentă: Losartan 100 mg, Amlodipina 10 mg și Indapamida 1,5 mg. În cursul evaluării 271 pacienți au fost excluși din studiu pe motivul diagnosticării HTA secundare sau HTA pseudorezistente. Astfel, tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă, diabetici și non-diabetici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție preservată. Ulterior, a fost efectuată repartizarea în două grupuri a câte 125 pacienți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. Persoanele din fiecare grup au fost aleatoriu randomizați în 3 loturi de observație conform tratamentului adăugat la cel anterior administrat: loturile I și IV – Moxonidina, loturile II și V – Bisoprolol și loturile III și VI – DSAR. Pacienții au fost monitorizați pe parcurs a doi ani la 6, 12, 18 și 24 luni. La fiecare scrutin pentru aprecierea evoluției insuficienței cardiace a fost efectuat testul mers „6 minute” și evaluat nivelul plasmatic al NT-proBNP. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, corespundere cu exigențele etice și a primit aviz favorabil din partea Comitetului de Etică a Cercetării al IMSP Institutul de Cardiologie.

Rezultate.

Pacienții din toate loturile de cercetare au demonstrat o majorare autentică a distanței parcurse la test „mers 6 minute” deja la 6 luni de evaluare, această dinamică fiind comparabilă în loturile de tratament farmacologic și intervențional la pacienții fără diabet zaharat, în timp ce în grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2, lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioiritate statistică în ameliorarea acestui parametru (Tab.1, 2). Începând cu 12 luni de monitorizare și în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat lotul supus DSAR înregistrează o majorare statistic semnificativ mai mare de distanță parcursă la test „mers 6 minute”, această tendință fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere în ambele grupuri de cercetare.

Tabelul 1

Evoluția testului mers "6 minute" la aplicarea diverselor scheme de tratament la pacienții cu HTA rezistentă (m)

Variabile	Lotul I	Lotul II	Lotul III	P
Inițial	378,52±13,56	369,88±14,98	367,32±21,16	> 0,05
6 luni	389,40±13,54	382,48±15,04	384,72±20,98	> 0,05
Dinamica	+10,88±0,22***	+12,60±0,28***	+17,40±6,12***	> 0,05
12 luni	397,18±13,44	392,52±15,05	408,84±22,22	> 0,05
Dinamica	+18,66±2,10***	+22,64±0,28***	+41,52±10,16***	= 0,001
18 luni	404,18±13,44	401,54±15,06	426,88±21,99	> 0,05
Dinamica	+25,66±2,10***	+31,66±0,31***	+59,56±11,20***	< 0,001
24 luni	410,82±13,34	412,90±14,82	432,72±21,03	> 0,05
Dinamica	+32,30±2,11***	+43,02±3,62***	+65,40±9,33***	< 0,001

Tabelul 2

Evoluția testului mers "6 minute" la aplicarea diverselor scheme de tratament la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2 (m)

Variabile	Lotul IV	Lotul V	Lotul VI	P
Inițial	385,0±13,57	354,30±13,52	368,60±17,88	> 0,05
6 luni	396,96±13,55	367,70±13,54	388,04±17,71	> 0,05
Dinamica	+11,96±0,14***	+13,40±0,31***	+19,44±4,22***	< 0,01
12 luni	404,98±13,56	380,84±13,27	406,88±17,62	> 0,05
Dinamica	+19,98±0,14***	+26,54±3,67***	+38,28±4,43***	= 0,001
18 luni	411,08±13,55	387,86±13,25	422,80±17,62	> 0,05
Dinamica	+26,08±0,17***	+33,56±3,67***	+54,20±4,40***	< 0,001
24 luni	418,10±13,56	398,18±13,28	436,80±17,61	> 0,05
Dinamica	+33,1±0,18***	+43,88±3,70***	+68,2±4,42***	< 0,001

Ameliorarea progresivă a capacității la efort fizic a continuat în toate loturile de cercetare astfel, încât către finele studiului distanța parcursă în grupul pacienților non-diabetici a constituit $410,82 \pm 13,34$ m în lotul de tratament suplimentat cu Moxonidină versus $412,90 \pm 14,82$ m în lotul de tratament suplimentat cu Bisoprolol și $432,72 \pm 21,03$ m în lotul DSAR, $p > 0,05$, ce a corespuns CF II (NYHA). În acest mod, a fost notată o majorare față de etapa inițială de $32,30 \pm 2,11$ m versus $43,02 \pm 3,62$ m și $65,40 \pm 9,33$ m în loturile I, II și III, respectiv, $p < 0,001$ (Tab.1).

În grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a fost înregistrată o dinamică similară de ameliorare a capacității la efort fizic, distanța parcursă constituind la 2 ani de monitorizare $418,10 \pm 13,56$ m în lotul IV versus $398,18 \pm 13,28$ m în lotul V și $436,80 \pm 17,61$ în lotul VI, respectiv, $p > 0,05$. Astfel, lotul pacienților cu diabet zaharat tip 2 tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină a notat o creștere în distanța parcursă la test „mers 6 min” cu $33,1 \pm 0,18$ m comparativ cu etapa de înrolare în studiu versus $43,88 \pm 3,70$ m în lotul suplimentat cu Bisoprolol și $+68,20 \pm 4,42$ m la pacienții supuși DSAR, $p < 0,001$ (Tab.2).

Majorat la etapa inițială în toate cele șase loturi de cercetare, nivelul plasmatic al NT-proBNP a înregistrat o reducere autentică a acestuia la aplicare a toate trei abordări terapeutice atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de monitorizare, loturile pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistică în ameliorarea acestui parametru, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere (Figura 1, 2).

La doi ani de monitorizare grupul pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejeție păstrată non-diabetici a consemnat următoarea reducere a nivelului plasmatic de NT-proBNP comparativ cu etapa de înrolare în studiu: $-29,62 \pm 2,91$ pg/mL în lotul de tratament suplimentat cu Moxonidină versus $-36,4 \pm 1,84$ pg/mL în lotul suplimentat cu Bisoprolol și $-67,81 \pm 6,91$ pg/mL în lotul suplimentat cu DSAR, $p < 0,001$ (Fig.1).

În grupul pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejeție păstrată și DZ tip 2 a fost documentată o dinamică similară în reducerea nivelului plasmatic de NT-proBNP, astfel încât la finele studiului a constituit $-28,07 \pm 0,56$ pg/mL versus $-25,89 \pm 0,89$ pg/mL și $-50,80 \pm 3,54$ pg/mL în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$ (Fig. 2).

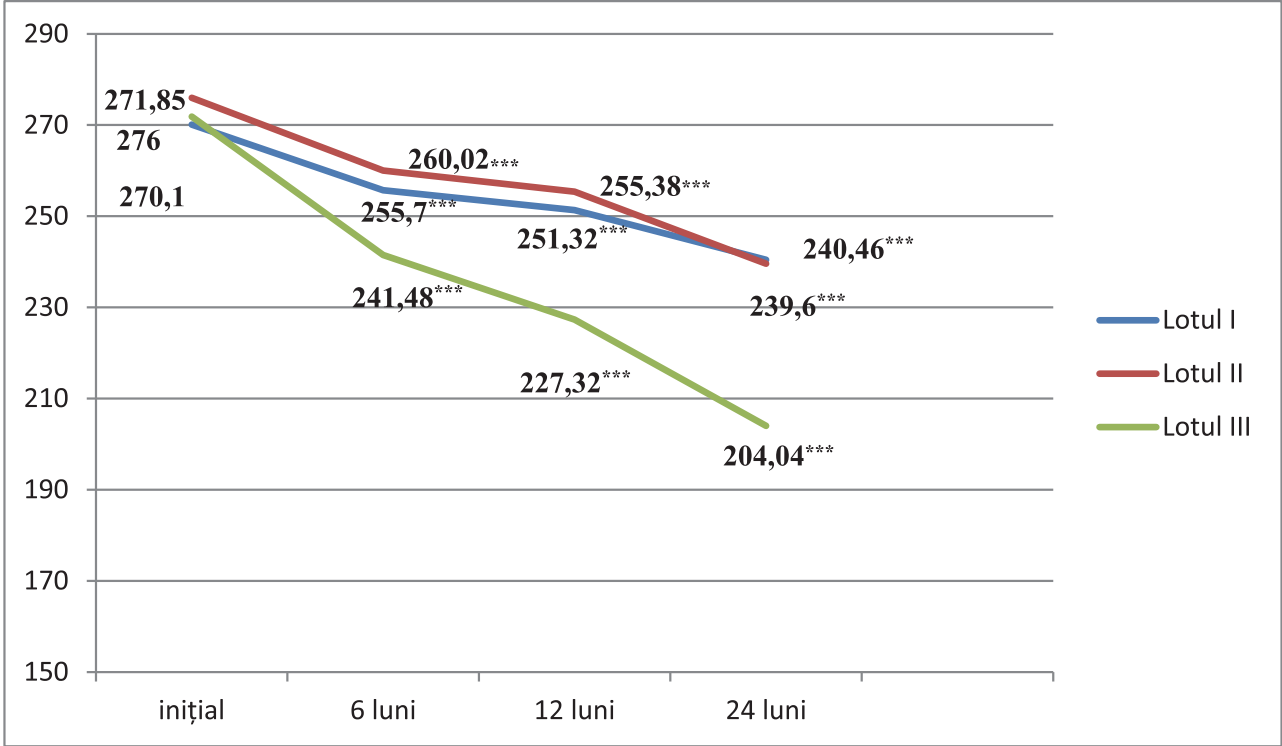


Figura 1. Evoluția NTpro-BNP la pacienții cu HTA rezistentă (pg/mL)

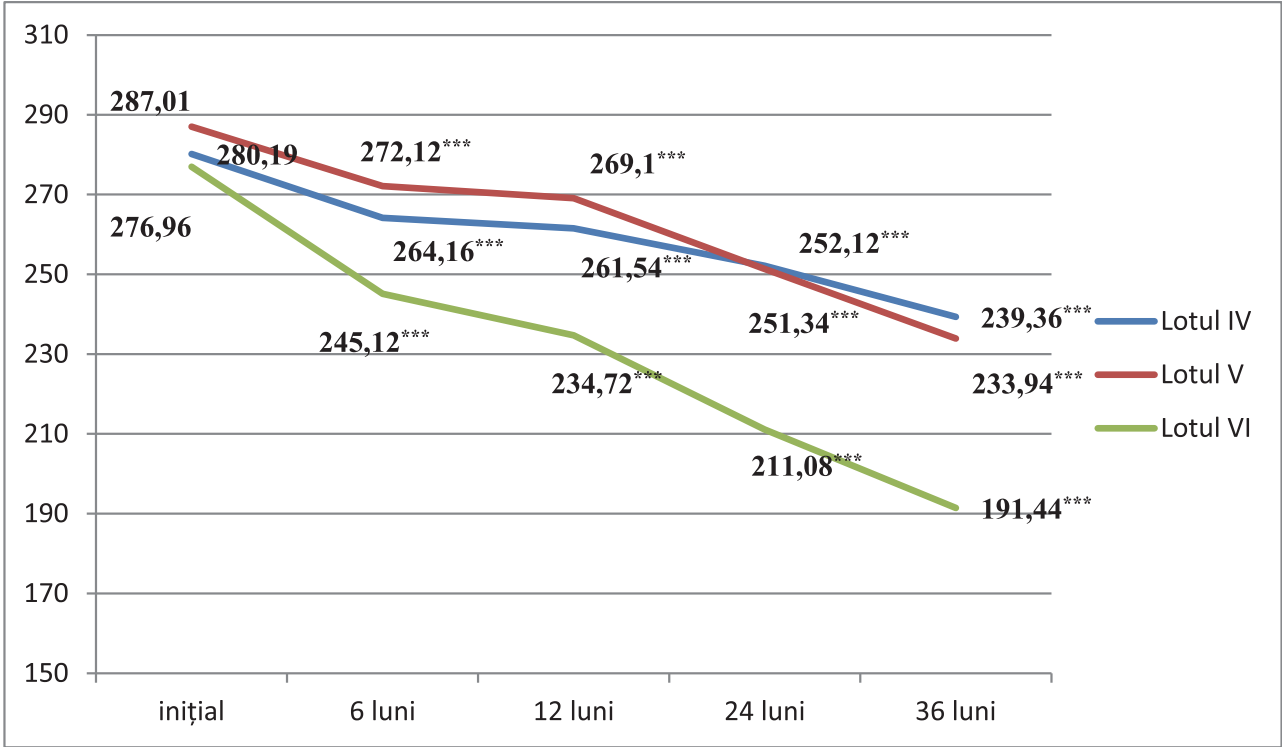


Figura 2. Evoluția NTpro-BNP la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2 (pg/mL)

Concluzii.

Atât tratamentul farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, cât și cel minim invaziv prin DSAR au ameliorat capacitatea la efort fizic a pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejecție păstrată cu sau fără diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de evaluare, efectul benefic fiind amplificat până la finele perioadei de supraveghere. Analiza comparativă a dinamicilor distanței parcurse la test „mers 6 min” relevă o superioritate statistică a DSAR versus ambele regimuri farmacoterapice la etapele mai precoce în grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și începând cu 12 luni de monitorizare în grupul pacienților non-diabetici, tendința manifestă până la finele studiului.

Reducerea autentică a nivelului plasmatic de NT-proBNP a fost marcat în toate loturile de cercetare de la prima etapă de monitorizare independent de prezența diabetului zaharat tip 2 la aplicarea a toate trei scheme de tratament, DSAR demonstrând o eficiență terapeutică superioară față de ambele regimuri terapeutice.

Bibliografie.

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2023; 41:1874–2071.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension. *Eur. Heart J.*, 2024; 45:3912–4018.
3. Dornas WC, Silva ME. *Animal Models for the Study of Arterial Hypertension*. *J. Biosci.*, 2011; 36:731–737.
4. Böhm M, Linz D, Urban D et al. *Renal Sympathetic Denervation: Applications in Hypertension and Beyond*. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013; 10:465–476.
5. Jarrah M, Khader Y, Alkouri O et al. *Medication Adherence and Its Influencing Factors among Patients with Heart Failure: A Cross Sectional Study*. *Medicina*, 2023; 59:960.
6. Cheng C, Donovan G, Al-Jawad N, Jalal Z. *The Use of Technology to Improve Medication Adherence in Heart Failure Patients: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials*. *J. Pharm. Policy Pract.*, 2023; 16:81.
7. Huber M, Busch AK, Stalder-Ochsner I et al. *Medication Adherence in Adults after Hospitalization for Heart Failure: A Cross-Sectional Study*. *Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev.*, 2024; 20:200234.
8. Moiseeva A, Carauș A. *Corelația reducerii valorilor tensionale cu ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2020; vol.1(65), pp. 228-231.
9. Moiseeva A, Cărauș A, Popescu L., Cărauș M. *Evoluția nivelului plasmatic a peptidei natriuretice cerebrale (tip-B) N-terminală sub tratament de lungă durată cu blocanți ai sistemului nervos simpatic în hipertensiunea rezistentă*. *Romanian Journal of Cardiology*, 2019; vol. 29, Suppl., pp. 272-273.

CZU: 616.12-008.46-089-037:616.124.3-008.46

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.03>

PREDICTORII DEZVOLTĂRII DISFUNCTIEI DE VENTRICUL DREPT LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ LA 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ

Janna CAZACU, absolventa doctoratului, cercetător științific,
Eleonora VATAMAN, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

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

Rezumat.

Introducere. Disfuncția de ventricul drept (DVD) este un factor prognostic pentru morbiditate și mortalitate într-un spectru larg de boli cardiovasculare.

Scopul cercetării a constat în identificarea predictorilor care au influențat dezvoltarea DVD la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Metode. Cercetarea a constituit un studiu prospectiv, care a inclus 275 pacienți cu IC de etiologie ischemică, investigați la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică (by-pass coronarian – 54,5, intervenție coronariană percutană - 45,5%), prin evaluarea NT-proBNP, ecocardiografie, test de efort cardiopulmonar. Pacienții au fost divizați în 2 grupuri în funcție de depistarea DVD de novo la finele cercetării.

Rezultate. Rata DVD a constituit 39,2% și 49,2% la nivelul coortei studiate la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică, respectiv. DVD de novo a fost stabilită la 19,9% din populația studiată. Factorii prognostici care au influențat dezvoltarea DVD în perioada cercetată au fost: durata bolii cardiace ischemice, stadiul C AHA/ACC al IC, diametrul atrului stâng, diametrul telediastolic al VS, fracția de ejeție a ventriculului stâng, scorul cineticii parietale, viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide, aria atrului drept, timpul de accelerare în tractul de ejeție al VD, raportul TAPSE/PSAP, rezistența vasculară pulmonară apreciată ecocardiografic, VE/VCO₂. Analiza discriminantă a permis elaborarea unui model predictiv al dezvoltării DVD pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică în baza a 4 parametri: durata bolii cardiace ischemice, stadiul IC AHA/ACC, diametrul atrului drept, diametrul telediastolic al ventriculului stâng. Acesta permite prezicerea corectă a DVD de novo în 62,2% de cazuri.

Concluzie. Rata DVD de novo la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 19,9%. Parametrii ecocardiografici definitorii ai hipertensiunii pulmonare și sindromului de IC au demonstrat impact prognostic major asupra dezvoltării DVD la etapa finală a studiului.

Cuvinte cheie: disfuncție de ventricul drept, revascularizare miocardică, insuficiență cardiacă ischemică, prognostic.

Summary. Predictors of right ventricular dysfunction development 12 months after myocardial revascularization in patients with ischemic heart failure.

Introduction. Right ventricular dysfunction (RVD) is a prognostic factor for morbidity and mortality across a wide range of cardiovascular diseases.

The aim of this research was to identify the predictors influencing the development of RVD in patients with ischemic heart failure (HF) 12 months after myocardial revascularization.

Methods. The research was a prospective study that included 275 patients with ischemic HF, assessed at 3 and 12 months after myocardial revascularization (coronary artery bypass grafting – 54.5%, percutaneous coronary intervention - 45.5%). NT-proBNP evaluation, echocardiography and cardiopulmonary exercise testing was performed. Patients were divided into two groups based on the detection of de novo RVD at the end of the study.

Results. The RVD rate was 39.2% and 49.2% in the studied cohort at 3 and 12 months post-myocardial revascularization, respectively. De novo RVD was identified in 19.9% of the study population. The prognostic factors that influenced the development of RVD during the studied period were: duration of ischemic heart disease, stage C AHA/ACC of HF, left atrial diameter, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular ejection fraction, wall motion score, peak tricuspid regurgitation velocity, right atrial area, right ventricular outflow tract acceleration time, TAPSE/PASP ratio, pulmonary vascular resistance assessed by echocardiography and VE/VCO₂ slope. Discriminant analysis enabled the development of a predictive model for de novo RVD over 12 months after myocardial revascularization, based on 4 parameters: duration of ischemic heart disease, HF stage according to the AHA/ACC classification, right atrial diameter and left ventricular end-diastolic diameter. This model allows the accurate prediction of de novo RVD in 62.2% of cases.

Conclusion. The rate of de novo RVD at 12 months after myocardial revascularization was 19.9%. Key echocardiographic parameters of pulmonary hypertension and HF syndrome demonstrated a significant prognostic impact on RVD development at the end of the first year after the acute cardiac event.

Keywords: right ventricular dysfunction, myocardial revascularization, ischemic heart failure, prognosis.

Резюме. Предикторы развития дисфункции правого желудочка у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Введение. Дисфункция правого желудочка (ДПЖ) влияет на прогноз больных с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования заключалась в выявлении предикторов, влияющих на развитие ДПЖ у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью (СН) через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Методы. Проспективное исследование включило 275 пациентов с ишемической СН, обследованных через 3 и 12 месяцев после реваскуляризации миокарда путем коронарного шунтирования (54,5%) или чрескожного коронарного вмешательства (45,5%). Были проведены анализ крови для измерения NT-proBNP, эхокардиография и кардиопульмональный нагрузочный тест. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выявления ДПЖ в конце исследования.

Результаты. Частота ДПЖ составила 39,2% и 49,2% в исследуемой когорте через 3 и 12 месяцев после реваскуляризации миокарда, соответственно. ДПЖ была определена первично через год после острого коронарного события у 19,9% пациентов. Были выявлены следующие прогностические факторы, влияющие на развитие ДПЖ в исследуемый период: длительность ишемической болезни сердца, стадия С СН, диаметр левого предсердия, конечно-диастолический диаметр левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, максимальная скорость регургитации трикуспидального клапана, площадь правого предсердия, время ускорения в выносящем тракте правого желудочка, соотношение TAPSE/PSAP, легочное сосудистое сопротивление и VE/VCO₂. Дискриминантный анализ позволил разработать прогностическую модель развития ДПЖ в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда на основе 4 параметров: длительность ишемической болезни сердца, стадия СН по классификации АНА/АСС, диаметр правого предсердия и конечно-диастолический диаметр левого желудочка. Данная модель позволяет предсказать ново-выявленную ДПЖ с точностью 62,2%.

Вывод. Частота ново-выявленной ДПЖ через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда составила 19,9%. Ключевые эхокардиографические параметры, характеризующие легочную гипертензию и синдром СН, продемонстрировали значительное прогностическое влияние на развитие ДПЖ в течение первого года после острого коронарного события.

Ключевые слова: дисфункция правого желудочка, реваскуляризация миокарда, ишемическая сердечная недостаточность, прогноз.

Introducere.

Ventriculul drept (VD) a fost neglijat de-a lungul timpului din cauza lacunelor existente cu privire la contribuția acestuia la hemodinamica cardiacă, fiind adesea considerat un canal pasiv care transportă sângele către circulația pulmonară. Pe de altă parte, contractilitatea VD prezintă particularități, fiind caracterizată în special prin scurtare longitudinală, iar funcția sistolică radială este mai puțin manifestă, iar geometria sa complexă este extrem de dificil de caracterizat prin imagistica bidimensională. [1]

Disfuncția ventriculului drept (DVD) este stabilită în cazul în care parametrii ce caracterizează funcția VD se află în afara intervalului de referință recomandat. DVD poate fi asimptomatică, în acest context, hipertrofia VD reprezintă dovada remodelării adaptative a VD ca răspuns la creșterea postsarcinii [1–3]. Prin urmare, DVD nu este o entitate clinică separată, constituind preponderent o condiție clinică caracterizată prin umplerea și/sau contracția anormală a VD, în lipsa semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă (IC) [4].

Deși sunt adesea folosiți drept sinonime, termenii DVD și insuficiență de VD se referă la două condiții

diferite. Insuficiența de VD reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin semne și simptome de IC, secundare disfuncției sau supraîncărcării structurilor cordului drept, rezultând în majorarea presiunii venoase sistemice și, în final, reducerea debitului cardiac [1,2].

Prevalența DVD este înaltă, dar variază semnificativ în cercetări din cauza heterogenității definiției aplicate [2], constituind 11-77% la bolnavii cu IC [2,5], 20-40% la pacienții supuși intervenției chirurgicale cardiace [4,6–8] și 10-25% la cei care au suportat infarct miocardic acut [9].

Boala cardiacă ischemică este asociată frecvent cu DVD ca urmare a dezechilibrului dintre aportul și necesarul de oxigen [3]. Afectarea VD în contextul unui infarct miocardic acut este determinată fie de localizarea leziunii responsabile la nivelul arterei coronare drepte și implicarea VD în catastrofa ischemică sau survine în rezultatul postsarcinii majorate și a mecanismelor de interdependență ventriculară în contextul disfuncției sistolice de ventricul stâng (VS) [9].

Chirurgia cardiacă comportă un risc sporit pentru dezvoltarea DVD în perioada postoperatorie,

implicând mulți factori care pot influența presarcina, contractilitatea și postsarcina VD. Astfel, DVD este determinată de alterarea funcției contractile a miocardului în rezultatul ischemiei miocardice cauzată de embolism coronarian aerian, ruptura unei plăci aterosclerotice, ocluzia graftului coronarian, cardioplegia retrogradă, eliberarea de citokine și inflamația cauzate de by-pass-ul cardiopulmonar, injuria de reperfuzie, ventilația mecanică asociată adesea cu postsarcina crescută [7,10–12].

Multiple cercetări au raportat reducerea excursiei planului inelului tricuspidian (TAPSE) și a vitezei sistolice a inelului tricuspidian lateral (S' VD) după suportarea intervenției chirurgicale de by-pass coronarian (B/Pc) cu sau fără anuloplastia valvei tricuspide. Aceste modificări persistă adesea până la un an după operația cardiacă și ar putea fi determinate de prezența aderențelor pericardice rezultate după pericardiotomie, procesele autoimune la nivel de pericard, eliberarea de citokine, afectarea ischemică a VD intra- sau postoperator precoce (3).

DVD este un factor prognostic important pentru morbiditate și mortalitate într-un spectru larg de boli cardiovasculare, inclusiv în perioada precoce după suportarea unui infarct miocardic acut [9,13] sau a intervenției chirurgicale cardiace [8,11,14–17].

Cu toate acestea, majoritatea cercetărilor și meta-analizelor se axează preponderent pe impactul DVD asupra perioadei postoperatorii precoce la pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace, iar datele despre influența DVD asupra prognosticului pacienților cu infarct miocardic acut fără implicarea VD sunt limitate. În același timp, evoluția funcției VD pe termen lung după revascularizare miocardică la pacienții cu IC ischemică este elucidată insuficient, fiind puțin cercetați factorii care ar determina dinamica negativă a funcției VD la acești subiecți.

Astfel, **scopul cercetării** a constat în identificarea predictorilor care au influențat dezvoltarea DVD la pacienții cu IC ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau intervenție coronariană percutană (PCI).

Material și metode.

Cercetarea în cauză a constituit un studiu prospectiv analitic de cohortă care s-a desfășurat în perioada 2020-2023 în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă Cronică și a secției de Cardiochirurgie și Reabilitare cardiacă a IMSP Institutul de Cardiologie.

Studiul a inclus 275 pacienți cu IC de etiologie ischemică la 3 luni după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc în contextul unui sindrom coronarian cronic (150 pacienți, 54,5%) sau PCI

în cadrul unui infarct miocardic acut (125 bolnavi, 45,5%). Vârsta medie la nivel de cohortă a constituit $63,12 \pm 0,54$ ani, cu predominarea bărbaților (78,9%).

Pacienții înrolați în cercetare au fost investigați în cadrul a 2 vizite pe parcursul primului an după revascularizare miocardică – la 3 luni și 12 luni după evenimentul cardiac acut. În cadrul acestora, toți subiecții au fost supuși unui examen clinic obiectiv, cu notarea datelor demografice, factorilor de risc și comorbidităților.

S-a înregistrat electrocardiograma în 12 derivații standard, utilizând aparatul General Electric MAC2000, efectuându-se analiza calitativă și cantitativă a undelor și segmentelor. Investigațiile de laborator au inclus determinarea nivelului seric al fragmentului N-terminal al pro-peptidei natriuretice de tip B (NT-proBNP), măsurarea nivelului seric al glicemiei, creatininei, profilului lipidic și hemoleucogramei.

Capacitatea de efort a fost evaluată prin testul de efort cardiopulmonar (TECP) limitat de simptome sau submaximal, în baza unui protocol incremental continuu cu majorarea sarcinii de efort fiecare minut. Astfel, au fost înregistrați parametrii metabolici ce țin de răspunsul cardiovascular (consumul de oxigen de vârf, pragul anaerob, pulsul de oxigen) și ventilator (echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon-VE/VCO₂, puterea ventilatorie, prezența ventilației oscilatorii de efort) în timpul efortului fizic.

Examenul ecocardiografic a fost efectuat prin intermediul ecocardiografului General Electric Vivid S5, implicând studierea aprofundată a parametrilor VD: măsurarea diametrului bazal al VD și grosimii peretelui liber al VD, evaluarea funcției sistolice prin intermediul următorilor parametri: TAPSE, S' VD, variația procentuală a ariei VD (FAC VD) și caracterizarea funcției globale a VD cu ajutorul indicelui de performanță miocardică a VD (IMP Tei VD). S-a estimat probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară (HTP) prin măsurarea vitezei maxime a regurgitării valvei tricuspide și evaluarea semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP. Totodată, a fost caracterizat VS prin determinarea diametrelor și volumelor telesistolice și telediastolice, aprecierea funcției sistolice a VS prin fracția de ejeție a VS (FEVS) cu stabilirea fenotipului de IC: IC cu FEVS păstrată (IC-FEp), IC cu FEVS ușor redusă (IC-FEur) și IC cu FEVS redusă (IC-FEr).

DVD a fost apreciată în funcție de următoarele criterii: TAPSE < 17 mm, FAC VD < 35%, S' VD < 9,5m/s, IPM Tei VD > 0,43. Având în vedere impactul intervențiilor chirurgicale cardiace asupra mobilității inelului tricuspidian, am considerat oportun stabilirea

DVD în cazul asocierii a 2 parametri ecocardiografici care caracterizează funcția VD sau asocierea cu cel puțin unul dintre semnele de supraîncărcare cu volum sau presiune a cavităților cardiace drepte: diametrul bazal al VD > 41 mm, grosimea peretelui liber al VD > 5 mm, viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide > 2,8 m/s, diametrul venei cave inferioare > 21 mm cu reducerea colabării acesteia în timpul inspirului, aria telesistolice a atriului drept > 18 cm² [3]. Determinarea DVD la examenul ecocardiografic efectuat la 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții care prezentau o funcție normală a VD la etapa inițială a fost considerată DVD de novo, care a servit drept criteriu de divizare a subiecților în 2 grupuri cu scopul de a elucida particularitățile bolnavilor cu DVD nou apărută și a identifica predictorii care au determinat această evoluție a funcției ventriculare drepte.

Metode de analiză statistică.

Datele obținute au fost analizate statistic. Analiza descriptivă a implicat calcularea mediei, valorii minime și maxime, devierii standard și erorii standard pentru variabilele continue, iar pentru cele calitative s-au determinat procentajele. Analiza bivariată a inclus aprecierea testului T-Student pentru eșantioane independente și pentru eșantioane perechi. Testul χ^2 a permis analiza diferențelor dintre variabilele calitative. Analiza multivariată prin regresie logistică a stat la baza detectării factorilor de prognostic pentru dezvoltarea DVD pe parcursul perioadei de supraveghere, în acest scop fiind determinat raportul șanselor (Odds ratio, OR) și intervalul de încredere de 95% (95%ÎÎ). Predictorii obținuți au fost reprezentați

prin graficul Forest plot. Capacitatea de discriminare a unor determinanți prognostici a fost evaluată prin crearea curbelor ROC și aprecierea ariei de sub curbă (AUC). Analiza discriminantă a permis selectarea factorilor predictivi mai relevanți și crearea modelului de prognostic pentru dezvoltarea DVD de novo.

Rezultate.

Rata DVD la etapa de 3 luni după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc sau PCI a constituit 39,2% la nivelul coortei studiate. Referindu-ne la stadiile DVD, am notat prezența DVD fără semne de insuficiență VD în 69,2% dintre cazuri, iar la 30,8% dintre pacienți s-a determinat DVD cu semne incipiente de insuficiență VD.

La 12 luni după evenimentul cardiac acut, ponderea DVD a constituit 49,2%, majorându-se cu 10% pe parcursul perioadei de supraveghere. DVD fără insuficiență VD a înglobat 70,8% dintre pacienții cu DVD, iar 28,5% dintre aceștia au prezentat DVD cu semne incipiente de insuficiență VD.

Analizând migrarea pacienților în cele două grupuri divizate conform prezenței DVD la 12 luni după revascularizare miocardică am notat o evoluție statistic autentică, $\chi^2=48,75$, $p<0,001$. Astfel, 32,1% dintre bolnavii care aveau funcția VD neafectată la 3 luni după evenimentul acut au prezentat semne ecocardiografice de DVD la finele cercetării, iar 18,5% dintre pacienții cu DVD la etapa inițială au înregistrat ameliorarea funcției VD la vizita de follow up 12 luni.

Prin urmare, DVD de novo a fost stabilită la 53 bolnavi (19,9%) din populația studiată la finele cercetării. Pacienții cu DVD nou apărută au avut

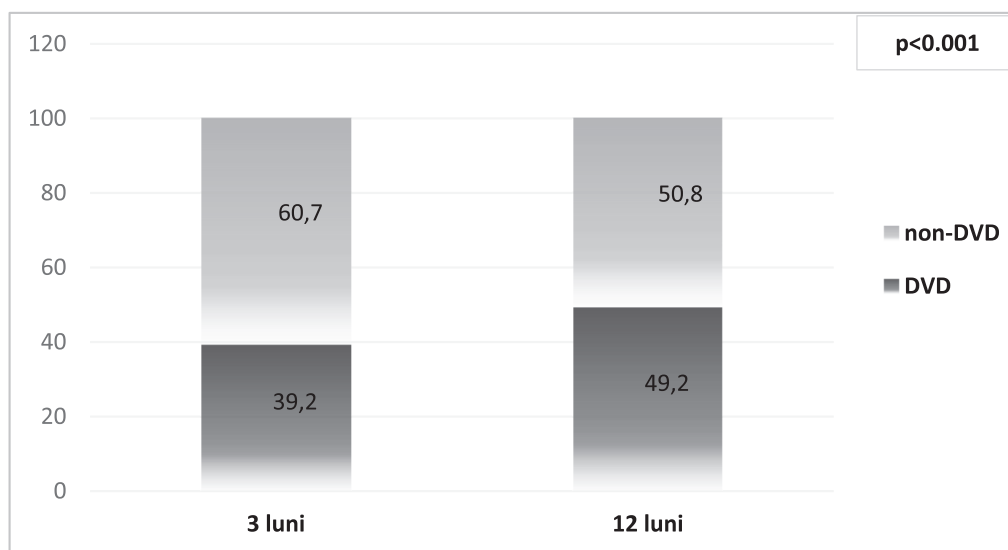


Figura 1. Evoluția disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică, %.

Notă: DVD – disfuncție de ventricul drept.

caracteristici demografice similare cu subiecții a căror funcție ventriculară dreaptă nu s-a modificat în timp. Astfel, atât vârsta ($60,80 \pm 0,85$ ani vs $62,02 \pm 1,20$ ani, $p > 0,05$), cât și distribuția pe sexe (bărbații au constituit $84,9\%$ vs $78,2\%$, $p > 0,05$) nu s-au diferențiat semnificativ.

Parametrii ecocardiografici care caracterizează funcția VD la bolnavii ce au prezentat DVD la vizita de follow up 12 luni după evenimentul cardiac acut au înregistrat valori nefavorabile. Astfel, TAPSE ($16,94 \pm 0,17$ mm vs $17,86 \pm 0,20$ mm, $p < 0,001$), FAC VD ($33,02 \pm 0,84\%$ vs $39,86 \pm 0,74\%$, $p < 0,001$) și S'VD ($9,33 \pm 0,15$ m/s vs $10,12 \pm 0,12$ m/s, $p < 0,001$) au fost inferioare la acești pacienți. Totodată, IPM Tei VD a înregistrat o valoare medie majorată la subiecții care au dezvoltat DVD pe parcursul perioadei de monitorizare ($0,52 \pm 0,01$ vs $0,42 \pm 0,01$, $p < 0,001$). Diametrul bazal al VD, de asemenea, a fost sporit la bolnavii respectivi ($40,02 \pm 0,72$ mm vs $38,36 \pm 0,41$ mm, $p < 0,001$), în timp ce diametrul VD măsurat la nivelul tractului de ejeție al VD nu s-a diferențiat semnificativ ($29,66 \pm 0,22$ mm vs $29,02 \pm 0,26$ mm, $p > 0,05$). Totuși, grosimea peretelui liber al VD a fost mai mare la pacienții cu DVD nou apărută ($5,30 \pm 0,09$ mm vs $4,96 \pm 0,09$ mm, $p < 0,01$).

Durata bolii cardiace ischemice a fost mai mică la bolnavii cu DVD de novo ($0,53 \pm 0,15$ ani vs $1,14 \pm 0,19$ ani, $p < 0,001$). Pacienții nu s-au diferențiat după tipul revascularizării miocardice prin B/Pc ($50,9\%$ vs $56,3\%$) sau PCI ($49,1\%$ vs $43,7\%$), $\chi^2 = 0,50$, $p > 0,05$. Complexitatea intervenției chirurgicale suportate, de asemenea, nu a influențat dezvoltarea DVD pe parcursul primului an după revascularizare miocardică, rata pacienților care au suportat B/Pc asociat cu corecție valvulară și/sau reconstrucție de VS fiind similară ($74,1\%$ vs $66,9\%$, $\chi^2 = 2,89$, $p > 0,05$).

Repartiția pacienților a fost omogenă în funcție de comorbiditățile cardiovasculare și non-cardiovasculare, cu excepția fibrilației atriale, care a fost stabilită mai frecvent la subiecții cu DVD de novo ($30,8\%$ vs $15,4\%$, $\chi^2 = 7,25$, $p < 0,05$).

Nivelul seric al NT-proBNP a fost elevat statistic autentic la bolnavii cu DVD stabilită primar la finele studiului, constituind $1095,85 \pm 76,22$ pg/ml (vs $838,04 \pm 88,51$ pg/ml, $p < 0,05$). Pacienții nu au înregistrat deosebiri în baza clasificării NYHA a IC, clasa funcțională III NYHA fiind apreciată la $13,5\%$ de cazuri din grupul DVD de novo (vs $6,4\%$, $\chi^2 = 2,25$, $p > 0,05$). Totuși, rata subiecților care au prezentat stadiul C conform clasificării AHA/ACC al IC la etapa inițială a cercetării a fost semnificativ superior la subiecții cu DVD nou apărută ($69,2\%$ vs $34,5\%$, $\chi^2 = 17,11$, $p < 0,001$). Totodată, FEVS a fost inferioară la acești bolnavi ($49,60 \pm 1,32\%$ vs $54,37 \pm 0,694$,

$p < 0,01$). Prin urmare, pacienții cu DVD de novo au prezentat mai frecvent fenotipul IC-FEr ($25,0\%$ vs $7,3\%$) și IC-FEur ($13,5\%$ vs $12,7\%$), pe când rata fenotipului IC-FEp a fost superioară la bolnavii fără DVD ($80,0\%$ vs $61,5\%$), $\chi^2 = 10,19$, $p < 0,01$.

Parametrii structurali ai VS au înregistrat valori semnificativ mai elevate în grupul DVD de novo la etapa inițială a studiului. Astfel, diametrul telediastolic al VS ($54,37 \pm 0,66$ mm vs $51,85 \pm 0,37$ mm, $p = 0,001$), volumul telesistolic al VS ($76,44 \pm 3,94$ ml vs $64,39 \pm 2,30$ ml, $p = 0,01$) și volumul telediastolic al VS ($149,07 \pm 4,96$ ml vs $136,80 \pm 3,11$ ml, $p < 0,05$) au fost majorate statistic autentic la bolnavii cu funcția VD alterată. Diametrul telesistolic al VS, de asemenea, a fost superior numeric la acești pacienți, însă diferența nu a reușit să atingă pragul semnificației statistice ($36,0 \pm 1,0$ mm vs $33,70 \pm 0,66$ mm, $p = 0,056$). Totodată, bolnavii cu DVD de novo au prezentat o afectare a cineticii segmentare mai importantă, determinându-se scorul cineticii parietale mai elevat ($1,15 \pm 0,02$ vs $1,27 \pm 0,04$), $p < 0,05$. Diametrul antero-posterior al atriului stâng a fost majorat la subiecții cu DVD dezvoltată pe parcursul unui an după evenimentul cardiac acut ($43,50 \pm 0,62$ mm vs $40,56 \pm 0,36$ mm, $p < 0,001$).

Ponderea HTP în grupul pacienților cu DVD nou apărută a fost semnificativ mai înaltă la 3 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI, constituind $84,9\%$ (vs $63,4\%$, $\chi^2 = 9,19$, $p < 0,05$). Prin urmare, aceștia au prezentat mai frecvent probabilitate ecocardiografică înaltă ($56,6\%$ vs $41,8\%$) și intermediară ($28,3\%$ vs $21,6\%$) de HTP, probabilitatea ecocardiografică mică a HTP fiind stabilită semnificativ mai rar ($15,1\%$ vs $36,6\%$), $\chi^2 = 8,99$, $p < 0,05$. Drept urmare, viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide a fost mai înaltă la pacienții cu DVD de novo ($2,70 \pm 0,04$ m/s vs $2,58 \pm 0,03$ m/s, $p < 0,01$). Semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, precum timpul de accelerare în tractul de ejeție al VD ($110,46 \pm 3,05$ ms vs $120,05 \pm 2,21$ ms, $p < 0,05$) și aria atriului drept ($21,29 \pm 0,75$ cm² vs $18,90 \pm 0,40$ cm², $p < 0,01$) au prezentat valori elevate statistic autentic.

Estimarea ecocardiografică a presiunii medii în artera pulmonară ($29,94 \pm 1,25$ mmHg vs $24,84 \pm 1,00$ mmHg, $p < 0,01$), presiunii capilarului pulmonar bocat ($15,23 \pm 0,44$ mmHg vs $13,49 \pm 0,29$ mmHg, $p = 0,001$) și rezistenței vasculare pulmonare ($1,41 \pm 0,10$ WU vs $1,16 \pm 0,05$ WU, $p < 0,05$) a decelat valori superioare la pacienții cu DVD nou apărută. În rezultat, rata bolnavilor cu HTP combinată pre-postcapilară apreciată ecocardiografic la etapa inițială a cercetării a fost superioară în grupul DVD de novo ($19,2\%$ vs $15,5\%$, $\chi^2 = 8,34$, $p < 0,05$).

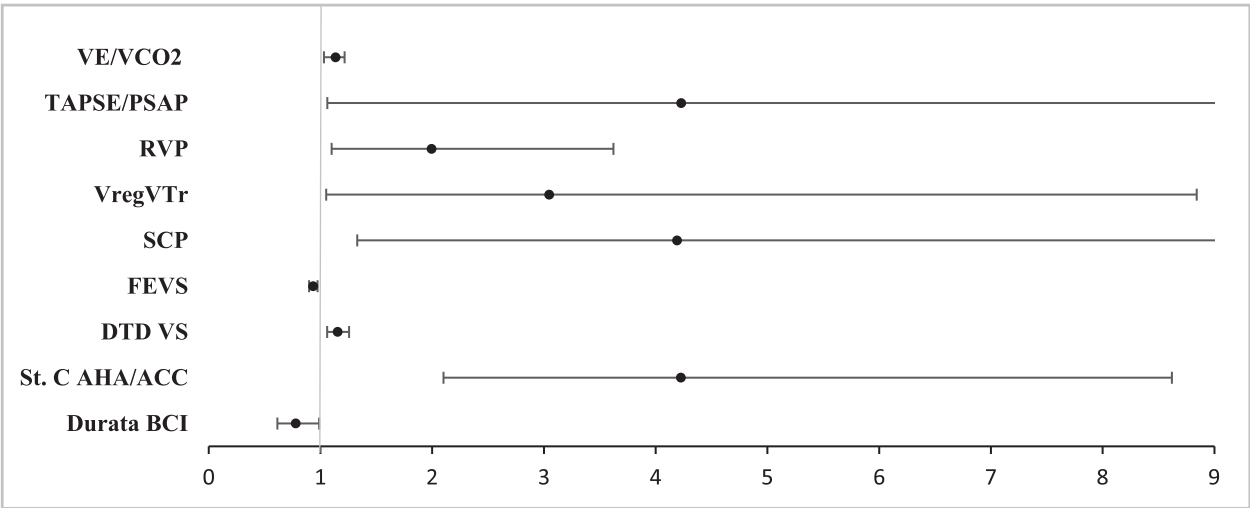


Figura 2. Predictorii dezvoltării disfuncției ventriculului drept la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Notă: AHA/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology, BCI – boală cardiacă ischemică, DTD VS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng, FEVS – fracția de ejeecție a ventriculului stâng, RVP – rezistența vasculară pulmonară, SCP – scorul cineticii parietale, TAPSE/PSAP – raportul dintre excursia sistolică a planului inelului tricuspidian și presiunea sistolică în artera pulmonară, VE/VCO₂ – echivalentul ventilator pentru bioxid de carbon, VregVTr – viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide.

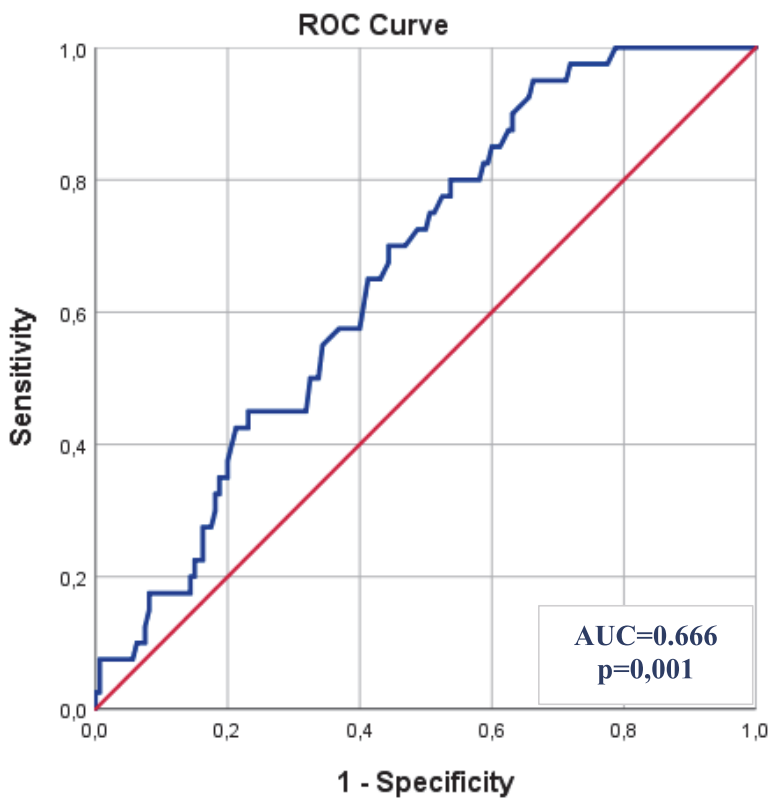


Figura 3. Curba ROC pentru VE/VCO₂ determinat în timpul TECP în predicția dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică (AUC=0,666, p=0,001).

Notă: AUC – aria de sub curba ROC, ROC – Receiver Operating Characteristic, DVD – disfuncția de ventricul drept, TECP – test de efort cardiopulmonar, VE/VCO₂ – echivalentul ventilator pentru bioxidul de carbon.

Cuplarea dintre VD și artera pulmonară, sugerată de raportul TAPSE/PSAP ($0,43 \pm 0,01$ vs $0,53 \pm 0,01$, $p < 0,001$) și FAC VD/PSAP ($0,83 \pm 0,03$ vs $1,23 \pm 0,04$, $p < 0,001$), a fost redusă la pacienții cu DVD depistată primar la 12 luni după revascularizare miocardică.

Capacitatea de efort a pacienților care au dezvoltat DVD finele studiului nu a denotat diferențe statistice autentice la etapa inițială a studiului. Astfel, consumul de oxigen de vârf în valoare absolută a fost egal cu $1222,95 \pm 50,78$ ml/min (vs $1170,21 \pm 26,40$ ml/min, $p > 0,05$), iar cel raportat la masa corporală a constituit $14,71 \pm 0,65$ ml/min/kg (vs $14,43 \pm 0,33$ ml/min/kg, $p > 0,05$).

În schimb, bolnavii cu DVD depistată primar la 12 luni după revascularizare miocardică au manifestat o ineficiență ventilatorie mai exprimată, caracterizată prin valori majorate ale VE/VCO₂ înregistrat la efort maxim ($33,73 \pm 0,65$ vs $31,59 \pm 0,42$, $p < 0,01$) și la pragul anaerob ($34,33 \pm 0,76$ vs $32,15 \pm 0,43$, $p < 0,05$). Totodată, ponderea bolnavilor ce au prezentat ventilație oscilatorie la efort în timpul TECP a fost superioară ($87,5\%$ vs $55,0\%$, $\chi^2 = 14,27$, $p < 0,001$).

Analiza statistică multivariată a identificat următorii determinanți prognostici relevanți pentru dezvoltarea DVD la 12 luni după revascularizare miocardică (figura 2): durata bolii cardiace ischemice (OR=0,778, $\hat{I}\hat{I}=0,614-0,987$, $p < 0,05$), stadiul C al IC conform clasificării AHA/ACC (OR=4,255, $\hat{I}\hat{I}=2,100-8,620$, $p < 0,001$), diametrul antero-posterior al atrului stâng (OR=1,186, $\hat{I}\hat{I}=1,087-1,294$, $p < 0,001$), diametrul telediastolic al VS (OR=1,153, $\hat{I}\hat{I}=1,059-1,255$, $p = 0,001$), FEVS (OR=0,935, $\hat{I}\hat{I}=0,898-0,973$, $p = 0,001$), scorul cineticii parietale (OR=4,191, $\hat{I}\hat{I}=1,328-13,231$, $p < 0,05$), viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide (OR=3,047, $\hat{I}\hat{I}=1,050-8,841$, $p < 0,05$), aria atrului drept (OR=1,107, $\hat{I}\hat{I}=1,130-1,191$, $p < 0,01$), timpul de accelerare în tractul de ejeție al VD (OR=0,982, $\hat{I}\hat{I}=0,986-$

$0,997$, $p < 0,05$), raportul TAPSE/PSAP (OR=4,228, $\hat{I}\hat{I}=1,060-16,870$, $p < 0,05$), rezistența vasculară pulmonară apreciată ecocardiografic (OR=1,995, $\hat{I}\hat{I}=1,099-3,621$, $p < 0,05$).

Ineficiența ventilatorie, exprimată prin variabila VE/VCO₂ determinat la efort maxim în timpul TECP a manifestat un impact prognostic semnificativ (OR=1,135, $\hat{I}\hat{I}=1,031-1,250$, $p = 0,01$). Capacitatea discriminatorie a VE/VCO₂ în predicția dezvoltării DVD de novo este prezentată sub formă de curba ROC (figura 3), denotând o valoare AUC=0,666, $p = 0,001$.

Analiza discriminantă a evidențiat 4 parametri mai relevanți pentru prognozarea DVD de novo, precum: durata bolii cardiace ischemice, stadiul IC cronic conform clasificării AHA/ACC, diametrul antero-posterior al atrului drept, diametrul telediastolic al VS (tabelul 1). Aceștia au stat la baza elaborării unui model predictiv al dezvoltării DVD la pacienții cu IC ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică, care permite prezicerea corectă a DVD de novo în 62,2% de cazuri.

Discuții.

La 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI am identificat primar DVD la 19,9% din cohorta cercetată. Analizând anamnestical acestor subiecți am remarcat durata mai scurtă a bolii cardiace ischemice și o pondere mai înaltă a fibrilației atriale. Bolnavii cu DVD de novo au prezentat caracteristici nefavorabile ale sindromului de IC, manifestate printr-o rată mai elevată a stadiului C conform clasificării AHA/ACC, valori superioare ale nivelului seric al NT-proBNP, FEVS redusă și o frecvență mai înaltă a fenotipului IC-FEr, pe când parametrii ecocardiografici ai cavităților stângi ale cordului au fost mai mari. Bolnavii cu DVD nou apărută au atestat o pondere sporită a PrHTP înalte, însoțită de valori elevate ale variabilelor definitorii

Tabel 1.

Parametrii prognostici care au stat la baza elaborării modelului predictiv al dezvoltării DVD la 12 luni după revascularizare miocardică.

Parametrul		DVD de novo (n=53)	Lipsa DVD de novo (n=213)	p
Durata BCI, ani (M±m)		0,53 ± 0,15	1,41 ± 0,19	<0.001
Stadiul IC cronic (AHA/ACC), %	St. B	32,1%	46,9%	<0.05
	St. C	67,9%	53,1%	
Diametrul AD, mm (M±m)		43,84 ± 0,32	42,94 ± 0,54	<0.05
DTS VS, mm (M±m)		54,40 ± 0,65	51,49 ± 0,35	<0.05
Notă: AD - atriu drept, AHA/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology, BCI - boală cardiacă ischemică, DTS VS - diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DVD – disfuncție de ventricul drept, IC – insuficiență cardiacă.				

ale HTP, precum viteza regurgitării valvei tricuspide, timpul de accelerare în tractul de eiecție al VD și aria atriului drept, dar și o rată mai înaltă a HTP combinate pre-postcapilare estimate ecocardiografic. Totodată, cuplarea VD – artera pulmonară a fost redusă la pacienții cu DVD de novo, dând dovadă de ineficiență ventilatorie manifestă în timpul TECP.

Durata bolii cardiace ischemice, stadiul C conform clasificării AHA/ACC al IC, diametrul antero-posterior al atriului stâng, diametrul telediastolic al VS, FEVS, scorul cineticii parietale, viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide, aria atriului drept, timpul de accelerare în tractul de eiecție al VD, raportul TAPSE/PSAP, rezistența vasculară pulmonară apreciată ecocardiografic, VE/VCO_2 evaluat în timpul testului de efort cardiopulmonar au reprezentat determinanții prognostici care au influențat apariția DVD la finele primului an după evenimentul cardiac acut. Analiza discriminantă a selectat 4 parametri mai importanți: durata bolii cardiace ischemice, stadiul IC cronic conform clasificării AHA/ACC, diametrul antero-posterior al atriului drept, diametrul telediastolic al VS, combinarea cărora a stat la baza elaborării modelului de predicție a dezvoltării DVD la pacienții cu IC ischemică la 12 luni după revascularizare miocardică.

Judecând asupra semnificației variabilelor care și-au demonstrat rolul prognostic asupra dezvoltării DVD la bolnavii cu IC ischemică, punem accentul pe impactul HTP postcapilare, inclusiv a componentului precapilar sugerat de valoarea prognostică a rezistenței vasculare pulmonare estimată ecocardiografic. Cuplarea dintre VD și artera pulmonară, exprimată prin raportul TAPSE/PSAP, de asemenea, a demonstrat valoare prognostică în apariția DVD de novo. Astfel, postsarcina majorată a VD joacă un rol major în fiziopatogenia DVD. Totodată, ineficiența ventilatorie la efort, drept factor de risc pentru apariția DVD, vine să confirme, probabil, interconexiunea dintre funcția VD și postsarcina acestuia.

Pe de altă parte, subliniem influența variabilelor ce caracterizează sindromul de IC și dimensiunilor VS asupra dezvoltării DVD pe parcursul primului an după evenimentul cardiac acut la pacienții cu IC ischemică, susținând, astfel, impactul interdependenței ventriculare pentru buna funcționare a VD.

În acest context, este probabil un mecanism fiziopatologic mixt de dezvoltare a DVD la pacienții cu IC ischemică, determinat atât de postsarcina VD majorată și cuplarea defectuoasă dintre VD și artera pulmonară, cât și de interdependența ventriculară.

Rata DVD dezvoltată la 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu IC ischemică obținută în cadrul cercetării efectuate este

comparabilă cu cea raportată de către Obokata et al. la bolnavii cu IC-FEp pe parcursul unei perioade de monitorizare de 4 ani, constituind 23%. Totuși, particularitățile bolnavilor cu DVD de novo au fost distincte în acest studiu. Autorii au identificat o rată ridicată a obezității, diabetului zaharat, fibrilației atriale și bolii cardiace ischemice, dar și volume atriale mai mari. Susținând rezultatele obținute de către noi, dimensiunile și masa VS au fost superioare. Totuși funcția sistolică și diastolică nu s-au diferențiat semnificativ la bolnavii cu DVD nou apărută, pe când degradarea acestora a decurs simultan cu progresarea DVD. În cele din urmă, autorii au menționat masa corporală, boala cardiacă ischemică, fibrilația atrială, presiunea sistolică în VD și dilatarea VD drept determinanți prognostici asociați independent cu dezvoltarea DVD pe parcursul perioadei de supraveghere [18].

Cercetând evoluția postoperatorie a pacienților supuși intervenției chirurgicale cardiace de diferit gen, un alt studiu a demonstrat asocierea dintre $PSAP > 55$ mmHg și apariția insuficienței de VD în perioada postoperatorie. Contrar rezultatelor prezentate de către noi, $FEVS < 50\%$, fibrilația atrială și corecția valvulară au fost asociate independent cu dezvoltarea insuficienței de VD post-intervenție chirurgicală cardiacă [8].

Volumul telesistolic indexat al VS și dimensiunea zonei de infarct care afectează septul interventricular măsurate prin rezonanță magnetică nucleară cardiacă au fost identificați drept factori prognostici independenți pentru dezvoltarea DVD la pacienții cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST [19].

Concluzii.

Rata DVD de novo determinată la 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PCI la pacienții cu IC ischemică a constituit 19,9%. Parametrii ecocardiografici definitorii ai HTP, inclusiv rezistența vasculară pulmonară, dar și variabilele ce caracterizează VS și sindromul de IC s-au dovedit a avea impact prognostic major asupra dezvoltării DVD la etapa finală a studiului. Durata bolii cardiace ischemice, stadiul IC cronic conform clasificării AHA/ACC, diametrul atriului drept, diametrul telediastolic al VS au fost parametrii ce au stat la baza elaborării modelului predictiv al dezvoltării DVD la pacienții cu IC ischemică și revascularizare miocardică.

Cercetarea a fost realizată cu suportul proiectului 20.80009.8007.40 „*Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea*

strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie – 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 fost conceput respectând principiile Declarației de la Helsinki din anul 1964, revizuită în anul 2013, fiind aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „N. Testemițanu”, cu emiterea avizului favorabil nr. 82 din data de 05.10.2020.

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

Bibliografie.

- Dini F., Pugliese N., Ameri P., Attanasio U., Badagliacca R., Correale M., et al. *Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis*. Heart Fail. Rev., 2023; 28:757–66.
- Adamo M., Chioncel O., Pagnesi M., Bayes-Genis A., Abdelhamid M., Anker S., et al. *Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC*. Eur. J. Heart Fail., 2024; 26(1):18–33.
- Gorter T., van Veldhuisen D., Bauersachs J., Borlaug B., Celutkienė J., Coats A., 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*. Eur. J. Heart Fail., 2018; 20(1):16–37.
- Del Rio J.M., Grecu L., Nicoara A. *Right Ventricular Function in Left Heart Disease*. Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 2019; 23:88–107.
- Benes J., Kotrc M., Wohlfahrt P., Kroupova K., Tupy M., Kautzner J., et al. *Right ventricular global dysfunction score: a new concept of right ventricular function assessment in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)*. Front. Cardiovasc. Med., 2023;10: 1194174.
- Bootsma I.T., Scheeren T., De Lange F., Haenen J., Boonstra P.W., Boerma E.C. *Impaired right ventricular ejection fraction after cardiac surgery is associated with a complicated ICU stay*. J. Intensive Care, 2018; 6(1):85.
- Shelley B., McAreavey R., McCall P. *Epidemiology of perioperative RV dysfunction: risk factors, incidence, and clinical implications*. Perioperative Medicine, 2024; 13(1):31.
- Levy D., Laghnam D., Estagnasie P., Brusset A., Squara P., Nguyen L.S. *Post-operative Right Ventricular Failure After Cardiac Surgery: A Cohort Study*. Front. Cardiovasc. Med., 2021; 8:667328.
- Guzman-Ramirez D., Trujillo-Garcia A., Lopez-Rincon M., Lopez R.B. *Right Ventricular Function and Exercise Tolerance in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction*. Arq. Bras. Cardiol., 2023;120(9):e20220799.
- Jabagi H., Nantsios A., Ruel M., Mielniczuk L.M., Denault A.Y., Sun L.Y. *A standardized definition for right ventricular failure in cardiac surgery patients*. ESC Heart Failure, 2022; 9:1542–52.
- Merlo A., Cirelli C., Vizzardi E., Fiorendi L., Roncali F., Marino M., et al. *Right Ventricular Dysfunction before and after Cardiac Surgery: Prognostic Implications*. J. Clin. Med., 2024;13(6):1609.
- McEvoy M.D., Heerdt P.M., Morton V., Bartz R.R., Miller T.E., Ibekwe S., et al. *Essential right heart physiology for the perioperative practitioner POQI IX: current perspectives on the right heart in the perioperative period*. Perioperative Medicine, 2024; 13(1):27.
- Park S.J., Park J.H., Lee H.S., Kim M.S., Park Y.K., Park Y., et al. *Impaired RV Global Longitudinal Strain Is Associated With Poor Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Inferior STEMI*. JACC Cardiovasc. Imaging, 2015; 8(2):161–9.
- Bootsma I.T., de Lange F., Koopmans M., Haenen J., Boonstra P.W., Symersky T., et al. *Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 2017; 31(5):1656–62.
- Couperus L.E., Delgado V., Palmen M., van Vessel M.E., Braun J., Fiocco M., et al. *Right ventricular dysfunction affects survival after surgical left ventricular restoration*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2017; 153(4):845–52.
- Kukulski T., She L., Racine N., Gradinac S., Panza J.A., Velazquez E.J., et al. *Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2015; 149(5):1312–21.
- Garatti A., Castelveccchio S., Di Mauro M., Bandera F., Guazzi M., Menicanti L. *Impact of right ventricular dysfunction on the outcome of heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction*. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2014; 47(2):333–40.
- Obokata M., Reddy Y., Melenovsky V., Pislaru S., Borlaug S. *Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. Eur. Heart J., 2019; 40:689–98.
- Liang S., Chen S., Bai Y., Ma M., Shi F., Huang L., et al. *Interventricular septum involvement is related to right ventricular dysfunction in anterior STEMI patients without right ventricular infarction: a cardiovascular magnetic resonance study*. Int. J. Cardiovasc. Imaging, 2024; (40):1755–65.

CZU: 616.127-005.8-089-036.88

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.04>

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-FUNCȚIONALE ALE PACIENȚILOR DECEDAȚI CU STEMI ȘI NSTEMI LA 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE

Mihaela MUNTEANU, dr. în șt. med.;

Svetlana COJOCARI, dr. în șt. med.;

POPOVICI I.I., doctorand;

Victoria IVANOV, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător;

Ion MORARU, dr. în șt. med., conf. cercetător;

Ion POPOVICI, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător;

Lucia CIOBANU, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător;

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

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Infarctul miocardic acut rămâne o cauză majoră de mortalitate cardiovasculară la nivel global [1]. Totuși, există diferențe clinico-demografice între pacienții cu STEMI (infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST) și NSTEMI (fără supradenivelare ST) în ceea ce privește severitatea inițială și comorbiditățile, care pot influența prognosticul.

Scop: Evaluarea comparativă a particularităților clinico-funcționale ale pacienților care au decedat în primul an după revascularizarea STEMI față de cei decedați după NSTEMI, în vederea identificării factorilor asociați cu mortalitatea la 12 luni.

Metodologie: S-a realizat un studiu observațional retrospectiv, incluzând 1.078 pacienți cu infarct miocardic acut tratați prin revascularizare coronariană (528 cu STEMI și 550 cu NSTEMI), urmăriți pe o perioadă de 12 luni. Dintre aceștia, au fost analizați comparativ 176 de pacienți care au decedat în intervalul de un an de la evenimentul cardiac acut: 95 pacienți cu STEMI și 81 pacienți cu NSTEMI. S-au colectat date privind factorii de risc cardiovasculari, prezentarea clinică (inclusiv clasa Killip), investigațiile de laborator, parametrii ecocardiografici (fracția de ejeție a ventriculului stâng – FEVS) și comorbiditățile.

Rezultate: Vârsta medie a pacienților decedați a fost similară în grupul STEMI și NSTEMI (~70 ani). Ambele grupuri au prezentat o prevalență foarte înaltă a hipertensiunii arteriale (>90%) și o pondere similară de fumători activi (~12%). Pacienții cu NSTEMI decedați au avut însă mai frecvent diabet zaharat (~55% vs 44%) și hipercolesterolemie (~79% vs 57%) comparativ cu cei cu STEMI decedați. De asemenea, antecedentele de boală cardiovasculară au fost mai frecvente la NSTEMI (infarct miocardic anterior în ~50% vs ~36%; istoric de AVC în 23% vs 12%; boală arterială periferică în 16% vs 8%). În schimb, pacienții decedați cu STEMI au prezentat mai frecvent șoc cardiogen la debut (27% în clasa Killip IV vs 16% la NSTEMI). Disfuncția severă de ventricul stâng (FEVS <30%) a fost prezentă la aproximativ jumătate din pacienții decedați din ambele grupuri. Incidența fibrilației atriale ca complicație acută a fost mai mare la STEMI (30% vs 18%).

Concluzii: Pacienții care au decedat în primul an după un STEMI, comparativ cu cei decedați după NSTEMI, au fost caracterizați printr-o prezentare acută mai severă (șoc cardiogen și aritmii majore mai frecvente), în timp ce pacienții cu NSTEMI decedați au avut un profil cu mai mulți factori de risc și comorbidități. În pofida acestor diferențe, ambelor categorii li se asociază o disfuncție ventriculară stângă marcată și rate înalte de complicații, sugerând că atât severitatea leziunii miocardice acute, cât și povara bolilor preexistente contribuie la mortalitatea post-infarct la 12 luni.

Cuvinte-cheie: STEMI, NSTEMI, mortalitate la 1 an, factori de risc, șoc cardiogen, fracția de ejeție.

Summary. Clinico-functional particularities of deceased patients with STEMI and NSTEMI 12 months after revascularization.

Introduction: Acute myocardial infarction remains a leading cause of cardiovascular mortality worldwide [1]. However, ST-elevation MI (STEMI) and non-ST-elevation MI (NSTEMI) patients differ in clinical profile – STEMIs often cause greater acute myocardial damage, whereas NSTEMIs tend to occur in older patients with more comorbidities [1]. These differences may impact 12-month outcomes.

Aim: To compare the clinical and functional characteristics of patients who died within 12 months after revascularized STEMI versus NSTEMI, identifying factors associated with 1-year mortality.

Methods: We performed a retrospective observational study of 1,078 revascularized MI patients (528 STEMI, 550 NSTEMI) followed for one year. We identified 176 patients who died within 12 months (95 STEMI and 81 NSTEMI) and analyzed their baseline risk factors, clinical presentation (including Killip class), laboratory findings, echocardiographic parameters (left ventricular ejection fraction – LVEF), and comorbidities.

Results: The two groups of deceased patients were similar in age (~70 years). Both had very high prevalence of hypertension (>90%) and a low proportion of active smokers (~12%). NSTEMI decedents more often had diabetes (~55% vs 44%) and hypercholesterolemia (~79% vs 57%) than STEMI decedents. NSTEMI decedents also had more frequently a history of prior MI (~50% vs ~36%), stroke (23% vs 12%), or peripheral arterial disease (16% vs 8%). By contrast, cardiogenic shock at presentation was more common in STEMI decedents (Killip class IV in 27% vs 16%). Severe left ventricular dysfunction (LVEF <30%) was present in about half of the patients in both groups. Acute atrial fibrillation occurred more often in STEMI (30% vs 18%).

Conclusions: Within 12 months post-infarction, patients dying after STEMI had more severe acute presentations (more cardiogenic shock and arrhythmias), whereas those dying after NSTEMI had a higher burden of risk factors and comorbidities. Nonetheless, both cohorts exhibited significant left ventricular dysfunction and high complication rates, indicating that both the acute infarct severity and underlying chronic conditions contribute to 1-year mortality after MI.

Keywords: STEMI, NSTEMI, 1-year mortality, risk factors, cardiogenic shock, ejection fraction.

Резюме. Клинико-функциональные особенности умерших пациентов со STEMI и NSTEMI через 12 месяцев после реваскуляризации.

Введение: Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остаётся одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности во всём мире. Тем не менее, существуют клинико-демографические различия между пациентами с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI) и без подъёма сегмента ST (NSTEMI) в отношении начальной тяжести состояния и сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на прогноз.

Цель: Сравнительная оценка клинико-функциональных особенностей пациентов, умерших в течение первого года после реваскуляризации по поводу STEMI, по сравнению с пациентами, умершими после NSTEMI, с целью выявления факторов, связанных с 12-месячной смертностью.

Методология: Проведено ретроспективное обсервационное исследование, включающее 1 078 пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронарную реваскуляризацию (528 – STEMI, 550 – NSTEMI), за которыми велось наблюдение в течение 12 месяцев. Из них были проанализированы 176 пациентов, умерших в течение года после острого кардиального события: 95 – с STEMI, 81 – с NSTEMI. Собраны данные о факторах сердечно-сосудистого риска, клиническом представлении (включая классификацию Killip), лабораторных показателях, эхокардиографических параметрах (фракция выброса левого желудочка — ФВЛЖ) и сопутствующих заболеваниях.

Результаты: Средний возраст умерших пациентов был схож в обеих группах (~70 лет). В обеих группах наблюдалась высокая распространённость артериальной гипертензии (>90%) и схожая доля активных курильщиков (~12%). Пациенты с NSTEMI чаще имели сахарный диабет (~55% против 44%) и гиперхолестеринемию (~79% против 57%) по сравнению с пациентами с STEMI. Также у пациентов с NSTEMI чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (предыдущий инфаркт миокарда — ~50% против ~36%; инсульт – 23% против 12%; периферическое артериальное заболевание – 16% против 8%). В то же время, пациенты с STEMI чаще демонстрировали кардиогенный шок при поступлении (27% в классе Killip IV против 16% при NSTEMI). Тяжёлая дисфункция левого желудочка (ФВЛЖ <30%) отмечалась примерно у половины умерших пациентов в обеих группах. Частота фибрилляции предсердий как острого осложнения была выше при STEMI (30% против 18%).

Выводы: Пациенты, умершие в первый год после STEMI, характеризовались более тяжёлым острым течением (чаще кардиогенный шок и тяжёлые аритмии), тогда как умершие после NSTEMI имели более выраженный профиль факторов риска и сопутствующих заболеваний. Несмотря на эти различия, обе группы отличались выраженной дисфункцией левого желудочка и высокой частотой осложнений, что указывает на вклад как тяжести острого поражения миокарда, так и бремени предшествующих заболеваний в 12-месячную постинфарктную смертность.

Ключевые слова: STEMI, NSTEMI, 12-месячная смертность, факторы риска, кардиогенный шок, фракция выброса.

Introducere.

Boala coronariană constituie principala cauză de deces cardiovascular la nivel mondial, infarctul miocardic acut ocupând un loc central în statisticile de mortalitate [1]. În ultimii ani, progresele în terapia de reperfuzie – în special utilizarea pe scară largă a intervenției coronariene percutane (PCI) primare – au redus semnificativ mortalitatea în faza acută a STEMI. Ca urmare, diferențele de prognostic între infarctul cu supradenivelare de ST (STEMI) și cel fără supradenivelare de ST (NSTEMI) s-au nuanțat: deși STEMI produce leziuni miocardice extinse ce implică un risc crescut de deces precoce, pacienții cu NSTEMI sunt în general mai vârstnici, cu multiple comorbidități și boală coronariană multivasculară, ceea ce poate conduce la o mortalitate pe termen lung mai mare [1]. Studii anterioare au indicat rate mai ridicate de mortalitate intraspitalicească la STEMI comparativ cu NSTEMI [1]. Pe de altă parte, registre precum GRACE au arătat că, după externare, pacienții cu NSTEMI pot avea supraviețuire mai redusă decât cei cu STEMI [1]. În prezent, datorită tratamentelor moderne, mortalitatea la 1 an după infarct s-a redus în cifre absolute (în jur de 7% într-un studiu recent [2], însă pacienții cu NSTEMI nu au beneficiat de aceeași îmbunătățire ca cei cu STEMI, mortalitatea lor rămânând relativ neschimbată în ultimul deceniu [3]. Înțelegerea modului în care caracteristicile clinice și funcționale diferă între pacienții cu STEMI și NSTEMI care nu supraviețuiesc la un an poate oferi indicii despre factorii prognostici post-infarct importanți.

Scopul studiului.

Având în vedere aceste considerente, studiul de față își propune să compare profilul clinico-funcțional al pacienților decedați în decurs de 12 luni de la un infarct miocardic acut tratat prin revascularizare, de tip STEMI versus NSTEMI. Prin identificarea particularităților comune și distincte ale acestor două categorii de pacienți, urmărim evidențierea factorilor care ar putea sta la baza mortalității post-infarct la un an.

Obiectivele specifice au fost: (1) analiza comparativă a factorilor de risc cardiovasculari și a datelor demografice la pacienții decedați post-STEMI față de post-NSTEMI; (2) compararea caracteristicilor clinice de prezentare, incluzând statusul hemodinamic (clasa Killip) și complicațiile acute (aritmii, șoc cardiogen); (3) evaluarea diferențelor privind parametrii de laborator (de exemplu markerii de necroză miocardică, profilul inflamator) și funcția ventriculară stângă; (4) determinarea comorbidităților asociate și a antecedentelor cardiovasculare în

cele două grupuri; (5) integrarea acestor constatări pentru a identifica posibili factori determinanți ai prognosticului nefavorabil la 12 luni.

Metodologie.

Tipul studiului: Studiul de față este un studiu clinic observațional, retrospectiv. S-a realizat analiza datelor pacienților internați cu diagnostic de infarct miocardic acut (IMA), care au fost tratați prin revascularizare coronariană (intervenție coronariană percutană primară sau de urgență) și au fost urmăriți timp de 12 luni după evenimentul acut.

Lotul de studiu: Au fost incluși inițial 1.078 de pacienți consecutivi, dintre care 528 cu STEMI și 550 cu NSTEMI, definiți conform criteriilor clinice, electrocardiografice și ale markerilor de necroză miocardică stabilite de ghidurile Societății Europene de Cardiologie și conform Protocolului Clinic Național. Toți pacienții au beneficiat de revascularizare coronariană (majoritatea prin angioplastie cu stent). Dintre aceștia, s-au identificat pacienții care au decedat în interval de 12 luni de la infarctul miocardic acut index. În analiza finală au fost incluși **176 de pacienți decedați** în primul an post-infarct: **95 pacienți cu STEMI** și **81 pacienți cu NSTEMI**. *Loturile de comparație* au fost astfel formate din pacienții decedați post-STEMI (grup STEMI) respectiv pacienții decedați post-NSTEMI (grup NSTEMI).

Date colectate: Pentru fiecare pacient din cele două loturi s-au extras din fișele medicale și din baza de date clinică următoarele informații: date demografice (vârstă, sex), **factorii de risc cardiovasculari** (hipertensiune arterială – HTA, diabet zaharat – DZ, dislipidemie/hipercolesterolemie, statut de fumător activ, antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară), **istoricul medical** (infarct miocardic precedent, revascularizări anterioare, accident vascular cerebral – AVC – preexistent, boală arterială periferică, insuficiență cardiacă cronică, alte comorbidități relevante), **prezentarea clinică acută** a infarctului index (simptome, tensiune arterială și puls la internare), **clasa Killip** la admitere (evaluând insuficiența cardiacă acută: Killip I – fără insuficiență cardiacă, II – insuficiență cardiacă ușoară, III – edem pulmonar acut, IV – șoc cardiogen), **date paraclinice de laborator** (inclusiv troponina cardiacă, CK-MB, glicemie, hemogramă – cu atenție pe hemoglobină, leucocite, markerii de inflamație precum proteina C reactivă, funcția renală – creatinină serică etc.), **date electrocardiografice** (localizarea infarctului, eventuale aritmii la prezentare) și **date ecocardiografice** – cu accent pe *fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)* și eventuale complicații

mecanice post-infarct. Pe parcursul spitalizării, s-au consemnat **complicațiile intraspitalicești**, precum: apariția fibrilației atriale sau a altor aritmii semnificative, instalarea șocului cardiogen (sau necesitatea de suport inotrop/vasopresor), rupturi miocardice, insuficiență mitrală ischemică acută, precum și modul de tratament (inclusiv utilizarea dispozitivelor de asistență circulatorie, contrapulsia aortică, etc., dacă a fost cazul). Toți pacienții au fost urmăriți ulterior post-spitalizare conform protocoalelor, fiind înregistrate decesele survenite până la 12 luni de la evenimentul acut.

Analiza statistică: Loturile de pacienți decedați post-STEMI vs post-NSTEMI au fost comparate din punct de vedere al caracteristicilor de bază și al parametrilor menționați. Pentru variabilele continue s-au calculat mediile și deviațiile standard, iar pentru variabilele categorice s-au calculat proporțiile (%). Comparațiile între grupuri au fost efectuate utilizând testul *t* Student sau Mann-Whitney (pentru variabile continue, în funcție de distribuție) și testul chi-pătrat (pentru variabile categorice), considerând semnificativ un prag de $p < 0,05$. Rezultatele au fost sintetizate sub formă de tabele și grafice pentru a ilustra diferențele relevante între grupul STEMI decedați și grupul NSTEMI decedați.

Studiul a fost realizat cu aprobarea comisiei de etică a instituției, datele fiind prelucrate cu respectarea confidențialității și a normelor GDPR. Pentru pacienții

incluși nu a fost necesar consimțământ informat separat, fiind vorba de o analiză retrospectivă a datelor existente.

Rezultate.

Caracteristicile generale ale pacienților decedați la 12 luni. În analiza comparativă, **vârsta medie** a pacienților decedați nu a diferit semnificativ între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de aproximativ 70 de ani atât la pacienții cu STEMI decedați ($69,9 \pm 10$ ani) cât și la cei cu NSTEMI decedați (≈ 70 ani). Distribuția pe sexe a indicat un procent mai mare de bărbați în rândul pacienților NSTEMI decedați (aproximativ 64% bărbați) comparativ cu grupul STEMI decedați (53% bărbați), însă diferența nu a atins semnificație statistică. Durata medie de supraviețuire după eveniment (intervalul până la deces în interiorul celor 12 luni) nu a fost disponibilă exact în toate cazurile, însă majoritatea deceselor s-au înregistrat în primele 6 luni post-infarct.

Factori de risc cardiovascular tradiționali.

Ambele categorii de pacienți decedați au prezentat o prevalență extrem de ridicată a factorilor de risc coronarian clasici (cu excepția fumatului). În special, **hipertensiunea arterială (HTA)** a fost aproape omniprezentă: 92,6% dintre pacienții cu STEMI decedați și 96,8% dintre cei cu NSTEMI decedați aveau antecedente de HTA cunoscută. Practic, aproape toți pacienții din ambele grupuri

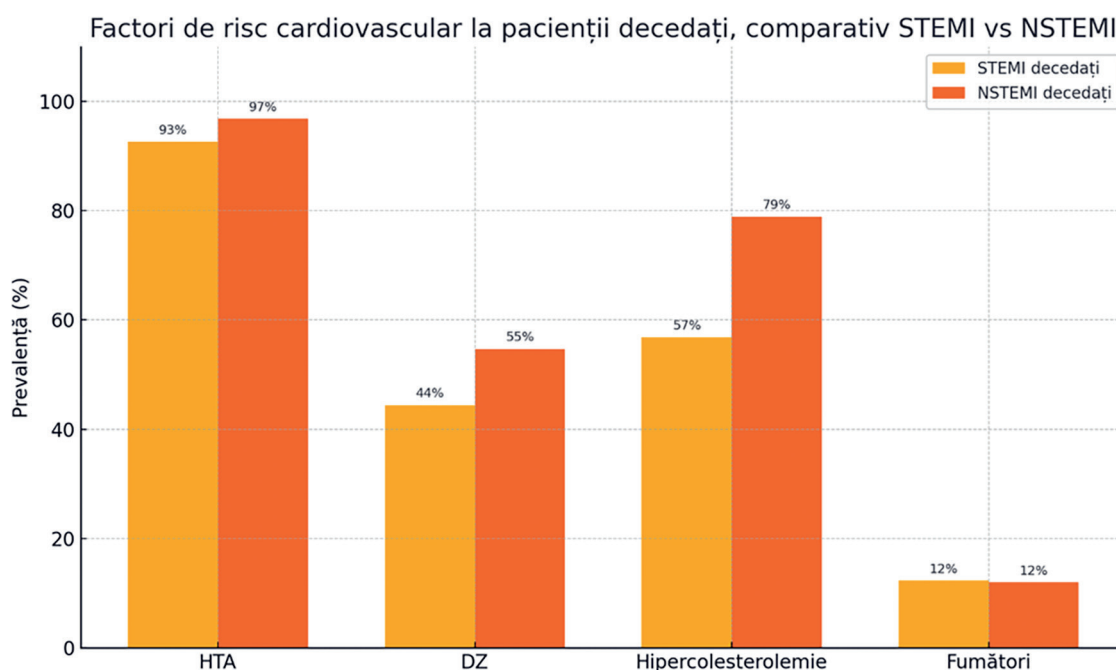


Figura 1. Comparația prevalenței principalilor factori de risc cardiovascular între pacienții decedați cu STEMI vs NSTEMI

Notă: HTA – hipertensiune arterială; DZ – diabet zaharat; Hipercolesterolemie – nivel crescut al colesterolului (dislipidemie); Fumători – pacienți fumători activi la momentul infarctului.

erau hipertensivi, ceea ce reflectă contribuția majoră a acestui factor de risc în populația cu infarct și prognostic nefavorabil. **Diabetul zaharat (DZ)** a fost de asemenea frecvent, însă cu o pondere mai mare la pacienții NSTEMI decedați: 54,7% față de 44,4% în grupul STEMI. Diferența sugerează că pacienții cu NSTEMI care ulterior au decedat aveau mai des diabet, prezenta căruia fiind recunoscut ca un factor agravant al evoluției post-infarct [4]. **Hipercolesterolemia** (dislipidemia) era prezentă la peste jumătate dintre pacienții decedați; totuși, grupul NSTEMI a avut o proporție semnificativ mai mare, 78,9%, comparativ cu 56,8% în grupul STEMI (diferență semnificativă, $p < 0,01$). Acest fapt indică posibil că pacienții NSTEMI decedați proveneau mai frecvent din rândul celor cu boală coronariană cronică preexistentă (asociată cu dislipidemie severă), în timp ce printre STEMI decedați s-au regăsit ceva mai mulți pacienți fără hipercolesterolemie cunoscută anterior evenimentului. În privința **fumatului**, remarcăm un aspect interesant: proporția de *fumători activi* (în momentul infarctului) a fost relativ mică și similară în ambele grupuri – circa 12%. Deși fumatul este un factor major de risc în apariția infarctului miocardic (adesea asociat cu STEMI la vârste tinere), în loturile de pacienți care au decedat la 1 an post-infarct media de vârstă înaintată explică prevalența redusă a fumătorilor activi (mulți fie erau foști fumători, fie nu au fumat niciodată) (Figura 1).

În plus față de factorii de risc clasici menționați, s-a investigat și **istoricul familial de boli cardiovasculare** (anamneza heredocolaterală). Un *istoric familial pozitiv* (boală cardiovasculară prematură la rude de gradul I) a fost întâlnit mai des la pacienții NSTEMI decedați (aproximativ 30% aveau antecedente heredocolaterale agravante) comparativ cu pacienții STEMI decedați (proporțional mai puțini, ~15% estimativ). Acest factor a fost identificat, în special la NSTEMI, ca având potențială valoare predictivă pentru riscul de deces (în analizele noastre, prezența unui istoric familial CV a caracterizat semnificativ pacienții NSTEMI cu evoluție fatală).

Comorbidități și antecedente patologice cardiovasculare. Analiza comparativă a evidențiat diferențe notabile între cele două grupuri. Pacienții decedați după NSTEMI prezentau o *încărcătură mai mare de boli cardiovasculare preexistente*. În mod specific, **infarctul miocardic precedent** (în antecedente) era consemnat la aproape jumătate dintre pacienții NSTEMI decedați (~49%), comparativ cu doar ~36% dintre cei cu STEMI decedați. Altfel spus, pacienții NSTEMI care au decedat erau mai frecvent *cunoscători cardiaci* (aveau istoric de boală coronariană anterioară – infarct vechi cu

undă Q sau non-Q, angioplastii sau by-pass aorto-coronarian anterior etc.), pe când o proporție mai mare dintre pacienții STEMI decedați au suferit primul lor infarct major. Această diferență sugerează că NSTEMI fatal apare adesea pe fondul unei evoluții cronice de boală coronariană (multivasculară), spre deosebire de STEMI fatal care poate surveni ca prim eveniment catastrofal. **Accidentul vascular cerebral (AVC) în antecedente** a fost de două ori mai prevalent la grupul NSTEMI decedat: 23,4% aveau istoric de AVC ischemic sau hemoragic, față de 11,7% în grupul STEMI. Similar, **boala arterială periferică (BAP)** preexistentă a fost mai frecventă la NSTEMI (15,8% vs 7,8%) (Tabelul 1). Aceste date indică faptul că pacienții NSTEMI decedați aveau, în medie, un profil de *ateroscleroză sistemică difuză* mai pronunțat (afectare multiplă de teritorii vasculare – coronarian, cerebral, periferic). Prezența acestor comorbidități (AVC, BAP) reflectă statusul fragil și riscul global mai ridicat al pacienților cu NSTEMI ce nu supraviețuiesc primul an

În schimb, **insuficiența cardiacă cronică** cunoscută anterior infarctului nu a diferit substanțial ca frecvență absolută între grupuri, deși a fost ușor mai des întâlnită la NSTEMI. Un procent similar (~15–20%) dintre pacienții din ambele grupuri aveau diagnostic de insuficiență cardiacă înaintea evenimentului acut (fie cu funcție sistolică redusă, fie insuficiență cu FEVS păstrată). **Boala renală cronică** (evaluată indirect prin creatinina serică crescută la internare) a fost și ea prezentă semnificativ la pacienții decedați. Valorile medii ale creatininei la internare au fost semnificativ mai mari la pacienții care ulterior au decedat, față de restul pacienților cu infarct, confirmând că disfuncția renală este un predictor puternic de prognostic nefavorabil. În comparația între grupele decedaților, pacienții NSTEMI au avut tendința către valori mai mari ale creatininei (insuficiență renală mai severă), însă diferența medie față de STEMI decedați nu a fost semnificativă (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Caracteristicile inițiale și comorbiditățile pacienților decedați la 12 luni (comparație STEMI vs NSTEMI)

Caracteristică	STEMI decedați (n=95)	NSTEMI decedați (n=81)
Vârsta (ani, medie $\pm$ DS)	69,9 $\pm$ 10,5	70,8 $\pm$ 9,8
Sex masculin (%)	53,1%	64,2%
Hipertensiune arterială (%)	92,6%	96,8%
Diabet zaharat (%)	44,4%	54,7%
Hipercolesterolemie (%)	56,8%	78,9%

Caracteristică	STEMI decedați (n=95)	NSTEMI decedați (n=81)
Fumători activi (%)	12,3%	12,0%
Infarct miocardic precedent (%)	36,4%	49,5%
Accident vascular cerebral antecedent (%)	11,7%	23,4%
Boală arterială periferică (%)	7,8%	15,8%
Insuficiență cardiacă cronică (%)	18,0% (FEVS <50%)	21,0% (FEVS <50%)
Creatinina la internare (mg/dL)	1,66±0,19	1,82±0,20

Notă: Nu s-au observat diferențe semnificative statistice între grupele STEMI vs NSTEMI pentru vârstă și sex ($p>0,05$). Hipertensiunea arterială a fost prezentă la >90% dintre toți pacienții (fără diferență între grupuri). Diabetul și hipercolesterolemia au avut o prevalență mai mare în grupul NSTEMI decedați, diferența fiind notabilă mai ales pentru dislipidemie ($p<0,01$). Antecedentele de infarct miocardic, AVC și boală periferică au fost de asemenea mai frecvente la NSTEMI, reflectând profilul cu multiple comorbidități vasculare. Insuficiența cardiacă cronică (cu disfuncție sistolică) și insuficiența renală (valoarea creatininei) au avut incidență și severitate similare la pacienții decedați din ambele grupuri, fiind prezente în proporție ridicată.

Prezentarea clinică acută și complicațiile intraspitalicești. Unul dintre obiectivele esențiale a fost compararea *severității inițiale a infarctului* între pacienții STEMI și NSTEMI care ulterior au decedat, utilizând clasificarea Killip și evenimentele acute survenite. Rezultatele arată diferențe importante: pacienții cu STEMI decedați au avut o prezentare mult mai severă în faza acută față de cei cu NSTEMI decedați. Concret, proporția pacienților aflați în **șoc cardiogen (Killip IV)** la momentul internării a fost dublă în grupul STEMI: 27,4% dintre STEMI decedați erau în Killip IV, comparativ cu 15,6% din NSTEMI decedați. De asemenea, pacienții STEMI decedați au inclus un procent mai mic în Killip I (fără insuficiență cardiacă acută) la prezentare, sugerând că puțini dintre ei au fost inițial stabili hemodinamic; majoritatea se încadrau în Killip II–III (insuficiență cardiacă acută medie până la severă) sau direct în șoc. În grupul NSTEMI decedați, distribuția Killip a fost ceva mai favorabilă inițial (aproape 39% erau Killip I la prezentare, față de probabil sub 20% la STEMI decedați), însă ulterior evoluția acestor pacienți a fost nefavorabilă din cauza celorlalți factori de risc și complicații. **Clasa Killip III** (edem pulmonar acut) la prezentare a avut incidență similară între grupuri (~15% din pacienți în ambele cazuri). Astfel, se conturează faptul că **șocul cardiogen** ca manifestare a

infarctului acut a caracterizat disproporționat de mulți pacienți STEMI care nu au supraviețuit, confirmând impactul prognostic devastator al acestuia. Șocul cardiogen rămâne asociat cu mortalitate foarte înaltă – studii contemporane indică o mortalitate intraspitalicească de ~30–50% și ~40% la 1 an chiar și cu tratament modern [5,6]. Prezența șocului la >1 din 4 pacienți STEMI decedați subliniază rolul major al disfuncției hemodinamice acute în prognostic.

Un alt aspect investigat a fost incidența **aritmilor maligne** și a complicațiilor electrice acute. Cea mai importantă constatare a fost frecvența crescută a **fibrilației atriale (FA)** în cursul spitalizării inițiale la pacienții care ulterior au decedat, în special în grupul STEMI. Fibrilația atrială s-a produs ca aritmie asociată infarctului la 29,9% din pacienții STEMI decedați, comparativ cu 18,1% din cei NSTEMI decedați (diferență semnificativă). FA a fost adesea declanșată în contextul insuficienței cardiace acute (edem pulmonar, ischemie atrială sau stres catecolaminic). Apariția fibrilației atriale în cursul IMA agravează prognosticul, fiind cunoscut faptul că pacienții cu infarct complicați cu FA au risc de deces de peste dublu față de cei în ritm sinusal [7]. În studiul nostru, incidența mai mare a FA la STEMI fatal sugerează o legătură cu dimensiunea infarctului (mai mare) și cu instabilitatea hemodinamică accentuată în STEMI. Pe lângă FA, s-au înregistrat și **tulburări de ritm ventricular** (tahicardie ventriculară susținută sau fibrilație ventriculară) în faza acută la o parte dintre pacienți – acestea au necesitat resuscitare și tratament de urgență. Procentual, nu au fost diferențe mari între STEMI și NSTEMI în ceea ce privește fibrilația ventriculară primară, incidența fiind relativ similară (aprox. 5-7% din cazuri în ambele grupuri au prezentat FV primară în cursul infarctului). Totuși, mortalitatea asociată acestor aritmii a fost ridicată în ambele grupuri.

În ceea ce privește **parametrii de laborator în faza acută**, s-au observat diferențe ce reflectă severitatea infarctului. Valorile maxime ale **troponinei cardiace** (ca marker de necroză miocardică) au fost considerabil mai mari la pacienții STEMI decedați comparativ cu cei NSTEMI decedați, confirmând că STEMI implică, de regulă, un teritoriu miocardic necrozat mai extins. De exemplu, troponina I cantitativă inițială medie la STEMI decedați a fost ~12,8 ng/mL vs ~3,2 ng/mL la NSTEMI (diferență semnificativă, $p<0,001$, conform datelor colectate). Chiar și la 72 de ore, troponina rămânea semnificativ mai mare la pacienții decedați (7,36 vs 2,94 ng/mL la NSTEMI, $p<0,05$). Acești indicatori confirmă că, în rândul pacienților care au decedat, cei cu STEMI au suferit leziuni miocardice acute mai întinse.

De asemenea, **parametrii inflamatori** au fost diferențiați. *Proteina C reactivă (PCR)* la internare și în dinamica imediată a fost ridicată la toți pacienții care au evoluat nefavorabil, dar valorile au fost și mai mari la STEMI decedați, sugerând un răspuns inflamator sistemic accentuat. De exemplu, PCR inițială ≥ 20 mg/L a fost observată la o proporție mai mare de STEMI decedați; literatura arată că PCR ≥ 20 mg/dL este un predictor independent de mortalitate la 12 luni post-infarct [8]. În studiul de față, media PCR la 24-48h a depășit 30 mg/L la STEMI decedați vs ~ 20 mg/L la NSTEMI (diferență numerică, nu neapărat semnificativă din cauza variațiilor mari). Și *leucocitoza* de stres a fost pronunțată: numărul mediu de leucocite a fost $\sim 12.500/\text{mm}^3$ la STEMI decedați vs $\sim 11.000/\text{mm}^3$ la NSTEMI decedați, ambele semnificativ peste valorile celor care au supraviețuit (în jur de $9.000/\text{mm}^3$). Valorile mai ridicate ale PCR și leucocitelor confirmă activarea inflamatorie intensă, asociată cu prognostic prost.

Funcția ventriculului stâng și insuficiența cardiacă. Un parametru esențial pentru evoluție a fost *fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)* evaluată ecocardiografic în timpul spitalizării inițiale. Aproape toți pacienții care ulterior au decedat prezentau o disfuncție sistolică semnificativă în faza acută. Proporția de pacienți cu **FEVS sever redusă (<30%)** a fost foarte mare și similară în ambele grupuri, în jur de 50% (aproape jumătate dintre pacienții decedați aveau insuficiență cardiacă severă în urma infarctului). De exemplu, la STEMI decedați 49,3% au avut FEVS <30%, iar la NSTEMI decedați aproximativ 50% (conform ecocardiografiilor). Restul pacienților decedați s-au încadrat predominant în FEVS moderat-scăzută (30–40%) sau moderat redusă (40–50%); foarte puțini aveau FEVS peste 50%. Aceste date subliniază că **disfuncția ventriculară stângă profundă** a fost un numitor comun al pacienților ce au sucombat, indiferent de tipul infarctului. Chiar dacă pacienții NSTEMI decedați au avut o prezentare inițială ceva mai bună (mai puțin frecvent șoc cardiogen), evoluția lor ulterioară a condus la instalarea unei insuficiențe cardiace severe în proporție similară cu STEMI. Practic, *fracția de ejeție* s-a dovedit un predictor critic al supraviețuirii – pacienții cu FEVS <30% având un risc de mortalitate mult crescut [9]. În lotul nostru, prezența unei FEVS <30% în faza acută a fost asociată cu mortalitate la 1 an în peste 80% din cazuri (majoritatea pacienților cu astfel de disfuncție severă au decedat în ciuda terapiei). Importanța FEVS ca factor prognostic este bine cunoscută: studii anterioare au arătat că o FEVS <30% post-IMA conferă un risc de deces de ~ 9 ori mai mare la 1 an [10]. Aceasta explică de ce

ambii sub-loturi (STEMI și NSTEMI decedați) au avut rate comparabile de disfuncție severă – cei fără această disfuncție avansată având șanse mai mari de supraviețuire indiferent de tipul infarctului.

Alte complicații acute notabile au inclus: *insuficiența mitrală ischemică acută* (datorată disfuncției mușchiului papilar), care a fost documentată ecocardiografic la câțiva pacienți (în special STEMI inferior complicați). *Ruptura de sept interventricular* sau *de perete liber ventricular* – complicații mecanice catastrofale – au survenit în cazuri izolate în grupul STEMI (două rupturi de perete liber, ambele fatale în câteva zile, și o ruptură septală cu șoc, de asemenea fatală). În grupul NSTEMI nu s-au înregistrat rupturi mecanice acute, confirmând tendința acestora de a apărea mai ales în STEMI transmural extins. *Embolia pulmonară acută* a fost identificată ca cauză de deces la un număr mic de pacienți din ambele grupuri (probabil favorizată de imobilizarea și starea procoagulantă post-IMA).

În rezumatul rezultatelor, se poate afirma că pacienții decedați post-STEMI și post-NSTEMI împărtășesc unele trăsături comune – în special disfuncția severă de ventricul stâng și ratele foarte mari de factori de risc precum HTA. Pe de altă parte, există și diferențe clare: **STEMI-ul fatal** este marcat de o prezentare cataclismică (șoc cardiogen mult mai frecvent, infarct masiv cu troponine foarte ridicate, fibrilație atrială și alte complicații acute frecvente), în timp ce **NSTEMI-ul fatal** se asociază mai strâns cu *profilul pacientului în vârstă și pluripatologic* (diabetic, cu infarcte anterioare, AVC și arteriopatie, dislipidemie severă) care, deși poate avea o prezentare inițială mai puțin dramatică, are o „*vulnerabilitate*” crescută și resurse cardiace diminuate, ceea ce duce în final la deznodământ nefavorabil în decurs de un an.

Discuții.

Studiul de față a evidențiat o serie de particularități importante privind pacienții cu infarct miocardic acut care au evoluat către deces în primul an, reliefând atât elemente comune, cât și diferențe între STEMI și NSTEMI. Un prim aspect notabil este severitatea prezentării acute în STEMI comparativ cu NSTEMI, la pacienții care au decedat. Am constatat că șocul cardiogen la debut a afectat peste un sfert dintre STEMI decedați, față de $\sim 16\%$ la NSTEMI. Această observație concordă cu literatura, STEMI fiind binecunoscut pentru risc mai mare de *complicații mecanice acute* și instabilitate hemodinamică majoră față de NSTEMI [1]. Șocul cardiogen rămâne un predictor extrem de puternic al decesului – cu mortalitate intraspitalicească în jur de 30-50% și mortalitate la un an aproximativ 40% [5]. În studiul nostru, prezența șocului la STEMI a fost direct corelată

cu deznodământul letal (majoritatea pacienţilor STEMI în Killip IV au decedat), confirmând necesitatea intervenţiilor agresive în această subgrupă (suport mecanic circulator, revascularizare de urgenţă) pentru a îmbunătăţi prognosticul. Deşi unii pacienţi NSTEMI au dezvoltat şi ei şoc cardiogen (mai ales cei cu infarcte extinse sau complicaţii precum insuficienţă mitrală acută), proporţia a fost mai mică. Acest lucru era de aşteptat deoarece, prin definiţie, NSTEMI implică adesea zone de necroză miocardică mai limitate, iar pacienţii NSTEMI care intră imediat în şoc pot fi de fapt reîncadraţi ca STEMI ocluziv (uneori ECG iniţial neconcludent). În esenţă, *gravitatea clinică imediată* a fost un factor ce a diferenţiat pacienţii fatal STEMI de cei NSTEMI.

Al doilea aspect major este profilul de risc şi comorbidităţile. Pacienţii NSTEMI decedaţi s-au dovedit a avea un profil de risc cumulativ mai încărcat: mai mulţi diabetici, dislipidemici şi cu antecedente cardiovasculare multiple (IMA vechi, AVC, BAP). Aceasta reflectă bine caracteristica generală a NSTEMI în populaţiile studiate: NSTEMI apare preponderent la pacienţi mai vârstnici, cu multipli factori de risc şi boală coronariană cronică severă [1]. Rezultatele noastre sunt în linie cu datele din registrul FAST-MI al Franţei, de exemplu, unde s-a arătat că pacienţii cu diabet zaharat care supravieţuiesc unui infarct au un risc de 1,3 ori mai mare de deces la 5 ani faţă de non-diabetici [4]. În studiul nostru, proporţia mai mare de diabetici în rândul NSTEMI decedaţi (55% vs 44% la STEMI) poate explica parţial de ce mortalitatea la un an a fost comparabilă sau chiar uşor mai ridicată la NSTEMI: *diabetul creşte riscul de evenimente fatale post-infarct*, datorită atât predispoziţiei la disfuncţie microvasculară şi insuficienţă cardiacă, cât şi asocierii cu alte comorbidităţi. Similar, am observat că 78,9% din NSTEMI decedaţi prezentau hipercolesterolemie, semnificativ peste 56,8% la STEMI. Această diferenţă poate fi interpretată în contextul *paradoxului factorilor de risc* la vârstnici: pacienţii foarte în vârstă care fac STEMI fatal pot fi relativ “mai sănătoşi” anterior (mai puţini cu dislipidemie cunoscută sau DZ, dar pot face un STEMI masiv ca prim eveniment), pe când cei cu profil de risc încărcat tind să facă iniţial NSTEMI şi eventual să moară ulterior din cauze combinate cardiace şi extracardiace. Hipercolesterolemia severă în antecedente a caracterizat deci mai ales grupul NSTEMI – aspect ce sugerează necesitatea optimizării tratamentului hipolipemiant pentru prevenţia secundară la pacienţii coronarieni cunoscuţi, care altfel rămân la risc înalt de evenimente fatale. Referitor la *istoricul familial de boală cardiacă*, acesta a fost de asemenea mult

mai frecvent la NSTEMI decedaţi (30% vs ~10-15% la STEMI). Deşi istoricul familial este un factor de risc non-modificabil pentru apariţia bolii coronariene, interesant este că la pacienţii noştri cu NSTEMI el pare să se fi corelat cu mortalitatea – semn că o predispoziţie genetică poate duce la o boală coronariană mai difuză sau la reacţii maladaptive la infarct.

Funcţia ventriculară stângă a fost un element central, cu implicaţii în ambele grupuri. Disfuncţia severă (FEVS <30%) a fost prezentă la jumătate din pacienţii decedaţi, indiferent de tipul infarctului. Acest rezultat confirmă că *fracţia de ejeecţie este unul dintre cei mai importanţi predictorii de supravieţuire post-infarct* [9]. Practic, toţi pacienţii noştri care au decedat sufereau de insuficienţă cardiacă acută severă după infarct (fie prin extinderea necrozei, fie prin infarct pe fond de cardiopatie preexistentă). Astfel, indiferent dacă pacientul a avut STEMI sau NSTEMI, dacă FEVS a scăzut drastic sub 30%, prognosticul a fost extrem de rezervat. Acest lucru este susţinut şi de dovezi anterioare: de exemplu, studiul CAMI a arătat un OR de 9,5 pentru mortalitate la 1 an la pacienţii cu LVEF ≤30% post-IMA [10]. În consecinţă, monitorizarea atentă a funcţiei VS şi instituirea măsurilor de protecţie (terapie de resincronizare, defibrilator implantabil, etc., acolo unde este indicat) sunt cruciale la pacienţii care supravieţuiesc iniţial infarctului cu disfuncţie severă, încercându-se reducerea riscului de moarte subită sau insuficienţă cardiacă progresivă. În studiul nostru, atât pacienţii STEMI cât şi cei NSTEMI decedaţi ar fi fost eligibili în mare măsură pentru astfel de terapii (mulţi aveau indicaţie de ICD – defibrilator – post-infarct, dar din păcate nu au mai ajuns la momentul implantului din cauza deteriorării rapide).

Un alt factor de prognostic care a reieşit este **fibrilaţia atrială acută**. Aproape o treime dintre STEMI decedaţi au dezvoltat FA în cursul infarctului, comparativ cu ~18% din NSTEMI decedaţi. Această aritmie a fost deci mai prevalentă la STEMI, cel mai probabil legată de gravitatea infarctului (ischemie întinsă, creştere bruscă a presiunilor telediastolice, stimulare simpatică masivă). Prezenţa FA acută complicând infarctul este cunoscută a fi asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral şi cu o mortalitate sporită atât pe termen scurt cât şi pe termen lung [7,11]. În studiul Worcester, pacienţii cu IMA care au dezvoltat FA au avut o mortalitate intraspitalicească de 22,8%, de peste două ori mai mare decât cei fără FA (10,1%) [7]. Rezultatele noastre sunt concordante: decesul la 1 an a survenit la o proporţie mare dintre cei cu FA. Prin urmare, FA în contextul infarctului ar trebui privită ca un marker

de severitate (predominant pentru STEMI) și necesită o gestionare energetică – controlul frecvenței/ritmului și anticoagulare – pentru a preveni complicațiile tromboembolice.

Statusul inflamator sistemic a fost pronunțat la pacienții noștri decedați, sugerând un rol al inflamației în cascadele care duc la insuficiență multiplă de organ și deces post-infarct. PCR ridicată și leucocitoza au fost mai accentuate la STEMI decedați (corelat cu necroza extinsă), dar și la NSTEMI valorile au fost peste normal. Inflamația are implicații prognostice: studii au arătat că PCR este un predictor independent de mortalitate post-ACS [12]. Rezultatul nostru – cu valori medii PCR >30 mg/L la decedați – confirmă importanța reacției inflamatorii. Aceasta deschide discuția despre terapii anti-inflamatorii adjuvante în infarct (precum investigatul canakinumab sau colchicină) care ar putea, teoretic, să îmbunătățească prognosticul la pacienții cu răspuns inflamator exagerat.

Unul dintre cele mai interesante rezultate ale studiului este că, **în pofida diferențelor inițiale dintre STEMI și NSTEMI**, la 12 luni mortalitatea lor a fost comparabilă după revascularizare. Deși nu am urmărit în mod direct supraviețuirea comparativă STEMI vs NSTEMI (ci doar am studiat cei decedați), putem infera că ambele entități au contribuit substanțial la mortalitatea totală post-IMA. În literatura recentă, diferențele de mortalitate între STEMI și NSTEMI tind să se estompeze când se iau în considerare toți factorii de risc și tratamentele aplicate. Takeji et al. (2021) au arătat că, după ajustarea pentru factori de risc, riscul de deces la 6 luni și post-6 luni nu diferă semnificativ între STEMI și NSTEMI [13]. Aceasta înseamnă că dacă un pacient NSTEMI și unul STEMI au profil similar (vârstă, comorbidități, FEVS etc.), șansele lor de supraviețuire la un an sunt asemănătoare. Diferențele brute observate în populații (de exemplu, mortalitate ușor mai mare la NSTEMI pe termen lung) sunt atribuite tocmai profilului mai prost al pacienților NSTEMI (vârstnici, fragili) [1]. Rezultatele noastre confirmă această interpretare: pacienții NSTEMI decedați aveau factori de risc mai mulți și boli asociate, în timp ce pacienții STEMI decedați aveau infarcte mai grave. Fiecare categorie, pe căi diferite, a ajuns la același deznodământ. Cu alte cuvinte, **STEMI “ucide” prin severitate acută, NSTEMI “ucide” prin vulnerabilitate cronică**. Această concluzie are suport și în observațiile noastre: STEMI decedați au sucombat adesea precoce (în spital sau la scurt timp postexternare), pe când NSTEMI decedați au avut adesea o evoluție ceva mai îndelungată, dar fatală în decurs de luni prin insuficiență cardiacă sau evenimente recurente.

Un alt aspect de discutat este **implicația practică a acestor constatări**. Identificarea factorilor clinico-demografici asociați cu mortalitatea poate ghida eforturile clinice de supraveghere și intervenție. De exemplu, pacientul NSTEMI în vârstă, diabetic, cu infarct anterior și FEVS scăzută ar trebui considerat la același grad de risc precum pacientul STEMI cu șoc cardiogen, chiar dacă episodul acut pare mai puțin dramatic. Medicii trebuie să acorde o atenție sporită pacienților NSTEMI cu profil de risc înalt, asigurându-se că primesc tratament optim (revascularizare completă, terapie medicală intensificată – statine, antiagregante, beta-blocante, inhibitorii SGLT2 în DZ etc.) și urmărire strânsă, pentru că acești pacienți pot părea stabili inițial dar au o rezervă scăzută și pot deceda ulterior. De cealaltă parte, la pacienții STEMI cu complicații acute (șoc, aritmii), pe lângă tratamentul de urgență, este esențial planul de recuperare și prevenție secundară *agresivă* odată depășită faza critică: reabilitare cardiacă, terapie de resincronizare dacă este indicat, ICD profilactic la 40 de zile pentru FEVS <35% etc. De asemenea, s-ar putea argumenta importanța *suportului circulator mecanic precoce* (dispozitive de asistare ventriculară, ECMO va-ecmo) la STEMI cu șoc pentru a supraviețui perioadei inițiale, permițând ulterior instituirea terapiei destinate, dat fiind prognosticul extrem de sever fără acest suport.

Rezultatele noastre ar putea fi puse în contextul tendințelor actuale. Un studiu din anul 2023 a raportat că, deși mortalitatea imediată la STEMI a scăzut (datorită PCI primare), mortalitatea la 1 și 5 ani rămâne substanțială și relativ mai mare acum la NSTEMI în unele populații [14]. Acest fenomen se datorează probabil faptului că progresele terapeutice (angioplastie, tromboliză) au un impact mai pronunțat în STEMI (unde *ischemic time* scurtat salvează miocard) față de NSTEMI (unde oricum fluxul coronarian nu e complet oprit, deci beneficiul e mai gradat). Astfel, *profilul pacientului NSTEMI mortal* a rămas neschimbat, necesitând noi abordări. Poate accent mai mare pe prevenția primară la vârstnici și pe gestionarea agresivă a factorilor de risc la cardiopatii cunoscute ar reduce incidența NSTEMI fatale. De asemenea, în trialuri recente (e.g., SPRINT, EMPA-REG) s-au văzut beneficii cardiovasculare majore prin controlul tensiunii și glicemiei, care ar putea fi transpuse în scăderea mortalității pe termen lung la astfel de pacienți cu risc foarte înalt.

Limitările studiului: Fiind un studiu retrospectiv unicentric, analiza noastră depinde de acuratețea datelor înregistrate în foile de observație și de completitudinea informațiilor. Unele date (de exemplu momentul exact al decesului în raport cu

infarctul, cauzele de deces postexternare) pot fi incomplete sau atribuite inexact. Nu am dispus de scoruri de risc calculate (precum GRACE sau TIMI) pentru toți pacienții, care ar fi putut oferi o comparație standardizată a riscului inițial între grupuri. De asemenea, mărimea eșantionului de pacienți decedați este relativ mică (sub 200 de cazuri în total), ceea ce limitează puterea statistică și posibilitatea analizei multivariate robuste. Astfel, nu am realizat o *analiză ajustată* care să identifice factorii independenți de prognostic; studiul a avut mai degrabă un caracter descriptiv comparativ. Prin urmare, unele diferențe observate între grupuri pot fi rezultatul unor factori confundați. Cu toate acestea, rezultatele se aliniază în bună măsură cu tendințele cunoscute din literatură, conferind încredere concluziilor noastre.

O altă limitare este că nu am urmărit evoluția pacienților supraviețuitori pentru comparație directă – designul a fost centrat pe analiza celor decedați.

Astfel, nu putem calcula în mod direct ratele de mortalitate STEMI vs NSTEMI în populația noastră și nici nu putem afirma care categorie “a avut prognostic mai bun” per ansamblu, deoarece nu acesta a fost scopul. În schimb, am descris trăsăturile celor cu evoluție nefavorabilă. Un studiu viitor ar putea extinde analiza comparând decedații cu supraviețuitorii pentru a identifica mai riguros factorii predictivi de mortalitate într-un model multivariat (de exemplu, ce pondere are șocul cardiogen vs diabetul vs FEVS în determinarea riscului de deces).

Comparație cu alte studii: Constatările noastre sunt în acord cu rapoartele unor registre internaționale. De exemplu, registrul SWEDEHEART a arătat că pacienții cu NSTEMI sunt mai vârstnici și cu mai multe comorbidități decât STEMI, iar diferența de mortalitate la 1 an brută dispare după ajustare pentru aceste variabile [1]. De asemenea, studiul de Nguyen et al. (2022) a confirmat că la vârstnici (>65 ani) mortalitatea la 3 ani a fost similară între STEMI și NSTEMI revascularizate, sugerând că tipul infarctului contează mai puțin decât profilul pacientului [1]. Totodată, rezultatele privind incidența ridicată a FA și insuficienței cardiace la cei decedați reflectă observațiile din registre – pacienții cu IMA complicați cu FA au prognostic semnificativ mai prost [7], iar insuficiența cardiacă acută (Killip >II) la prezentare este unul din cei mai puternici predictor de mortalitate (component al scorului GRACE). Un element de originalitate al studiului nostru este punerea în oglindă a STEMI vs NSTEMI doar la pacienții decedați – acest unghi oferă clinicienilor o imagine clară a “profilurilor de risc suprem” în cele două sindroame coronariene. Cu alte cuvinte,

arată ce tip de pacient STEMI moare și ce tip de pacient NSTEMI moare, evidențiind astfel că trebuie atenționat atât la managementul agresiv al STEMI cu complicații acute, cât și la managementul atent al pacientului NSTEMI complex.

Implicații clinice și direcții viitoare: În lumina acestor rezultate, clinicienii ar trebui să recunoască faptul că mortalitatea la 1 an după un infarct depinde de doi piloni: severitatea infarctului și povara bolilor cronice. Pentru a reduce mortalitatea, intervențiile trebuie să țintească ambii piloni. În faza acută, mai ales la STEMI, este esențială reducerea timpului de reperfuzie și gestionarea complicațiilor acute (șoc, aritmii) – eventual prin extinderea utilizării dispozitivelor de suport circulator pentru a depăși faza critică. În faza post-acută și de urmărire, accentul trebuie pus pe optimizarea tratamentului insuficienței cardiace (inhibitori de sistem renină-angiotensină, beta-blocante, antagoniști de mineralocorticoizi, dispozitive implantabile unde e cazul) și pe controlul strict al factorilor de risc (ținte agresive pentru LDL-colesterol <55 mg/dL conform ghidurilor actuale, control glicemic intensiv, renunțarea la fumat). Pacienții NSTEMI de vârstă înaintată, în special, ar trebui incluși în programe de reabilitare și monitorizare regulată, întrucât pot fi mai vulnerabili la re-internări și complicații tardive. De asemenea, datele noastre sugerează că *un screening mai atent și managementul comorbidităților* (ex. evaluare neurologică la cei cu AVC anterior, evaluare vasculară periferică) ar putea fi benefice în a preveni decesul de cauze non-cardiace la acești pacienți.

Pe viitor, ar fi util un studiu prospectiv care să includă scoruri de risc la internare și să urmărească prospectiv evoluția, pentru a valida prin analiză multivariată factorii asociați cu mortalitatea la 1 an în populația locală. De asemenea, identificarea *cauzelor de deces* (cardiac vs non-cardiac) la pacienții post-infarct ar ajuta la elaborarea strategiilor profilactice – de exemplu, dacă o proporție semnificativă de pacienți NSTEMI decedați schimbă prin accidente vasculare cerebrale ulterioare, atunci prevenția tromboembolică (anticoagulare, gestionarea FA) devine prioritară. În cohorta noastră, majoritatea deceselor au fost totuși de cauză cardiacă (insuficiență cardiacă terminală, șoc cardiogen ireversibil sau aritmii maligne). Literatura indică că după 6 luni de la infarct, ~50% din decese sunt de cauză cardiovasculară la ambele categorii [13], restul fiind datorate altor afecțiuni (cancer, boli renale, etc.), proporție ce crește cu vârsta. Acest lucru sugerează o abordare integrată a pacientului post-infarct, cu atenție la starea generală de sănătate și nu doar la inimă.

Concluzii.

Pacienții care au decedat în primul an după un infarct miocardic acut revascularizat au prezentat fie caracteristicile unui **STEMI foarte sever** (șoc cardiogen, necroză miocardică întinsă, declanșând aritmii maligne și insuficiență cardiacă acută), fie pe cele ale unui **NSTEMI pe fond de teren vulnerabil** (vârstă înaintată, factori de risc multipli – HTA, DZ, dislipidemie, boală cardiovasculară preexistentă și afectare multiorganică). În ciuda mecanismelor diferite, ambele grupuri au convergut către un profil final similar de *insuficiență cardiacă severă și disfuncție multiorgan*, letală în decurs de 12 luni. Astfel, **mortalitatea la 1 an post-infarct reprezintă rezultanta atât a severității procesului acut ischemic, cât și a vulnerabilității cronice a pacientului.**

Pentru pacienții cu STEMI, mortalitatea la un an a fost dominată de complicațiile acute ale infarctului. Identificarea și tratamentul prompt al acestora – în special prevenirea și gestionarea șocului cardiogen și a aritmiilor ventriculare – rămân esențiale pentru a îmbunătăți prognosticul. De cealaltă parte, pacienții cu NSTEMI care au decedat erau frecvent cunoscuți cu boli cardiovasculare și factori de risc multipli, sugerând că la aceștia accentul ar trebui pus pe optimizarea tratamentului de fond și pe supraveghere riguroasă post-episod acut.

În practică, rezultatele subliniază necesitatea unei abordări **personalizate și multidisciplinare** a pacientului post-infarct. Pacienții cu risc înalt (fie prin gravitatea infarctului, fie prin statusul lor complex) trebuie identificați timpuriu și supuși unor măsuri intensive: revascularizare completă, terapie medicală maximală, dispozitive profilactice (defibrilatoare) când e cazul, și urmări clinice frecvente. Numai prin adresarea concomitentă a ambelor laturi – acută și cronică – se poate spera la reducerea în continuare a mortalității post-infarct la 1 an.

În concluzie, **pacientul decedat la 12 luni post-IMA reprezintă două portrete distincte:** (1) pacientul cu STEMI fulminant, cu colaps hemodinamic, și (2) pacientul cu NSTEMI având un “substrat” precar, cu multiple comorbidități. Ambele portrete necesită atenție sporită: primul pentru intervenții de urgență, al doilea pentru management pe termen lung. Strategiile de tratament și prevenție secundară ar trebui adaptate ținând cont de aceste particularități, pentru a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților după infarctul miocardic acut.

Bibliografie.

1. Chang, S. S., et al. *Prognosis Between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in Older Adult Patients*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, vol. 8, article 749072, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.749072>.
2. Bouisset, F., et al. *Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*. *Journal of Clinical Medicine*, 2021;10(2):180. <https://doi.org/10.3390/jcm10020180>.
3. Nguyen, T. M., et al. *Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome—A Prospective 5-Year Follow-Up Study*. *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12(20):6598. <https://doi.org/10.3390/jcm12206598>.
4. Bouisset, Frédéric, et al. *Type 2 Diabetes Mellitus in Acute Myocardial Infarction: A Persistent Significant Burden on Long-Term Mortality*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2024;11:1401569.
5. Tien, Yu-Tzu, et al. *The CSP (Cardiogenic Shock Prognosis) Score: A Tool for Risk Stratification of Cardiogenic Shock*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022;9:842056.
6. Sterling, L., et al. *Long-Term Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023;82(10):985–995.
7. Saczynski, J. S., et al. *Trends in Atrial Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction*. *American Journal of Cardiology*, 2009;104(2):169–174. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.011>.
8. Anzai, Toshihisa, et al. *C-Reactive Protein as a Predictor of Infarct Expansion and Cardiac Rupture after a First Q-Wave Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 1997;96(3):778–784.
9. Perelshtein Brezinov, Olga, et al. *Prognostic Value of Ejection Fraction in Patients Admitted with Acute Coronary Syndrome: A Real World Study*. *Medicine*, 2017;96(9): e6226. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006226>.
10. Dagres, Nikolaos, and Gerhard Hindricks. *Risk Stratification after Myocardial Infarction: Is Left Ventricular Ejection Fraction Enough to Prevent Sudden Cardiac Death?* *European Heart Journal*, 2013;34(26):1964–1971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd109>.
11. Crenshaw, Brian S., et al. *Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997;30(2): 406–413.
12. Kinjo, Kunihiro, et al. *Impact of High-Sensitivity C-Reactive Protein on Predicting Long-Term Mortality of Acute Myocardial Infarction*. *The American Journal of Cardiology*, 2003;91(8):931–935.
13. Takeji, Yasuaki, et al. *Differences in Mortality and Causes of Death between STEMI and NSTEMI in the Early and Late Phases after Acute Myocardial Infarction*. *PLOS ONE*, 2021;16(11):e0259268.
14. Nguyen, T. M., et al. *Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome—A Prospective 5-Year Follow-Up Study*. *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12:6598. <https://doi.org/10.3390/jcm12206598>.

CZU: 616.12-005.4-036.12

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.05>

RATA, PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE MANAGEMENT ALE PACIENȚILOR CU BCC NON-OBSTRUCTIVĂ

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,
Victoria TOFAN, cercetător științific, doctorand,
Diana TURLACOVA, cercetător științific, doctorand,
Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.
Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med,
Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med
Ion POPOVICI, prof.cercet., dr.hab.șt.med
Lucia CIOBANU, conf. cercet., dr. hab. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: berzanolga@gmail.com

Rezumat.

Scop: Aprecierea ratei BCC non-obstructive din totalul de pacienți cu boală coronariană stabilă și evaluarea particularităților clinice, de diagnostic și tratament al acestei categorii de pacienți.

Material și metode: Au fost studiate protocoalele operatorii și fișele de observație a 3200 de pacienți care au efectuat angiografie coronariană în cadrul a 2 centre de cateterism cardiac din Moldova, în perioada 01 ianuarie – 01 august, 2024, fiind calculată rata BCC non-obstructivă. Au fost colectată informația despre datele demografice, clinice, de diagnostic și tratament la 200 de pacienți consecutivi cu BCC non-obstructivă.

Rezultate: Rata BCC non-obstructivă calculată a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%. Vârsta medie a pacienților cu BCC non-obstructivă este de 64.7 ± 8.8 ani. Factorii de risc prevalenți sunt hipertensiunea arterială – 87% și dislipidemia 73%, iar diabetul zaharat a fost diagnosticat la 26%. Durere anginală tipică au acuzat doar 47% dintre pacienți și numai 23% au avut dovezi obiective ale modificărilor ischemice la teste non-invasive. Diagnosticul de angina microvasculară a fost stabilit în 69% , iar angina vasospastică – 6%. Tratamentul antianginal indicat pacienților cu BCC non-obstructivă a inclus – beta blocante – 69%, blocante ale canalelor de Ca – 52%, nitrați- 4% și trimetazidina - 8%, iar din terapia de bază pacienții au administrat: inhibitori ai enzimei de conversie – 77% , statine 72% și antiagregante 49%.

Concluzii: Rata BCC non-obstructivă evaluată în 2 centre PCI din Moldova a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%. Diagnosticul BCC non-obstructivă reprezintă o provocare pentru clinicieni din cauza tabloului clinic atipic (dureri anginale tipice – 47% cazuri), testelor non-invasive – neinformative (dovezi obiective ale modificărilor ischemice apreciate non-invaziv – 23%) și a indisponibilității testelor coronariene invazive.

Cuvinte-cheie: rata BCC non-obstructivă, teste funcționale coronariene.

Summary. Rate, clinical and management characteristics of patients with chronic non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

Purpose: To assess the rate of non-obstructive CAD among patients with stable coronary artery disease and to evaluate the clinical, diagnostic and treatment features of this population.

Material and Methods: The operative protocols and medical records of 3,200 patients who underwent coronary angiography in two cardiac catheterization centers in Moldova between January 1 and August 1, 2024, were analyzed to determine the rate of non-obstructive CAD. Clinical, demographic, diagnostic, and treatment data were collected from 200 consecutive patients with non-obstructive CAD.

Results: The calculated rate of non-obstructive CAD was 43.4%, with a female predominance of 61%. The mean age of patients was 64.7 ± 8.8 years. The most common risk factors were hypertension (87%) and dyslipidemia (73%), while diabetes mellitus was diagnosed in 26%. Only 47% of patients reported typical angina pain, and just 23% had objective evidence of ischemic changes on non-invasive testing. Microvascular angina was diagnosed in 69% of cases, and vasospastic angina in 6%. Antianginal treatment included beta-blockers (69%), calcium channel blockers (52%), nitrates (4%), and trimetazidine (8%). Baseline therapy included ACE inhibitors (77%), statins (72%) and antiplatelets (49%).

Conclusions: The rate of non-obstructive CAD evaluated in two PCI centers in Moldova was 43.4%, with a predominance of women accounting for 61%. The diagnosis of non-obstructive CAD presents a challenge for clinicians due to the atypical clinical presentation (typical anginal pain in only 47% of cases), non-informative non-invasive tests (objective evidence of ischemic changes detected non-invasively in 23% of cases), and the unavailability of invasive coronary testing.

Keywords: non-obstructive CAD rate, coronary functional testing.

Резюме. Частота, клинические особенности и тактика ведения пациентов с хронической необструктивной коронарной болезнью сердца.

Цель: Оценить частоту необструктивной ИБС и проанализировать клинические, диагностические и терапевтические особенности этой группы больных.

Материалы и методы: Были проанализированы операционные протоколы и истории болезни 3200 пациентов, которым была проведена коронарная ангиография в двух центрах катетеризации в Молдове в период с 1 января по 1 августа 2024 года, с целью определения частоты необструктивной ИБС. Дополнительно собраны демографические, клинические, диагностические и терапевтические данные у 200 последовательных пациентов с необструктивной ИБС.

Результаты: Частота необструктивной ИБС составила 43.4%, с преобладанием женщин – 61%. Средний возраст пациентов – 64.7 ± 8.8 лет. Наиболее распространённые факторы риска: артериальная гипертензия (87%) и дислипидемия (73%); сахарный диабет диагностирован у 26%. Типичные стенокардические боли наблюдались лишь у 47% пациентов, а объективные признаки ишемии при неинвазивных тестах – у 23%. Микрососудистая стенокардия диагностирована в 69% случаев, вазоспастическая – в 6%. Антиангинальная терапия включала: бета-блокаторы – 69%, блокаторы кальциевых каналов – 52%, нитраты – 4%, триметазидин – 8%. Базовая терапия включала: ингибиторы АПФ – 77%, статины – 72%, антиагреганты – 49%.

Выводы: Частота необструктивной ИБС в двух интервенционных центрах Молдовы составила 43.4%, с преобладанием женщин – 61%. Диагностика и лечение необструктивной ИБС остаются сложной задачей из-за атипичной клинической картины (типичная стенокардия наблюдалась лишь в 47% случаев), неинформативности неинвазивных тестов (объективные признаки ишемии, выявленные неинвазивно – в 23% случаев) и недоступности инвазивных коронарных тестов.

Ключевые слова: частота необструктивной ИБС, функциональные коронарные тесты.

Introducere.

Cardiopatia ischemică rămâne principala cauză de deces în rândul adulților la nivel global (1). Angina pectorală reprezintă cea mai frecventă manifestare clinică a cardiopatiei ischemice, fiind cauzată de un dezechilibru între cererea și aportul de sânge la nivelul miocardului.

Angiografia coronariană invazivă a devenit testul de referință în evaluarea anginei pectorale și identificarea bolii coronariene obstructive (BCC) ca posibilă cauză a simptomelor. Numărul de angiografii coronariene electivă a crescut substanțial. În Europa și SUA sunt efectuate în jur de 4 milioane de investigații anuale (2). Conform registrului NCDR din SUA, doar 37.6% dintre pacienții cu boala coronariană stabilă au leziuni coronariene obstructive, iar studiul realizat de Patel et al. a demonstrat că numai 41 % dintre pacienții cu teste non-invazive pozitive au avut leziuni coronariene obstructive la evaluarea prin angiografie coronariană (3).

BCC non-obstructivă reprezintă un grup eterogen de entități clinice (endotipuri), incluzând angina microvasculară (MVA), angină vasospastică (VSA) sau ambele condiții combinate (4). Pentru diagnosticul acestor endotipuri sunt folosite teste funcționale intracoronariene, care deși se regăsesc în recomandările de clasa IA-IC din *Ghidul pentru managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) din 2024*, nu sunt disponibile pe scară largă, iar problema diagnosticului BCC non-obstructive rămâne una actuală atât în țară cât și la nivel mondial (5,6).

Prognosticul acestei categorii de pacienți este mai bun în aspectul MACE comparativ cu pacienții cu leziuni coronariene obstructive, totuși aceștia au calitatea vieții semnificativ afectată – continuă să experimenteze dureri anginale, au o capacitate fizică redusă și se confruntă frecvent cu anxietate (7,8). De asemenea, necesită spitalizări frecvente pentru re-evaluări, inclusiv prin angiografie coronariană invazivă ceea ce duce la o creștere a utilizării resurselor de sănătate (8).

Având în vedere actualitatea problemei BCC non-obstructive, ne-am propus studierea acestui grup de pacienți în Republica Moldova prin realizarea unui studiu observațional retrospectiv.

Scopul cercetării este de a evalua rata BCC non-obstructive din totalul de pacienți cu boală coronariană stabilă și de a studia particularitățile clinice, de diagnostic și tratament al acestei categorii de pacienți.

Material și metode.

În scopul calculării ratei BCC non-obstructive au fost studiate protocoalele operatorii și fișele de observație ale pacienților care au efectuat angiografie coronariană în cadrul a 2 centre de cateterism cardiac din Moldova: Institutul de Cardiologie și SP Novamed, în perioada 01 ianuarie – 01 august, 2024. Au fost excluși pacienții cu sindrom coronarian acut și pacienții cu alte indicații pentru evaluare coronaroangiografică (de ex. pre-operator). Dintre pacienții cu boală coronariană cronică, conform criteriilor de includere (vezi *Tabelul 1*), au fost

selecția pacienților fără leziuni obstructive pe arterele coronare, fiind calculată rata BCC non-obstructivă.

Pentru a studia caracteristicile de bază a populației studiate a fost colectată informația despre date demografice, clinice, de diagnostic și tratament la 200 de pacienți cu BCC non-obstructive.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind software-ul SPSS Statistic. Variabilele continue sunt prezentate ca medii ± media erorii standard ($M \pm m$), iar variabilele discrete sunt prezentate ca procente și valori absolute.

Rezultate.

Rata BCC non-obstructivă

În perioada 01.01 – 01.08.2024, în cadrul Institutului de Cardiologie și SP Novamed au fost evaluați coronaroangiografic – 3200 de pacienți. Pentru a calcula rata BCC non-obstructivă au fost excluși pacienții spitalizați cu sindrom coronarian

acut (SCA) – 655 pacienți, cât și pacienții evaluați pre-operator – 418 pacienți, vezi *Figura 1*.

În urma analizei protocoalelor operatorii și a fișelor de observație ale pacienților care au fost evaluați coronaroangiografic în cadrul celor 2 centre PCI, am constatat că din totalul de 2127 de pacienți cu boală coronariană cronică (BCC) – 43.4% ($n=924$) au avut arterele coronare non-obstructive.

Caracteristica de bază ale pacienților cu BCC non-obstructivă

Conform datelor din *Tabelul 2*, constatăm că vârsta medie a pacienților cu BCC non-obstructivă este de 64.7 ± 8.8 ani și că femeile predomină în proporție de 61% ($n=122$). Factorii de risc prevalenți sunt hipertensiunea arterială – 87% ($n=174$), dislipidemia 73% ($n=146$), iar diabetul zaharat a fost diagnosticat la 26% ($n=52$). Dintre comorbidități se atestă- fibrilație atrială la 21% ($n=42$), infarct miocardic vechi –10% ($n=20$), AVC 3.5% ($n=7$) și boala cronică renală 3% ($n=6$).

Tabelul 1

Criterii pentru diagnosticul BCC non-obstructivă

1. simptome specifice ischemiei miocardice	- angina tipică; - angină atipică - dispnee la efort
2. lipsa BCC obstructive	stenoze a arterelor coronare <50% sau FFR >0.8
+/- 3. dovezi obiective ale ischemiei miocardice	- modificări ischemice la ECG - durere toracică indusă de stres și/sau modificări ischemice la ECG, - dereglări de cinetică ale miocardului VS.

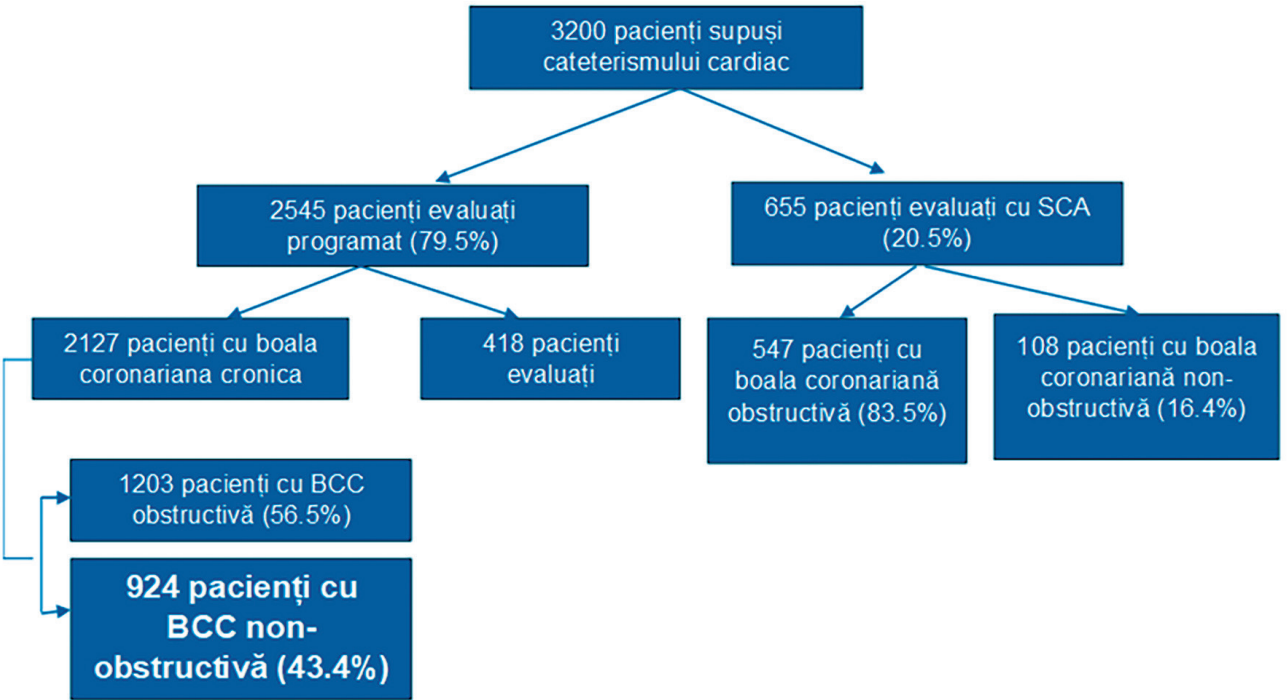


Figura 1. Rata BCC non-obstructive în 2 centre de cateterism cardiac din Moldova, %
Notă: BCC- boală coronariană cronică

Tabelul 2
Caracteristicile de bază ale pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

Date demografice	
Vârsta, ani (M±m)	64.7±8.8
Femei, % (n)	61 % (n=122)
Bărbați, % (n)	39% (n=78)
Factori de risc, % (n)	
Hipertensiune arterială	87% (n=174)
Hipercolesterolemie	73% (n=146)
Diabet zaharat	26% (n=52)
Istoric cardiovascular, % (n)	
Fibrilație atrială	21% (n=42)
Infarct miocardic precedent	10% (n=20)
Boala cronică renală	3% (n=6)
Accident vascular cerebral	3.5% (n=7)

Notă: BCC – boală coronariană cronică

Conform datelor din *Tabelul 2*, aproximativ jumătate dintre pacienți au acuzat durere anginală tipică 47% (n=94), restul au prezentat simptome anginale atipice – 34% (n=68) sau au fost asimptomatici -19% (n=38). Doar 23% (n=46) au avut dovezi obiective ale modificărilor ischemice la teste non-invazive (test de efort – 14% (n=28), ecocardiografie de stres 3% (n=6) și ECG de repaus – 6% (n=12).

Diagnosticul stabilit cel mai frecvent a fost angina microvasculară, în 69% (n=138), în timp ce angina vasospastică a fost diagnosticată doar la 6% (n=12) dintre pacienți, iar în 25% (n=50) de cazuri diagnosticul a fost formulat *Angină pectorală de efort*, fără a fi specificat endotipul.

Tabelul 3
Diagnosticul pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

Simptome, % (n)	
Angină pectorală tipică	47% (n=94)
Simptome atipice, inclusiv dispnee	34% (n=68)
Fără simptome	19% (n=38)
Teste non-invazive, % (n)	
Test de efort	14 % (n=28)
Ecocardiografie de stres	3% (n=6)
Modificări la ECG de repaus	6% (n=12)
Diagnostic, % (n)	
Angină microvasculară	69% (n=138)
Angină vasospastică	4 % (n=8)
Angină pectorală de efort	25% (n=50)

Notă: BCC – boală coronariană cronică,
ECG – electrocardiogramă;

Datele despre tratamentul indicat pacienților cu BCC non-obstructivă sunt incluse în *Tabelul 4*. Medicația anti-anginală – beta blocante – 69% (n=138), blocante ale canalelor de Ca – 52% (n=104), mai puțin s-au indicat nitrați – 4% (n=8) și trimetazidina – 8%(n=16). Din terapia de bază, pacienții au administrat: inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) –77% (n=154), statine 72% (n=144) și antiagregante 49% (n=98).

Tabelul 4
Tratamentul pacienților cu BCC non-obstructivă (n=200)

Tratament, % (n)	
Beta blocante	69% (n=138)
Blocante ale canalelor de Calciu	52% (n=104)
Nitrați	4% (n=8)
Trimetazidina	8% (n=16)
IEC/BRA	77 % (n=154)
Antiagregante	49% (n=98)
Statine	72% (n=144)

Nota: BCC – boală coronariană cronică,
IEC – inhibitor al enzimei de conversie;
BRA – blocant al receptorilor angiotensinici.

Discuții.

Rata BCC non-obstructivă obținută în cadrul studiului efectuat a fost de 43.4%. Datele din literatură cu referire la prevalența BCC non-obstructive variază în limite mari. De exemplu, meta-analiza efectuată de *Wang et al.*, care a integrat 54 de studii clinice indică că 67% dintre pacienții cu boală coronariană stabilă au avut arterele coronare non-obstructive(9). Conform datelor registrului american NCDR (National Cardiovascular Data Registry) – 58.4% dintre pacienții cu BCC evaluați prin CAG au fost diagnosticați cu BCC non-obstructivă(3).

Rezultatul cercetării noastre este aproape de datele altor 2 studii retrospective mari: studiul *Jespersen et. al.*, efectuat în Danemarca, cu implicarea a 11.223 de pacienți cu angină pectorală stabilă, raportând o rată a BCC non-obstructive de 46.2 % (7) și studiul *Maddox et al.* care a inclus 37.674 de pacienți cu BCC, dintre care 44.6% au avut arterele coronare non-obstructive (10).

Este demonstrat faptul că BCC non-obstructivă predomină la femei: în studiul WISE femeile au prevalat în proporție de 62% (11), studiul *Jespersen et al.* ne indică o rată a femeilor cu BCC non-obstructivă de 65% (7). Corespunzător datelor din literatură sunt și rezultatele cercetării noastre, indicând o rată a femeilor cu BCC non obstructive de 61%.

Analizând factorii de risc în cadrul populației cu BCC non-obstructivă studiate, observăm o pondere evident crescută a hipertensiunii arteriale (87%) și a dislipidemiei (73%), iar rata DZ la acești pacienți a fost de 26%. Studiile echivalente din literatură raportează o rată mai mică a acestor factori de risc, dar totuși, cu o variabilitate înaltă de la un studiu la altul (*Patel et. al.* – HTA 65.5%, dislipidemie -56.8 %; DZ – 22.4%, *Maadox et. al.* HTA 81%, dislipidemie – 77.7%; DZ – 32.4% *Jespersen et al.* HTA – 45.8%, dislipidemie – 47.3%, DZ – 16%) (3,7,10). Este posibil ca diferența ponderii factorilor de risc dintre studii să fie determinată de deosebirea dintre criteriile de diagnostic. O limitare a studiului observațional efectuat este că informația despre factorii de risc a fost extrasă din diagnosticul clinic formulat de medicul curant, fără a fi stabilite criterii clare în identificarea acestora.

În pofida variabilității dintre studii, este cert demonstrat că ponderea factorilor de risc crește direct proporțional cu gradul de obstrucție al arterelor coronare. Conform meta-analizei *Patel et.al.*, pacienții fără obstrucția arterelor coronare au avut HTA – 42%, hiperlipidemie 42% și DZ 12%, la cei cu leziuni coronariene ușoare și moderate rata HTA a fost de 53%, hiperlipidemia – 58% și DZ 17%, iar la pacienții cu leziuni coronariene obstructive ponderea factorilor de risc a fost cea mai mare – HTA 66%, hiperlipidemie 69% și DZ 25% (3).

Pacienții cu BCC non-obstructivă se prezintă cu un spectru larg de simptome și semne, deseori fiind calificate ca non-cardiace, ceea ce conduce la un diagnostic și tratament suboptimal. În cadrul populației studiate, angină pectorală tipică au acuzat – 47% dintre pacienți, restul au indicat simptome atipice (34%) sau au fost asimptomatici (19%).

O altă particularitate a pacienților cu BCC non-obstructivă constă în faptul că testele non-invazive tradiționale (test de efort ECG, ecocardiografia de stres) sunt foarte puțin informative. Explicația se bazează pe faptul că în angina microvasculară se atesă o afectare difuză a microcirculației coronariene, indetectabilă la testele ce sunt orientate spre depistarea anomaliilor de perfuzie regională, caracteristice pentru BCC obstructivă (6,12).

În prezent, evaluarea pacienților cu BCC non-obstructivă presupune măsurarea parametrilor funcționali ai circulației coronariene: pentru aprecierea microcirculației – indicele rezistenței microcirculatorii (IMR) și rezerva de flux coronarian (CFR) și pentru evaluarea vasoreactivității – testul cu acetilcolină (13,14). În baza acestor indicatori este diagnosticat endotipul BCC non-obstructive: angina microvasculară, vasospastică, angină mixtă (microvasculară și vasospastică) sau sunt identificați

pacienții cu durere non-cardiacă. Toți acești parametri pot fi determinați prin teste funcționale invazive, doar CFR poate fi apreciat prin unele tehnici non-invazive. Din păcate, nici una din aceste metode nu sunt disponibile în Moldova, ceea ce reprezintă un obstacol important în diagnosticul endotipurilor și ulterior în indicarea unui tratament specific (5).

Trialul clinic randomizat CorMicA a demonstrat că tratamentul indicat în baza endotipurilor diagnosticate prin teste funcționale invazive a ameliorat semnificativ starea clinică și calitatea vieții, comparativ cu pacienții la care s-a indicat tratament standard ($p < 0.001$) (15).

Analizând diagnosticale stabilite în cadrul studiului, am constatat că în 69% pacienții au fost diagnosticați cu angină microvasculară, 25% -angină pectorală de efort (fără a fi specificat endotipul) și în 4% – angină vasospastică. Acestea reprezintă niște diagnostice preliminare, stabilite în baza judecății clinice a medicului curant și nu au la bază dovezi obiective ale afectării microvasculare și/sau vasospastice. Studiul CorMica, în care au fost folosite teste coronariene invazive raportează o rată a anginei microvasculare izolate de 51,7%, angină vasospastică izolată – 16,6%, mixtă – 20,5% și durere toracică non-cardiacă la 11,3% (16).

Tratamentul BCC non-obstructive, conform ghidurilor internaționale (*Ghidul pentru managementul SCC, ESC, 2024* și *Ghidul pentru managementul BCC, ACC/AHA, 2023*) implică terapia de bază (IEC și statine), în special pentru pacienții la care s-a demonstrat disfuncția endotelială sau ateroscleroză și terapia antianginală în funcție de endotipul diagnosticat, iar informația referitor la administrarea anti-agregantelor rămâne controversată (5,17). În studiul realizat, în lipsa unor dovezi obiective în susținerea endotipului diagnosticat se înțelege că tratamentul a fost indicat în mod empiric.

Limitările cercetării.

Cercetarea efectuată reprezintă un studiu observațional retrospectiv efectuat în baza datelor colectate din fișele de observații. Medicii clinicieni sunt limitați în stabilirea diagnosticului endotipurilor BCC non-obstructive din cauza indisponibilității tehnicilor invazive și non-invazive pentru aprecierea funcției coronariene. Diagnosticul este stabilit mai mult în baza judecății clinice, iar tratamentul este unul empiric.

Studiul retrospectiv efectuat este urmat de un alt studiu observațional prospectiv cu implicarea unui număr mai mare de pacienți, cu studierea unui spectru mai larg de caracteristici clinice și paraclinice, inclusiv markeri noi ai afectării microcirculației și vasoreactivității.

Concluzii.

Rata BCC non-obstructivă evaluată în 2 centre PCI din Moldova a fost de 43.4%, cu predominarea femeilor în proporție de 61%.

Diagnosticul BCC non-obstructive reprezintă o provocare pentru clinicieni din cauza prevalenței mai mari a simptomelor anginale atipice, lipsa unor teste non-invasive informative și indisponibilitatea testelor funcționale intracoronariene, care la moment reprezintă piatra de temelie în diagnosticul și tratamentul BCC non-obstructive.

Bibliografie.

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet . 2016;8;388(10053):1459–544.
2. Cook S, Walker A, Hügli O, Togni M, Meier B. *Percutaneous coronary interventions in Europe: Prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004*. Clin Res Cardiol . 2007;26;96(6):375–82.
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. *Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography*. N Engl J Med. 2010; 11;362(10):886–95.
4. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina **. 2017;
5. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J. 2024;29;
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. *An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with european society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international*. EuroIntervention. 2021;16(13):1049–69.
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. Eur Heart J. 2012;33(6):734–44.
8. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. *Natural history of patients with insignificant coronary artery disease*. Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes . 2016;1;2(2):117–24.
9. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R, Levison B, Delfraino B, Dzavik V, et al. *Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction*. Circulation. 2007;116(20):2315–24.
10. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho ; P Michael, Tsai TT, et al. *Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction*. JAMA . 2014;312(17):1754–63.
11. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al. *Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: Findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory*. Am Heart J. 2013;166(1):134–41.
12. Crea F, Camici PG, Merz CNB. *Coronary microvascular dysfunction: an update*. Eur Heart J . 2014; 1;35(17):1101–11.
13. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. Eur Heart J. 2017;38(33):2565–8.
14. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int J Cardiol. 2018;250:16–20.
15. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. *1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA)*. Cardiovasc Interv. 2020;13;13(1):33–45.
16. Ford TJ, Berry C. *How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: Lessons from the British heart foundation CorMicA trial*. Interv Cardiol Rev Res Resour. 2019;14(2):76–82.
17. Virani SS, Newby LK, Arnold S V., Bittner V, Brewer LPC, Demeter SH, et al. *2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833–955.

CZU: 616.12-008.46-02:616.006.441-085.277.3.065

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.06>

DISFUNȚIA CARDIACĂ INDUSĂ DE TRATAMENTUL ANTITUMORAL ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN: INFLUENȚA COMORBIDITĂȚILOR ȘI A FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

¹Daniela BURSACOVSCI, medic cardiolog,²Valeriu REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. universitar,²Maria ROBU, dr. șt. med., conf. universitar,^{2,3}Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. universitar¹IMSP Institutul de Cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”³IMSP Institutul Oncologic, Registrul Național de Cancere-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne frecvente, cu o evoluție variabilă, iar tratamentele actuale pot crește riscul de complicații cardiovasculare, inclusiv disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral (CTRCD). Supraviețuitorii LNH au un risc de deces cardiovascular de 5.35 ori mai mare decât populația generală. Deși stratificarea riscului cardiovascular este recomandată înainte de tratament, impactul factorilor de risc și a comorbidităților pentru apariția CTRCD rămâne insuficient studiată.

Scopul studiului: evaluarea factorilor de risc cardiovascular și comorbidităților asociate cu disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin, pentru identificarea potențialilor predictori.

Materiale și metode: Am realizat un studiu prospectiv analitic de cohortă pe 127 de pacienți cu limfoame non-Hodgkin, selectați aleatoriu din secțiile de hematologie ale Institutului Oncologic din Chișinău (2022-2024). Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a inclus pacienți cu vârsta >18 ani, diagnosticați cu LNH, care și-au dat acordul informat pentru participarea în studiu. Criteriile de excludere au vizat pacienții cu afecțiuni oncologice anterioare, boli cardiovasculare preexistente și insuficiență cardiacă avansată. Studiul a fost realizat în două etape: înainte și la 6 luni de la inițierea tratamentului, cu evaluarea factorilor de risc cardiovascular, comorbidităților și scorului Charlson. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral a fost stabilită în baza recomandărilor ghidului pe cardio-oncologie a Societății Europene de Cardiologie din 2022.

Rezultate: Dintre factorii de risc cardiovascular asociați cu dezvoltarea CTRCD am atestat că un IMC > 30 kg/m² au avut o incidență semnificativ mai mare pentru pacienții care ulterior au dezvoltat CTRCD, 44.4% în lotul cu CTRCD față de 21.1% în lotul fără CTRCD (p=0.043). Pacienții cu HTA grad II și III au avut o prevalență mai mare în lotul cu CTRCD (66.6%) față de lotul fără CTRCD (p<0.001). Dislipidemia a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu CTRCD: 94.4% în lotul cu CTRCD vs. 61.5% în lotul fără CTRCD (p=0.006). Pacienții cu CTRCD au avut valori mediane semnificativ mai mari a colesterol total: 5.9 mmol/l vs. 4.8 mmol/l (p=0.008) și a LDL-colesterolului: 2.8 mmol/l vs. 2.2 mmol/l (p=0.013). Prezența sindromului metabolic a fost semnificativ mai mare în lotul cu CTRCD: 38.9% vs. 10.1% în lotul fără CTRCD (p=0.005). BCR grad III K/DOQI a fost prezentă la 16.7% dintre pacienții cu CTRCD, comparativ cu 1.8% în lotul fără CTRCD (p=0.027). Vârsta, sexul, circumferința abdominală, trigliceridele, HDL-colesterolul nu au prezentat diferențe statistice semnificative între cele două loturi.

Concluzie: Factorii de risc cardiovascular precum obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia și sindromul metabolic au fost determinanți pentru apariția cardiotoxicității. Insuficiența renală indiferent de severitate la fel crește riscul dezvoltării acesteia. Tratamentul antitumoral asociat cu CTRCD a implicat administrarea de doxorubicină, doza crescută a acesteia (510 mg/m²) și numărul crescut de cicluri chimioterapice.

Cuvinte-cheie: cardiotoxicitate, disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral, limfoame non-Hodgkin.

Summary. Cardiac Dysfunction in Non-Hodgkin Lymphomas: The Influence of Comorbidities and Cardiovascular Risk Factors.

Introduction: Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are common malignant tumors with variable progression, and current treatments can increase the risk of cardiovascular complications, including chemotherapy-induced cardiac dysfunction (CTRCD). NHL survivors have a cardiovascular death risk 5.35 times higher than the general population. Although cardiovascular risk stratification is recommended before treatment, the impact of risk factors and comorbidities in the absence of major cardiovascular diseases remains insufficiently studied.

Aim of the study: To assess the cardiovascular risk factors and comorbidities associated with chemotherapy-induced cardiac dysfunction in patients with non-Hodgkin lymphoma, to identify predictors of cardiotoxicity.

Materials and methods: We conducted a prospective analytical cohort study on 127 patients with non-Hodgkin lymphoma, randomly selected from the hematology departments of the Oncology Institute in Chișinău (2022–2024). The research was approved by the Ethics Committee of the “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy. Eligible patients were over 18 years old, diagnosed with NHL, and provided written informed consent. Exclusion criteria included patients with a history of other oncological diseases, pre-existing cardiovascular conditions, and advanced heart failure. The study was conducted in two stages: before and 6 months after the initiation of antitumor therapy, evaluating cardiovascular risk factors, comorbidities, and the Charlson score. Chemotherapy-induced cardiac dysfunction was defined according to the 2022 European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines.

Results: Among the cardiovascular risk factors and comorbidities associated with CTRCD development, we found that an BMI > 30 kg/m² was significantly more common in the CTRCD group (44.4%) compared to the non-CTRCD group (21.1%) ($p=0.043$). Patients with grade II and III hypertension had a higher prevalence in the CTRCD group (66.6%) compared to the non-CTRCD group ($p<0.001$). Dyslipidemia was significantly more frequent in patients with CTRCD: 94.4% in the CTRCD group vs. 61.5% in the non-CTRCD group ($p=0.006$). Patients with CTRCD had significantly higher median values of total cholesterol (5.9 mmol/l vs. 4.8 mmol/l, $p=0.008$) and LDL cholesterol (2.8 mmol/l vs. 2.2 mmol/l, $p=0.013$). The presence of metabolic syndrome was significantly higher in the CTRCD group: 38.9% vs. 10.1% in the non-CTRCD group ($p=0.005$). Stage III chronic kidney disease (K/DOQI) was present in 16.7% of patients with CTRCD, compared to 1.8% in the non-CTRCD group ($p=0.027$). Age, sex, abdominal circumference, triglycerides, and HDL cholesterol did not show significant statistical differences between the two groups.

Conclusion: Cardiovascular risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome were determinants of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Renal insufficiency, regardless of severity, also increases the risk of developing cardiotoxicity. Antitumor therapy associated with CTRCD included the administration of doxorubicin, with higher doses (510 mg/m²) and an increased number of chemotherapy cycles.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy-induced cardiac dysfunction, non-Hodgkin lymphoma.

Резюме. Сердечная дисфункция при неходжкинских лимфомах: влияние сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска.

Введение: Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это распространенные злокачественные опухоли с переменной динамикой, и современные методы лечения могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, включая химиотерапевтически индуцированную сердечную дисфункцию (CTRCD). У выживших после НХЛ риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 5,35 раза выше, чем у общей популяции. Несмотря на то, что рекомендована стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний до начала лечения, влияние факторов риска и сопутствующих заболеваний при отсутствии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний остается недостаточно исследованным.

Цель исследования: Оценить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания, связанные с химиотерапевтически индуцированной сердечной дисфункцией у пациентов с неходжкинскими лимфомами, для выявления предсказателей кардиотоксичности.

Материалы и методы: Мы провели проспективное аналитическое когортное исследование с участием 127 пациентов с неходжкинскими лимфомами, случайным образом отобранных из гематологических отделений Онкологического института в Кишиневе (2022–2024). Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармацевтики «Николае Тестемицану». Пациенты старше 18 лет, диагностированные с НХЛ, которые дали письменное информированное согласие, были включены в исследование. Критерии исключения включали пациентов с историей других онкологических заболеваний, предшествующим сердечно-сосудистым заболеваниям и тяжелой сердечной недостаточностью. Исследование проводилось в два этапа: до и через 6 месяцев после начала лечения, с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих заболеваний и индекса Чарлсона. Химиотерапевтически индуцированная сердечная дисфункция была определена в соответствии с рекомендациями руководства по кардио-онкологии Европейского общества кардиологов 2022 года.

Результаты: Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с развитием CTRCD, было установлено, что индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² имеет значительно более высокую частоту для CTRCD — 44,4% в группе с CTRCD против 21,1% в группе без CTRCD ($p=0,043$). Пациенты с гипертонией II и III степени имели более высокую преобладание в группе с CTRCD (66,6%) по сравнению с группой без CTRCD ($p<0,001$). Дислипидемия была значительно чаще встречаема у пациентов с CTRCD: 94,4% в группе с CTRCD против 61,5% в группе без CTRCD ($p=0,006$). Пациенты с CTRCD имели значительно более высокие медианные значения общего холестерина (5,9 ммоль/л против 4,8 ммоль/л, $p=0,008$) и холестерина ЛПНП (2,8 ммоль/л против 2,2 ммоль/л, $p=0,013$). Присутствие метаболического синдрома было значительно выше в группе с CTRCD: 38,9% против 10,1% в группе без CTRCD ($p=0,005$). Хроническая болезнь почек III стадии (K/DOQI) была зарегистрирована у 16,7% пациентов с CTRCD, по сравнению с 1,8% в группе без

CTRCД ($p=0,027$). Взраст, пол, окружность талии, триглицериды и холестерин ЛПВП не показали статистически значимых различий между двумя группами.

Выводы: Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение, гипертония, дислипидемия и метаболический синдром, были определяющими для развития химиотерапевтически индуцированной кардиотоксичности. Почечная недостаточность, независимо от степени тяжести, также увеличивает риск развития кардиотоксичности. Лечение НХЛ, связанное с CTRCD, включало применение доксорубина, с высокими дозами (510 мг/м^2) и увеличенным числом циклов химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапевтически индуцированная сердечная дисфункция, неходжкинские лимфомы.

Introducere.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din țesut limfoid și sunt caracterizate printr-o heterogenitate genetică, clinică, de tratament și prognostic. LNH au un spectru larg de evoluție clinică, care variază de la cele mai indolente la cele mai agresive forme ale bolii [1]. Limfoamele non-Hodgkin sunt unele dintre cele mai frecvente maladii hematologice maligne și constituie 3.1 – 4.3% din structura tuturor tumorilor maligne [2]. În Republica Moldova, diagnosticul de LNH, la majoritatea pacienților (87%), este stabilit în stadii avansate ale bolii [3]. Rata de supraviețuire, peste 5 ani după stabilirea diagnosticului, a înregistrat o creștere semnificativă, de la 46% în 1975 la 72.7% în perioada 2010-2016. În prezent, opțiunile terapeutice ale LNH implică combinații complexe de imunoterapie, chimioterapice, radioterapie. Ca urmare a tratamentului, numeroși supraviețuitori de cancer prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații cardiovasculare [4]. Înțelegerea diverselor efecte adverse cardiovasculare asociate terapiei LNH este esențială pentru prevenirea eficientă și gestionarea adecvată a acestora. Severitatea cardiotoxicității este influențată de o serie de factori, inclusiv mecanismul de acțiune al medicației specifice utilizate, doza inițială și cumulativă, modul de administrare, existența factorilor de risc cardiovascular, predispoziția genetică și vârsta pacienților [5].

Evenimentele adverse cardiovasculare legate de terapia LNH includ, în general, disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală (CTRCД), miocardita, toxicități vasculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, prelungirea intervalului QT corectat și boala cardiacă vasculară pericardică. Asocierea dintre modalitatea terapeutică (medicamente citotoxice sau radioterapie) și evenimente adverse este fie stabilită, fie încă în curs de investigare [6]. Definiția entităților expuse mai sus este stipulată în ghidul menționat al Societății Europene de Cardiologie din 2022 [7]. Conform unei meta-analize realizate de către Boyne și coautorii, atât supraviețuitorii pe termen lung ai limfoamelor non-Hodgkin suferă de un risc crescut

de deces din cauza bolilor cardiovasculare (5.35 ori mai mare) comparativ cu populația generală [8].

Stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară este utilă la toți pacienții oncologici până la inițierea terapiei oncologice, deși a fost publicat nou ghid pe cardio-oncologie în 2022 de către Societatea Europeană de Cardiologie, majoritatea recomandărilor au nivel de evidență „C” și doar 5 recomandări au nivel de evidență „A”. Cu atât mai mult nu sunt deplinite studiile care au cercetat rolul factorilor de risc cardiovascular și al comorbidităților în cadrul unei populații fără careva istoric de boli cardiovasculare majore. Apariția toxicității cardio-vasculare în urma tratamentului citostatic prezintă un curs dinamic și derivă din faptul că riscul absolut depinde de riscul de referință și de schimbările de expunere la terapia cardiotoxică în timp [9]. Există dovezi care sugerează o posibilă asociere între factorii de risc cardiovascular preexistenți, comorbiditățile pacientului și incidența disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral induse de tratamentele antitumorale, însă mecanismele implicate și magnitudinea acestui impact rămân insuficient elucidate.

Scopul lucrării a fost de a evalua factorii de risc cardiovascular și comorbiditățile asociate cu disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral la 6 luni de la inițierea terapiei antitumorale la pacienții diagnosticați cu limfoame non-Hodgkin, în vederea identificării potențialilor predictorii ai cardiotoxicității.

Materiale și metode.

Am desfășurat un studiu analitic prospectiv analitic de cohortă care a inclus un grup de 127 de pacienți diagnosticați cu limfoame non-Hodgkin, selectați aleatoriu din secțiile de hematologie ale Institutului Oncologic din Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2022-2024. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aprobat prin decizia nr. 7/28 decembrie 2021). Pacienții eligibili aveau vârsta de peste 18 ani, erau diagnosticați cu LMH și și-au exprimat acordul informat în scris. Criteriile de excludere au vizat

pacienții cu un istoric de alte afecțiuni oncologice, tratamente oncologice anterioare (chimioterapie, imunoterapie sau radioterapie), boli cardiovasculare preexistente (infarct miocardic, sindroame ischemice cronice, diverse tipuri de cardiomiopatii, afecțiuni miocardice de origine inflamatorie sau infiltrativă), precum și patologii valvulare moderate sau severe (stenoze sau regurgități valvulare). De asemenea, pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, clasificată după clasa funcțională III-IV conform New York Heart Association (NYHA), nu au fost incluși în studiu. Pacienții care corespundeau criteriilor de includere și excludere au fost ulterior invitați pentru a fi investigați complex în cadrul Institutului de Cardiologie.

Cercetarea a fost efectuată în câteva etape cu respectarea pașilor de lucru sistematizați grafic în designul studiului. Pacienții au fost evaluați în cadrul a 2 vizite. Prima vizita a fost cea de până la inițierea tratamentului antitumoral și vizita a 2-a la 6 luni de la inițierea tratamentului. La toate etapele pacienții au fost investigați prin ecocardiografie și au fost evaluați markerii cardiaci – troponina I cantitativă și nivelul NT-proBNP-ului. De asemenea, inițial până la inițierea tratamentului antitumoral la lotul general de pacienți au fost evaluați factorii de risc cardiovascular, comorbiditățile non-cardiovasculare cât și indexul comorbidităților după Charlson. În baza punctajului acumulat în cadrul scorului Charlson total obținut s-au atestat 3 grupe de pacienți: cu risc Charlson ușor (1 – 2 puncte), risc Charlson moderat (3 – 4 puncte), risc Charlson sever (≥ 5 puncte).

Prelucrarea statistică.

Datele au fost procesate folosind RStudio (versiunea 2024.09.1+394) și Python (versiunea 3.12.3) pentru a asigura reproductibilitatea rezultatelor. Pentru variabilele numerice, s-au calculat media și abaterea standard, iar comparațiile între grupuri s-au realizat prin testul Mann-Whitney-Wilcoxon. Diferențele dintre grupuri au fost ilustrate prin diagrame box plot. Variabilele categoricale au fost exprimate ca frecvențe absolute și relative, cu intervale de încredere de 95%. Testul McNemar a fost utilizat pentru analiza acestora, iar rezultatele au fost reprezentate grafic prin hărți termice. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $\alpha = 0,05$.

Rezultate obținute.

Lotul de studiu a inclus 127 de pacienți cu LNH, 72 fiind bărbați (56.7%, Î 95%: 48, 65) iar 55 fiind femei (43.3%, Î 95%: 35, 52). Geografic, 66 dintre subiecți erau locuitori urbani (52.0%, Î 95%: 43, 61), iar 61 erau locuitori rurali (48.0%, Î 95%: 39, 57). În ceea ce privește vârsta pacienților ei se prezentau

în diapazonul 34 – 83 de ani cu o mediană de 62.0 de ani (AIQ=14.0). Caracteristica hematologică a lotului studiat a atestat **că** forma indolentă a LNH a fost predominantă, identificată la 78 de pacienți (61.4%, Î 95%: 53, 70). Majoritatea cazurilor au fost limfoame precursorare B limfoblastice, diagnosticate la 123 de pacienți (96.9%, Î 95%: 94, 100). Distribuția pacienților după stadiul bolii a fost următoarea: stadiul IV – 89 pacienți (70.1%, Î 95%: 62, 78), stadiul III – 18 pacienți (14.2%, Î 95%: 8.1, 20), stadiul II – 16 pacienți (12.6%, Î 95%: 6.8, 18) și stadiul I – 4 pacienți (3.1%, Î 95%: 0.11, 6.2). Localizarea primară a fost predominant ganglionară (94 pacienți, 74.1%, Î 95%: 46, 98), urmată de localizarea lienală (11 pacienți, 8.7%, Î 95%: 3.8, 14) și abdominală (9 pacienți, 7.1%, Î 95%: 2.1, 11). Cele mai rare localizări au fost hepatice (2 pacienți, 1.6%, Î 95%: -0.59, 3.7) și tiroidiene (1 pacient, 0.8%, Î 95%: -0.75, 2.3).

Referitor la particularitățile tratamentului LNH, majoritatea pacienților au primit chimioterapie asociată cu imunoterapie, în 114 din cazuri (89.8%, Î 95%: 84, 95), 7 pacienți (5.5%, Î 95%: 1.5, 9.5) au primit chimioterapie, 5 pacienți (3.9%, Î 95%: 0.55, 7.33) au primit imunoterapie izolată și doar un pacient a primit o combinație dintre chimioterapie, imunoterapie și radioterapie (0.8%, Î 95%: 0, 2.3). De notat că, numărul pacienților care au primit preparate din grupa antracinelor (doxorubicină) a fost de 80 (63.0%, Î 95%: 55, 71), iar cei care nu au avut scheme de tratament ce conțin doxorubicină au fost în număr de 47 (37.0%, Î 95%: 29, 45). Doza mediană a doxorubicinei totale cumulative la finalul terapiei a fost de 250 mg/m² (AIQ=410.0), doza maximă administrată fiind de 735 mg/m².

Având în vedere comorbiditățile identificate și caracteristicile individuale ale pacienților, am evaluat întreg lotul de subiecți utilizând indexul comorbidităților conform indexului de comorbidități Charlson. Astfel, pe baza acestui index, am identificat trei categorii de risc: 17 pacienți (13.4%, Î 95%: 7.5, 19) au fost considerați cu risc ușor, ceea ce indică o stare generală bună și un risc relativ scăzut de evenimente adverse grave sau de mortalitate pe termen lung. Un număr semnificativ mai mare de 54 de pacienți (42.5%, Î 95: 34, 51) au fost clasificați cu risc moderat, sugerând o combinație de afecțiuni, care pot afecta evoluția bolii, dar care sunt încă gestionabile cu tratamente adecvate. În schimb, 56 dintre subiecți (44.1%, Î 95%: 35, 53) au prezentat un risc sever, indicând o incidență ridicată a multiplelor comorbidități grave care pot afecta semnificativ starea generală și pot necesita un tratament intensiv, cu risc crescut de complicații severe sau deces.

Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală s-a atestat la 18 pacienți (14.2%) în urma vizitei de la 6 luni de tratament. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi, lotul I a inclus 18 pacienți (14.2%) cu CTRCD și lotul II a inclus pacienții fără CTRCD – 109 pacienți (85.8%). Datele demografice și profilul clinic al loturilor studiate este prezentat în *tabelul 1*.

Dintre pacienții care au dezvoltat CTRCD, majoritatea au fost femei, în număr de 10 (55.6%). În schimb, în grupul de pacienți care nu au dezvoltat acest efect advers, bărbații au fost majoritari, fiind 64 de bărbați (58.7%), deși nu a existat o diferență statistică vizavi de gen, test Monte Carlo 1.3, $p=0.3$. La fel, nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între loturi și vizavi de vârstă. Pentru lotul I mediana pentru vârstă a fost de 69.4 ani (AIQ=16.5) față de 62.0 ani (AIQ=13.0) pentru lotul II, $p=0.071$. Indexul de masă corporală nu a înregistrat diferențe semnificative statistic, având mediana de 28.7 kg/m² (AIQ=8.3) pentru lotul I vs. 25.2 kg/m² (AIQ=6.6) pentru lotul II, $p=0.10$. Deși un indice de masă corp > 30 kg/m² a atestat diferențe semnificative statistic, atestându-se la 8 pacienți (44.4%, ÎI 95%: 21, 67)

din lotul I și la 23 pacienți (21.1%, ÎI 95%: 13, 29) din lotul II, test Monte Carlo 4.6, $p=0.043$. Printre alte comorbidități, care au predominat semnificativ statistic la pacienții ce au dezvoltat CTRCD, au fost pre-existența bolii cronice renale și a hipertensiunii arteriale. În lotul I, boala cronică renală de G3 KDIGO s-a atestat la 3 pacienți (16.7%, ÎI 95%: 0, 34) versus 2 pacienți (1.8%, ÎI 95%: 0, 4.4) din lotul II, boala cronică renală G1/2 KDIGO în lotul I s-a atestat la 2 subiecți (11.1%, ÎI 95%: 0, 26) față de 12 pacienți din lotul II (11.0%, ÎI 95%: 5.1, 17), test Monte Carlo 9.04, $p=0.027$ (*figura 1*).

În lotul I câte 6 pacienți (33.3%, ÎI 95%: 12, 55) au prezentat HTA gr.II și gr.III, 2 bolnavi (11.1%, ÎI 95%: 0, 26%) au prezentat HTA gr.I. În lotul II grupul hipertensivilor a fost predominat de cei cu HTA gr.II – 29 pacienți (26.6%, ÎI 95%: 18, 35), HTA gr.III s-a atestat la 5 persoane (4.6%, ÎI 95%: 0.66, 8.5), HTA gr.I - în 2 cazuri (1.8%, ÎI 95%: 0, 4.4), test Monte Carlo 24.32, $p<0.001$ (*figura 2*).

Numărul persoanelor ce au prezentat inițial dislipidemie a fost statistic semnificativ mai mare în lotul ce a dezvoltat CTRCD, test Monte Carlo 7.5,

Tabelul 1

Caracteristica generală și profilul clinic la pacienții cu și fără CTRCD

	Lotul I (CTRCD, n = 18) ¹	ÎI ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109) ¹ , n (%)	ÎI ² 95%	Test Statistic	p ³
Vârsta (ani)	69.5 (16.5)	59, 71	62.0 (13.0)	59, 63	1243	0.071
Indice masă corp > 30 kg/m ²	8 (44.4)	21, 67	23 (21.1)	13, 29	4.6	0.043
Circumferința abdominală (cm)	93.5 (33.8)	78, 99	78.0 (20.0)	80, 87	1108	0.4
Anamnestice agravat	7 (38.9)	16, 61	16 (14.7)	8.0, 21	6.1	0.022
Accident vascular cerebral	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	-0.87, 2.7	0.17	>0.9
Boală arterială periferică	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	-0.68, 4.4	0.34	>0.9
Tabagism	4 (22.2)	3.0, 41	26 (23.9)	16, 32	0.02	>0.9
HTA grad					24	<0.001
gr.I	2 (11.1)	-3.4, 26	2 (1.8)	-0.68, 4.4		
gr.II	6 (33.3)	12, 55	29 (26.6)	18, 35		
gr.III	6 (33.3)	12, 55	5 (4.6)	0.66, 8.5		
Diabet Zaharat	5 (27.8)	7.1, 48	13 (11.9)	5.8 18	3.2	0.13
Boala Cronică Renală					9.0	0.029
BCR G1/2	2 (11.1)	-3.4, 26	12 (11.0)	5.1, 17		
BCR G3	3 (16.7)	-0.55, 34	2 (1.8)	-0.68, 4.4		
BPOC	5 (27.8)	7.1, 48	22 (20.2)	13, 28	0.53	0.5
Patologie tiroidiană	1 (5.6)	-5.0, 16	8 (7.3)	2.4, 12	0.07	>0.9

Notă: ¹mediana (AIQ; n(%)); ²intervalul de încredere; ³testul Kruskal-Wallis, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

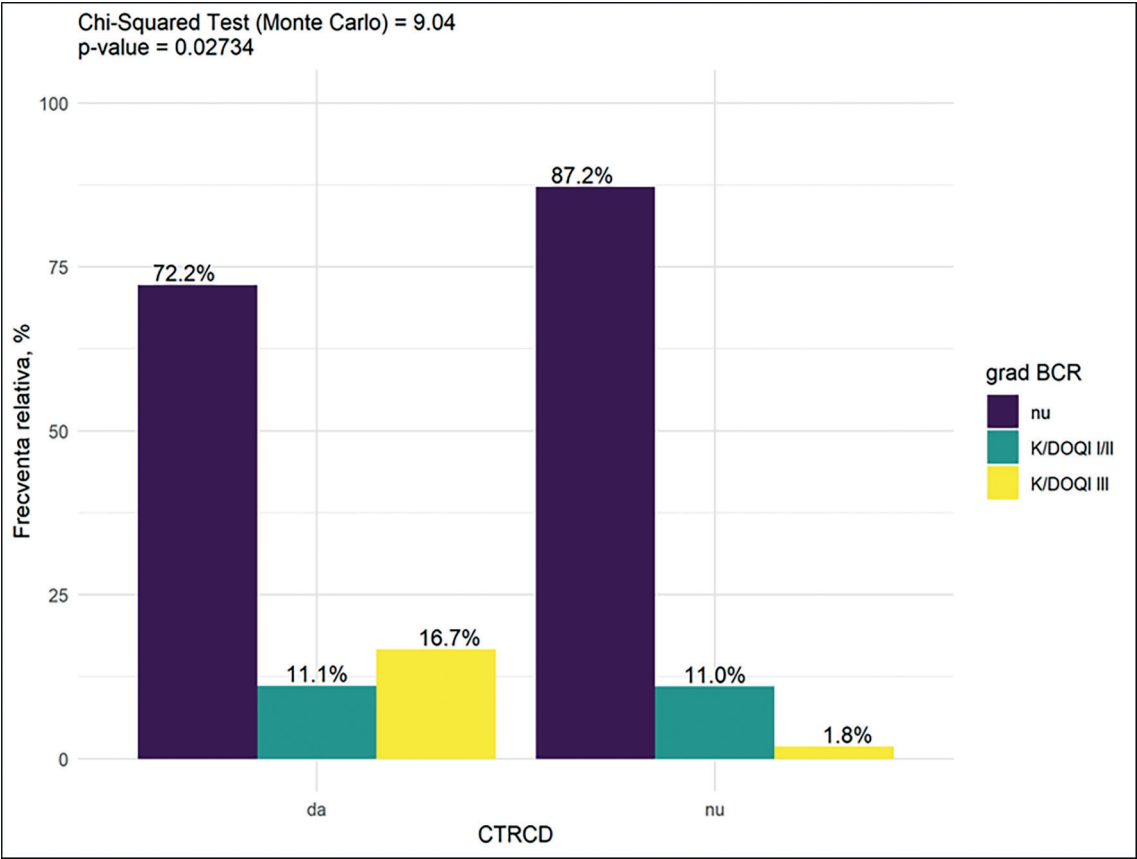


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de gradul bolii cronice renale

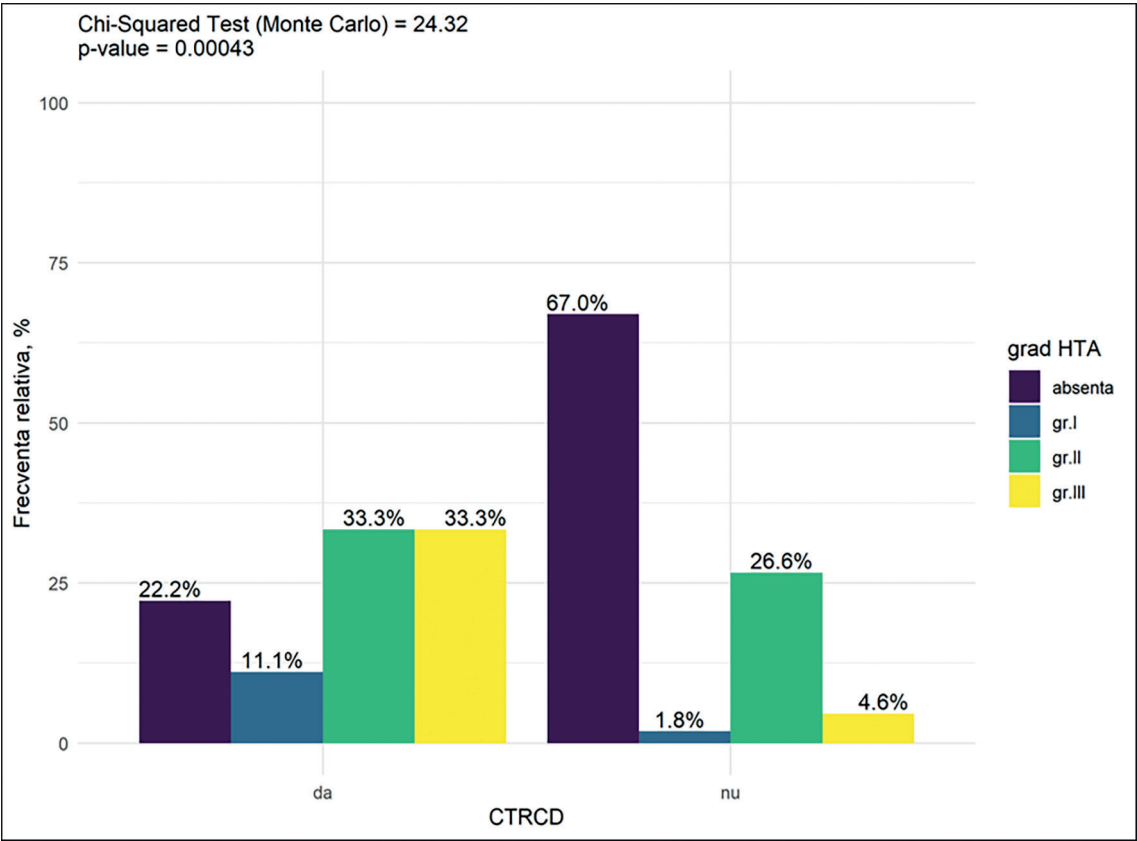


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de gradul hipertensiunii arteriale

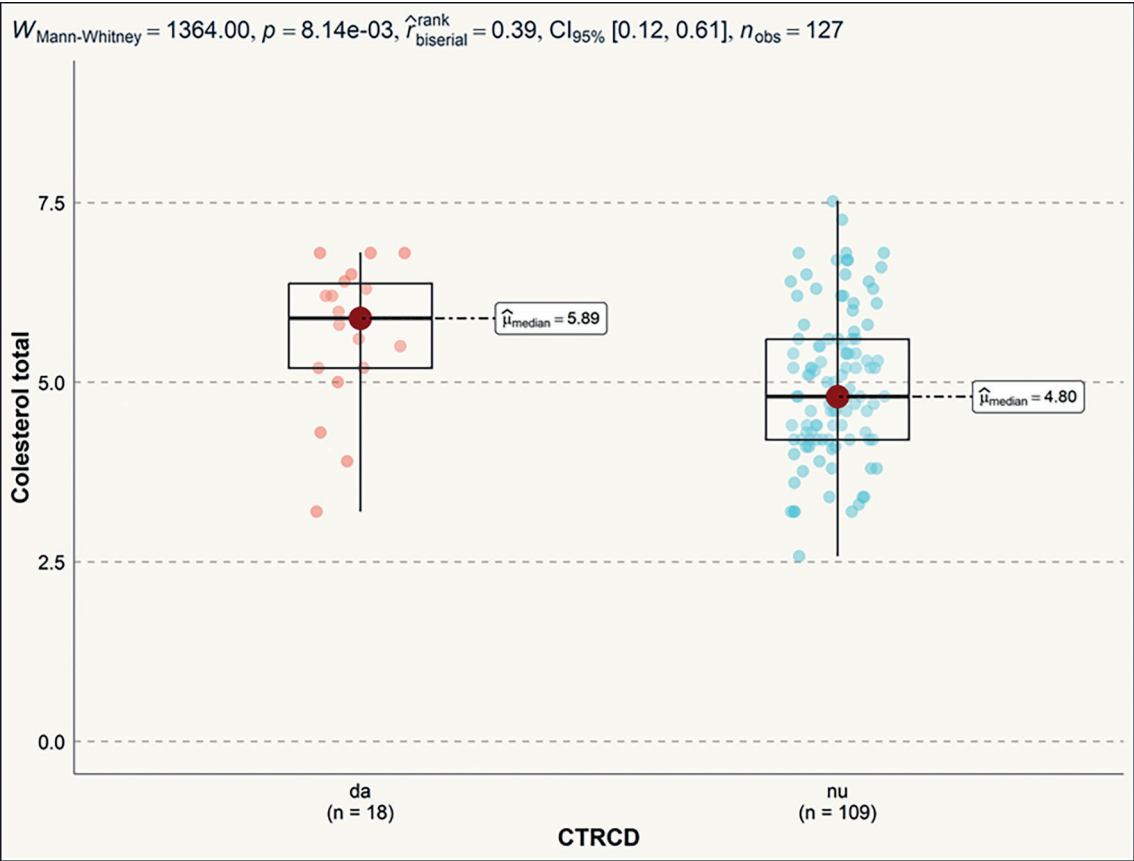


Figura 3. Valoarea colesterolului total în loturile studiate

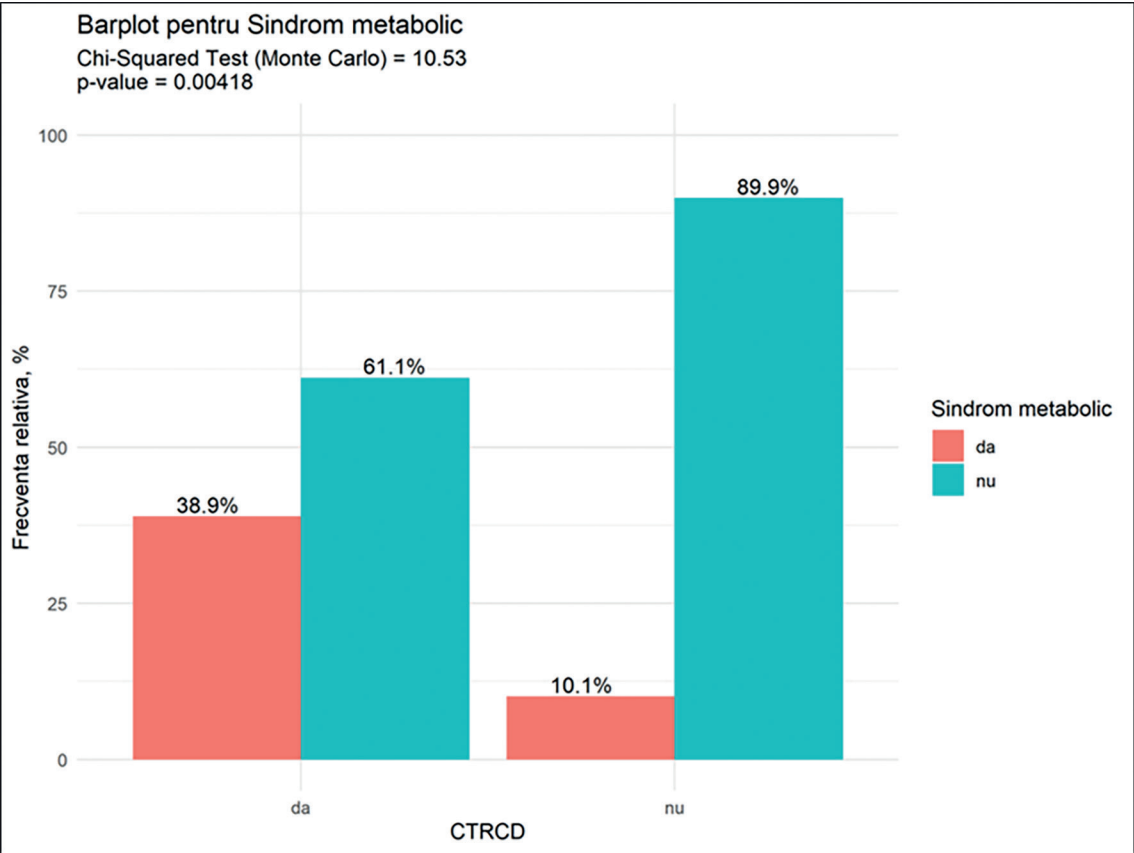


Figura 4. Repartizarea pacienților cu sindrom metabolic în loturile studiate

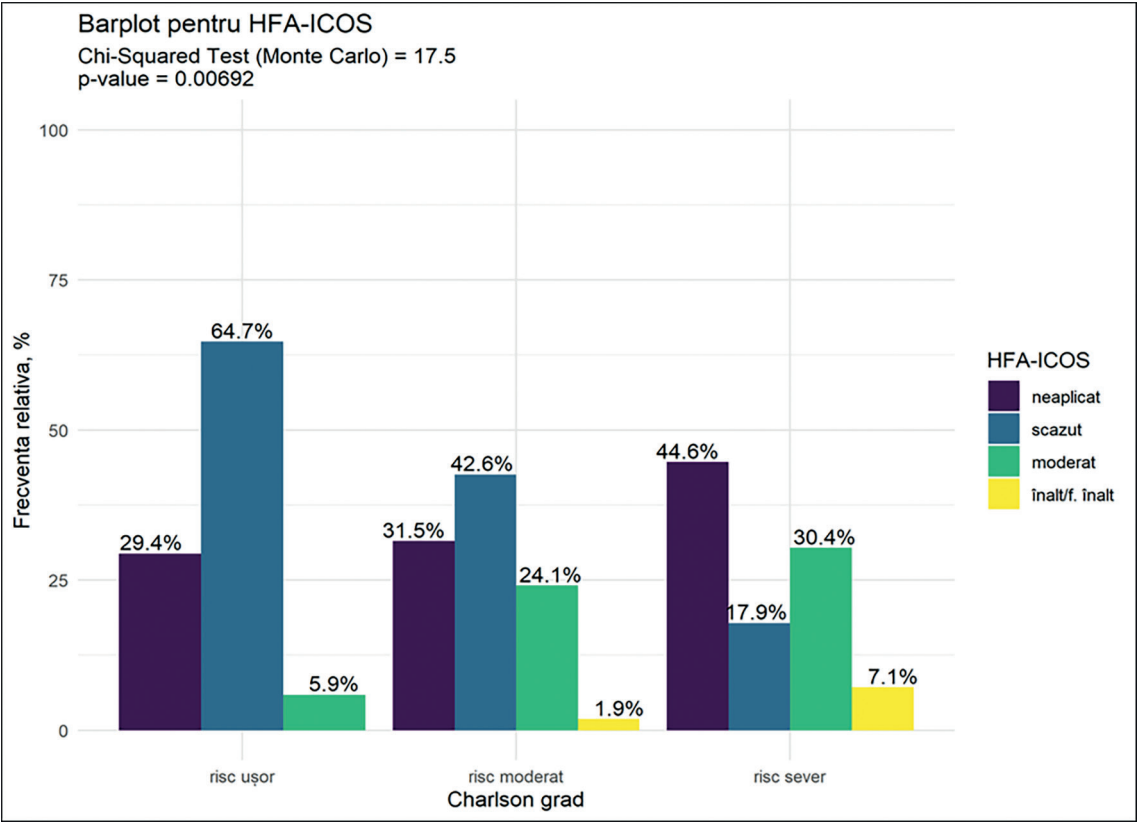


Figura 5. Distribuția riscului HFA-ICOS conform grupelor Charlson

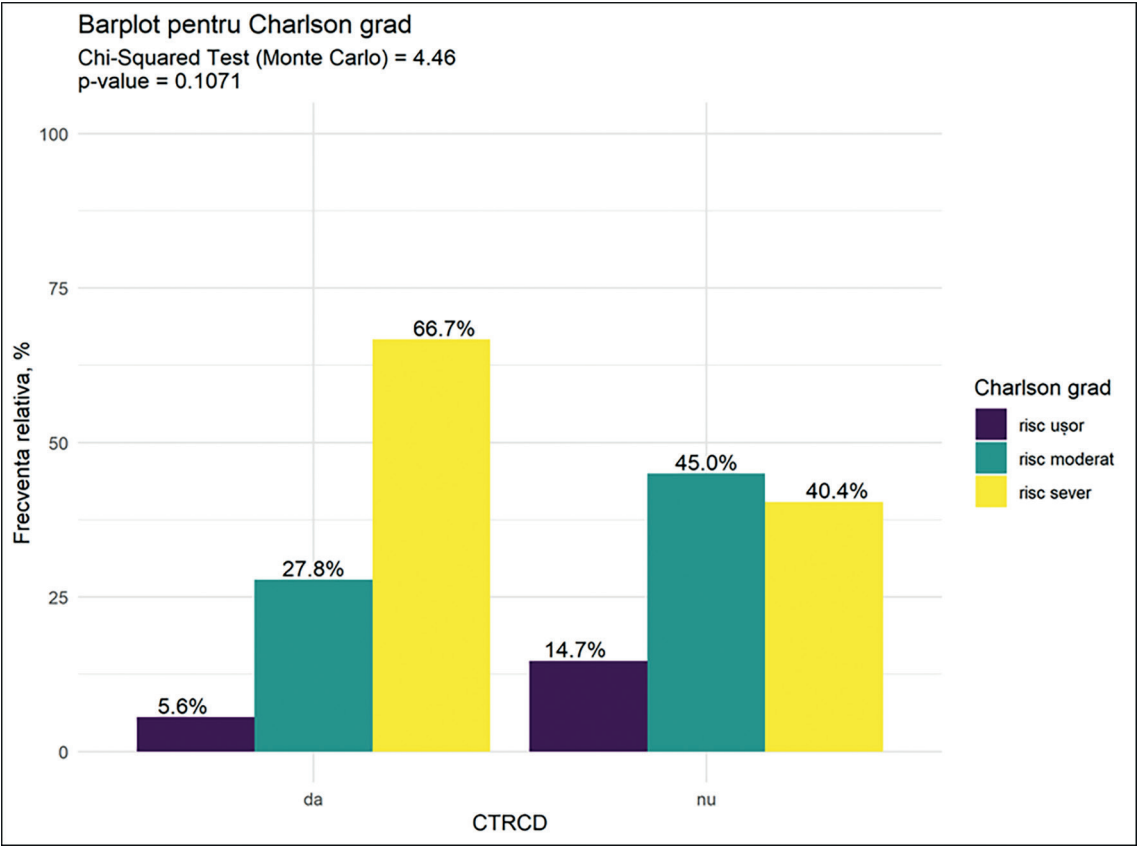


Figura 6. Distribuția gradului de risc Charlson în loturile studiate

$p=0.006$. Astfel, în lotul I dislipidemie s-a atestat la 17 pacienți (94.4%, Î 95%: 84, 105) iar în lotul II - în 67 cazuri (61.5%, Î 95%: 52, 71). Ulterior, analizând detaliat lipidograma, s-a atestat că pacienții din lotul I au prezentat valori semnificativ statistic mai înalte ale colesterolului total cu o mediană de 5.9 mmol/l (AIQ=1.2) față de pacienții din lotul II - 4.8 mmol/l (AIQ=1.4), test Mann-Whitney 1364, $p=0.008$ (figura 3).

Valoarea mediană a LDL-colesterolului de asemenea a fost statistic semnificativ mai înaltă la pacienții din lotul I (test Mann-Whitney 1342, $p=0.013$). Astfel, LDL-colesterolul pentru lotul I a avut o mediană de 2.8 mmol/l (AIQ=0.4), iar pentru lotul II o mediană de 2.2 mmol/l (AIQ=1.2). Alte elemente studiate ale lipidogramei nu au înregistrat diferențe statistic importante printre pacienții care au dezvoltat CTRCD la 6 luni de tratament.

Valoarea mediană a trigliceridelor a fost de 1.9 mmol/l (AIQ=0.7) pentru lotul I și de 1.5 mmol/l (AIQ=0.7) pentru lotul II, test Mann-Whitney 1253, $p=0.060$. Pentru HDL-colesterol, lotul I a avut o valoare mediană de 1.2 mmol/l (AIQ=0.4) iar pentru lotul II a fost de 1.3 mmol/l (AIQ=0.5), test Mann-Whitney 804, $p=0.2$. Prezența sindromului metabolic printre pacienți a predominat statistic important printre cei care ulterior la 6 luni de terapie au dezvoltat CTRCD. Sindrom metabolic a fost prezent la 7 pacienți (38.9%, Î 95: 16, 61) față de 11 cazuri (10.1%, Î 95: 4.4, 16) din lotul II, test Monte Carlo 11, $p=0.005$ (figura 4).

În contextul cercetării, s-a utilizat testul Monte Carlo pentru a analiza distribuția pacienților în funcție de gradul de risc Charlson și scorului de risc de apariție a CTRCD propus de Societatea Europeană de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (HFA-ICOS), cu scopul de a evalua impactul comorbidităților asupra riscului ulterior de cardiotoxicitate (figura 5).

Astfel, la pacienții cu risc Charlson ușor, majoritatea pacienților au avut un risc HFA-ICOS ușor, fiind 11 respondenți (64.7%, Î 95%: 42, 87). La pacienții cu risc Charlson moderat la fel procentul cel mai mare a fost în categoria de scor HFA-ICOS scăzut pentru 23 pacienți (42.6%, Î 95%: 29, 56). La pacienții cu risc Charlson sever, s-a observat o creștere a proporției celor cu scoruri HFA-ICOS înalt/foarte înalt în 4 cazuri (7.1%, Î 95%: 0.4, 14) și moderat la 17 bolnavi (30.4%, Î 95%: 18, 42). Aceste date sugerează că, pe măsură ce severitatea comorbidităților Charlson crește, crește și riscul de cardiotoxicitate. Corelația între scorurile Charlson și HFA-ICOS este semnificativă, cu un test Monte

Carlo de 17 și valoare $p=0.006$, ceea ce indică faptul că severitatea comorbidităților constituie un factor important în creșterea riscului de cardiotoxicitate. Ulterior am analizat apariția disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la 6 luni de terapie în cadrul cohortei analizate și repartizarea acesteia conform gradului de risc Charlson. S-a atestat că 12 pacienți (66.7%, Î 95%: 35, 53) din lotul I prezentau risc risc Charlson sever, 5 bolnavi (27.8%, Î 95%: 34, 51) prezentau risc moderat iar un singur pacient din lotul I (5.6%, IĂ 7.5, 19) avea risc Charlson ușor. În lotul II a predominat riscul moderat cu 49 pacienți (45.0%, Î 95%: 7.1, 48%) urmat de riscul sever cu 44 pacienți (Î 95%: 45, 88%). Cu toate acestea asocierea dintre riscul Charlson și disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral a fost nesemnificativă, test Monte-Carlo 4.5, $p=0.11$ (figura 6).

Concluzii.

Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală a fost observată la 14.2% dintre pacienți (18 din 127) la 6 luni de tratament, conform definiției Ghidului ESC 2022 pe Cardio-Oncologie.

Rezultatele studiului indică o asociere semnificativă între anumiți factori de risc cardiovascular și dezvoltarea disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral. Un IMC >30 kg/m², hipertensiunea arterială grad II-III, dislipidemia și sindromul metabolic au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu CTRCD, sugerând un impact major al acestor comorbidități asupra riscului de cardiotoxicitate.

În special, pacienții cu CTRCD au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate ale colesterolului total și LDL-colesterolului, subliniind rolul dislipidemiei în mecanismele de afectare cardiacă. De asemenea, boala cronică de rinichi (BCR) grad III K/DOQI a fost mai frecventă în lotul cu CTRCD, evidențiind o posibilă contribuție a insuficienței renale la acest proces.

În schimb, variabile precum vârsta, sexul, circumferința abdominală, trigliceridele și HDL-colesterolul nu au prezentat diferențe semnificative între pacienții cu și fără CTRCD, sugerând că acestea nu reprezintă factori predictivi majori în acest context.

Aceste constatări subliniază necesitatea monitorizării atente a pacienților cu factori de risc cardiovascular preexistenți pentru a preveni și gestiona cardiotoxicitatea indusă de tratamentul antitumoral.

Bibliografie.

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. *Non-Hodgkin lymphoma. The Lancet*. 2017; 15;390(10091):298-310.
2. National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts*. 2019, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
3. Musteata L, Corcimar I, Robu M, Popescu M, Durbailova G. *Probleme actuale de diagnostic ale limfoamelor non-hodgkin in Republica Moldova*. INFO-MED Revistă Științifico-Practică. 2016; 91–3.
4. Suter TM, Ewer MS. *Cancer drugs and the heart: importance and management*. *Eur Heart J*. 2013; 34(15):1102-11.
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(10).
6. Rihackova E, Rihacek M, Vyskocilova M, Valik D, Elbl L. *Revisiting treatment-related cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma—a review and prospects for the future*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol.10. Disponibil online: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1243531>.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et. al. ESC Scientific Document Group. *2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
8. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, et. al. *Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer Med*. 2018;7(9):4801-4813.
9. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et. al. *Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association*. *Circulation*. 2019; 139(21):E997–1012.

CZU: 616.131-008.331.1-073.43:616.131-005.755

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.07>

PARTICULARITĂȚILE ECOCARDIOGRAFICE ÎN SCREENINGUL PENTRU HIPERTENSIUNE PULMONARĂ LA PACIENȚII SUPRAVIEȚUITORI TROMBOEMBOLIEI PULMONARE

^{1,2,4}**Galina SORICI**, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF N. Testemițanu,^{1,4}**Irina CÎVÎRJIC**, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF N. Testemițanu,^{2,4}**Marina GORHOVA**, cercet. șt., cardiolog-funcționalist^{3,4}**Nadejda DIACONU**, dr. în șt. med., cercet. șt. coord.,⁴**Aurel GROSU**, dr. hab. șt. med., prof. univ.^{2,4}**Ana PLUGARU**, cardiolog, cercet. șt.⁴**Rada AMBROCI**, cardiolog, cercet. șt.,⁴**Victoria CARAUȘ**, cardiolog, cercet. șt.,¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,
bd. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, Republica Moldova²Clinica privată Terramed, str. Cuza-Vodă 44A, Chișinău, Republica Moldova³Clinica privată Excellence, str. Grenoble 23, Chișinău, Republica Moldova⁴Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologieemail: dr.sorici@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Trombembolismul pulmonar acut (TEAP) reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Evaluarea funcției ventriculului drept (VD) după un episod de TEAP este esențială pentru aprecierea riscului de hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT) și a disfuncției ventriculare drepte. Ecocardiografia tridimensională (3D TTE) și parametrii speckle tracking reprezintă metode moderne, capabile să evalueze atât funcția sistolică, cât și deformarea miocardică a VD, care ar putea avea o valoare diagnostică și prognostică suplimentară față de ecocardiografia convențională.

Scopul studiului: Identificarea relațiilor între diferiți parametri ecocardiografici de disfuncție VD și date clinice și biochimice în predicția hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculare drepte la pacienții care au suportat TEAP.

Material și metode: Studiul a inclus 42 de pacienți cu antecedente de TEAP, examinați ecocardiografic la 3-6 luni post-eveniment acut. S-au evaluat diferiți parametri ai funcției ventriculare drepte, inclusiv FEVD 3D și Strain VD. Totodată, s-au măsurat markerii biochimici NTproBNP și Dimeri, iar pacienții au fost stratificați conform clasificării funcționale NYHA, MRC, PVT și grupați în funcție de probabilitatea ecocardiografică HTP.

Rezultate: FEVD 3D a demonstrat diferențe semnificative între clasele NYHA, cu o valoare p de 0.033 (ANOVA). Nu s-au observat diferențe semnificative între probabilitatea ecocardiografică de HTP și deformarea VD, măsurată prin Strain VD ($p = 0.3365$) sau FEVD 3D ($p = 0.5992$). Corelații semnificative identificate au fost între Strain VD și Raport TAPSE/sPAP – $r = 0.51$ (Pearson), 0.44 (Spearman); FEVD 3D și Strain VD – $r = 0.35$ ($p = 0.014$); FEVD 3D și Raport TAPSE/sPAP – $r = 0.24$. NTproBNP și Dimeri au fost corelate negativ cu Strain VD (Pearson = -0.51 și -0.36 , respectiv). FEVD 3D s-a dovedit a fi un marker valoros pentru stratificarea riscului funcțional conform claselor NYHA, în timp ce Strain VD a corelat semnificativ cu parametrii de presiune pulmonară și contractilitate. Deși markerii biochimici NTproBNP și Dimeri au prezentat corelații negative cu deformarea VD, nu au demonstrat o valoare predictivă puternică pentru HTP în acest studiu.

Concluzii: Parametrii ecocardiografici analizați (TAPSE/sPAP, VD A4C, Aria AD, VD RVOT) și FEVD 3D și Strain VD demonstrează potențial în evaluarea disfuncției ventriculare drepte și stratificarea riscului clinic post-TEAP, deși validarea pe loturi extinse este necesară pentru confirmarea rezultatelor.

Cuvinte-cheie: Hipertensiune pulmonară; Sindrom post-embolie pulmonară; Ecocardiografie Speckle Tracking; Disfuncție ventriculară dreaptă; Supraviețuitori ai emboliei pulmonare.

Резюме. Эхокардиографические особенности при скрининге легочной гипертензии у пациентов, перенесших тромбоз эмболию легочной артерии.

Введение: Тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) является жизнеугрожающей сердечно-сосудистой патологией с высоким уровнем смертности. Оценка функции правого желудочка (ПЖ) после эпизода ТЭЛА имеет ключевое значение для определения риска хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и дисфункции правого желудочка. Трехмерная эхокардиография (3D ТТЭ) и параметры спекл-трекинга представляют собой современные методы, позволяющие оценивать как систолическую функцию, так и деформацию миокарда ПЖ, что может обеспечить дополнительную диагностическую и прогностическую ценность по сравнению с двухмерной эхокардиографией.

Цель исследования: Определить взаимосвязи между различными эхокардиографическими параметрами дисфункции ПЖ и клиническими и биохимическими маркерами в прогнозировании развития легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка у пациентов, перенесших ТЭЛА.

Материалы и методы: В исследование были включены 42 пациента с анамнезом ТЭЛА, которым была проведена эхокардиография через 3–6 месяцев после острого эпизода. Были проанализированы различные параметры функции правого желудочка, включая 3D ФВ ПЖ и деформацию ПЖ (Strain). Кроме того, были проведены замеры биохимических маркеров, NTproBNP и D-димеры, а пациенты были стратифицированы в соответствии с функциональными классификациями NYHA, MRC, PVT и сгруппированы по вероятности легочной гипертензии на основании эхокардиографических данных.

Результаты: 3D ФВ ПЖ показала значительные различия между классами NYHA ($p = 0.033$, ANOVA), однако не было выявлено значимых различий между вероятностью легочной гипертензии по данным эхокардиографии и деформацией ПЖ, измеренной по Strain ПЖ ($p = 0.3365$) или 3D ФВ ПЖ ($p = 0.5992$). Были выявлены значимые корреляции между деформацией ПЖ (Strain) и соотношением TAPSE/sPAP – $r = 0.51$ (Пирсон), 0.44 (Спирмен); 3D ФВ ПЖ и деформацией ПЖ – $r = 0.35$ ($p = 0.014$); 3D ФВ ПЖ и соотношением TAPSE/sPAP – $r = 0.24$. NTproBNP и D-димеры отрицательно коррелировали с деформацией ПЖ (Пирсон = -0.51 и -0.36 , соответственно). 3D ФВ ПЖ оказалась ценным маркером для стратификации функционального риска по классам NYHA, в то время как деформация ПЖ (Strain) показала значимую корреляцию с параметрами легочного давления и сократимости правого желудочка. Несмотря на то, что биохимические маркеры NTproBNP и D-димеры показали отрицательные корреляции с деформацией ПЖ, они не продемонстрировали высокой прогностической ценности для ЛГ в этом исследовании.

Выводы: Анализируемые эхокардиографические параметры (TAPSE/sPAP, RV A4C, площадь ПП, RV RVOT) и маркеры 3D ФВ ПЖ и деформация ПЖ (Strain) показывают потенциал в оценке дисфункции правого желудочка и клинической стратификации риска после ТЭЛА, хотя для подтверждения этих результатов требуется валидация на более крупных выборках.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ); постпультмональный тромбоэмболический синдром (ППЭС); эхокардиография (спекл-трекинг); дисфункция правого желудочка; пациенты, перенёсшие тромбоэмболию легочной артерии.

Summary. Echocardiographic features in the screening for pulmonary hypertension in pulmonary embolism survivors.

Introduction: Acute pulmonary thromboembolism (PE) represents a major cause of cardiovascular morbidity and mortality. Assessment of right ventricular (RV) function after an PE episode is crucial for evaluating the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and ventricular dysfunction. Three-dimensional echocardiography (3D TTE) and speckle tracking parameters are modern methods capable of assessing both systolic function and myocardial deformation of the RV, potentially providing additional diagnostic and prognostic value compared to two-dimensional echocardiography.

Aim of the study: To identify the relationships between various echocardiographic parameters of RV dysfunction and clinical and biochemical markers in predicting pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients who have experienced PE.

Material and method: The study included 42 patients with a history of PE, who underwent echocardiographic evaluation at 3-6 months post-acute event. Various right ventricular function parameters were assessed, including 3D RVEF and RV Strain. Additionally, biochemical markers NTproBNP and D-dimers were measured, and patients were stratified according to NYHA, MRC, PVT functional classifications, and grouped based on the echocardiographic probability of pulmonary hypertension (PH).

Results: 3D RVEF showed significant differences among NYHA classes, with a p-value of 0.033 (ANOVA); however, no significant differences were observed between the echocardiographic probability of PH and RV deformation, measured by RV Strain ($p = 0.3365$) or 3D RVEF ($p = 0.5992$). Significant correlations were identified between RV Strain and TAPSE/sPAP Ratio – $r = 0.51$ (Pearson), 0.44 (Spearman); 3D RVEF and RV Strain – $r = 0.35$ ($p = 0.014$); and 3D RVEF and TAPSE/sPAP Ratio – $r = 0.24$. NTproBNP and D-dimers were negatively correlated with RV Strain (Pearson = -0.51 and -0.36 , respectively). 3D RVEF proved to be a valuable marker for functional risk stratification according to NYHA classes, while RV Strain significantly correlated with pulmonary pressure parameters and RV contractility. Although biochemical markers NTproBNP and D-dimers showed negative correlations with RV deformation, they did not demonstrate a strong predictive value for PH in this study.

Conclusions: The analyzed echocardiographic parameters (TAPSE/sPAP, RV A4C, RA Area, RV RVOT) and 3D RVEF and RV Strain demonstrate potential in evaluating right ventricular dysfunction and clinical risk stratification post-PE, although validation in larger cohorts is necessary to confirm these findings.

Keywords: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH); Post-Pulmonary Embolism Syndrome (PPES); Speckle Tracking Echocardiography; Right Ventricular Dysfunction; Pulmonary Embolism Survivors.

Introducere.

Conduita terapeutică și diagnostică a supraviețuitorilor tromboembolismului pulmonar (TEP) reprezintă adesea o provocare, având în vedere polimorfismul manifestărilor clinico-paraclinice și variabilitatea evoluției la pacienții care au suferit un episod tromboembolic acut [1]. Rata mortalității anuale a pacienților cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică (HTPCT) netratată este de aproximativ 50%, cu excepția cazului în care un diagnostic la timp este urmat de un tratament adecvat [2].

Clinicianul se confruntă frecvent cu dilema prelungirii anticoagulării în raport cu riscul hemoragic, iar una dintre cele mai mari provocări este identificarea timpurie a HTPCT, asociată cu un prognostic negativ asupra supraviețuirii și cu o degradare progresivă a stării funcționale generale [3]. Această dificultate este amplificată de faptul că HTPCT poate evolua asimptomatic în stadiile incipiente și chiar fără semne de hipertensiune pulmonară (HTP) în repaus [4]. Pe de altă parte, mai mult de jumătate dintre supraviețuitorii TEP rămân simptomatici, nereușind să își reia activitatea socială anterioară episodului acut, în ciuda unui diagnostic și tratament adecvat [5]. Astfel, la supraviețuitorii unui episod de TEP care prezintă limitare funcțională, diagnosticul începe cu investigația cea mai accesibilă: ecocardiografia.

Ecocardiografia constituie prima etapă neinvazivă de triere pentru pacienții cu dispnee de efort nou apărută sau persistentă. Rezultatele sugestive pentru HTP sau HTPCT justifică investigații suplimentare, precum testul de efort cardiopulmonar, scintigrafia pulmonară (SPECT CT), angiotomografia pulmonară computerizată și, dacă este cazul, cateterismul cardiac drept.

Pe lângă metodele ecocardiografice convenționale, există dovezi în creștere privind utilitatea tehnicilor avansate, precum speckle tracking (STE) și ecocardiografia transtoracică tridimensională (3D TTE) a ventriculului drept (VD). Acestea oferă informații suplimentare valoroase care pot orienta diagnosticul către HTPCT sau, dimpotrivă, pot permite evitarea unor investigații costisitoare și potențial invazive în cazul pacienților cu presiuni pulmonare normale în repaus [6], [7]. Funcția VD este un factor esențial în determinarea prognosticului pacienților cu HTPCT. În plus, tehnica STE reprezintă o metodă independentă utilizată în cuantificarea deformării miocardice, capabilă de a evalua parametri multipli importanți, inclusiv contractilitatea longitudinală și transversală a ventriculului drept și stâng [8].

Scopul studiului.

Studiul își propune să identifice relațiile dintre diferiți parametri ecocardiografici de disfuncție VD și markerii biochimici și clinici în predicția hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculare drepte la pacienții care au suportat TEAP.

Materiale și metode.

Lotul de studiu este format din pacienți supraviețuitori TEAP confirmate la tomografia computerizată angiografică, cu vârsta ≥ 18 ani la momentul stabilirii diagnosticului, la cel puțin 3 luni după episodul acut. Până la moment au fost analizate 86 fișe a pacienților care au suportat TEAP în perioada 09.2023 – 12.2024, din arhiva IMSP Institutul de Cardiologie și Spitalului Municipal Sfanta Treime. Includerea în studiu a fost efectuată la pacienții care au semnat acordul informat.

Pacienții au fost evaluați clinic (anamneza, TA, SaO₂, FCC,

NTproBNP, Dimeri) a fost efectuată electrocardiografia și ecocardiografia.

Testarea a fost realizată de către un cardiolog specialist de nivel expert în ecocardiografie, utilizând sistemul de ecocardiografie Philips EPIQ 7 (Compania Philips, Eindhoven, Olanda), în baza unui protocol general și specializat pentru evaluarea hipertensiunii pulmonare și a funcției cavităților drepte [9], [10].

Măsurările au fost efectuate în conformitate cu ghidurile recente ale Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) [11]. Evaluarea funcției contractile longitudinale prin tehnica 2D speckle tracking s-a bazat pe analiza a șase segmente ale ventriculului drept captate în aceeași secvență temporală în secțiunea apicală cu patru camere. Parametrii ecocardiografici standard și avansați care caracterizează funcția VD, cu semnificație prognostică demonstrată, au fost selectați din literatura de specialitate. Acești parametri au inclus: diametrul transvers al ventriculului drept (DTVD), raportul DTVD/DTDVS (diametrul transvers al ventriculului stâng) sau raportul VD/VS, excursia sistolică plană a inelului tricuspidian (TAPSE), timpul de accelerare a ejeției pulmonare (AcT), presiunea sistolică estimată în artera pulmonară (PSAP), contractilitatea longitudinală medie a celor trei segmente ale peretelui liber al ventriculului drept (RVFWLS), viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidian (VmaxRT), raportul TAPSE/PSAP și viteza sistolică maximă a inelului tricuspidian evaluată prin doppler tisular [12]–[16].

Evaluarea statistică a fost realizată utilizând programul SPSS versiunea 2022, aplicând teste

descriptive și ulterior teste neparametrice, luând în considerare distribuția neuniformă a variabilelor. Pentru analiza distribuției variabilelor continue a fost folosită analiza vizuală grafică, plus testul de normalitate Shapiro-Wilk. Pentru compararea variabilelor ecocardiografice în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP a fost folosit testul Kruskal-Wallis. Pentru aprecierea predicției HTP cu parametri ecocardiografici a fost folosită regresia liniară multiplă, iar pentru analiza corelației între unii parametri a fost folosit testul Spearman, Pearson și Chi Square.

Rezultate și discuții.

Studiul este în derulare, iar rezultatele sunt preliminare. Până la etapa actuală, au fost analizate 86 fișe a pacienților care au suportat TEAP în perioada 09.2023 – 12.2024. Dintre acestea: au fost incluși în studiu și examinați ecocardiografic 42 (48,83%) pacienți, 19 (22,09%) pacienți au decedat după externare; 11(12,79%) – au refuzat participarea în studiu; iar 14 (16,27%) nu s-au prezentat la examinare sau au fost neeligibili/indisponibili (figura 1).

Conform recomandărilor recente ecocardiografia stă la baza diverselor algoritme de diagnostic a complicațiilor post TEP [17] dar unii autori nu recomandă efectuarea acesteia la toți supraviețuitorii [18]. Au fost propuse unele algoritme rule out de orientare către ecocardiografie în baza modificărilor

electrocardiografice și a rezultatelor NTproBNP, dar acestea nu au fost standardizate și unanim acceptate [19].

Criterii de selecție recomandate a pacienților pentru ecocardiografie post-embolie pulmonară

Grupul țintă pentru efectuarea ecocardiografiei transtoracice în perioada post-embolism pulmonar include următoarele categorii de pacienți [20]:

1. pacienții care rămân simptomatici după finalizarea tratamentului anticoagulant standard;
2. pacienții care dezvoltă simptome noi sau progresive după încheierea terapiei anticoagulante, indiferent de intervalul de timp scurs de la episodul acut de embolie pulmonară;
3. pacienții cu factori de risc documentați pentru HTPCT (*Tabelul 1*);
4. pacienții cu scor clinic crescut de risc pentru HTPCT (>6p), care include:

- TEAP neprovocat +6p
- Hipotiroidism cunoscut +3p
- Simptomele debutate >2 săptămâni înainte de diagnosticul EP +3p
- Disfuncție cardiacă dreaptă la CT sau EcoCG +2p
- Diabet zaharat cunoscut -3p
- Tratament trombolitic sau embolectomie în EP acută -3p

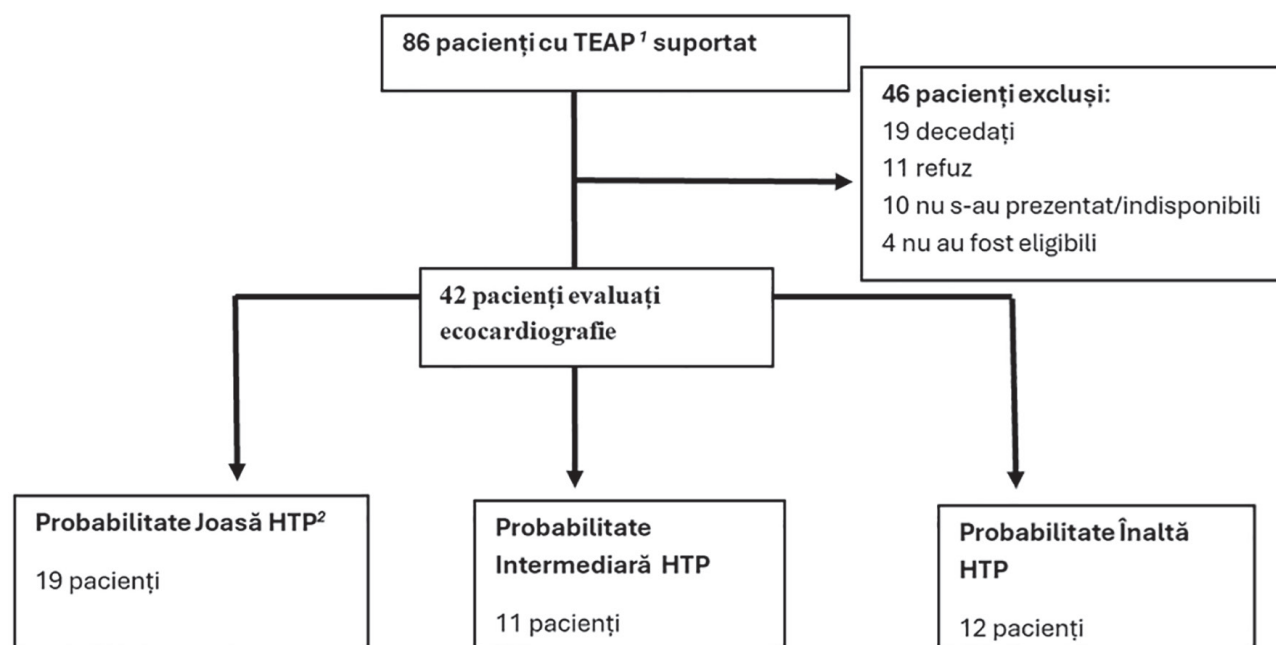


Figura 1. Diagrama de flux a pacienților cu TEAP analizați

Legendă: ¹TEAP- trombeembolism pulmonar;

²HTP: hipertensiune pulmonară

Tabelul 1

Factori de risc și condiții predispozante pentru HPCTE

A. Elemente legate de evenimentul acut de TEP (obținute la momentul diagnosticului TEP)		B. Patologii cronice concomitente și condiții predispozante pentru HPCTE (documentate la momentul diagnosticului TEP sau la 3-6 luni de supraveghere)
1. Episoade anterioare de TEP sau TVP 2. Trombi pulmonari de dimensiuni mari la angioCT pulmonar		1. Șunturi ventriculo-atriale 2. Infecții cronice la nivelul liniilor venoase sau a sondelor de cardiostimulare 3. Splenectomie în antecedente 4. Trombofilii, în special sindromul anticorpilor antifosfolipidici și nivele ridicate ale factorului VIII de coagulare 5. Grupa de sânge non-0 6. Hipotiroidism sub tratament cu hormoni tiroidieni 7. Antecedente de cancer 8. Boli inflamatorii intestinale 9. Osteomielită cronică 10. Tulburări mieloproliferative
3. Semne de HTP / disfuncție de VD la tomografia computerizată	disfuncția de VD este definită printr-un raport al diametrelor VD/VS >1,0	
4. Semne de HTP / disfuncție de VD la ecocardiografie	– Dilatare VD, secțiune parasternal ax-lung – Dilatare VD cu un raport la nivel bazal VD/VS>1 și semn McConnell prezent, secțiunea apical 4C – Aplatizarea septului interventricular, parasternal ax scurt – Vena Cava inferioară dilatată, prezent colaps inspirator redus, secțiunea subcostală – Semnul 60/60 – coexistența unui timp de ascensiune a fluxului sistolic pulmonar <60 msec și incizura mezosistolică cu un gradient sistolic transcuspidian ușor crescut (<60 mmHg) – Obiectivizarea unui tromb mobil în cavitățile drepte – Scăderea TAPSE modul M (<16 mm) – Scăderea velocităților sistolice maxime Sm a inelului tricuspidian (<9,5 cm/sec	
5. Boală tromboembolică preexistentă evidențiată la tomografia computerizată	A. Semne vasculare directe – Defect(e) de umplere excentrice, aderente la perete, care pot prezenta calcificări; diferite de defectele de umplere centrale într-un lumen dilatat, caracteristice pentru EP acută – Îngustare și întrerupere bruscă a vasului – Ocluzie completă și defecte sub formă de „pungă” – Neregularitatea intimei – Defecte de umplere intraluminale liniare (benzi și rețele intravasculare) – Stenoze și dilatații post-stenotice – Tortuozitate vasculară B. Semne vasculare indirecte – Hipertrofie semnificativă a ventriculului drept, dilatarea atriului drept – Revărsat pericardic – Dilatarea arterei pulmonare (>29 mm la bărbați și >27 mm la femei) și/sau calcificări ale arterei pulmonare – Aport arterial colateral sistemic (artere bronșice colaterale spre vasele pulmonare postobstructive) C. Modificări parenchimatoase – Atenuare mozaică a parenchimului pulmonar, rezultând în variații geografice ale perfuziei	

Nota: TEP – Tromboembolism Pulmonar; TVP – Tromboză Venoasă Profundă; HPCTE – Hipertensiune Pulmonară Cronică Tromboembolică; HTP – Hipertensiune Pulmonară; nVD – Ventricul Drept; VS – Ventricul Stâng; TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Excursia Planului Anular Tricuspidian în Sistola); Sm – Systolic Motion (Mișcare Sistolică); 4C – 4 Chambers (4 Cavități, secțiune ecocardiografică); CT – Computer Tomografie

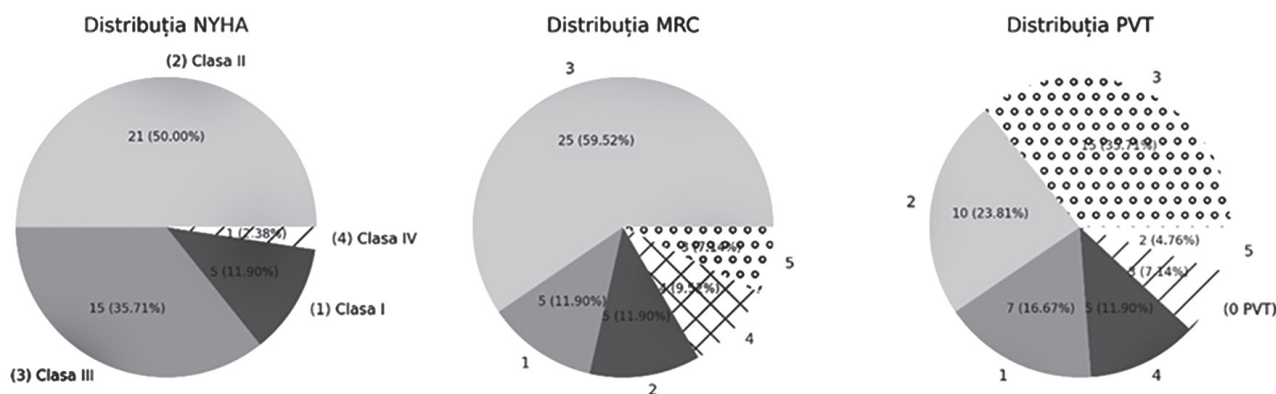


Figura 2. Distribuția pacienților în dependență de clasa funcțională

Nota: NYHA (New York Heart Association Functional Classification);
MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale);
PVT Status (Post-Venous Thromboembolism Functional Status).

După cum se observă în tabelul de mai sus, pentru o selecție optimă a pacienților care necesită evaluare ecocardiografică este esențială colectarea riguroasă a anamnezei, precum și existența unor protocoale standardizate de examinare ecocardiografică și tomografică în perioada acută a emboliei pulmonare. În practică, însă, acestea reprezintă adesea o provocare majoră. Datele obținute din fișele de staționar a pacienților incluși în studiul nostru nu au cuprins toate aspectele descrise în tabelul 1, în special notăm lipsa unui protocol de tomografie computerizată standardizat, semnele de boală tromboembolică preexistentă fiind descrise doar la 2 pacienți din totalitatea celor incluși în studiu. Totodată se notează lipsa descrierii diametrului VD/VS la tomografie computerizată, acesta nefiind notat în nici un protocol. De asemenea la 19 (22,09%) dintre pacienții din grupul nostru de studiu nu a fost notat în raportul ecocardiografic din perioada acută TEAP parametrii de disfuncție cardiacă dreaptă descrise în tabelul 1, cel mai des lipsind descrierea TAPSE și PSAP.

Lotul de studiu în cercetarea noastră a cuprins 39 (92.86%) pacienți simptomatici la momentul interogării sau cel mult 7 zile înainte de înrolare și 3 (7,14%) pacienți asimptomatici dar cu scor clinic crescut de risc pentru HTPCT. Principalele simptome notate au fost: dispneea - la 37 (88,10%) pacienți, fatigabilitatea la 23 (54,76%). Un număr de 10 (23,81%) pacienți au manifestat tuse, iar slăbiciune și durere toracică – au raportat 14 pacienți (33,33% din total).

În figura 2 se vizualizează repartizarea pacienților în diferite clase funcționale. După cum se observă majoritatea pacienților sunt în clasele funcționale NYHA II și III; MRC și PVT 3.

Determinarea probabilității ecocardiografice HTP

Principala informație ecocardiografică care orientează tactica diagnostică ulterioară în evaluarea sindromului postembolie pulmonară este estimarea probabilității de hipertensiune pulmonară (HTP).

Caracteristica de bază a lotului de studiu în cercetarea noastră, repartizat în dependență de probabilitatea HTP este sumarizată în tabelul 2.

Se observă o distribuție omogenă pe grupe, $p=0.1415$ (Chi-squared), diferența semnificativ statistică fiind doar la relația între NTproBNP și probabilitatea ecocardiografică HTP, după cum se observă și în figura 3. Notăm o creștere semnificativă a valorilor NTproBNP pe măsură ce probabilitatea de HTP crește. Testul Kruskal-Wallis a confirmat diferențe semnificative între aceste grupuri ($p < 0.05$), iar corelația Spearman între NTproBNP și probabilitatea HTP a fost de 0.51 ($p < 0.001$), demonstrând o relație directă și semnificativă statistic.

Având în vedere natura heterogenă a HTP și geometria complexă a ventriculului drept (VD), nu există un singur parametru ecocardiografic care să evalueze fiabil atât severitatea HTP, cât și etiologia acesteia. În consecință, evaluarea ecocardiografică a unui pacient cu suspiciune de HTP trebuie să fie cuprinzătoare și să includă estimarea PSAP, identificarea semnelor ecocardiografice indirecte care susțin prezența HTP și integrarea acestor date pentru a atribui un nivel ecocardiografic de probabilitate a hipertensiunii pulmonare.

Conform ghidurilor ESC/ERS [21], modificările ecocardiografice convenționale relevante pentru suspiciunea de HTP includ:

Tabelul 2

Distribuția demografică și clinică a pacienților pe grupe, în funcție de probabilitatea ecocardiografică de HTP¹

Parametru	Total	Probabilitate Joasă	Probabilitate Intermediară	Probabilitate Înaltă
Numărul total	42	19	11	12
Vârsta (medie ± SD ²)	61.43 ± 12.13	56.53 ± 11.52	63.73 ± 12.47	67.08 ± 10.41
Femei	21	10	6	5
Bărbați	21	9	5	7
IMC ³ (medie ± SD)	30.20 ± 6.75	30.20 ± 0.00	31.83 ± 8. 98	27.75 ± 0.92
SaO2 ⁴ (medie ± SD)	96.57 ± 3.32	97.42 ± 1.61	95.27 ± 3.55	96.42 ± 4.74
NTproBNP ⁵ (medie ± SD)	299.45 ± 406.25	155.63 ± 220.78	235.64 ± 359.48	585.67 ± 537.34
Dimeri (medie ± SD)	220.62 ± 189.91	184.64 ± 135.68	181.20 ± 171.34	360.80 ± 295.23
FEVS ⁶ (medie ± SD)	52.24 ± 6.95	52.00 ± 9.01	52.45 ± 4.82	52.42 ± 5.09
Scor PESI ⁷ la internare în TEAP ⁸ acut (medie ± SD)	80.55 ± 23.02	69.95 ± 22.09	89.09 ± 25.41	89.50 ± 15.32

¹HTP: Hipertensiune Pulmonară;
²SD: Standard Deviation;
³IMC: Indice de Masă Corporală;
⁴SaO2: Saturația Oxigenului în sânge;
⁵NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide;
⁶FEVS Frația de ejecție a ventriculului stâng;
⁷PESI: Pulmonary Embolism Severity Index (Scor de severitate în Embolia Pulmonară) – evaluat în la internare;
⁸TEAP – trombembolismul arterei pulmonare.

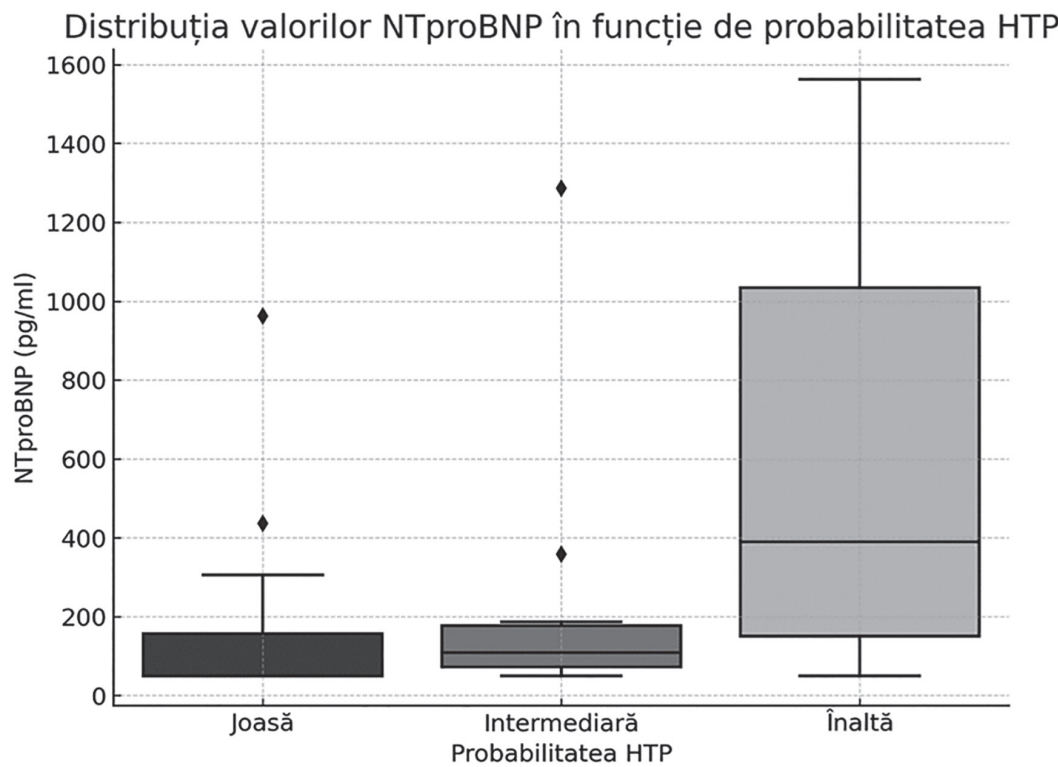


Figura 3 Relația grafică între NTproBNP și probabilitatea ecocardiografică HTP, Bloxplot

Nota: NTproBNP (N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide);
HTP (Hipertensiune Pulmonară)

- raport crescut al diametrelor ventriculului drept și stâng (RV/LV),
- aplatizarea septului interventricular în sistolă,
- presiune sistolică estimată crescută în artera pulmonară (sPAP),
- dilatarea venei cave inferioare cu colaps inspirator redus

Tabelul 3 sumarizează parametri de disfuncție cardiacă dreaptă, evaluați în studiul nostru.

Conform testului Kruskal-Wallis, mai multe variabile ecocardiografice au prezentat diferențe semnificative statistic (p -value < 0.05) în funcție de probabilitatea ecocardiografică HTP. Printre acestea, se numără:

■ **Aria AD** – aria atriului drept a crescut progresiv pe măsură ce probabilitatea de HTP a fost mai mare ($p = 0.0038$).

Tabel 3

Distribuția parametrilor funcției ventriculare drepte în funcție de probabilitatea ecocardiografică HTP

Parametru	Valoare Totală (medie $\pm$ SD) și 95% CI	Probabilitate Joasă (medie $\pm$ SD)	Probabilitate Intermediară (medie $\pm$ SD)	Probabilitate Înaltă (medie $\pm$ SD)	p-value	Normalitate (p-value)
Aria AD (cm2)	22.24 $\pm$ 6.30 CI 20.28 - 24.20	19.04 $\pm$ 4.08 CI 17.07 - 21.00	21.63 $\pm$ 3.37 CI 19.37 - 23.90	27.87 $\pm$ 7.58 CI 23.06 - 32.69	0.0038	0.0012
VD RVOT, distal (mm)	28.24 $\pm$ 4.18 CI 26.94 - 29.54	26.79 $\pm$ 2.78 CI 25.45 - 28.13	27.27 $\pm$ 4.08 CI 24.53 - 30.01	31.42 $\pm$ 4.66 CI 28.46 - 34.38	0.0048	0.3098
VD A4C, bazal (mm)	41.45 $\pm$ 7.37 CI 39.16 - 43.75	37.58 $\pm$ 5.01 CI 35.16 - 40.00	43.18 $\pm$ 9.50 I CI 36.80 - 49.56	46.00 $\pm$ 5.27 CI 42.65 - 49.35	0.0033	0.5783
VD A4C long (mm)	71.19 $\pm$ 9.57 CI 68.21 - 74.17	71.21 $\pm$ 11.14 CI 65.84 - 76.58	69.73 $\pm$ 6.63 CI 65.27 - 74.18	72.50 $\pm$ 9.72 CI 66.32 - 78.68	0.7943	0.6547
Sm VD (cm/sec)	11.20 $\pm$ 1.96 CI 10.59 - 11.81	11.46 $\pm$ 1.46 CI 10.75 - 12.16	11.13 $\pm$ 2.21 CI 9.64 - 12.61	10.87 $\pm$ 2.47 CI 9.30 - 12.44	0.7171	0.4616
PVD (mm)	5.97 $\pm$ 1.11 CI 5.62 - 6.31	5.44 $\pm$ 0.61 CI 5.15 - 5.74	5.80 $\pm$ 1.05 CI 5.10 - 6.51	6.96 $\pm$ 1.18 CI 6.21 - 7.70	0.0002	0.0061
Raport VD/VS	0.95 $\pm$ 0.18 CI 0.89 - 1.00	0.88 $\pm$ 0.13 CI 0.81 - 0.94	0.93 $\pm$ 0.11 CI 0.86 - 1.00	1.08 $\pm$ 0.22 CI 0.94 - 1.22	0.0172	0.0001
FAC VD (%)	33.79 $\pm$ 5.67 CI 32.03 - 35.56	35.01 $\pm$ 1.22 CI 34.42 - 35.60	31.89 $\pm$ 10.86 CI 24.59 - 39.19	33.62 $\pm$ 2.01 CI 32.34 - 34.89	0.1281	0.0000
FE VD 3D (%)	32.03 $\pm$ 8.53 CI 29.37 - 34.69	32.84 $\pm$ 9.70 CI 28.17 - 37.52	32.74 $\pm$ 9.52 CI 26.35 - 39.14	30.09 $\pm$ 5.40 CI 26.66 - 33.52	0.5992	0.0012
TAPSE (mm)	19.60 $\pm$ 3.97 CI 18.36 - 20.83	19.74 $\pm$ 2.88 CI 18.35 - 21.13	21.00 $\pm$ 5.55 CI 17.27 - 24.73	18.08 $\pm$ 3.55 CI 15.83 - 20.34	0.2965	0.0133
PSAP (mmHg)	40.64 $\pm$ 14.41 CI 36.15 - 45.13	30.84 $\pm$ 3.44 CI 29.19 - 32.50	40.09 $\pm$ 1.97 CI 38.77 - 41.42	56.67 $\pm$ 17.47 CI 45.57 - 67.77	0.0000	0.0000
TAPSE/sPAP (mm/Hg)	0.53 $\pm$ 0.15 CI 0.49 - 0.58	0.62 $\pm$ 0.13 CI 0.55 - 0.68	0.50 $\pm$ 0.07 CI 0.46 - 0.55	0.43 $\pm$ 0.16 CI 0.33 - 0.54	0.0080	0.0000
RVOT AcT (ms)	98.81 $\pm$ 20.50 CI 92.42 - 105.20	106.68 $\pm$ 19.37 CI 97.35 - 116.02	95.73 $\pm$ 19.52 CI 82.61 - 108.84	89.17 $\pm$ 19.72 CI 76.63 - 101.70	0.0539	0.5329
vmaxRT (m/sec)	2.87 $\pm$ 0.41 CI 2.74 - 2.99	2.66 $\pm$ 0.30 CI 2.52 - 2.81	2.86 $\pm$ 0.02 CI 2.85 - 2.88	3.19 $\pm$ 0.55 CI 2.85 - 3.54	0.0004	0.0000
VCI (mm)	19.05 $\pm$ 2.14 CI 18.38 - 19.71	18.16 $\pm$ 1.50 CI 17.43 - 18.88	19.09 $\pm$ 2.43 CI 17.46 - 20.72	20.42 $\pm$ 2.15 CI 19.05 - 21.78	0.0236	0.0245
Strain VD perete liber (%)	17.08 $\pm$ 4.25 CI 15.75 - 18.40	17.16 $\pm$ 3.95 CI 15.26 - 19.07	18.38 $\pm$ 4.71 CI 15.22 - 21.55	15.74 $\pm$ 4.24 CI 13.05 - 18.44	0.3365	0.2684
Strain AD rezervor (%)	12.09 $\pm$ 6.03 CI 10.22 - 13.97	13.20 $\pm$ 6.53 CI 10.06 - 16.35	11.75 $\pm$ 7.36 CI 6.80 - 16.70	10.66 $\pm$ 3.48 CI 8.44 - 12.87	0.2030	0.0000

Nota: Nota! Testul Kruskal-Wallis, valoarea p asumată;

Testul de normalitate Shapiro-Wilk, 95% CI – intervalul de Încredere; SD – deviația standard;

Abrevieri: AD – Atriu Drept; VD – Ventricul Drept; RVOT – Right Ventricular Outflow Tract (Tractul de ieșire al Ventriculului Drept); A4C - Apical 4 Chambers (Apical cu 4 Camere); Sm VD – Systolic Motion of the Right Ventricle (Mișcarea Sistolică a peretelui liber VD); PVD – Peretele Ventriculului Drept; FAC VD – Fractional Area Change of the Right Ventricle (Schimbarea fracțională de Arie a VD); FE VD 3D – Right Ventricular Ejection Fraction 3D (Fracția de Ejecție a VD în 3D); TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Excursia Sistolică a Planului Inelului Tricuspidiei); PSAP – Pulmonary Systolic Arterial Pressure (Presiunea Arterială Pulmonară Sistolică); TAPSE/sPAP – Raportul între TAPSE și PSAP; RVOT AcT – Right Ventricular Outflow Tract Acceleration Time (Timpul de Accelerare al Tractului de ieșire al VD); vmaxRT – Maximum Velocity of Tricuspid Regurgitation (Viteza Maximă a Regurgitării Tricuspidiei); VCI – Vena Cavă Inferioară; Strain VD perete liber - Deformare a peretelui liber al VD (Free Wall Strain); Strain AD rezervor – Deformare a atriului drept în faza de rezervor (Right Atrial Reservoir Strain).

■ VD RVOT – diametrul tractului de ieşire al ventriculului drept a arătat o expansiune semnificativă odată cu creşterea riscului ($p = 0.0048$).

■ VD A4C, bazal – dimensiunea bazală a ventriculului drept în proiecţie apicală 4 camere a crescut considerabil ($p = 0.0033$).

■ PVD – grosimea peretelui ventriculului drept a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu probabilitate crescută de HTP ($p = 0.0002$).

■ Raportul VD/VS – raportul dintre ventriculul drept şi ventriculul stâng a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu probabilitate înaltă de HTP ($p = 0.0172$), indicând o dilatare disproporţionată a cavităţilor drepte.

■ TAPSE/sPAP – raportul între excursia sistolică a planului inelului tricuspidei şi presiunea arterială pulmonară a demonstrat o capacitate predictivă remarcabilă pentru probabilitatea HTP ($p = 0.0080$).

Raportul TAPSE/sPAP, Raportul VD/VS, precum şi dimensiunile cavităţilor drepte şi ale VCI prezintă o valoare predictivă incrementală pentru aprecierea probabilităţii ecocardiografice de HTP.

Ecocardiografia 3D şi parametrii speckle tracking în evaluarea ventriculului drept

Ecocardiografia transtoracică tridimensională (3D TTE) reprezintă o metodă valoroasă pentru evaluarea funcţiei ventriculului drept (VD), depăşind limitările ecocardiografiei bidimensionale în ceea ce priveşte forma complexă şi asimetrică a acestuia. Studiile recente au demonstrat că măsurătorile volumelor telesistolice şi telediastolice ale VD, precum şi fracţia de ejeecţie (3D RVEF), corelează foarte bine cu valorile obţinute prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR), considerată standardul de aur [22]. Apar date că clusterizarea pacienţilor în funcţie de 3D RVEF permite o stratificare superioară a riscului de evenimente cardiovasculare, susţinând utilizarea acestei metode în monitorizarea pacienţilor post-EP şi în formele cronice de HTPCT [23].

Parametrii de deformare miocardică obţinuţi prin Speckle tracking aşa ca strain VD conform datelor din literatură prezintă o corelaţie semnificativă cu presiunea medie în artera pulmonară (mPAP) şi rezistenţa vasculară pulmonară (PVR), obţinute prin cateterism cardiac [24]. Rezultate din studii arată că un prag de strain bazal $\leq -20.8\%$ identifică pacienţii cu HTP cu o sensibilitate de 78% şi o specificitate de 93% [24], demonstrând o sensibilitate superioară faţă de parametrii ecocardiografici tradiţionali (TAPSE, FAC, RIMP) pentru identificarea disfuncţiei VD [6], iar deformarea regională este afectată neuniform în CTEPH, cu afectare mai pronunţată la nivelul segmentelor bazale şi medii comparativ cu apexul VD [25].

În contrast cu rezultatele din literatură, cercetarea noastră nu a evidenţiat diferenţe semnificative între FEVD 3D ($p = 0.5992$) şi deformarea longitudinală VD ($p = 0.3365$) în grupurile pacienţilor cu diferită probabilitate ecocardiografică de HTP.

În studiul nostru, FEVD 3D a demonstrat corelaţii pozitive cu deformarea miocardică a ventricolului drept, Strain VD ($r = 0.35$, $p = 0.014$), ceea ce este de aşteptat, sugerând un impact al funcţiei sistolice a ventriculului drept asupra deformării VD.

Raportul TAPSE/sPAP ($r = 0.24$) indică o relaţie între contractilitatea VD şi presiunea arterială pulmonară, apropiindu-se de semnificaţie statistică (Pearson: 0.33, Spearman: 0.31), aceeaşi relaţie fiind şi pentru FAC (Pearson: 0.30, Spearman: 0.18) şi AcT (Pearson: 0.21, Spearman: 0.18).

Diametrul şi raportul VD/VS, indică corelaţii mai puţin semnificative.

FEVD 3D corelează semnificativ cu limitarea funcţională conform clasificării NYHA. Testul ANOVA a arătat o valoare $p = 0.033$, evidenţiind diferenţe semnificative între clase:

Clasa I NYHA: 42.17 (SD 10.55; 95% CI 32.92-51.41)

Clasa II NYHA: 30.02 (SD 7.49; 95% CI 26.81-33.22)

Clasa III NYHA: 31.47 (SD 7.62; 95% CI 27.62-35.33)

Pacienţii din clasa NYHA I au o medie considerabil mai mare a FEVD 3D faţă de clasele II şi III.

Totuşi, nu a existat o relaţie semnificativă între deformarea ventriculului drept şi clasa funcţională NYHA ($p > 0.05$), *figura 4*.

Deformarea longitudinală VD a corelat cu raportul TAPSE/PSAP (0.51-Pearson; 0.44-Spearman) – relaţie moderată, iar pentru NTproBNP şi Dimeri o corelaţie negativă moderată. Rezultatele indică faptul că disfuncţia ventriculară dreaptă, evaluată prin 3D TTE şi speckle tracking, poate fi cuantificată prin parametri precum Strain VD şi FEVD 3D, dar nu aduc valoare incrementală estimării probabilităţii HTP. Markerii biochimici (NTproBNP şi Dimeri) au relevat o legătură cu scăderea Strain VD, sugerând un rol în monitorizarea disfuncţiei VD post-TEAP, iar scăderea FEVD 3D a fost corelată cu clasa funcţională NYHA.

Limitări ale Studiului.

Este important de menţionat că aceasta cercetare a inclus un lot de pacienţi relativ mic, fapt care limitează capacitatea de generalizare a rezultatelor. Validarea externă pe loturi mai mari de pacienţi este necesară pentru a confirma robusteţea şi utilitatea clinică a acestor predictorii în diagnosticarea şi monitorizarea HTP şi a altor complicaţii după TEAP.

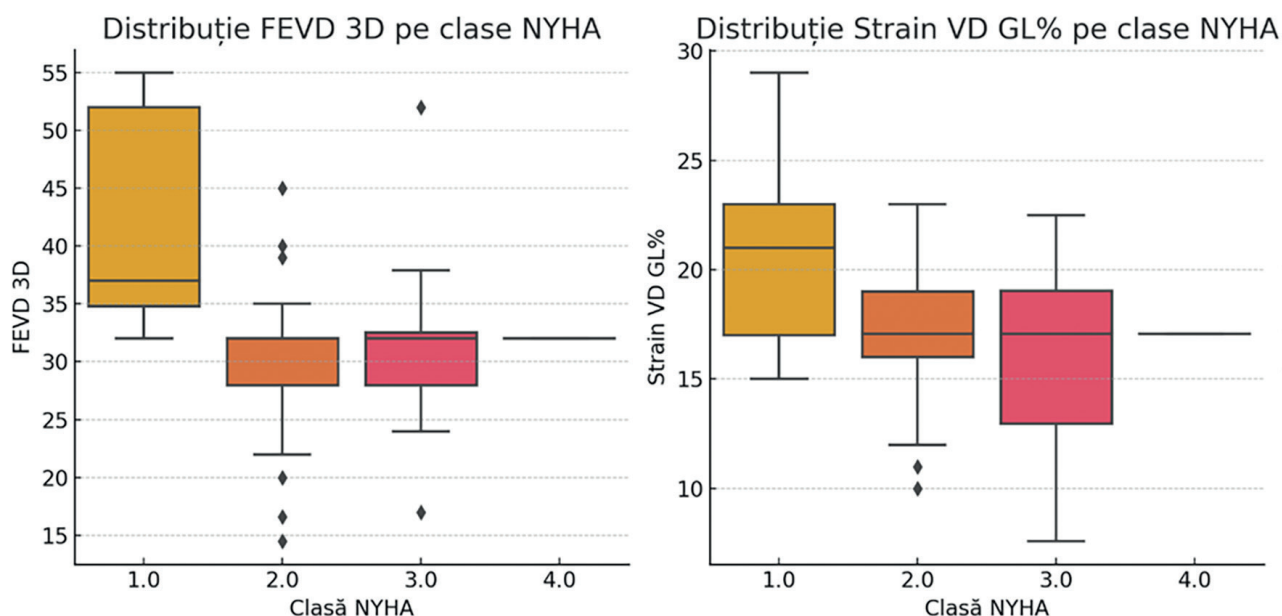


Figura 4. Distribuția Bloxplot FEVD 3D și Strain VD, longitudinal în raport cu clasa funcțională NYHA. FEVD- fracția de ejeție a ventriculului drept; Strain VD- deformarea (strain) ventricul drept

Concluzii.

Parametrii ecocardiografici evaluați în acest studiu (TAPSE/sPAP, VD A4C, Aria AD, și VD RVOT) prezintă un potențial semnificativ în predicția probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară.

FEVD 3D și Strain VD sunt markeri relevanți pentru evaluarea funcției ventriculare drepte la pacienții post-TEAP. Diferențele observate între clasele NYHA sugerează că acești parametri pot fi utilizați pentru stratificarea riscului clinic.

Markerii biochimici (NTproBNP și Dimeri) prezintă o corelație negativă moderată cu deformarea VD, sugerând un potențial rol de predicție a disfuncției post-TEAP.

Atât Ecocardiografia 3D, cât și deformarea VD nu au demonstrat în studiul nostru un potențial semnificativ în predicția probabilității de HTP, însă rezultatele trebuie validate pe loturi mai mari de pacienți.

Afilier

Proiect de cercetare și inovare „Parametri ecocardiografici de performanță în trierea pacienților cu complicații după embolia pulmonară”, cu cifrul **24.80012.8007.03SE**

Bibliografie.

1. Klok FA, Barco S, Ende-Verhaar YM, et al. *Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society.* Eur Heart J. 2022;43(3):183–189. doi:10.1093/eurheartj/ehab816.
2. Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Dobosiewicz A, et al. *Electrocardiogram, echocardiogram and NT-proBNP in screening for thromboembolism pulmonary hypertension in patients after pulmonary embolism.* J Clin Med. 2022;11(24):1–12. doi:10.3390/jcm11247369.
3. Bonnesen K, Schultz HH, Andersen A, et al. *Long-term prognostic impact of pulmonary hypertension after venous thromboembolism.* Am J Cardiol. 2023;199:92–99. doi:10.1016/j.amjcard.2023.04.023.
4. Meyer FJ, Opitz C. *Post-Pulmonary Embolism Syndrome: An Update Based on the Revised AWMF-S2k Guideline.* Hamostaseologie. 2024;44(2):128–134. doi:10.1055/a-2229-4190.
5. Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, et al. *Measuring functional limitations after venous thromboembolism: Optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale.* Thromb Res. 2020;190:45–51. doi:10.1016/j.thromres.2020.03.020.
6. Li AL, Zhai ZG, Zhai YN, Xie WM, Wan J, Tao XC. *The value of speckle-tracking echocardiography in identifying right heart dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(12):1895–1904. doi:10.1007/s10554-018-1423-0.
7. Vitarelli A, Sardella G, Gheorghe S, et al. *Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure.* J Am Heart Assoc. 2015;4(3):1–14. doi:10.1161/jaha.114.001584.

8. Cuzor T, Diaconu N. *The value of echocardiography in the diagnosis and management of patients with acute pulmonary embolism*. Bull Acad Sci Mold Med Sci. 2021;69(1):1–12. doi:10.52692/1857-0011.2021.1-69.35.
9. Wiliński J, Nowak A, Kozłowska M, et al. *Echocardiographic parameters as adjuncts to the Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality in acute pulmonary embolism patients*. Kardiol Pol. 2024;82(5):507–515. doi:10.33963/v.phj.100198.
10. Wiliński J, Kowalczyk K, Nowak A, et al. *Indexing of speckle tracking longitudinal strain of right ventricle to body surface area does not improve its efficiency in diagnosis and mortality risk stratification in patients with acute pulmonary embolism*. Healthc (Basel). 2023;11(11):1–12. doi:10.3390/healthcare11111629.
11. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685–713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
12. 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 (ERS)*. Eur Respir J. 2019;54(3):1–61. doi:10.1183/13993003.01647-2019.
13. Cimini LA, Smith HL, Jones CM, et al. *Prognostic role of different findings at echocardiography in acute pulmonary embolism: a critical review and meta-analysis*. ERJ Open Res. 2023;9(2):1–12. doi:10.1183/23120541.00641-2022.
14. Wang D, Li H, Zhao C, et al. *Prevalence of long-term right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine. 2023;62:102153. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102153.
15. Dzikowska-Diduch O, Dobosiewicz A, Kostrubiec M, et al. *A Novel Doppler TRPG/AcT Index Improves Echocardiographic Diagnosis of Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism*. J Clin Med. 2022;11(4):1–12. doi:10.3390/jcm11041072.
16. Ciurzyński M, Jankowski K, Kurzyna M, et al. *Tricuspid regurgitation peak gradient (TRPG)/tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) – A novel parameter for stepwise echocardiographic risk stratification in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Circ J. 2018;82(4):1179–1185. doi:10.1253/circj.CJ-17-0940.
17. Luijten D, Vonk Noordegraaf A, Huisman MV, et al. *Cost-effectiveness of follow-up algorithms for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pulmonary embolism survivors*. ERJ Open Res. 2025;11(1):00575–2024. doi:10.1183/23120541.00575-2024.
18. Coquoz N, Kahn SR, Garcia D, et al. *Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism*. Eur Respir J. 2018;51(4):1–12. doi:10.1183/13993003.02505-2017.
19. Boon GJAM, Barco S, Bertolotti L, et al. *Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study*. Thorax. 2021;76(10):1002–1009. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216324.
20. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. *ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J. 2021;57(6):1–15. doi:10.1183/13993003.02828-2020.
21. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: Eur Heart J. 2023;44(15):1312. doi:10.1093/eurheartj/ehad005. PMID: 36017548.
22. Nagata Y, Takeuchi M, Wu VC, et al. *Prognostic value of right ventricular ejection fraction assessed by transthoracic 3D echocardiography*. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(2):1–8. doi:10.1161/circimaging.116.005384.
23. Wu C, Kado Y, Otani K, et al. *Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography*. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10:e005384. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005384.
24. Shiino K, Sugimoto K, Yamada A, et al. *Usefulness of right ventricular basal free wall strain by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Int Heart J. 2015;56(1):100–104. doi:10.1536/ihj.14-162. PMID: 25742946.
25. Olson N, Maceira A, Negus R, et al. *Left ventricular strain and strain rate by 2D speckle tracking in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy*. Cardiovasc Ultrasound. 2010;8(1):1–10. doi:10.1186/1476-7120-8-43.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

CZU: 616.132.2-005-092

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.08>FIZIOPATOLOGIA DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI
CORONARIENE

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale

ISMP Institutul de Cardiologie

*micaela.ivanov@gmail.com***Rezumat.**

Dereglarea microcirculației coronariene (DMC) desemnează un ansamblu de modificări funcționale și structurale care reduc fluxul sangvin în rețeaua arteriolecapilare a miocardului. Tabloul fiziopatologic este dominat de: (1) deficitul coronarodilatator, (2) hipervasoconstricția microvasculară și (3) microtrombozele difuze. DMC apare atât ca precondiție ischemică, cât și ca repercusiune postrevascularizare în STEMI/NSTEMI, explică ischemia/angina în cazul unei obstrucții a arterelor epicardice <50% (INOCA/ANOCA, MINOCA) și agravează prognosticul în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție prezervată, fibrilația atrială și moartea subită. Scopul lucrării este de a evidenția mecanismele centrale – disfuncția endotelială cu deficit de NO, remodelarea hipertrofică a mediei musculare, activarea Rhokinazei și dezechilibrul tromboinflamator – și de a sublinia particularitățile lor în diferite fenotipuri clinice. Înțelegerea acestor axe patogenetice deschide perspectiva unui algoritm diagnostic bazat pe teste invazive funcționale (FFR, IMR, probe cu acetilcolină/adenozină) și pe un panou multimarker (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a) etc.), precum și a unor strategii terapeutice țintite.

Cuvinte cheie: dereglarea microcirculației coronariene; disfuncție endotelială; spasm microvascular; microtromboză; markeri prognostici.

Abstract. Pathophysiology of Coronary Microcirculation Dysfunction.

Coronary microcirculation dysfunction (CMD) comprises functional and structural alterations that impede blood flow through the arteriolarcapillary network of the heart. Three pathophysiological patterns have been recognised: (1) impaired microvascular vasodilation, (2) enhanced vasoconstrictor tone, and (3) diffuse microthrombosis. CMD acts both as an ischaemic substrate and as a consequence of reperfusion, being highly prevalent in STEMI/NSTEMI, explaining ischaemia/angina without epicardial obstruction (INOCA/ANOCA, MINOCA), and worsening outcomes in heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and sudden cardiac death. This review highlights core mechanisms – endothelial dysfunction with nitricoxide depletion, hypertrophic remodelling of resistance arterioles, Rhokinase upregulation, and thromboinflammatory imbalance – and details their expression across clinical phenotypes. A comprehensive understanding supports a diagnostic algorithm combining targeted invasive testing (FFR, IMR, acetylcholine/adenosine challenge) with a mult imarker panel (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a), etc.) and paves the way for personalised therapeutic strategies.

Keywords: coronary microcirculation dysfunction; endothelial dysfunction; microvascular spasm; microthrombosis; prognostic biomarkers.

Резюме. Патофизиология нарушения коронарной микроциркуляции.

Нарушение коронарной микроциркуляции (НКМ) – это совокупность функциональноструктурных изменений, приводящих к снижению кровотока в артериолокапиллярном русле миокарда. Выделяют три паттерна: (1) снижение коронарной вазодилатации, (2) преобладание вазоконстрикции и (3) диффузные микротромбозы. НКМ выступает как до и послеинфарктный патогенетический фактор при STEMI/NSTEMI, объясняет ишемию/ангину без стенозов эпикардиальных артерий (INOCA/ANOCA, MINOCA) и утяжеляет прогноз при сердечной недостаточности с сохранённой ФВ, фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти. Цель исследования – охарактеризовать ключевые механизмы (эндотелиальная дисфункция с дефицитом NO, гипертрофическое ремоделирование артериол, активация Rхокиназы, тромбовоспалительный дисбаланс) и их клинические особенности при разных фенотипах заболевания. Понимание этих звеньев обосновывает применение функциональных инвазивных тестов

(FFR, IMR, пробы с ацетилхолином/аденозином) в сочетании с мультимаркерной панелью (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a) и др.) и открывает возможности для таргетной терапии.

Ключевые слова: нарушение коронарной микроциркуляции; эндотелиальная дисфункция; микровасоспазм; микротромбоз; прогностические маркёры.

Dereglarea microcirculației coronariene (DMC) consemnează în plan fiziopatologic reducerea vitezei volumetrice sangvine în bazinul microcirculator atât în condiții de suprasolicitări neuroendocrine și metabolice, cât și repaos fiziologic în raport cu necesitățile de moment în oxigen și nutrienți ale inimii, cauzată de perturbări funcționale și structurale [21]. Bazinul microcirculator derivă din artera epicardică (artera de conduită) de la nivelul arteriolelor coronariene (segmentul proximal cu diametrul 500-100 mkm) până la sistemul de capilare (segmentul distal cu diametrul <10 mkm) în profunzimea miocardului (fig.1).

Arteriolele coronariene asigură la cotă de 20-25% rezistența bazinului microcirculator și excelează prin controlul parasimpatic constitutiv privind tonusul

vascular bazal, astfel că reactivitatea endoteliu dependentă este caracteristica funcțională lor cheie. Arteriolele precapilare ($d < 100 \text{ mkm}$) se impun prin reglarea metabolică asigurată predilect de către adenzină și în parte de peroxidul de hidrogen, în special arteriolele cu calibr 100-40 mkm care asigură în medie 60% din rezistența totală coronariană, ceea ce indică asupra semnificației reactivității coronariene endoteliu independente, întrucât efectul coronarodilatator ale acestor factori metabolici se datorează mecanismului de hiperpolarizare a mediei musculare (fig. 2).

DMC include 3 paterne fiziopatologice: (1) reducerea coronarodilației; (2) excesul vasoconstrictor al factorilor naturali vasoconstrictori și (3) microtromboze difuze [2,3]. Deși diagnosticul

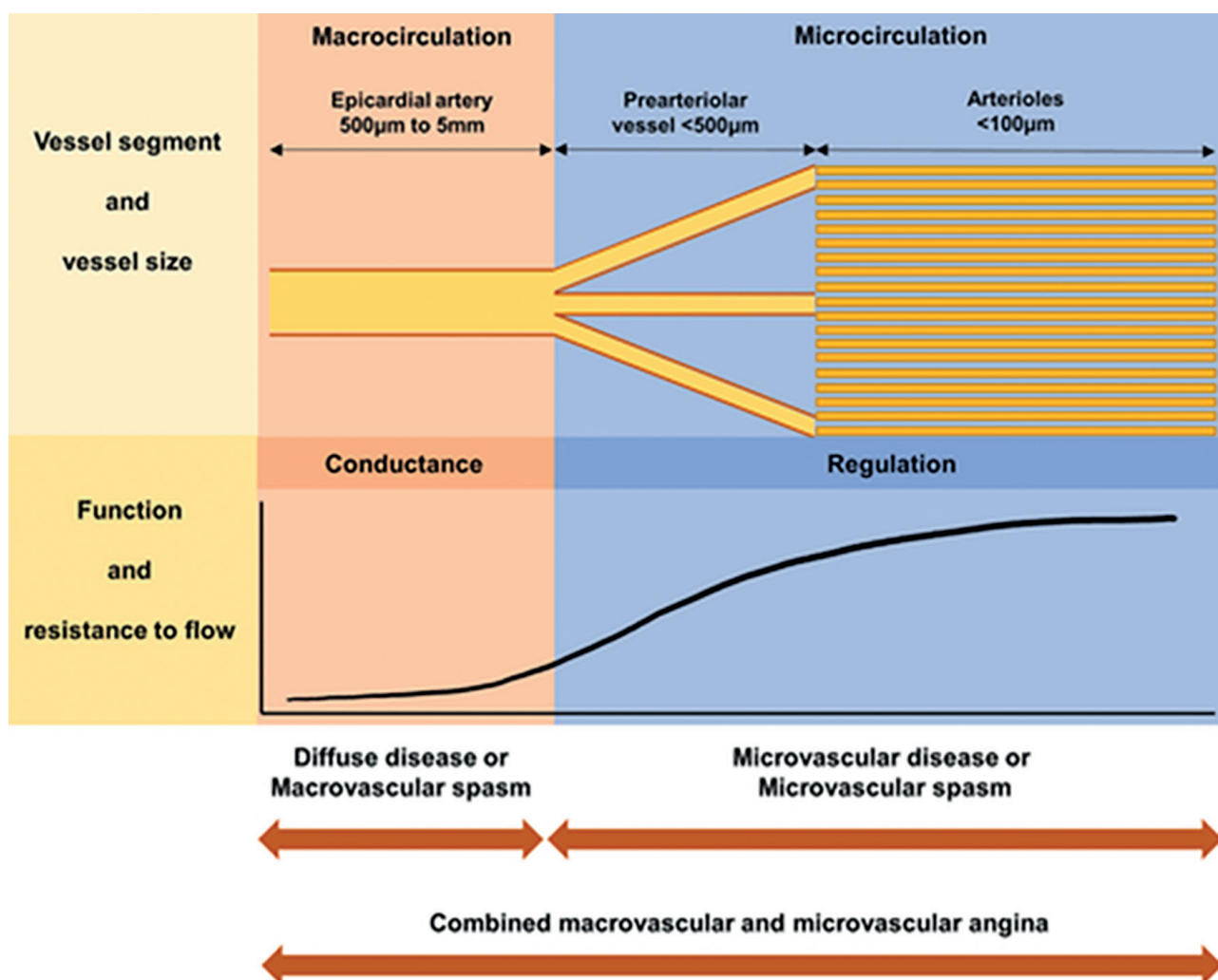


Figura 1. Arhitectura sistemului microcirculator coronarian al cordului [1]

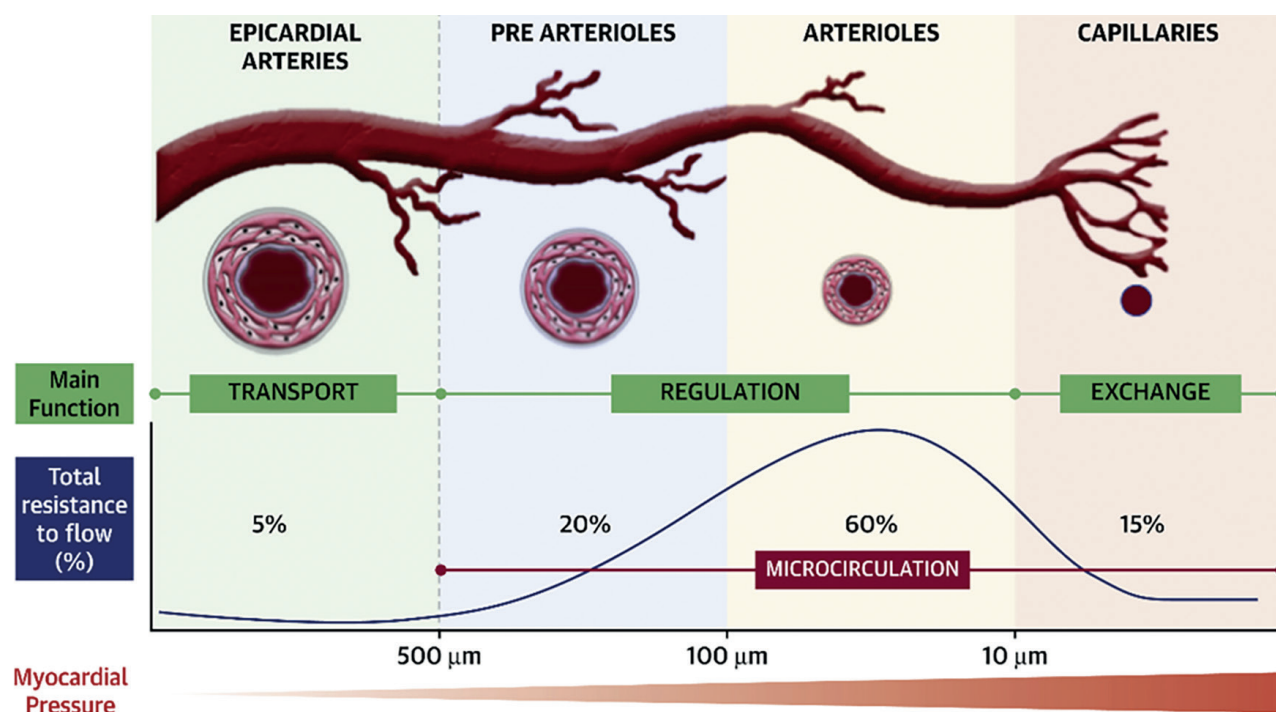


Figura 2. Spectrul rezistenței în bazinul microcirculației coronariene (30).

acestora este complicat și necesită teste invazive sofisticate (eg, angiocoronarografia cantitativă cu infuzii intracoronariene de acetilcolină și adenozină) interesul clinic față de DMC este la ora actuală în ascensiune întrucât:

- În 6-8% cazuri de infarct miocardic acut obstrucția arterei epicardice ($d < 50\%$) nu se constată în examenul angiocoronarografic, paternul dat fiind atribuit fenomenului MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstruction of Coronary Artery). DMC se estimează în acest context drept un mecanism patogenetic important, cu excepția MINOCA legată de miocardită sau sindromul Takatsubo [4].

- Într-un număr $>50\%$ de cazuri de abordare a angiocoronarografiei după inerențele clinice obstrucția arterei coronariene ($>50\%$) nu se constată, iar mecanismul ischemiei miocardului, INOCA (Ischemia with Non-Obstruction of Coronary Artery) sau al statusului anginos, ANOCA (Angina with Non-Obstruction of Coronary Artery) este determinat de prezența DMC [5,6,7].

- Prezența DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI este estimată ca o precondiție ischemică a miocardului sau ca o consecință a impactului iminent revascularizării mecanice a miocardului prin angioplastie și influențează detrimental evoluția post-infarct [8,9,10].

- DMC asociază evoluția insuficienței cardiace cu FE preservată, fiind pe de-o parte consecința afectării funcției diastolice pe fundalul hipertrofiei și/sau fibrozei miocardului, iar pe de altă parte poate

fi o cauză a periclitării funcției lusitrope a cordului [11,12,13,14].

- DMC poate fi o precondiție a afectării și disfuncției arterelor coronariene epicardice în cadrul declanșării și evoluției cardiopatiei ischemice [15].

- O evoluție sustenabilă a DMC se decelează și la femeile care au suportat sindromul de pre-eclampsie, fapt ce sugerează că DMC ar fi un pattern similar disfuncției microcirculatorie sistemice [16].

- DMC este un factor de risc și de exacerbare a fibrilației atriale, precum și un factor de risc al morții cardiace subite [17].

- Registrul ILIAS subliniază în baza datelor acumulate impactul negativ al DMC asupra prognosticului cardiovascular [27].

Cunoașterea reperelor fiziopatologice principale ale DMC va permite elaborarea unui algoritm diagnostic fezabil prin utilizarea panoului multi-marker, precum și desemnarea țăntelor terapeutice în diferite afecțiuni cardiovasculare.

Astfel, **SCOPUL** acestei relatări constă în:

Evidențierea mecanismelor patogenetice principale și distincte ale DMC care evoluează în cadrul diferitor paterne ale dishomeostaziei circulatorii.

Pentru toate fenotipurile de evoluție a DMC se aduce la apel un contur comun consolidat prin modificări funcționale și structurale ale coronarelor din bazinul microcirculator, care la o exegeză fiziopatologică demonstrează legături și conexiuni reciproce (fig. 3).

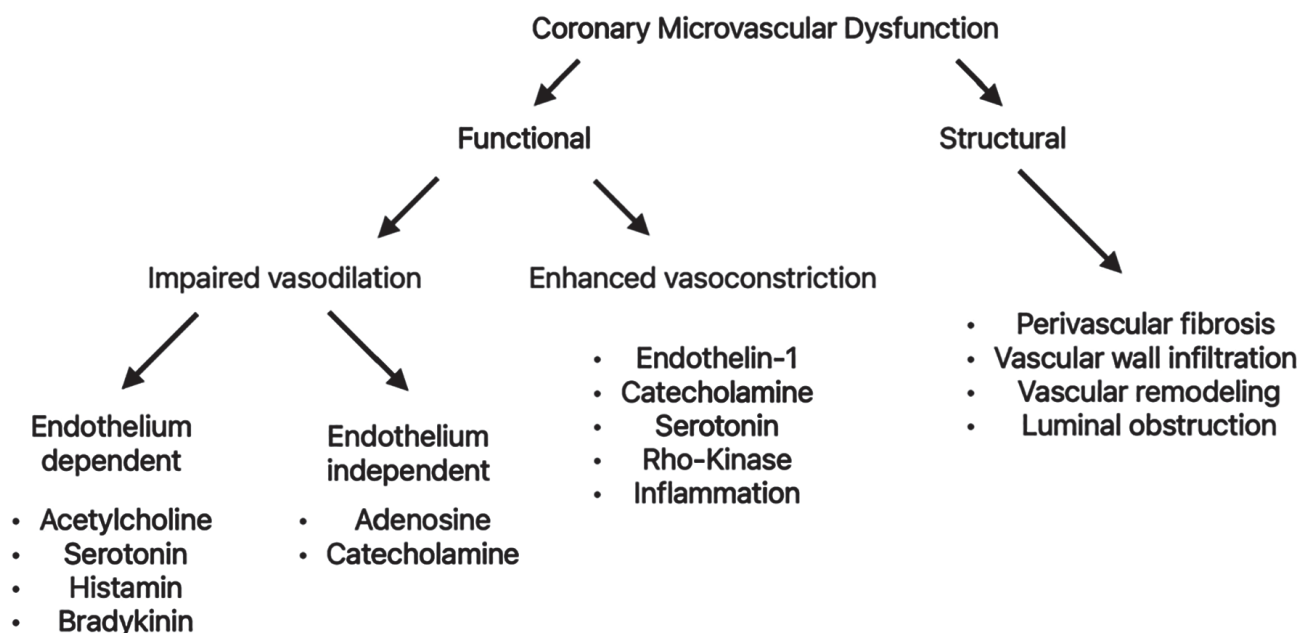


Figura 3. Reperete funcțional și structural al dereglării microcirculației coronariene [17]

Aspectul funcțional al DMC consemnează perturbarea reactivității coronariene endoteliale dependente și endoteliale independente. Factorul coronarodilatator pivot, efectul căruia este dependent de oxidul nitric (NO) eliberat de endotelioцит la stimulare parasimpatică este acetilcolina (Ach). Leziunea aterosclerotică a coronarelor, diminuarea receptorilor muscarinici M3, reducerea expresiei enzimei de sinteză a NO (NOS) cauzată de hiperhomocisteinemie, elevarea dimetil-argininei asimetrice și a arginazei, carența de tetrahidrobiopterină reprezintă suportul fiziopatologic al periclității reactivității coronare endoteliale sau NO dependente.

De menționat în contextul reglării intrinseci a microcirculației coronariene la acțiunea Ach sunt expuse cu precădere arteriolele responsabile pentru controlul rezistenței (ie, $d=100-500$ mkm). Această particularitate este luată în calculul fluxului coronarian dependent de endoteliu (FCDE), precum și a rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu (RFCDE) în cadrul testului invaziv cu Ach.

Valoarea FCDE se estimează în cadrul testului invaziv cu Ach ca semi-produsul dintre viteza volumetrică maximă a fluxului coronarian și aria secțională a arterei coronare la administrarea mediatorului parasimpatic ca regulă în artera descendentă stângă în concentrații crescânde (10^{-6} - 10^{-5} - 10^{-4} M). Valoarea RFCDE se estimează ca rata de creștere sau descreștere a FCDE în vârful acțiunii Ach în comparație cu valoarea bazală [18]. Testul este normal, dacă incrementul relativ al RFCDE $>50\%$ (sau $>1,5$). Testul este pozitiv când valoarea RFCDE

este $<50\%$, dar $>0\%$, ceea ce indică asupra afectării reactivității coronariene dependente de endoteliu cauzată de disfuncția endotelială și carența de NO. În cazul când acțiunea Ach se impune prin constricția coronariană, atunci testul este negativ, indicând asupra leziunii concludente sau denudării endoteliale, astfel că Ach, activând receptorii muscarinici M3 expresați pe miocitul neted coronarian, conduce la reducerea FCDE. Respectiv, RFCDE este <0 .

Prin urmare reducerea RFCDE la acțiunea Ach de la 1,5 până la 0 consemnează o precondiție ischemică și poate, deci, fi un substrat fiziopatologic al INOCA și ANOCA (de exemplu angina microvasospastică), declinul RFCDE sub 0 se anunță o precondiție iminentă MINOCA în cazul când nu se decelează stenoza arterei epicardice $>50\%$ sau spasmul acesteia. De menționat că DMC poate evolua primar în formatul de angină microvasculară [21].

Bradikina induce coronarodilatare mediată de endoteliu care expresează receptorii B2, activarea cărora conduce la eliberarea de NO. Dar, în cadrul afectării cordului și sistemului coronarian crește expresia receptorilor B1 expresați de miocitul neted coronarian, activarea cărora produce repolarizarea mediei musculare și coronarodilatarea. Astfel, din acest motiv bradikina nu este utilizată în testul invaziv de apreciere a RFCDE la pacienții cu disfuncție coronariană.

Un parametru funcțional care caracterizează fezabilitatea componentei rezistive a microcirculației coronariene este indicele de rezistență microvasculară estimat cu precădere la nivelul arteriolelor cu calibru între 400-200 mkm. Valoarea lui depinde în mod

direct de starea funcțională a endoteliului vascular, echilibrul sistemului simpatic/parasimpatic și stresul hemodinamic, care la rândul său depinde de viteza volumetrică a sângelui la nivelul arterelor coronariene de conduită, deci epicardice. Indicele de rezistență microvasculară se apreciază pe fundalul hiperemiei induse prin infuzia de soluție salină în artera de conduită, astfel că reprezintă raportul dintre presiunea sângelui în aceasta și secțiunea ariei arteriolei de rezistență, valoarea normală fiind $<2,5$ mm Hg/cm/sec și se definește ca rezistența microvascatorie de hiperemie (RMH). În DMC presiunea sangvină în artera de conduită nu este redusă, dar creșterea ariei microvasculare este subiacentă nivelului normal din cauza a periclitării reactivității coronariene dependente de endoteliu, valoarea HMC fiind $>2,5$ mm Hg/cm/sec.

Creșterea rezistenței microcirculatorii coronariene diminuează fluxul bazin spre arteriolele precapilare, iar un mecanism de compensare ar fi o dilatare adecvată a acestora indusă prin mecanismul de hiperpolarizare, independent de endoteliu [19,20]. Astfel, testul invaziv cu adenozină este utilizat cu scopul aprecierii rezistenței funcționale coronariene independente de endoteliu (RFCIE). Valoarea normală a RFCIE se estimează $>2-2,5$ sau $>100-150\%$, ceea ce reprezintă o creștere a vitezei coronariene cel puțin peste 2 ori. În DMC rezerva funcțională coronariană independentă de endoteliu este micșorată, fapt ce sugerează hipertrofia miocitelor netede coronariene la nivelul arteriolelor precapilare, ca o componentă a remodelării microcirculației coronariene în contextul factorului structural și/sau expresia redusă a receptorilor de potasiu dependenți de ATP (K_{ATP}), activarea cărora de către adenozină induce repolarizarea și relaxarea coronariană.

Hipertrofia miocitelor netede ale arteriolelor coronariene este indusă de excesul de ET-1, stocată în vezicule speciale în celulele endoteliale. Endoteliocitele eliberează în ambele direcții aceste vezicule de ET-1 (adluminal și abluminal) sub acțiunea mediatorilor factorilor de risc cardiovascular: radicalii liberi de oxigen, citokinele proinflamatoare, catecolaminele, produsele finale ale glicării avansate, etc. Nivelul ET-1 determinat în sângele din sinusul coronarian la pacienții cu DMC este semnificativ crescut, iar acțiunea oligopeptidului se impune prin 2 acțiuni: contracția mediei musculare mediată de receptorii ETA și hipertrofia miocitelor. Îngroșarea mediei musculare diminuează gradul de relaxare a arteriolelor indusă de adenozină. Studii genetice au demonstrat că activarea genelor ce controlează expresia enzimei de conversie a endotelinei 1 și a

receptorilor ETA se manifestă printr-o evoluție mai severă a DMC [22,23].

În plus, în DMC se anunță majorată expresia și activitatea Rho-kinazei, fapt ce conduce la fosforilarea lanțului greu de miozină, rezultând într-o contracție augmentată a mediei coronariene (24). Creșterea activității Rho-kinazei ar fi un factor important în geneza anginei microvasculare și ANOCA, iar inhibitorii acesteia au dovedit eficiența sa în tratamentul DMC la pacienții cu insuficiență cardiacă [25].

Factorul structural se impune în schema patogenetică a DMC predilect prin fenomenul de remodelare a peretelui arteriolelor, elementul cheie fiind hipertrofia mediei musculare asociată cu sinteza exagerată de collagen [26]. Disfuncția endotelială este factorul trigger, iar perturbarea hemostazei contribuie la riscul formării microtrombilor plachetari în special în arteriolele precapilare. Totodată, excesul de TxA2 eliberat de endoteliocitele alterate și trombocite induce acțiunea constrictoare asupra arteriolelor.

Particularitățile remodelării diferitor segmente ale microcirculației coronariene pot fi evidențiate prin aplicarea metodelor instrumentale neinvazive, cum ar fi RMN, tomografia cu emisie de pozitron, tomografia computerizată.

Algoritmul de evidențiere a statusului coronarian non-obstructiv care în mod frecvent este acompaniat de DMC cuprinde mai multe etape consecutive (fig. 4).

Etapa 1 consemnează determinarea prezenței și severitatea stenozei arterei coronariene epicardice. Stenoza cuprinsă între 75-100% reprezintă un status coronarian iminent dezvoltării NSTEMI și STEMI și solicită efectiv aplicarea angioplastiei.

Etapa 2 are menirea să demarcheze prezența DMC în baza valorii indicilor obținuți în cadrul probelor coronariene invazive: rezerva funcțională fracționată (FFR), rezerva funcțională coronariană (RFC, similară RFCIE), indicele rezistenței microcirculatorii și al rezistenței microcirculatorii de hiperemie (în figură IMR și, respectiv, HMR). Valorile $FFR < 0,8$ (80%), $RFC < 2$ și $IMR < 2,5$ mm Hg/sm/sec indică un status coronarian microcirculator compromis.

În etapa a 3-ea se aplică proba de evaluare a reactivității coronariene dependente de endoteliu cu Ach în vederea aprecierii mecanismului microvasospastic al anginei prin identificarea declinului vitezei volumetrice a fluxului coronarian și a valorii $RFCDE < 0$. Important de menționat că angina microvasospastică poate fi decelată și în prezența unei valori a $FFR > 0,8$ (80%). În acest aspect viziunea conceptuală asupra valorii diagnostice a FFR privind statusul coronarian este în

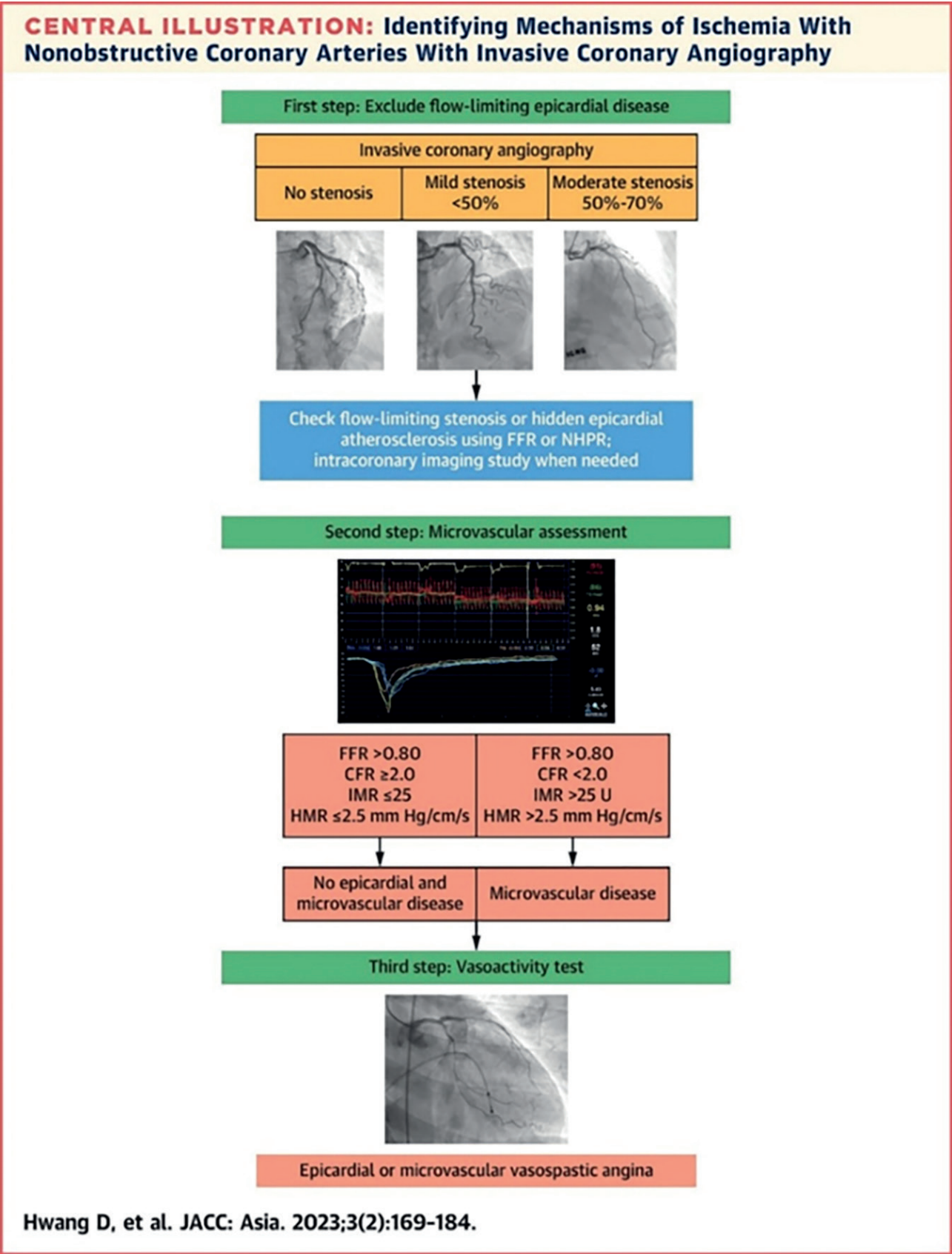


Figura 4. Algoritmul evaluării statusului coronarian non-obstructiv [1]

mod justificat restrânsă. Studiile care au introdus și validat utilizarea FFR în practica clinică actuală au fost publicate înainte de a dobândi cunoștințe mai aprofundate despre DMC și impactul pe care aceasta îl poate avea aceasta asupra măsurătorilor FFR. În plus, descoperirile recente subliniază limitele FFR pentru a ghida revascularizarea în ceea ce privește rezultatul clinic în afecțiuni coronariene asociate cu DMC, cum ar fi sindromul coronarian acut sau boala coronariană multivasculară (21). Trebuie depuse noi eforturi de cercetare pentru a investiga fiabilitatea FFR sau pentru a re poziționa utilizarea sa în ghidarea revascularizării coronariene în contextul DMC, pentru a defini valoarea clinică a FFR în acest context particular.

Statusul coronarian compromis poate avea un contur cu mai multe fațete distincte, care evident îngreunează estimarea veritabilă a insuficienței cardiace. În acest context este de menționat relatarea recentă lui de T.Watanabe și colab. (2025) în care se accentuează hazardul prezenței concomitente a spasmului arterei coronariene epicardice LAD (stânga anterioară descendentă) și spasmul în bazinul microcirculator care derivă din artera epicardică dreaptă [28]. Astfel, este importantă evaluarea multivasculară în cadrul testelor coronariene invazive funcționale pentru a determina statusul coronarian non-obstructiv propice aprecierii veritabile a prognosticului și corectării adecvate a terapiei anti-ischemice [29].

Deși evoluția diferitor „endtypes” ale DMC are la bază entități fiziopatologice comune iminente acțiunii factorilor de risc cardiovascular clasici (diabetul zaharat, dislipidemia, obezitatea, sindromul metabolic, hiperhomocisteinemia, tabagismul, vârsta, genderul, etc) există mecanisme patogenetice subtile distincte privind dezvoltarea DMC în MINOCA, STEMI și NSTEMI, INOCA și ANOCA, insuficiența cardiacă diastolică.

♦ În MINOCA cauza cardinală a dereglării microcirculației coronariene este tromboembolia bazinului microcirculator determinată de ruptura plăcii aterogene destabilizate pe fundalul impactului inflamației și stresului oxidativ [31,32]. Reactivitatea coronariană dependentă sau independentă de endoteliu poate fi în acest caz prezervată, dar prăbușirea fluxului coronarian este rapidă și cauzată de formarea microtrombilor plachetari cu precădere în arteriolele precapiale ($d=100-10\text{ }\mu\text{m}$), rezultând evident în dezvoltarea infarctului miocardic acut subendocardic cu elevarea troponinelor și manifestările ECG. În spectrul prevalenței infarctului miocardic acut rata MINOCA atinge, conform datelor lui A.Foa și colab. (2023), cote de până la 11% prioritar în rândul

persoanelor tinere [33]. Privind cazurile pacienților cu sindrom coronarian acut rata MINOCA e decelată în limitele 5-25% (34). Tomografia cu coerență optică este vehiculată drept o metodă instrumentală eficientă în estimarea rupturii plăcii aterogene la pacienții cu MINOCA, iar RMN se anunță drept o metodă precisă de diferențiere versus miocardita sau sindromul Tokatsubo care mimează MINOCA [35]. Sunt opinii care coroborează de asemenea și rolul microspasmului coronarian durabil în declanșarea MINOCA.

Predictorii MINOCA și, respectiv ai DMC sunt legați de destabilizarea plăcii aterogene, ruptura acesteia și declanșarea tromboemboliei pe fundalul periclitării concludente a hemostazei. De menționat în acest context valoarea predictivă a fosfatazei alcaline A2 (markerul inflamației peretelui vascular derivat de macrofage), microveziculelor endoteliale și a endocanului (epave endoteliale și, respectiv, glicoproteine eliberate din membrana endoteliocitului), factorului von Willebrand, markerul hemostazei primare eliberat de endoteliocitele activate și plachete [36].

♦ Prezența dereglării microcirculației coronariene în STEMI este stabilită în medie la jumătate din pacienți. Riscul efectelor cardiovasculare majore la distanță este semnificativ mai mare când STEMI este asociat cu DMC [10]. În majoritatea cazurilor evoluția ei are loc în perioada pre-procedurală, iar în ceea ce privește geneza post-procedurală (deci după angioplastie) rolul tromboemboliei și activarea răspunsului inflamator se consideră decisiv [37]. În peste 50% din cazurile declanșate după angioplastie este stabilită DMC obstructivă. Evoluția DMC până la revascularizarea pacienților cu STEMI sau NSTEMI este determinată de progresarea procesului de ateroscleroză în contiguitate cu stenoza arterei epicardice. Aceasta din urmă conduce la micșorarea stresului oxidativ, care în bazinul microcirculator se impune prin micșorarea expresiei NOSe și a sintezei de NO. Este dovedit faptul că odată cu micșorarea intensității stresului hemodinamic (ie, presiunii pulsatile) expresia și activitatea NOSe se reduce, fenomen reversibil [38,39]. Întrucât, stenoza arterei epicardice culprit continuă, nivelul NOSe atinge un nivel critic. Carența de NO, ca marker al disfuncției endoteliale, augmentează efectul coronaroconstrictor, mitogen, pro-apoptotic, pro-inflamator și proliferativ al ET-1, Ang II și norepinefrinei, rezultând în episoade de microvasospasm coronarian, urmate de remodelarea arteriolelor coronariene. Disfuncția endotelială evident va conduce la micșorarea rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu, care poate fi estimată în testul invaziv cu Ach. Totodată, hipertrofia mediei musculare la

nivelul arteriolelor precapilare va compromite şi reactivitatea coronariană independentă de endoteliu, manifestându-se prin deprecierea valorii RFCIE în testul invaziv cu adenozină. DMC pre-procedurală este notabil accentuată în perioada de reperfuzie a miocardului, mecanismele principale fiind inflamaţia, stresul oxidativ şi perturbarea hemostazei.

După revascularizarea pacienţilor cu NSTEMI apariţia şi/sau agravarea evoluţiei DMC poate avea loc atât în bazinul arterei culprit, cât şi al arterei fără obstrucţie (neabordată), severitatea şi impactul asupra evoluţiei post-infarct fiind la nivel superior pentru ultima, fapt ce demonstrează şi prezenţa altor mecanisme patogenetice vs obstrucţia prin tromboembolie [40,41].

Predictori veritabili ai DMC în STEMI şi NSTEMI nu sunt dovediţi la ora actuală, dar sub calota de propensiune a predicţiei se anunţă plauzibili markerii inflamaţiei, aterogenităţii şi remodelării cardiovasculare, cum ar fi Lp(a), PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) şi GDF-15, factorul de diferenţiere a creşterii [42,43].

♦ DMC în ANOCA şi INOCA se consideră a fi o repercusiune a procesului de ateroscleroză şi a disfuncţiei endoteliale inerente, fapt ce rezultă în reducerea rezervei funcţionale coronariene dependente de endoteliu <50% sau 1,5. Dacă testul invaziv cu Ach este negativ, atunci riscul microspasmului coronarian şi al ANOCA este iminent. Afectarea coronarodilatării mediate de hiperpolarizarea mediei musculare este afectată mai tardiv manifestată prin deprecierea rezervei funcţionale coronariene independentă de endoteliu <2,5.

Prezenţa diabetului zaharat, obezităţii şi hiperhomocisteinемiei accelerează notabil evoluţia DMC, mecanismul cheie fiind exacerbarea leziunii şi disfuncţiei endoteliale.

Hipertensiunea arterială dincolo de impactul concludent asupra dezvoltării aterosclerozei se impune detrimental asupra DMC şi prin mecanismul hipertensiunii coronariene, care epuizează pe fundalul creşterii stresului hemodinamic expresia NOSe, conducând respectiv la declinul NO.

Impactul carenţei de NO în ANOCA şi INOCA este potenţat prin excesul de ET-1, care creşte valoarea indicelui de rezistenţă microcirculatorie în arteriolele cu calibrul 100-40 mkm şi diminuează efectul adenozei, iar abordarea utilizării antagoniştilor receptorilor ET-1 (în primul rând ETA) pacienţilor cu astfel de afecţiuni coronariene non-obstructive se subscie deja în lista recomandărilor existente [44].

♦ Relaţia dintre DMC şi insuficienţa cardiacă cu fracţie preservată, ICFEP (paradigma IC diastolice) este ambiguă: DMC este consecinţa ICFEP şi,

totodată, poate fi un factor trigger (45). Prezenţa DMC la pacienţii cu ICFEP creşte riscul evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanţă de până la 5 ori [46].

Conceptul fiziopatologic coroborează 2 mecanisme mai importante: intrinsec şi extrinsec. Mecanismul intrinsec este legat de afectarea diastolei pe fundalul hipertrofiei (în primul rând concentrice) şi fibrozei reactive marcante care periclitează funcţia vasomotorie a coronarelor, iar gradul de limitare a relaxării avansează de la nivelul pre-arteriolelor la nivelul arteriolelor pre-capilare. Creşterea valorii indicelui rezistenţei microcirculatorii este markerul incipient şi mecanismul lider al DMC.

Mecanismul extrinsec derivă din interfaţa patogenetică a ICFEP, care cuprinde activarea neuroendocrină, stresul oxidativ şi inflamaţia sistemică, ultima fiind decisivă în afectarea endoteliului vascular, iar prima în declanşarea remodelării microcirculaţiei coronariene [47,48].

Astfel, markerii inflamaţiei (eg, IL-1b, IL-6, TNF-a, hsCRP), disfuncţiei endoteliale (eg, NO) şi activării neuroendocrine (eg, ET-1, Ang II, Ang 1-7, neprilizina) sunt concepuţi ca markeri cu valoare predictivă prezumtivă privind evoluţia DMC la pacienţii cu ICFEP.

Dificultatea tehnico-metodologică, costul şi ofensivitatea crescută a testelor instrumentale neinvazive şi invazive angrenate în diagnosticul DMC solicită cercetări clinice menite să identifice markeri cu valoare predictivă notabilă asupra dereglării microcirculaţiei coronariene.

Concluzii.

1. Dereglarea microcirculaţiei coronariene asociază majoritatea afecţiunilor cardiovasculare: STEMI şi NSTEMI, boala coronariană cronică non-obstructivă cu paradigmele MINOCA, ANOCA şi INOCA, insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejeecţie preservată, care agravează evoluţia clinică a acestora şi riscul MACE la distanţă, justificând importanţa evidenţierii reperelor fiziopatologice propice identificării predictorilor şi ţintelor terapeutice ale DMC.

2. Mecanismele patogenetice comune ale DMC sunt leziunea şi disfuncţia endotelială pe fundalul aterosclerozei şi impactului inflamator, afectarea reactivităţii dependente şi independente de endoteliu al arteriolelor coronariene (500-10 mkm) la acţiunea acetilcolinei şi, respectiv, adenozei, periclitarea hemostazei, precum şi remodelarea acestora manifestată cu precădere prin hipertrofia mediei musculare.

3. Distincţiile fiziopatologice principale ale DMC sunt:

- Evoluția periprocedurală a DMC în STEMI și NSTEMI, paternul post-procedural de bază fiind DMC obstructivă în bazinul microcirculator al arterei epicardice culprit și vasospastic în bazinul mic rocirculator al arterei epicardice neabordate.

- În MINOCA evoluția DMC este declanșată în majoritatea cazurilor de ruptura plăcii aterogene și tromboembolie, având, astfel, paternul obstructiv sau microtormbotic.

- Reducerea și creșterea intensității stresului hemodinamic la nivelul arterelor epicardice, entități iminente obstrucției >50% și, respectiv, hipertensiunii coronariene în hipertensiunea arterială conduc prin mecanisme diferite la carența de NO: reducerea reversibilă a expresiei NOSe și corespunzător creșterea acesteia, care peste o perioadă de timp va determina epuizarea sistemului endotelial.

Bibliografie.

1. Hwang D, Park SH, Koo BK. *Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Concept, Assessment, and Management Open Access*. JACC: Asia Archives. 2023; 3(2):169–184.
2. Zhu, H., Wang, H., Zhu, X. et al. *The Importance of Integrated Regulation Mechanism of Coronary Microvascular Function for Maintaining the Stability of Coronary Microcirculation: An Easily Overlooked Perspective*. Adv Ther. 2023;40:76–10. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02343-7>.
3. Carrington J, Goings D, Raphael C. *Phenotypic characterization of coronary microvascular dysfunction using intracoronary provocation agents*. JACC Archives. 2024;83(13):858
4. Buda KG, Mallick S, Kohl LP. *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: Current management strategies*. Cleve Clin J. Med. 2024;2;91(12):743-753. doi: 10.3949/ccjm.91a.19127.
5. Smilowitz NR, Prasad M, Wodmer RJ. *Comprehensive Management of ANOCA, Part 2—Program Development, Treatment, and Research Initiatives: JACC State-of-the-Art Review*. Cardiology, 2023;82(12):1264-1279.
6. Reynolds H, Diaz A, Cyr D et al. *Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial*. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023;16(1):63-74. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>.
7. Mehta P, Quesada O, Al-Badri A et al. *Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease*. International Journal of Cardiology. 2022; 348:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013>.
8. A. Garcia-Osuna, J. Sans-Rosello, A. Ferrero-Gregori, A. Alquezar -Arbe, A. Sionis, J. Ordóñez-Llanos. *Risk assessment after ST-segment elevation myocardial infarction: can biomarkers improve the performance of clinical variables?* J. Clin. Med., 2022;11 (5):1266. 10.3390/jcm11051266.
9. Du, X., Liu, J., Zhou, J. et al. *Soluble suppression of tumorigenicity 2 associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24:691. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04364-2>.
10. Scarcini R, Kotronias R, Della Mora F et al. *Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance to Define the Risk of Early Discharge in STEMI*. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2024;17(3):e013556. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.01355>.
11. Dimitriadis, K., Theofilis, P., Koutsopoulos, G. et al. *The role of coronary microcirculation in heart failure with preserved ejection fraction: An unceasing odyssey*. Heart Fail Rev. 2025;30: 75–88. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10445-3>.
12. Velollari O, Rommel KPh, Kresola KP et al. *Focusing on microvascular function in heart failure with preserved ejection fraction*. Heart Fail Rev. 2025;30(3):493-503 <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10479-7>.
13. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M et al. *Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF*. Circ Heart Fail. 2024;17(1):e010805. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010805.
14. Merdler I, Sadeghpour A, Asch F, Case B et al. *Global Longitudinal Strain in Patients with Coronary Microvascular Dysfunction*. https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.411314
15. Dou H., Feher A., Davila A.C., Romero M.J., Patel V.S., Kamath V.M. et al. *Role of Adipose tissue endothelial ADAM17 in age-related coronary microvascular dysfunction*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017;37(6):1180–1193. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309430.
16. Roy R, Wang H, Huang S et al. *Association of Preeclampsia with Long-Term Coronary Microvascular Dysfunction Utilizing Cardiac Stress Magnetic Resonance Imaging*. https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.414330.
17. Dankar R, Wehbi J, Atasi M et al. *Coronary microvascular dysfunction, arrhythmias, and sudden cardiac death: A literature review*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024;41:100389, <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100389>.
18. Ford T, Ong P, Sechtem U et al. *Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When*. JACC: Cardiovascular Interventions. 2020;13(16):1847–1864, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>.
19. Zhu, H., Wang, H., Zhu, X. et al. *The Importance of Integrated Regulation Mechanism of Coronary Microvascular Function for Maintaining the Stability of Coronary Microcirculation: An Easily Overlooked*

- Perspective. Adv Ther.* 2020;40:76–101. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02343-7>.
20. Galante D, Viceré A, Marrone A et al. *Fractional flow reserve (FFR) and index of microcirculatory resistance (IMR) relationship in patients with chronic or stabilized acute coronary syndromes.* International Journal of Cardiology. 2025;422:132978. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.132978>.
 21. Bentea G, Awada A, Berdaoui B. *Should We Revisit the Clinical Value of Fractional Flow Reserve in the Era of Coronary Microvascular Dysfunction?* Biomedicines. 2025;13(5): 1086. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051086>.
 22. Ford T. J., Corcoran D., Padmanabhan S., et al. *Genetic Dysregulation of Endothelin-1 is Implicated in Coronary Microvascular Dysfunction.* European Heart Journal. 2020, 41: 3239–3252.
 23. Wayne N, Singamneni V, Vnekatesh R et al. *Genetic Insights Into Coronary Microvascular Disease Microcirculation.* 2025;4;32(1):e12896. doi: 10.1111/micc.12896.
 24. Gurgogline F, Benatti G, Denergi A et al. *Coronary microvascular dysfunction: insight on prognosis and future perspectives.* Rev Cardiovasc Med. 2025;26(1):25757. <https://doi.org/10.31083/RCM25757>.
 25. La Vecchia G, Fumarulo I, Caffè A et al. *Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Heart Failure Pathology: Pathophysiology, Clinical Features and Therapeutic Implications.* Int J Mol Sci. 2024;25(14):7628. DOI: 10.3390/ijms25147628.
 26. Galante D, La Vecchia G, Leone A, Vrea F. *Coronary microvascular dysfunction in angina and non-obstructive coronary arteries: Pathophysiology, diagnosis, novel markers and therapy.* Pol Heart J. 2025;83(3):269-276/ DOI: 10.33963/v.phj.105217.
 27. Boerhout CB, Waard GdW, Lee JMetal *Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILLAS registry.* EuroIntervention. 2022;18:719–728.
 28. Watanabe T, Kanaji Y, Usui E et al. *Epicardial Coronary Spasm in Left-Anterior-Descending-Artery and Coronary Microvascular Spasm in Right-Coronary-Artery.* JACC: Case Reports. 2025;30(9):103304. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103304>.
 29. Rehan R, Wong CCY, Weaver J et al. *Multivessel coronary function testing increases diagnostic yield in patients with angina and nonobstructive coronary arteries.* JACC Cardiovasc Interv. 2024;17 (9):1091-1102. 10.1016/j.jcin.2024.03.007.
 30. Del Buono M, Montone R, Camilli M et al. *Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review FREE ACCESS.* JACC. 2021;78 (13): 1352–1371.
 31. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. *Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction.* Circ J. 2022, 86(9): 1319–1328. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0848.
 32. Milzi A, Dettori R, Lubberich R et al. *Coronary microvascular dysfunction is a hallmark of all subtypes of MINOCA.* Clin Res Cardiol. 2024;13(12):1622-1628. doi: 10.1007/s00392-023-02294-1.
 33. Foa A, Canton K, Bodega F et al. *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: from pathophysiology to therapeutic strategies.* J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023;(2):e134-e146. doi: 10.2459/JCM.0000000000001439.
 34. Sucato V, testa G, Puglisi S et al. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management.* J Cardiol. 2021;77(5):444-451. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.001.
 35. Takahashi J, Onuma S, Hao K et al. *Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.* J Cardiol. 2024;83(1):17-24. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.07.014.
 36. Khattab E, Karelis D, Pallas T et al. *MINOCA: A Pathophysiological Approach of Diagnosis and Treatment—A Narrative Review.* Biomedicines. 2024;12(11): 2457; <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112457>.
 37. Konijnenberg L, Damman P, Duncker D et al. *Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction.* Cardiovasc Res. 2019; 9;116(4):787–805. doi: 10.1093/cvr/cvz301.
 38. Stone P, Machara A, Coskun A et al. *Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study.* JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(3):462-471. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.031>.
 39. Siasos G, Sara J, Zaromytidou M et al. *Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis.* Cardiology. 2018;71(19):2092-2102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.073>.
 40. Flores C, Díez-Delhoyo F, Sanz-Ruiz R et al. *Microvascular dysfunction of the non-culprit circulation predicts poor prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* Int J Cardiol Heart Vasc, 2022;15:39:100997. 10.1016/j.ijcha.2022.100997.
 41. Paiva L, Gutiérrez E, Ferreira M, Gonçalves L. *Micro-circulation Function in Non-ST-elevation Myocardial Infarction after the Index Event and at Follow-Up.* <https://doi.org/10.1016/j.ejco.2025.04.005>.
 42. Brown B, Watson D, Boatwright W et al. *Elevated Levels of Lp(a) are Associated with Circulating Levels of PCSK9 and Coronary Atherosclerosis as Detected by Cardiac Computed Tomography Angiography.* In: Pathophysiology of atherosclerosis. 2024;18(4):E577-E578.
 43. Tian R, Wang Z, Zhang S et al. *Growth differentiation factor-15 as a biomarker of coronary microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction.* Heliyon. 2024; 10(15):e35476. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35476>.

44. Ashkrabhu N, Quesada O, Roca Y. *INOCA/ANOCA: mechanisms and novel treatment*. Am Heart J Plus. 2023;12;30:100302. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100302.
45. Al-Khayatt B, Perera D, Rahman H. *The role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction*. In: American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024;41:100387. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100387>.
46. Taqueti V, Solomon S, Shah A et al. *Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J. 2018; 39:10. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
47. Paulus WJ, Zile MR. *From systemic inflammation to myocardial fibrosis*. Circulation Research. 2021;128:1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
48. Dryer K, Gajjar M, Narang N et al. *Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2018;314:H1033-H1042. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00680.2017>.

CZU: 616.12-008.318-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.09>

INHIBITORII COTRANSPORTORULUI SODIU-GLUCOZĂ 2 ȘI ARITMIILE CARDIACE

Lilia DAVID, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat.

Inhibitorul cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), dezvoltat inițial ca un nou medicament hipoglicemiant, a demonstrat în trialurile clinice de siguranță cardiovasculară un spectru surprinzător de efecte cardiovasculare favorabile. Analizele post-hoc ale seturilor de date din aceste studii prospective au indicat o asociere semnificativă statistic a SGLT2i cu incidența și povara aritmiilor cardiace. În prezent, există puține studii prospective care au avut ca obiectiv evaluarea efectelor antiaritmice ale SGLT2i. Datele din cercetările clinice și fundamentale sugerează că SGLT2i își pot exercita efectele antiaritmice prin descărcarea hemodiamică a ventriculului stâng și îmbunătățirea funcției cardiace, prevenirea remodelării adverse a cordului, modularea canalelor ionice în miocard, influențând astfel potențialul de acțiune; cu toate acestea, mecanismul exact necesită investigații suplimentare.

Cuvinte cheie: Inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză 2, aritmii cardiace.

Abstract. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiac arrhythmias.

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i), initially developed as a new glucose-lowering drug, has shown in large cardiovascular outcome trials a spectrum of favorable cardiovascular effects. Post-hoc analyses of datasets from these prospective trials have indicated a statistically significant association of SGLT2is with arrhythmia incidence and burden. There are currently few prospective studies aimed to evaluate the anti-arrhythmic effects of SGLT2is. Data from clinical and fundamental researches suggests that SGLT2is may exert their anti-arrhythmic effects by reducing cardiac load and improving cardiac function, preventing myocardial remodeling, modulating cardiac ion channels, thereby impacting cardiac action potentials; however, the exact mechanism need further investigation.

Key words: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiac arrhythmias.

Резюме. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и сердечные аритмии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2), разработанные изначально как новый препарат для снижения уровня глюкозы, продемонстрировали в крупных исследованиях спектр благоприятных сердечно-сосудистых эффектов, снижение риска сердечно-сосудистых событий. Ретроспективный анализ данных этих проспективных исследований указал на статистически значимую связь иНГКТ-2 с частотой нарушений сердечного ритма. В литературе опубликованы результаты единичных проспективных исследований, которые изучали антиаритмические эффекты иНГКТ-2. Данные клинических и фундаментальных исследований предполагают, что антиаритмические эффекты иНГКТ-2 основаны на снижении гемодинамической нагрузки и улучшении функции сердца, предотвращении ремоделирования миокарда, модуляции сердечных ионных каналов; однако точный механизм требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, аритмии.

Ghidul emis de FDA în anul 2008 a impus evaluare riguroasă a siguranței cardiovasculare a remediilor antidiabetice non-insulinice înainte ca acestea să fie aprobate în practica clinică. Între timp au fost realizate numeroase studii asupra efectelor cardiovasculare a agenților antiglicemici nou elaborați, dar majoritatea nu au dovedit beneficii cardiovasculare. În mod surprinzător, inhibitorul cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), dezvoltat inițial ca un nou medicament pentru gestionarea hiperglicemiei la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DZ T2), a demonstrat un spectru de efecte cardiovasculare favorabile.

Studiul EMPA-REG OUTCOME, un studiu clinic cu termen lung, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, a dat startul aplicării cardiovasculare a inhibitorilor SGLT2. Acest studiu a arătat că tratamentul cu SGLT2i (empagliflozină) la pacienții diabetici cu risc cardiovascular înalt a redus semnificativ incidența evenimentelor cardiovasculare majore și a mortalității de toate cauzele, în comparație cu placebo, la o urmărire de 3,1 ani. Analiza rezultatelor a pus în evidență potențial cardiovascular incitant și siguranța SGLT2i, iar riscul de evenimente adverse grave, inclusiv cetoza diabetică, nu a fost semnificativ crescut în comparație cu placebo [1].

Ulterior, un șir numeros de studii clinice și meta-analize au adus dovezi convingătoare cu privire la impactul benefic al SGLT2i asupra evenimentelor cardiovasculare și a deceselor, în special, în insuficiența cardiacă (IC) [2, 3]. Rezultatele acestor studii au argumentat recomandarea inhibitorilor SGLT2 pentru tratamentul pacienților cu IC cu fracție de ejeție a ventriculului sting (FEVS) redusă stipulate de ghidul Societății Europene de Cardiologie (SEC) din 2021 [4]. Meta-analiză realizată de Vaduganathan M cu colegii care a inclus datele din 5 trialuri randomizate controlate a susținut rolul SGLT2i ca terapie de bază pentru IC, care a redus riscul de deces cardiovascular și de spitalizări pentru pacienții cu IC, indiferent de fracția de ejeție a ventriculului sting [2]. În baza acestor date ghidul AHA/ACC/HFSA din 2022 a extins aplicarea SGLT2i pentru toate clasele de IC ca medicament recomandat de primă linie [5]. Ghidul SEC din 2023, de asemenea, a actualizat indicațiile pentru SGLT2i care au obținut clasa de recomandări I A pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică indiferent de FEVS [6]. Mai multe date promițătoare au apărut recent în literatură cu privire la efectele antiaritmice ale SGLT2i deși majoritatea acestora provin din studii retrospective și analize de subgrupuri. Totodată, studiile clinice și experimentale realizate au arătat că inhibitorii SGLT2 s-au asociat cu îmbunătățirea metabolismului energetic al miocardului [7], suprimarea inflamației [8], reducerea stresului oxidativ [9], prevenirea remodelării cardiace adverse [10], mecanisme, care se pot implica, de asemenea, în aritmogeneză și evoluția aritmiilor cardiace, ceea ce sugerează potențialul SGLT2i de a reduce riscul de aritmii.

Trialurile clinice care au evaluat evenimentele cardiovasculare în cadrul tratamentului cu SGLT2i nu au avut ca și prim obiectiv analiza evenimentelor aritmice. În mod surprinzător, analizele post-hoc ale acestor studii au pus în evidență potențiale efecte antiaritmice la reprezentanții clasei SGLT2i.

SGLT2i și tahiaritmiile atriale – evidențe din studii clinice

Mai multe meta-analize care au utilizat datele studiilor cu SGLT2i au indicat o asociere statistică între utilizarea SGLT2i și o reducere a tahiaritmiilor atriale. Trebuie menționat, totuși, că aceste date sunt derivate din analize post-hoc, mai degrabă decât din studii prospective care au avut ca rezultat primar povara fibrilației atriale (FiA) [11-20], deși și acestea au evidențiat o reducere a încărcăturii aritmice (FiA sau rezultatului compozit FiA/flutter atrial (FLA)) pe fondalul administrării SGLT2i.

Zelniker cu colab. [11] a analizat datele din trialul DECLARE-TIMI 58 prin prisma efectului dapagliflozinei asupra primului episod și numărului total de evenimente FiA/FLA la pacienții cu diabet zaharat cu și fără istoric de FiA/FLA. Dapagliflozina a redus riscul de evenimente FiA/FLA cu 19% ($P=0,009$). Diminuarea evenimentelor aritmice a fost consistentă, indiferent de prezența sau lipsa unui istoric de FiA/FLA la includere în studiu. În mod similar, prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice, a multiplilor factori de risc sau antecedentelor de IC nu au modificat efectul de reducere a evenimentelor FiA/FLA cu dapagliflozină. Mai mult, rezultatul nu a fost influențat de sex, istoric de accident vascular cerebral ischemic, hemoglobina glicată A1c, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sau rata de filtrare glomerulară estimată. Dapagliflozina a redus, de asemenea, numărul total (primul și recurențele) de episoade FiA/FLA ($P=0,005$). Autorii au concluzionat, că dapagliflozina a scăzut incidența episoadelor raportate de evenimente adverse aritmice FiA/FLA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și risc crescut și au remarcat că acest efect a fost consistent indiferent de antecedentele pacientului de FiA, boală cardiovasculară aterosclerotică sau IC.

Un număr destul de mare de studii cu dapagliflozină au stabilit efectul semnificativ din punct de vedere statistic de reducere a tahiaritmiilor supraventriculare [13-15,16,17, 19]. Acest lucru este probabil determinat de dimensiunile mai mari ale eșantionului și a numărului de evenimente aritmice raportate în trialurile cu dapagliflozină.

În analiza lui Zheng și colab. [16], canagliflozina s-a poziționat pe locul doi în ceea ce privește interrelația cu tahiaritmia, totodată interacțiunea a fost la limita semnificației statistice. Ong și colab. a stabilit o asociere semnificativă dintre dapagliflozină și evoluția fibrilației atriale numai la pacienții care au avut DZ T2 și boală renală cronică și, care au fost urmăritți pentru o perioadă de peste un an [15]. În același timp, Sfairopoulos D. cu colab. a demonstrat o asociere statistic semnificativă a empagliflozinei cu aritmiile supraventriculare ceea ce sugerează că efectul nu se datorează exclusiv disparității dimensiunii eșantionului, dat fiind meta-analiza lor a inclus mai mulți pacienți din grupul cu dapagliflozină [19]. Într-un studiu populațional din Taiwan, Chen și colab. au investigat legătura dintre SGLT2i și aritmiile cardiace debutate primar, iar analiza lor a relevat un efect validat statistic de reducere a evenimentelor de FiA, aritmii supraventriculare și ventriculare și un beneficiu important asupra mortalității de orice

cauză. [18] Grupul lui Li W [14] a comparat efectele anti-aritmice ale inhibitorilor SGLT2i și agoniștilor GLP-1 și a stabilit o relație statistic importată pentru dapagliflozină și o interacțiune sub limita semnificației statistice pentru dulaglutidă. Cu toate acestea, la compararea holistică a tuturor SGLT2i și agoniștilor GLP-1, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă între cele două grupuri. Totodată, Bonora cu colab. [20] au analizat efectele adverse raportate din baza de date ale FDA și au relatat o reducere clară a evenimentelor adverse legate de FiA înregistrate pe fondalul tratamentului cu SGLT2i în comparație cu alte medicamente antidiabetice.

O meta-analiză, care a inclus 22 de studii randomizate și un număr total de 52115 pacienți cu diabet zaharat, boală renală cronică și IC, a demonstrat că tratamentul cu SGLT2i s-a asociat cu un risc mai scăzut de FiA, FiA/FIA și tahicardiei ventriculare (TV) [12].

Una din cele mai mari meta-analize publicată de Liao cu colegii în 2024, care a investigat relația dintre SGLT2i cu evenimentele aritmice și a inclus 33 de studii placebo-controlate randomizate, a constatat că tratamentul cu SGLT2i este asociat cu riscuri semnificativ mai scăzute de dezvoltare a FiA și evenimentului compozit FiA/FIA (un risc mai mic cu 12% pentru FiA și cu 14% pentru evenimentul compozit de FiA/FLA), acest efect fiind, în special, mai exprimat la pacienții cu IC cu fracția de ejeție redusă, la bărbați, în tratamentul cu dapagliflozină și la o durată de urmărire mai lungă (> 1 an) [21].

În studiul prospectiv (singurul studiu care a avut ca rezultat primar apariția FiA) realizat de Kishima cu colegii [22], care au urmărit recurența FiA până la 1 an după ablația cu cateter în 2 grupuri de pacienți (tratați cu tofogliflozină vs. anagliptină) a fost observată o reducere semnificativă a recurenței FiA la pacienții care au administrat tofogliflozină, indiferent de nivelurile glicemiei înregistrate. Nu există dovezi care ar sugera că beneficiul anti-aritmic al SGLT2i depinde de severitatea diabetului zaharat, cu atât mai mult că beneficiul urmărit nu a înregistrat nici o legătură cu nivelul glucozei în sânge. În mod similar, Abu-Qaoud și colab. a efectuat un studiu retrospectiv, care a inclus un total de 4450 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au suportat ablație cu cateter pentru fibrilație atrială [23]. Utilizând modelul statistic de potrivire a scorului de tendință autorii au arătat că utilizarea inhibitorului SGLT-2 a fost asociată cu un risc mai scăzut de cardioversie, utilizarea de noi agenți anti-aritmici și necesitatea de ablație repetată.

Luo cu colegii a raportat datele unui studiu retrospectiv care a evaluat efectele dapagliflozinei

asupra rezultatelor ablației cu cateter cu radiofrecvență la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și fibrilație atrială [24]. Comparând un grup care a primit dapagliflozină ($n = 79$) cu un grup care nu a primit dapagliflozină ($n = 247$), ei au relatat că, după o urmărire de $15,5 \pm 8,9$ luni, rata de recurență a aritmiei atriale a fost redusă aproape la jumătate (27,8% în grupul cu dapagliflozină față de 44,9% în grupul control, $p = 0,007$). Asocierea dintre dapagliflozină și riscul mai scăzut de recurență a aritmiei atriale a rămas independentă și la aplicarea modelului multivariabil de regresie Cox. Rezultatele stabilite de autori susțin concluziile a două studii menționate mai sus.

SGLT2i și tahiaritmiile ventriculare – evidențe din studii clinice

În timp ce mai multe studii au găsit o asociere semnificativă între SGLT2i și aritmiile atriale, datele care vizează relația cu tahiaritmiile ventriculare sunt mai sărace. În lumina dovezilor cu privire la impactul inhibitorilor SGLT2 asupra remodelării ventriculare ar putea fi presupus un potențial efect al acestora de reducere a evenimentelor aritmice ventriculare; totodată, datele literaturii la acest subiect par a fi inconsecvente. Meta-analiza realizată de Li HL cu colegii care a cercetat asocierea dintre tratamentul cu SGLT2i și evenimentele aritmice, atât atriale, cât și ventriculare pe o populație de pacienți cu diabet zaharat cu și fără boală renală cronică sau IC, a stabilit o reducere cu 27% a riscului de tahicardie ventriculară în grupul care a administrat SGLT2i comparativ cu placebo [12].

Cercetarea realizată de Curtain și colab. pe marginea datelor din studiul DAPA-HF, a arătat că adăugarea de dapagliflozină la medicamentele convenționale pentru tratamentul IC a dus la o scădere cu 1,5% a evenimentului combinat compus din aritmii ventriculare, stop cardiac resuscitat sau moarte subită în comparație cu tratamentul IC fără dapagliflozină (grupul placebo) [25]. Acest efect a fost chiar mai pronunțat la pacienții cu niveluri de NTpro-BNP sub mediană, ceea ce sugerează potențiale beneficii sporite în stadiile incipiente ale IC FER. Fernandes cu colab. au relatat rate scăzute de moarte subită la pacienții care administrau SGLT2i, totodată nu s-a observat nici o asociere cu rata aritmiilor ventriculare. Autorii au remarcat faptul unui număr mic de evenimente ventriculare aritmice raportate în populația de studiu, ceea ce a redus semnificativ puterea analizei. [17].

Rezultatele publicate de grupul lui Oates CP susțin efectul de reducere a morții subite cardiace pe fondalul tratamentului cu inhibitorii de SGLT2 [26]. Interesant este că atunci când pacienții au fost stratificați după fracția de ejeție a ventriculului stâng

(FEVS) < 40%, semnificația statistică a dispărut. Autorii opinează că acest lucru s-ar putea datora duratei scurte de urmărire. În plus, trebuie luat în considerare faptul, că foarte puțini pacienți din aceste studii au avut un dispozitiv cardiac electronic implantabil, ceea ce ar fi putut cauza o subraportare substanțială a evenimentelor aritmice.

Yin și colab. au raportat lipsa unei asocieri semnificative între fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară și SGLT2i, deși au identificat o relație statistic validată cu FiA [27]. Totodată, meta-analizele, care au inclus mulți inhibitori ai SGLT2 au pus în evidență efectul de clasă a acestor medicamente de reducere a incidenței aritmiilor ventriculare și a evenimentelor de moarte subită [12,17]. Meta-analiză recent publicată de Li HP a constatat că utilizarea inhibitorilor SGLT2 s-a asociat cu un risc mai scăzut atât de tahicardie ventriculară, cât și de fibrilație/flutter atrial [12]. În același timp, studiile incluse în analiza respectivă nu au fost concepute pentru a evalua aritmiile cardiace, iar tahicardia/fibrilația ventriculară nu a fost rezultatul primar al cercetării. Analiza dintr-o bază de date a dosarelor medicale electronice a sugerat că utilizarea inhibitorilor SGLT2 a atenuat apariția FiA, decesul de orice cauză și a redus riscul de eveniment aritmic ventricular-compozit: tahicardie/fibrilație ventriculară (TV/FV) și stop cardiac [28].

În iunie 2024, a fost publicat unul dintre primele studii randomizate de evaluare a efectului inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor ventriculare EMPA-ICD (*Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Treated with an Implantable Cardioverter-Defibrillator*) [29]. În acest studiu 150 de adulți cu diabet zaharat și IC, purtători de defibrilator implantabil au fost repartizați aleatoriu în 2 grupuri, cu empagliflozină sau cu placebo, iar rezultatul primar a fost evoluția aritmiilor ventriculare la un termen de 24 săptămâni de urmărire. Obiectivul primar s-a redus cu 1,7 evenimente în grupul tratat cu empagliflozin, în timp ce în grupul placebo numărul de evenimente a crescut cu 1,8 (coeficientul beta pentru diferența dintre grupuri, -1,07; IC 95% -1,29 până la -0,86; $P < 0,001$).

În septembrie 2024 Benedikt și colab. au publicat rezultatele studiului multicentric randomizat, dublu-orb, placebo controlat (trialul ERASe) cu ertugliflozin 5 mg versus placebo cu o durată de urmărire timp de 52 de săptămâni. [30]. Rezultatul primar a vizat tahicardie/fibrilație ventriculară susținută la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție mai mică de 50%. Un aspect unic al acestui studiu se referă la faptul că toți participanții

aveau un cardioverter-defibrilator implantabil și/sau un dispozitiv de resincronizare cardiacă, ceea ce face posibilă înregistrarea detaliată a aritmiilor dezvoltate de fiecare pacient în parte. Autorii au constatat că, printre cei 46 de participanți care au fost incluși în analiza finală, ertugliflozina a redus semnificativ incidența tahicardiei/fibrilației ventriculare susținute cu 84% și a tahicardiei ventriculare nesusținute cu 66%. Cu toate acestea, nu a fost stabilit efectul asupra morții subite cardiace, posibil din cauza dimensiunii mici a eșantionului și duratei insuficiente de urmărire. Studiul ERASe a fost oprit prematur din cauza actualizării ghidurilor clinice care clasifică inhibitorii SGLT2 ca o recomandare de clasă 1A pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă indiferent de valoarea FEVS, astfel fiind neetică atribuirea aleatorie a pacienților cu insuficiență cardiacă la tratament cu un inhibitor SGLT2 sau placebo pentru a evalua efectul asupra aritmiilor ventriculare. Cu toate acestea, rezultatele concordante dintre ERASe și EMPA-ICD sugerează că inhibitorii SGLT2 ar putea reduce frecvența aritmiilor ventriculare.

Aceste date clinice observaționale sugerează un potențial efect antiaritmice al SGLT2i, care este argumentat prin unele mecanisme de acțiune elucidate pentru aceste remedii. Există câteva concepte cu privire la mecanismele prin care SGLT2i au efect asupra aritmiilor cardiace;

În primul rând este menționată diureza osmotică pentru scăderea glicemiei, care la rândul său înlesnește reducerea sarcinii cardiace: atât efectul osmotic al glucozuriei, cât și natriureza contribuie la efectul diuretic al SGLT2i, determină reducerea volumului plasmatic, care descarcă hemodinamic ventriculul stâng, scade consumul de oxigen, presiunea de umplere și stresul peretelui ventricular, previne dilatarea și întinderea excesivă a miocardului, remodelarea miocardică [31]. În plus, studiile indică faptul că SGLT2is ar putea influența indirect aritmiile prin îmbunătățirea funcției cardiace, atenuarea inflamației și a stresului oxidativ, care sunt recunoscuți drept potențiali precursori ai aritmiilor [31].

Un alt concept se referă la modificările echilibrului ionic în celulele miocardului. În mai multe studii a fost arătat efectul de suprimare a activității schimbătorului sodiu (Na^+)/hidrogen de către inhibitorii SGLT2. Schimbătorul Na^+ /hidrogen 1 (NHE-1) este implicat în remodelarea electrofiziologică a miocitelor [32]. Activitatea sporită a NHE este asociată cu creșterea curentului tardiv de sodiu (I_{Na^+}) și influxului de sodiu, care poate prelungi durata potențialului de acțiune și poate crește probabilitatea postdepolarizărilor precoce. În plus, activarea NHE1 poate duce, de

asemenea, la creşterea concentraţiei citosolice de calciu (Ca^{2+}), activând ulterior schimbătorul $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (SNC) pe sarcolemă sau mitocondrii, respectiv [33]. Este cunoscut, că activarea SNC de pe sarcolemă promovează activitatea trigger (declanşată) prin generarea postdepolarizărilor tardive. Pe de altă parte, activarea SNC mitocondrial poate creşte producţia de specii reactive de oxigen (SRO) de către mitocondrii. Nivelurile crescute de SRO ar putea promova suplimentar remodelarea electrică şi contractilă prin modificarea funcţiei canalelor ionice şi a proteinelor de legare a Ca^{2+} şi prin activarea inflamazomului NOD-like receptor 3 (NLRP3), care contribuie la patogeneza fibrilaţiei atriale [32]. Astfel, inhibarea NHE-1 de către inhibitorul SGLT2 ar putea restabili homeostazia Ca^{2+} şi Na^+ în cardiomiocite, ar putea atenua activitatea declanşată indusă de supraîncărcarea cu Ca^{2+} sau Na^+ şi ar putea normaliza activitatea inflamazomului, atenuând astfel aritmogenitatea atrială. [31,32].

Lee TI cu colegii au constatat că empagliflozina a alterat semnificativ curentul tardiv de sodiu şi schimbătorul de $\text{Na}^+/\text{hidrogen}$, reglarea Ca^{2+} şi caracteristicile electrofiziologice în cardiomiopatia diabetică, ceea ce susţine ipoteza că SGLT2i pot influenţa aritmiile cardiace prin reducerea sodiului intracelular. [34]. Curentul tardiv de sodiu are un efect semnificativ asupra formei şi duratei potenţialului de acţiune, a încărcării intracelulare cu sodiu în miocard. Amplificarea patologică a INa^+ poate fi observată în diferite aritmii ereditare şi dobândite, inclusiv sindromul QT lung 3 şi FiA. În prezenţa substratului care menţine aritmia (cum ar fi scurtarea duratei potenţialului de acţiune sau fibroza), creşterea INa^+ poate spori susceptibilitatea la mecanismele de declanşare a aritmiei [35].

Cele mai recente cercetări ale lui Paasche şi colab. sugerează că curentul de sodiu de vârf (INa^+ P) participă la efectele antiaritmice ale SGLT2i. Inhibitorii SGLT2 pot inhiba direct INa^+ P, modificând excitabilitatea cardiomiocitelor atriale [36].

În modelele experimentale de fibrilaţie ventriculară (FV), au fost raportate efecte miocardice provocate de inhibitorii NHE1 care reduc supraîncărcarea miocitelor cu Na^+ şi Ca^{2+} , cum ar fi păstrarea distensibilităţii ventriculare stângi, revenirea activităţii cardiace cu o stabilitate electrică mai mare şi reducerea episoadelor de FV post-resuscitare, cât şi ameliorarea disfuncţiei miocardice postresuscitare [37]. Toate acestea susţin efectul antiaritmie de inhibare a NHE1, inclusiv realizat de SGLT2i, prin reducerea sodiului intracelular. Studiile computerizate de simulare au arătat că empagliflozin, dapagliflozin

şi canagliflozin au o afinitate înaltă pentru situsul extracelular de legare a Na^+ al schimbătorului sodiu/hidrogen [35].

Modularea curentilor electrice prin efectele secretomului din grăsimea epicardică a fost, de asemenea, relatat ca un mecanism prospectiv al efectului SGLT2i asupra aritmiilor [31].

Creşterea modestă a nivelurilor serice de magneziu la pacienţii care administrează SGLT2i, evidenţiată de Tang H, cu colab. din analiza seturilor de date din studiile care au evaluat efectul inhibitorilor SGLT2 în insuficienţa cardiacă [38] este notată pe lista eventualelor mecanisme, care explică efectul antiaritmie al SGLT2i. Un nivel scăzut de magneziu creşte automatismul nodului sinusal şi afectează excitabilitatea miocardului, fiind un cofactor esenţial în funcţionarea pompei Na^+/K^+ ATPazei.

Un alt mecanism pus în discuţie este distribuţia SGLT1 în miocitele cardiace, care a fost arătat să reducă stresul oxidativ prin scăderea SRO pe calea expresiei NADPH oxidazei. SGLT1 a demonstrat afinitate înaltă pentru empagliflozin; în acelaşi timp în câteva studii pe animale a fost demonstrat că dapagliflozinul şi canagliflozinul exercită proprietăţi antioxidante printr-un mecanism mediat de SGLT1 [31].

Packer şi colab. au relatat că modificarea metabolismului indusă de tratamentul cu SGLT2i se corelează cu paradigma transcripţională şi metabolică asociată hipoxiei şi postului şi, care poate reprezenta un alt mecanism cheie prin care funcţia miocardică şi mitocondrială poate fi îmbunătăţită, iar stresul oxidativ, inflamaţia şi fibroza pot fi atenuate prin reglarea autofagiei datorită unui complex de modificări moleculare [39].

Dacă beneficiile inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor cardiace sunt determinate de modificări structurale sau dereglări ionice sau sunt mediate prin SGLT1 rămâne o problemă nerezolvată. Efectul este, probabil, rezultatul unei interacţiuni intricate dintre atât procese mecanice cât şi electrochimice cuplate cu o serie de multiple fenomene subtile.

Concluzii.

Datele literaturii relevă faptul că inhibitorii SGLT2 atenuează povara aritmie şi evenimentele adverse legate de aritmii la pacienţii cu diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă. Mai multe studii au raportat o reducere clară a incidenţei aritmiilor atriale şi ventriculare, care pare a fi un efect comun a clasei respective de medicamente. Majoritatea acestor date provin din studii retrospective şi analize de subgrupuri, studii care nu au avut ca prim obiectiv efectul asupra aritmiilor cardiace sunt puţine.

Se presupune că efectul inhibitorilor SGLT2 asupra aritmiilor are la bază un complex de mecanisme, inclusiv, descărcarea hemodinamică a ventriculului stâng, îmbunătățirea funcției cardiace, prevenirea remodelării adverse a cordului, modificarea echilibrului ionic în celulele miocardului. Un șir de studii investighează în prezent rolul potențial al SGLT2 în contextul aritmiilor cardiace având ca scop o mai bună înțelegere a problemei și optimizarea strategiilor terapeutice.

Bibliografie.

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med., 2015;373(22):2117–2
2. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. *SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials*. Lancet. 2022; 400(10354):757–67.
3. Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. *Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol., 2016;4(5):411–9
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J., 2021;42(36):3599–726.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 *AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of Heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice guidelines*. Circulation. 2022;145(18):e876–94.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 *focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J., 2023;44(37) : 3627–39.
7. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. *Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes*. Diabetes. 2016;65(5):1190–5
8. Heerspink H, Perco P, Mulder S, et al. *Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease*. Diabetologia. 2019;62(7):1154–66
9. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. *Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update*. J Cell Physiol., 2019;234(4):3231–7.
10. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. *Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPAREG OUTCOME results*. Can J Cardiol., 2020;36(4):543–53
11. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. *Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus*. Circulation. 2020;141(15):1227–34.
12. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and metaanalysis*. Cardiovasc Diabetol., 2021;20(1): 100–110.
13. Li D, Liu Y, Hidru TH, et al. *Protective effects of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Front Endocrinol., 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619586>.
14. Li W, Chen X, Xie X, et al. *Comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide receptor agonists for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials*. J Cardiovasc Pharmacol., 2022;79(3):281–8.
15. Ong HT, Teo YH, Teo YN, et al. *Effects of sodium-glucose cotransporter inhibitors on atrial fibrillation and stroke: a meta-analysis*. J Stroke Cerebrovasc Dis., 2022;31(1):106159. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106159>.
16. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, et al. *Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis., 2021;10(17): e022222. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022222>.
17. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, et al. *Association of SGLT2 inhibitors with risk of atrial fibrillation and stroke in patients with and without type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Cardiovasc Pharmacol., 2022;79(2):e145–52.
18. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. *Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials*. Heart Rhythm. 2021;18(7):1098–105.
19. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. *The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study*. Cardiovasc Diabetol., 2020;19(1):73–81.
20. Sfairopoulos D, Liu T, Zhang N, et al. *Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and incident atrial fibrillation/atrial flutter in heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Heart Fail Rev., 2023;28(4): 925–36.
21. Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. *SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system*. Cardiovasc Diabetol., 2021; 20(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01243-4>
22. Liao J, Ramin Ebrahimi R, Ling Z, et al. *Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i Arrhythmias and Sudden Cardiac Death)*. Cardiovascular Diabetology. 2024; 23:78 <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02137-x>
23. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, et al. *Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on outcomes*

after catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.*, 2022; 8(11):1393–404.

24. Abu-Qaoud MR, Kumar A, Tarun T, et al. *Impact of SGLT2 inhibitors on AF recurrence after catheter ablation in patients with type 2 diabetes.* *JACC Clin Electrophysiol.*, 2023;9(10): 2109–18.

25. Luo F, Sun L, Wang Z, et al. *Effect of dapagliflozin on the outcome of radiofrequency catheter ablation in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation.* *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2024;38(1). 10.1007/s10557-022-07368-2

26. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. *Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF.* *Eur Heart J.*, 2021;42(36):3727–38.

27. Oates CP, Santos-Gallego CG, Smith A, et al. *SGLT2 inhibitors reduce sudden cardiac death risk in heart failure: meta-analysis of randomized clinical trials.* *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2023;34(5):1277–85.

28. Yin Z, Zheng H, Guo Z. *Effect of sodium-glucose co-transporter protein 2 inhibitors on arrhythmia in heart failure patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Front Cardiovasc Med.*, 2022;9: 902923. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.902923>

29. Fawzy AM, Rivera-Caravaca JM, Underhill P, et al. *Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: insights from a global federated electronic medical record database.* *Diabetes Obes Metab.*, 2023;25(2):602–10

30. Fujiki S, Iijima K, Nakagawa Y, et al. *Effect of empagliflozin on ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes treated with an implantable cardioverter-defibrillator: the EMPA-ICD trial.* *Cardiovasc Diabetol.*, 2024;23:224. DOI: 10.1186/s12933-024-02309-9.

31. Benedikt M, Oulhaj A, Rohrer U, et al. *Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in patients with ICDs/CRT-Ds.* *NEJM Evid.*, 2024;3(10). DOI: 10.1056/EVIDoa2400147.

32. Paul A, Tabaja C, Wazni O. *SGLT2 inhibitors and the cardiac rhythm: unraveling the connections.* *International Journal of Arrhythmia.* 2024; 25:2-14 <https://doi.org/10.1186/s42444-024-00109-6>

33. Na Li N, Chelu MG, Birnbaum Y. *Dapagliflozin for Atrial Fibrillation.* *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2024; 38(1): 1–3. doi:10.1007/s10557-024-07543-7

34. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. *Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis.* *Cardiovasc Res.*, 2018;114 (1):12–18.

35. Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al. *Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats.* *Int J Mol Sci.*, 2019;20 (7):1680

36. Duan H-Y, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C, Hu D. *The potential anti-arrhythmic effect of SGLT2 inhibitors.* *Cardiovascular Diabetology.* 2024; 23:252 <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02312-0>

37. Paasche A, Wiedmann F, Kraft M, et al. *Acute antiarrhythmic effects of SGLT2 inhibitors-dapagliflozin lowers the excitability of atrial cardiomyocytes.* *Basic Res Cardiol.*, 2024;119(1): 93–112.

39. Gazmuri RJ, Radhakrishnan J, Ayoub IM. *Sodium-hydrogen exchanger Isoform-1 inhibition: a promising pharmacological intervention for resuscitation from cardiac arrest.* *Molecules.* 2019;24(9):1765

39. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. *Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials.* *Diabetologia.* 2016;59(12):2546–51.

40. Packer M. *Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.* *Eur J Heart Fail.*, 2020; 22(4):618–28.

CZU: 616.12-005.4-036.12+616.12-009.72

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.10>

EVIDENȚE ȘI ACTUALIZĂRI ÎN CONCEPTUL ANOCA/INOCA

Mihaela MUNTEANU, dr. în șt. med.,**Elena ANTON**, dr. în șt. med.,**Lucia CIOBANU**, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător,**Ion POPOVICI**, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător,**Victoria IVANOV**, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător,**Mihail POPOVICI**, dr. hab. în șt. med., prof. universitar, academician al AȘM

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Angina și ischemia fără obstrucție de artere coronariene (ANOCA/INOCA) sunt manifestări ale bolii coronariene cronice (BCC) non-obstructive și vizează simptomele anginoase sau evidențe de ischemie miocardică în lipsa leziunilor obstructive în arterele coronariene epicardice. Ambele entități posedă mecanisme de disfuncție vasculară comune, numite endotipuri: disfuncție endotelială, vasodilatație afectată, vasospasm epicardial, vasospasm microvascular și asocierea acestora, comportă semnificație clinică agravată prin angina refractară, risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE) și afectare importantă a calității vieții. Ghidul actualizat (2024) al Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) acordă atenție sporită subiectului ANOCA/INOCA, oferind recomandări de diagnosticare și gestionare terapeutică. În scopul abordării personalizate, bazate pe endotip și evidențe sigure, a apărut imperativul de cercetări clinice suplimentare, care ar oferi strategii de diagnostic și tratamente efective noi pentru pacienții cu sindrom ANOCA/INOCA.

Cuvinte cheie: ANOCA/INOCA, Disfuncție vasculară, Endotipuri.

Summary. Current Evidence and Updates on the ANOCA/INOCA Concept.

Angina and ischaemia with non-obstructive coronary arteries (ANOCA/INOCA) are manifestations of chronic non-obstructive coronary artery disease (CAD) and refer to anginal symptoms or evidence of myocardial ischaemia without flow-limiting obstructive lesions in the epicardial coronary arteries. Both entities share common vascular dysfunction mechanisms, called endotypes: endothelial dysfunction, impaired vasodilation, epicardial vasospasm, microvascular vasospasm and their combinations, and carry clinical aggravated significance by refractory angina, increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and important impairment of quality of life (QoL). The updated (2024) European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of chronic coronary syndromes (CCS) pay increase attention to the subject of ANOCA/INOCA, providing diagnostic and therapeutic management recommendations. In order to achieve a personalized approach based on endotype and reliable evidence, the imperative for additional clinical research emerged, which would provide new effective diagnostic strategies and treatments for patients with ANOCA/INOCA syndrome.

Key words: ANOCA/INOCA, Vascular dysfunction, Endotypes.

Резюме. Концепция ANOCA/INOCA: современные клинические данные и обновлённые подходы.

Стенокардия и ишемия без обструкции коронарных артерий (ANOCA/INOCA) являются проявлениями не обструктивной формы хронической коронарной болезни (ХКБ) и характеризуются наличием стенокардических симптомов или признаков миокардиальной ишемии при отсутствии обструктивных поражений эпикардиальных коронарных артерий. Обе клинические сущности имеют общие механизмы сосудистой дисфункции, называемые эндотипами: эндотелиальная дисфункция, нарушенная вазодилатация, эпикардиальный вазоспазм, микрососудистый вазоспазм, а также их сочетания. Эти механизмы обладают клинической значимостью, выражающейся в рефрактерной стенокардии, повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) и значительном ухудшении качества жизни. Обновлённые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2024 года по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС) уделяют повышенное внимание ANOCA/INOCA, предлагая диагностические и терапевтические подходы. С целью персонализированного подхода, основанного на эндотипах и достоверных доказательствах, возникает настоятельная необходимость в дополнительных клинических исследованиях, способных определить эффективные стратегии диагностики и новые методы лечения пациентов с синдромом ANOCA/INOCA.

Ключевые слова: ANOCA/INOCA, сосудистая дисфункция, эндотипы.

Actualitatea conceptului și definiția ANOCA/INOCA

Cardiopatia ischemică constituie o cauză majoră de morbiditate și principala cauză de mortalitate la nivel mondial. Prevalența ei denotă creștere constantă, inclusiv din contul unui grup de sindroame coronariene cu o răspândire globală impunătoare, care însă nu încadrează obstrucția arterelor coronariene drept mecanism al ischemiei miocardice. Boală coronariană cronică non-obstructivă (BCC non-obstructivă) reprezintă tipul de boală ischemică a cordului, în care angina și ischemia miocardică, fiind cauzate de discordanța dintre aportul sangvin și necesitățile miocardului în oxigen, sunt obligator însoțite de evidențe coronaroangiografice de artere coronariene epicardice normale sau comportând leziuni hemodinamic ne semnificative, adică cu stenoze coronariene <50%, definite drept leziuni vasculare non-obstructive [58, 48].

Angina pectorală sau ischemia miocardică cauzată de *anomalii vasomotorii epicardice și/sau modificări microvasculare funcționale și/sau structurale* în absența bolii obstructive a arterelor coronariene epicardice, deci în absența unei stenoze semnificative a diametrului arterei coronare epicardice $\geq 50\%$, sunt recunoscute cu titlul de sindrom ANOCA și INOCA, respectiv, și sunt cele mai frecvente manifestări ale BCC non-obstructive [67].

Definiția de sindrom de angină cu artere coronariene non-obstructive (ANOCA – *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries*) se axează pe simptomele anginoase și echivalentele lor, în timp ce definiția de sindrom de ischemie cu artere coronariene non-obstructive (INOCA – *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) – pe dovezile ischemiei miocardice.

Actualizat în 2024, ghidul ESC (Societatea Europeană de Cardiologie) privind managementul sindroamelor coronariene cronice (SCC) a reabordat problema ANOCA/INOCA și a acordat un spațiu semnificativ acestui subiect, recomandările concentrându-se asupra diagnosticării și gestionării acestor entități. Ținând cont de faptul, că ANOCA și INOCA sunt manifestări ale aceleiași boli cu mecanisme fiziopatologice comune, procedee de diagnosticare și strategii terapeutice similare, recentul ghid se referă la acestea cu termenul comun de ANOCA/INOCA, iar recomandările oferite sunt aplicabile ambelor.

ANOCA este cea mai reprezentativă componentă a BCC non-obstructive (Figura 1). Fiind tot mai frecvent întâlnită în practica zilnică, este detectată la peste jumătate (până la 70% în registrul ILIAS

(*Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes*)) dintre pacienții cu angină pectorală (cu simptome anginoase sau echivalentele lor) la care s-a efectuat examinarea angiografică coronariană invazivă, cu o frecvență mai mare la femei (50%-70%), față de bărbați (30%-50%). În medie, la doar ¼ dintre pacienții cu ANOCA (între 10% și 30%, în dependență de testul de stres folosit) se reușește a documenta dovada de ischemie, deci a INOCA, prin investigații funcționale neinvazive [56, 32]. Astfel, sindromul INOCA este definit pentru pacienții cu dovezi de ischemie miocardică declanșabilă prin efort, la creșterea solicitării miocardului în oxigen. De menționat, că în cadrul BCC cu ischemie documentată (atât cu coronariene obstructive, cât și non-obstructive), rata sindromului INOCA este înaltă, iar prevalența ischemiei detectabile prin examinări funcționale neinvazive crește, cu cât mai tare progresează BCC de la non-obstructivă spre cea obstructivă [67, 35, 28].

Or, considerând faptul, că datele cu privire la prevalența ANOCA/INOCA, menționate mai sus, se referă la pacienții investigați prin coronaroangiografie invazivă, inclusiv prin testări coronariene funcționale invazive, putem anticipa o prevalență mai înaltă, deci subestimată, a sindromului ANOCA/INOCA în populația la risc. Spre exemplu, analiza retrospectivă a studiului ISCHEMIA a raportat că la 13% dintre pacienți cu diagnosticul de boală coronariană obstructivă, cu dovezi de ischemie moderată până la severă conform testelor neinvazive, ulterior a fost exclus diagnosticul de boală obstructivă. Astfel, prevalența bolii coronariene non-obstructive majorându-se inclusiv din contul cazurilor incorect diagnosticate prin investigații neinvazive, ca suspecție la stenoze coronariene moderate și chiar severe [56].

În numeroasele studii multicentrice mari se menționează constant o predominanță surprinzătoare la femei a ANOCA/INOCA în comparație cu BCC obstructivă (studiile WISE, CIAO-ISCHEMIA și al.). Astfel, ANOCA, într-o proporție semnificativă, se dovedește a fi cauza cea mai frecventă a simptomelor de angină pectorală la femei, totodată fiind raportată la o vârstă mai tânără, comparativ cu boala coronariană aterosclerotică [25]. Concluziile investigațiilor coronaroangiografice menționează absența semnelor angiografice de BCC obstructivă, în medie, la 50-65% dintre femeile și 10-30% dintre bărbații supuși angiografiei coronariene invazive [47, 20]. Indicatorii frecvenței sunt recent actualizați în ultimul ghid al ESC pentru managementul SCC și demonstrează o anumită majorare, precum urmează – 50%-70% pentru femei și 30%-50% pentru bărbați [67, 38].

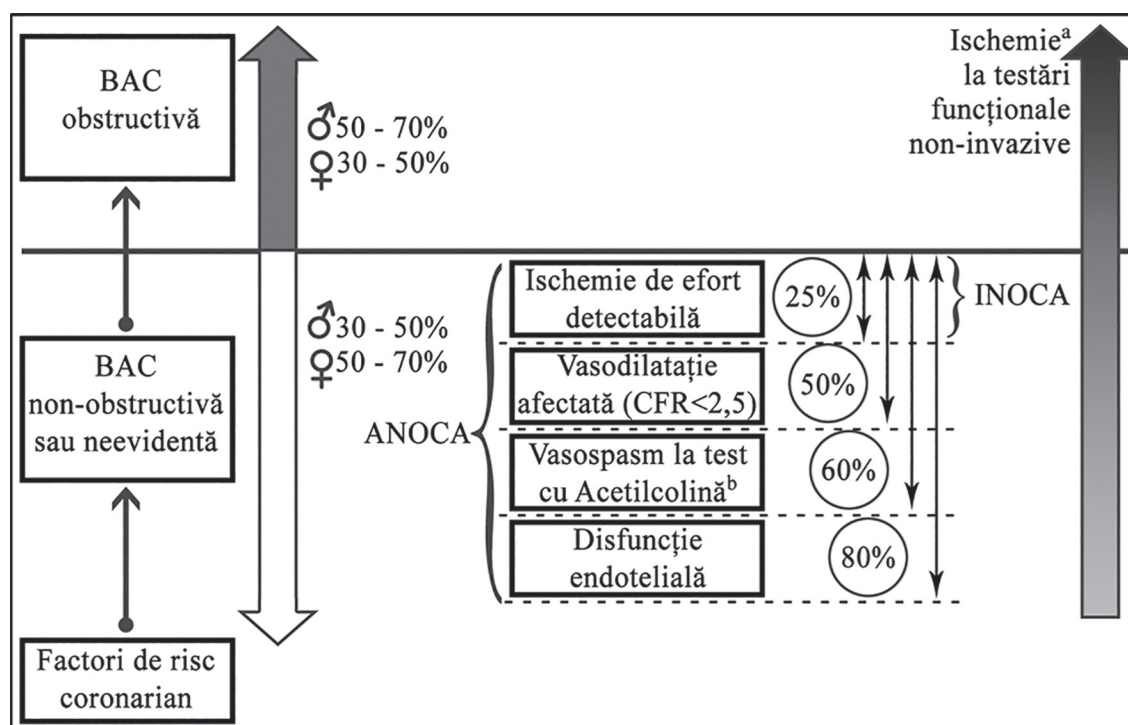


Figura 1. Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA direcționați spre testare funcțională coronariană invazivă

Notă: ANOCA – angină cu artere coronare non-obstructive, INOCA – ischemie cu artere coronare non-obstructive, BAC – boala arterelor coronare, CFR – rezerva de flux coronarian. ^aPrevalența ischemiei prin teste funcționale neinvazive crește de la BAC non-obstructivă spre cea obstructivă. ^bPrevalența vasospasmului coronarian poate varia în diferite studii în funcție de doza de acetilcolină și de protocolul de testare.

În ultimul deceniu, s-a remarcat creșterea prevalenței ANOCA/INOCA. Acest fapt, se datorează studiilor efectuate în scop de a elucidă mecanismele patofiziologice implicate și de a cerceta metodele oportune de diagnostic. Atenția sporită acordată acestui sindrom, poate fi explicată atât de prevalența înaltă în populație, cât și de importanța deosebită din punct de vedere clinic și prognostic, constituind forța motrică pentru tentativele actuale de a defini, a clasifica și a trata acești pacienți în funcție de endotipurile ANOCA/INOCA. Totuși, diagnosticarea și conduita pacienților cu ischemie în absența BCC obstructive rămâne în continuare o problemă dificilă de abordat pentru clinicienii din întreaga lume.

Importanța clinică a ANOCA/INOCA

Stenoza coronariană este doar unul dintre multiplele mecanisme patofiziologice de instaurare a ischemiei miocardice, iar BCC obstructivă și cel mai frecvent simptom al ei angina pectorală, având criterii diagnostice și algoritmi de conduită prompt formulate în ghidurile ESC și în protocoale clinice naționale respective. Disfuncția coronariană microvasculară (DCM) și spasmul coronarian epicardial (SCE), precum și asocierea acestora, sau asocierea cu stenoza coronariană sunt mecanisme patofiziologice

vasculare adiționale deosebit frecvente în apariția ischemiei miocardice, cu un rol clinic și prognostic deosebit de important atât pentru pacient, cât și pentru întregul sistem de sănătate [30].

În prezent, INOCA este recunoscută drept una dintre cauzele relevante ale anginei pectorale, remodelării miocardice și, în cele din urmă, ale insuficienței cardiace. Simptomele de angină sau echivalentele ei, de care suferă pacienții cu ANOCA/INOCA, sunt adesea recurente, însoțite de rezultate clinice slabe ale tratamentelor aplicate, fiind, la peste 50% dintre pacienți, asumate tipului refractar de angină pectorală [51, 7]. Cu toate acestea, sindroamele non-obstructive sunt rareori diagnosticate corect și, prin urmare, pacienții nu beneficiază de o terapie specifică adaptată patologiei respective. În consecință, acești pacienți continuă să sufere de aceleași simptome, pentru care au parcurs toate etapele asistenței medicale, au fost direcționați spre investigația coronaroangiografică invazivă, unde s-a exclus boala obstructivă sau s-a efectuat angioplastia coronariană (în cazurile de asociere a BCC obstructive cu BCC non-obstructivă). În aceste cazuri, multiple și tot mai frecvente în practica clinică, angina pectorală recurentă duce la înrăutățirea calității vieții și la

afectarea capacității funcționale la acești pacienți. S-a demonstrat, că pacienții cu ANOCA/INOCA au calitatea vieții elocvent mai proastă, limitări fizice mai exprimate și frecvența acceselor anginoase mai mare, comparativ cu pacienții cu BCC obstructivă stabilă [57].

Studiile confirmă, că BCC non-obstructivă este asociată cu o rată înaltă de spitalizări repetate și direcționări la angiografii coronariene repetate inutile, conducând la creșterea sarcinii asupra sistemului de asistență medicală, inclusiv a costurilor. Pacienții simptomatici cu artere coronare normale au un risc de 3 ori mai mare de respitalizare și un risc de 2,3 ori mai mare de repetare a angiografiei coronariene [24].

Prin urmare, eșecul de diagnosticare a unei BCC obstructive epicardice la un pacient cu ischemie documentată ar trebui să încurajeze cercetarea ulterioară, în scopul elucidării endotipurilor ANOCA/INOCA [67].

Endotipurile ANOCA/INOCA

Spre deosebire de BCC aterosclerotică obstructivă, unde ischemia miocardică se datorează limitării de flux sangvin prin lumenul stenoizat al coronarelor, ANOCA/INOCA este reprezentată de ischemia miocardică cauzată de alte tipuri de disfuncție vasculară, fără obstrucția de artere coronariene. Aceste tipuri de disfuncții vasculare sunt denumite

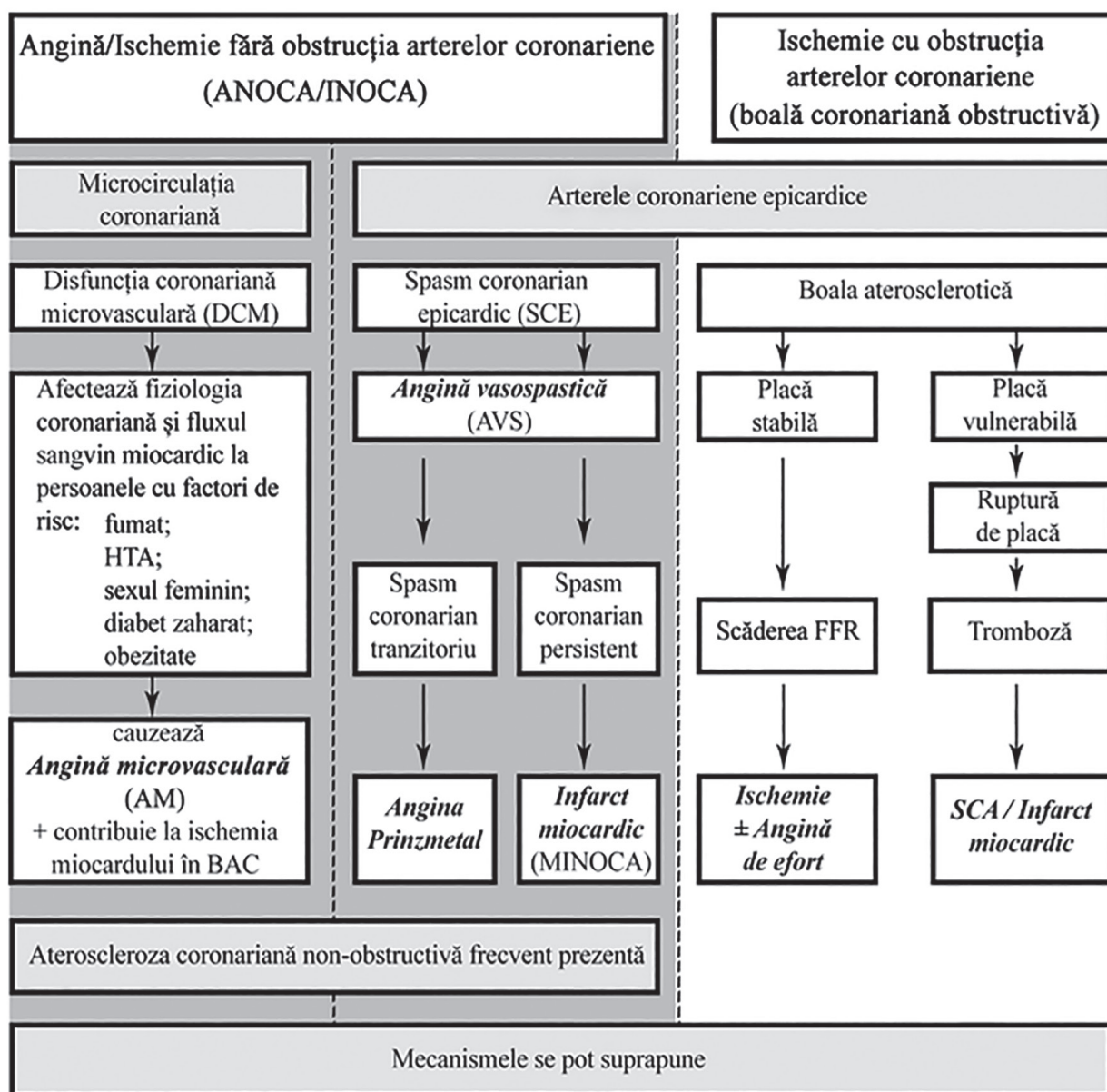


Figura 2. Mecanismele ischemiei miocardice în ANOCA/INOCA versus BCC obstructivă

Notă: FFR – rezervă fracțională de flux, BAC – boala arterială coronariană = cardiopatia ischemică, SCA – sindrom coronarian acut, HTA – hipertensiune arterială, MINOCA – infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive.

endotipuri INOCA. Se diferențiază următoarele endotipuri [67, 10]:

- (1) Disfuncție endotelială;
- (2) Vasodilatație afectată (rezervă de flux coronarian scăzută și/sau rezistență microvasculară crescută);
- (3) Angină vasospastică epicardială;
- (4) Angină vasospastică microvasculară;
- (5) Combinații sau suprapuneri de endotipuri;
- (6) Răspuns echivoc la testele funcționale coronariene invazive (adică angina nu corespunde criteriilor nici unui dintre endotipuri);

Prevalența endotipurilor estimate la pacienții cu ANOCA prin testări invazive se distribuie în felul următor (Figura 1): la circa 80% se apreciază disfuncție endotelială, 60% prezintă vasospasm (microvascular sau epicardial), circa 50% denotă afectarea vasodilatației prin rezerva de flux coronarian (CFR) scăzută și/sau rezistență microvasculară crescută (măsurată prin oricare dintre indicatori: IMR, HMR sau MRR) [10, 32, 5].

Prin urmare, mecanismele patofiziologice ale ischemiei în ANOCA/INOCA sunt nu doar diferite și pot exercita impact la diferite nivele ale circulației vasculare coronariene, dar și se pot frecvent suprapune între ele, realizând combinații clinice diverse (Figura 2). La fel, este frecvent observată asocierea cu ateroscleroza coronariană non-obstructivă, incipientă sau subclinică.

Disfuncția coronariană microvasculară și Angina microvasculară

Disfuncția coronariană microvasculară (DCM) este mecanismul patofiziologic major al ANOCA/INOCA și îmbină modificările structurale și funcționale la nivelul microcirculației coronariene, deci a vaselor arteriale coronariene cu diametrul $\leq 500 \mu\text{m}$, prezentate prin ansamblul de prearteriole ($500\text{-}100 \mu\text{m}$) și arteriole intramiocardiale ($<100 \mu\text{m}$) și rețeaua de capilarele. Studiile arată, că DCM fie izolat, fie în asociere cu spasmul coronarian epicardial (în arterele conductoare epicardice cu diametrul $>500 \mu\text{m}$), deține proporția majoritară în cadrul cazurilor de ANOCA/INOCA [32, 59].

Angina microvasculară (AM) este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzată de DCM. Din punct de vedere patofiziologic, AM este consecința (1) modificărilor structurale sau funcționale ale microvasculaturii coronariene – care duc la afectarea CFR și/sau reducerea conductanței microcirculatorii și/sau (2) vasoconstricției anormale a arteriolelor coronariene – care provoacă obstrucții *arteriolare dinamice* [46, 67].

Cazurile de asociere a mecanismelor de DCM, adică îmbinarea dereglărilor microvasculare structurale cu cele funcționale însoțesc, de obicei, procesul de inflamație. La pacienții cu nivele crescute a markerilor pro-inflamatorii (PCR, hs-PCR, IL-6, TNF- α) se raportează constant varianta de DCM prin combinare de mecanisme patofiziologice. Afecțiunile inflamatorii precum sunt lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă nu rareori se asociază cu AM. De asemenea, nivelurile scăzute de estrogeni în perioada peri- și menopauzală determină creșterea incidenței bolilor inflamatorii la femei în comparație cu bărbații, ceea ce poate contribui la diferențele dependenței de sex a AM.

Tabagismul, vârsta, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt factorii care se asociază cu DCM, hipertensiunea arterială și dislipidemia fiind cele mai prevalente. Stresul psihosocial și simptomele de depresie s-au dovedit a avea un rol semnificativ în tulburările funcționale vasomotorii coronariene, comparativ cu BCC obstructivă, la ambele sexe, implicând totuși, diferite mecanisme biochimice și fiziopatologice, dar inclusiv și cele pro-inflamatorii [65, 43].

Diagnosticul clinic de AM poate fi stabilit în baza criteriilor de diagnosticare a AM elaborate de grupul COVADIS și utilizate actualmente conform recomandărilor ghidului ESC (2024) [46, 50].

Spasmul coronarian epicardial și Angina vasospastică

Spasmul coronarian epicardial (SCE) este spasmul vascular realizat la nivelul segmentul macrovascular al circulației coronariene, constituit din ansamblul de artere coronariene epicardice (cu diametrul cuprins între $500 \mu\text{m}$ și 5 mm) și reprezintă determinanta celui de-al treilea endotip al ANOCA/INOCA. Din punct de vedere fiziopatologic, SCE este o tulburare vasomotorie, un răspuns inoportun și hiperreactiv la stimuli vasoconstrictori în unul sau mai multe segmente ale unei artere sau câtorva artere coronare epicardice afectate, care cauzează obstrucția coronariană *epicardială dinamică*.

Angina vasospastică (AVS) este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzată de vasoconstricția anormală a uneia sau mai multor artere coronare epicardice, care duce la o obstrucție coronariană dinamică.

AVS posedă o prevalență mai exprimată în rândul bărbaților, decât a femeilor, iar majoritatea pacienților cu AVS au vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani [30]. Factorul de risc ferm asociat cu AVS este fumatul. Corelația cu alți factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat,

dislipidemia etc. fiind mai puțin categorică. Comorbiditățile, precum boala cronică pulmonară, cronică renală, patologie hepatică, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic în anamneză, contribuie semnificativ la mortalitatea pacienților cu AVS. Iar din punct de vedere al semnificației clinice, prezența mai multor factori de risc și/sau comorbidități crește frecvența atacurilor VSA și induce, în cele din urmă, un cerc patofiziologic vicios de auto-declanșare cu consecințe fatale [55].

Criteriile standardizate de diagnostic pentru AVS au fost definite de către Grupul internațional de studiu pentru tulburări coronariene vasomotorii COVADIS și sunt recomandate în recentul ghid al ESC (2024) pentru managementul SCC [67, 9].

AM și AVS pot coexista, în diferite variații de îmbinare a mecanismelor, ceea ce se asociază cu un prognostic elocvent mai grav [32]. Disfuncția endotelială concomitentă predomină la majoritatea pacienților cu INOCA cu spasm coronarian inductibil și/sau afectarea vasodilatației mediate de adenozină [67, 10].

Implicații prognostice în ANOCA/INOCA

Atenția sporită acordată sindromului ANOCA/INOCA este bazată pe impactul advers sever asupra sănătății fizice, mentale și sociale, vizat inclusiv în recentul ghid al ESC. Calitatea de viață scăzută, risc mai înalt de dizabilitate și o incidență mai mare a evenimentelor adverse, precum mortalitatea, morbiditatea, costurile de îngrijire medicală, respitalizări și angiografii coronariene repetate sunt consecințele documentate ale ANOCA/INOCA [67].

Principalele pericole ale unui sindrom ANOCA/INOCA neglijat sau subestimat printr-o diagnosticare și/sau o conduită neadecvată – sunt reprezentate de o creștere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), care se instaurează la pacienții cu ANOCA/INOCA pe termen scurt și termen lung, inclusiv incidența mai înaltă a infarctului miocardic non-fatal și riscul sporit de mortalitate comparativ cu populația generală. Mai exact, INOCA este asociat cu un risc de la 1,3 până la 1,8 ori mai mare de MACE, inclusiv deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces de orice cauză [47, 26, 52]. Incidența decesului de orice cauză și a infarctului miocardic non-fatal la pacienții cu ANOCA/INOCA cu leziuni aterosclerotice non-obstructive este mai mare decât la cei cu vase epicardice angiografic normale [12].

Totodată, comparația prognosticului ANOCA/INOCA și BCC obstructive, a demonstrat, că pacienții cu leziuni non-obstructive triconariene au un risc

anual de infarct miocardic și deces similar cu cel al pacienților cu BCC obstructivă monocoronariană [17].

În aspect prognostic, raportarea rezultatelor studiului–analiză a registrului internațional multicentric ILIAS a relevat următorul specific: ANOCA/INOCA instalată prin disfuncție microvasculară, exprimată clinic prin AM cu afectarea CFR, crește riscul MACE aproximativ de 4 ori, inclusiv decesul de orice cauză, infarctul miocardic în bazinul vasului țintă și revascularizarea vasului țintă determinată de indicații clinice. Prezența DCM cu CFR $\leq 2,5$ a fost asociată semnificativ cu un risc crescut de MACE la 5 ani, indiferent de prezența sau lipsa concomitentă a ischemiei la testul de efort [5]. Impactul prognostic al DCM a fost mai grav decât cel al prezenței INOCA fără DCM (ischemie la testul de efort (+), obstrucție coronariană funcțională (-), CFR $> 2,5$) [32].

Tendințe prognostice similare celor din DCM se reliefează și pentru endotipul vasospastic epicardial. Spre exemplu, un registru prospectiv a raportat o rată de creștere în timp cu 6% a MACE la pacienții cu AVS, pe parcursul unei perioade de urmărire de 32 de luni [62].

Printre pacienții cu ANOCA/INOCA, un risc crescut pentru MACE se atestă predominant la sexul feminin. Această tendință se observă atât pe termen scurt (pe durata primului an după coronaroangiografia decisivă), cât și la urmărirea pe termen lung. Femeile cu BCC non-obstructivă demonstrează o rată de MACE de 3 ori mai mare în comparație cu bărbații în primul an. De asemenea, o creștere de 2,55 ori a ratei MACE se evidențiază la femeile cu stenoză luminală fără limitare de flux ($> 20\%$ dar $< 50\%$) în comparație cu femeile cu artere coronare normale (0% sau stenoză luminală $< 20\%$) în primul an [20]. La femeile cu INOCA a fost raportată o creștere de 10 ori a ratei de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată (HFpEF – *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), de accident vascular cerebral și predominarea endotipurilor caracteristice pentru DCM [57]. Alți factorii de risc decât sexul, care se asociază cu un prognostic mai grav la pacienții cu ANOCA/INOCA, inclusiv cu creșterea mortalității de orice cauză, sunt: vârsta înaintată, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia și fumatul (studiile iPOWER, WISE și al.).

În ultimul ghid al ESC pentru managementul SCC (2024) este stipulată importanța prognostică pe termen scurt și lung a metodei diagnostice utilizate la suspectarea ANOCA/INOCA [67]. Ischemia miocardică demonstrată prin ecocardiografie de stres sau prin imagistica nucleară, investigații care

permit măsurarea CFR, este asociată cu incidență mai înaltă de MACE comparativ cu ischemia detectată prin test electrocardiografic de efort [52]. Pacienții cu AM diagnosticați prin PET sau ecocardiografie transtoracică au un risc de evenimente cardiovasculare adverse de două - patru ori mai mare, și pacienții cu disfuncție vasomotorie epicardică un risc de două ori mai mare [70]. Într-un grup de pacienți cu ANOCA/INOCA din studiul ILIAS, detectarea anormalităților prin testări neinvazive nu a permis identificarea pacienților cu un risc mai mare de evenimente

cardiovasculare pe termen lung. Pe când, adăugarea la informațiile neinvazive a datelor evaluării fiziologice intracoronariene a permis identificarea subgrupurilor de pacienți cu risc crescut până la patru ori în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare pe termen lung [64].

Așadar, deși studiile raportează rezultate oarecum eterogene referitor la prognosticul ANOCA/INOCA din cauza diferenței endotipurilor aferente, este evident, că ANOCA/INOCA implică obligator un prognostic semnificativ negativ, cu repercusiuni

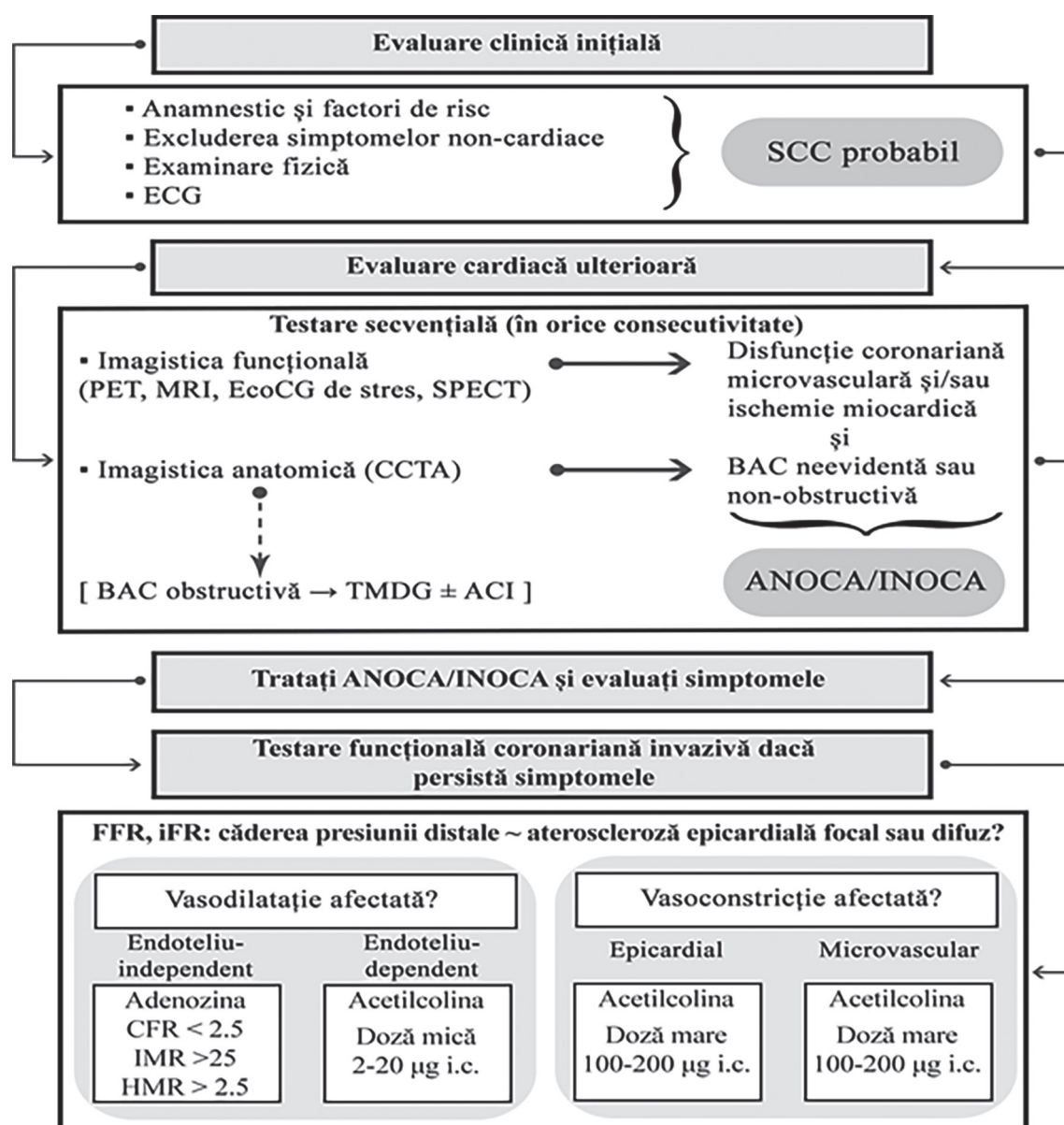


Figura 3. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu ANOCA/INOCA

Notă: ECG – electrocardiografie, SCC – sindrom coronarian cronic, PET – tomografie cu emisie de pozitroni, MRI – imagistica prin rezonanță magnetică, EcoCG – ecocardiografie, SPECT – tomografie computerizată cu emisie de foton unic, CCTA – angiografie coronariană prin tomografie computerizată, BAC – boala arterelor coronare, TMDG – tratament medical dirijat de ghid, ACI – angiografie coronariană invazivă, ANOCA – angină cu artere coronare non-obstructive, INOCA – ischemie cu artere coronare non-obstructive, FFR – rezervă fracțională de flux, iFR – raport instantaneu independent de undă, CFR – rezervă de flux coronarian; IMR – indice de rezistență microvasculară; HMR – indice de rezistență microvasculară hiperemică, i.c. – intracoronarian.

mai grave în următoarele circumstanțe: în prezența endotipurilor care vizează o DCM, la sexul feminin, în combinații cu factori de risc adițional, în afectări difuze non-obstructive și în asocierea cu BCC obstructivă.

Diagnosticul în ANOCA/INOCA

Documentarea unei ischemii miocardice prin metode de imagistică funcțională în lipsa unei BCC obstructive la angiografia coronariană prin tomografie computerizată (CCTA) sau coronaroangiografia invazivă ar trebui, obligator, să impună suspiciunea clinică de ANOCA/INOCA (Figura 3). Ghidul ESC pentru managementul SCC (2024) ne confirmă imperativul conform căruia stabilirea diagnosticului de ANOCA/INOCA se bazează, în exclusivitate, pe evaluarea funcțională invazivă a microcirculației coronariene, dat fiind că, actualmente, nicio tehnică nu permite vizualizarea directă *in vivo* a microcirculației coronariene umane. Documentul validează mai multe teste non-invazive și invazive pentru a evalua funcția microvasculară coronariană [67].

Metode neinvazive de diagnostic

Recomandările de diagnostic pentru pacienții cu angină pectorală prevăd abordarea neinvazivă drept prima linie de evaluare. Amintim aici, că la pacienții cu DCM ischemia nu poartă caracter regional, ci afectează întreg miocardul. Astfel, metodele de investigație non-invazivă, care determină diferențele regionale de perfuzie sau motilitate miocardică nu pot fi utile în aceste cazuri. Evaluarea circulației microvasculare prin vizualizare directă a structurii *in vivo* la pacienți, după cum a fost menționat, nu este posibilă, prin urmare, se realizează doar în baza măsurării parametrilor, care ar reflecta starea funcțională a microcirculației coronariene – fluxul sanguin miocardic și rezerva de flux coronarian.

CFR este un indicator integru atât al fluxului epicardic, cât și al celui prin microcirculația coronariană, deci poate fi alterat în ambele niveluri de afectare. Dacă boala obstructivă a coronarelor epicardice a fost exclusă, atunci concluzionăm, că un CFR scăzut este un marker al DCM. Determinarea CFR se efectuează prin calcularea raportului fluxului coronarian maxim în timpul hiperemiei la fluxul coronarian în repaos. Hiperemia este indusă prin administrarea i/v de vasodilatator direct, independent de mecanismele de endotelium (Adenozină, Papaverină).

Metodele neinvazive, care permit estimarea CFR sunt variate și diferă prin mecanism de diagnosticare, oportunitatea datelor furnizate, accesibilitate, riscuri, costuri etc. Schema evaluării diagnostice neinvazive în ANOCA/INOCA este demonstrată în Figura 3.

La pacienții cu tablou clinic de ischemie exprimat, dar fără BCC obstructivă la CCTA și/sau absența ischemiei regionale reversibile la testele funcționale, drept *cea mai probabilă cauză* a simptomelor de ischemie vom considera DCM sau SCE. Acești pacienți ar trebui în continuare investigați, inclusiv prin metode invazive de diagnostic.

Așadar, limitările metodelor de diagnostic neinvaziv constă în următorul fapt: cu ajutorul tehnicilor neinvazive putem diagnostica disfuncția endotelial-independentă la nivel microcirculator, pe când dereglările endotelium-dependente atât epicardiale, cât și microvasculare (estimate prin testul cu Acetilcolină) pot fi evaluate în exclusivitate în cadrul metodelor invazive de diagnostic [59]. Prin urmare, evaluarea completă cu stabilirea certă a diagnosticului de ANOCA/INOCA va necesita angiografie coronariană invazivă.

Concludem, că testele non-invazive (ecocardiografia de stres, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), CCTA de perfuzie și rezonanța magnetică cardiacă (CMR)) permit diagnosticarea ANOCA/INOCA prin măsurarea CFR. Aceste metode au o valoare predictivă negativă excelentă, însă valoarea predictivă pozitivă rămâne a fi o dificultate, deoarece BCC obstructivă trebuie exclusă, înainte de a putea fi pus diagnosticul de DCM. Doar tehnicile hibride precum sunt CCTA de perfuzie și PET-CT oferă îmbinarea imagisticii arterelor coronare epicardice și testarea funcțională a microcirculației coronare într-un singur test [7].

Metode invazive de diagnostic funcțional

Tehnicile de testare funcțională coronariană invazivă se realizează într-o singură procedură în sala de cateterism și reprezintă actualmente un standard în a oferi posibilități concludente pentru diagnosticul endotipurilor ANOCA/INOCA, inclusiv diferșelor îmbinări patofiziologice descrise mai sus. Excluderea prin angiografie coronariană invazivă a leziunilor stenozante pe arterele epicardice este prima etapă în algoritmul diagnostic sofisticat al ischemiei la pacienții cu simptome persistente, dar cu coronare normale sau cu leziuni fără limitare de flux. Urmează evaluarea invazivă directă a hemodinamicii coronariene prin măsurarea presiunii intracoronariene și măsurarea fluxului (fie prin termodiluție (în bolus/continuu), fie prin tehnici Doppler), apoi testarea funcțională farmacologică a vasomotoriei coronariene. Ghidul ESC pentru managementul SCC (2024) recomandă utilizarea protocolului standardizat propus de consensul experților ESC în 2020 (Figura 4) [30]. În practica clinică, în unele instituții medicale se preferă inversarea consecutivității sugerate a etapelor 2 și 3 în evaluarea invazivă a ANOCA/INOCA.

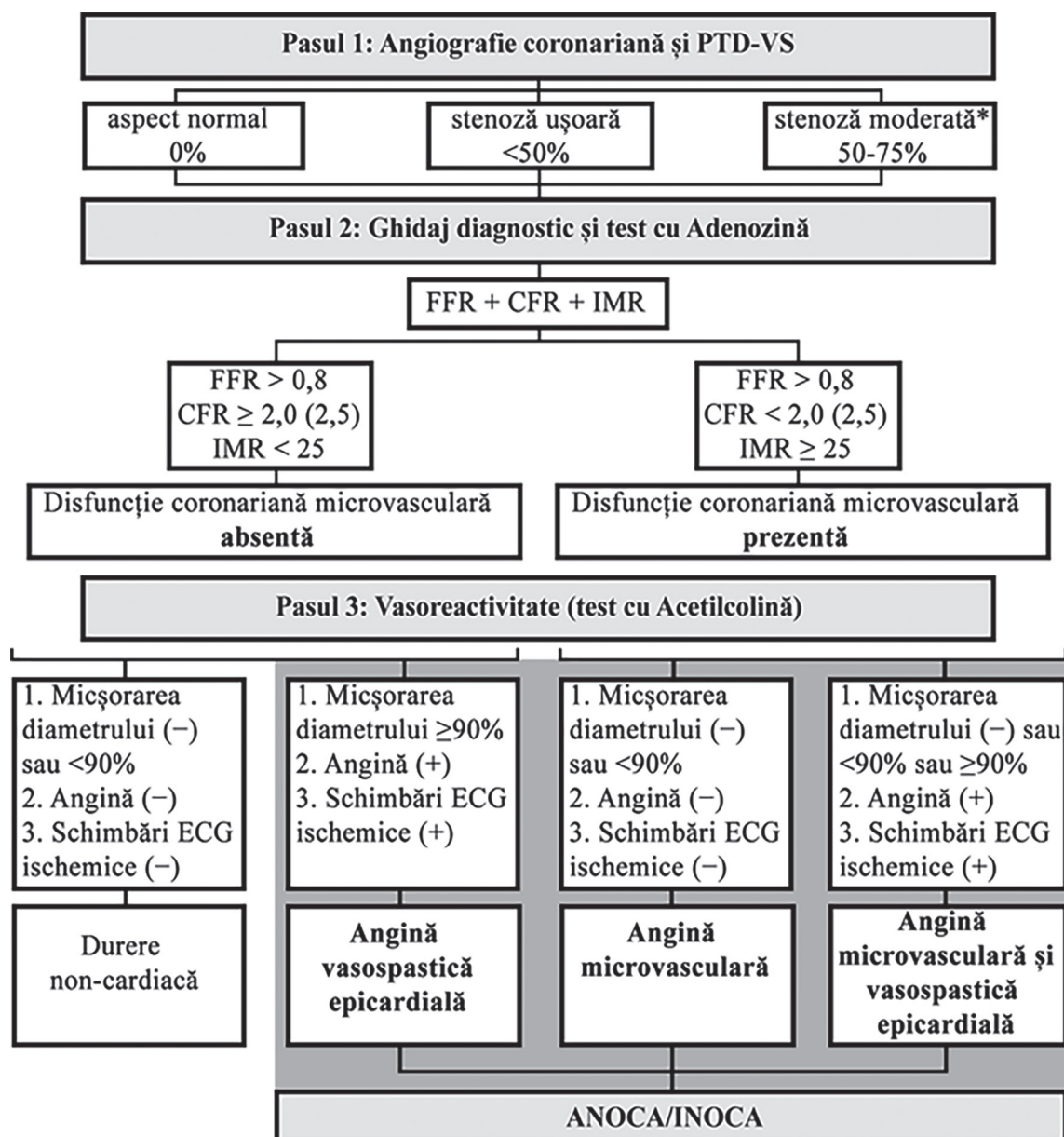


Figura 4. Evaluarea invazivă în ANOCA/INOCA

Notă: CFR – rezervă de flux coronarian (prin termodiluție și Doppler, respectiv), ECG – electrocardiografie, FFR – rezervă fracțională de flux, IMR – indice de rezistență microvasculară, PTD-VS – presiunea telediastolică în ventriculul stâng. * Și rezultat negativ privind ischemia epicardică la teste neinvazive sau invazive.

Testarea funcțională coronariană de bază

Evaluarea pe bază de ghidaj a presiunii intracoronariene și a fluxului coronarian prin măsurarea FFR sau iFR ne permite aprecierea semnificației hemodinamice a leziunilor coronariene aterosclerotice focale sau difuze, iar prin măsurarea CFR și indicilor IMR, HMR sau MRR – a funcției microcirculatorii.

Rezerva fracțională de flux (FFR – *fractional flow reserve*), calculată la maxim de hiperemie și raportul instantaneu independent de undă (iFR – *instantaneous wave-free ratio*) sunt indici utilizați pentru a evalua severitatea funcțională a stenozelor coronariene

moderate (cu pragul evaluării funcționale de la 40% stenoză de arteră coronariană) pentru a spori exactitatea estimării riscurilor și de luare a deciziilor clinice (revascularizare, reclasificare a tratamentului etc.) (clasă de recomandare I, ESC). Folosirea FFR sau iFR evidențiază modalitatea de scădere (focal sau progresiv) a presiunii de-a lungul arterei coronare înregistrate în timpul retragerii firului, și ajută la precizarea leziunilor aterosclerotice focale, seriate sau difuze. Valorile scăzute ale indicilor: $FFR \leq 0,8$ și/sau $iFR \leq 0,89$ identifică stenoza coronariană care induce ischemie, cu o acuratețe de 90%. Valorile mai mari de nivel-limită, deci $FFR > 0,8$ și $iFR > 0,89$, exclud

ischemia prin leziuni stenoizante aterosclerotice funcțional semnificative [67, 49].

CFR exprimă capacitatea dinamică a întregii circulații coronariene de a crește fluxul sangvin ca răspuns la cererea maximă. Prin urmare, măsurarea CFR va caracteriza fluxul coronarian epicardic și cel microvascular și este unicul indicator, care ar putea fi măsurat prin tehnici neinvazive și invazive. Disfuncția microvasculară coronariană se caracterizează prin scăderea CFR $<2,5$ (bazat pe Doppler) sau $<2,0$ (bazat pe termodiluție). Scăderea CFR se poate datora disfuncției microvasculare atât structurale, cât și funcționale. Markerii obiectivi și independenți anume ai fluxului microvascular (vasodilatației microvasculare independente de endoteliu) sunt indicii de rezistență microcirculatorie (IMR), indicii de rezistență microvasculară hiperemică (HMR) cu o acuratețe diagnostică mai mare, și rezerva de rezistență microvasculară (MRR), un nou indice folosit în evaluarea cantitativă a disfuncției coronariene microvasculare [59]. Prezența disfuncției microvasculare este semnalizată prin creșterea rezistenței microvasculare: $IMR \geq 25$ și $HMR > 2,5$ și scăderea rezervei de rezistență microvasculară $MRR < 2,7$ [8].

În plus, analiza evoluției fluxului coronarian cu Doppler va permite evaluarea timpului de recuperare a fluxului după administrarea Acetilcolinei drept semn de ischemie miocardică, fiind de ajutor în diagnosticarea pacienților cu rezultate echivoce ale testelor [11].

Testarea coronariană vasomotorie

Vasodilatația endoteliu-dependentă epicardială și microvasculară, precum și vasospasmul sunt testate prin administrare intracoronariană de Acetilcolină în bolus lent sau în perfuzie gradată, inițial la o doză/grad scăzut – pentru a evalua disfuncția endotelială la nivel microvascular sau epicardic, apoi la o doză/grad mai mare – pentru a induce eventual vasospasmul microvascular și/sau epicardic.

Implicit, artera descendentă anterioară (LAD) este preferată ca vas țintă, considerând masa miocardică alimentată și dominanța coronariană. Artera coronară circumflexă (Cx) este de asemenea testată, dacă Acetilcolina este administrată în trunchiului comun al arterei coronare stângi (LMCA). Testări suplimentare în artera coronară dreaptă (RCA) pot fi oportune, dacă testele inițiale sunt negative, iar suspiciunea clinică este mare. Acțiunea colinergică a Acetilcolinei asupra nodului atrioventricular poate induce bradicardie severă, în special dacă este perfuzată în RCA sau în artera Cx dominantă. În scopul prevenirii bradicardiei se poate recurge la perfuzie selectivă în LAD, stimulare ventriculară profilactică sau la micșorarea

concentrației Acetilcolinei perfuzate sau a dozei injectate în bolus. La necesitate, efectul bradycardic poate fi antagonizat cu Atropină. Efectul vasospastic al Acetilcolinei este rapid tranzitoriu, totuși, la necesitate, poate fi neutralizat prin administrarea intracoronariană de Nitroglicerină (acest procedeu permite suplimentar evaluarea vasodilatației coronariene epicardice endoteliu-independente). Testul de provocare a vasospasmului coronarian este considerat sigur, când se folosește algoritmul cu creșterea bolusurilor până la un maxim de 200 μ g de Acetilcolină intracoronarian (inclusiv la pacienții cu sindrom coronarian acut recent) [67].

Testul cu Acetilcolină este considerat pozitiv privind spasmul epicardial, dacă apar simptome clinice de angină, însoțite de modificări electrocardiografice (ECG) ischemice și angiografice de îngustare a lumenului coronarian cu $\geq 90\%$. Dacă micșorarea lumenului coronarian este $<90\%$, se stabilește diagnosticul de spasm microvascular (Figura 4).

Răspunsul vasomotor endoteliu-independent al microcirculației se evaluează prin administrarea i.v. de Adenozină, însoțită de măsurarea CFR, IMR, HMR sau MRR. În cazul prezenței contraindicațiilor, dacă Adenozina se va înlocui cu Papaverină, se va ține cont de riscul de provocare a tahicardiei ventriculare polimorfe și vor fi luate măsuri de precauție oportune.

Diagnosticul clinic de AM și AVS se stabilește conform criteriilor recunoscute, alăturând rezultatele testării funcționale coronariene invazive la ceilalți parametri diagnostici [46, 3, 9].

În noul ghid ESC pentru managementul SCC (2024) este menționată posibilitatea aplicării diferitor protocoale în practica clinică și este propus, drept exemplu, un algoritm în trepte standardizat pentru testare funcțională coronariană invazivă, care poate fi adoptat în laboratorul de cateterism cardiac pentru diagnosticarea vasospasmului (Figura 5).

Așadar, injectarea intracoronariană în bolus de Acetilcolină mai mult de 60 secunde permite a evalua: (1) vasodilatația dependentă de endoteliu folosind Acetilcolina în doze mici (2–20 μ g) și (2) disfuncția endotelială și vasoconstricția, utilizând Acetilcolina în doze mari (100–200 μ g). Injectarea gradată de Acetilcolină este urmată de administrarea intracoronariană de 200 μ g Nitroglicerină pentru a neutraliza vasospasmul. Vasodilatația endotelial-independentă se evaluează prin administrare de 200 μ g Adenozină intracoronarian sau în perfuzie intravenoasă, pentru determinarea CFR și IMR. Fluxul coronarian poate fi continuu monitorizat dacă se folosesc fire de ghidaj intracoronarian Doppler.

În mod special, se notifică imperativul semnării consimțământului informat cu menționarea utilizării

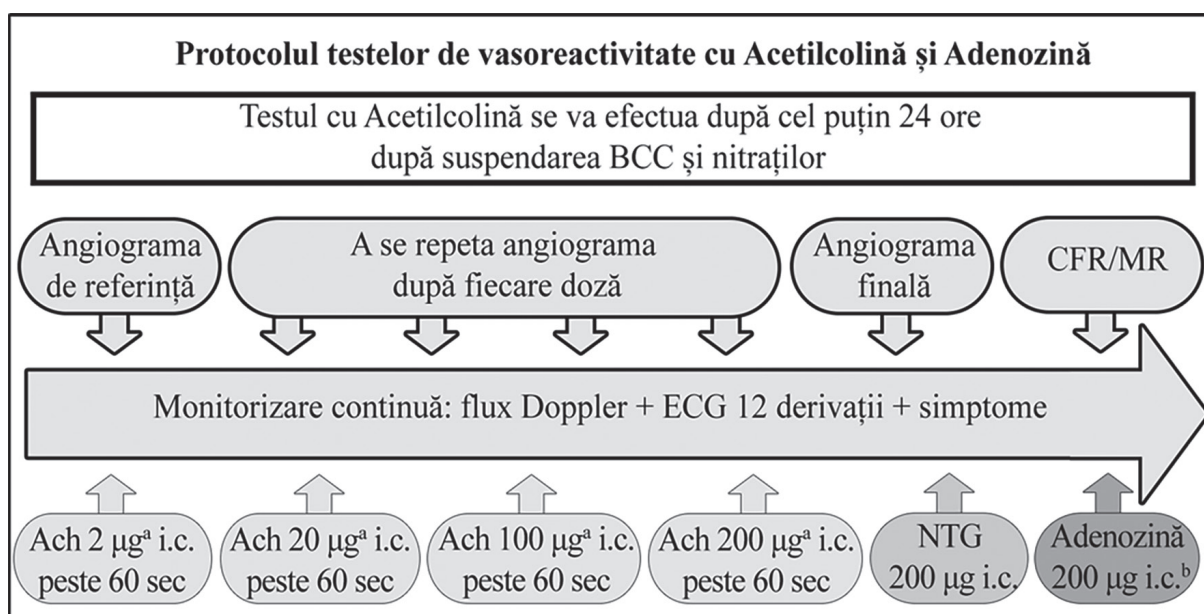


Figura 5. Provocarea vasospasmului și protocolul de testare funcțională

Notă: Ach – acetilcolină, CCB – blocant al canalelor de calciu, CFR – rezerva de flux coronarian, ECG – electrocardiogramă, i.c. – intracoronarian, i.v. – intravenos, MR – rezistență microvasculară, NTG – nitroglicerină.

^aAdministrarea progresivă de Ach este oprită ori de câte ori este indus vasospasmul coronarian.

^bAdenozina se poate administra și i.v.

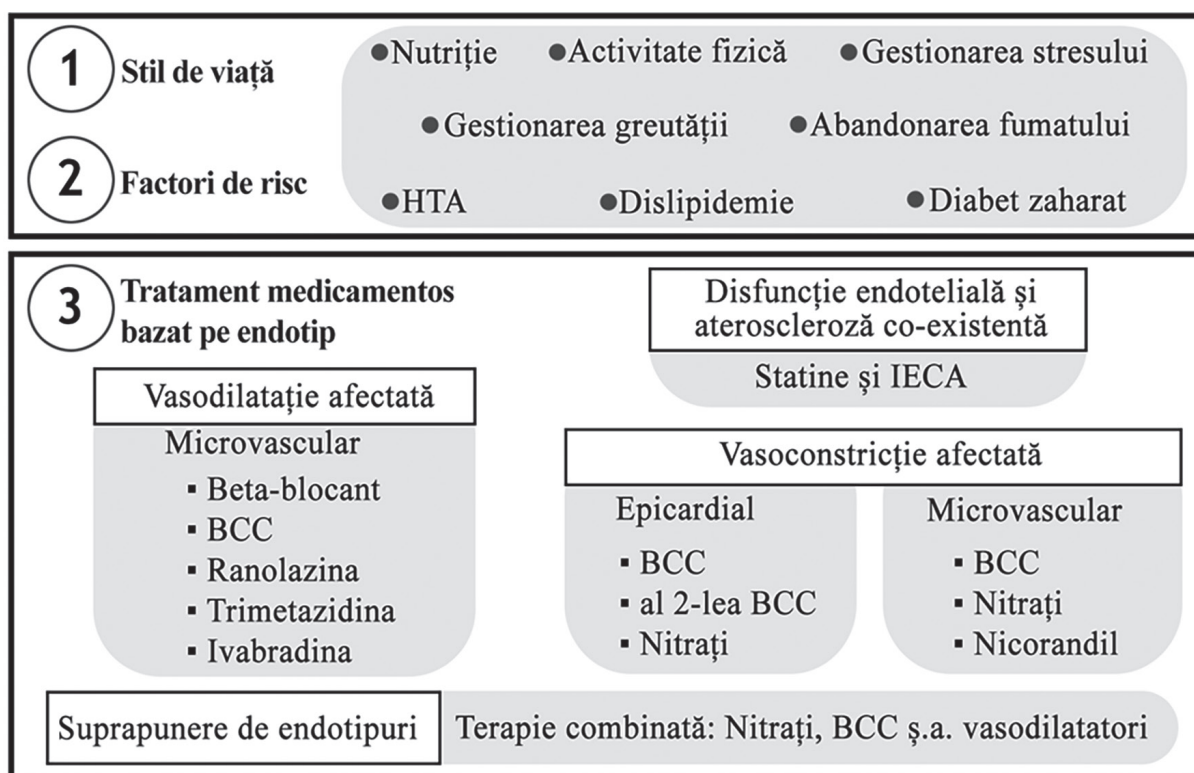


Figura 6. Tratamentul în ANOCA/INOCA

Notă: CCB – blocant al canalelor de calciu, IECA – inhibitor al enzimei de conversie a Angiotensinei, HTA – hipertensiune arterială.

parenterale a Acetilcolinei, precum și necesitatea efectuării testării funcționale vasomotorii de către un cardiolog intervențional cu experiență [67].

Riscurile afiliate evaluării invazive ar trebui să fie raportate la beneficiul diagnostic pentru fiecare pacient în parte. La moment, doar studiul CorMicA (*Coronary Microvascular Angina trial*) a identificat beneficiul diagnosticării invazive a endotipului ANOCA/INOCA asupra controlului ulterior efectiv al simptomelor [12], însă studii concludente cu privire la influența tacticii diagnostice invazive aprofundate (3 etape de evaluare invazivă a endotipului ANOCA/INOCA) asupra prognosticului pe termen scurt sau lung nu sunt disponibile.

În acest context, vom atenționa asupra faptului, că în algoritmul de diagnostic pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, noul ghid ESC (2024) recomandă de a recurge la precizarea endotipului prin testare funcțională coronariană invazivă doar în cazul anginei refractare, adică persistenței simptomelor clinice > 3 luni în ciuda tratamentului pentru ANOCA/INOCA și calității de viață alterate (Figura 3, pasul 3→4) (clasa de recomandare I, ESC) [67]. În rezumatul mesajelor cheie, publicat de Președinții Grupului de lucru și primii autori al ghidului respectiv, găsim menționată aceeași recomandare: lipsa BAC sau prezența BAC non-obstructive la evaluarea neinvazivă prin CCTA impune considerarea ANOCA/INOCA, iar testarea funcțională coronariană invazivă pentru definirea endotipului și tratamentului corespunzător, se va efectua doar la persistența simptomelor severe [68].

Conduita în ANOCA/INOCA

Imperativul fundamental în managementul pacienților cu ANOCA/INOCA este abordarea centrată pe pacient, multidisciplinară, orientată spre ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea profilului de risc, calității vieții și prognosticului.

Cheile succesului terapeutic sunt: (1) diagnosticarea precoce, (2) identificarea mecanismelor fiziopatologice implicate și (3) inițierea timpurie a tratamentului conformat endotipului. Însă, actualmente, este dificilă formularea unor recomandări solide privind terapiile eficiente specifice pentru acești pacienți. Cauzele limitante sunt patofiziologia multifactorială (asocierile de endotipuri, suprapuneri de mecanisme, existența bolii aterosclerotice concomitente etc.) și insuficiența studiilor clinice privind tratamentul medical specific. Studiile disponibile în prezent sunt mici, cu design și metodologii eterogene, rezultatele privind eficacitatea terapiilor sunt limitate și variabile, deci insuficiente pentru formarea unor algoritmi de tactici terapeutice în ANOCA/INOCA bazate de dovezi [67, 61, 60].

Totodată, în curs de desfășurare se află mai multe studii clinice promițătoare, bine concepute, care cercetează atât eficacitatea clinico-prognostică a tratamentelor cu arie de acțiune la nivelul mecanismelor patofiziologice implicate în endotipurile ANOCA/INOCA și folosite tradițional în boala ischemică a cordului, cât și noile tratamente specifice – medicamentoase și invazive, punând accent pe imperativul studierii viitoarelor direcții de cercetare, care vor ghida ulterior recomandările clinice în conduita pacienților cu ANOCA/INOCA: INOCAIT, DISCOVER INOCA, iCorMicA, PRIZE, EXAMINE-CAD, WARRIOR [15, 16, 1, 48].

De notat, că **strategia de bază** spre care se tinde în conduita sindromului ANOCA/INOCA promovează importanța adaptării unor terapii eficiente și actuale specifice pentru fiecare endotip, deci elaborarea și implementarea tratamentului bazat pe endotip. Astfel, studiul CorMicA a demonstrat recent, că un diagnostic precis al etiologiei de bază a anginei - Microvasculare versus Vasospastică (prin angiografie coronariană funcțională invazivă), urmată de strategii de tratament țintite, endotip-orientate, a condus la îmbunătățiri elocvente ale rezultatelor clinice și a calității vieții la 1 an. Conduita terapeutică aplicată în AM în acest studiu a fost: terapia de bază - aspirina, statina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), pentru efecte antianginoase: terapia de primă linie – beta-blocant (β -AB), terapia de linia a doua – blocant al canalelor de calciu (BCC); în AVS: terapia de primă linie - blocant al canalelor de calciu (BCC), terapia de linia a doua - nitrați [12].

La momentul actual, în conduita terapeutică se folosește algoritmul specificat în ultimul ghid ESC (2024) pentru managementul SCC (Figura 6) [60, 67].

Astfel, algoritmul managementului pacientului cu ANOCA/INOCA prevede implicații în următoarele aspecte, așa-numitele trei pietre de temelie ale terapiei ANOCA/INOCA: (1) modificări ale stilului de viață, (2) controlul factorilor de risc CV și (3) terapia farmacologică (recent și terapiile invazive noi) [67, 48].

1. Reglarea stilului de viață;

Ghidul justifică importanța abordării personalizate privind schimbarea stilului de viață la toți pacienții cu ANOCA/INOCA, în aceeași măsură ca și în cazul altor boli cardiovasculare (BCV), din motivul prezenței aterosclerozei coronariene și a disfuncției endoteliale la majoritatea dintre acești pacienți. Scopul modificării stilului de viață este corecția factorilor de risc, micșorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții și prognosticului

pacientului cu ANOCA/INOCA. Studiile confirmă beneficiile reabilitării cardiace bazate pe un program de antrenament fizic, asociat consilierii emoționale și educației despre un stil de viață sănătos pentru inimă, care au redus semnificativ mortalitatea de orice cauză și MACE la pacienții după infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive (MINOCA) [12, 18]. Astfel, reabilitarea cardiacă ar trebui indicată tuturor pacienților, considerând contribuția pentru îmbunătățirea vasodilatației și apariția potențială a noilor microvase [31].

Recomandările pentru un stil de viață sănătos este elucidat în ghidurile pentru prevenția BCC (ESC 2021) și strategiile preventive la pacienții cu BCC stabilă – sindroamele coronariene cronice (ESC 2024). Pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, ESC atenționează asupra următoarelor intervenții comportamentale prioritare: masa corporală (corecția obezității și excesului ponderal); activitatea fizică; nutriția sănătoasă; abandonarea fumatului; gestionarea stresului (factorii de stres, inclusiv datorați tipului cronic și recurent al simptomelor pot avea un impact deosebit asupra capacității funcționale la pacienții cu ANOCA/INOCA, în special, considerând vârsta relativ tânără și/sau apartenența la sexul feminin, comparativ cu BCC obstructivă) [66, 30, 67].

2. Controlul factorilor de risc cardiovascular;

Factorii de risc CV tradiționali, inclusiv hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ), dislipidemia, fumatul sunt asociați cu DCM, disfuncția vasospastică și remodelarea structurală a circulației coronariene [30]. HTA afectează circulația microvasculară și perfuzia miocardică, contribuie la progresarea dereglărilor existente și induce simptome anginoase, crescând frecvența și intensitatea lor. Dislipidemia contribuie la disfuncția endotelială coronariană. La pacienții diabetici are loc afectarea vasodilatației coronariene maxime și a reglării fluxului coronarian. Rezistența la insulină și sindromul metabolic sunt asociate cu DCM.

Monitorizarea și corecția factorilor de risc CV este obligatorie în intenția de a reduce riscul de apariție a ANOCA/INOCA și de a încetini progresia unei ANOCA/INOCA deja instaurate. Managementul factorilor de risc CV – HTA, dislipidemiei, fumatului, DZ va fi efectuat în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice corespunzătoare.

3. Tratamentul medicamentos

(I) Medicația antianginoasă

Pacienții cu ANOCA/INOCA reprezintă un grup eterogen, datorită mecanismelor fiziopatologice deferite, dar și suprapunerii frecvente cu alte afecțiuni CV, prin urmare, selectarea personalizată a opțiunii

terapeutice antianginoase semnifică o provocare. Atât în studiile de evaluare a tratamentului antianginos în ANOCA/INOCA, puține și nerandomizate, cât și în ghidul ESC se menționează faptul, că medicația antianginoasă standard prezintă adesea rezultate decepționante. Performanța agențiilor antiischemici tradiționali – β -AB, BCC, nitrați – asupra simptomelor ANOCA/INOCA este variabilă și instabilă. Totuși, deși mic, studiul CorMicA a reușit să demonstreze beneficiul unui algoritm stratificat de terapie antianginoasă (în baza testării funcționale coronariene) asupra ameliorării simptomelor de angină pectorală și a calității de viață în comparație cu un grup de control tratat cu terapie standard [12].

Beta-adrenoblocantele

β -blocantele nu demonstrează dovezi sigure la pacienții cu ANOCA/INOCA. Ele îmbunătățesc simptomele anginoase prin scăderea frecvenței cardiace și, prin urmare, a necesității de oxigen, la pacienții cu vasodilatație microvasculară anormală (clasă de recomandare IIa, ESC), dar nu îmbunătățesc în mod direct funcția microvasculară. Totuși, efecte antianginoase și creșterea toleranței la efort la pacienții cu endotipul ce implică DCM au fost atinse cu Nebivolol (β 1-AB selectiv cu efecte vasodilatatoare) [2]. La pacienții cu AVS se va evita utilizarea β -AB (selective și neselective) din cauza posibilelor efecte spastice la nivelul mușchilor netezi vasculari și, prin urmare, a exacerbării SCE. Nebivololului se menționează drept unica excepție pentru pacienții cu AVS, datorită înaltei β 1-selectivități și capacității sale de a produce NO, favorizând vasodilatația [39].

Blocantele canalelor de calciu

BCC nu reușesc să crească CFR la pacienții cu DCM, să ușureze substanțial simptomele sau calitatea vieții, însă previn efectiv vasospasmul coronarian epicardic și vasospasmul microvascular [2, 48]. Astfel, ghidul ESC (2024) recomandă BCC ca terapie de primă linie la pacienții cu ANOCA/INOCA cu spasm epicardial (în AVS izolată pentru controlul simptomelor, prevenirea ischemiei și complicațiilor fatale – clasă de recomandare I, ESC) și/sau spasm microvascular (după testarea cu acetilcolină). La pacienții cu AVS severă poate fi necesară considerarea BCC în doze deosebit de mari (de ex. 200 mg Diltiazem x 2 ori pe zi sau mai mult, până la 960 mg/zi) sau o combinație dintre un BCC hidropiridinic (ex. Diltiazem) cu un BCC dihidropiridinic (ex. Amlodipină).

Combinația β -AB cu BCC dihidropiridinic poate fi luată în considerare în cazul lipsei eficacității sau al unui răspuns insuficient la pacienții cu AM cu CFR scăzut și/sau IMR majorat [67, 48]. Se așteaptă rezultatele

studiului clinic în curs de desfășurare EXAMINE–CAD (încrucișat, multicentric), care compară eficacitatea β -AB și BCC după angiocoronarografia funcțională în privința vasodilatației microvasculare anormale sau vasoconstricției anormale la pacienții cu BCC non-obstructivă [1].

Nitrații

Eficacitatea antianginoasă în ANOCA/INOCA a nitraților cu acțiune scurtă este variabilă, iar necesitatea administrărilor repetate apare frecvent. Nitrații cu acțiune de lungă durată sunt adesea menționați ca fiind ineficienți, prost tolerați și uneori agravând simptomele anginoase datorită efectului de furt la pacienții cu AM. Considerând ineficacitatea în reducerea simptomelor anginoase la pacienții cu DCM, în ghidul ESC (2024) nitrații sunt notificați printre variantele de medicație doar în vasoconstricția anormală – în vasospasmul epicardial (în AVS izolată pentru prevenirea episoadelor recurente – clasă de recomandare IIa, ESC) și în cel microvascular, acordându-se prioritate BCC sau în combinație cu BCC. Studiul Acetylcholine Rechallenge a confirmat răspunsul efectiv la nitrați în spasmul epicardial, și insucces în atenuarea simptomelor anginoase în 80% cazuri de spasm microvascular [1,67,48].

(II) IECA/BRA

Activarea sistemului Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) este cunoscut a fi unul dintre cele mai potente mecanisme patofiziologice implicate în evoluția disfuncției endoteliale. Vasoconstricția, proliferarea celulelor endoteliale, stresul oxidativ vascular sunt consecințele acțiunii elementelor lui componente. Multiple dovezi confirmă acțiunea benefică a blocaților RAAS asupra funcției endoteliale compromise. Inhibitorii enzimei de conversie a Angiotensinei (IECA) îmbunătățesc elocvent vasodilatarea mediată de flux (indicator al funcției endoteliale sensibil la modificări microcirculatorii în stadii incipiente) în comparație cu placebo, cu lipsa de tratament, cu alte antihipertensive, arătând eficacitate similară doar cu blocații receptorilor de Angiotensină (BRA) [33]. Ambele clase de blocați ai RAAS influențează funcția microvasculară coronariană prin câteva mecanisme: îmbunătățirea hemodinamicii sistemice, ameliorarea funcției endoteliale coronariene și blocarea efectelor nocive locale ale Angiotensinei II.

Administrarea tratamentului cu IECA determină o ameliorare relevantă a CFR în DCM și o scădere a frecvenței acceselor anginoase în AM (studiul WISE). Deasemenea, IECA ameliorează fluxul sanguin miocardic la pacienții cu AM asociată cu HTA sau cu DZ [2].

Algoritmul de tratament pentru ANOCA/INOCA recomandă IECA tuturor pacienților pentru managementul disfuncției endoteliale și aterosclerozei co-existente (clasă de recomandare IIa, ESC) [60, 67].

(III) Statine

Pe lângă efectul hipolipemiant prin inhibarea HMG-CoA reductazei, statinele manifestă efecte evidente de ameliorare a funcției endoteliale în arterele mari, cât și la nivel microvascular prin majorarea biodisponibilității NO, exercitarea acțiunii antioxidante, blocarea mecanismelor profibrotice și suprimarea răspunsului proinflamatoriu de orice genă.

Studiile clinice au arătat, că statinele posedă efecte benefice la pacienți cu BCC non-obstructivă, cu AM sau AVS, reduc ischemia indusă de efort, ameliorează dilatarea mediată de flux în INOCA. Datorită inhibării stresului oxidativ și proprietăților antiinflamatorii statinele au demonstrat eficiență la pacienții cu CFR redusă – ameliorând CFR și microcirculația coronariană, micșorând rezistența microvasculară hiperemică (HMR) la pacienții cu DCM; precum și la pacienții cu spasm vascular - crescând toleranța la efort, exercitând efect pozitiv în suprimarea episoadelor de SCE și scăzând riscul de exacerbări, cu cel mai impunător efect în combinația statinelor cu BCC [2, 30, 39].

Având la bază totalitatea de evidențe acumulate privind mecanismele patogenetice implicate și beneficiul asupra mortalității de orice cauză la pacienții cu boală coronariană, *statinele* și *IECA/BRA*, sunt menționate drept clase de medicamente de importanță strategică în conduita pacienților cu ANOCA/INOCA, fiind totodată singurele medicamente care îmbunătățesc autentic DCM (ameliorează funcția endotelială și CFR) [1, 48].

Actualmente, evaluarea eficacității terapiei medicamentoase în doze mari, inclusiv IECA/BRA și statine, la femeile cu INOCA, se află în curs de desfășurare în studiul WARRIOR (*Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease* – multicentric, prospectiv, randomizat, orb) și se anticipează să ofere abordări coerente, bazate pe dovezi pentru terapia ANOCA/INOCA [16, 67]. Iar studiul CorMicA, după cum s-a menționat mai sus, deasemenea a folosit în terapia de bază pentru AM statină și IECA sau BRA, cu consecințe benefice importante în evoluția clinică și calitatea vieții [12].

Tratamentul de bază combinat

În majoritatea cazurilor, la pacienții cu ANOCA/INOCA se folosește tratamentul combinat, dat fiind faptul asocierii frecvente de endotipuri, co-existența

altor patologii și cazuri specifice, precum urmează (conform recomandărilor ghidului ESC pentru managementul în SCC (2024) și Documentului de consens ESC (2020) [30, 67]:

- În suprapunere de endotipuri ANOCA/INOCA se recomandă terapia combinată cu nitrați, BCC și alți vasodilatatori (Nicorandil etc., vezi mai jos) (clasă de recomandare IIb, ESC).

- Combinația dintre β 1-AB selectiv (Nebivolol, Bisoprolol) cu BCC (Diltiazem) poate fi eficientă în micșorarea simptomelor anginoase la femeile în perimenopauză fără boală coronariană obstructivă.

- La pacienții cu AM și CFR micșorată și/sau IMR crescut se recomandă β -AB, BCC, Ranolazina și IECA. Terapia antiischemică la această categorie de pacienți țintește prevenirea ischemiei de solicitare în controlul simptomelor (clasă de recomandare IIa, ESC).

- La pacienții cu ANOCA/INOCA și HTA se va combina IECA și/sau BRA cu antiischemicul oportun simptomelor anginoase: cu β -AB în AM sau cu BCC în AVS.

Terapia de linia a doua

Conform strategiei de selecție în trepte a terapiei medicamentoase antianginoase optime, actualul ghid ESC pentru SCC ne oferă recomandări privind terapia antianginoasă de linia a doua, pentru a reduce frecvența acceselor anginoase și a îmbunătăți toleranța la efort la pacienții cu ANOCA/INOCA și intoleranță la β -AB, BCC și nitrați cu acțiune prelungită, sau dacă simptomele nu sunt controlate în mod adecvat [30, 67, 48].

Ranolazina

Preparat antianginos, inhibitor al fluxului tardiv de sodiu, cu mecanism ce vizează micșorarea supraîncărcării intracelulare cu sodiu și calciu, ameliorând relaxarea miocitelor și complianța ventriculară, deci îmbunătățind atât funcția diastolică afectată, cât și disfuncția microvasculară. Ranolazina este recomandată la pacienții cu AM cu CFR scăzut, deci vasodilație microvasculară alterată, în combinație cu terapia antianginoasă de primă linie, dacă controlul adecvat al simptomelor anginoase nu poate fi atins sau ca terapie de linia a doua, dacă este intolerantă terapia de prima linie [42, 67].

Nicorandil

Medicament vasodilatator, realizat prin combinarea mecanismelor de activare a canalelor de nitrat și potasiu. Exerciță efect dilatator la nivel microvascular și efect dilatator echilibrat în vene și artere, și poate fi recomandat ca și terapie efectivă de linia a doua la pacienții cu AVS și în asocieri cu spasmul microvascular (precauție pentru efecte secundare frecvente).

Trimetazidina

Drept medicament de linia a doua poate fi indicată Trimetazidina. În calitate de cardioprotector, modulator al oxidării acizilor grași, aceasta crește toleranța celulară la ischemie prin menținerea homeostazei celulare. S-a demonstrat că Trimetazidina micșorează simptomele anginoase și crește durata efortului la pacienții cu angină stabilă. Este recomandată spre administrare în AM și în varianta clinică asociată - AM cu AVS.

Ivabradina

În cazul simptomelor anginoase persistente, ca și alterantivă poate fi indicată Ivabradina, inhibitor al If-canalului, care micșorează necesitatea de oxigen în miocard, prin mecanismul de reducere a frecvenței cardiace în repaus și la efort, fără a influența contractilitatea ventriculară și fără efecte secundare asupra tensiunii arteriale. S-a demonstrat că Ivabradina crește CFR la pacienții cu AM, ceea ce duce la ameliorarea simptomelor anginoase și semnelor de ischemie [40].

Contrapulsăția externă

La aproximativ 1/4 dintre pacienții cu ANOCA/INOCA, simptomele rămân refractare după epuizarea opțiunilor de tratament antianginos de bază (β -AB, BCC și nitrați) și celor de linia a doua. Printre opțiunile terapeutice noi, disponibile în prezent, noul ghid ESC (2024) menționează contrapulsăția externă drept una dintre metodele cele mai promițătoare și ușor de implementat în practica clinică de zi cu zi. Tehnica non-farmacologică de contrapulsăție externă sporită (EECP - *Enhanced External Counter Pulsation*), monitorizată prin ECG, poate fi luată în considerație ca tratament adjuvant pentru ANOCA/INOCA, doar la pacienții cu angină refractară la ambele linii de tratament farmacologic și după evaluarea risc-beneficiu. Acest tratament non-invaziv țintește diminuarea rezistenței vasculare, creșterea fluxului sangvin și micșorarea severității ischemiei miocardice, prin urmare duce la scăderea frecvenței și intensității episoadelor anginoase [51, 67].

Neurostimularea medulară

O opțiune pentru pacienții cu ANOCA/INOCA, care rămân refractari după terapia medicală constituie neuromodularea sindromului de durere cardiacă – neurostimularea medulară (SCS – Spinal cord stimulation). Stimulatorul medular este implantat sub piele. Fiind un dispozitiv generator de impulsuri electrice de intensitate mică către nervii spinali, contribuie la atenuarea simptomelor de durere de diferit tip, inclusiv durerea anginoasă, îmbunătățește calitatea vieții pacienților și permite adoptarea unui stil de viață mai activ în angina pectorală refractară, inclusiv în ANOCA/INOCA [22, 67].

Agenți farmacologici noi

În curs de investigare se află noi tratamente pentru ameliorarea simptomelor și mecanismelor de disfuncție microvasculară și vasomotorie. Spre exemplu, inhibitorii specifici de Rho-kinază, antagoniștii receptorilor de endotelină, unii agenți medicamentoși antihiperglicemici, sunt, de asemenea, sugerați ca opțiuni promițătoare de tratament în ANOCA/INOCA.

Inhibitorii Rho-kinazei

Activitatea Rho-kinazei în SCE este crescută, favorizând astfel vasoconstricția, iar inhibitorii Rho-kinazei (de ex. Fasudil) reduc contractilitatea în peretele vascular și sunt menționați drept agenți terapeutici de perspectivă în tratamentul vasospasmului coronarian, arteriosclerozei, leziunii ischemie-reperfuzie. În studii mici, ei au demonstrat o eficacitate remarcabilă în micșorarea hipercontractiei celulelor musculare netede vasculare, disfuncției endoteliale, activării celulelor inflamatorii, remodelării vasculare și cardiace - datorită influenței asupra sistemului de semnalizare al GTPazei RhoA (cu rol esențial în reglarea dinamicii actinei în componența citoscheletului, implicate în funcțiile celulare fundamentale de contracție, proliferare, adeziune etc.). Cercetările moleculare, preclinice și clinice pentru elaborarea unor izoforme mai potente și selective în reducerea vasoreactivității coronariene continuă [30, 39].

Antagoniști ET-1

Ținta unui nou tratament promițător aflat în cercetare, este efectul vasoconstrictor puternic al endotelinei-1 (ET-1), secretate de celulele endoteliale vasculare și implicate în disfuncția microvasculară coronariană. Antagoniștii ET-1 selectivi pentru receptorii ET_A (subtipul ET_A de receptori endotelinici sunt responsabili pentru declanșarea vasoconstricției, creșterii și inflamației peretelui vascular) (de ex. Zibotentan – antagonist oral al receptorului ET_A) blochează vasoconstricția determinată de ET-1 [13]. Studiul în domeniul medicinei de precizie PRIZE (Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina - randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo) a ținut eficacitatea Zibotentanului prin opunerea răspunsului vasoconstrictor microvascular la pacienții cu AM prin DCM endotelium-dependentă. Raportul preliminar a notificat lipsa efectului asupra duratei efortului fizic pe banda de alergare, dar și creșterea fluxului sangvin miocardic, creșterea nivelului plasmatic de ET-1, micșorarea hemoglobinei, micșorarea TA sistolice și diastolice și efecte adverse cu retenție de lichide semnificativ mai frecvente. În concluziile preliminare se menționează necesitatea

micșorării dozei, asocierii cu remedii ce vor micșora retenția de lichide și creșterii duratei de tratament [44, 67].

Inhibitori de PDE-5

Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) (de ex. Sildenafil, Tadalafil) exercită efect vasodilatator, cu impact pozitiv asupra hemodinamicii, disfuncției endoteliale și stresului oxidativ. Inhibitorii PDE-5 acționează prin blocarea acțiunii degradante, cu consecințe vasoconstrictorii, a enzimei PDE-5 asupra monofosfatului ciclic de guanozină (cGMP) în celulele musculare netede vasculare. În studiile mici, Sildenafilul a demonstrat ameliorarea CFR, în special la pacienții cu DCM simptomatică cu CFR <2,5 (grup mic în studiul WISE). Tratamentul cu inhibitori PDE-5 la bărbații cu boală ischemică și IM în anamneză este asociat cu scăderea mortalității și riscului de insuficiență cardiacă. Însă, este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori PDE-5 și nitrați, crescând riscul de morbiditate și mortalitate CV, datorită efectului cumulativ sever de inducere a hipotensiunii arteriale [44]. Sunt necesare studii mari pentru cercetarea elocventă a eficacității inhibitorilor PDE-5 în INOCA.

Stimulatori de GCs

Utilizarea stimulatoarelor de guanilat-ciclază solubilă (SGCs) (de ex. Vericiguat, Riociguat) pare a fi o nouă opțiune terapeutică promițătoare pentru controlul simptomelor la pacienții cu spasm coronarian. Stimulând activitatea enzimatică a GCs, enzimă în sistemul cardiopulmonar și receptor pentru NO, tratamentul cu SGCs determină creșterea producerii intracelulare de cGMP, conectează axul de semnalizare NO-cGMP, care modulează tonul vascular, exercitând vasodilatație și ameliorând disfuncția microvasculară. Efectele clinice ale terapiei cu SGCs au fost ameliorarea simptomelor anginoase și prevenirea spasmului coronarian [36].

Metformina

Afectarea funcției endoteliale asociată rezistenței la insulină este unul dintre mecanismele ischemiei miocardice la pacienții cu DZ. Metformina, biguanida antihiperglicemică, a demonstrat efecte pozitive asupra funcției endoteliale atât la pacienții diabetici, ameliorând semnificativ fluxul stimulat de acetilcolină, cât și îmbunătățirea funcției microvasculare cu micșorarea ischemiei miocardice la pacientele nediabetice cu angiografie coronariană normală și test de efort pozitiv [23]. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare cu perioadă de supraveghere mai îndelungată.

Inhibitori de SGLT2 (Gliflozinele)

O altă clasă de medicamente antidiabetice, inhibitorii canalului 2 al cotransportatorului de

sodiu-glucoză 2 (SGLT2) (de ex. Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin), este actualmente vizată printre cele mai revoluționare și promițătoare terapii în tratamentul bolilor CV, demonstrând efecte benefice relevante privind decesul cardiovascular și insuficiența cardiacă la persoanele cu sau fără DZ [41, 69], inclusiv în cadrul studiilor clinice mari [45]. Alături de mecanismele lor benefice metabolice, multitudinea de efecte pleiotrope, printre care reducerea semnificativă a inflamației microvasculare, a markerilor stresului oxidativ, cardioprotecție și vasoprotecție prin modularea funcției endoteliale etc., contribuie la demarcarea acestui grup de remedii drept o strategie terapeutică optimistă în BCVCu afectarea mecanismelor fiziologice microvasculare, rezultante prin ischemie și insuficiență cardiacă cu păstrarea funcției de pompă.

Empagliflozin a demonstrat eficacitate notorie antioxidantă și antiinflamatorie la nivelul microvascular atât *in vitro* (în biopsii cardiace de la pacienți cu HfpEF), cât și în studii experimentale pe murine *in vivo*. Cu Empagliflozin s-a reușit nu doar întreruperea, ci și inversarea cascadei moleculare induse de inflamație și de stresul oxidativ, care contribuie la dezvoltarea rigidității cardiomiocitelor și, respectiv, la disfuncția diastolică în HfpEF. De asemenea, s-a ameliorat semnificativ vasorelaxarea endotelială indusă de acetilcolină, fără a se afecta vasorelaxarea prin intermediul celulelor musculare netede vasculare, ameliorându-se astfel disfuncția endotelială microvasculară din cadrul HFpEF [29].

Dapagliflozinul a demonstrat un efect de protecție microvasculară, promițător din punct de vedere clinic pentru limitarea evoluției și expansiunii infarctului miocardic, prin micșorarea disfuncției endoteliale și afectării microvasculare induse de leziunea miocardică din ischemie-reperfuzie [34].

Studiul clinic SIMPLE (randomizat, placebo-controlat) a evaluat perfuzia miocardică sub influența tratamentului cu Empagliflozin. Estimarea rezervei de flux miocardic (MFR) s-a efectuat prin tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată (CT) în repaus și în timpul testului de stres adenosinic, la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiacă ischemică sau alți factori de risc cardiovascular. În pofida rezultatelor preconizate, datele acestui studiu nu au arătat modificări ale MFR după tratamentul cu Empagliflozin [27]. Conform autorilor, aceste rezultate nu pot fi atribuite întregului spectru al DCM, deoarece SIMPLE nu a evaluat căile endoteliiu-dependente și nici DCM fără BCC obstructivă. Aceste categorii de pacienți s-ar bucura de cele mai mari beneficii ale tratamentului cu inhibitori de SGLT2, prin urmare, anume astfel de studii sunt necesare actualmente.

Antidepresante

Indicarea în doze mici a antidepresantelor triciclice (de ex. Imipramina), este raportată a fi utilă pentru a reduce intensitatea simptomelor anginoase la pacienții cu ANOCA/INOCA și angină refractară la terapie, realizând ridicarea pragului durerii prin inhibarea recaptării serotoninei și a adrenalinei. Însă, Documentul de consens al ESC pentru INOCA remarcă faptul, că recomandarea respectivă este una empirică și în prezent lipsește o terapie bazată pe dovezi pentru nocicepția agravată în ANOCA/INOCA, iar noul ghid ESC (2024) pentru managementul SCC evită să menționeze acest grup de preparate ca și oportunitate [30, 61].

Tratamente invazive noi

Pe lângă tratamentele farmacologice noi, în curs de cercetare se află două terapii inovaționale, care ținesc ameliorarea directă a funcției microvasculare coronariene. Ambele metode sunt notificate în ghidul ESC actualizat pentru managementul SCC drept strategii terapeutice promițătoare în ANOCA/INOCA cu angină/ischemie recurentă sau refractară [1, 67].

Reductorul de sinus coronarian

Metoda terapeutică presupune implantarea prin cateter a unui stent în formă de clepsidră în sinusul coronar (reductor) pentru a crea o stenoză controlată a sinusului, care va determina un gradient în fluxul venos dinspre miocard, deci va crește presiunea și va îmbunătăți perfuzia în teritoriul LAD. La baza mecanismului terapeutic al tehnicii respective stă modificarea raportului fluxului sangvin de la endocard spre epicard. Raportul normal de flux sangvin endocardic la cel epicardic este 1,2, însă, în ischemie acest raport se prăbușește, în special din motivul creșterii presiunii telediastolice în ventriculul stâng (PTD-VS), deseori, în miocardul ischemic ajungând până la valori ale raportului de 0,5. Implantarea reductorului în sinusul coronar restricționează fluxul de ieșire, presiunea în sinusul coronar crește și raportul fluxului sangvin endocardic către epicard tinde să crească spre limitele normale [51, 14].

Studiile clinice au raportat îmbunătățiri importante a clasei funcționale de angină pectorală la pacienții cu angină refractară prin implantarea reductorului de sinus coronarian [21]. În curs de realizare se află studii randomizate privind îmbunătățirea CFR la pacienții cu ANOCA/INOCA cu DCM (studiile COSIMA – *CORonary SINus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina* și COSIRA-II – *Efficacy of the CORonary SINus Reducer in Patients with Refractory Angina II*) [67].

Terapia genică cu celulele stem CD34+

La pacienții cu funcție endotelială alterată celulele stem CD34+ au activitate scăzută, astfel funcția

formatoare de colonii celulare este compromisă. Principiul terapiei regenerative cu celule stem CD34+ (numită și terapie angiogenică) în boala coronariană microvasculară se bazează pe infuzia de celule stem vasoprotectorii pentru corecția defectului celular a celulelor progenitoare afectate, cu îmbunătățirea ulterioară a funcției endoteliale. Infuzia intracoronară de celule stem CD34+ declanșează apariția celulelor progenitoare, repararea vasculară, stimulează angiogeneza microvasculară și mărește densitatea capilară [53].

Studiile clinice au demonstrat la pacienții cu angină refractară în BCC obstructivă ameliorarea stabilă și de durată a simptomelor anginoase, scăderea mortalității și MACE. La pacienții după IMA (studiul REPAIR-AMI – *Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*) și la pacienții cu AM și CFR <2,5 (studiul ESCAPE-CMD – *Exploratory Study of CLBS16 in Patients with CMD*) s-a raportat o ameliorare substanțială și persistentă a CFR la 6 luni după injectarea intracoronariană a preparatului CLBS16 din celulele stem autologe CD34+ (reinfuzare de celule proprii ale pacientului), precum și scăderea frecvenței, intensității acceselor anginoase, scăderea clasei funcționale de angină pectorală. Se menționează, că aceste rezultate încurajatoare au fost însoțite de absența evenimentelor adverse legate de terapie [19]. Rezultate similare au fost obținute la pacienții cu ANOCA cu DCM endotelium-dependentă (studiul IMPROVE-CED – *Intracoronary CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction*): ameliorarea semnificativă a simptomelor, clasei funcționale, creșterea importantă a fluxului sangvin coronarian mediat de Acetilcolină și reducerea consumului zilnic de Nitroglicerina sublingual [6]. În prezent, se așteaptă rezultatele preliminare ale studiului FREEDOM (randomizat, controlat cu placebo) privind eficacitatea și siguranța terapiei regenerative cu o singură doză de CLBS16 cu celule stem CD34+ în tratamentul pacienților cu ANOCA cu DCM [53].

Mesaje conceptuale în ANOCA/INOCA

Actualmente, în cadrul conceptului de ANOCA/INOCA, se reliefează următoarele repere:

1. Sindroamele ANOCA/INOCA sunt cele mai reprezentative entități pentru BCC non-obstructivă, prevalează în special în rândul femeilor, comportă o povară semnificativă în simptomatologia clinică și un risc sporit de evenimente cardiovasculare adverse.

(i) ANOCA este sindromul caracterizat prin prezența simptomelor anginoase sau a simptomelor ischemice echivalente la pacienții care nu prezintă

stenoză semnificativă a arterelor coronariene epicardice la examenul angiografic coronarian invaziv, inclusiv la testarea coronariană funcțională a stenozei moderate cu tehnici vizând rezerva fracționată de flux (FFR) și raportul instantaneu independent de undă (iFR).

(ii) INOCA este caracterizată prin evidențe de ischemie miocardică, documentate prin teste funcționale neinvazive și fără prezența unor stenoze semnificative în arterele coronariene epicardice la angiografia coronariană invazivă.

2. Endotipurile ANOCA/INOCA sunt condiționate de tipul de disfuncție vasculară non-obstructivă instaurată: disfuncție endotelială, vasodilatație afectată, vasospasm epicardial, vasospasm microvascular, combinații.

(i) Disfuncția endotelială este cel mai frecvent depistată la pacienții cu ANOCA/INOCA.

(ii) În majoritatea cazurilor de ANOCA/INOCA prevalează suprapunerile de endotipuri și asocierile cu leziuni aterosclerotice incipiente sau subclinice.

(iii) Angina microvasculară (AM) izolată, Angina vasospastică (AVS) izolată, asocierea AM cu AVS, precum și suprapunerea cu BCC aterosclerotică obstructivă sunt variante clinice ce determină multitudinea de manifestări ale sindromului ANOCA/INOCA.

3. Testarea diagnostică de primă linie a pacientului suspect pentru SCC ar trebui făcută prin imagistică anatomică sau funcțională neinvazivă, pentru elucidarea diagnosticului preventiv de ANOCA/INOCA sau boală coronariană (BAC) obstructivă.

(i) Imagistica anatomică – Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (CCTA) permite diferențierea BAC obstructive de absența BAC sau de BAC non-obstructivă și suspectarea ANOCA/INOCA.

(ii) Testele diagnostice funcționale neinvazive permit identificarea ischemiei miocardice și/sau disfuncției coronariene microvasculare în suspectarea sindromului ANOCA/INOCA – Ecocardiografia de stres, Tomografia cu emisie de pozitroni (PET), Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (MRI), Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT).

(iii) Un diagnostic preventiv de ANOCA/INOCA presupune instituirea tratamentului corespunzător ANOCA/INOCA, reeșind din totalitatea datelor acumulate clinice și paraclinice neinvazive, cu o evaluare în dinamică a evoluției simptomelor.

4. Prevalența înaltă a sindromului ANOCA/INOCA și rata MACE justifică conduita printr-o

abordare individualizată, multidisciplinară a pacienților afectați.

(i) Aceeași tactică preventivă cardiovasculară, bazată pe recomandările de ghid, se recomandă la femei și la bărbați, în pofida diferențelor de sex în prezentarea clinică.

(ii) Pietrele de temelie în managementul ANOCA/INOCA sunt identice cu cele din orice SCC - modificarea stilului de viață, corecția factorilor de risc și tratarea determinantelor bolii combinată cu tratamentul antianginos.

(iii) Ținta tratamentului în ANOCA/INOCA: ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea profilului de risc, a calității vieții și a prognosticului.

(iv) Educația pacientului este cheia succesului în controlul factorilor de risc pe termen lung.

5. Eșuarea terapiei medicale dirijate de ghid la pacienții cu diagnostic suspectat de ANOCA/INOCA va impune acțiuni diagnostice ulterioare.

(i) Pacienții, cu suspexie de ANOCA/INOCA, care prezintă angină refractară, deci cu persistența simptomelor clinice > 3 luni pe fondalul tratamentului aplicat și cu menținerea unei calități de viață alterate, trebuie supuși testării funcționale coronariene invazive pentru a stabili diagnosticul definitiv prin precizarea endotipurilor subiacente.

(ii) Strategiile invazive de diagnostic cuprind angiografia coronariană invazivă și tehnici funcționale - ghidajul diagnostic, măsurări de presiune intracoronariană și flux, testare farmacologică a vasomotoriei coronariene cu Acetilcoină și Adenozină - realizate într-o singură procedură, de către cardiologi intervenționali cu experiență.

(iii) Evocarea endotipurilor este importantă pentru a ghida terapia medicală adecvată pentru pacienții cu ANOCA/INOCA.

6. Tratamentul medicamentos bazat pe endotipul patofiziologic al ANOCA/INOCA ameliorează simptomele clinice și calitatea vieții.

(i) Terapia de bază va cuprinde medicația antiischemică, conform endotipului diagnosticat, însoțită de IECA și statine pentru managementul disfuncției endoteliale și aterosclerozei co-existente.

(ii) Terapia de linia a doua, conform endotipului diagnosticat, va substitui sau va însoți terapia de prima linie în caz de intoleranță sau de ineficiență, respectiv.

(iii) Agenții farmacologici noi, precum și tratamentele inovatoare invazive pentru ANOCA/INOCA se află la diverse etape de cercetare și nu sunt incluse actualmente în algoritmul de conduită a pacienților cu ANOCA/INOCA prezentat în ghidul ESC (2024).

Lacune în sistemul de evidențe ANOCA/INOCA

Insuficiența anumitor cunoștințe și dovezi, în baza de evidențe acumulate până în prezent, formează un substrat bogat pentru viitoarele cercetări în domeniul conceptului de ANOCA/INOCA.

- Diagnosticul definitiv de ANOCA/INOCA în variantele sale de endotipuri este bazat pe testarea funcțională coronariană invazivă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua oportunități imagistice neinvazive de diagnosticare definitivă. Se solicită identificarea modalităților de calibrare a procedurilor de imagistică neinvazivă și a testării invazive pentru a obține posibilitatea înlocuirii reciproce sau utilizarea alternativă a măsurătorilor.

- Terapia în ANOCA/INOCA comportă în mare măsură caracter empiric. Sunt necesare studii clinice prospective randomizate pentru a determina eficacitatea tratamentelor antianginoase în ameliorarea simptomelor și urmările de durată pentru diferite endotipuri aparte.

- Este oportună acumularea de dovezi clare despre terapia antianginoasă de prima și a doua linie în ANOCA/INOCA. Nu există studii, care ar oferi răspuns irevocabil, dacă eficacitatea anginoasă a nitratilor cu acțiune prelungită, Ranolazinei, Nicorandilului, Ivabradinei, Trimetazidinei sau oricărei dintre combinațiile lor depășește eficacitatea β-blocantelor sau BCC.

- E necesar a fi stabilit rolul terapiei antitrombotice la pacienții cu SCC cu ANOCA/INOCA.

- Se solicită cercetarea și implementarea metodelor eficiente de menținere a unui stil de viață sănătos și de îmbunătățire a aderenței la tratament, durabile în timp, la pacienții cu ANOCA/INOCA.

- O varietate de abordări farmacologice noi în tratamentul ANOCA/INOCA devin actualmente disponibile. Până în prezent, principalele limitări ale rezultatelor raportate sunt numărul mic de pacienți tratați cu opțiunile terapeutice noi și durata mică a urmăririi. Prin urmare, sunt suplimentar necesare studii clinice mari randomizate controlate pentru a verifica potențialul de realizare a fiecărei dintre aceste strategii terapeutice pentru subgrupuri specifice de pacienți.

- Se constată necesitatea de studii pentru acumularea de dovezi suplimentare privind eficacitatea tehnicilor non-farmacologice și invazive noi – neurostimulării medulare, contrapulsăției externe sporite, terapiei angiogenice cu celule stem și implantării reductorului de sinus coronarian la pacienții cu ANOCA/INOCA cu angină refractară în ciuda terapiei medicale dirijate de ghid.

Așadar, se evidențiază necesitatea continuării cercetărilor clinice de perspectivă ample, bine concepute, pentru a depăși lacunele de evidențe, și a obține răspunsuri și dovezi sigure în diagnosticul și conduita în sindromul ANOCA/INOCA.

Concluzii.

Sindromul ANOCA/INOCA este cel mai vast grup reprezentativ pentru BCC fără obstrucția arterelor coronariene și constituie o problemă majoră de sănătate pe plan mondial. Sindromul este asociat cu dificultăți de diagnostic, opțiuni limitate de tratament și prognostic pe termen scurt și lung sever. Evident, că diagnosticarea cu precizie a multitudinii de variante patofiziologice și combinații clinice posibile la pacienții cu ANOCA/INOCA, în etape numeroase și sofisticate, este adesea limitată de posibilități organizatorice, accesibilitate, riscuri, costuri etc. În consecință, diagnosticul subestimat este urmat de lipsa unui tratament personalizat, acești pacienți continuând să suporte recurențe și persistența simptomelor, calitate a vieții prejudiciată, determinând spitalizări repetate și angiografii coronariene inutile.

La baza algoritmilor și recomandărilor ghidului ESC actualizat, adresate evaluării și conduitei terapeutice a pacienților cu ANOCA/INOCA, se află dovezile oferite în mare parte de studii eterogene, uneori insuficient de ample sau specifice. Progrese importante sunt așteptate pe măsura finisării studiilor clinice promițătoare, aflate în curs de desfășurare, și grație apelului comunității cardiologice pentru lansarea noilor cercetări, care ar oferi în perspectivă strategii fortificate de diagnostic și tratament în sindromul ANOCA/INOCA.

Abrevieri.

AM = angina microvasculară

ANOCA = angină cu artere coronariene non-obstructive

AVS = angina vasospastică

BCC = boală coronariană cronică

BCV = boli cardiovasculare

BRA = blocați ai receptorilor de angiotensină

CFR = rezervă de flux coronarian

CIAO-ISCHEMIA = *Changes in Ischemia and Angina over One year in ISCHEMIA trial screen failures with INOCA*

CorMicA = *Coronary Microvascular Angina Trial*

COSIMA = *CORonary SINus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina*

COSIRA-II = *Efficacy of the CORonary SINus Reducer in Patients with Refractory Angina II*

COVADIS = *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*

CV = cardiovascular

DCM = disfuncția coronariană microvasculară

DZ = diabet zaharat

EAPCI = Asociația Europeană a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate

ESC = Societatea Europeană de Cardiologie

ESCaPE-CMD = *Exploratory Study of CLBS16 in Patients with Coronary Microvascular Disease*

HFpEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

HTA = hipertensiune arterială

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

ILIAS = *Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes*

IMPROvE-CED = *Intracoronary CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction*

IMR = indicele de rezistență microcirculatorie

INOCA = ischemie cu artere coronariene non-obstructive

ISCHEMIA = *International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*

MACE = evenimente cardiovasculare adverse majore

MINOCA = infarct miocardic cu artere coronariene non-obstructive

PRIZE = *Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina*

REPAIR-AMI = *Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*

SCC = sindrom coronarian cronic

SCE = spasmul coronarian epicardial

WISE = *Women's Ischemia Syndrome Evaluation*

WARRIOR = *Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive CORonary Artery Disease*

Bibliografie.

1. Ashokprabhu ND, Quesada O, Alvarez YR, Henry TD. *INOCA/ANOCA: Mechanisms and novel treatments*. Am Heart J Plus. 2023;30:100302. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100302
2. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. *Treatment of coronary microvascular dysfunction*. Cardiovasc Res. 2020;116(4):856-870. doi:10.1093/cvr/cvaa006
3. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. Eur Heart J. 2015;38:2565-2568. doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351

4. Biddle C, Fallavollita JA, Homish GG, Giovino GA, Orom H. *Gender differences in symptom misattribution for coronary heart disease symptoms and intentions to seek health care*. Women Health. 2020;60:367–381.
5. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, et al. *Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry*. EuroIntervention 2022;18:719–28. 10.4244/eij-d-22-00043
6. Corban MT, Toya T, Albers D, et al. *IMPROvE-CED Trial: intracoronary autologous CD34+ cell therapy for treatment of coronary endothelial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary arteries*. Circ. Res. 2022;130:326–338.
7. del Buono, M.G.; Montone, R.A.; Camilli, M.; Carbone, S.; Narula, J.; Lavie, C.J.; Niccoli, G.; Crea, F. *Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases*. J. Am. Coll Cardiol. 2021, 78, 1352–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
8. de Vos A, Jansen TPJ, van 't Veer M, Dimitriu-Leen A, Konst RE, Elias-Smale S, et al. *Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients*. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:470–81. 10.1016/j.jcin.2022.12.012
9. Dicusar O, Caragea T, Munteanu M, Ivanov V, Popovici M. Actualități în managementul bolii coronariene cronice non-obstructive. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2024;78(1):156-165. doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.16
10. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, et al. *Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries*. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15:e012017. 10.1161/circinterventions.122.012017.
11. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. *Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing*. Int J Cardiol Heart Vasc. 2023;47:101220. 10.1016/j.ijcha.2023.101220
12. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. *1-year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA)*. JACC Cardiovasc. Interv. 2020;13:33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001
13. Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S, et al. *Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction*. Eur Heart J. 2020;41(34):3239-3252. doi:10.1093/eurheartj/ehz915.
14. Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, et al. *Refractory angina: from pathophysiology to new therapeutic nonpharmacological technologies*. JACC Cardiovasc. Interv. 2020;13:1–19.
15. Ghizzoni G, Leone AM, di Serafino L, et al. *The INOCA-IT: Rationale and design of a multicenter registry investigating ischemia in patients with non-obstructive coronary artery (INOCA) disease in Italy*. Int J Cardiol. 2024;402:131859. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131859
16. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. *Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial*. Am Heart J. 2021;237:90-103. doi:10.1016/j.ahj.2021.03.011
17. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, et al. *Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management*. Curr Probl Cardiol. 2023;48(1):101420. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101420
18. He CJ, Zhu CY, Zhu YJ, et al. *Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA)*. Int J Cardiol. 2020;315:9-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.019
19. Henry TD, Bairey Merz CN, Wei J, et al. *Autologous CD34+ stem cell therapy increases coronary flow reserve and reduces angina in patients with coronary microvascular dysfunction*. Circ. Cardiovasc. Interv. 2022;15(2):e010802.
20. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, Pepine CJ, Handberg E, Bairey Merz CN. *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk?* J Am Heart Assoc. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
21. Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. *Effectiveness of coronary sinus reducer for treatment of refractory angina: a meta-analysis*. Can J Cardiol 2022;38:376–83. 10.1016/j.cjca.2021.12.009
22. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. *Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris*. Int J Cardiol 2017;227:535–42. 10.1016/j.ijcard.2016.10.105.
23. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petrie JR, Cobbe SM, Sattar N. *Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Coll Cardiol. 2006;48(5):956-963. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.088
24. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. *Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study*. PLoS One. 2014;9(4):e93170. doi:10.1371/journal.pone.0093170
25. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Prescott E. *Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris*. Clin Res Cardiol 2013;102:571–581.

26. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, et al. *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. Eur Heart J. 2012;33:734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehz331
27. Jürgens M, Schou M, Hasbak P, et al. *Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial*. J Am Heart Assoc. 2021;10(15):e020418. doi:10.1161/JAHA.120.020418
28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
29. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, et al. *Empagliflozin Improves Endothelial and Cardiomyocyte Function in Human Heart Failure with Preserved Ejection Fraction via Reduced Pro-Inflammatory-Oxidative Pathways and Protein Kinase Gα Oxidation*. Cardiovasc. Res. 2021;117:495–507.
30. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. *An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group*. Eur Heart J. 2020;41:3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
31. Lanza GA, Golino M, Villano A, et al. *Cardiac Rehabilitation and Endothelial Function*. J Clin Med. 2020;9(8):2487. doi:10.3390/jcm9082487
32. Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. *Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction*. J Am Heart Assoc. 2022;11(9). doi: 10.1161/JAHA.121.025171
33. Li S, Wu Y, Yu G, Xia Q, Xu Y. *Angiotensin II Receptor Blockers Improve Peripheral Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS ONE, 2014; 9:e90217.
34. Ma L, Zou R, Shi W, Zhou N, et al. *SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Endothelial Dysfunction and Microvascular Damage during Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury through Normalizing the XO-SERCA2-CaMKII-Cofilin Pathways*. Theranostics. 2022;12: 5034–5050.
35. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*. N Engl J Med. 2020;382(15):1395–1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
36. Martínez Pereyra V, Seitz A, Hubert A, et al. *Repurposing Riociguat for Treatment of Refractory Angina Resulting From Coronary Spasm*. JACC Case Rep. 2021;3(3):392–396. doi:10.1016/j.jaccas.2020.11.043
37. Martínez Pereyra V., Hubert A., Seitz A., Bekerdejian R., Sechtem U., Ong P. *Epicardial and microvascular coronary spasm in the same patient?—acetylcholine testing pointing towards a common pathophysiological background*. Coron Artery Dis. 2020;31(4):398–399. doi: 10.1097/MCA.0000000000000829
38. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. *Myocardial ischemia: from disease to syndrome*. Int J Cardiol. 2020;314:32–5. 10.1016/j.ijcard.2020.04.074
39. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. *Coronary Artery Spasm: New Insights*. J Interv Cardiol. 2020;2020:5894586. doi:10.1155/2020/5894586
40. McChord J, Ong P. *Use of pharmacology in the diagnosis and management of vasomotor and microcirculation disorders*. Heart. 2023;109(8):643–649. doi:10.1136/heartjnl-2022-321267
41. McMurray J. J. V., Solomon S. D., Inzucchi S. E., et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. The New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
42. Mehta PK, Sharma S, Minissian M, Harsch MR, Martinson M, et al. *Ranolazine reduces angina in women with ischemic heart disease: results of an open-label, multicenter trial*. J Womens Health (Larchmt), 2019;28:573–582
43. Mommersteeg PMC, Naude PJW, Bagijn W, Widdershoven J, Westerhuis B, Schoemaker RG. *Gender differences in associations of depressive symptoms and anxiety with inflammatory markers in patients with non-obstructive coronary artery disease*. J Psychosom Res. 2019;125:109779.
44. Morrow AJ, Berry C, Abraham G, Hoole S, Ford TJ, Mangion K, et al. *Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE): a randomized, placebo-controlled, cross-over trial*. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04097314>; Research Square doi.org/10.21203/rs.3.rs-3714619/v1
45. North EJ, Newman JD. *Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists*. Curr. Opin. Cardiol. 2019; 34:687–692.
46. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int J Cardiol 2018;250:16–20.
47. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. *Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease)*. Clin Cardiol. 2018;41(2):185–193. doi:10.1002/clc.22894
48. Parlati ALM, Nardi E, Sucato V, et al. *ANOCA, INOCA, MINOCA: The New Frontier of Coronary Syndromes*. J Cardiovasc Dev Dis. 2025;12(2):64. Published 2025 Feb 10. doi:10.3390/jcdd12020064
49. Peper J, Becker LM, Kuijk JP van, Leiner T, Swaans MJ. *Fractional Flow Reserve: Patient Selection and Perspectives*. Vasc Heal Risk Management. 2021;17:817–831

50. Popovici M, Anton E, Munteanu (Ivanov) M. *Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2019;61(1): 24-34. ISSN 1857-0011
51. Povsic TJ, Henry TD, Ohman EM. *Therapeutic Approaches for the No-Option Refractory Angina Patient*. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(2):e009002. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009002
52. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. *Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J. 2018;39(23):2135-2146. doi:10.1093/eurheartj/ehy185.
53. Rai B, Shukla J, Henry TD, Quesada O. Angiogenic CD34 stem cell therapy in coronary microvascular repair-a systematic review. Cells. 2021;10(5):1137
54. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. *Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina*. Eur Heart J. 2019;40(18):1426-1435. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
55. Rehan R, Weaver J, Yong A. *Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. Life (Basel). 2022;12(8):1124. doi:10.3390/life12081124.
56. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al. *Ischemia with nonobstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial*. J Am Coll Cardiol Img. 2023;16(1):63–74. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015
57. Schumann C, Mathew R, Dean J. et al. *Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction*. J Am Coll Cardiol Img. 2021 Jul, 14 (7) 1369–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.041>.
58. Shi H, Xia Y, Cheng Y, Liang P, Cheng M, et al. *Global Burden of Ischemic Heart Disease from 2022 to 2050: Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years*. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes 2024, qcae049.
59. Smilowitz NR, Toleva O, Chieffo A, Perera D, Berry C. *Coronary Microvascular Disease in Contemporary Clinical Practice*. Circ Cardiovasc Interv. 2023;16 (6): e012568. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568
60. Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. *The ANOCA/INOCA Dilemma Considering the 2024 ESC Guidelines on Chronic Coronary Syndromes*. J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(10):302. Published 2024 Oct 1. doi:10.3390/jcdd11100302
61. Suhars HE, Michelsen MM, Prescott E. *Treatment strategies in coronary microvascular dysfunction: A systematic review of interventional studies*. Microcirculation. 2019;26(3):e12430. doi:10.1111/micc.12430.
62. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. *Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association*. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1144-1153. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.018
63. Trolle Lagerros Y, Grotta A, Freyland S, Grannas D, Andersson DP. *Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease Taking Nitrates and Phosphodiesterase-5 Inhibitors*. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):417-426. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.041
64. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. *Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry*. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15:1047–56. doi:10.1016/j.jcin.2022.03.016
65. van der Meer RE, Maas AH. *The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders*. Eur Cardiol. 2021;16:e37. doi:10.15420/ecr.2021.20
66. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
67. Vrints ChJM, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, et al., ESC Scientific Document Group. *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*, European Heart Journal, 2024;3415–3537. doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177
68. Vrints ChJM, Andreotti F. *The '10 commandments' of the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic coronary syndromes*. European Heart Journal, 2025;46(5):407–409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae778>
69. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. Lancet. 2019;393(10166):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
70. Zhou W, Lee Jonan Chun Y, Leung Siu T, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. *Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance*. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:602–11. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.034.

CZU: 616.12:504.3.054

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.11>

URBANIZARE, POLUARE ȘI BOLI CARDIOVASCULARE: O NOUĂ ECOLOGIE A RISCULUI

Vitalie MOSCALU, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Victor RUDI, dr. în șt. med.,

Angela MARINA, medic cardiolog,

IMSP Institutul de Cardiologie, str. N. Testemițanu 29/1, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: angellamarina@gmail.com

Rezumat.

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de mortalitate și decese premature în Republica Moldova, cu o rată de 57–58%. Această lucrare analizează factorii de risc cardiovascular, în special cei de mediu: poluarea aerului, zgomotul, schimbările climatice, substanțele toxice și fumatul pasiv. Deși s-au înregistrat unele progrese, persistă diferențe semnificative între țări, evidențiind nevoia promovării unui mediu mai sănătos și nepoluat în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: boli cardiovasculare; factori de risc; factori de mediu; poluare a aerului; schimbări climatice; apă potabilă; poluare fonică.

Summary.. Urbanization, Pollution, and Cardiovascular Diseases: A New Ecology of Risk.

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of mortality and premature death in the Republic of Moldova, with a rate of 57–58%. This paper analyzes cardiovascular risk factors, particularly environmental ones: air pollution, noise, climate change, toxic substances, and passive smoking. Although some progress has been made, significant disparities between countries persist, highlighting the need to promote a healthier and cleaner environment in the Republic of Moldova.

Keywords: cardiovascular diseases; risk factors; environmental factors; air pollution; climate change; drinking water; noise pollution.

Резюме. Урбанизация, загрязнение и сердечно-сосудистые заболевания: новая экология риска.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и преждевременных смертей в Республике Молдова, с уровнем 57–58%. В данной работе анализируются факторы сердечно-сосудистого риска, особенно экологические: загрязнение воздуха, шум, изменение климата, токсичные вещества и пассивное курение. Несмотря на достигнутый прогресс, сохраняются значительные различия между странами, подчёркивая необходимость продвижения более здоровой и чистой окружающей среды в Республике Молдова.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; экологические факторы; загрязнение воздуха; изменение климата; питьевая вода; шумовое загрязнение.

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de deces prematur la nivel global, cu o incidență de cinci ori mai mare în Europa de Est și Asia Centrală comparativ cu Europa de Vest. Acestea au o etiologie multifactorială, implicând factori genetici, comorbidități, stil de viață și condiții de mediu nefavorabile.

Studii recente evidențiază rolul semnificativ al poluării aerului, schimbărilor climatice și expunerii la substanțe toxice în creșterea riscului cardiovascular. Datele provenite din cercetări geospațiale, epidemiologice și mecanistice susțin necesitatea integrării riscurilor de mediu în practica clinică și politicile de sănătate publică.

Sunt analizate relațiile dintre factorii ecologici – poluarea aerului, calitatea apei, zgomotul ambiental și schimbările climatice – și riscul cardiovascular, cu accent pe contextul Republicii Moldova.

Urbanizarea este un factor major ce influențează incidența BCV. Bolile cardiovasculare (BCV) afectează peste 523 de milioane de persoane la nivel global, cu o dublare față de ultimele două decenii. Unul din trei decese este cauzat de BCV, multe dintre ele prematur, sub vârsta de 70 de ani [1]. Poluarea aerului contribuie la peste 20% din aceste decese, iar fumatul activ și pasiv la alte aproximativ 3 milioane anual. Peste 75% din decesele cardiovasculare apar în țări cu venituri mici și medii, unde accesul la servicii medicale și conștientizarea sunt inegale. Factorii socio-economici, precum venitul, educația, statutul de migrant sau genul, influențează direct riscul de BCV și complicațiile asociate.

Condițiile de mediu – aer curat, alimentație sănătoasă, spații verzi – contribuie la prevenirea bolilor cardiovasculare (BCV) și reduc povara asupra sistemelor de sănătate. Infrastructura urbană

influențează comportamentele de consum și stilul de viață, sprijinind sau compromițând sănătatea inimii [1]. Urbanizarea este un factor-cheie în extinderea BCV: peste 55% din populația globală trăiește în mediul urban, estimându-se o creștere la 68% până în 2050 [2]. În Republica Moldova, ponderea populației urbane a crescut de la 38,5% în 2014 la 46,4% în 2024, cu o concentrare semnificativă în mun. Chișinău [3].

Deși urbanizarea aduce acces mai bun la servicii și educație, este asociată cu riscuri precum poluare, sedentarism și alimentație nesănătoasă. În orașe, alimentele procesate sunt mai accesibile decât cele proaspete. Migrarea rural-urban este frecvent însoțită de obezitate și inactivitate fizică. În UE, prevalența obezității a atins 20% în rândul persoanelor între 65–74 de ani în 2022 [2]. În țările cu venituri mari, 76% din populație locuiește în mediul urban, comparativ cu 61% în cele cu venituri medii. WHF recomandă politici care să faciliteze comportamente favorabile inimii [1]. În Moldova, recensământul din 2024 indică 2,4 milioane de locuitori, dintre care 46,4% în mediul urban, iar în Chișinău s-a înregistrat o creștere de 16,7% față de 2014 [3]. Determinanții sociali ai sănătății – precum educația, locuirea și accesul la servicii – influențează semnificativ riscul de BCV, mai ales în țările cu venituri medii [1].

Vulnerabilitatea cardiovasculară la stresul indus de mediu

Expunerea la substanțe chimice industriale și riscul cardiovascular. Potrivit Agenției Europene de Mediu, aproximativ 20% din decesele cauzate de bolile cardiovasculare (BCV) în Europa sunt atribuite factorilor de mediu, cu prevalență mai ridicată în estul și sud-estul continentului [4]. Factorii relevanți includ calitatea aerului, zgomotul, schimbările climatice, fumatul pasiv și expunerea la substanțe chimice. Expunerea la compuși chimici industriali, atât în mediul profesional, cât și în cel ambiental, este asociată cu risc cardiovascular crescut. Printre substanțele implicate se regăsesc metalele grele, hidrocarburile aromatice policiclice, benzenul, pesticidele, dioxinele, monoxidul de carbon și nitrații. Acestea pot induce stres oxidativ, inflamație sistemică și disfuncție endotelială.

Poluarea aerului și riscul cardiovascular crescut. Poluarea aerului reprezintă un factor major de risc, responsabilă pentru aproximativ 7,6% din decesele globale anuale, un impact comparabil cu fumatul sau hipertensiunea. Ea provine dintr-un amestec de particule și gaze nocive generate în principal de activitățile umane. Cele mai frecvente și periculoase particule sunt PM₁₀, PM_{2.5} și particulele ultrafine, iar PM_{2.5} și oxizii de azot sunt puternic asociați cu bolile cardiovasculare (BCV).

Inhalarea acestor particule contribuie la inflamație, vasoconstricție și disfuncție endotelială, favorizând infarctul miocardic, aritmiile și insuficiența cardiacă.

Concentrațiile de PM_{2.5} în zonele urbane au scăzut în medie cu doar 1% pe an între 2010 și 2019, menținându-se în 2019 la un nivel global de 31,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mult peste recomandarea OMS din 2021 de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Cu toate că 64% dintre țări dispun de legislație privind calitatea aerului, niciuna nu respectă pe deplin ghidurile OMS.

În UE, limita legală pentru PM_{2.5} este de 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, iar în 2020 doar Estonia a atins ținta OMS. Poluarea aerului reduce speranța de viață în Europa cu aproximativ 2,2 ani. Studiul PURE a estimat că 13,9% din bolile cardiovasculare pot fi atribuite poluării atmosferice. Conform JRC's Air Quality Atlas (2021), principalele surse de PM_{2.5} în 150 de orașe europene sunt: industria (27%), agricultura (19%), transportul maritim (18%), transportul rutier (14%) și sectorul rezidențial (13%). În 2019, aproape 7 milioane de decese la nivel global au fost atribuite poluării aerului [5].

Microparticulele și ateroscleroza: dovezi emergente. Micro- și nanoplasticele (NPM) sunt un factor emergent de risc cardiovascular. Aceste particule pătrund în organism prin ingestie, inhalare sau contact cutanat și au fost detectate în sânge, placentă, plămâni și alte țesuturi umane. Studii in vitro și pe modele animale sugerează că NPM-urile pot induce stres oxidativ, inflamație și disfuncție endotelială. Într-un studiu observațional pe pacienți cu stenoză carotidiană, prezența nanoparticulelor în placa de aterom s-a asociat cu un risc crescut de infarct miocardic, AVC sau deces la 34 de luni [6].

Expunerea la aerul poluat agravează majoritatea bolilor cardiovasculare. În 2019, aproape 70% din cele 4,2 milioane de decese cauzate de poluarea aerului au fost atribuite bolilor cardiovasculare, în special boala cardiacă ischemică (1,9 milioane) și AVC (900.000). Poluarea aerului menajer a contribuit suplimentar la 1 milion de decese prin boală cardiacă ischemică și 700.000 prin AVC. La nivel global, 22% dintre decesele prin boală cardiacă ischemică și 15% prin AVC au fost legate de aerul poluat [7,9] (Figura 1).

În Republica Moldova, emisiile atmosferice au scăzut cu 8,3% între 2019 și 2022. Sursele staționare rămân principalele generatoare (66,4%), urmate de transport (14%). Monoxidul de carbon este principalul poluant, dar în scădere [8].

Poluarea aerului în Republica Moldova: surse și tendințe recente. Republica Moldova se confruntă cu un nivel constant ridicat de poluare a aerului, fenomen influențat de trei categorii principale de surse: surse staționare fixe (precum centralele electrotermice,

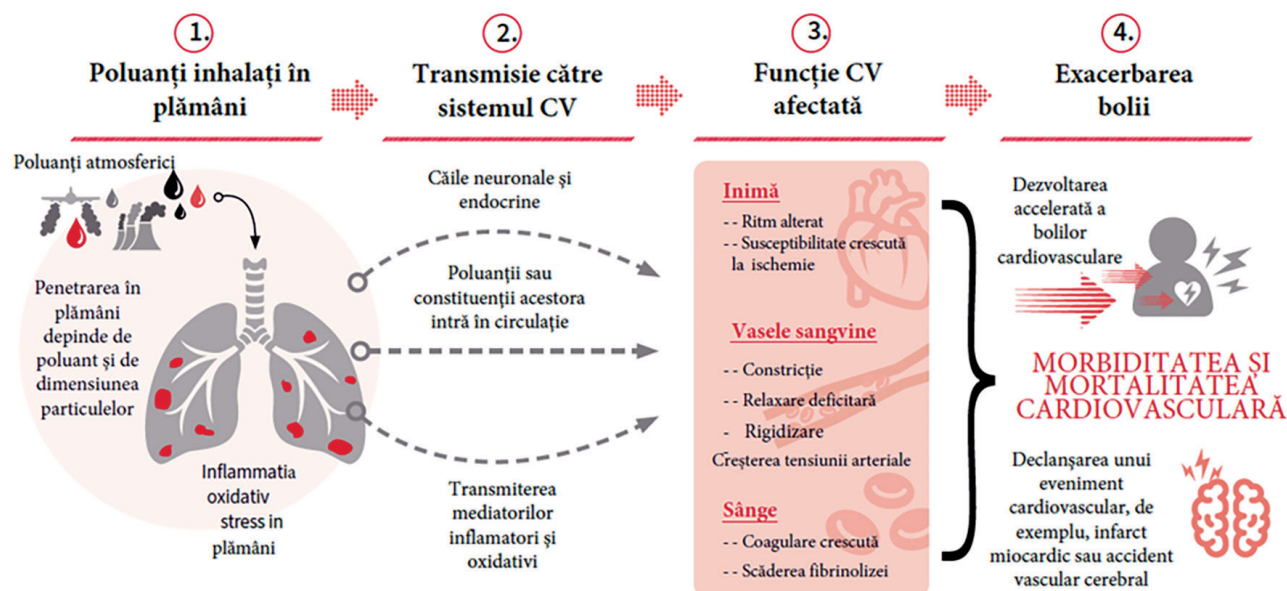


Figura 1. Calea prin care poluarea aerului interferează cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [9]

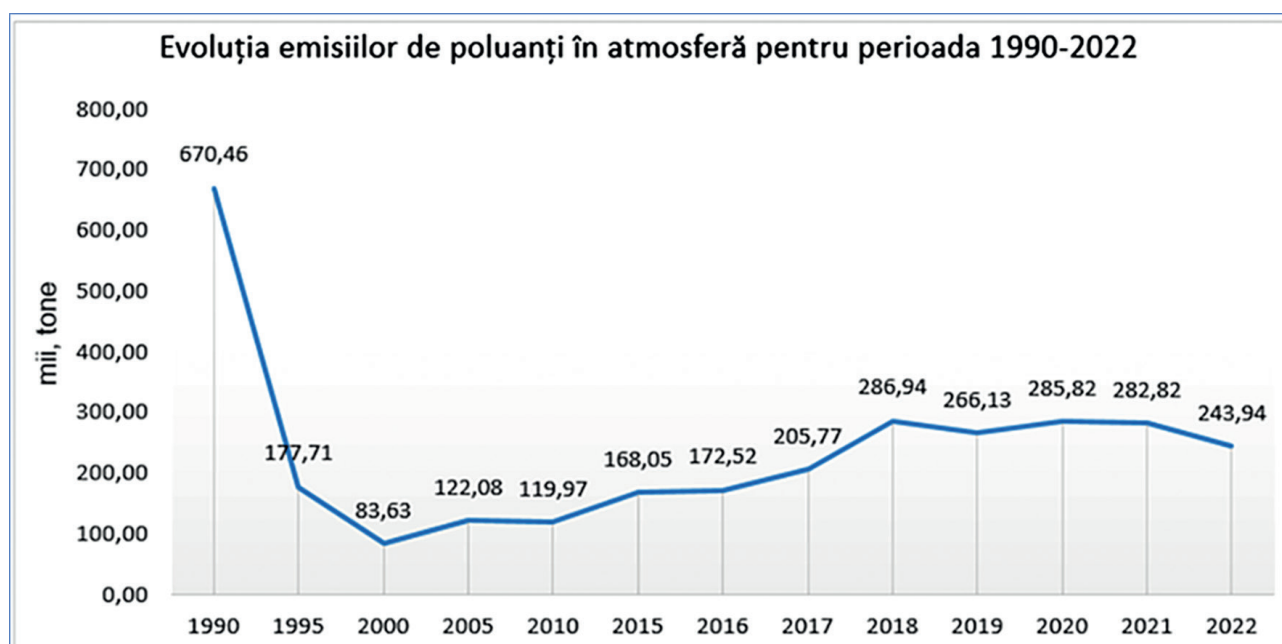


Figura 2. Evoluția emisiilor de poluanți în atmosferă în Republica Moldova (1990–2022) [10]

cazangeriile și întreprinderile industriale), surse mobile (transport auto, feroviar, aerian, fluvial și tehnică agricolă) și transferul transfrontalier de noxe.

Între anii 2019 și 2022, emisiile totale de poluanți au scăzut cu circa 8,3%, de la 286,94 mii tone la 243,94 mii tone. Sursele mobile au contribuit cu aproximativ 14% din total, iar monoxidul de carbon (CO) a fost cel mai frecvent poluant, cu 121,25 mii tone în 2022, în scădere cu 17,1% față de 2019. Sectorul producției de energie rămâne cel mai mare poluator, generând 66,4% din emisiile totale atmosferice [8] (Figura 2).

Impactul schimbărilor climatice asupra bolilor cardiovasculare. Schimbările climatice au un impact tot mai vizibil asupra sănătății populației, inclusiv asupra incidenței bolilor cardiovasculare. Temperaturile extreme, distribuția inegală a precipitațiilor, valurile de căldură și inundațiile cresc riscul cardiovascular, în special în rândul persoanelor vârstnice și al celor cu afecțiuni preexistente.

Regiunea europeană se încălzește de două ori mai rapid decât media globală, fiind responsabilă pentru aproximativ 175.000 de decese anuale

cauzate de valuri de căldură [1]. Riscul este crescut în comunitățile cu acces limitat la climatizare sau condiții ambientale sigure.

În Republica Moldova, între 2019–2022 s-au înregistrat regimuri termice anormale. Anul 2020 a fost deosebit de cald, cu temperaturi medii anuale de +10,7°C în nord și +13,1°C în sud, depășind norma cu până la 3,7°C. Iarna 2019–2020 a fost cea mai caldă înregistrată, cu temperaturi cu 4–5°C peste medie. La Chișinău, temperatura medie anuală în 2020 a fost de +12,7°C, cu 3,2°C peste normă, cea mai ridicată din seria observațiilor climatice [10]. Schimbările climatice contribuie și indirect la riscul cardiovascular, prin poluarea apelor și contaminarea cu metale grele și nitrați, frecvent implicate în afecțiuni cronice, inclusiv boli cardiovasculare.

Calitatea apei, poluarea și riscul cardiovascular. Apa contaminată cu substanțe periculoase influențează direct sănătatea cardiovasculară. Poluanții chimici din apă, precum metalele grele, nitrații și substanțele organice, pot afecta sistemul cardiovascular prin mecanisme multiple, inclusiv disfuncție vasculară, perturbări endocrine și inflamație, crescând riscul de hipertensiune, boli cardiovasculare, diabet și alte afecțiuni cronice. Microorganismele patogene – deși cauzează în principal boli infecțioase, pot genera inflamații cronice, contribuind indirect la BCV.

Poluanții din apă afectează sănătatea cardiovasculară prin deteriorarea pereților vasculari, creșterea tensiunii arteriale și inflamație sistemică, fiind favorizați de bolile renale cronice. Schimbările climatice reduc accesul la apă sigură prin secete și scăderea nivelului râurilor.

În Republica Moldova, râul Nistru este afectat de baraje și hidrocentrale, iar râul Prut de poluare industrială. Calitatea apei rămâne o problemă, în special în mediul rural. În 2018, 77,8% din populație era conectată la rețele centralizate, însă peste 30% dintre gospodăriile rurale folosesc fântâni, din care 60% din probele analizate nu respectă normele sanitare [11].

Fumatul pasiv și Poluarea fonica. Fumatul pasiv crește riscul de boli cardiovasculare cu aproximativ 30%, fiind responsabil de peste 35.000 de decese anual în SUA [8]. În Republica Moldova, circa 5600 de decese sunt atribuite fumatului activ și pasiv. Planul global de prevenire a bolilor netransmisibile vizează reducerea cu 30% a consumului de tutun până în 2025; în 2022, prevalența globală era în scădere la 20,9%.

Poluarea fonică, în special cea generată de trafic, este asociată cu un risc crescut de hipertensiune, boală coronariană și AVC [2,4]. Expunerea cronică activează răspunsuri de stres, perturbă somnul și crește

tensiunea arterială. În Europa, zgomotul cauzează anual 48.000 de cazuri noi de BCV și 12.000 de decese premature [4]. Fiecare depășire cu 10 dB peste pragul de zi-noapte (55/50 dB) crește riscul cardiovascular cu 6%, iar zgomotele >65 dB se asociază cu valori crescute ale trigliceridelor, hemoglobinei glicozilate și tensiunii arteriale.

În Republica Moldova, nivelul zgomotului urban este în creștere, mai ales în Chișinău, unde transportul auto învechit este principala sursă de poluare fonică [10]. Reducerea expunerii la zgomot, ca factor modificabil, poate contribui la prevenirea bolilor cardiovasculare.

Analiza prezentată evidențiază rolul determinant al factorilor de mediu asupra sănătății cardiovasculare, subliniind necesitatea unor intervenții multisectoriale și adaptate contextului național.

Concluzii.

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces la nivel global, iar expunerea la factori de mediu precum poluarea aerului, fonică și chimică contribuie semnificativ la creșterea riscului cardiovascular. Dovezile disponibile susțin rolul acestor factori în declanșarea inflamației cronice, disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ.

În Republica Moldova s-au înregistrat unele progrese privind controlul poluării și accesul la apă potabilă, însă persistă probleme legate de calitatea mediului, în special în zonele urbane. Este necesară consolidarea măsurilor de prevenție și reducerea expunerii populației la riscuri de mediu pentru a proteja sănătatea cardiovasculară.

Bibliografie.

1. World Heart Federation. *World Heart Vision 2030: Driving Policy Change*. Geneva: World Heart Federation, 2022 (<https://world-heart-federation.org/resource/world-heart-vision-2030-driving-policy-change>).
2. Boshnakova A., Stucke A., Khanzada A., et al. *City Heartbeat Index 2024 Findings Report*. Geneva: Economist Impact; 2024 (<https://world-heart-federation.org/city-heartbeat-index/>).
3. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. *Domenii statistice – Indicatori statistici oficiali*. Chișinău (https://statistica.gov.md/ro/statistic_domains).
4. European Environment Agency. *Healthy environment, healthy lives: how the environment influences health and well-being in Europe*. Luxembourg: EU Publications Office; 2020, (EEA Report No. 21/2019) (<https://www.eea.europa.eu/publications/healthy-environment-healthy-lives>).
5. Timmis A., Aboyans V., Vardas P., et al. *European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics*. Eur Heart J., 2024; 45(38):4019–62.

6. Marfella R., Prattichizzo F., Sardu C., et al. *Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events*. N Engl J Med., 2024; 390(10):900–10.
7. World Health Organization. *World Health Statistics 2024: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. Geneva: OMS, 2024 (<http://world-heart-federation.org/report2024/>).
8. Țăranu M., Scorpan V., Comendant I., et al. *Raportul Bienal Actualizat Trei al Republicii Moldova: elaborat pentru a fi raportat către Convenția-cadru a Organizației Națiunilor Unite cu privire la schimbarea climei*. Chișinău: Bons Offices SRL, 2021; 304 p.
9. European Environment Agency (EEA). *Beating cardiovascular disease – The role of environment*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2023 (<https://www.eea.europa.eu/publications/ beating-cardiovascular-disease>).
10. Agenția de Mediu. *Calitatea componentelor mediului monitorizate în Laboratorul de Referință de Mediu, anul 2021*. Chișinău: Agenția de Mediu, 2022 (<http://www.am.gov.md/>).
11. Agenția de Mediu. *Calitatea apei potabile în Republica Moldova (2009–2018)*. Chișinău: Agenția de Mediu, 2019 (<https://am.gov.md/ro/node/449>).

CZU: 616.12-008.331.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.12>

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ: REPERE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CONTEMPORAN

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie,
Clinica „Hipertensiuni arteriale”

e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Hipertensiunea arterială rămâne principalul risc cardiovascular la nivel mondial. Cel mai recent Raport Global al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind Hipertensiunea arterială a indicat că numărul de pacienți hipertensivi aproape s-a dublat în ultimele trei decenii, cu o creștere anuală a deceselor, a dizabilității și a costurilor aferente. De asemenea, este important de menționat că un număr tot mai mare de pacienți hipertensivi, în ciuda utilizării a trei sau mai multe medicamente, nu ating o normalizare a tensiunii arteriale, definind astfel scenariul clinic al hipertensiunii arteriale rezistente.

Pentru a confirma prezența hipertensiunii arteriale rezistente, trebuie excluse diverse cauze ale hipertensiunii arteriale pseudo-rezistente și hipertensiunea arterială secundară. Controlul inadecvat al tensiunii arteriale trebuie confirmat prin măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical. Hipertensiunea arterială rezistentă afectează aproximativ 5% din populația hipertensivă și este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută. Managementul acesteia cuprinde intervenții asupra stilului de viață și optimizarea terapiei medicamentoase actuale. Medicamentele suplimentare trebuie introduse secvențial dacă TA rămâne necontrolată, iar denervarea renală poate fi luată în considerare ca o opțiune de tratament suplimentară. Cu toate acestea, obținerea unui control optim al tensiunii arteriale rămâne o provocare în acest context. Datele prezentate fac parte componentă a reviziei de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul DIAFEREZIS.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială rezistentă, denervarea renală.

Summary. Resistant hypertension: diagnostic points and contemporary treatment.

Hypertension remains the leading cardiovascular risk worldwide. The most recent World Health Organization (WHO) Global Report on Hypertension indicated that the number of hypertensive patients has almost doubled in the last three decades, with an annual increase in deaths, disability and related costs. It is also important to note that an increasing number of hypertensive patients, despite the use of three or more drugs, do not achieve normalization of blood pressure, thus defining the clinical scenario of resistant hypertension. To confirm the presence of resistant hypertension, various causes of pseudo-resistant hypertension and secondary hypertension must be excluded. Inadequate blood pressure control should be confirmed by measuring blood pressure outside the doctor's office. Resistant hypertension affects approximately 5% of the hypertensive population and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Management includes lifestyle interventions and optimization of current drug therapy. Additional drugs should be introduced sequentially if BP remains uncontrolled, and renal denervation may be considered as an additional treatment option. However, achieving optimal blood pressure control remains a challenge in this setting. The data presented are part of the literature review/ results obtained within the institutional project with the acronym DIAFEREZIS.

Key words: resistant hypertension, renal denervation.

Резюме. Резистентная артериальная гипертензия: современные основы диагностики и лечения.

Артериальная гипертензия остается основным сердечно-сосудистым риском во всем мире. В последнем Глобальном докладе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) об артериальной гипертензии указано, что за последние три десятилетия число больных во всем мире почти удвоилось, при этом ежегодно увеличивается число смертей, инвалидностей и связанных с этим расходов. Важно также отметить, что все большее число больных, несмотря на применение трех и более препаратов, не достигают нормализации артериального давления, что определяет клинический сценарий резистентной артериальной гипертензии. Для подтверждения её наличия необходимо исключить различные причины псевдорезистентной гипертонии и вторичной гипертонии. Недостаточный контроль артериального давления следует подтверждать путем измерения артериального давления вне кабинета врача. Резистентная артериальная гипертензия поражает примерно 5% населения, страдающего гипертонией, и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение включает в себя коррекцию образа жизни и оптимизацию текущей лекарственной терапии. Если АД остается неконтролируемым, следует последовательно вводить дополнительные препараты. Также, в качестве

дополнительного варианта лечения можно рассмотреть ренальную денервацию. Тем не менее, достижение оптимального контроля артериального давления остается сложной задачей. Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с аббревиатурой DIAFEREZIS.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

Introducere.

Hipertensiunea arterială (HTA) este una dintre cele mai frecvente boli cronice din lume. În pofida disponibilității numeroaselor opțiuni de tratament, o mare parte a populației hipertensive nu reușește să obțină un control pe termen lung al tensiunii arteriale (TA) [1]. Conform ghidului recent al Societății Europene de Hipertensiune (ESH), hipertensiune arterială rezistentă este definită ca tensiune arterială sistolică (TAS) sau tensiune arterială diastolică (TAD) care rămâne ≥ 140 mmHg sau ≥ 90 mmHg, respectiv, în ciuda adoptării unui stil de viață sănătos și utilizării dozelor optime sau maxime tolerate dintr-o combinație de trei remedii antihipertensive care cuprinde un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) (fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor de angiotensină), un blocant al canalelor de calciu (BCC) și un diuretic tiazidic/derivat de tiazidă [2]. Această definiție a HTA rezistente include și pacienții care utilizează patru sau mai multe medicamente pentru a menține TA $<140/90$ mm Hg, precum și categoria hipertensiunii arteriale refractare, denumită TA necontrolată în ciuda utilizării a cinci sau mai multe medicamente din clase diferite, inclusiv un diuretic [3].

Asociația Americană a Inimii (AHA) și Colegiul American de Cardiologie (ACC) identifică hipertensiunea arterială rezistentă la un prag al TA mai scăzut, mai exact $<130/80$ mmHg. AHA/ACC propun, de asemenea, termenul „HTA rezistentă controlată” pentru a indica prezența TA controlată eficient de patru sau mai mulți agenți antihipertensivi [4,5]. Conform recomandărilor recente ale Societății Europene de Hipertensiune, diverse cauze ale hipertensiunii pseudorezistente și secundare trebuie investigate și excluse pentru a defini HTA adevărat rezistentă. Mai mult, controlul inadecvat al tensiunii arteriale trebuie confirmat prin măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical [2]. Dacă nu există date suficiente privind doza de medicație, aderența la tratament sau nivelurile tensiunii arteriale în afara cabinetului medical, hipertensiunea pseudorezistentă nu poate fi exclusă, iar HTA rezistentă este definită ca HTA aparent rezistentă [5].

HTA rezistentă este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară (CV) crescută.

Pacienții cu HTA rezistentă necesită, în general, examene medicale, teste de diagnostic și medicație mai frecvente, ceea ce duce la creșterea costurilor asistenței medicale și la o povară economică sporită [6,7]. Managementul adecvat al pacienților cu suspiciune de HTA rezistentă este crucial pentru a evita diagnosticul greșit și a asigura un tratament adecvat.

Scopul acestui reviu este de a oferi o imagine de ansamblu asupra HTA rezistente, în special procedurile de diagnostic și cele mai recente evoluții în strategiile terapeutice.

Diagnosticul HTA rezistente

Evaluarea diagnostică a pacienților cu HTA aparent rezistentă include excluderea HTA pseudorezistente și HTA secundare (fig.1).

Screeningul HTA rezistente

În condiții de asistență medicală primară și centrele medicilor de familie, persoanele cu suspiciune de HTA rezistentă (de exemplu, TA de birou majorată și tratament cu cel puțin 3 medicamente antihipertensive, inclusiv un diuretic tiazidic/derivat de tiazidă) sau acelea care au atins valorile-țintă și utilizează mai mult de 3 medicamente antihipertensive, pot fi identificate prin efectuarea de căutări de rutină în dosarele electronice ale pacienților și controale medicale regulate.

Excluderea HTA pseudorezistente

Hipertensiunea pseudorezistentă rezultă, de obicei, din măsurarea inexactă a tensiunii arteriale. Cauzele includ utilizarea unui dispozitiv inexact sau a unei manșete de dimensiuni greșite, fenomenul de „halat alb” sau calcificarea marcată a arterei brahiale (fenomenul Osler) care face artera brahială incompresibilă. Nerespectarea terapiei antihipertensive este o cauză frecventă a hipertensiunii pseudorezistente. Eșecul de a identifica non-aderența contribuie la supraestimarea prevalenței HTA rezistente și poate avea consecințe importante în cercetarea clinică. Medicii au un rol important în discutarea aderenței la medicație și în sprijinirea pacienților în identificarea și depășirea barierelor specifice (de exemplu, scheme de tratament complexe și efecte adverse ale medicamentelor) [8]. Organizatoare de medicamente sunt un instrument practic pentru gestionarea mai multor tablete, iar

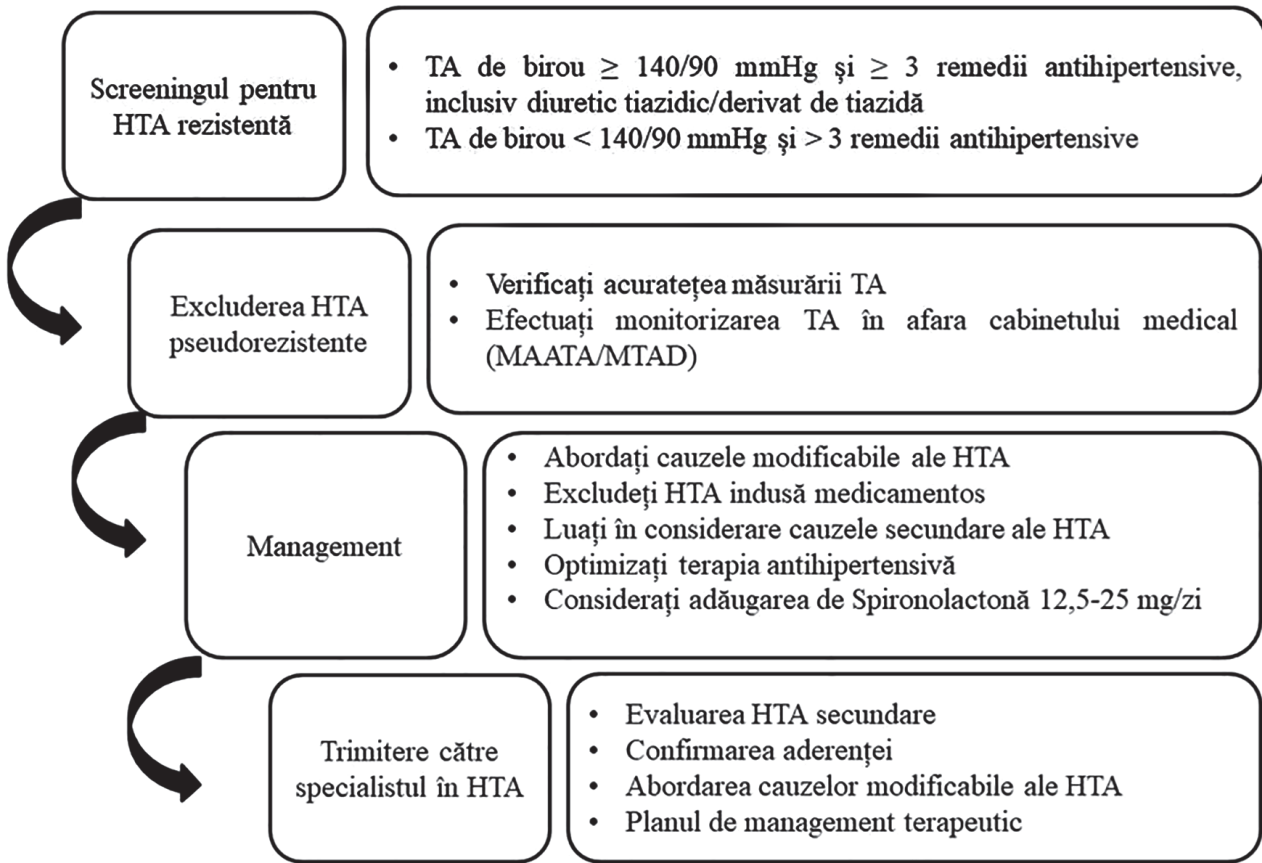


Figura 1. Abordarea practică de diagnostic și mangement al HTA rezistente

Tabelul 1

Investigații pentru excluderea HTA secundare	
Protocol de screening simplificat pentru toți pacienții cu HTA rezistentă	
Istoric, simptome, examinarea fizică și factorii ce afectează aderența	
Analize de sânge care includ funcția renală, enzimele hepatice, hemoleucograma completă, calciu și TSH	
Analiza generală de urină	
ECG	
Imagistică renală (de exemplu, ecografie) pentru detectarea anomaliilor macroscopice	
Excluderea sindromului de apnee în somn (SAS)	
Investigații suplimentare în cazul în care există suspiciunea clinică de HTA secundară	
Raportul renină-aldosteron și metanefrinele plasmatiche/urinare	
Probă de urină pentru aprecierea raportului albumină:creatinină și proteine:creatinină	
Analiza de urină 24 ore pentru aprecierea excreției de sodiu și potasiu	
Analiza de urină 24 ore pentru testarea cortizolului/test de supresie la dexametazonă	
Imagistica suprarenală (CT/RMN)	
Evaluarea vascularizației renale (CT/RMN)	

combinațiile în tableta unică (CTU) s-au dovedit a îmbunătăți aderența [9, 10]. Metodele obiective de evaluare a aderenței la medicație includ terapia direct observațională (TDO) și screening-ul urinei pentru medicamente antihipertensive [11], deși acestea sunt mai frecvent disponibile doar în centrele specializate. Alte cauze ale hipertensiunii pseudorezistente includ administrarea concomitentă de medicamente și substanțe care pot crește valorile TA (AINS, estrogene, glucocorticoizi, antidepresante, cocaină, alcool, unele produse de plante ș.a.).

Monitorizarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical este în general necesară pentru a exclude efectul de „halat alb” și a confirma diagnosticul de HTA rezistentă. Efectul de „halat alb” este definit ca o tensiune arterială în cabinetul medical peste țintă la un pacient care ia cel puțin trei medicamente antihipertensive, dar cu niveluri adecvate de tensiune arterială în afara cabinetului medical. La această categorie de pacienți se recomandă măsurarea TA prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) 24 de ore. MATA nu este doar un instrument fundamental pentru diagnosticarea HTA rezistente, ci poate juca și un rol în prezicerea viitoarelor evenimente cardiovasculare la subiecții cu HTA rezistentă [12]. Când MATA nu este disponibilă imediat, se poate lua în considerare monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MTAD) [2]. S-a constatat că TAS automăsurată la domiciliu se corelează cu TAS medie diurnă evaluată prin MATA [13]. Abordarea acestor probleme poate evita un diagnostic incorect de HTA rezistentă.

Excluderea HTA secundare

Hipertensiunea arterială secundară este frecventă la persoanele cu HTA aparent rezistentă ($\approx 1/3$ subiecți sunt afectați în funcție de definiție și contextul clinic), bolile renale și hiperaldosteronismul primar fiind cele mai frecvente etiologii [14]. Un examen diagnostic complet pentru HTA secundară necesită o evaluare aprofundată, efectuată într-un centru specializat, pe baza caracteristicilor clinice ale pacienților și a evaluării fizice. Astfel, Societatea Britanică și Irlandeză de Hipertensiune arterială recomandă utilizarea protocolului de screening simplificat în evaluarea tuturor pacienților cu HTA aparent rezistentă la tratament (Tab.1) [15].

Opțiuni terapeutice în HTA rezistentă

Odată ce diagnosticul este stabilit, gestionarea hipertensiunii arteriale rămâne o provocare. Tratamentele eficiente ar trebui să combine modificările stilului de viață și eliminarea substanțelor interferente, optimizarea tratamentului existent și introducerea secvențială a medicamentelor antihipertensive pe lângă triplă terapie. În anumite

cazuri, se pot lua în considerare și alte opțiuni, cum ar fi denervarea arterelor renale. Având în vedere asocierea cu diverse comorbidități și necesitatea unor scheme medicamentoase multiple și complexe, pacienții cu HTA rezistentă trebuie îndrumați către un specialist în hipertensiune arterială sau chiar către un centru specializat în hipertensiune arterială, dacă este necesar. Un program dedicat monitorizării acestor pacienți este obligatoriu [2].

Modificarea stilului de viață

Tot mai multe dovezi susțin rolul modificării stilului de viață în gestionarea HTA rezistente. Într-o meta-analiză recentă, intervențiile privind stilul de viață au fost cel mai eficient tratament non-farmacologic la pacienții cu HTA rezistentă, scăzând TAS de birou cu -7,26 mmHg (IC 95% [-13.73, -0.8]). Abordările Dietetice pentru Oprirea Hipertensiunii (DASH) reprezintă o intervenție dietetică care pune accent pe consumul de cereale integrale, legume, fructe și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, limitând în același timp aportul de grăsimi saturate, alimente procesate și zaharuri adăugate. În mai multe studii, această strategie s-a dovedit a fi eficientă în reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu HTA rezistentă [16]. Beneficii similare au fost observate în cazul unei diete mediteraniene [17].

Aportul ridicat de sodiu crește riscul de HTA rezistentă [18]. Se recomandă restricționarea sării (NaCl) la <5 g (~ 2 g de sodiu) pe zi, precum și utilizarea înlocuitorilor de sare care au demonstrat, de asemenea, reduceri ale TAS de aproximativ -4,8 mmHg și TAD de aproximativ -1,5 mmHg [2,19]. Totodată, se recomandă un aport alimentar crescut de potasiu: s-a observat că administrarea a 60 mmol (1380 mg) de clorură de potasiu reduce TA cu aproximativ 2 mmHg și, respectiv, 4-5 mmHg la adulții cu normotensiune arterială și HTA [20]. Ghidurile ESC recomandă, în clasa IIb, la pacienții care nu au insuficiență renală moderată până la severă, creșterea aportului de potasiu cu 0,5-1 g/zi, fie prin înlocuirea sodiului cu săruri îmbogățite cu potasiu, fie printr-o dietă bogată în fructe și legume [21].

Activitatea fizică regulată îmbunătățește sănătatea cardiovasculară prin reducerea inflamației și îmbunătățirea profilului lipidic [22]. În contextul HTA rezistente, s-a constatat că atât activitatea fizică aerobă, cât și cea de rezistență reduc TAS și TAD [22,23].

În prezent, nu există date disponibile privind efectele evitării fumatului în HTA rezistentă [24].

Strategii farmacologice

Conform celor mai recente ghiduri ESH, tratamentul farmacologic eficient al HTA rezistente

ar trebui să combine raționalizarea medicației actuale și adăugarea secvențială a unui agent antihipertensiv la terapia triplă existentă [2].

Pentru a îmbunătăți strategiile de tratament continuu, terapiile combinate trebuie utilizate în doze optime sau maxime tolerate, luând în considerare vârsta pacientului, indicațiile pentru clase specifice de medicamente, comorbiditățile existente și riscurile interacțiunilor medicamentoase. Combinațiile într-un singur comprimat trebuie preferate pentru a reduce povara administrării tabletelor și a îmbunătăți aderența la medicație. Creșterea intensității terapiei diuretice poate fi necesară, în special la vârstnici, la subiecții de origine africană sau cu BCR. La pacienții cu eRFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² care primesc hidroclorotiazidă, doza de medicament poate fi crescută. Deoarece hidroclorotiazida își pierde capacitatea de a induce natriureză previzibilă atunci când eRFG este < 45 ml/min/1,73 m², medicamentul poate fi schimbat pe un diuretic derivat de tiazidă cu acțiune mai lungă (de exemplu, indapamidă sau clortalidonă) în astfel de cazuri. Dacă eRFG este < 30 ml/min/1,73 m², indapamida nu trebuie utilizată, în timp ce dozele de clortalidonă pot necesita creșterea la 50 mg zilnic. Dacă această strategie nu este suficientă, diureticele tiazidice pot fi înlocuite cu diuretice de ansă (de exemplu, furosemid, bumetanid sau torasemid) [2].

După optimizarea terapiei existente, adăugarea secvențială a altor agenți trebuie luată în considerare dacă tensiunea arterială nu a atins valoarea țintă. În baza rezultatelor studiului PATHWAY-2 și a altor studii, pacienții cu HTA rezistentă ar trebui să primească antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA) spironolactonă 25-50 mg/zi ca tratament de linia a patra [25].

Eplerenona este un MRA mai selectiv care poate fi utilizat ca alternativă pentru reducerea TA. Cu toate acestea, este mai puțin potent decât spironolactona, în timp ce costul său rămâne o barieră semnificativă în calea utilizării sale pe scară largă în practica clinică [26]. MRA nesteroidieni mai selectivi, cum ar fi finerenona (aprobată pentru tratamentul pacienților cu BCR diabetică), esaxerenona (aprobată pentru tratamentul HTA în Japonia) și ocedurenona (în curs de studii clinice pentru tratamentul HTA rezistente la pacienții cu BCR) ar putea oferi alternative suplimentare la spironolactonă în viitor [26,27].

Când spironolactona și MRA nu sunt tolerați sau sunt contraindicați, alternativele includ amiloridul, care s-a dovedit a fi la fel de eficient ca spironolactona în reducerea tensiunii arteriale atunci când este utilizat în doze mari (10-20 mg/zi), β -blocante precum bisoprololul 5-10 mg/zi, antagoniști α -1, cum ar fi doxazosina cu eliberare prelungită 4-8 mg/zi și agenți

cu acțiune centrală, cum ar fi clonidina, un agonist al receptorilor α -adrenergici, 0,1-0,3 mg de două ori pe zi [28].

Vasodilatatoarele directe, cum ar fi hidralazina sau minoxidilul, trebuie utilizate cu precauție, deoarece pot provoca retenție severă de lichide și pot induce tahicardie prin activarea simpatică reflexă [2].

La pacienții eligibili pentru tratament cu inhibitori receptorilor SGLT2, utilizarea acestor agenți pe lângă terapia antihipertensivă poate avea un efect suplimentar moderat de scădere a tensiunii arteriale [29].

Într-o analiză post-hoc a studiului PARAGON HF, combinația sacubitril/valsartan a redus TA la pacienții cu HTA rezistentă, în ciuda tratamentului cu cel puțin patru medicamente antihipertensive, inclusiv un MRA [30]. Cu toate acestea, în prezent nu sunt disponibile date din studiile clinice efectuate special pe pacienți cu HTA rezistentă.

Strategii de tratament minim invaziv

Dispozitive experimentale și alte intervenții sunt explorate la pacienții cu HTA rezistentă pentru a reduce TA, inclusiv terapia de activare a baroreceptorilor, denervarea renală, terapia endovasculară de amplificare a baroreceptorilor, ablația sinusului carotidian și terapia de neuromodulație cardiacă. Dintre acestea, doar denervarea cu unde de radiofrecvență și ultrasonore și-au demonstrat eficacitatea și siguranța în tratamentul HTA.

Denervarea renală (DSAR) reprezintă o opțiune terapeutică, care este suplimentară sau alternativă la creșterea numărului de medicamente la pacienții cu HTA rezistentă confirmată prin MAATA după excluderea cauzelor secundare a HTA. Pacienții care sunt non-aderenți sau prezintă intoleranță la medicația antihipertensivă denervarea renală poate fi luată în considerare după informarea referitor la lipsa potențială a efectului și beneficiului, și riscului asociat procedurii [31]. Acești pacienți ar putea administra mai puțin de trei remedii antihipertensive la momentul selecției acestora pentru tratament minim invaziv. DSAR trebuie să fie efectuată doar în centre experimentate și specializate care dispun de o echipă multidisciplinară pentru evaluarea pacienților hipertensivi [32].

Concluzii.

În ultimul deceniu, cercetarea HTA a avansat semnificativ înțelegerea noastră, în special în definirea HTA rezistente. Distincția dintre HTA adevărat rezistentă și HTA aparent rezistentă a devenit crucială, deoarece acestea reprezintă forme distincte ale bolii, cu strategii de gestionare și prognostic diferite. Abordarea HTA adevărat rezistente implică în primul

rând promovarea aderenței la terapia medicamentoasă și la recomandările privind stilul de viață. Deși HTA adevărat rezistentă constituie un procent mai mic din populația hipertensivă, anumite subgrupuri, cum ar fi cei cu diabet zaharat sau BCR, sunt expuse unui risc mai mare. Acești pacienți prezintă rate crescute de complicații cardiovasculare și renale, justificând o supraveghere medicală agresivă. Spironolactona se impune ca tratamentul de linia a patra preferat pentru HTA rezistentă.

Bibliografie.

1. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC et al. *Resistant hypertension*. BMJ. 2012; 345:e7473.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. *2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)*. J Hypertens. 2023; 41:1874–2071.
3. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. *Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure*. Hypertension. 2016; 67:1085–92.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. *2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines*. Hypertension. 2018;71:e13–e115.
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. *Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association*. Hypertension. 2018;72:e53–90.
6. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J et al. *Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension*. Kidney Int. 2015;88:622–32.
7. Champaneria MK, Patel RS, Oroszi TL. *When blood pressure refuses to budge: exploring the complexity of resistant hypertension*. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1211199.
8. Gupta P, Patel P, Strauch B et al. *Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment*. Hypertension. 2017;69(6):1113–20.
9. Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. *Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Hypertension. 2021; 77(2):692–705.
10. Pinho S, Cruz M, Ferreira F et al. *Improving medication adherence in hypertensive patients: a scoping review*. Prev Med. 2021;146:106467.
11. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. *High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis*. Heart. 2014;100(11):855–61.
12. Mesquita Bastos J, Ferraz L, Pereira FG, Lopes S. *Systolic blood pressure and pulse pressure are predictors of future cardiovascular events in patients with true resistant hypertension*. Diagnostics (Basel). 2023;13:1837.
13. Judd E, Calhoun DA. *Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes*. J Hum Hypertens. 2014;28:463–8.
14. Kvapil T, Vaclavik J, Benesova K et al. *Prevalence of secondary hypertension in patients with resistant arterial hypertension*. J Hypertens. 2021;39:e357.
15. Faconti L, Jacob G, Partridge S et al. *Investigation and management of resistant hypertension: British and Irish Hypertension Society position statement*. J Hum Hypertens. 2024; 39(1):1–14.
16. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. *Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24:1253–61.
17. Toledo E, Hu FB, Estruch R et al. *Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial*. BMC Med. 2013;11:207.
18. Shimomura T. *Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension*. Hypertens Res. 2013;36:657–60.
19. Tsai YC, Tsao YP, Huang CJ et al. *Effectiveness of salt substitute on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Hypertens. 2022;24:1147–1160.
20. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H et al. *Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses*. BMJ. 2013; 346:f1378.
21. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension*. Eur. Heart J. 2024:ehae178.
22. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. *Mechanisms and treatment of resistant hypertension*. J Clin Hypertens. 2008;10:239–44.
23. Pires NF, Coelho-Junior HJ, Gambassi BB et al. *Combined aerobic and resistance exercises evokes longer reductions on ambulatory blood pressure in resistant hypertension: a randomized crossover trial*. Cardiovasc Ther. 2020;2020:8157858.
24. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A et al. *Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension*. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63:4–9.
25. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. *Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial*. Lancet. 2015;386:2059–68.
26. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. *Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. Eur Heart J. 2021;42:152–61.
27. Bakris G, Pergola PE, Delgado B et al. *Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study*. Hypertension. 2021;78:74–81.

28. Williams B, MacDonald TM, Morant SV et al. *Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:464–75.
29. Georgianos PI, Agarwal R. *Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response metaanalysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide*. *Diabetes Care*. 2019;42:693–700.
30. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. *2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.
31. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE 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 Cardiovascular Interventions*. *Eur Heart J*. 2023;44:1313–1330.
32. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G et al. *European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021*. *J Hypertens*. 2021;39:1733–1741.

CZU: 616.126.52-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.13>

CHIRURGIA RECONSTRUCTIVĂ A VALVEI AORTICE

Vitalie MOSCALU¹,
Aureliu BATRÎNAC¹,
Gheorghe MANOLACHE²,
V.V. MOSCALU²,
Andrei URECHE¹

¹IMSP Institutul de Cardiologie

²Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”

e-mail: vitalie_moscalu@yahoo.com

Rezumat.

Articolul prezintă un studiu al particularităţilor morfologice şi funcţionale ale complexului valvular aortic, ce stă la baza elaborării tehnicilor reconstructive în corecţia afecţiunilor valvular aortice dobândite. Este prezentată experienţa contemporană în efectuarea diferitor tehnici operatorii de preservare a valvei aortice, rezultatele acestor operaţii în perioada precoce şi de durată. Este recunoscut faptul că corecţia reconstructivă a tuturor elementelor anatomice, cu restabilirea cooptării cuspelor valvei aortice, prezintă o alternativă preferabilă protezării valvulare.

Cuvinte cheie: valva aortică, tehnici chirurgicale reconstructive.

Summary. Aortic valve reconstructive surgery.

The article contains a study about the morphological and functional specific features of the aortic valvular complex, which is at the base of reconstructive techniques elaboration in acquired aortic valve disease correction. Is presented the contemporary experience of performance in different surgical techniques of aortic valve preservation, the surgical results in the early and long time periods. Is recognized the fact, that the reconstructive correction of all anatomic elements with reestablishment of the aortic valve cusps cooptation, is a preferable alternative valve replacement.

Key words: aortic valve, reconstructive surgical techniques.

Una dintre cele mai frecvente metode de corecţie a viciilor cardiace aortice rămâne înlocuirea valvei cu o proteză mecanică sau biologică, care nu este soluţia optimă, în special la copii, femei în perioada fertilă şi la pacienţii cu vârstă înaintată. Necesitatea administrării preparatelor anticoagulante pe viaţă, în caz de implantare a unei proteze mecanice, degenerarea şi calcificarea protezelor biologice, pericolul apariţiei endocarditei de proteză şi a complicaţiilor trombembolice, sunt cauzele apariţiei complicaţiilor specifice în perioada tardivă de după operaţie. Alternativa în soluţionarea acestor probleme o prezintă operaţiile reconstructive pe valva aortică.

Acumularea experienţei în realizarea diferitor tehnici operatorii reconstructive la pacienţii cu afecţiuni aortice dobândite confirmă faptul că uneori ele nu duc la un rezultat dorit. Aceasta depinde în mare măsură de tabloul patomorfologic, de mecanismul valvulopatiei şi de starea ţesuturilor adiacente

Pentru a efectua aceste operaţii este necesară cunoaşterea anatomiei funcţionale a complexului valvular aortic. El este reprezentat de scheletul fibrotic aortic, ce asigură rezistenţă la eforturile

hemodinamice supuse şi structurile ce asigură competenţă valvulară [3,8,9,22,43].

Astfel distingem câteva nivele anatomice în formarea structurii complexului valvular aortic (Figura 1):

1) joncţiunea aorto-ventriculară alcătuită din fibre de collagen aranjate în formă triunghiulară, legate de inelul fibros mitral şi tricuspidian;

2) inelul fibros anatomic ce cuprinde baza cuspelor valvulare sub formă de arcade, care se suprapun şi formează comisurile valvulare;

3) cuspele valvulare, care coaptează central şi formează 3 sinusuri Valsalva;

4) joncţiunea sinotubulară, ce prezintă cupola sinusurilor Valsalva cu trecere în pereţii aortei ascendente.

Mecanismul funcţionării valvei aortice a fost descris încă de Leonardo da Vinci în 1513, care a menţionat că cuspele aortice se deschid şi se închid de fluxul sanguin transaortic. În 1872 Ceradini a publicat teoria diferenţelor de presiune în aortă în sistolă şi în diastolă. În 1948 Weber descrie o elasticitate naturală a structurilor complexului valvular aortic [5].

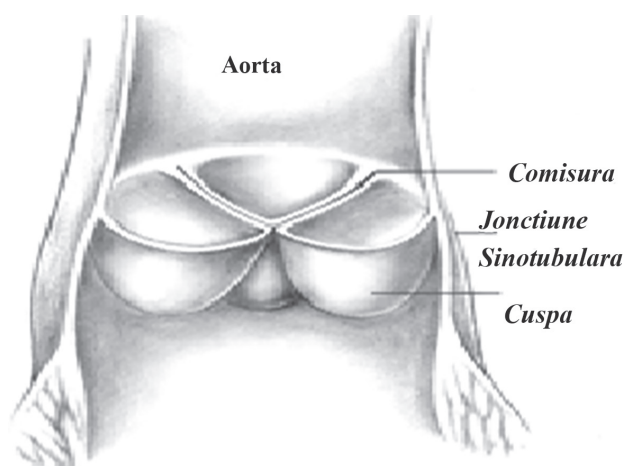


Figura 1. Anatomia normală a complexului valvular aortic

Toate acestea au stat la baza studiilor patofiziologice ulterioare [4,9], care au confirmat următoarele:

- sistola ventriculară deschide cuspele valvulare și asigură un flux central transaortic;
- atât în sistolă, cât și în diastolă sunt supuse unor presiuni toate componentele complexului valvular aortic;
- matricea fibrotică dură asigură o configurație stereometrică a bulbului aortic și dirijează cu activitatea cuspelor valvulare;
- orice dereglare a funcției elementelor complexului aortic pune în dificultate coaptarea cuspelor valvulare, cu instalarea unor jeturi regurgitante progresive.

Una dintre preocupările mai multor generații de chirurghi cardiovasculari a fost cunoașterea particularităților morfologice și funcționale ale complexului valvular aortic, ceea ce a stat la baza elaborării tehnicilor reconstructive în corecția valvulopatiilor aortice [16,21,22,29,35,40].

Începutul chirurgiei reconstructive a valvei aortice poate fi considerat comisurotomia efectuată cu succes de T. Tuffler în a.1913 [2]. Ulterior au fost propuse și efectuate diferite tehnici operatorii

descrise pe larg în publicațiile multor autori [3,6,7,16,21,26,30, 34,38,41,45].

Primele tentative de a efectua operații reconstructive cu scop de corecție a insuficienței aortice au fost întreprinse până la introducerea în clinică a circulației extracorporale. Astfel W.J.Taylor și coaut. [45] au aplicat tehnica suturilor circulare în proiecția inelului fibros aortic.

În 1958 C.W. Lillehei și coaut. au folosit tehnica de bicuspidalizare a valvei aortice, lungind una dintre cuspe cu ajutorul buretei "Ivalon" în condiții de circulație extracorporeală. T.E. Starzl și coaut. [44] în 1959 au propus metoda de bicuspidalizare a valvei aortice în insuficiența ei., E.S. Hurwitt și coaut. (1970) au propus metoda de corecție a insuficienței aortice prin aplicarea suturilor separate la baza cuspei necoronariene.

Mai târziu C. Cabrol și coaut. [21] au descris tehnica de anuloplastie a valvei aortice în caz de inel fibros dilatat. Diametrul inelului se micșora din contul apropierei arcurilor fibroase cu o sutură circulară, pentru coaptarea corectă a marginilor libere ale cuspelor, adăugător se aplicau una sau două suturi în regiunile superioare ale sinusurilor Valsalva și trei suturi la comisuri. Această tehnică operatorie a fost folosită la 6 pacienți cu reumatism și afectare degenerativă a valvei aortice.

Ulterior a fost propusă de A. Carpentier [22] clasificarea pentru cele mai frecvente patologii ale complexului valvular aortic, fapt ce a servit ca imbold în căutarea noilor metodici de operații reconstructive la valva aortică în valvulopatiile dobândite. Conform acestei clasificări, există trei tipuri de dereglări morfofuncționale ale aparatului valvular al cordului. Pentru valva aortică clasificarea se prezintă în felul următor:

Tip I – lungirea marginii libere a uneia sau a câtorva cuspe, care prolabează în ventricolul stâng și provoacă insuficiența valvei aortice;

Tip II – dilatarea inelului fibros, în rezultatul căreia se dereglează coaptarea deplină a cuspelor, ceea ce duce la insuficiență aortică;

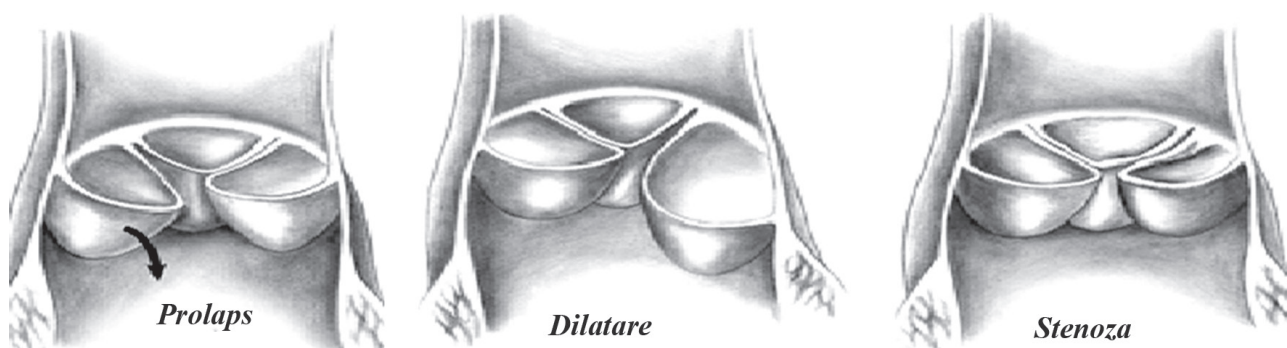


Figura 2. Variante anatomice în patologia valvei aortice

Tip III – limitarea mișcărilor cuspelor în rezultatul fuzionării comisurilor, fapt ce cauzează stenoza valvei aortice (Fig. 2).

Afecțiunile menționate pot fi izolate sau combinate, caracterul viciului fiind dependent de prevalarea unui tip de dereglări anatomice și funcționale. În prezent această clasificare este recunoscută de mai multe școli cardiochirurgicale.

Prima relatare despre rezultatele operațiilor reconstructive la valva aortică îi aparține de asemenea lui A. Carpentier [22]. Autorul a comunicat rezultatele a 95 operații reconstructive efectuate la 15 pacienți cu viciul aortic izolat și 80 cu viciul combinat.

Pentru corecția primului tip de dereglări morfofuncționale a fost propusă aplicarea unei suturi circulare la baza cuspelor valvei aortice plasată supraanular, cu ligaturarea ei în lumenul aortei. La pacienții cu prolaps al cuspelor valvei aortice s-a efectuat rezecția triunghiulară a cuspei alungite, în stenozele valvei aortice s-a efectuat comisurotomia, rezecția parietală la o îngroșare a marginilor libere de cuspe. La pacienții cu endocardită infecțioasă s-a recurs la plastia perforației de cuspe cu pericard autolog. Postoperator corecția deplină a viciului a fost obținută la 62 pacienți, în perioada tardivă (în medie 3 ani) dintre 56 pacienți examinați au necesitat reoperații în legătură cu progresarea regurgitării aortice 8 (14,2%) pacienți.

În anii 60 a fost formulată concepția de utilizare a pericardului pentru reconstruirea valvei aortice (D.N.Ross) [39]. A.Senning a propus operația de mărire a cuspelor valvei aortice cu ajutorul fasciei lata, rezultatele primelor 90 operații au fost publicate în anul 1967 [41]. În 1970 Y.T. Bahnson și coaut. [17] au prezentat metoda de formare a cuspelor din acelaș material pentru corecția viciilor aortice și mitrale. M.Frater (1985) a propus metoda de îngustare a aortei cu ajutorul unui lambou din pericard autolog, care era trecut împrejurul bulbului aortic la nivelul comisurilor (Fig.3). Au fost operați 11 pacienți, care au avut ulterior rezultate precoce și tardive bune. Autorii consideră această tehnică eficientă în cazurile de dilatare relativă a bulbului aortei.

În 1988 a mai fost publicat articolul lui C.M.G. Duran și coaut. [28] cu analiza a 51 de operații de mărire a suprafeței cuspelor valvei aortice cu autopericard prelucrat în soluție de glutaraldehidă 0,5%. Competenței valvei aortice a fost bună în 83,8% cazuri la 60 luni după operație.

O largă răspândire au căpătat operațiile de extensie a cuspelor cu pericard autolog în practica pediatrică, fiind o alternativă vitală protezării valvulare la copii cu inele fibroase înguste, îndeosebi când insuficiența aortică cauzează dereglări hemodinamice severe.

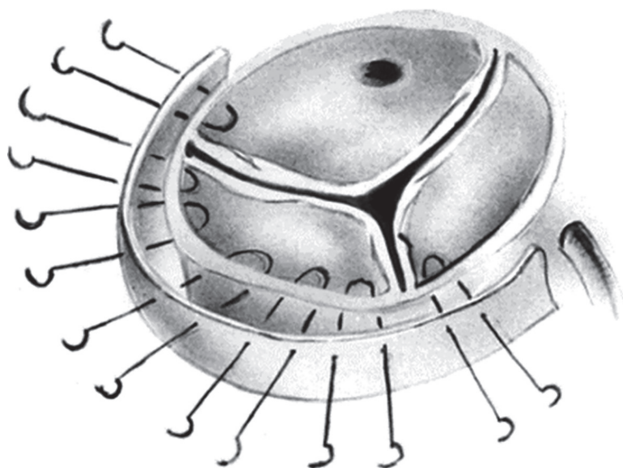


Figura 3. Anuloplastia Aortica după Frater

În 1999 A. Kalangos și coautorii [33] au raportat rezultatele de lungă durată (până la 5 ani) a 41 de asemenea operații fără cazuri letale. La 27 dintre acești copii gradul de regurgitare (în medie peste 3 ani) era 0, la 14-gradul 1.

Un material voluminos ce ține de operațiile reconstructive la valva aortică a fost prezentat de M.J. Antunes [16]: 23 de operații în insuficiența aortică izolată sau cu predominarea regurgitării aortice și 45 cu stenoză de etiologie reumatică sau senilă. În insuficiența aortică se efectuau câteva procedee tehnice: – mărirea cuspelor cu ajutorul xenopericardului bovin și mai târziu cu pericard autolog, prelucrate în glutaraldehidă (Fig.4).

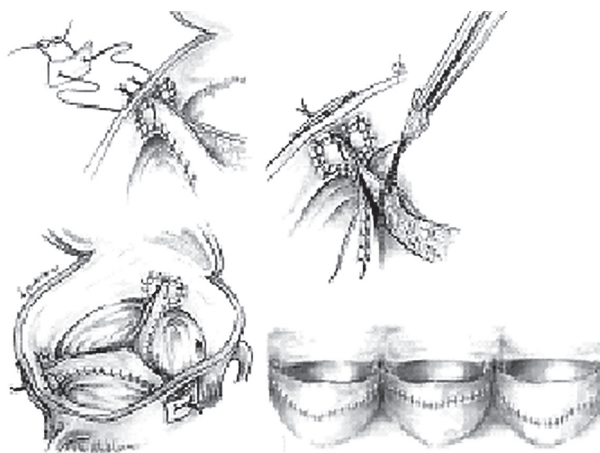


Figura 4. Tehnica de largire a suprafeței cuspelor aortice cu pericard

În pofida rezultatelor precoce bune, opinia despre aceste operații nu este univocă. Autorul consideră, că în perioada de lungă durată atât cuspele din xenopericard, cât și cele din pericardul autolog sunt predispușe la calcifiere.

Rezultatele operațiilor reconstructive în insuficiența aortică, cauzată de prolapsul valvei bicuspidă, au fost prezentate de clinica toracică și cardiovasculară din Cleveland (F.P. Casselman) [25].

Vârsta medie a pacienților a fost de 38 ani, majoritatea (91,3%) au fost operați în clasa funcțională I – II NYHA. Cauza principală a apariției insuficienței aortice la 80 dintre 94 pacienți operați a fost endocardita infecțioasă. S-a efectuat comisuroplastică în toate cazurile, rezecție triunghiulară a unei cuspe la 66 dintre ei, rezecție parietală a cuspei - la 41, plastia orificiilor perforative (fig.5).

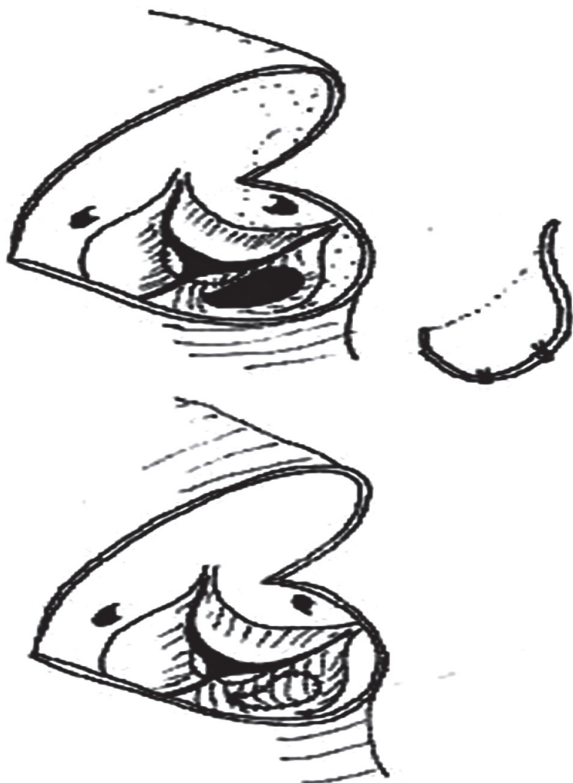


Figura 5. Tehnica operatorie: Suturarea orificiului perforativ al cuspei valvei aortice

În medie peste 5,5 ani după intervenție rezultatele intermediare ale operațiilor reconstructive au fost apreciate ca fiind bune, având regurgitații reziduale până la gr.I.

Nu este de acord cu constatările studiului din Cleveland grupa de autori din Toronto General Hospital (V. Rao și alții) [38], care a analizat rezultatele operațiilor reconstructive la 54 de pacienți adulți cu patologie congenitală a valvei aortice și cu insuficiența valvei bicuspidă. Ei consideră că în această grupă de pacienți, în pofida rezultatelor bune postoperatorii, în perioada de până la 5 ani după reconstrucție, în 20 – 30% cazuri se dezvoltă insuficiența valvei care necesită intervenție repetată.

În 2003 Kawazoe [34] a propus o tehnică nouă de tricuspidalizare a valvei aortice bicuspidă incompetentă. Comisura între cuspele corariene fuzionează se secționează spre bază. Marginile cuspele care prolabează au fost fixate cu suturi orizontale separate pe suporturi de teflon și au fost plasate pe turnichet în afara aortei (Fig. 6).

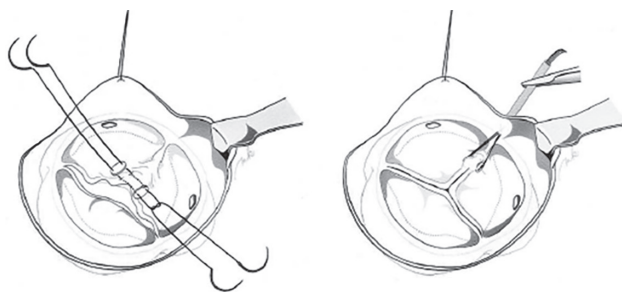


Figura 6. Tehnica de tricuspidalizare a valvei bicuspidă aortice

Sub control ECO-cardiografic transesofagian s-a ajustat poziția finală a cuspele pe cord bătând. Superioritatea acestei tehnici față de cele analogice descrise de Casselman și coautorii [25] constă în obținerea unei mobilități fiziologice a cuspele valvulare și în minimalizarea posibilității de dihiscentă a suturilor aplicate.

În 1987 C.M.G. Duran [28] a descris tehnica chirurgicală de reconstrucție a valvei aortice în afectarea ei reumatică cu folosirea comisurotomiei, a rezecției în regiunea marginii libere a cuspei, annuloplastiei prin aplicație comisurală cu rezultate bune în grupa pacienților cu stenoză și insuficiență aortică (Figura 7).

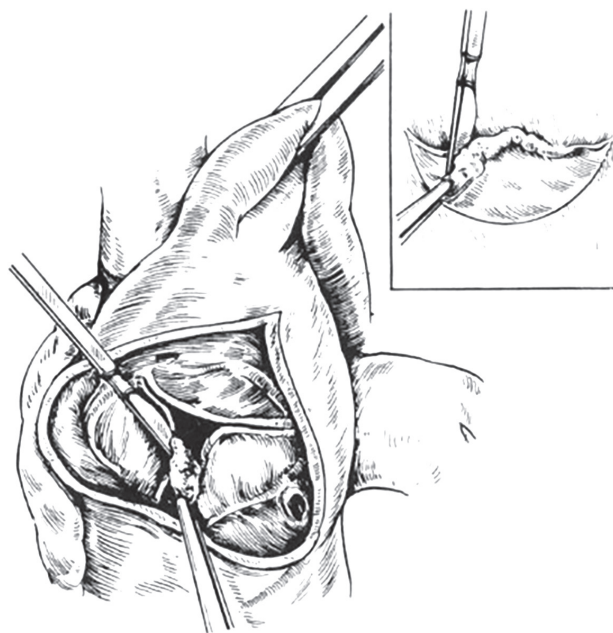


Figura 7. Tehnica operatorie: Comisurotomie, decalcinare și rezecție parietală a cuspele

În Departamentul Chirurgie a Cordului din Centrul Științific de Chirurgie din Rusia în 1984 a fost elaborată metoda de remodelare și de întărire a matricii rădăcinii aortice cu ajutorul a două suturi circulare, ce dublează inelul bulbului aortic și inelul arcului cu fixarea în sutură a zonei comisurale (Figura 8).

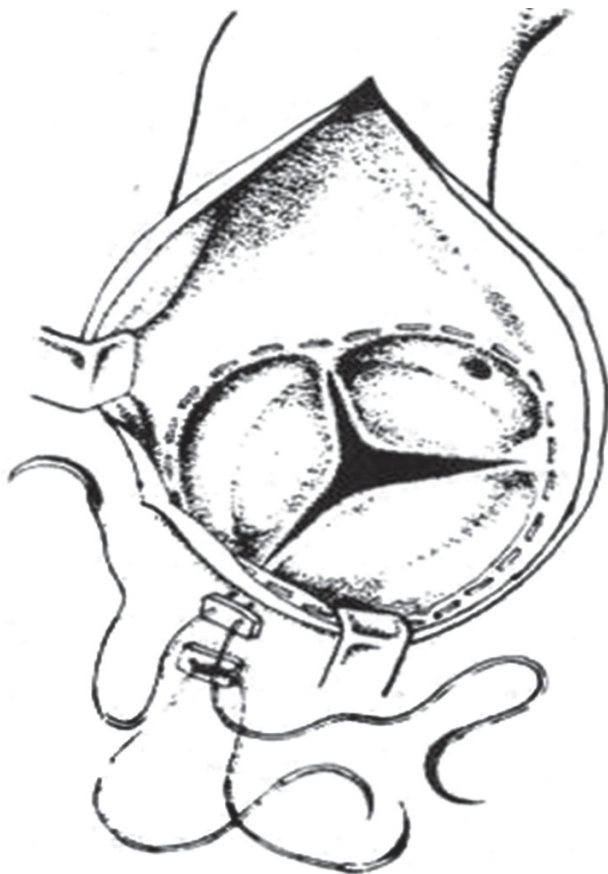


Figura 8. Tehnica operatorie: Anuloplastia circulară aortică

În acest caz diametrul inelului fibros trebuie să fie mai mare de 3 cm (B.A. Konstantinov și coaut.) [3,4]. Autorii consideră, că stabilizarea fiziologică a structurilor complexului valvular aortic asigură un rezultat bun hemodinamic postoperator. Evidența timp de 36 de luni a 10 din 12 pacienți operați confirmă rezultatele satisfăcătoare.

O altă analiza profundă a diferitor operații reconstructive la valva aortică a fost prezentată de centrul Albert Star din Portland, SUA (H.S. Haydar și coaut.) [31]. Operațiile au fost efectuate la 44 de pacienți cu vârsta între 19 luni și 76 ani (vârsta medie – 33 ani). Pacienților cu tipul I de afectare a valvei aortice li s-au efectuat următoarele metode de anuloplastie: – plicația comisurilor, anuloplastia simplă și anuloplastia complexă. În tipul II de afectare s-a efectuat plicația sau rezecția cuspelor ce prolabează. La bolnavii cu afectare de tipul III limitarea mișcărilor la nivelul comisurilor s-a înlăturat cu ajutorul comisurotomiei adecvate. Dacă comisurile erau în calcinoză masivă sau fibrozate, s-a aplicat comisuroctomia cu formarea noilor comisuri, utilizând diferite variante de comisurorafie. Fibroza și calcinoza marginii libere a cuspei se înlătură cu ajutorul rezecției parietale. Competența valvei după fiecare operație reconstructivă s-a analizat cu

ajutorul următoarelor metode: 1) examinare directă prin tracția comisurilor și prin apăsarea în centrul cuspei, marginea liberă a fiecărei cuspe s-a racordat cu cea vecină cu controlul coaptării lor; 2) studierea curbei presiunii arteriale în perioada declampării aortei pentru controlul devierii ei; 3) analiza cantității de sânge, care trece prin drenajul ventricolului stâng după declamparea aortei; 4) EhoCG transesofagiană în timpul încălzirii după perioada de CEC.

Letalitate intraspitalicească nu s-a înregistrat. Toți pacienții au fost la evidență în medie timp de 2,6 ani, 8 (18 %) dintre ei au fost reoperați din cauza recedivei de insuficiență aortică. Autorii califică rezultatele obținute ca fiind satisfăcătoare.

Comentând acest articol M.J. Antunes [16] menționează că eforturile depuse pentru păstrarea valvei aortice sunt corecte și trebuie susținute, dar complicitatea acestor proceduri tehnice și prognozarea deficilă a rezultatelor corecției efectuate, solicită aplicarea lor numai de chirurgii cu experiență.

O analiză sumară a datelor experienței mondiale ce ține de intervențiile reconstructive în afecțiunile valvei aortice, este prezentată în publicația a două clinici din Chicago (J.A. Carr și E.B. Savage) [23]. În articol au fost comentate lucrările principale dedicate acestei probleme, publicate din a. 1991 până a. 2002. Au fost apreciate indicațiile pentru efectuarea operațiilor reconstructive pe valva aortică: 1) prolapsul unei sau al câtorva cuspe; 2) dilatarea inelului fibros și/sau a joncțiunii sinotubulare; 3) deformarea cuspelor din cauza degenerării, stenozării izolate sau în asociere cu insuficiență valvulară.

În funcție de patologii depistate, s-au efectuat următoarele operații:

- în caz de prolaps – plicația subcomisurală, rezecție triunghiulară a cuspelor;
- în caz de dilatare a inelului fibros - anuloplastie circulară, anuloplastie comisurală (plicația comisurilor după Cabrol) și lărgirea cuspei din pericard autolog ;
- în stenoza cuspelor – comisurotomie, rezecția parietală, decalcinarea cuspelor.

Astfel postoperator intervențiile reconstructive la valva aortică sunt comparabile cu rezultatele operațiilor de xenotransplant și cu rezultatele de după operația Ross. Studiul rezultatelor de durată a confirmat că timp de 5 ani nu au necesitat reoperații 89% de pacienți, la 10 ani – 64% dintre ei.

Unul dintre adepții tehnicilor reconstructive în corecția prolapsului cuspelor aortice este și El Khoury care a publicat experiența Clinicii Universitare Saint-Luc din Brussel, Belgia [36].

Astfel poate fi restabilită coaptarea cuspelor cu diferit grad de prolaps, utilizând tehnicile operatorii: anuloplicație subcomisurală, plicație ori

rezecție triunghiulară a cuspelor, resuspendarea lor cu suturi Gore Tex 7/0 aplicate pe marginea liberă a cuspelor, aplicarea suturilor de plicație în regiunea sino-tubulară la dilatarea ei (Fig. 9).

După datele Centrului de Cardiochirurgie A.N. Bakulev (A.I. Malașenkov și coaut. [5], B.E. Narsia și Iu. K. Ustenko [7]), în perioada 1988 – 1997, comisurotomia deschisă a valvei aortice în combinație cu intervențiile pe alte valve cardiace a fost efectuată la 141 de pacienți cu vicii polivalvulare reumatice. Patologia care predomina era stenoza valvei aortice. La 77 (54,6%) de pacienți comisurotomia s-a realizat pe o singură comisură, mai frecvent între cea coronariană dreaptă și cea necoronariană, la 64 (45,4%) – pe două sau trei comisuri. În 78 (55,3%) de cazuri suplimentar se efectua rezecția parietală și decalcinarea cuspelor valvulare. Letalitatea intraspitalicească a fost de 4,2 % (au decedat 6 pacienți). În perioada tardivă, de la 6 luni până la 12 ani au fost la evidență 123 (87,2 %) pacienți. Rezultate bune au fost înregistrate la 106 (86,7%) pacienți din 123. La examenul Doppler ECO-cardiografic s-a diagnosticat insuficiență aortică de gr.I la 67 (63,2%) pacienți, gr.II – la 39 (36,8%). Rezultate nesatisfăcătoare au fost înregistrate la 14 (11,4 %) pacienți.

După datele noastre în Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară din Republica Moldova pe parcursul anilor 1991-2005 a fost acumulată experiență a 139 operații plastice reconstructive în afecțiunile dobândite ale valvei aortice [6]. Marea majoritate a patologiilor au fost de etiologie reumatică (127 cazuri), 5 – cu endocardită infecțioasă în anamneză, 3 cu sindromul Marfan, 2 – cu stenoză aortică cauzată de valva bicuspidă, 2 – cu traume ale cutiei toracice. Gradul de stenozare aortică determinat ECO-cardiografic varia de la 12,0 la 120,0 mmHg, volumul regurgitan – între gr. II-IV, diametrul

inelului fibros aortic mediu a alcătuit $24,6 \pm 2,5$ mm (18-29 mm), calcinoza gr. I –III a fost înregistrată la 40 (35,7%) pacienți, anevrism al aortei ascendente în 5 cazuri, disecție de aortă tip A (Stanford) acută – 3 și cronică – 1 caz.

S-au efectuat următoarele tehnici operatorii de reconstrucție a complexului valvular aortic: – comisurotomie deschisă cu rezecție parietală de cuspe – 109, anuloplastie – 36, cuspopexie – 18, rezecție triunghiulară – 6, plastia orificiilor perforative – 4. La 9 pacienți prezervarea valvei aortice s-a efectuat cu reimplantarea complexului valvular în proteza vasculară conform tehnicilor descrise de T. David (7 operații – (fig. 10) și M. Yacoub (2), 3 dintre ei au necesitat și protezarea arcului aortic.

După corecția reconstructivă efectuată gradientul transvalvular mediu s-a redus de la 42,7 mmHg până la $16,8 \pm 2,4$ mmHg. Regurgitații reziduale minimale (gr. I-II) au fost stabilite la 34 (18%) bolnavi. Recidiva insuficienței aortice volumetric semnificative (gr. III-IV), a survenit în perioada de lungă durată la 9 pacienți, reoperații au necesitat 5 dintre ei. Cauza recidivei insuficienței aortice o prezintă dilatarea cu peste 25 mm a inelului fibros aortic, necesitatea efectuării procedeele reconstructive în complex la toate elementele ce pot contribui la coaptarea valvulară (anuloplicație, reconstrucția sinusurilor Valsalva, cuspoplastie, plicația în regiunea joncțiunii sino-tubulare).

Problema necesității stabilizării bulbului aortic în reconstrucțiile valvulare aortice a fost menționată de T.David în 1992 [35].

Ulterior a fost publicată experiența Clinicii de Chirurgie Cardiotoracică și vasculară din Hannover (Germania) de către V. Harringer și coautorii în 2001 [9], ultimii au descris clasificarea morfologică a valvei aortice reimplantate în funcție de locul coaptării cuspelor valvulare.

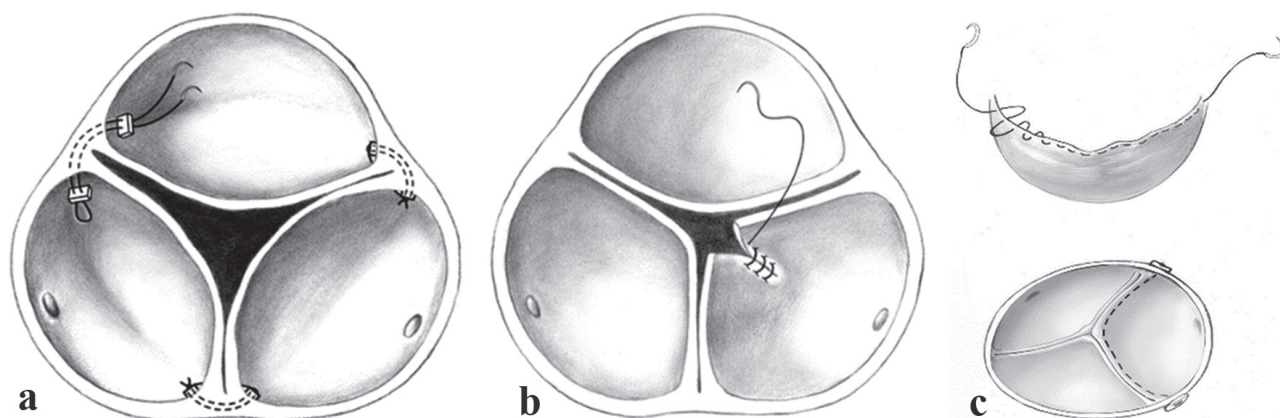


Figura 9. Tehnică operatorie:

a – anuloplastie comisurală; b - rezecție triunghiulară a cuspei aortice; c – resuspendare cuspei cu fire Gore-Tex 7/0

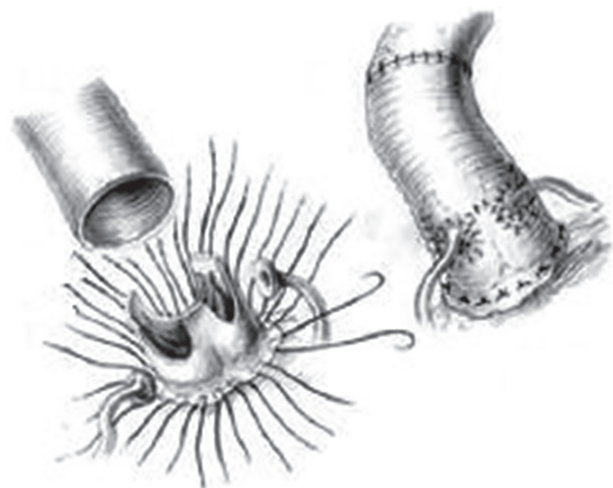


Figura 10. Tehnica reimplantării valvei aortice după T. David

Astfel, analiza efectuată a demonstrat, că operațiile reconstructive la valva aortică la pacienții cu vicii cardiace polivalvulare, se pot realiza prin rezultate bune în perioada de lungă durată. Momentul cheie pentru soluționarea problemei de reconstrucție a valvei aortice îl constituie evaluarea indicațiilor absolute și a contraindicațiilor pentru aceste intervenții. Desigur nu trebuie neglijate nici posibilitățile tehnologice, tradițiile clinicii, nivelul chirurgiei, dorința pacientului, experiența chirurgului.

În afară de aceasta, decizia vizând optarea pentru o anumită variantă de reconstrucție trebuie luată în funcție de specificul fiecărui bolnav – aprecierea gradului de calcinoză și fibrozare a cuspelor, răspândirea lor, rigiditatea lor în urma afectării reumatice, localizarea și mărimea perforațiilor și a rupturilor de cuspe, caracterul vegetațiilor, localizarea și răspândirea abceselor paraanulare în endocardita infecțioasă, etc. Din aceste considerente cea mai informativă metodă de diagnostic este Ecocardiografia.

Concluzie.

Operațiile reconstructive frecvent sunt mai complicate sub aspect tehnic decât protezarea și după finisarea lor persistă incertitudinea vizând efectul intervenției, deoarece estimarea definitivă a rezultatelor corecției este dificilă și nu este complet rezolvată. Aceasta dictează perfecționarea în continuare a tehnicilor operatorii existente, studierea eficacității și durabilității lor pentru o perioadă de lungă durată.

Bibliografie.

1. Бокерия Л.А. *Анналы хир.* 1996, № 2, с. 9-19.
2. Добротин С.С., Медведев А.П., Гамзасев А.Б., Земскова Е.Н. *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 1996, № 6, С. 26.
3. Константинов Б.А., Иванов В.А. *Хирургия.* 1987, № 2, С. 94-97.
4. Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л., Бармалева И.Н. и др. *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 1996, № 6, С. 26.
5. Малашенков А.И., Скопин И.И., Нарсия Б.Е. и др. Там же, 1997, № 5, С. 45.
6. Москалу В., Батрынак А., Манолаке Г. и др. *Бюлетень НЦСС им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»* 2005, с. 27.
7. Нарсия Б.Е., Устенко Ю.К. Тезисы докл. 2-й Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 1998, С.124.
8. Подзолков В.П., Бондарев Ю.И., Данилов Т.Ю. и др. *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 2002, № 4, с. 24-30.
9. Харингер В., Батрынак А., Петиг К. и др. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2001, № 2, с. 67-72.
10. Ярыгин А.С., Стариков В.И., Логаненко Д.И. Тезисы докл. 9-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М., 2003, С. 44.
11. Aharon A.S., Laks H., Elami A. et. al. *Circulation.* 1994, vol. 90, no. 4, p. 2, p. 1901-2004.
12. Ashburn D.A., McCrindle B.W., Tchervenkov C.I. et. al. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003, vol. 125, p. 1070-1082.
13. AL-Fagin V.R., Kasab S.M., Ashmed A. Ibid. 1988, vol. 96, no. 5, p. 760-764.
14. AL-Halees Z., Gometsa B., AL-Sanei A., Duran C. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001, vol. 20, p. 247-251.
15. Ankeney J.L., Tzend T.S., Liebman J. J. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983, vol. 85, no. 1, p. 41-48.
16. Antunes M.J., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997, no. 11, p. 266-267.
17. Bahnson Y.T., Hardesty R.L., Baker JR. et.al. *Ann. Surg.* 1970, vol. 171, no. 6, p. 939-947.
18. Batista R.J.V., Dobrianskij A., Comazzi M. et.al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987, vol. 96, p. 760-764.
19. Bernal J.M., Fernandes-Vals M., Rabasa J.M. et. al. Ibid. 1998, vol. 115, no. 5, p. 1130-1135.
20. Bernhard W.F., Keane S.F., Fellows K.E. et. al. Ibid. 1973, vol. 66, P. 404.
21. Cabrol C., Guirandon G., Bestrand. *Arch. Mal. Coeur.* 1966, vol. 59, p. 1305- 1312.
22. Carpentier A. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983, vol. 86, no. 3, p. 323-337.
23. Carr J-A, Savage E.B. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004, vol. 25, p. 6-15.
24. Caspi J., Ilibani M.N., Roberson D.A. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994, vol. 107, no. 14, p. 1114-1120.
25. Casselman F.P., Gillinov A.M., Akhrass R. et. al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999, vol. 15, p. 302-308.
26. Cosgrove L.M., Rosenkrams E.R., Hendren W.G. et. al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991, vol. 102, no. 4, p. 571-577.

27. Cosgrove D., Fraser C. Oper. Tech. Cardiac. Thorac. Surg. 1996, vol. 1, p. 30-37.
28. Duran C.M. J. Card. Surg. 1988, vol. 3, p. 23-28.
29. Duran C.M., Kumar N., Gometza B., AL-Halees Z. Ann. Thorac. Surg. 1991, vol. 52, p. 447-454.
30. Duran C.M.G., Gallo R., Kumar N. J. Card. Surg. 1995, vol. 10, p. 1-9.
31. Haydar H.S., He G.W., Hovaguimian H. et.al. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997, no. 11, p. 258-265.
32. Hsieh R.S., Keane J.E., Nadas A.S. et. al. Amer. J. Cardiol. 1986, vol. 58, no. 1, p. 338-341.
33. Kalangos A. et. al. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1999, vol. 118, no. 2, p. 225-236.
34. Kawazol K., et. al. The Journal of Toracic and Cardiovascular Surgery. 2003, vol. 126, no. 3, p. 1-4.
35. Kunzelman K.S., Grande K.J., David T.E. et. al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994, vol. 107, no. 1, p. 162-170.
36. El Khouri G. Vanoverschelde J.L., Gliner D et al, Eur. J. Cardiorac Surg. 2004, v.26, p.628-633
37. Okita Y., Niki S., Kusuhara K. et. al. Ibid. 1988, vol. 96, no. 5, p. 769-774.
38. Rao V., Van Arsdell G.S., David T.E. et. al. Circulation. 2000, vol. 102, p. 111-140.
39. Ross D.N. Lancet. 1963, no. 1, p. 571-574.
40. Sarsam M.A., Yacoub M. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993, vol. 105, no. 3 p. 435-438.
41. Senning A. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1967, vol. 54, no. 4, p. 465-470.
42. Somerville J., Presbitero P., ROSS D. Brit. Heart J. 1981, vol. 45, no. 3, P. 351.
43. Spencer F.C., Bahnson H.T., Neill C.A. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1962, vol. 43, p. 222-227.
44. Starzl T.E., Cruzat E.P., Walker F.E., Lewis E.J. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1959, vol. 38, no. 2, p. 262-268.
45. Taylor W.J., Thrower W.B., Black H., Harken D.E. Ibid. 1958, vol. 35, no. 2, p. 192-205.
46. Vaturi M., Porter A., Adler Y. et. al. J. Amer. Coll. Cardiol. 1999, vol. 33, no. 7, p. 2003-2008.

CZU: 616.12-008.46-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.14>

UNELE ASPECTE IN UTILIZAREA INHIBITORILOR SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 IN INSUFICIENTA CARDIACA CU FRACTIE DE EJECTIE PASTRATA: DE LA STUDII LA RECOMANDARI PRACTICE

Liuba POPESCU, conf. cerc., dr. șt. med.
Alexandru CARAUS, professor, dr. hab. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Departamentul Hipertensiuni Arteriale
e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat.

Inhibitorii sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) au arătat rezultate promițătoare în rândul pacienților cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFER). Tot odată până în prezent doar câteva studii sunt dedicate pacienților cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP). În rândul pacienților cu ICFEP, inhibitorii SGLT2 au redus semnificativ obiectivele primare și spitalizarea din exacerbarea insuficienței cardiace. Această publicație aduce sinteza celor mai importante studii dedicate ICFEP.

Cuvinte cheie: Inhibitorii sodium-glucose co-transporter 2, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată.

Summary. Some aspects in the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: from studies to practical recommendations.

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors have been recommended in the practice guidelines for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. However, only few studies are dedicated for patients with preserved ejection fraction (HFpEF). Among patients with HFpEF, SGLT2 inhibitors significantly reduced primary composite endpoints and heart failure hospitalization with the largest sample size thus far. This publication summarizes the most important studies dedicated to HFpEF.

Keywords: Sodium-glucose co-transporter 2, heart failure with preserved ejection fraction.

Резюме. Некоторые аспекты применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: от исследований к практическим рекомендациям.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2) рекомендованы в практических руководствах для лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Однако, до сих пор лишь несколько исследований были проведены у пациентов с сохраненной фракцией (СНсФВ) выброса. Среди пациентов с СНсФВ ингибиторы SGLT2 значительно снижали первичные комбинированные конечные точки и количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности с самым большим размером выборки на данный момент. В данной публикации обобщены наиболее важные исследования, посвященные СНсФВ.

Ключевые слова: Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Introducere.

La nivel mondial, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă, 50% dintre aceștia având insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată. Această afecțiune reprezintă principala cauză de spitalizare în țările vestice, fiind din ce în ce mai întâlnită odată cu îmbătrânirea populației [1]. Mai mult decât atât, riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă crește direct proporțional cu rata internărilor. Pacienții cu o fracție de ejecție păstrată (50% sau mai mult) dezvoltă IC care se

datorează diverselor motive, cum ar fi hipertrofia miocardică și fibroza, [2] complianță și relaxare diastolică afectate, [3] disfuncție sistolică subclinică, [4] disfuncție renală care duce la presiuni crescute de umplere intracardiacă, retenție de lichide, intoleranță la efort și frecvent însoțită de comorbidități (cum ar fi obezitatea) [5, 1].

În timp ce insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFER) poate fi tratată cu succes cu medicamente care atenuează hiperactivarea sistemelor neurohormonale endogene [6], în insuficiența

cardiaca cu fracție de ejeție pastrată (ICFep) nicio terapie nu s-a soldat cu rezultate consistente. [5,7–10]

Inhibitorii co-transportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) au fost utilizați inițial pentru scăderea glicemiei în diabetul zaharat de tip 2 (DZT2) prin inhibarea reabsorbției glucozei în tubulii proximale renali. Ulterior, s-a demonstrat că posedă efecte cardioprotectoare și nefroprotectoare în IC cronică și boala renală cronică (BRC), indiferent de statutul de diabet zaharat tip 2 (DZT2) prin diverse mecanisme de protecție. [10–15] Ghidurile recomandă insistent utilizarea inhibitorilor SGLT2 pentru IC Fer cronică. [16, 17] Într-un subgrup mic a pacienților diabetici cu IC cu fracție de ejeție > 50%, sotagliflozin a redus riscul de spitalizare pentru IC. [18, 19].

Mecanisme de acțiune al inhibitorilor SGLT2

Unele dintre beneficiile inhibitorilor SGLT2 în IC ar putea fi explicate prin natriureza și diureza osmotică realizate. Inhibitorii SGLT2 nu reduc volumul intravascular la fel de mult ca diureticele clasice, ci vizează destul de selectiv lichidul interstițial, cu o reducere mai mare a fluidului extracelular și fără impact major asupra perfuziei organelor. În plus, spre deosebire de diureticele de ansă, inhibitorii SGLT2 promovează uricozură și pot inversa hiperuricemia indusă de diuretic, un alt factor care contribuie la efectele lor de protecție cardiovasculară. Scad tensiunea arterială fără a crește frecvența cardiacă și, prin urmare, îmbunătățesc travaliul cardiac. [20]. Un studiu realizat de Graffin et al [20] a arătat că empagliflozin a crescut eficient natriureza și a redus volumul plasmatic la pacienți cu DZT2 și IC cronică.

Mecanisme intime de acțiune ale inhibitorilor SGLT2 nu sunt pe deplin cunoscute. Se pare că realizează o stare care mimează înfometarea, ca urmare apar activări ale căilor de semnalizare care implică enzime importante, precum sirtuina 1 (SIRT1) și kinaza proteinei activate de adenosin monofosfat (AMPK), ambele atenuind stresul oxidativ și inflamația și promovând oxidarea acizilor grași. În plus, activarea SIRT1 duce la stimularea sintezei de eritropoietină și a eritrocitozei, care s-a dovedit a fi unul dintre factorii ce contribuie la beneficiile cardiovasculare semnificative ale inhibitorilor SGLT2. Un alt efect pozitiv al inhibitorilor SGLT2 asupra metabolismului cardiac este datorat transformării acizilor grași în corpi cetoni care servesc ca substrat pentru generarea energiei miocardului. [21]. Un alt mecanism care poate fi atribuit inhibitorilor SGLT2 este hemoconcentrația asociată ce contribuie la creșterea transportului de oxigen pentru sporirea eficienței energetice a cordului. [20].

Inhibitorii SGLT2 au efect antifibrotic: empagliflozin atenuează direct activitatea miofibroblastelor cardiace și remodelarea collagenului, iar dapagliflozin diminuează procesul de fibroză miocardică după infarctul miocardic. Efecte benefice apar și din acțiunile acestora la nivelul metabolismului glucidic, unde îmbunătățesc sensibilitatea la insulină și controlul glicemic. [20]

Un studiu experimental, realizat mai recent, în Clinica Universitară din Berlin, a urmărit efectele SGLT2 asupra funcției mitocondriilor în procesul de remodelare atrială în IC Fer. Remodelarea atriilor este considerat un semn patognomic în IC Fer [22]. Rezultatele au dovedit că inhibitorii SGLT2 reduc recaptarea și absorbția calciului în mitocondrii în cadrul IC Fer, în consecință influențează pozitiv structura mitocondriilor cu scăderea ulterioară a producției speciilor reactive de oxigen și homeostazia sporită a calciului.

În concluzie, mecanismele variate descrise anterior ar putea răspunde de ce inhibitorii SGLT2 posedă efecte cardioprotectoare la toți pacienții, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică. [23].

Studii realizate

Două trialuri disponibile, **EMPEROR-Preserved** (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) [11] și **DELIVER** (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) [13] justifică o actualizare a recomandărilor la pacienți cu IC cu fracție de ejeție ușor redusă (IC Fer) sau pastrată (IC Fer) și au prezentat reduceri a deceselor cardiovasculare sau evenimente de spitalizare pentru exacerbarea insuficienței cardiace. [11, 13]

Societatea Europeană de Cardiologie a publicat noul ghid pentru insuficiență cardiacă în European Heart Journal în anul 2021. Revizuirea s-a bazat pe datele din cele mai mari studii clinice din ultimii ani, cu scopul de a îmbunătăți managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și de a asigura integrarea în practica clinică a celor mai recente progrese realizate în domeniu.

Pentru persoanele cu insuficiență cardiacă cronică, noile ghiduri recomandă administrarea inhibitorilor SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) pacienților cu fracție de ejeție păstrată sau ușor scăzută, în scopul reducerii riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și deces de cauză cardiovasculară. Această recomandare are la bază rezultatele studiilor **EMPEROR-Preserved** și **DELIVER**, care au evaluat eficacitatea inhibitorilor SGLT2 empagliflozin, respectiv dapagliflozin.

EMPEROR-Preserved a fost primul studiu care a evaluat un agent terapeutic pentru ICfEp și care a atins obiectivul primar. Empagliflozin, devine astfel, primul și singurul agent terapeutic ce îmbunătățește semnificativ rezultatele pentru întregul spectru de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Rezultatele provenite din studiul **EMPEROR-Reduced** demonstrează eficacitatea utilizării empagliflozin pentru toate formele de insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejeție.

Rezultatele studiului **EMPEROR-Preserved**

Scopul **EMPEROR-Preserved** a fost de a investiga siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, cu fracție de ejeție păstrată. Studiul a avut ca obiectiv principal identificarea timpului până la decesul de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

În studiul **EMPEROR-Preserved** au fost recrutați 5988 de pacienți cu IC (New York Heart Association [NYHA] clasa II-IV) a căror FEVS a fost $>40\%$ și care au avut concentrații plasmatice de peptid natriuretic de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) crescute (>300 pg/mL pentru cei în ritm sinusal sau >900 pg/mL pentru cei cu fibrilație atrială). Aceștia au fost randomizați la empagliflozin (10 mg o dată/zi) sau placebo. La o reevaluare mediană de 26,2 luni empagliflozin a redus semnificativ obiectivul principal. Efectul a fost în principal o reducere de 21% a spitalizărilor pentru IC cu empagliflozin și fără a exista o reducere a deceselor de cauză CV. Efectele au fost observate la pacienții cu și fără diabet zaharat de tip 2 (DZT2) [10]. O reducere cu 27% a riscului relativ de primă spitalizare sau de spitalizare recurentă din cauza insuficienței cardiace și încetinirea semnificativă a procesului de deteriorare a funcției renale. Majoritatea pacienților au fost tratați cu IECA/BRA/ARNI (80%), beta-blocant (86%) și 37% administrau un ARM [24]. Beneficiile demonstrate de empagliflozin au fost independente de valorile fracției de ejeție sau de stadiul diabetului zaharat. Datele generale privind siguranța au fost concordante cu cele obținute anterior, confirmând profilul de siguranță bine stabilit al empagliflozin.

Beneficiile demonstrate în studiul **EMPEROR-Preserved** sunt similare cu cele observate în studiul **EMPEROR-Reduced**, în care empagliflozin a scăzut semnificativ cu 25% riscul pentru obiectivul primar (deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) versus placebo la adulți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. [14].

„Totalitatea dovezilor din studiu indică potențialul empagliflozin de a redefini tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată care afectează

aproximativ 30 de milioane de pacienți la nivel mondial” – a declarat Dr. Waheed Jamal, vicepreședinte al companiei și directorul departamentului de Medicină Cardio-metabolică din cadrul Boehringer Ingelheim.

Rezultatele studiului **DELIVER**

Un an mai târziu studiul **DELIVER** a raportat efectele dapagliflozin (10 mg o dată pe zi) în comparație cu placebo la 6263 de pacienți cu IC (NYHA clasa II–IV) [12]. Pacienții trebuiau să aibă o FEVS $>40\%$ la momentul recrutării, dar au fost înscrși și cei care au avut anterior o FEVS $\leq 40\%$ care s-a îmbunătățit la $>40\%$. Erau eligibili pacienții ambulatori și cei internați în spital pentru IC. O concentrație crescută de peptid natriuretic a fost, de asemenea, un criteriu de includere obligatoriu (≥ 300 pg/mL în ritm sinusal sau ≥ 600 pg/mL în fibrilația atrială) [12,25,26]. Dapagliflozin a redus obiectivul principal de agravare a insuficienței cardiace (spitalizare IC sau vizită urgentă IC) (HR 0,82, IC 95% 0,73–0,92; $P < 0,001$), dar nu a existat o reducere semnificativă a deceselor de cauză cardiovasculară (CV). Decesul de cauză cardiovasculară a fost observat la 231 de pacienți tratați cu Dapagliflozin (7,4%), respectiv la 261 de pacienți în grupul placebo (8,3%). Într-un studiu anterior (DAPA-HF) dapagliflozin a determinat o reducere de 26% a riscului de mortalitate și spitalizărilor la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută [27]. Dapagliflozin a îmbunătățit, de asemenea, pragul simptomelor. Efectele au fost independente de stadiul DZT2 [27]. Eficacitatea dapagliflozinului a fost consistentă la cei care au rămas simptomatici, în ciuda îmbunătățirii FEVS, sugerând că acești pacienți pot beneficia și de inhibarea SGLT2 [28, 29]. Beneficiul dat de dapagliflozin a fost, de asemenea, consecvent în intervalul de fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) studiat [12, 30]. Rata de utilizare a terapiilor de fond pentru boala CV concomitentă a fost ridicată: 77% au administrat un diuretic de ansă, 77% – un IECA/BRA/ARNi, 83% – un beta-blocant, iar 43% – un ARM [12].

O meta-analiză ulterioară a datelor cumulate a celor două studii a confirmat o reducere cu 20% a criteriului final compozit al decesului de cauză CV sau a primei spitalizări pentru IC (HR 0,80, 95% CI 0,73– 0,87; $P < 0,001$). Decesul de cauză CV nu a fost redus semnificativ (HR 0,88, 95% CI 0,77–1,00; $P = 0,052$). Decesul de cauza CV și mortalitatea de orice cauza au fost comparabile între ambele loturi. Spitalizarea pentru IC a fost redusă cu 26% (HR 0,74, 95% CI 0,67–0,83; $P < 0,001$). Au existat reduceri consistente ale obiectivului primar în intervalul FEVS studiat [11].

Tabelul 1

Recomandari pentru tratamentul pacienților cu insuficiența cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție ușor redusă

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEmr pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. ^{c, 6,8}	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEmr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cAceastă recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nici o reducere a mortalității CV.

Tabelul 2

Recomandari pentru tratamentul pacienților cu insuficiența cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție pastrată

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Un inhibitor de SGLT2 (dapagliflozină sau empagliflozină) este recomandat pentru pacienții cu IC-FEp pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC sau de mortalitate CV. ^{c, 6,8}	I	A

CV, cardiovasculară; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEp, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză tip 2.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cAceastă recomandare se bazează pe reducerea obiectivului primar compozit utilizat în studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER și într-o meta-analiză. Totuși, trebuie menționat faptul că a existat o reducere semnificativă doar a spitalizărilor pentru IC și nicio reducere a mortalității CV.

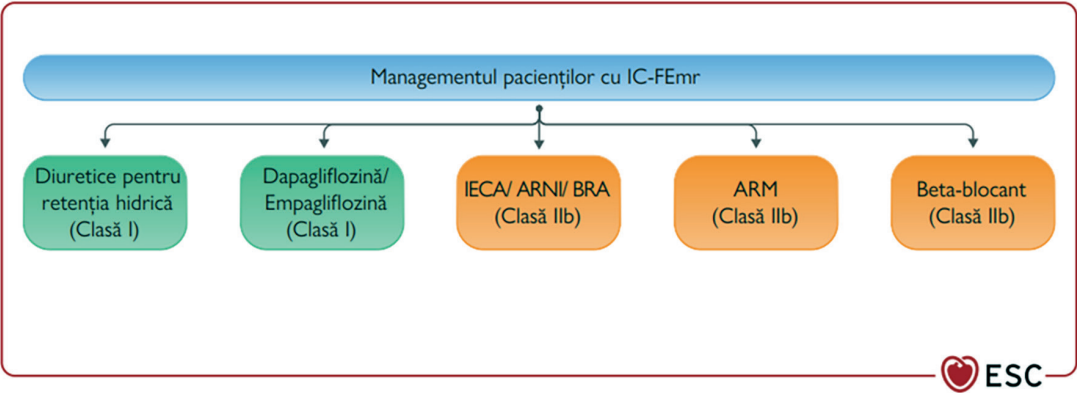


Figura 1. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă. IECA (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), BRA (blocant dal receptorului de angiotensină), ARNI (inhibitor de receptor de angiotensină și de neprilizină), IC-FEmr (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă), ARM (antagonist al receptorilor mineralocorticoizi).

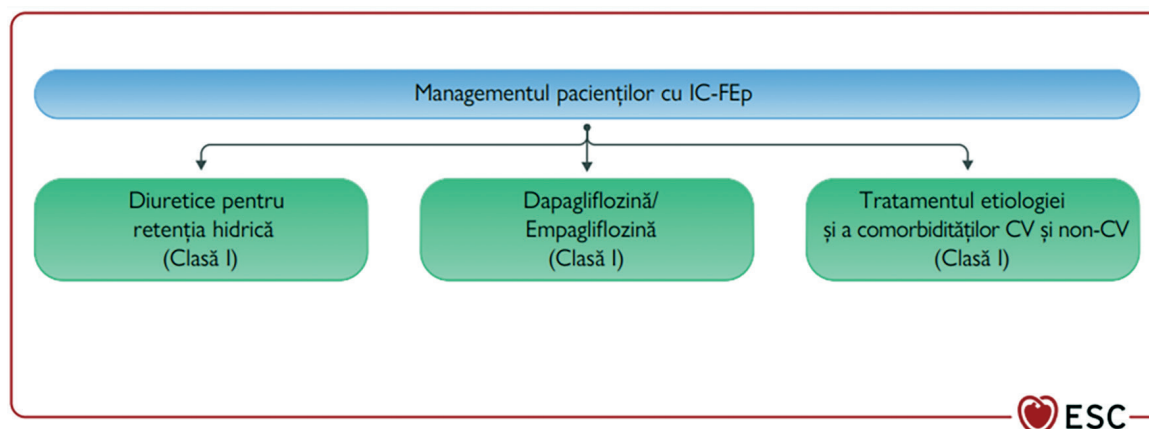


Figura 2. Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. CV (cardiovasculare), ICFeP (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată).

Concluzie.

Luând în considerare rezultatele acestor două studii, s-au făcut următoarele recomandări pentru ICFeP și ICFeP în Ghidul SEC IC în 2021 (vezi Tabelul 1,2, Figurile 1 respectiv 2). [31].

Bibliografie.

- Kanagala P, Arnold JR, Singh A, et al. *Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: an imaging and plasma biomarker approach*. PLoS One. 2020;15:e0232280.
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. *Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction*. Circulation. 2015;131:550–9.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. *Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle*. N Engl J Med. 2004;350:1953–9.
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al.; PARAMOUNT Investigators. *Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447–56.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. *Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2019;381:1609–20.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. *Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials*. Lancet. 2020;396:121–8.
- Redfield MM. *Heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2017;376:896–7.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. *Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2014;370:1383–92.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.; TOPCAT Investigators. *Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J. 2016;37:455–62.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. *Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2021;385:1451–61.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. *SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials*. Lancet. 2022;400:757–67.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction*. N Engl J Med. 2022;387:1089–98.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure*. N Engl J Med. 2020;383:1413–24.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*. N Engl J Med. 2020;383:1436–46.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J. 2021;42:3599–726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. *2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines*. Circulation. 2022;145:e876–94.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. *Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure*. N Engl J Med. 2021;384:117–28.

19. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. *Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease*. N Engl J Med. 2021;384:129–39.
20. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. *Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects*. Circulation. 2020;142:1028–39.
21. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. *Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program*. Circulation. 2018;138:458–68.
22. D. Bode, L. Semmler, N. Hegemann, et al. *Effect of SGLT-1/2 inhibition on mitochondrial dysfunction in left atrial remodeling during HFpEF*. European Heart Journal. 2020;41(S2) DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0862.
23. Staels B. *Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms*. Am J Med. 2017;130:S30–9.
24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. *Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial*. Eur J Heart Fail 2020;22:2383–92.
25. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. *Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial*. Eur J Heart Fail 2021;23:1217–25.
26. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, et al. *Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial*. JACC Heart Fail 2022;10:184–97.
27. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. *Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol 2022;80:1302–10.
28. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. *Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial*. Nat Med 2022;28:2504–11.
29. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med 2022;28:1956–64.
30. Tsampasian V, Baral R, Chattopadhyay R, et al. *The Role of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cardiol Res Pract. 2021;2021:9927533.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44:3627–3633.

CZU: 616.12-005.4-036.12:616-002

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.15>

ROLUL INFLAMAȚIEI ȘI A TERAPIEI ANTIINFLAMATORII ÎN BCC NON-OBSTRUCTIVĂ

Victoria TOFAN, doctorand, cercetător științific;

Mihail POPOVICI, dr.hab. în șt.med., prof. univ., academician al AȘM;

Svetlana COJOCARI, dr. în șt. med.

Victoria IVANOV, dr.hab. în șt.med.; profesor cercetător

Mihaela MUNTEANU dr. în șt. med.

Olga DICUSAR, doctorand, cercetător științific;

Diana TURLACOVA, doctorand, cercetător științific;

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: victoria.zota@yahoo.com

Rezumat.

O mare parte dintre pacienții supuși angiografiei coronariene din cauza anginei pectorale nu au artere coronare epicardice obstructive (ANOCA). La acești pacienți, prevalența ischemiei demonstrabile (INOCA) variază, în funcție de testul de stres efectuat, între 10% și 30%. Cercetările din ultimii ani s-au concentrat pe încercarea de a defini, clasifica și trata acești pacienți în funcție de endotipurile INOCA.

Un rol important în apariția și dezvoltarea bolii coronariene cronice non-obstructive (BCC non-obstructivă) îl joacă inflamația și disfuncția endotelială, iar determinarea corelației dintre acestea și patologia în sine poate oferi o strategie de tratament țintit.

Prezentul articol sintetizează datele disponibile din ultimii 10 ani din literatura de specialitate, identificate prin intermediul bazelor de date Google Scholar și PubMed, utilizând cuvinte-cheie precum: inflamația în BCC non-obstructivă și terapia antiinflamatorie în BCC non-obstructivă. Au fost incluse exclusiv sursele relevante din punct de vedere științific, care abordează aspecte privind importanța clinică, mecanismele fiziopatologice, metodele de evaluare și strategiile de management ale BCC non-obstructive, punând un accent particular pe rolul inflamației, al disfuncției endoteliale și al intervențiilor terapeutice cu caracter antiinflamator.

Cuvinte cheie: BCC non- obstructivă, angină microvasculară, INOCA, ANOCA, Colchicina, SGLT2.

Abstract. The role of inflammation and anti-inflammatory therapy in non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

A large proportion of patients undergoing coronary angiography for angina pectoris do not have obstructive epicardial coronary arteries (ANOCA). In these patients, the prevalence of demonstrable ischemia (INOCA) varies between 10% and 30%, depending on the stress test performed. In recent years, research has focused on defining, classifying, and treating these patients according to INOCA endotypes.

Inflammation and endothelial dysfunction play a key role in the onset and progression of chronic non-obstructive coronary artery disease (non-obstructive CAD), and identifying the correlation between these mechanisms and the disease itself may offer a targeted therapeutic strategy.

This synthesis presents data from the last 10 years of the specialized literature, searched on Google Scholar and PubMed using keywords such as: inflammation in non-obstructive CAD, anti-inflammatory therapy in non-obstructive CAD. The selected studies, with scientific relevance, focused on the clinical importance, mechanism, evaluation, and management of non-obstructive CAD, with particular emphasis on the role of inflammation, endothelial dysfunction, and anti-inflammatory therapy.

Keywords: non-obstructive CAD, microvascular angina, INOCA, ANOCA, colchicine, SGLT2.

Резюме. Роль воспаления и противовоспалительной терапии при необструктивной ишемической болезни сердца.

Большая часть пациентов, проходящих коронарографию по поводу стенокардии, не имеют обструктивных эпикардиальных коронарных артерий (ANOCA). У этих пациентов распространённость документируемой ишемии (INOCA) варьирует от 10% до 30% в зависимости от применяемого стресс-теста. В последние годы исследования были сосредоточены на определении, классификации и лечении таких пациентов с учётом эндотипов INOCA.

Воспаление и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в возникновении и развитии хронической необструктивной ишемической болезни сердца (необструктивной ХИБС), и выявление корреляции между этими механизмами и самой патологией может стать основой для разработки целенаправленной терапии.

В данном обзоре представлены данные за последние 10 лет из специализированной научной литературы, найденной в Google Scholar и PubMed, по ключевым словам: воспаление при неструктуривной ХИБС, противовоспалительная терапия при неструктуривной ХИБС. Отобранные научно значимые исследования акцентируют внимание на клиническом значении, механизмах, методах оценки и ведения неструктуривной ХИБС, особенно подчеркивая роль воспаления, эндотелиальной дисфункции и противовоспалительного лечения.

Ключевые слова: неструктуривная ИБС, микрососудистая стенокардия, INOCA, ANOCA, колхицин, SGLT2.

Introducere.

Sindroamele coronariene cronice reprezintă un complex de fenotipuri, care se caracterizează atât prin obstrucția vaselor coronariene datorită plăcii de aterom, cât și prin prezența leziunilor <50%. Acestea pot include, de asemenea, fenomene de vasospasm, disfuncții ale microcirculației sau reducerea vitezei fluxului sanguin, fie în vasele de calibru mic, fie în arterele coronariene principale. Pacienții cu BCC non-obstructivă deseori prezintă un tablou clinic similar cu pacienții cunoscuți cu patologie coronariană obstructivă [1]. Principalele cauze ale BCC non-obstructive sunt fie disfuncția microvasculară, fie vasospasmul coronarian, sau o combinație a acestora [2, 3].

Conform Ghidului ESC pentru Managementul Sindroamelor Coronariene Cronice din anul 2024 dereglările microcirculatorii funcționale și structurale pot provoca atât angină, cât și ischemie chiar și la pacienții cu BCC non-obstructivă a arterelor coronare mari sau medii. Astfel, angina cu artere coronare non-obstructive este definită ca – ANOCA, iar ischemia cu artere coronare non-obstructive – INOCA [3].

Prevalența pacienților cu ANOCA/INOCA, care sunt trimiși pentru teste funcționale coronariene invazive este variabilă (Figura 1) [3].

Conform registrului ILIAS (*Evaluarea Fiziologică Invazivă Inclusivă în Sindroamele Anginoase*) ANOCA se depistează la până la 70%

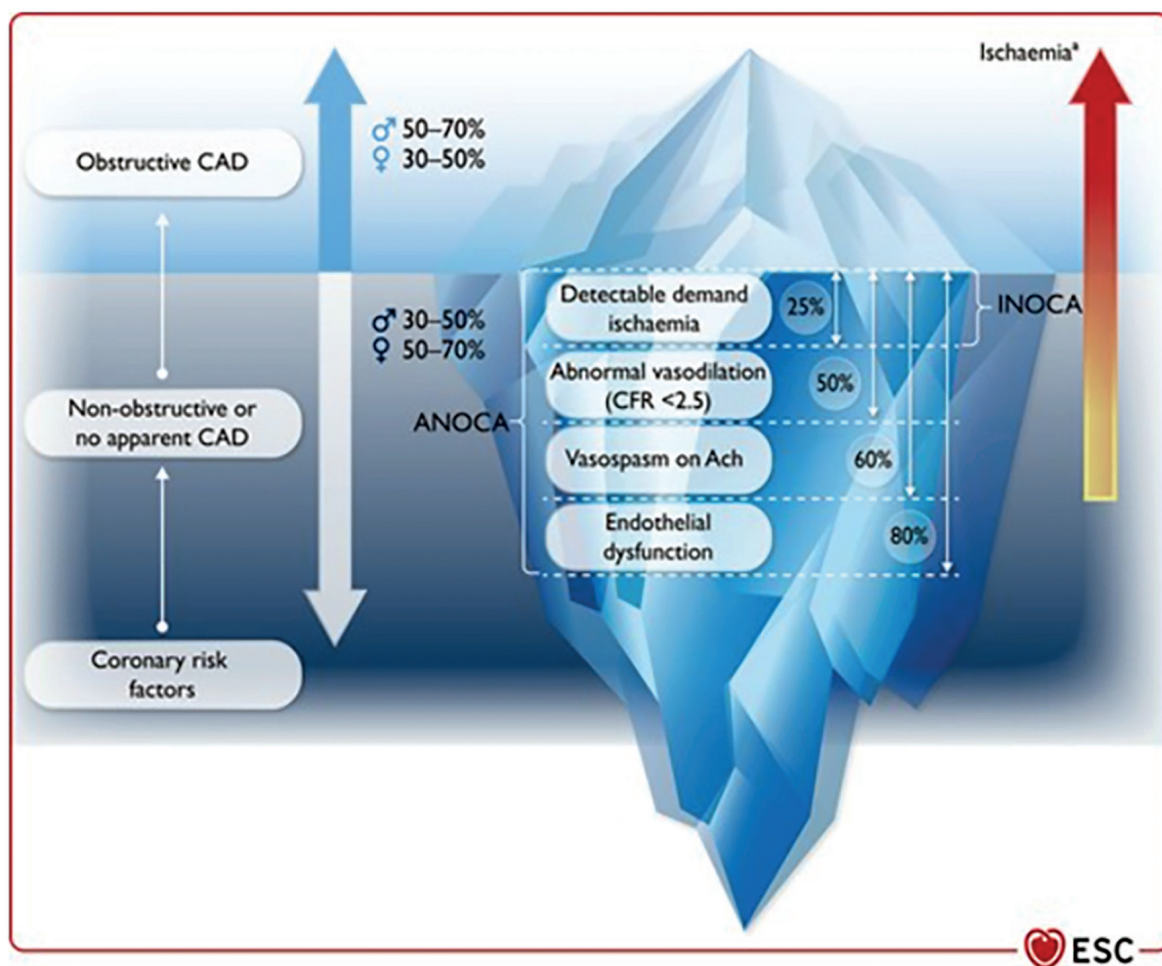


Figura 1. Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA trimiși pentru testare funcțională coronariană invazivă, preluată din ghidul ESC a Managementul sindroamelor coronariene cronice 2024 [3].

Notă: Ach – acetilcolină; ANOCA – angină cu artere coronare neobstructive; CFR – rezerva de flux coronarian; ic – intracoronarian; INOCA – ischemie cu artere coronare neobstructive.

dintre pacienții trimiși pentru angiografie coronariană invazivă și teste funcționale. Disfuncția endotelială este identificată la 80% dintre acești pacienți, iar testul cu acetilcolină este pozitiv la 60% dintre ei. La 50% dintre pacienți se determină o rezervă de flux coronarian (CFR) afectată ($\leq 2,5$). Totuși, INOCA este documentată prin teste funcționale non-invazive doar la 25% dintre pacienții cu ANOCA [3].

În funcție de gen, ANOCA/INOCA este mai frecvent întâlnită în rândul femeilor (50-70%), decât a bărbaților (30-50%) trimiși pentru angiografie coronariană invazivă [3,4,5]. Totodată, este de remarcat și faptul că pacienții cu ischemie miocardică fără stenoză coronariană semnificativă (INOCA), în special femeile, rămân adesea subevaluați în ceea ce privește riscul cardiovascular. Conform studiul WARRIOR care a inclus 797 de femei, dintre care 676 (84,8%) au prezentat angină, iar restul au avut simptome asociate cu boala ischemică coronariană, cca 61,5% dintre participante au avut hipertensiune arterială diagnosticată, 55,8% – dislipidemie, iar cca 19,9% sufereau de diabet zaharat de tip 2. De asemenea, 10,3% dintre ele erau fumătoare active. În ceea ce privește leziunile coronariene, 52% aveau coronare normale, 87 (20,2%) aveau mici neregularități, iar 117 (27,1%) erau diagnosticate cu boală coronariană non-obstructivă, având stenoză între 20% și 50%. Aceste statistici subliniază importanța unui diagnostic precis al ischemiei miocardice în absența obstrucției coronariene și necesitatea unor strategii terapeutice adecvate pentru gestionarea acestor cazuri [6]. În cadrul altui studiu *Women's Ischemia Syndrome Evaluation – Coronary Vascular Dysfunction*, au fost analizate 198 de femei, dintre care cca o treime au prezentat angină refractară persistentă la un an de la evaluare. Aceste paciente se caracterizau printr-un nivel funcțional redus, venituri mai mici, hipertensiune arterială mai frecventă și utilizare crescută de nitrați. La momentul inițial al studiului, 75% dintre ele au prezentat un răspuns coronarian slab la acetilcolină. Hipertensiunea arterială și reducerea fluxului coronarian au fost asociate cu un risc de patru ori mai mare de angină refractară, ceea ce indică o asociere semnificativă între hipertensiunea arterială, disfuncția microvasculară și persistența simptomelor anginoase în cadrul INOCA [7].

În acest context, datele colectate în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada 1 ianuarie – 31 iulie 2024, oferă o perspectivă relevantă asupra prevalenței bolii coronariene non-obstructive în practica clinică. Dintr-un total de 1861 de pacienți supuși coronarografiei, 791 (42,5%) au fost diagnosticați cu boală coronariană obstructivă, iar 786 (42,24%) – cu cardiopatie coronariană non-

obstructivă. Dintre aceștia din urmă, 460 de pacienți (58,5%) prezentau artere coronare epicardice neobstructive (ANOCA), iar 14 pacienți (1,8%) au fost diagnosticați cu spasm coronarian și angină vasospastică.

Aceste constatări subliniază relevanța clinică a investigării disfuncției microvasculare și a anginei refractare în contextul INOCA.

Mecanismele ischemiei miocardice în cadrul bolii coronariene cronice

Există mecanisme structurale și funcționale [3]:

Mecanisme structurale:

a) remodelarea arteriolară interioară - modificări structurale ce îngustează lumenul vascular și reduc fluxul sanguin,

b) rarefacție capilară – fenomenul în care capilarele coronariene se reduc ca număr, ceea ce limitează capacitatea de a asigura un flux sanguin adecvat la nivelul miocardului,

c) obturare intravasculară – proces ce implică formarea de blocaje la nivelul vaselor coronariene, care pot împiedica circulația normală a sângelui, chiar în absența unei obstrucții mari vizibile pe angiografie,

d) fibroză sau infiltrație perivasculară – procesul de depunere a țesutului fibros în jurul vaselor, care poate afecta elasticitatea și funcționarea normală a acestora, conducând la reducerea fluxului sanguin,

e) compresie extramurală - presiunea exercitată de structuri din afara vasului (precum tumori sau alte mase) care pot restricționa fluxul sanguin coronarian.

Mecanisme funcționale:

a) disfuncție endotelială și/sau a celulelor musculare netede vasculare – disfuncții ce apar când endoteliul (stratul interior al vaselor) sau celulele musculare netede vasculare nu mai funcționează corect, afectând capacitatea vaselor de a se dilata sau contracta corespunzător

b) și/sau dereglarea autonomă, care afectează vasodilatația și majorează vasoconstricția – modificarea răspunsului sistemului nervos autonom, ceea ce duce la o vasodilatație insuficientă și o vasoconstricție excesivă, contribuind astfel la ischemie miocardică.

Aceste mecanisme sunt ilustrate schematic în figura nr. 2, preluată din Ghidul European de Cardiologie privind managementul sindroamelor coronariene cronice, ediția 2024.

Pe lângă factorii cunoscuți structurali și funcționali, se implică și alte mecanisme patogenetice în dezvoltarea BCC non-obstructive, caracterizate prin modificări hemodinamice, stres oxidativ, supraîncărcare cu calciu, afectarea metabolismului energetic, răspuns inflamator, activare trombocitară și fragilitatea capilară crescută [8].

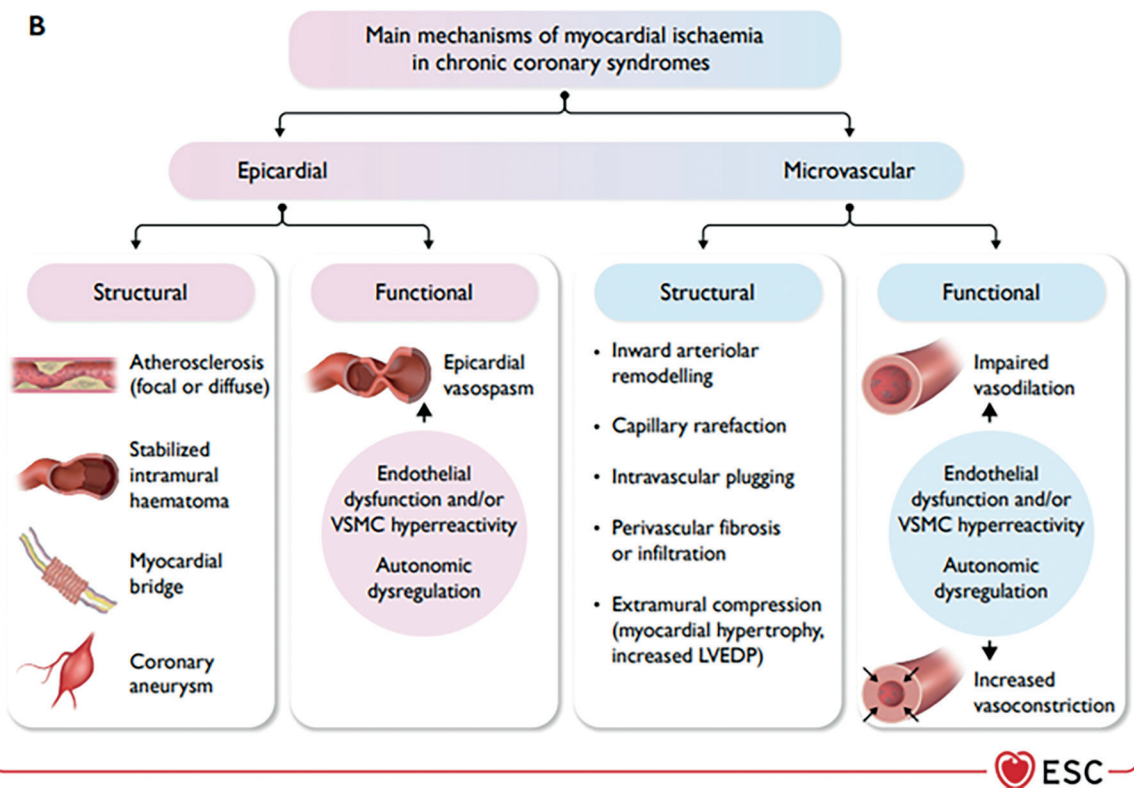


Figura 2. Mecanismele ischemiei miocardice în cadrul bolii coronariene cronice conform ghidului european de cardiologie pe managementul sindroamelor cocoronariene cronice 2024 [3].

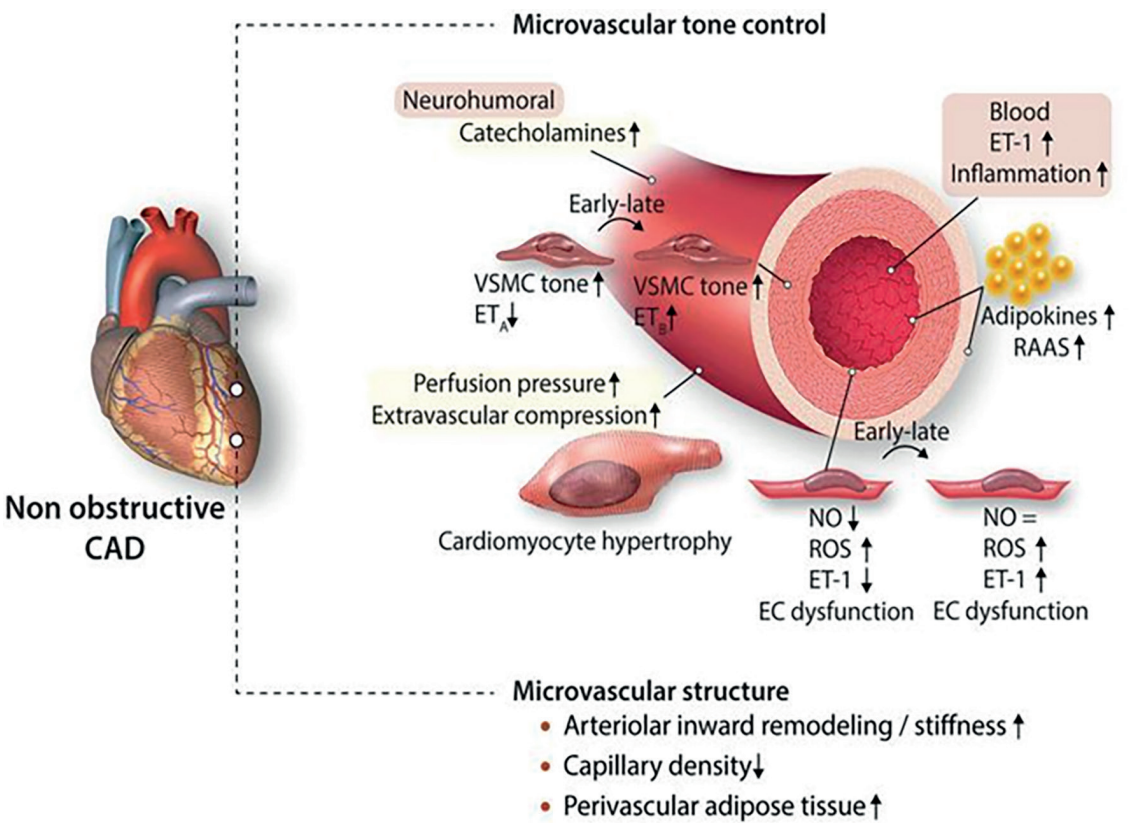


Figura 3. Disfuncția microvasculară coronariană în boala coronariană non-obstructivă.

Notă: ET-1, endotelină-1; ETA, receptorul A al endotelinei; ETB, receptorul B al endotelinei; NO, oxid nitric; RAAS, sistemul renină-angiotensină-aldosteron; ROS, specii reactive de oxigen; VSMC, celulă musculară netedă vasculară [11]

Inflamația este considerată a fi una dintre principalele căi patogenetice ale BCC non-obstructive [8, 9]. Acțiunea asupra răspunsului inflamator este importantă pentru prevenirea și tratamentul BCC non-obstructive [8]. Disfuncție microvasculară coronariană (CMD) funcțională se caracterizează printr-un flux de repaus crescut, asociat cu o activitate intensificată a sintezei de oxid nitric (NOS). Pe de altă parte, pacienții cu CMD structurală prezintă disfuncție endotelială, ceea ce duce la o creștere redusă a fluxului sanguin coronarian în timpul exercițiului fizic [3]. Stresul oxidativ, cauzat de acumularea excesivă de specii reactive de oxigen (ROS), are un impact semnificativ asupra dezvoltării disfuncției endoteliale. ROS sunt mesageri chimici cruciali, dar un dezechilibru între producția lor și protecția antioxidantă duce la deteriorare vasculară [10]. Deteriorarea endotelială favorizează producția suplimentară de ROS și amplifică inflamația în pereții vaselor de sânge. Această relație reciprocă între stresul oxidativ, inflamație și disfuncția endotelială evidențiază un cerc vicios ce contribuie la progresia bolilor cardiovasculare. Stimuli inflamatori, cum ar fi citokinele și factorii de risc cardiovascular, declanșează căi de semnalizare proinflamatoare în celulele endoteliale, ceea ce duce la creșterea expresiei moleculelor de adeziune implicate în inflamație [10]. De asemenea, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol important, iar celulele endoteliale și cele musculare netede vasculare (VSMC) sunt implicate în reglarea tonusului vascular [11]. Disfuncția endotelială apare atunci când stresul oxidativ, inflamația și forțele mecanice anormale perturbă funcția normală a endoteliului. Aceasta duce la pierderea capacității antitrombotice și antiinflamatorii și la deteriorarea stratului protector de glicocalix. În această stare, celulele endoteliale produc mai puțin oxid nitric (NO) și prostaciclina, dar mai multe molecule care promovează inflamația și coagularea, cum ar fi factorul von Willebrand (VWF) și chemokinele proinflamatorii. Totodată, expresia redusă a trombomodulinei și creșterea activității factorului tisular contribuie la o tendință crescută de formare a cheagurilor de sânge [10]. Pe măsură ce îmbătrânesc, celulele endoteliale își pierd funcția de barieră, ceea ce permite pătrunderea colesterolului LDL și a celulelor imune în pereții vasculari, favorizând dezvoltarea plăcilor aterosclerotice. Îmbătrânirea prematură a acestor celule poate fi declanșată de factori precum nivelurile ridicate de glucoză, colesterol oxidat (oxLDL) sau inflamația cronică [10, 12]. Un alt mecanism important implicat în inflamația vasculară este disfuncția mitocondrială, care crește producția de ROS și activează semnale

inflamatorii. De exemplu, proteine precum MDM2 joacă un rol în agravarea inflamației prin afectarea mitocondriilor. Studiile arată că blocarea activității MDM2 poate reduce eliberarea de citokine inflamatorii precum IL-6, IL-1 β și TNF- α [10]. În figura 3 sunt prezentate efectele diferitor markeri asupra peretelui vascular.

Diagnosticul BCC non-obstructivă: rolul biomarkerilor

Studiile clinice au identificat multiple biomarkeri implicați în BCC non-obstructivă [8, 9]. Hung OY și colegii săi clasifică biomarkerii în următoarele grupe [13]:

a) biomarkerii inflamației vasculare: PCR, suPAR, moleculele de aderență celulară și citokinele.

b) biomarkerii stresului oxidativ: aminotiolii, dimetilarginină asimetrică, colesterolul LDL oxidat, superoxidul și izoprostanurile, datele clinice privind utilizarea acestor markeri în managementul CMD sunt încă limitate. Glutathionul și dimetilarginina asimetrică sunt considerați markeri promițători ai stresului oxidativ, având potențial clinic în evaluarea pacienților cu CMD.

c) Alți biomarkeri: Peptidele natriuretice.

Deși biomarkerii nu pot înlocui complet investigațiile intracoronare, aceștia pot fi utili pentru identificarea pacienților, care necesită teste diagnostice suplimentare. Astfel, utilizarea biomarkerilor poate contribui la realizarea unui diagnostic corect și la administrarea unei terapii țintite, având un impact semnificativ asupra spitalizărilor și prognosticului global.

Rocco, E. și colaboratorii săi au selectat biomarkeri implicați în procesele de inflamație, apoptoză, ateroscleroză și fibroză, în funcție de relevanța lor pentru aplicabilitatea clinică [14]. Acești biomarkeri sunt reprezentați în figura 4.

În acest articol ne-am propus să evidențiem biomarkerii, care reflectă activitatea procesului inflamator în contextul BCC non-obstructivă. Această entitate clinică, deși frecvent întâlnită în practica cardiologică, rămâne adesea subdiagnosticată din cauza absenței leziunilor coronariene semnificative angiografic. În acest sens, biomarkerii inflamatori pot oferi informații valoroase privind mecanismele patogenetice implicate și pot contribui la stratificarea riscului, la individualizarea conduitei terapeutice și la monitorizarea evoluției clinice. Identificarea și validarea acestor biomarkeri este esențială pentru o mai bună înțelegere a substratului biologic al bolii și pentru optimizarea intervențiilor în acest grup de pacienți.

Printre biomarkerii inflamatori se enumeră Proteina C reactivă (PCR) serică sau PCR înalt

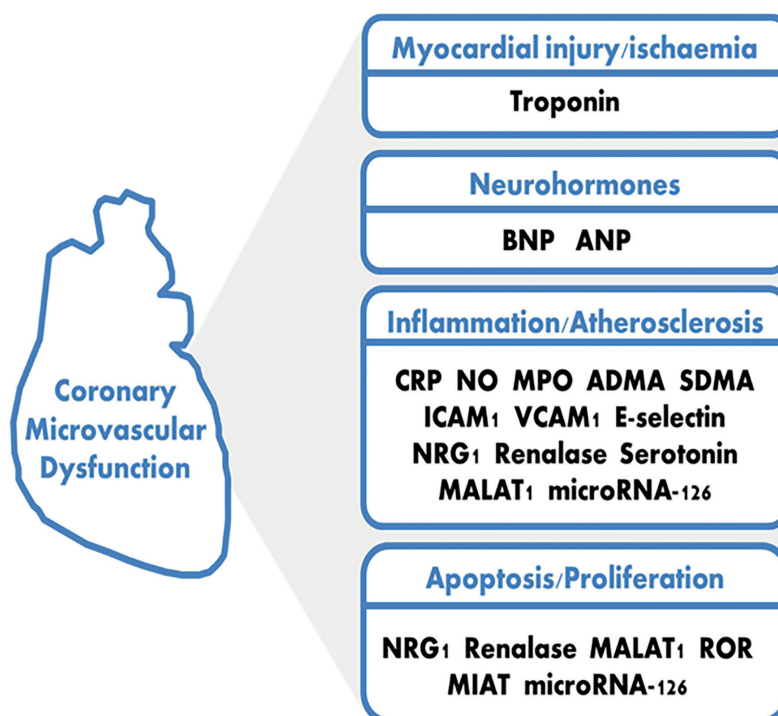


Figura 4. Markerii asociați cu BCC non-obstructivă [12]

Notă: Disfuncția microvasculară coronariană și biomarkerii tradiționali și noi potențiali.

ADMA = dimetilarginină asimetrică; ANP = peptide natriuretice atriale; BNP = peptide natriuretice de tip creier;

CRP = proteină C-reactivă; ICAM-1 = molecule de aderență intracelulară-1; MALAT1 = transcriere asociată cu adenocarcinomul pulmonar metastatic 1; MIAT = transcriere asociată cu infarctul miocardic; MPO = mieloperoxidază;

NO = oxid nitric; NRG1 = neuregulin-1; ROR = regulator al reprogramării; SDMA = dimetilarginină simetrică;

VCAM-1 = molecule de aderență vasculară-1 [14].

senzitivă (hs-PCR), rezerva de flux coronarian, markerii căii proinflamatorii interleukina 1 beta (IL-1 β)/ factorul de necroză tumorală (TNF- α)/ interleukina 1 (IL-6)/PCR/, raportul neutrofile-limfocite [8,9].

PCR este un marker inflamator ce evaluează nivelul de inflamație din organism, fiind strâns asociată cu afectarea funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BCC non-obstructivă [8,9]. Rezerva de flux coronarian reprezintă un indicator al microcirculației coronariene și al stării de perfuzie miocardică, iar în cazul absenței stenozele obstructive ale arterelor coronare epicardice, o scădere a rezervei de flux coronarian poate indica, indirect, prezența BCC non-obstructivă [8, 15]. Un studiu efectuat de Recio-Mayoral și echipa sa a comparat nivelele serice ale PCR și a rezervei de flux coronarian la pacienții cu BCC non-obstructivă, dar și la un lot de persoane sănătoase. Persoanele cu niveluri reduse de PCR aveau o rezervă de flux coronarian similară cu cea a persoanelor sănătoase ($p=0,29$), în timp ce pacienții cu BCC non-obstructivă și PCR crescut prezentau o rezervă de flux coronarian scăzută ($p=0,005$). Astfel, putem constata că acești doi markeri sunt dependenți unul de celălalt [8, 16]. Studiu lui Schroder și

colaboratorii săi [17] a identificat 18 biomarkeri asociați cu rezerva de flux coronarian, prin analiza diferiților biomarkeri la pacienții cu boală coronariană cronică non-obstructivă. Dintre aceștia, 8 biomarkeri, inclusiv ligandul 16 al chemokinei CCL16, ligandul 16 al chemokinei CXC, proteina de recunoaștere a peptidoglicanilor (PGLYRP1), receptorul TNF- α , factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF15) și superfamilia de receptori TNF 10C (TNFRSF10C), s-au dovedit a fi asociați cu calea proinflamatoare.

Endotipurile INOCA

Camici și colaboratorii săi subliniază că disfuncția microvasculară coronariană (CMD) – componentă centrală a sindromului INOCA – este un fenomen heterogen, dificil de diagnosticat în lipsa unor metode standardizate și a biomarkerilor specifici.

Diversitatea endotipurilor, de la disfuncție endotelială până la dereglări ale răspunsului vasomotor, impune o reevaluare a strategiilor terapeutice, care trebuie adaptate fiecărui subgrup de pacienți. Astfel, integrarea acestor dovezi recente în practica clinică este esențială pentru a preveni complicații cardiovasculare majore și pentru a asigura o abordare personalizată și eficientă în gestionarea pacienților cu INOCA [18].

Există mai multe **endotipuri** ale anginei pectorale cu artere coronare non-obstructive (vezi Tabelul 1):

- **disfuncție microvasculară coronariană** se manifestă prin dereglarea perfuziei locale, fie prin reducerea perfuziei hiperemice, fie prin creșterea fluxului de perfuzie în repaus, determinată de mecanisme multiple (creșterea produselor finale de glicozilare avansată și ai receptorilor acestora; scăderea nivelului de endotelina 1 și oxid nitric; creșterea acțiunii sistemului renină-angiotensină aldosteron) [19].

- **disfuncție endotelială** – caracterizată prin reducerea capacității endotelului vascular de vasodilatare prin afectarea producerii sau funcționării defectuoase a factorilor de relaxare derivați din endoteliu, cum ar fi oxidul nitric și eicosanoizii, vasodilatația dependentă de hiperpolarizarea derivată din endoteliu sau prostaglandinele. Stresul oxidativ, la rândul său, reduce producția de vasodilatatori și crește nivelurile de endotelina 1 și/sau angiotensina II [19].

- **vasospasmul** – este cauzat de un răspuns crescut al celulelor musculare netede vasculare la anumiți stimuli vasoconstrictori (tensiunea arterială, stresul psiho-emoțional, fumatul, etc.), atât în vasele epicardice, cât și la nivel microvascular. Acest răspuns crescut implică de obicei căi mediate de Rho-kinază.

- **vasospasm epicardic combinat și disfuncție microvasculară** [19].

Hwang D și colegii săi au sistematizat într-un tabel fenotipurile INOCA, cu caracteristicile acestora și criteriile de stabilire a diagnosticului (Tabelul 1) [20].

Tratamentul BCC non-obstructive

Boala coronariană cronică are o etiologie multifactorială, influențată de factori genetici, biologici, metabolici și de stil de viață. Datorită diversității mecanismelor implicate, gestionarea acestei patologii necesită o abordare terapeutică integrată, care să combine tratamente farmacologice specifice, modificări ale stilului de viață, precum și strategii personalizate de prevenție și monitorizare. Având în vedere complexitatea bolii, este necesară o strategie terapeutică multidisciplinară, adaptată fiecărui pacient.

Opțiunile de tratament pentru INOCA în dependență de mecanismul de producere sunt revelate în tabelul de mai jos (tabelul 2).

În pofida unui tratament convențional adecvat, deseori pacienții cu BCC non-obstructivă continuă să fie simptomatici, fiind necesare medicamente noi, care ar acționa asupra diferitor verigi patogenetice ale BCC non-obstructive, și anume asupra mecanismelor pro-inflamatorii.

Cât privește terapia antiinflamatorie cu aspirină în BCC non-obstructivă este bine cunoscută și dovedită,

în timp ce o gamă de medicamente noi, cu dovezi parțiale sau aflate în faze de studii, completează opțiunile terapeutice.

Mecanismele prin care acționează cele mai utilizate terapii antiinflamatorii sunt prezentate în Tabelul 3. Cei mai importanți mediatori sunt citokinele, în special chemokinele IL-1 și IL-6, IFN și TNF [20].

Eficiența colchicinei în reducerea riscurilor cardiovasculare

Un interes deosebit prezintă terapia antiinflamatorie în BCC non-obstructivă cu colchicină. Colchicina inhibă polimerizarea tubulinei, reduce chemotaxia, scade expresia moleculelor de adeziune, inhibă calea NF-κB și limitează formarea inflamazomului [20]. De asemenea, s-a demonstrat că colchicina are mecanisme suplimentare, precum: reglarea funcției endoteliale, inhibarea inflamazomului Nod-Like Receptor Protein 3 (NLPR3), suprimarea eliberării de IL-1 și Interleukin 18 (IL-18) și IL-6, activitatea trombocitelor, inhibă macrofagele [21]. Au fost efectuate numeroase studii printre care LoDoCo (Low-Dose Colchicine), care au studiat administrarea dozelor mici de colchicină la pacienții cu boala coronariană demonstrată angiografic, care au fost stabili clinic timp de cel puțin 6 luni pe fondal de terapie medicală optimă. După cca 3 ani de monitorizare, pacienții care au primit colchicină au avut o rată semnificativ mai mică de MACE (sindrom coronarian acut, stop cardiac sau accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic) 5,3% față de 16% ($P < 0,001$) [21, 22]. Ulterior, s-a luat decizia de a desfășura un studiu de amploare mai mare, denumit LoDoCo2, efectuat pe 5522 pacienți. La aproximativ 29 de luni de la inițierea studiului și tratamentului cu colchicina, s-a depistat că colchicina a redus cu 31% riscul cardiovascular ca cauză primară de deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral ischemic sau revascularizare coronariană determinată de ischemie comparativ cu placebo 6,8% față de 9,6% ($p < 0,001$). Nu au fost identificate diferențe semnificative de mortalitate între grupuri, deși la pacienții tratați cu colchină s-a observat o creștere nesemnificativă a decesului non-cardiovascular observată în comparație cu placebo (53 față de 35 de evenimente, respectiv; hazard ratio [HR], 1,51 [IC 95%, 0,99–2,31]). Un substudiu al LoDoCo2, desfășurat pe 174 de pacienți tratați cu colchicină, a evidențiat o reducere de 34% a concentrației de h-PCR, dar și reducerea nivelului diferitelor proteine asociate cu inflamazomul NLRP3 (IL-1β, IL-6 și IL-18) [21,23]. S-a raportat că colchicina are aplicații potențiale în bolile cardiovasculare prin reducerea

Tabelul 1.

Endotipuri ale INOCA

Endotipuri	Caracteristici	Diagnostic
Boala microvasculară coronariană	Anomalii structurale și/sau funcționale ale sistemului microvascular O limitare a capacității vasodilatatoare și de conductanță absolută a sistemului microvascular asociată cu factori de risc de boli cardiovasculare, hipertrofie ventriculară sau cardiomiopatii	Pe baza evaluării fiziologice invazive: FFR >0,80 sau NHPR >0,89 CFR <2,0-2,5 IMR >25 U sau HMR >2,5 mm Hg/cm/s
Angina vasospastică epicardică	Răspunsul hiper-reactiv al segmentului arterei coronare epicardice la stimulii vasoconstrictori	Pe baza testului de provocare folosind ergonovină sau acetilcolină Simptome ischemice în timpul testului de provocare O ocluzie tranzitorie totală sau subtotală a arterei coronare Modificări ischemice ECG (scăderea segmentului ST sau supradenivelare ≥0,1 mV) în cel puțin 2 derivații contigue
Angina vasospastică microvasculară	Spasm al celulelor musculare netede vasculare în vasele prearteriolare și arteriole	Pe baza testului de provocare folosind acetilcolină Simptome ischemice în timpul testului de provocare Fără constricție semnificativă a arterei epicardice în timpul testului de provocare Modificări ischemice ECG (scăderea segmentului ST sau supradenivelare ≥0,1 mV) în cel puțin 2 derivații contigue
Boală difuză mascată	Angiografia coronariană poate subestima ateroscleroza coronariană difuză. Evaluarea fiziologică invazivă și/sau imagistica coronariană intravasculară pot dezvălui ateroscleroza coronariană ascunsă.	Pe baza evaluării fiziologice invazive FFR ≤0,80 sau NHPR ≤0,89 cu creștere treptată în timpul urmăririi tragerii înapoi Pe baza studiilor imagistice intravasculare

Notă: CFR = rezerva de flux coronarian; ECG = electrocardiograma; FFR = rezerva fractionara de debit; HMR = rezistență microvasculară hiperemică; IMR = indicele rezistenței microcirculatorii; INOCA = ischemie cu boală coronariană neobstructivă; NHPR = raportul presiunii nonhiperemice [20].

semnificativă a MACE: accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non – fatal și moarte cardiovasculară la pacienții cu boala coronariană [24]. Vikash Jaiswal și colegii săi au realizat o analiză sistematică a studiilor randomizate controlate (RCT-uri) publicate până la 20 iulie 2024, incluzând 16 studii cu un total de 24.967 de pacienți. Rezultatele au arătat că colchicina a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral (AVC) cu 39% și de evenimente cardiovasculare majore (MACE) cu 34% în cazul pacienților cu urmărire pe termen lung (≥ 6 luni), dar nu a avut același efect în cazul pacienților cu urmărire pe termen scurt. Riscul de mortalitate cardiovasculară și de mortalitate generală a fost similar între grupul cu colchicină și grupul placebo, indiferent de durata urmăririi. Aceste rezultate indică faptul că colchicina ar putea fi mai eficientă în reducerea riscurilor cardiovasculare pe termen lung la pacienții cu risc crescut [25]. În studiul CLEAR-SYNERGY, după 5 ani de observație, nu s-au identificat diferențe

semnificative între colchicină și placebo în ceea ce privește riscul de deces cardiovascular, infarct, accident vascular cerebral sau necesitatea de revascularizare (9,1% față de 9,3%; HR 0,99; P = 0,93). (9,1% vs. 9,3%; HR 0,99; P = 0,93). Totuși, colchicina a fost asociată cu o reducere a deceselor non-cardiovasculare (HR 0,68) și cu niveluri mai scăzute ale PCR la 3 luni. Efectele adverse notabile au fost diareea (mai frecventă cu colchicină) și infecțiile grave (similare între grupuri) [26]. O meta-analiză a arătat că colchicina reduce MACE cu 27%–35%, un beneficiu independent de fenotipul clinic al bolii coronariene. Un alt studiu a demonstrat că colchicina reduce incidența accidentului vascular cerebral cu 75% și incidența SCA cu 36%. [21]. O altă meta-analiză care a inclus 11 studii (n=12 869 de pacienți), dintre care 6501 pacienți au primit colchicină, iar 6368 – placebo, la evaluarea în dinamică la intervalul de 6 luni s-a constatat că pacienții cărora li s-a administrat colchicină au avut un risc mai scăzut de

Tabelul 2.

Opțiuni de tratament medical disponibile în prezent pentru INOCA

Agenți de tratament	Efecte clinice	Endotipuri aplicabile ale INOCA		
		CMD	Angina vasospastică epicardică	Angina vasospastică microvasculară
inhibitor ACE/ARB	•Îmbunătățește funcția endotelială •Îmbunătățește remodelarea vaselor mici •Regresia fibrozei periarteriolare	+	—	—
Beta-blocant	•Reduce cererea miocardică de oxigen și crește timpul de perfuzie diastolică prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității •Creșterea pragului ischemiei •Îmbunătățește funcția endotelială	+	—	—
Nitrați	•Dilatarea mușchiului neted vascular •Reducerea presarcinii prin vasodilatație sistemică	—	+	±
CCB	•Dilatarea mușchiului neted vascular •Creșterea pragul ischemiei •Reducerea necesarului miocardic de oxigen •Îmbunătățește toleranța la simptome și la efort	±	+	+
Statină	•Proprietăți antiinflamatorii și antioxidante •Îmbunătățește funcția endotelială coronariană	+	—	—
Nicorandil	•Efect dilatator microvascular coronarian •Vasodilatator echilibrat pe vene și artere	±	+	+
Ranolazină	•Reduce cererea miocardică de oxigen și îmbunătățește perfuzia microvasculară prin îmbunătățirea relaxării ventriculare	+	—	—
Trimetazidină	•Creșterea toleranței celulare la ischemie prin homeostazie celulară	+	—	—

Notă: CMD = Boala microvasculară coronariană; ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ARB = blocant al receptorilor angiotensinei; CCB = blocant al canalelor de calciu; INOCA = ischemie cu artere coronare neobstructive [20]

MACE [6% vs 8,8%, risc relativ (RR) = 0,67, interval de încredere (IC) 95% 0,56–0,80, I 2 = 19%], infarct miocardic 3,3% vs. 4,3%, (RR = 0,76, 95% CI 0,61–0,96, I 2 = 17%), revascularizare coronariană 2,9% vs. 4,2%, (RR = 0,61, 95% CI 0,42–0,89, I 2 = 40%), accident vascular cerebral 0,4% vs. 0,9%, (RR = 0,48, 95% CI 0,30–0,77, I 2 = 0%), spitalizare din cauze cardiovasculare 0,9 % vs. 2,9%, (RR = 0,32, 95% CI 0,12–0,87, I 2 = 0%). În ceea ce privește incidența decesului cardiovascular, nu s-au observat diferențe semnificative: 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat colchicină, 1% în grupul placebo (P = 0,22, RR combinat 0,73, 95% CI 0,45–1,21, I 2 = 14%). În cazul deceselor de orice cauză a fost raportată o incidență de 2% la pacienții cărora li s-a administrat colchicină și de 1,9% în grupul placebo [29].

Un obstacol în utilizarea colchicinei în practica clinică îl reprezintă interacțiunile medicamentoase. Colchicina este metabolizată prin enzima CYP3A4 și transportorul P-glicoproteină. Medicamente precum claritromicina, ketoconazolul și fluconazolul au interacțiuni puternice cu colchicina și, de regulă,

trebuie evitate. Medicamentele cardiovasculare precum diltiazem, verapamil, amiodaronă, carvedilol și atorvastatină pot necesita reducerea dozelor atunci când sunt administrate împreună cu colchicină, mai ales în cazul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală [27, 28]. Majoritatea studiilor cardiovasculare care evaluează utilizarea colchicinei recomandă doze mici, de 0,5–1 mg pe zi. Dozele toxice apar în jur de 6–8 mg și pot provoca insuficiență poliorganică și deces dacă se depășește pragul de 0,8 mg/kg. Nu există un antidot specific pentru toxicitatea colchicinei, iar gestionarea cazurilor severe implică tratament de susținere [27].

Anakinra-Canakinumab – este un antagonist al receptorilor IL-1, ce a fost utilizat pentru prima dată pentru tratamentul artritei reumatoide. Efectul acestuia este legarea de receptorul IL-1 pentru a exercita o activitate puternică de blocare a IL-1α și IL-1β. Ikonomidis și echipa sa au raportat o creștere cu 29% a rezervei de flux coronarian după 3 luni de tratament cu anakinra [30]. În studiul CANTOS, care a implicat aproximativ 10.000 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic și nivele mari de

Tabelul 3

Principalele mecanisme de acțiune al celor mai frecvente terapii antiinflamatorii

Terapie antiinflamatoare	Acțiune
Aspirină	Inhibarea COX Inhibarea căii NF-κB Activarea receptorului tromboxan prostanoid IL-6 și reducerea TNF-α Inhibarea factorului de stimulare a coloniilor de macrofage Activitate crescută a NO sintazei Creșterea formării de 15-epi-LXA4 Scăderea nivelurilor MRP8/14
Statine	Reducerea endotelinei-1 Reducerea dimetil-argininei asimetrice Reducerea sintezei NO Reducerea nivelurilor de TNF-α, IL-6, IFN-γ și MCP-1 Creșterea nivelurilor de IL-10 Creșterea macrocalcificării
Colchicina	Inhibarea polimerizării tubulinei Reducerea chemotaxiei Scăderea expresiei moleculelor de adeziune Inhibarea căii NF-κB Formarea redusă a inflamazomului
Inhibitori de IL-1β	Inhibarea căii NF-κB Reducerea IL-6 și TNF-α Expresie redusă a ICAM-1, VCAM-1, P-selectină, E-selectină, MCP-1 Transmigrație redusă a celulei inflamatorii
Inhibitori de IL-6	Reducerea inflamației vasculare Expresia redusă a moleculelor de adeziune Producția redusă de TNF-α, IL-18 și IFN-γ Producția redusă de fibrinogen Reducerea MMP-9
Inhibitori de TNF-α	Apoptoză redusă a celulelor endoteliale Expresie redusă a ICAM-1, VCAM-1 și MCP-1
Antagonist al receptorului IL-1	Reducerea NADPH oxidazei vasculare Activarea redusă a NF-Kb Sinteza redusă de NO
Transferurile de gene ale receptorilor IFN-γ mutați	Scăderea acumulării de macrofage Proliferarea redusă a VSMC Expresia redusă a citokinelor, moleculelor de adeziune și MMP-urilor
Inhibitori ai inflamazomului NLRP3	Expresia redusă a moleculelor de adeziune Acumularea redusă de macrofage
Inhibitori CCLR/CCR2	Acumularea redusă de macrofage Proliferarea redusă a VSMC Funcția endotelială îmbunătățită
Inhibitori CCL5	Expresie locală redusă a VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 Infiltrații leucocite reduse ale ateroamelor TNF-α redus
Nanoparticule care vizează ROS	Reducerea apoptozei celulelor endoteliale Reducerea inflamației vasculare Reducerea formării celulelor spumoase

Notă: COX: ciclooxigenază; ICAM-1: moleculă de adeziune intercelulară; IFN: interferon; IL: interleukină; MCP-1: proteina-1 chemoatractantă a monocitelor; MMP: metaloproteinaza matricei; MRP: proteină înrudită mieloid; NADPH: nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat NO: oxid nitric; NF-Kb: factor nuclear kappa-amplificator de lanț ușor al celulelor B activate TNF-α: factor de necroză tumorală-α; VCAM-1: moleculă de adeziune a celulelor vasculare; VSMC: celula musculară netedă vasculară [20].

hsPCR, pacienții au fost împărțiți în grupuri de canakinumab și placebo. După o urmărire de 3,7 ani, s-a constatat că administrarea de canakinumab a redus riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat, prin scăderea inflamației sistemice. Scăderea hsPCR și IL-6 a fost dependentă de doză, iar administrarea de canakinumab în doze de 150-300 mg la fiecare 3 luni a redus evenimentele cardiovasculare majore cu aproximativ 15% [31,32].

Utilizarea tocilizumabului, un anticorp monoclonal ce inhibă receptorul IL-6, în tratamentul patologiilor cardiovasculare rămâne insuficient elucidată. Deși, ar putea îmbunătăți funcția endotelială și ar putea reduce rigiditatea aortei la pacienții cu ateroscleroză, proteina C reactivă și fibrinogen ridicat, într-un cercetare s-a constatat că tocilizumab, din contra, contribuie la o creștere medie a valorilor lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) cu cca 17 mg/dL, în timp ce într-un alt studiu s-a constatat o creștere cu a câte 22% a LDL-C și a colesterolul total și o creștere a trigliceridelor a jeun cu 48% a la astfel de pacienți [31]. Holte și colaboratorii săi au constatat că administrarea tocilizumabului pacienților cu poliartrită reumatoidă a îmbunătățit rezerva de flux coronarian cu 13% [31]. În studiul efectuat de Ikonmidis și echipa sa evaluând efectele anakinra și tocilizumab asupra miocardului și a vaselor la pacienții cunoscuți cu ateroscleroză și artrită reumatoidă s-a constatat că în comparație cu tocilizumab și prednisolon, tratamentul cu anakinra a dus la o îmbunătățire a rezervei de flux coronarian (29% vs. 13% vs. 1%), în timp ce viteza unde pulsului și tensiunea arterială brahială s-a îmbunătățit numai după tratamentul cu tocilizumab (11 ± 3 vs. $10,3 \pm 2$ m/s ($p < 0,05$ pentru toate comparațiile)). Autorii studiului concluzionând că tratamentul cu anakinra este asociat cu îmbunătățirea funcției cardiace, iar utilizarea tocilizumab în tratament – cu îmbunătățirea funcției vasculare [30].

O altă țintă de tratament este factorul de necroză tumorală. Studiul ENTRACTE a arătat că antagoniștii TNF- α , etanercept și adalimumab, exercită efecte benefice asupra aterosclerozei, scăzând progresia bolii subclinice prin scăderea ICAM-1 și a nivelelor asimetrice de dimetilarginina. De asemenea, a fost prevenită hipertensiunea arterială indusă de angiotensină II, prin inhibarea factorul de necroză tumorală [30]. Studiile realizate de Piaserico și Ikonmidis au demonstrat că pacienții cu psoriazis tratați cu etanercept au prezentat o îmbunătățire a rezervei de flux coronarian [30].

La moment apar noi studii referitor la efectele inhibitorilor cotransportorului 2 de sodiu–glucoză (SGLT2) asupra patologiei coronariene prin reducerea

sarcinii inflamatorii la nivel coronarian și ar putea ameliora profilul lipidic, astfel inhibând progresia procesului de ateroscleroză [32]. Un studiu efectuat pe 369 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și BCC non-obstructivă au fost separați în 2 grupuri în dependență de tratament, 258 (69,9%) pacienți care nu au primit terapia SGLT2 și 111 (30,1%) pacienți care au fost tratați cu terapie SGLT2 după intervenția coronariană percutană și evaluarea tomografiei de coerență optică. S-a demonstrat ca mecanismul de acțiune se caracterizează prin reglarea funcției endoteliale, inhibarea inflamazomului NLRP3 cu suprimarea ulterioară a eliberării de Interleukină 1 beta (IL-1 beta) și IL-18 și IL-6, inhibarea macrofagelor. La 6 și 12 luni de urmărire, utilizatorii de SGLT2 față de cei nu l-au primit au prezentat o reducere a indicelui de masă corporală (IMC), glicemiei, hemoglobinei glicate, peptidul natriuretic de tip B (pro-BNP) și lipidogramei ($p < 0,05$). La 1 an de urmărire s-a determinat un MACE mai redus la pacienții ce au urmat tratament cu SGLT2 [n 12 (10,8%) vs. n 57 (22,1%); $p < 0,05$] [32]. O meta-analiza a 32 trialuri ce au inclus 55 283 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, prediabet și risc crescut de a dezvolta diabet zaharat a determinat că administrarea de SGLT2 este asociată cu scăderea MACE până la 13% [34,35]. O altă meta-analiză asupra 38723 de participanți a demonstrat o micșorare a indicelui MACE până la 12% la grupul de pacienți ce au urmat SGLT2, comparativ cu cei din grupul placebo [35,36].

În pofida unui tratament standard a anginei pectorale microvasculare (beta-blocante, antagoniști ai calciului și nitrați), controlul simptomelor este adesea insuficient. În asemenea situații s-au propus mai multe medicamente suplimentare cu efecte antiischemice potențiale, precum ranolazina, trimetazidina, ivabradina, derivați de xantină, nicorandil – preparate de linia 2-a.

Preparate de linia a 2-a

Nicorandil este un vasodilatator cu o acțiune mixtă: are efecte asemănătoare nitraților prin activarea guanylate cyclasei și stimulează, de asemenea, canalele de potasiu [36]. Ranolazina este un agent antianginal a cărui mecanism de acțiune nu este complet elucidat. Studiile preclinice sugerează că acesta inhibă faza tardivă a canalului de sodiu în timpul repolarizării cardiace, ceea ce duce la suprimarea depolarizărilor tardive și reducerea dispersiei transmurale a repolarizării. Astfel, se diminuează concentrația intracelulară de sodiu, prevenind suprasolicitarea calciului și îmbunătățind disfuncția mecanică diastolică și eficiența energetică. Prin reducerea tensiunii pereților

Tabel 4.

Rezultatelor studiilor, trialurilor și meta-analizelor care evaluează eficacitatea tratamentului în cadrul bolii coronariene cronice non-obstructive

Studiu	Nr. Pacienți	Durata	Rezultate
LoDoCo [21,22].	532	~3 ani	Colchicina a redus rata de MACE de la 16% la 5,3% ($P<0,001$) comparativ cu placebo.
LoDoCo2 [21,23].	5522	~29 luni	Colchicina a redus riscul cardiovascular (MACE) cu 31% comparativ cu placebo (6,8% vs. 9,6%, $P<0,001$). Creștere nesemnificativă a decesului non-cardiovascular observată în grupul cu colchicină. Reducerea h-PCR cu 34%.
Yunfeng Yu et al. [24].	-	-	Colchicina a redus MACE cu 27%–35%, infarct miocardic cu 23% și revascularizare coronariană cu 39%. Reducerea accidentului vascular cerebral cu 75% și a SCA cu 36%.
CANTOS [31,32].	~10,000	~3.7 ani	Canakinumab a redus MACE cu 15% (doză de 150-300 mg la fiecare 3 luni) și a scăzut hsPCR și IL-6.
Holte et al. [31].	117	6 luni	Administrația tocilizumabului a îmbunătățit rezervele de flux coronarian cu 13%.
Ikonomidis et al. [31].	23	30 zile	Anakinra a îmbunătățit rezervele de flux coronarian cu 29% vs. 13% vs. 1%; Tocilizumab a îmbunătățit viteza undei pulsului și tensiunea arterială brahială.
ENTRACTE [31].	3,080	~4,6 ani	Antagoniștii TNF- α (etanercept și adalimumab) au redus progresia aterosclerozei și hipertensiunea indusă de angiotensină II
C Sardu et al. [33].	369	12 luni	Pacienții tratați cu SGLT2 au avut un risc mai scăzut de MACE (10,8% vs. 22,1%; $p<0,05$), cu reducerea indicelui de masă corporală, glicemiei, hemoglobinei glicate, și lipidogramei
Zhu et al. [34,35].	55,283		Administrarea SGLT2 a fost asociată cu o scădere a MACE de până la 13%.
Ghosh- Swaby et al. [35,36].	38 723	6 ani	Scăderea indicelui MACE până la 12% la grupul de pacienți ce au urmat SGLT2

vaselor și a compresiei intramurale, se obține o scădere a rezistenței microcirculatorii. Studiile privind ranolazina au prezentat rezultate mixte, dar au demonstrat beneficii semnificative, în special pentru pacienții cu CFR invaziv $< 2,5$. Asemenea ranolazina prin reducerea emisiilor de superoxid și diminuarea necrozei și apoptozei, având în același timp un impact benefic asupra funcției endoteliale [36]. O meta-analiză realizată de Hao Ling și colaboratorii săi a evidențiat faptul că administrarea Ranolazinei îmbunătățește CFR-ul la diferite perioade de urmărire. În plus, acest medicament a fost asociat cu o creștere a perfuziei miocardice la pacienții cu rezervă de perfuzie miocardică redusă, precum și cu o ameliorare a scorurilor pentru funcționarea fizică, stabilitatea anginei și calitatea vieții. Administrarea pe termen lung a Ranolazinei poate fi corelată cu o îmbunătățire semnificativă a calității vieții [37].

Ivabradina acționează prin blocarea selectivă a curentului If din celulele nodului sinoatrial, reducând astfel activitatea acesteia. Spre deosebire de beta-blocante, nu provoacă efecte inotrope negative și nu induce vasoconstricție. În urma unui studiu a

pacienților cu disfuncție microvasculară coronariană s-a determinat că ivabradina îmbunătățește simptomele de angină pectorală, deși funcția microvasculară coronariană (evaluată prin CFR cu ecocardiografie transtoracică) nu s-a modificat, ceea ce sugerează că ameliorarea simptomatică este atribuită efectului său de scădere a frecvenței cardiace. În schimb, un alt studiu a demonstrat că ivabradina a îmbunătățit CFR-ul măsurat invaziv în vasele non-culprit ale pacienților cu boală coronariană aterosclerotică stabilă, chiar și la o frecvență cardiacă similară cu cea de dinainte de tratament. [36].

Mecanismele trimetazidinei pentru atenuarea disfuncției endoteliale nu sunt complet elucidate. Se presupune că efectul este determinat de reglarea angiogenezei și apoptozei, reducerea stresului oxidativ și a inflamației, precum și creșterea biodisponibilității oxidului nitric endotelial [39]. Totodată, s-a constatat că trimetazidina reduce ischemia prin blocarea beta-oxidării acizilor grași și, astfel, favorizând oxidarea glucozei. Într-un studiu efectuat pe 35 de pacienți s-a determinat că în timpul testului de efort fizic dozat, trimetazidina a dus la mărirea timpul total de

exercițiu până la apariția depresiei segmentului ST, și scăderea variabilității acestuia. Prin urmare, s-a concluzionat că trimetazidina este benefică în angina microvasculară. Într-un alt studiu care a comparat trimetazidina cu atenolol, s-a determinat că doar atenololul a îmbunătățit simptomele, performanța exercițiului și indicii Doppler ai funcției diastolice [36].

Derivatele de xantină (de exemplu, cafeina, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina și teofilina) au fost raportate că îmbunătățesc simptomele pacienților cu INOCA, prin antagonizarea vasodilatației dependente de adenozină, prevenind „furtul” coronarian către regiunile non-disfuncționale, și având un efect analgezic direct [36].

La pacienții cu angină pectorală microvasculară ‘refractară’ la tratament, unele terapii alternative (de exemplu, stimularea măduvei spinării, substanțe care inhibă durerea, precum imipramina, și programe de reabilitare) au demonstrat rezultate favorabile.

Spre exemplu stimularea măduvei spinării printr-un dispozitiv implantat, care funcționează prin modificarea semnalelor de durere trimise către creier pentru a ameliora durerea cronică inducând parestezie periferică [36]. Această procedură mai des este utilizată în tratamentul artritei reumatoide, pentru sindromul de durere regională complexă, durerea radiculară postchirurgicală, durerea postamputare, durerea cauzată de leziuni ale nervilor periferici, boala vasculară periferică și neuropatia diabetică. Rata succesului simptomatic este între 50-75% [39]. Totodată, două meta-analize recente au determinat că pacienților ce li s-a implantat dispozitivul dat, au putut efectua mai mult timp exercițiu fizic, și s-a redus necesitatea utilizării de nitrați [40,41].

Limitări.

Elaborarea acestui articol a fost condiționată de disponibilitatea și accesul la sursele științifice publice, majoritatea studiilor fiind identificate prin platformele Google Scholar și PubMed. De asemenea, selecția literaturii s-a concentrat în principal pe ultimele 10 ani, ceea ce poate limita perspectiva asupra evoluției istorice a conceptelor legate de BCC non-obstructivă. O altă limitare este legată de varietatea studiilor analizate, care diferă în privința populației investigate, metodelor de evaluare a inflamației și disfuncției endoteliale, precum și a intervențiilor terapeutice aplicate, ceea ce poate influența comparabilitatea și generalizarea concluziilor. În plus, studiile privind patologia coronariană microvasculară se confruntă cu provocări semnificative legate de diagnosticul precoce, în special din cauza lipsei unor metode neinvazive standardizate și a biomarkerilor specifici.

Dimensiunile reduse ale multor studii și lipsa diversității eșantioanelor afectează aplicabilitatea practică a rezultatelor. De asemenea, studiile pe eșantioane mari sunt relativ puține, ceea ce limitează înțelegerea generalizabilității și validității pe termen lung a concluziilor.

În viitor, ar trebui să se pună accent pe identificarea de noi biomarkeri, dezvoltarea unor terapii personalizate și utilizarea tehnologiilor digitale pentru monitorizarea continuă și eficientă a pacienților cu BCC non-obstructivă.

Concluzii.

1. BCC non-obstructivă reprezintă o patologie răspândită, cu provocări semnificative în diagnostic și tratament, utilizarea ghidurilor internaționale constituie un suport important, în special, când metodele invazive de diagnostic sunt limitare

2. Tratamentul BCC non-obstructivă este unul complex, și se recomandă a fi ținut asupra răspunsului inflamator și a disfuncției endoteliale. Factorii de risc modificabili trebuie să prezinte prima etapa în tratamentul bolilor cardiovasculare.

3. O abordare centrată pe pacient, care combină tratamente farmacologice, intervenționale și schimbări în stilul de viață, este esențială pentru gestionarea anginei, reducerea riscului cardiovascular și îmbunătățirea calității vieții. Având în vedere diferențele mecanismelor anginei în sindroamele coronariene obstructive și non-obstructive, este importantă o abordare stratificată a tratamentului pentru a optimiza rezultatele.

Bibliografie.

1. Knuuti, J. et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. European Heart Journal, 2020;41(3):407–477.
2. Aribas, E. et al., *Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review*. Cardiovascular Research, 2022;118(3):763–771.
3. Vrints, C. et al., *2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes: developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Heart Journal, 2024;45(36):3415–3537.
4. Jespersen, L. et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. European Heart Journal, 2012;33(6):734–744.
5. Marzilli, M. et al., *Myocardial ischemia: from disease to syndrome*. International Journal of Cardiology, 2020;314:32–35.

6. Lakshmanan, S. et al., *Comparison of risk profiles of participants in the Women's Ischemia TRIal to Reduce events In non-Obstructive CAD (WARRIOR) trial, using Coronary Computed Tomography Angiography vs Invasive Coronary Angiography*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2024;84:90–93.
7. Luu, J. et al., *Refractory angina in women with ischemia and no obstructive coronary artery disease—A report from the WISE-CVD study*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2025;54:100547.
8. Guo, Z. et al., *Inflammation and coronary microvascular disease: relationship, mechanism and treatment*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024;11:1280734.
9. Masi, S. et al., *Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications*. European Heart Journal, 2021;42(26):2590–2604.
10. Wang, X. & He, B., *Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications*. MedComm, 2024;5(8):e651.
11. Padro, T. et al., *ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on coronary microvascular dysfunction*. Cardiovascular Research, 2020;116(4):741–755.
12. Zeng, Y. et al., *MDM2-mediated ubiquitination of RXR β contributes to mitochondrial damage and related inflammation*. International Journal of Molecular Sciences, 2022;23(10):5766.
13. Hung, O.Y., Lee, S.K., Eshtehardi, P. & Samady, H., *Novel biomarkers of coronary microvascular disease*. Future Cardiology, 2016;12(4):497–509.
14. Rocco, E. et al., *Advances and challenges in biomarkers use for coronary microvascular dysfunction*. Journal of Clinical Medicine, 2022;11(7):2055.
15. Suhrs, H.E. et al., *Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function*. PLOS One, 2020;15(7):e0236035.
16. Recio-Mayoral, A. et al., *Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2013;6(6):660–667.
17. Schroder, J. et al., *Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris*. IJC Heart & Vasculature, 2019;24:100370.
18. Ong, P. et al., *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. International Journal of Cardiology, 2018;250:16–20.
19. Hosadurg, N. et al., *Emerging pathway to a precision medicine approach for angina with nonobstructive coronary arteries in women*. JACC: Advances, 2024;3(8):101074.
20. Hwang, D., Park, S.H. & Koo, B.K., *Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management*. JACC: Asia, 2023;3(2):169–184.
21. Deftereos, S.G. et al., *Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review*. Circulation, 2022;145(1):61–78.
22. Nidorf, S.M. et al., *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2013;61(4):404–410.
23. Nidorf, S.M. et al., *Colchicine in patients with chronic coronary disease*. New England Journal of Medicine, 2020;383(19):1838–1847.
24. Yu, Y. et al., *Study on the mechanism of action of colchicine in the treatment of coronary artery disease*. Frontiers in Pharmacology, 2023;14:1147360.
25. Jaiswal, V. et al., *Short and long term efficacy of Colchicine for prevention of stroke and major adverse cardiovascular events: A meta-analysis with CHANCE 3, and CONVINCe randomized controlled trials*. Stroke, 2025;56(1):A16–A16.
26. Jean-Claude Tardif & Kouz, S. *Efficacy and safety of colchicine and spironolactone after myocardial infarction: the CLEAR-SYNERGY trial in perspective*. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, 2024;13(12):843–844.
27. Trube, J. et al., *Colchicine therapy in cardiovascular medicine: a literature review*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2025;52:100525.
28. Imazio, M. & Nidorf, M. *Colchicine and the heart*. European Heart Journal, 2021;42(28):2745–2760.
29. Andreis, A. et al., *Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12,869 patients*. European Journal of Preventive Cardiology, 2021;28(17):1916–1925.
30. Ikonomidis, I. et al., *Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function*. Clinical Research in Cardiology, 2019;108:1093–1101.
31. Sagris, M. et al. *Inflammation in coronary microvascular dysfunction*. International Journal of Molecular Sciences, 2021;22(24):13471.
32. Ridker, P.M. et al. *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease*. New England Journal of Medicine, 2017;377(12):1119–1131.
33. Sardu, C. et al. *SGLT2-inhibitors effects on the coronary fibrous cap thickness and MACEs in diabetic patients with inducible myocardial ischemia*. Cardiovascular Diabetology, 2023;22(1):80.
34. Zhu, J. et al., *Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020;8(3):192–205.
35. Pahud de Mortanges, A. et al., *The role of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis: a narrative mini-review*. Frontiers in Pharmacology, 2021;12:751214.
36. Ghosh-Swaby, O.R. et al. *Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020;8(5):418–435.

37. Abouelnour, A. & Gori, T., *Vasomotor dysfunction in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease: current diagnostic and therapeutic strategies*. *Biomedicines*, 2021;9(12):1774.
38. Ling, H. et al. *Ranolazine for improving coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2024;14(2):1451.
39. Kamisah, Y. & Che Hassan, H.H. *Role of Trimetazidine in ameliorating endothelial dysfunction: a review*. *Pharmaceuticals*, 2024;17(4):464.
40. Rakhimov, K. & Gori, T. *Non-pharmacological treatment of refractory angina and microvascular angina*. *Biomedicines*, 2020;8(8):285.
41. Imran, T.F. et al., *Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina*. *Current Cardiology Reports*, 2017;19:111.

CZU: 616.12-008.331.1+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.16>

INTERRELAȚIA DINTRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT TIP 2. IMPLICAȚII FARMACOLOGICE ȘI INSTRUMENTALE

Maria COCIU, doctorand, cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: dr.cociumaria@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a revistei de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul *DIAFEREZIS*.

Hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) sunt două dintre cele mai comune afecțiuni cronice cu un impact semnificativ asupra sănătății globale. Prevalența acestor condiții a crescut alarmant în ultimele decenii, fiind strâns legate între ele prin mecanisme fiziopatologice comune. Această lucrare își propune să analizeze corelația dintre HTA și DZ2, să examineze efectele denervării renale asupra acestor afecțiuni și să prezinte date din literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, fiziopatologie, desimpatizarea arterelor renale.

Summary. The Interrelation Between Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: Pharmacological and Instrumental Implications.

The presented data are part of the literature review/results obtained within the institutional project with the acronym *DIAFEREZIS*.

Hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most common chronic diseases with a significant impact on global health. The prevalence of these conditions has alarmingly increased in recent decades, being closely linked through common pathophysiological mechanisms. This paper aims to analyze the correlation between hypertension and T2DM, examine the effects of renal denervation on these conditions, and present data from specialized literature.

Keywords: hypertension, type 2 diabetes mellitus, pathophysiology, renal artery denervation.

Резюме. Взаимосвязь между артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: фармакологические и инструментальные аспекты.

Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с акронимом *DIAFEREZIS*.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) – одни из самых распространённых хронических заболеваний, оказывающих значительное влияние на глобальное здоровье. За последние десятилетия их распространённость значительно возросла, и они тесно связаны между собой через общие патофизиологические механизмы. Настоящая работа направлена на анализ корреляции между АГ и СД2, изучение эффектов ренальной денервации при этих заболеваниях, а также представление данных из литературы по специальности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, патофизиология, денервация почечных артерий.

Introducere.

Prevalența HTA și DZ2 este încă în creștere la nivel mondial. *Federația Internațională de Diabet* a raportat că numărul cazurilor de diabet a fost estimat la 463 de milioane în 2019 și va crește la 700 de milioane până în 2045 [1]. În 2010, au fost diagnosticate aproximativ 1,13 miliarde de cazuri de hipertensiune arterială. O analiză globală a ponderii efectuată în 2015 a indicat că prevalența tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 140 mmHg a crescut de la 17,3% la 20,5% între 1990 și 2015, iar conform Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 1,39

miliarde de oameni suferă de HTA la nivel global (World Health Organization, 2021). [3].

Hipertensiunea arterială influențează diabetul și, concomitent, diabetul – hipertensiunea arterială. S-a demonstrat că pacienții cu tensiune arterială necontrolată, în ciuda tratamentului hipotensiv prezintă un risc crescut de dezvoltare a diabetului [4]. Tensiunea arterială sistolică (TAS) poate fi un predictor al dezvoltării DZ2, în special la grupa de vârstă de la 40 până la 49 de ani, independent de obezitate sau de prezența patologiei vasculare periferice. Pe de altă parte, persoanele cu DZ2 au un risc de trei ori mai

mare de a dezvolta HTA în comparație cu omologii lor sănătoși [4].

Hipertensiunea și diabetul sunt componente ale sindromului metabolic, ele coexistă și își afectează reciproc direcțiile. Tensiunea arterială crescută în mod constant apare la 50-80% dintre pacienții care suferă de DZ2 și la 30% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 1 [4]. Coexistența acestor două boli este asociată cu un risc de șase ori mai mare de evenimente cardiovasculare în comparație cu indivizii sănătoși [5]. Hipertensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat este asociată cu un risc crescut cu aproximativ 57% – de apariție a oricărui eveniment de boală cardiovasculară și cu un risc crescut cu 72% de deces din toate cauzele după ajustarea pentru variabilele demografice și clinice [6]. La persoanele cu DZ2 și HTA, complicațiile micro- și macrovasculare sunt semnificativ mai frecvente decât la cei fără hipertensiune arterială [6]. Descoperirea verigii patologice dintre aceste două boli este esențială pentru a proteja acest grup de pacienți, constant în creștere, de evenimentele cardiovasculare nefavorabile. De asemenea, poate ajuta la căutarea de noi terapii care să vizeze cauza exactă a eșecului homeostatic.

Fiziopatologia HTA în DZ2

Principalele mecanisme care controlează tensiunea arterială sunt rezistența vasculară periferică (RVP) și debitul cardiac (DC). RVP rezultă din tensiunea vasculară, care la rândul său este afectată de către sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), substanțele vasoconstrictoare și vasodilatatoare, activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și remodelarea vasculară [7]. Supraexprimarea SRAA în țesuturile sensibile la insulină are ca rezultat afectarea răspunsurilor de semnalizare metabolică la insulină, cum ar fi un nivel crescut de angiotensină II care reduce semnalizarea prin fosfoinozitol-3-kinaza/protein kinaza C [4]. Remodelarea vasculară și disfuncția endotelială sunt asociate de arterele cu rezistență mică, care contribuie în mare măsură la scăderea tensiunii arteriale precapilare și, prin urmare, sunt în mare măsură responsabile pentru rezistența vasculară [8]. Disfuncția endotelială se manifestă prin creșterea producției de specii reactive de oxigen și, implicit, prin scăderea biodisponibilității oxidului nitric. Acest lucru reduce relaxarea dependentă de endoteliu în prezența agonistilor endoteliali, cum ar fi acetilcolina [9]. Mai mult, vasodilatația redusă cauzată de disfuncția endotelială împiedică insulina și glucoza să ajungă la țesuturile periferice și slăbește absorbția de glucoză stimulată de insulină [10]. Studiul Framingham Offspring a arătat că antigenul factorului von Willebrand și antigenul inhibitor-1 al

activatorului plasminogenului – markeri plasmatici ai disfuncției endoteliale – sunt corelate cu un risc mai mare de apariție a diabetului de tip 2 [11]. Această asociere a fost independentă de alți factori de risc pentru dezvoltarea diabetului, precum inflamația, rezistența la insulină și obezitatea [11]. S-a observat că creșterea TA amplifică nivelul markerilor de inflamație legați de calea de semnalizare a insulinei și funcția celulelor β pancreatice, participând la dezvoltarea diabetului în acest fel [12]. Pe de altă parte, volumul lichidului circulant este reglat de volumul total al lichidelor corporale, care este afectat în principal de echilibrul sodiului și forța contractilă cardiacă, la rândul său influențat de funcția inimii și activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și SRAA [7]. Un dezechilibru în orice etapă a acestui sistem homeostatic poate duce la hipertensiune arterială. Figura 1 prezintă un scurt rezumat al patogenzei hipertensiunii arteriale și al țintelor medicamentelor hipotensive tipice [7].

Aceste modificări ale echilibrului duc la creșterea rezistenței vasculare periferice și a volumului de lichid circulant, favorizând astfel dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Medicamentele hipotensive tipice sunt direcționate către aceste dezechilibre, modificând cursul hipertensiunii. Blocanții α și β -adrenoreceptori inhibă activitatea sistemului nervos simpatic, iar inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei influențează activitatea SRAA. Blocanții canalelor de calciu influențează canalele de calciu din sistemul vascular, favorizând relaxarea mușchilor netezi vasculari. Diureticele intensifică natriureza, ceea ce scade concentrația de sodiu.

DZ2 rezultă din insuficiența funcțională a celulelor β pancreatice, care este declanșată de rezistența la insulină [13]. Se caracterizează prin hiperinsulinemie și hiperglicemie. S-a observat că persoanele non-obeze, fără deficiențe de toleranță la glucoză și cu hipertensiune arterială, care nu sunt pe terapie antihipertensivă, prezintă hiperinsulinemie și rezistență la insulină [14]. Această observație sugerează că rezistența la insulină poate juca un rol important în cazul pacienților hipertensivi. Studiile ulterioare au confirmat o relație semnificativă între concentrația de insulină și TA [14]. Un nivel crescut de glucoză duce la creșterea osmolarității plasmei și la scăparea apei din celule în sistemul vascular, ceea ce duce la creșterea volumului fluidului circulator [15]. Mai mult, hiperglicemia duce, de asemenea, la creșterea cantității de glucoză filtrate în glomeruli, ceea ce sporește reabsorbția sodiului [14]. În condițiile hiperinsulinemiei, reabsorbția sodiului este accelerată în tubii renali, ducând astfel la hiperosmolaritate. În

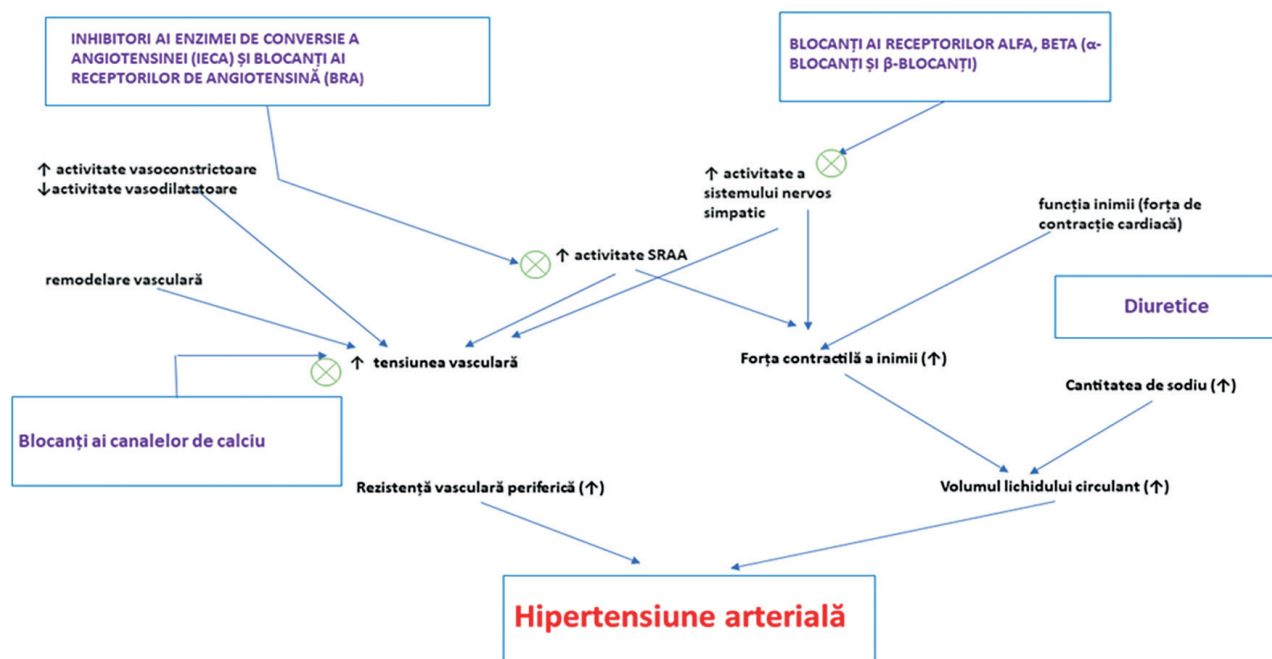


Figura 1. Modificările echilibrului dintre sistemul nervos simpatic, SRAA, tensiunea vasculară, funcția cardiacă și nivelul de sodiu.

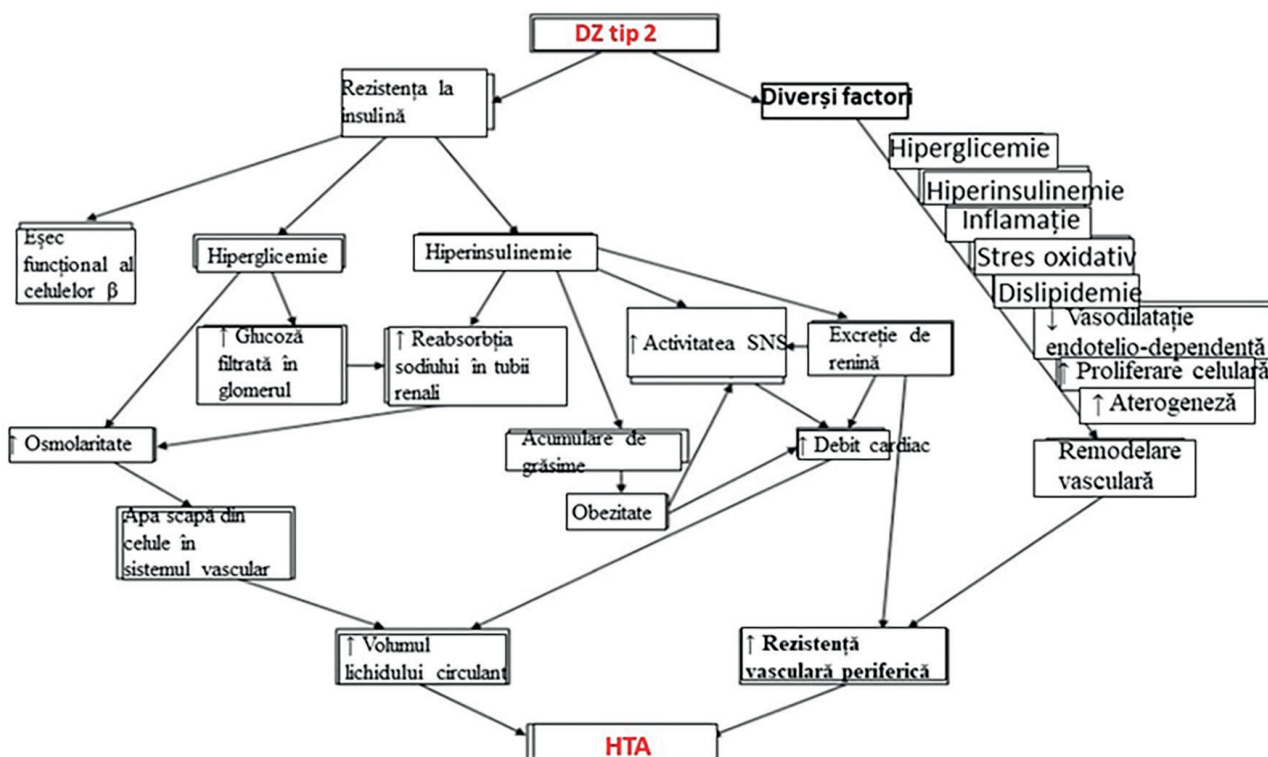


Figura 2. Influența DZ2 asupra dezvoltării HTA

plus, hiperinsulinemia activează sistemul nervos simpatic, printre alte procese, prin activarea mediată de leptină a căii pro-opiomelanocortinei și stimularea excreției de renină, ceea ce duce, în cele din urmă, la o creștere a debitului cardiac și a rezistenței vasculare periferice [15]. Insulina promovează, de asemenea, acumularea de grăsime și dezvoltarea obezității, ceea ce provoacă activarea sistemului nervos simpatic, creșterea DC și a frecvenței contracțiilor cardiace [16,17]. DC crește proporțional cu nivelul necesar de oxigen și perfuzie în obezitate [17].

Amilina este o peptidă care este cosecretată cu insulina de către celulele β pancreatice și participă la metabolismul carbohidraților, inhibând incorporarea glucozei în glicogenul muscular și scăzând secreția de insulină [18]. În condițiile rezistenței la insulină și hiperinsulinemiei, concentrația acestei peptide este ulterior crescută. S-a indicat că amilina crește concentrația de renină activă și poate fi responsabilă pentru activarea SRAA, participând astfel la dezvoltarea hipertensiunii arteriale în condițiile rezistenței la insulină. Mai mult, SRAA poate fi supraactivat de factorii secretați de țesutul adipos care promovează eliberarea de angiotensinogen și aldosteron [18,19].

Hiperglicemia, hiperinsulinemia, inflamația și dezvoltarea stresului oxidativ, alături de dislipidemia asociată cu DZ2, contribuie la remodelarea vasculară. Aceasta, la rândul său, determină rigiditate arterială și o creștere a rezistenței vasculare periferice, ducând la pierderea autoreglării tensiunii arteriale [10]. În condiții fiziologice, insulina mărește eliberarea de oxid nitric și favorizează vasodilatația indusă de acetilcolină, dar în condițiile rezistenței la insulină, vasodilatația dependentă de endoteliu este redusă [11]. Mai mult, insulina stimulează cascada de semnalizare a creșterii prin protein kinaza activată de mitogen și promovează proliferarea celulară, iar hiperinsulinemia poate promova remodelarea vasculară în acest fel [12]. Rezistența la insulină și hiperinsulinemia pot accelera, de asemenea, procesul de aterogeneză [20]. Această combinație de modificări care apar în diabet poate afecta principalele fenomene implicate în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Influența DZ2 asupra dezvoltării hipertensiunii este prezentată în Figura 2.

Atât HTA, cât și DZ2 sunt factori de risc pentru bolile cardiovasculare, ducând la o creștere a mortalității din cauza bolii coronariene, insuficienței cardiace sau accidentului vascular cerebral [3]. Prin urmare, se presupune că o reducere a TA ar trebui să aducă beneficii pentru pacienții cu DZ2.

Primul studiu care s-a concentrat asupra acestei probleme a fost Studiul Prospectiv al Diabetului

din Marea Britanie (UKPDS). Lotul în care a fost implementat controlul strict al tensiunii arteriale ($<130/80$ mmHg) a fost asociat cu o reducere de 24% a obiectivelor finale legate de diabet, o reducere de 32% a deceselor asociate cu DZ2 și o reducere de 44% a accidentelor vasculare cerebrale, comparativ cu controlul mai puțin strict al tensiunii arteriale ($<150/85$ mmHg) [21].

O meta-analiză a 19 studii, inclusiv cinci studii care au înrolat pacienți cu diabet, a sugerat că tratamentul intensiv antihipertensiv a redus riscul de evenimente cardiovasculare cu 14%. Reducerile progresiei accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic și albuminuriei au fost semnificative din punct de vedere statistic [22]. O altă meta-analiză, care a inclus 40 de studii cu pacienți diabetici, a arătat că o reducere a tensiunii arteriale sistolice sub 130 mmHg a fost asociată cu un risc mai scăzut de retinopatie, accident vascular cerebral și albuminurie [23].

Tratamentul medicamentos antihipertensiv în terapia pacienților cu DZ2

Inhibitorii enzimei de conversie (IEAC) și antagoniștii al receptorilor angiotensinei II (ARA) reduc în mod constant și semnificativ incidența DZ2 atunci când sunt utilizate la pacienții cu hipertensiune arterială, datorită îmbunătățirii secreției de insulină și a sensibilității la insulină [24]. Acestea sunt recomandate cu siguranță ca terapii de primă linie la pacienții cu hipertensiune arterială, diabet și boală coronariană, deoarece s-a demonstrat că reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții diabetici [23,24].

Este recomandată adăugarea acestora în terapie cât mai devreme, pentru a preveni remodelarea vasculară. Mai mult, ele ar trebui să fie prima opțiune pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat și albuminurie severă coexistentă (raport albumină-creatinină, RAC >300 mg/g) și ar trebui luate în considerare atunci când RAC este între 30 și 299 mg/g, deoarece reduc riscul de progresie a bolii renale [25]. Studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) a indicat că adăugarea perindoprilului și indapamidei la terapie reduce mortalitatea de toate cauzele și incidența bolilor cardiovasculare, precum și scade riscul de complicații macro- și microvasculare, în comparație cu placebo [26].

Blocanții receptorilor de aldosteron (BRA), spironolactona și eplerenona, sunt alte medicamente care influențează SRAA. Sa constatat că adăugarea de spironolactonei la tratamentul hipotensiv standard

reduce nivelul de albuminurie la pacienții cu diabet zaharat complicat de nefropatie diabetică [23]. Mai mult, adăugarea de spironolactonă la o doză maximă de lisinopril a dus la efecte nefroprotectoare mai mari la pacienții cu nefropatie diabetică, versus completarea cu losartan la aceeași doză de IEAC [24].

Blocantele canalelor de calciu (BCC) sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții diabetici, în special la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Studiile anterioare au sugerat că BCC ar putea preveni diabetul prin inhibarea apoptozei celulelor β pancreatice și îmbunătățirea funcției acestora [27].

Tratamentul cu diuretice tiazidice, cum ar fi clortalidona, poate duce la hiperglicemie datorită efectului lor asupra rezistenței la insulină [28]. Mai mult, majoritatea beta-blocantelor nu sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții cu diabet zaharat din cauza efectelor lor cardiometabolice negative, precum creșterea nivelului de trigliceride, scăderea nivelului de colesterol HDL, mascarea simptomelor hipoglicemiei și afectarea sensibilității la insulină. De asemenea, se presupune că acestea pot crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat, în special atunci când sunt utilizate la persoane cu greutate corporală mare, comparativ cu alte clase de medicamente antihipertensive [29]. Totuși, nu toate beta-blocantele prezintă astfel de efecte adverse asupra homeostaziei glucozei. Carvedilolul, nebivololul, labetalolul nu doar că blochează receptorii β -adrenergici, ci au și proprietăți suplimentare de promovare a vasodilatației, determinând astfel mai puține efecte adverse asupra metabolismului [30].

Într-un studiu încrucișat dublu-orb, influența bisoprololului și a placebo a fost testată la 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, insulino-independent, și hipertensiune arterială esențială concomitentă. După o perioadă de eliminare cu placebo de două săptămâni, pacienții au fost supuși la două perioade de tratament de câte două săptămâni fiecare, primind fie 10 mg bisoprolol, fie placebo. Comparativ cu placebo, bisoprololul nu a modificat glicemia, hemoglobina A1c (HbA1c) și glucozuria. Nu au fost observate episoade de hipoglicemie, iar nivelurile serice de colesterol și trigliceride au rămas constante. În schimb, TAS, tensiunea arterială diastolică (TAD) și FCC au fost semnificativ reduse ($p < 0,01$) după două săptămâni de tratament cu bisoprolol, comparativ cu placebo [30].

S-a concluzionat că bisoprololul, administrat într-o doză terapeutică eficientă pentru hipertensiunea arterială esențială, nu influențează metabolismul glucidic și lipidic la pacienții cu diabet zaharat de tip

2 insulino-independent. De asemenea, o doză de 10 mg bisoprolol s-a dovedit eficientă în normalizarea TAS și TAD la pacienții diabetici cu HTA. Deoarece bisoprololul a fost bine tolerat în doza studiată, acesta poate fi recomandat pacienților diabetici insulino-independenți cu hipertensiune arterială.

Studiul Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială. Acesta a comparat efectele metabolice și glicemice ale tratamentului cu metoprolol tartat versus carvedilolul. Utilizarea carvedilolului nu a afectat controlul glicemic și a îmbunătățit sensibilitatea la insulină [31].

Prin urmare, inhibitorii enzimei de conversie, antagoniștii receptorilor de angiotensină II, blocanții canalelor de calciu, derivatele tiazidice și betablocantele cardioselective sunt toate opțiuni acceptabile ca tratament hipotensiv inițial la pacienții diabetici și au o probabilitate cea mai scăzută de declanșare a diabetului zaharat. Este crucial să se ia în considerare și efectele adverse ale medicamentelor antihipertensive, în special cele asociate cu consecințe cardiometabolice.

În afară de medicamentele hipotensive standard, există multe posibilități terapeutice noi, care au proprietăți suplimentare benefice, fiind deosebit de avantajoase pentru pacienții cu DZ2.

Finerenona este un nou antagonist al receptorilor mineralocorticoizi nesteroidieni, cu o activitate mai selectivă decât spironolactona și eplerenona. Blochează activarea receptorului de mineralocorticoizi și contribuie astfel la reducerea proceselor de remodelare, fibroză și inflamație în special la nivelul inimii, rinichilor și vascularizației periferice. Finerenona este utilizată în principal în tratamentul insuficienței cardiace, dar se utilizează, de asemenea, în tratamentul HTA rezistente și nefropatiei diabetice datorită capacității sale de a reduce albuminuria.

Studiul FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) a inclus 7.347 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și a demonstrat că finerenona încetinește progresia bolii renale cronice și reduce cu 13% riscul evenimentelor cardiovasculare la acești pacienți [32].

Inhibitorii co-transportatorului de sodiu-glucoză-2 (SGLT-2) și analogii peptidei-1 de tip glucagon (GLP-1) reprezintă clase moderne de medicamente antidiabetice. Pe lângă efectul hipoglicemiant, acestea au și acțiuni benefice suplimentare, cum ar fi protecția cardiovasculară, renală, precum și reducerea greutății corporale și a tensiunii arteriale. SGLT-2 funcționează prin

inhibarea reabsorbției glucozei și sodiului în tubii renali proximali, determinând glicozurie. Creșterea diurezei osmotice și a natriurezei contribuie la scăderea volumului plasmatic și, implicit, la reducerea tensiunii arteriale. Printre medicamentele din această clasă se numără canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin și ertugliflozin. SGLT-2 joacă un rol important în mecanismele implicate în hipertensiunea arterială la pacienții diabetici, îmbunătățind rigiditatea arterială, funcția endotelială și reducând stresul oxidativ, menținând totodată ritmicitatea circadiană a tensiunii arteriale [33].

Desimpatizarea arterelor renale la pacienții hipertensivi și diabet zaharat tip 2

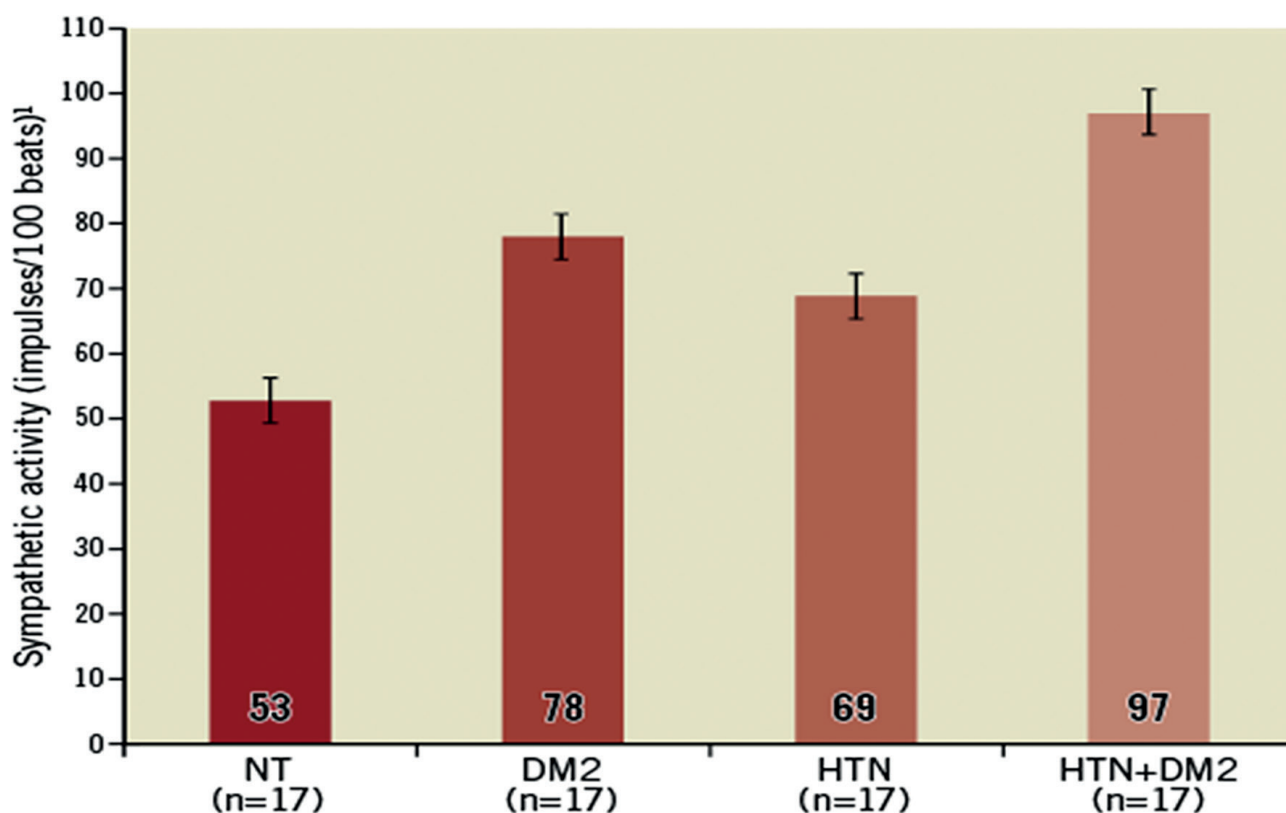
Creșterea activității simpatice centrale reprezintă un factor principal ce contribuie la fiziopatologia mai multor boli cardiovasculare cronice importante, inclusiv diabetul și sindromul metabolic. Combinația dintre HTA și DZ2 a fost asociată cu cea mai mare hiperactivitate simpatică măsurată prin activitatea nervilor simpatici musculari în repaus (MSNA) în comparație cu fiecare afecțiune în sine [34]. (Figura 3).

Datele evidențiază o relație bidirecțională, în care intensificarea activității simpatice centrale favorizează apariția rezistenței la insulină, a sindromului metabolic și a riscului de diabet. În

același timp, aceste afecțiuni contribuie, la rândul lor, la creșterea activității simpatice centrale, inițiind astfel un cerc vicios [5]. (Figura 4).

Principalul mecanism care corelează activitatea sistemului nervos simpatic cu rezistența la insulină pare să implice redistribuirea fluxului sanguin, determinată de stimularea simpatică, din mușchiul striat sensibil la insulină către țesutul adipos, care are o sensibilitate redusă la insulină.

Desimpatizarea arterelor renale (DSAR) prezintă un profil de siguranță favorabil și reduce semnificativ activitatea simpatică, conform măsurătorilor MSNA [35]. Acest lucru sugerează că beneficiile procedurii ar putea depăși tratamentul medicamentos al hipertensiunii arteriale rezistente. Un studiu pilot recent a analizat impactul denervației renale asupra metabolismului glucozei și rezistenței la insulină la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă [36]. În cadrul studiului, au fost incluși 50 de pacienți (37 supuși denervării renale și 13 în grupul de control), dintre care 40% aveau diabet. După trei luni, pacienții din grupul de tratament au înregistrat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale ($-32/-12$ mmHg; $p<0,001$), precum și îmbunătățiri ale parametrilor metabolici: glicemia a jeun a scăzut de la $118\pm3,4$ mg/dl la $108\pm3,8$ mg/dl ($p=0,039$), nivelul insulinei



NT: normotensive controls; DM: diabetes; HTN: hypertension; HTN+DM: hypertension+diabetes

Figura 3. Activitatea nervilor simpatici musculari în repaus la diferiți pacienți.

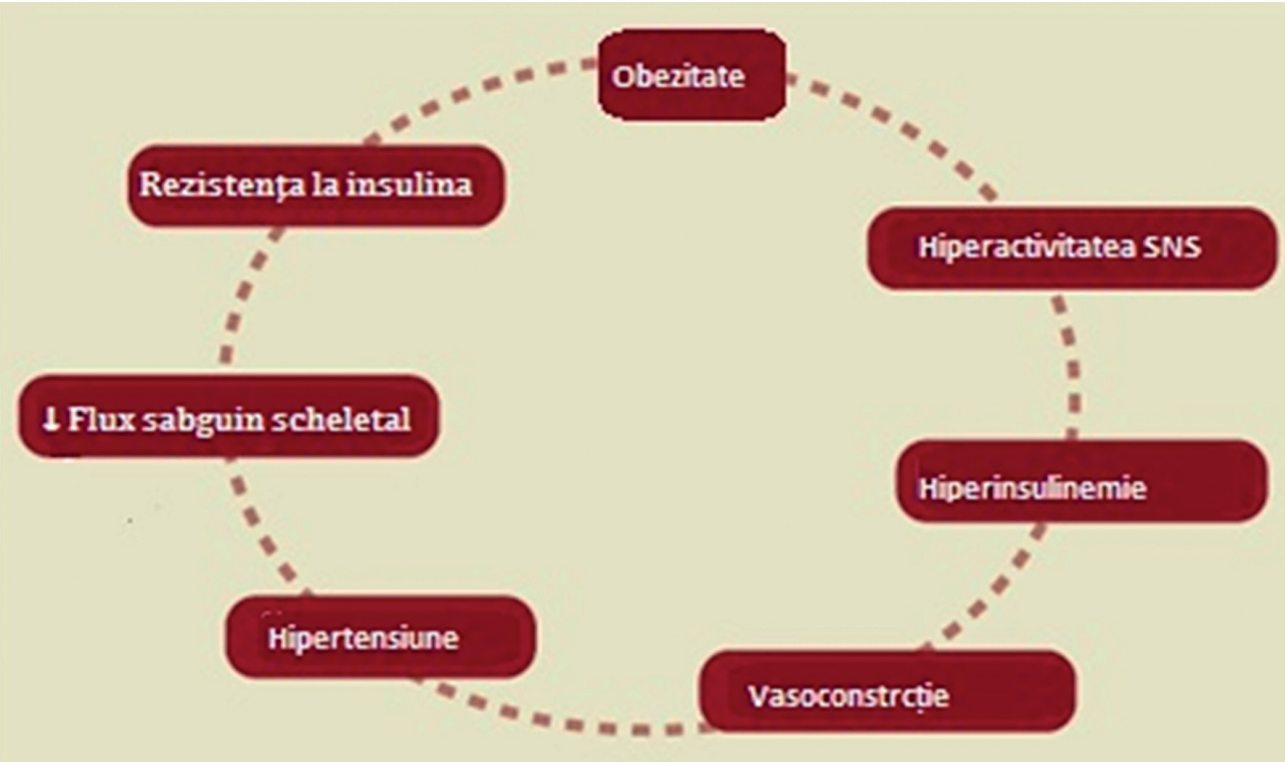


Figura 4. Cercul vicios inițiat de creșterea activității simpatice.

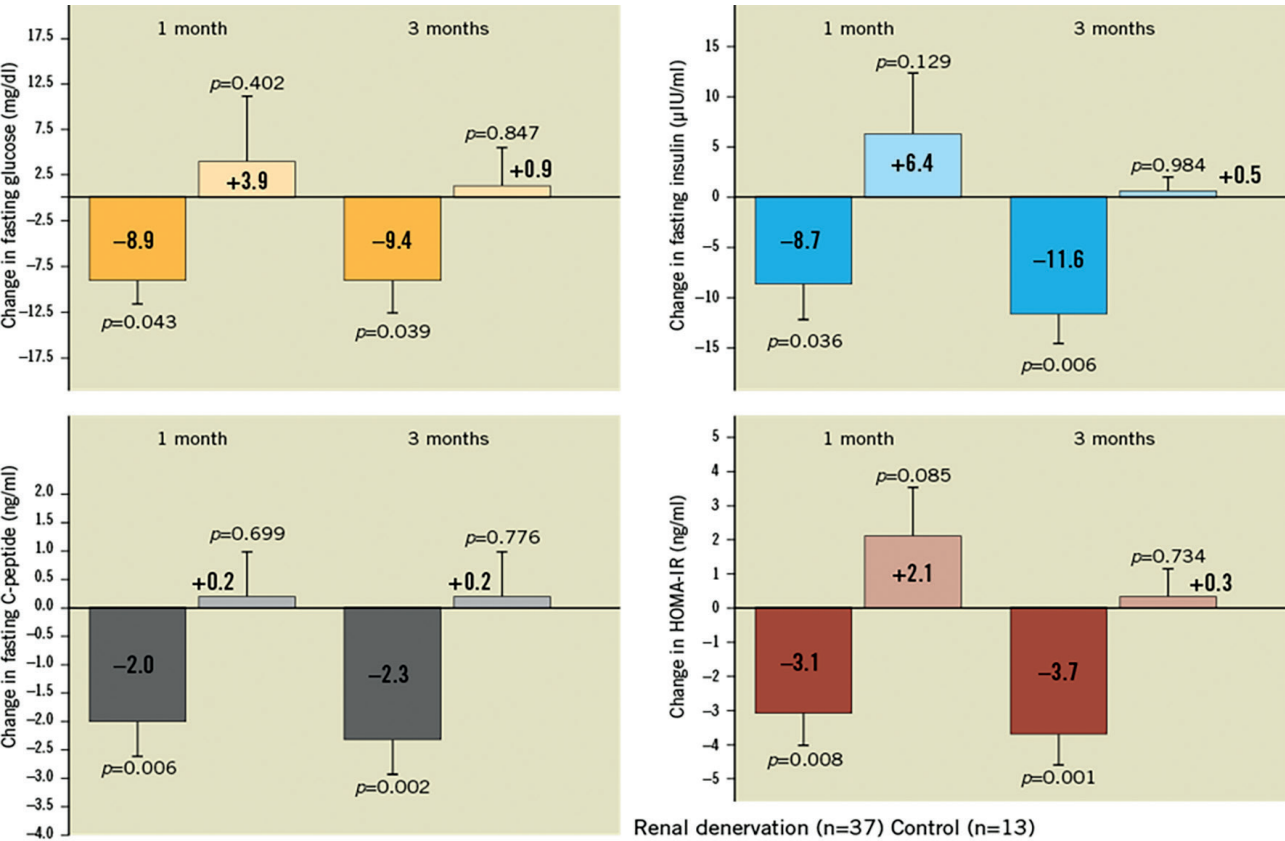


Figura 5. Schimbările metabolismului glicemic la pacienții care au suportat DSAR comparativ cu cei din grupul de control.

s-a redus de la $20,8 \pm 3,0$ $\mu\text{UI/ml}$ la $9,3 \pm 2,5$ $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0,006$), nivelul peptidei C a scăzut de la $5,3 \pm 0,6$ ng/ml la $3,0 \pm 0,9$ ng/ml ($p=0,002$), iar indicele HOMA-IR s-a îmbunătățit de la $6,0 \pm 0,9$ la $2,4 \pm 0,8$ ($p=0,001$) (Figura 5).

Aceste efecte sugerează posibilitatea ca DSAR să încetinească sau chiar să prevină progresia DZ2 și a complicațiilor cardiovasculare asociate. Impactul benefic asupra riscului cardiovascular, datorită scăderii tensiunii arteriale și ameliorării stării diabetice, pare să fie mai mare decât suma efectelor individuale. Datele preclinice indică un efect protector asupra rinichilor împotriva sclerozei glomerulare diabetice, iar observațiile umane sugerează că denervarea renală îmbunătățește sensibilitatea la insulină și reduce albuminuria, justificând astfel cercetări suplimentare.

Concluzie.

Hipertensiunea arterială asociată cu diabetul zaharat tip 2 reprezintă un factor de risc major pentru complicații cardiovasculare și renale, necesitând o abordare terapeutică integrată. Controlul tensiunii arteriale la acești pacienți trebuie să includă atât modificări ale stilului de viață, cât și tratament farmacologic optimizat, ținând valori tensionale mai stricte pentru prevenirea complicațiilor. Intervențiile moderne, precum denervarea renală, au demonstrat potențial în reducerea tensiunii arteriale și îmbunătățirea metabolismului glucozei, oferind noi perspective terapeutice. Managementul pacientului trebuie individualizat, luând în considerare comorbiditățile și răspunsul la tratament pentru a maximiza beneficiile și a minimiza riscurile. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung a noilor terapii, precum și pentru a înțelege mai bine mecanismele fiziopatologice implicate. Continuarea cercetărilor va contribui la dezvoltarea unor strategii mai eficiente pentru prevenirea și controlul acestei afecțiuni complexe.

Bibliografie.

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., et al. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. Diabetes Res. Clin. Pract., 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10.
2. Mills K.T., Stefanescu A., He J. *The global epidemiology of hypertension*. Nat. Rev. Nephrol., 2020;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. Epub 2020 Feb 5.
3. Izzo R., de Simone G., Chinali M., Iaccarino G., Trimarco V., Rozza F., Giudice R., Trimarco B., De Luca N. *Insufficient control of blood pressure and incident diabetes*. Diabetes Care., 2009;32(5):845-50. doi: 10.2337/dc08-1881. Epub 2009 Feb 17.
4. Cheung B.M., Li C. *Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway?* Curr. Atheroscler. Rep., 2022; 14:160–166.
5. Wei G.S., Coady S.A., Goff D.C., Jr., Brancati F.L., Levy D., Selvin E., Vasan R.S., Fox C.S. *Blood pressure and the risk of developing diabetes in African Americans and Whites: ARIC, CARDIA, and the Framingham Heart Study*. Diabetes Care., 2011; 34:873–879.
6. Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. *Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: The importance of blood pressure*. Hypertension., 2011;57(5):891-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446. Epub 2011 Mar 14.
7. Ohishi M. *Hypertension with diabetes mellitus: Physiology and pathology*. Hypertens. Res., 2018; 41:389–393.
8. Schiffrin E.L. *Reactivity of small blood vessels in hypertension: Relation with structural changes. State of the art lecture*. Hypertension., 2022;19(2):II1-9. doi: 10.1161/01.hyp.19.2_suppl.ii1-a.
9. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., et al. *The assessment of endothelial function: From research into clinical practice*. Circulation., 2012;126(6):753-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
10. Moreno B., de Faria A.P., Ritter A.M.V., Yugar L.B.T., et al. *Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus*. J. Clin. Hypertens., 2018;20(5):910-917.
11. Meigs J.B., O'Donnell C.J., Tofler G.H., Benjamin E.J., Fox C.S., Lipinska I., Nathan D.M., Sullivan L.M., D'Agostino R.B., Wilson P.W. *Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study*. Diabetes., 2006;55(2):530-7. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041.
12. Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E. *Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women*. Diabetes., 2024;53(3):693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693.
13. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future*. Lancet., 2021;22;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
14. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M.A., Oleggini M., Graziadei L., Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S. *Insulin resistance in essential hypertension*. N. Engl. J. Med., 2019;317(6):350-7. doi: 10.1056/NEJM198708063170605.
15. Shen D.C., Shieh S.M., Fuh M.M., Wu D.A., Chen Y.D., Reaven G.M. *Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010;66(3):580-3. doi: 10.1210/jcem-66-3-580.

16. Seravalle G., Grassi G. *Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome*. High Blood Press Cardiovasc. Prev., 2016;23(3):175-9.
17. Emdin M., Gastaldelli A., Muscelli E., Macerata A., Natali A., Camastra S., Ferrannini E. *Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss*. Circulation., 2011;103(4):513-9. doi: 10.1161/01.cir.103.4.513.
18. Dégano P., Silvestre R.A., Salas M., Peiró E., Marco J. *Amylin inhibits glucose-induced insulin secretion in a dose-dependent manner. Study in the perfused rat pancreas*. Regul. Pept., 1993;43(1-2):91-96
19. Cooper M.E., McNally P.G., Phillips P.A., Johnston C.I. *Amylin stimulates plasma renin concentration in humans*. Hypertension., 1995;26(3):460-4. doi: 10.1161/01.hyp.26.3.460.
20. Rask-Madsen C., Buonomo E., Li Q., Park K., Clermont A.C., Yerokun O., Rekhter M., King G.L. *Hyperinsulinemia does not change atherosclerosis development in apolipoprotein E null mice*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2022;32(5):1124-31.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ., 1998;317(7160):703-13.
22. Bress A.P., King J.B., Kreider K.E., Beddhu S., et al. *Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: A post hoc analysis of a randomized trial*. Diabetes Care., 2020;40(10):1401-1408. doi: 10.2337/dc17-0885.
23. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., Callender T., Perkovic V., Patel A. *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. JAMA., 2025;313(6):603-615. doi:10.1001/jama.2014.18574
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. Diabetes Care., 2022;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.
25. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., Rossing P., Zoungas S., Bakris G. *Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care., 2017;40(9):1273-1284
26. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., et al. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial*. Lancet., 2007;370(9590):829-40.
27. Xu G., Chen J., Jing G., Shalev A. *Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers*. Diabetes., 2012;61(4):848-56.
28. Zhang X., Zhao Q. *Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. J. Clin. Hypertens., 2016;18(4):342-51
29. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. *A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus*. Am. J. Cardiol., 2017;100(8):1254-62.
30. Fisker F.Y., Grimm D., Wehland M. *Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2015;117(1):5-14.
31. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., Messerli F.H., Phillips R.A., Raskin P., Wright J.T., Jr., Oakes R., Lukas M.A., et al. *Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial*. JAMA., 2014;292(18):2227-36.
32. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., Anker S.D., Bakris G.L., Rossing P., Joseph A., Kolkhof P., Nowack C., Schloemer P., et al. *Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2021;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
33. Berra C., Manfrini R., Regazzoli D., Radaelli M.G., Disoteo O., Sommesse C., Fiorina P., Ambrosio G., Folli F. *Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists*. Pharmacol. Res., 2020;160:105052. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105052.
34. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., et al. *Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension*. Circulation., 2003;108(25):3097-101
35. Hering D., Lambert E.A., Marusic P., et al. *Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension*. Hypertension., 2018;61(2):457-64.
36. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., et al. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study*. Circulation., 2021;123(18):1940-6.

CZU: 616.131-005.755-07:577.112

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.17>

ROLUL P-SELECTINEI ÎN TROMBEMBOLISMUL PULMONAR

^{1,4}Rada AMBROCI, cardiolog, cercet. șt.,^{1,2,4}Galina SORICI, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF Nicolae Testemițanu,^{1,4}Irina CÎVÎRJIC, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF Nicolae Testemițanu,^{1,3,4}Nadejda DIACONU, dr. în șt. med., cercet. șt. coord.,^{1,4}Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

bd. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, Republica Moldova

²Clinica privată Terramed, str. Cuza-Vodă 44A, Chișinău, Republica Moldova³Clinica privată Excellence, str. Grenoble 23, Chișinău, Republica Moldova⁴Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologieemail: ambrocirada@gmail.com

Rezumat.

Tromboembolismul pulmonar (TEP), componentă majoră a trombembolismului venos (TEV), este o afecțiune cu potențial letal, implicând mecanisme complexe inflamatorii și procoagulante. P-selectina, o moleculă de adeziune celulară exprimată pe suprafața celulelor endoteliale și a trombocitelor activate, joacă un rol central în patogeniza trombozei prin facilitarea interacțiunilor leucocite–trombocite–endoteliu și activarea cascadelor de coagulare. Nivelurile crescute de P-selectină au fost asociate cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, fiind propuse ca biomarker de diagnostic și prognostic. De asemenea, această moleculă este implicată în multiple alte patologii, precum cancerul, sindroamele inflamatorii cronice și trombofiliile ereditare. Terapia țintită anti-P-selectină, prin anticorpi monoclonali și alți inhibitori specifici, reprezintă o nouă direcție promițătoare în prevenția și tratamentul evenimentelor trombotice. Lucrarea de față analizează în detaliu rolul fiziopatologic, valoarea predictivă și potențialul terapeutic al P-selectinei în contextul TEP și al altor afecțiuni trombotice.

Cuvinte-cheie: P-selectină, embolie pulmonară, tromboembolism venos, biomarkeri.

Резюме. Роль Р-селектина при тромбоэмболии легочной артерии.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являющаяся основной формой венозного тромбоэмболизма (ВТЭ), представляет собой жизнеугрожающее состояние, связанное с комплексными воспалительными и прокоагулянтными механизмами. Р-селектин, молекула клеточной адгезии, экспрессируемая на поверхности активированных эндотелиальных клеток и тромбоцитов, играет ключевую роль в патогенезе тромбоза, способствуя взаимодействию лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, а также активации каскада свертывания. Повышенные уровни Р-селектина ассоциированы с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, что делает его перспективным биомаркером для диагностики и прогноза. Кроме того, он участвует в развитии других патологий, включая онкологические, хронические воспалительные заболевания и наследственные тромбофилии. Таргетная терапия, направленная на блокаду Р-селектина, включая моноклональные антитела и специфические ингибиторы, представляет собой перспективное направление в профилактике и лечении тромботических осложнений. Настоящая работа подробно анализирует физиопатологическую роль, прогностическую значимость и терапевтический потенциал Р-селектина при ТЭЛА и других тромботических заболеваниях.

Ключевые слова: Р-селектин, тромбоэмболия легочной артерии, венозная тромбоэмболия, биомаркеры.

Abstract. The role of P-selectin in pulmonary thromboembolism.

Pulmonary embolism (PE), a major manifestation of venous thromboembolism (VTE), is a potentially fatal condition involving complex inflammatory and procoagulant mechanisms. P-selectin, a cell adhesion molecule expressed on activated endothelial cells and platelets, plays a central role in thrombogenesis by mediating leukocyte–platelet–endothelium interactions and triggering the coagulation cascade. Elevated plasma P-selectin levels have been associated with increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, supporting its role as a diagnostic and prognostic biomarker. Furthermore, P-selectin is implicated in various other disorders, including cancer, chronic inflammatory diseases, and inherited thrombophilias. Targeted anti-P-selectin therapies, including monoclonal antibodies and novel inhibitors, represent a promising direction in the prevention and management of thrombotic events. This article provides a detailed analysis of the pathophysiological role, predictive value, and therapeutic potential of P-selectin in the context of PE and thrombotic disorders.

Keywords: P-selectin, pulmonary embolism, venous thromboembolism, biomarkers.

Introducere.

Trombembolia venoasă (TEV) este o prezentare clinică cu potențial letal, care întrunește tromboza venoasă profundă (TVP) și trombembolismul pulmonar (TEP), fiind al treilea cel mai frecvent sindrom acut, după infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale [1].

TEP se caracterizează prin obstrucția fluxului sanguin în arterele pulmonare sau ramurile acestora, din cauza materialului trombotic, având o morbiditate și mortalitate substanțială. Poate fi asimptomatică sau se poate prezenta prin moarte subită. Semnele și simptomele caracteristice, precum tahicardia, dispneea, durerea toracică, hipoxemia și șocul sunt nespecifice și apar frecvent și în alte afecțiuni, cum ar fi infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă congestivă sau pneumonia. Recunoașterea unui eveniment trombotic pulmonar acut este crucială pentru inițierea unui tratament adecvat [2].

Studiile au demonstrat o creștere continuă a incidenței TEP de-a lungul timpului. În Statele Unite, TEP este responsabilă de ≤ 300.000 de decese anual, ocupând primul loc între cauzele cardiovasculare de deces.

O incidență mai mare a TEP acute se observă la bărbați comparativ cu femeile. Rata mortalității atribuite TEP rămâne dificil de estimat cu precizie, deoarece mulți pacienți cu moarte subită cardiacă se consideră că au suferit un eveniment tromboembolic, precum TEP [3].

În ultimii cinci ani, studiile au demonstrat că pandemia COVID-19 a contribuit la creșterea numărului de cazuri de fenomene trombotice, din cauza inflamației vasculare, trombozei microvasculare și miocarditei asociate infecției cu SARS-CoV-2, dar și din cauza limitării accesului rapid la serviciile medicale în acest context.

Pe parcursul ultimelor două decenii, importanța TEV pentru sănătatea publică a fost evidențiată prin apeluri repetate la acțiune pentru prevenirea trombozei venoase profunde și a TEP.

În ciuda acestor eforturi, nivelul de conștientizare al populației generale privind TEV rămâne scăzut, iar impactul său asupra sănătății publice este în continuare subapreciat atât de către publicul larg, cât și de către comunitatea științifică [4].

Discuții.

Mecanismele fiziopatologice ale TEP

TEP afectează atât circulația, cât și schimbul de gaze la nivel pulmonar, aceste disfuncții contribuind ulterior la dezvoltarea insuficienței ventriculului drept (VD), considerată principala cauză de deces în TEP sever. Eliberarea tromboxanului A₂ și a serotoninei este

responsabilă de vasoconstricția care determină creșterea rezistenței vasculare pulmonare (RVP). Ulterior, dilatarea VD, asociată cu afectarea contractilității, duce la modificarea legii Frank-Starling. Timpul de contracție al VD se prelungește, producându-se schimbări neurohormonale cu efecte cronotrope și inotrope stimulative asupra inimii.

Vasoconstricția sistemică, împreună cu toate aceste mecanisme compensatorii, contribuie la creșterea presiunii în artera pulmonară. Creșterea presiunii și volumului în VD3 determină deplasarea septului interventricular spre cavitatea ventriculului stâng. Se alterează astfel umplerea ventriculară stângă, ceea ce conduce la scăderea debitului cardiac, hipotensiune sistemică și instabilitate hemodinamică. În continuare, desaturarea sângelui venos se asociază cu apariția insuficienței respiratorii [5–7].

P-selectina și funcțiile ei

În mecanismele fiziopatologice ale trombogenezei sunt implicate numeroase celule și molecule, iar printre acestea își găsește rolul și P-selectina, o glicoproteină transmembranară, parte a familiei moleculelor de adeziune celulară [8].

Au fost identificate trei gene care codifică glicoproteinele din familia selectinelor, toate localizate pe cromozomul 1. P-selectina este stocată în corpii Weibel-Palade din celulele endoteliale și în granulele alfa ale trombocitelor, fiind translocată rapid la suprafața acestor celule în momentul activării [9].

Deși este o componentă esențială a sistemului imunitar înăscut, interacțiunea dintre P-selectină și ligandul său specific, ligandul glicoproteic 1 al P-selectinei (PSGL-1), poate media evenimente maladaptive, jucând un rol central în fiziopatologia TEV, a bolilor cardiovasculare, a accidentului vascular cerebral, a sindromului metabolic, a anemiei falciforme și a altor afecțiuni.

Una dintre funcțiile principale ale P-selectinei este recrutarea leucocitelor. În urma acțiunii unor stimuli inflamatori (histamină, trombină, lipopolizaharide bacteriene), P-selectina este translocată la suprafața celulelor unde interacționează cu ligandul PSGL-1 prezent pe suprafața leucocitelor. Această interacțiune inițiază procesul de rulare („rolling”), prin care leucocitele încetinesc și aderă intermitent la endoteliu. Pe măsură ce leucocitele rulează, sunt activate de chemokine și alte molecule de semnalizare, ceea ce duce la activarea integrinelor. Integrinele, la rândul lor, determină adeziunea fermă a leucocitelor la endoteliu, pregătindu-le pentru procesul de extravazare. După fixare, leucocitele traversează peretele vascular prin diapedeză și migrează către locul inflamației, ghidate de chemokine [10].

Pe lângă recrutarea leucocitelor, P-selectina influențează interacțiunile dintre trombocite, leucocite și endoteliu, având un rol important în amplificarea răspunsului inflamator.

Formarea agregatelor leucocite–trombocite recrutează și mai multe celule inflamatorii la locul inflamației, promovează activarea neutrofililor și eliberarea speciilor reactive de oxigen și a enzimelor proteolitice, amplificând distrugerea țesuturilor. De asemenea, P-selectina contribuie la formarea trombilor, având un rol major în afecțiuni inflamatorii asociate cu stări de hipercoagulabilitate. Această moleculă crește permeabilitatea endoteliului, facilitând extravazarea plasmei și a proteinelor inflamatorii în țesuturi, proces asociat cu depunerea de fibrină și activarea complementului, ceea ce întreține inflamația [11]. În plus, P-selectina stimulează expresia altor molecule de adeziune, precum ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) și VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), menținând astfel inflamația pe termen lung și favorizând progresia bolilor inflamatorii cronice.

Astfel, P-selectina nu este doar un marker al inflamației acute, ci și un factor cheie în menținerea inflamației cronice. Prin recrutarea persistentă a leucocitelor, amplificarea răspunsului inflamator și promovarea fibrogenezei, P-selectina joacă un rol central în progresia bolilor inflamatorii cronice și autoimune [12].

Trombogeneza este un alt proces în care P-selectina este implicată. Inducerea expresiei factorului tisular (TF) la nivelul monocitelor declanșează activarea căii extrinseci a cascadei coagulării, conducând ulterior la formarea trombilor. P-selectina facilitează, de asemenea, adeziunea trombocitelor la endoteliul disfuncțional, crescând riscul formării trombilor în zonele de injurie vasculară. În inflamația cronică, cum ar fi ateroscleroza, P-selectina contribuie la progresia plăcilor instabile, favorizând apariția trombozei acute. Un studiu recent a arătat că P-selectina induce expunerea la fosfatidilserină și crește activarea trombinei, ceea ce duce la conversia fibrinogenului în fibrină și stabilizarea trombului. Această proprietate poate reprezenta un mecanism protrombotic suplimentar [13].

O particularitate importantă a P-selectinei este capacitatea sa de a fi reciclată. După ce își îndeplinește funcția la locul inflamației, P-selectina este internalizată înapoi în citoplasmă, unde poate fi reutilizată sau stocată în granulele celulelor endoteliale și ale trombocitelor, pregătită pentru o viitoare activare inflamatorie.

Inflamația și trombogeneza sunt procese interdependente, care evoluează frecvent simultan sau succesiv, iar P-selectina joacă un rol central în această interacțiune, având implicații atât în patologiile acute, cât și în cele cronice.

P-selectina ca biomarker al trombozei și TEP

Fiziopatologia emboliei pulmonare este un proces complex, în care dereglarea sistemului de coagulare și activarea inflamatorie joacă roluri esențiale. P-selectina, având o funcție centrală în aceste procese, favorizează formarea cheagurilor prin multiple mecanisme interconectate, contribuind atât la recrutarea celulelor inflamatorii, cât și la activarea trombocitelor și a coagulării.

Monocitele și microparticulele derivate din trombocite, odată activate de P-selectină, exprimă factorul tisular (TF), o proteină-cheie în inițierea cascadei coagulării. Factorul tisular activează factorul VII, care, la rândul său, duce la formarea trombinei, esențială pentru conversia fibrinogenului în fibrină și stabilizarea trombului.

Există numeroși factori de risc care contribuie la dezvoltarea unui eveniment trombotic pulmonar. Printre cei mai frecvenți se numără tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare, imobilizarea prelungită, intervențiile chirurgicale, traumatismele, tumorile maligne, trombofiliile, infecțiile severe, obezitatea și utilizarea contraceptivelor orale. Pe baza acestor factori de risc, numeroase studii au investigat implicarea P-selectinei în dezvoltarea trombozelor și a TEP.

Conform datelor unui studiu prospectiv, nivelurile ridicate de P-selectină asociate trombozei venoase profunde au fost propuse ca biomarker cu o performanță de diagnostic superioară D-dimerilor, având rezultate favorabile atunci când sunt combinate cu scorul Wells. Când se asociază unui scor Wells ≥ 2 , o valoare a P-selectinei >90 ng/ml a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 100% pentru diagnosticul trombozei venoase profunde [17].

La pacienții cu episoade repetate de TEV, s-au depistat niveluri semnificativ mai mari de P-selectină comparativ cu pacienții fără recurențe de trombotism venos. Nivelul de P-selectină a fost semnificativ crescut atât la pacienții cu TVP necomplicată, cât și la cei cu TVP complicată de TEP, unele studii sugerând o specificitate mai mare de 97% pentru P-selectină în diagnosticul TEP.

O altă cercetare a demonstrat că nivelurile crescute de P-selectină plasmatică au fost asociate cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă la femei, dar nu și la bărbați, sugerând un impact diferențiat al sexului asupra relației dintre P-selectină și riscul de tromboză venoasă profundă [18].

Pe de altă parte, datele unui studiu recent, care a evaluat P-selectina solubilă ca biomarker predictiv în embolia pulmonară acută simptomatică, susțin că P-selectina nu a fost utilă în prezicerea mortalității pe termen scurt. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul sP-selectinei în TEV, în special pentru prognosticul TEP [19].

De asemenea, P-selectina a fost studiată extensiv în oncologie și identificată drept biomarker al trombozei asociate cancerului. Tumorile maligne cu corelație semnificativă cu P-selectina includ cancerul pulmonar, cancerul de sân, al tractului gastrointestinal, cancerul de pancreas, rinichi, prostată, creier și procesele maligne hematologice.

Mai mult, s-a demonstrat că P-selectina facilitează procesul de metastazare prin aderarea celulelor tumorale la trombocitele activate și la endoteliul vascular [20]. Prin forma sa dimerică, P-selectina se leagă de receptorii CD44 și CD24 de pe suprafața celulelor tumorale, contribuind astfel la dezvoltarea trombozei asociate cancerului [21].

Valoarea prag a P-selectinei pentru pacienții oncologici a fost identificată ca fiind diferită față de cea raportată în populația generală. Utilizarea P-selectinei s-a dovedit a fi un instrument util în predicția evenimentelor tromboembolice la pacienții cu cancer și TEP acut [22].

Un alt grup de afecțiuni cu risc crescut de tromboză venoasă și TEP sunt trombofiliile. Studiile asupra haplotipurilor selectinelor și riscului de tromboză venoasă, în corelație cu mutația factorului V Leiden (cea mai frecventă trombofilie ereditară), au arătat că mutația factorului V Leiden este principalul factor de risc, mai degrabă decât haplotipurile selectinice [23].

Pe de altă parte, alte cercetări susțin că trombofiliile ereditare, precum deficitul de antitrombină III, deficitul proteinei S și C, precum și mutația factorului V Leiden, sunt asociate cu niveluri crescute de P-selectină și, implicit, cu un risc crescut de tromboză venoasă și arterială.

De asemenea, polimorfismul ligandului P-selectinei (PSGL-1) poate constitui un factor important de risc trombotic la pacienții cu sindrom antifosfolipidic. Se pare că riscul depinde mai mult de combinația alelelor moștenite decât de prezența unei alele specifice [24].

P-selectina și infecția COVID-19

Pacienții cu infecția COVID-19 prezintă un risc crescut de tromboză microvasculară și macrovasculară. Conform studiilor recente, P-selectina este considerată un marker precoce al tromboembolismului asociat infecției cu virusul SARS-CoV-2. Nivelul de P-selectină determinat în

ziua 0 a bolii a arătat cea mai puternică asociere cu diagnosticul de tromboembolism venos, independent de severitatea bolii sau de prezența altor factori de risc.

Combinarea măsurătorilor P-selectinei cu D-dimerii a oferit o precizie diagnostică superioară comparativ cu utilizarea exclusivă a D-dimerilor [25].

P-selectina în boala celulelor falciforme

Boala celulelor falciforme se manifestă prin episoade vaso-ocluzive însoțite de crize dureroase, cauzate de mecanismele trombotice.

Un studiu efectuat pe un grup de pacienți cu această patologie a demonstrat prezența unor niveluri crescute de P-selectină eliberată în principal de celulele plachetare, negând implicarea majoră a disfuncției endoteliale sau a unui proces inflamator sistemic [26].

P-selectina și diabetul zaharat tip 2

Un alt studiu științific arată că persoanele obeze cu diabet zaharat de tip 2 prezintă niveluri crescute de P-selectină în plasmă, ceea ce contribuie la un risc mai mare de tromboză în această populație [27].

P-selectina și instabilitatea trombilor

Pe lângă rolul său clasic în trombogeneză, cercetările au demonstrat că P-selectina are un rol important și în instabilitatea trombilor.

În condiții precum inflamația cronică sau activarea excesivă a plachetelor, P-selectina poate favoriza formarea unor trombi mai mari și mai instabili, ceea ce crește riscul de evenimente tromboembolice acute, inclusiv TEP.

Interpretarea valorilor P-selectinei

Studiile au arătat că o creștere substanțială a nivelurilor de P-selectină în plasmă este evidentă în doar câteva ore de la dezvoltarea inițială a trombului.

Deși P-selectina nu este încă utilizată în practica de rutină și nu a fost complet validată pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar, numeroase cercetări au demonstrat că aceasta poate reprezenta un biomarker util pentru identificarea pacienților cu risc crescut de tromboză. Literatura de specialitate indică faptul că nivelurile normale de P-selectină solubilă în plasmă variază, de obicei, între 30 și 100 ng/ml. Vârsta și sexul pot influența aceste niveluri: odată cu înaintarea în vârstă, sunt observate valori mai ridicate ale glicoproteinei. Pentru bărbați, nivelurile plasmatice obișnuite de P-selectină sunt între 30–70 ng/ml, iar pentru femei între 40–80 ng/ml. Estrogenul crește activarea trombocitelor și determină o expresie mai mare a P-selectinei la femei. De asemenea, nivelurile P-selectinei pot fluctua în funcție de fazele ciclului menstrual, sarcină sau terapia de substituție hormonală. Valorile P-selectinei pot varia și în funcție

de trimestrul sarcinii: în primul trimestru nivelurile pot atinge 40–100 ng/ml, iar în trimestrele doi și trei pot ajunge între 50–150 ng/ml sau chiar mai mult. Nivelurile scăzute ale P-selectinei sunt rare, dar pot apărea în anumite afecțiuni trombocitare sau în urma administrării terapiilor care vizează reducerea expresiei acestei molecule.

De asemenea, anumite medicamente, precum antiinflamatoarele nesteroidiene, corticosteroizii, antiagregantele plachetare (clopidogrelul), inhibitorii factorului de necroză tumorală (infliximab, etanercept), inhibitorii de interleukine (anakinra, tocilizumab) și statinele, pot scădea nivelurile de P-selectină. Factori dietetici influențează, de asemenea, valorile P-selectinei: alimentele procesate și carnea roșie cresc nivelurile, în timp ce consumul de omega-3, ceai verde, ghimbir și scorțișoară s-a asociat cu o reducere a acestora. Există și situații patologice în care răspunsul P-selectinei este diminuat: boala renală cronică, ateroscleroza avansată sau insuficiența cardiacă severă. Anumite mutații genetice sau defecte moștenite pot afecta sinteza sau activitatea P-selectinei, ducând la expresie redusă sau absentă. De exemplu, mutațiile genei care codifică P-selectina sau deficiențele de funcție ale cascadei de aderență pot limita creșterea normală a acestei glicoproteine în context patologic. În sepsis sau coagulare intravasculară diseminată (CID), celulele endoteliale pot fi incapabile să exprime adecvat P-selectina, în ciuda inflamației sistemice.

De asemenea, în anumite forme de trombocitopatii, capacitatea trombocitelor de a elibera P-selectină poate fi sever afectată, rezultând niveluri scăzute ale acesteia [28].

Terapia țintită a P-selectinei în prevenirea complicațiilor trombotice

Substanțele care acționează asupra P-selectinei și blochează interacțiunea P-selectină/PSGL-1 reprezintă o direcție promițătoare în prevenirea trombozei, chiar dacă cercetările în acest domeniu au început la începutul anilor 1990.

Anticorpii monoclonali inhibitori ai P-selectinei, precum crizanlizumab și inclacumab, au fost evaluați în diverse contexte clinice, demonstrând o reducere semnificativă a riscului de tromboză.

Studiile clinice au evidențiat și un beneficiu important în reducerea evenimentelor de TEP, fără creșterea riscului de sângerare.

Comparativ cu enoxaparina, inhibitorii P-selectinei au arătat un succes similar în tratamentul trombozei venoase profunde, fără a provoca complicații hemoragice și fără a afecta timpul de coagulare [29].

Crizanlizumabul este cel mai studiat agent cu acțiune inhibitorie asupra P-selectinei. A fost aprobat de către Food and Drug Administration (FDA) în 2019 pentru prevenirea crizelor vaso-ocluzive la pacienții cu anemie falciformă. De asemenea, este evaluat pentru tratamentul trombozelor asociate infecției COVID-19 și se află în cercetare pentru utilizarea la pacienții cu glioblastom sau metastaze cerebrale induse de melanom.

Pe lângă acești agenți, alte substanțe capabile să reducă expresia P-selectinei includ antagoniștii serotoninei și antihistaminicele.

Studii în desfășurare investighează eficacitatea imunoglobulinei recombinante PSGL-1 (YPSL) și a anticorpului anti-PSGL-1 (SelK2).

De asemenea, sunt în studiu aptamerii – oligonucleotide sintetice cu afinitate ridicată pentru P-selectină – antagoniștii glicomimetici ai P-selectinei, heparinoizii anti-P-selectină, glicolipidele și glicopeptidele sintetice, precum și inhibitorii cu moleculă mică ai acestei glicoproteine [30].

Concluzii.

P-selectina joacă un rol esențial în procesele trombotice și inflamatorii implicate în tromboembolismul pulmonar, având un impact semnificativ asupra dezvoltării și severității acestei afecțiuni.

Deși cercetările sunt încă în curs de desfășurare, terapiile care vizează blocarea P-selectinei se dovedesc promițătoare și ar putea reprezenta o abordare inovatoare atât în prevenirea, cât și în tratamentul tromboembolismului pulmonar. În plus, utilizarea P-selectinei ca biomarker permite identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de tromboză și monitorizarea eficienței tratamentului administrat.

Noile strategii terapeutice, bazate pe inhibarea P-selectinei, au potențialul de a reduce semnificativ incidența și severitatea evenimentelor trombotice, contribuind astfel la îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților afectați.

Integrarea terapiilor țintite și a biomarkerilor precum P-selectina în practica clinică ar putea marca un progres major în managementul pacienților cu risc trombotic crescut, în special în contextul complicațiilor severe, cum este tromboembolismul pulmonar.

Studiile viitoare ar trebui să continue să exploreze potențialul P-selectinei atât ca țintă terapeutică, cât și ca biomarker predictiv, cu scopul de a dezvolta strategii personalizate de prevenire și tratament al complicațiilor trombotice severe.

Afilier.

Proiect de cercetare și inovare „Evaluarea parametrilor genetici și a P-selectinei drept potențiali biomarkeri de prognostic în tromboembolismul venos”, cu cifrul 24.80015.8007.01VI

Bibliografie.

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(1):69–72.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711–1717.
- Wendelboe AM. Global health burden of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44:1007–1011.
- Kumar DR, Hanlin A, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3–4):168–172.
- Shah IK, Patel B, Desai M, Johnson C, Vora R, Lee J, et al. Pathophysiology and management of pulmonary embolism. *Int J Angiol*. 2022;31(3):143–149.
- Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92–98.
- Escopy S, Chaikof EL. Targeting the P-selectin/PSGL-1 pathway: discovery of disease-modifying therapeutics for disorders of thromboinflammation. *Blood Vessels Thromb Haemost*. 2024;1(3):100015.
- Ludwig RJ, Berghoff AS, Gerdes S, Scholz J, Tandler N, Utikal J, et al. P-selectin – a common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation, and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(8):1043–1053.
- McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331–339.
- Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*. 1993;92(2):559–570.
- Ramos CL, Huo Y, Jung U, Ghosh S, Manka DR, Sarembock IJ, et al. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res*. 1999;84(11):1237–1244. doi:10.1161/01.res.84.11.1237.
- Nabi F, Spiro TP, Johnson CJ, Van Wagoner DR, Ahmad M. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1065–1070.
- Kutlar A, Kutlar F, Embury SH. Cellular adhesion and the endothelium. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(2):323–339. doi:10.1016/j.hoc.2013.11.008.
- Mezouar S, Frère C, Darbousset R, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, et al. Role of P-Selectin in Cancer-Associated Thrombosis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7942.
- Karki NR. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. *J Pain Res*. 2021;14:849–856.
- Purdy M, Al-Tamimi M, Lip GYH, Watson SP, Pasi KJ. P- and E-selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *J Thromb Haemost*. 2022;20:1056–1066.
- Swamy S, Sundararajan V, Karunakaran D, Jayaraman B. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2023;21(9):2451–2460.
- Mario-Oblitas C, Ramos Y, Marín-Restrepo LM, Espinoza J, Alfaro RA, Sanchez JL, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur J Haematol*. 2024;113(2):141–148.
- Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: The fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*. 2010;115:3427–3436.
- Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond. *Thromb Res*. 2022;213(Suppl 1):S22–S28.
- Fernandes LFB, Tricarico PM, Cesselli D, Castiglia G, Bulfoni M, Tell G, et al. Role of P-selectin in thromboembolic events in patients with cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;8(1):188–196.
- de Williage SU, Schmidt R, Grammer TB, Kleber ME, Delgado G, März W. Selectin haplotypes and the risk of venous thrombosis: influence of linkage disequilibrium with the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost*. 2008;6:478–485.
- Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Sari I, Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Goker H. P-selectin glycoprotein ligand-1 VNTR polymorphisms and risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1378–1380.
- Mehta A, Lee SJ, Finkelstein D, Greenberg JA, Halene S, Kentsis A, et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19. *J Emerg Med*. 2021. doi:10.1101/2021.07.10.21260293.
- Voskaridou E, Christoulas D, Zervas K, Katodritou E, Terpos E. Soluble P-Selectin Levels in Patients with Sickle Cell Disease Reflect Platelets' Activation Rather Than Endothelial Dysfunction. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4829.
- Schneider DJ, Sobel BE, Dai X, McMahon TJ, Lefer AM. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):944–949.

28. Gerlach H. *The influence of sex hormones on thrombosis and platelet activation: implications for female cardiovascular health.* Thromb Res. 2016;139:19–25.
29. Ramacciotti E, Hawley AE, Farris DM, Ballard NE, Wroblewski SK, Myers DD, et al. *P-selectin/PSGL-1 inhibitors versus enoxaparin in the resolution of venous thrombosis: A meta-analysis.* Thromb Res. 2010;125(4):e138–e142.
30. Escopy S, Chaikof EL. *Targeting the P-selectin/PSGL-1 pathway: discovery of disease-modifying therapeutics for disorders of thromboinflammation.* Blood Vessels Thromb Haemost. 2024;1(3):100015.

CZU: [616.12-008.46+616.24-008.47]-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.18>

TESTUL DE EFORT CARDIOPULMONAR ÎN ERA MEDICINEI PERSONALIZATE

^{1,4}**Victoria CARAUȘ**, cardiolog, cercet. șt.,^{1,2,4}**Galina SORICI**, cardiolog, cercet.șt., student doctorand USMF N. Testemițanu,^{1,4}**Irina CÎVÎRJIC**, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF N. Testemițanu,^{1,3,4}**Nadejda DIACONU**, dr. în șt. med., cercet. șt. coord.,^{1,4}**Aurel GROSU**, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

bd. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, Republica Moldova

²Clinica privată Terramed, str. Cuza-Vodă 44A, Chișinău, Republica Moldova³Clinica privată Excellence, str. Grenoble 23, Chișinău, Republica Moldova⁴Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologiee-mail: vica.caraus1997@gmail.com

Rezumat.

Acest reviu își propune să valorifice utilitatea și aplicabilitatea testului de efort cardiopulmonar (CPET), oferind o referință științifică destinată informării cardiologilor cu privire la considerentele practice în efectuarea acestuia. CPET este o metodă obiectivă, neinvazivă și cuprinzătoare de evaluare a capacității de efort și a toleranței, facilitând identificarea mecanismelor fiziopatologice și etiologice ale dispneei și ale limitărilor funcționale de cauză cardiovasculară, pulmonară sau idiopatică.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză sistematică a aproximativ 50 de surse științifice (articole originale, ghiduri de practică, recenzii), identificate prin interogarea bazei de date PubMed, utilizând cuvintele-cheie „test de efort cardiopulmonar”. Au fost selectate și analizate acele lucrări care abordau aspecte metodologice, clinice și prognostice ale CPET, cu accent pe aplicabilitatea acestuia în practică.

Rezultate. CPET furnizează informații obiective privind capacitatea aerobă, cauzele dispneei și prognosticul în diverse patologii cardiopulmonare. Este aplicabil atât la pacienți cu afecțiuni cardiace și pulmonare, cât și la persoane sănătoase, inclusiv sportivi. Parametrii evaluați includ consumul maxim de oxigen (VO₂max), ventilația minimă, schimbul de gaze, rezerva ventilatorie și răspunsul cardiovascular în repaus, în timpul efortului și în faza de recuperare. Alegerea parametrilor interpretați depinde de indicația clinică specifică.

Concluzii. CPET oferă o evaluare globală și integrativă a răspunsurilor fiziologice la efort ale sistemelor pulmonar, cardiovascular, hematologic, neuropsihologic și muscular. Această metodă sprijină luarea deciziilor clinice printr-o abordare personalizată, fiind utilă atât în medicina preventivă, cât și în reabilitarea medicală.

Cuvinte-cheie: test de efort cardiopulmonar, dispnee, boală cardiopulmonară, evaluare funcțională, VO₂max.

Резюме. Роль кардиопульмонального теста с нагрузкой в персонализированной медицине.

Данный обзор направлен на то, чтобы подчеркнуть полезность и применимость кардиопульмонального нагрузочного теста (CPET), предоставляя научную справку, предназначенную для информирования кардиологов о практических аспектах его проведения. CPET представляет собой объективный, неинвазивный и всесторонний метод оценки физической работоспособности и толерантности к нагрузке, способствующий выявлению патофизиологических и этиологических механизмов одышки и функциональных ограничений, обусловленных сердечно-сосудистыми, легочными или идиопатическими причинами.

Материалы и методы. Была проведена систематическая оценка около 50 научных источников (оригинальные статьи, клинические рекомендации, обзоры), найденных в базе данных PubMed по ключевым словам «кардиопульмональный нагрузочный тест». Были отобраны и проанализированы работы, рассматривающие методологические, клинические и прогностические аспекты CPET, с акцентом на его практическое применение.

Результаты. CPET предоставляет объективную информацию о аэробной способности, причинах одышки и прогнозе при различных кардиопульмональных патологиях. Метод применим как у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями, так и у здоровых людей, включая спортсменов. Оцениваемые параметры включают максимальное потребление кислорода (VO₂max), минутную вентиляцию, газообмен, вентиляционный резерв и сердечно-сосудистый ответ в покое, при нагрузке и во время восстановления. Выбор интерпретируемых параметров зависит от конкретного клинического показания.

Выводы. CPET обеспечивает глобальную и интегративную оценку физиологических ответов на физическую нагрузку со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, гематологической, нейropsychологической и мышечной

систем. Этот метод способствует клиническому принятию решений в рамках персонализированного подхода и полезен как в профилактической медицине, так и в медицинской реабилитации.

Ключевые слова: кардиопульмональный нагрузочный тест, одышка, кардиопульмональное заболевание, функциональная оценка, VO₂max.

Abstract. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Personalized Medicine.

This review aims to highlight the utility and applicability of cardiopulmonary exercise testing (CPET), providing a scientific reference intended to inform cardiologists about the practical considerations in its implementation. CPET is an objective, non-invasive, and comprehensive method for assessing exercise capacity and tolerance, facilitating the identification of pathophysiological and etiological mechanisms of dyspnea and functional limitations of cardiovascular, pulmonary, or idiopathic origin.

Materials and Methods. A systematic analysis of approximately 50 scientific sources (original articles, practice guidelines, reviews) was performed by querying the PubMed database using the keyword “cardiopulmonary exercise testing.” Selected and analyzed were those papers addressing the methodological, clinical, and prognostic aspects of CPET, with a focus on its applicability in clinical practice.

Results. CPET provides objective data regarding aerobic capacity, causes of dyspnea, and prognosis in various cardiopulmonary diseases. It is applicable to patients with cardiac and pulmonary conditions as well as to healthy individuals, including athletes. Evaluated parameters include maximal oxygen uptake (VO₂max), minute ventilation, gas exchange, ventilatory reserve, and cardiovascular response at rest, during exercise, and in the recovery phase. The choice of parameters for interpretation depends on the specific clinical indication.

Conclusions. CPET offers a global and integrative assessment of the physiological responses to exercise from the pulmonary, cardiovascular, hematologic, neuropsychological, and muscular systems. This method supports clinical decision-making through a personalized approach, being valuable both in preventive medicine and medical rehabilitation.

Keywords: cardiopulmonary exercise testing, dyspnea, cardiopulmonary disease, functional assessment, VO₂max.

Introducere.

Testul de efort cardiopulmonar (CPET) reprezintă un instrument clinic esențial pentru evaluarea capacității de efort și a prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă, post-tromboembolie pulmonară, dispnee de etiologie neprecizată, afecțiuni pulmonare și alte patologii. CPET oferă date integrate, reflectând implicarea simultană a sistemelor pulmonar, cardiovascular și muscular scheletic în răspunsul la efort fizic – informații care nu pot fi obținute prin evaluarea izolată a fiecărui sistem [2, 12, 40].

La nivel mondial, CPET este utilizat pe scară largă pentru investigarea intoleranței la efort de etiologie necunoscută și pentru determinarea obiectivă a capacității funcționale și a gradului de dizabilitate. Utilitatea sa clinică a crescut în contextul conștientizării faptului că testele funcționale cardiace și pulmonare efectuate în repaus nu oferă întotdeauna informații relevante despre performanța fizică și funcționalitatea globală a pacientului. În schimb, starea generală de sănătate corelează mai bine cu toleranța la efort decât cu măsurătorile obținute în repaus [1, 34, 35].

CPET trebuie luat în considerare atunci când datele clinice de bază – cum ar fi anamneza, examinarea fizică, radiografia toracică, probele funcționale respiratorii și electrocardiograma de repaus – nu permit clarificarea cauzei și etiologiei simptomelor pacientului [1, 14].

Deși este recomandat de multiple societăți științifice pentru diverse indicații, CPET rămâne subutilizat, din cauza unor factori precum complexitatea tehnică, deficitul de personal instruit în interpretarea testului, lipsa de conștientizare a utilității sale în rândul practicienilor, disponibilitatea limitată și costurile asociate [21, 39].

Materiale și metode.

A fost realizată o revizuire sistematică a literaturii de specialitate, cu scopul de a identifica studii clinice randomizate, metaanalize, ghiduri, ș.a. Studiul a fost posibil prin utilizarea bazei de date a bibliotecii PubMed.

După introducerea cuvintelor-cheie „test de efort cardiopulmonar” în bara de căutare a bibliotecii, au fost identificate 138.158 de rezultate, dintre care 51.035 reprezentau articole cu text integral și acces liber. Din această multitudine de articole, au fost selectate aproximativ 50 de surse, care au fost analizate și revizuite. Conținutul acestora a fost studiat în detaliu, iar cele mai relevante elemente au fost extrase în vederea sintetizării datelor științifice identificate.

Aspecte tehnice, metodologice și de siguranță în realizarea testului de efort cardiopulmonar

CPET reprezintă o metodă complexă și standardizată de evaluare integrativă a funcției cardiace, pulmonare și musculare în condiții de stres fiziologic. Utilitatea sa clinică este larg recunoscută

în diagnostic, prognostic și monitorizarea răspunsului la tratament în diverse afecțiuni cardiovasculare și respiratorii. Pentru ca acest test să își atingă potențialul maxim, este esențial ca desfășurarea lui să respecte o serie de principii tehnice, metodologice și de siguranță.

CPET, în special atunci când implică analiza schimbului de gaze prin metoda respirație-cu-respirație, necesită o atenție meticuloasă la procedurile de calibrare pentru a asigura măsurători precise și reproductibile. Se recomandă calibrarea zilnică a sistemului CPET, cu înregistrarea rezultatelor într-un jurnal de calibrare, pentru monitorizarea performanței pe termen lung. De asemenea, se recomandă calibrarea fiziologică zilnică, în cadrul căreia un membru sănătos al echipei de laborator efectuează un test standardizat la rate de lucru predefinite. Valorile obținute pentru ventilația minută (VE), consumul de oxigen (VO_2) și volumul de CO_2 eliminat (VCO_2) sunt comparate cu o bază de date de referință; valorile care depășesc intervalul de încredere de 95% declanșează o reevaluare amănunțită a întregului sistem. În cazul în care valorile se încadrează în limitele de toleranță, pot fi adăugate în baza de date pentru controlul calității [1, 3, 32].

Calibrarea sistemului CPET presupune verificarea volumului de gaze la începutul fiecărei sesiuni și a concentrației acestora înainte de fiecare test. Ulterior, se efectuează spirometria și/sau testul de ventilație maximă voluntară (MVV), esențiale pentru determinarea rezervelor respiratorii (BR) și identificarea potențialelor limitări ventilatorii în repaus

și la efort. În plus, pe lângă monitorizarea schimbului de gaze, se monitorizează electrocardiograma (ECG), tensiunea arterială (TA) și saturația periferică cu oxigen (SpO_2) [1, 3, 5, 26].

Înainte efectuării testului, specialistul trebuie să explice detaliat pacientului procedura, să clarifice eventualele nelămuriri și să obțină consimțământul informat. Este important să se stabilească semnalele utilizate pe parcursul testului și să se accentueze importanța efortului maxim.

Ergometrele sunt echipamente mecanice sau electrice care permit dozarea precisă a lucrului mecanic depus. Cele mai frecvent utilizate sunt cicloergometru și banda de alergare (treadmill), deoarece simulează activități fizice comune. În cazul riscului crescut de cădere, se preferă cicloergometru. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) se utilizează protocoale standardizate pentru ambele tipuri de ergometre. Rata de creștere a sarcinii de lucru este relativ arbitrară, dar pentru cicloergometru s-a sugerat o durată optimă a testului între 8 și 17 minute. Sarcina de lucru este exprimată în wați (W) sau kilopond-metri/minut (kpm/min; 1 W $\approx$ 6 kpm/min). Pentru pacienții cu ICC, se începe de regulă cu 20–25 W, crescând progresiv cu 15–25 W la fiecare 2 minute, până la atingerea efortului maxim. O alternativă este protocolul de rampă controlat electronic (ex. 10 W/min) [1, 2].

Pentru testarea pe bandă de alergare, protocolul Naughton modificat este recomandat în ICC. Acesta crește sarcina de lucru cu aproximativ 1 MET (3,5 ml $\text{O}_2/\text{kg}/\text{min}$) la fiecare etapă de 2 minute [2, 31].

Tabel 1

Caracteristici comparative ale echipamentelor utilizate în CPET

Trăsătură	Cicloergometru	Treadmill
Acomodarea pacientului cu tipul de exercițiu	↓	↑
VO_2 prezis ¹	↓	↑
Cuantificarea lucrului extern	Da	Cu careva algoritmi
Calitatea monitorizării ECG ²	Bună	Cu artefacte
Măsurarea TA ³	Mai ușoară	Mai grea
Ușurința de a lua gaze din sângele arterial	Mai ușoară	Mai grea
Gradul de solicitare a musculaturii membrelor inferioare	Dependentă	Mai puțin dependentă
Pacienți cu pacemaker, ECS ⁴ sau CRT ⁵	Mai puțin recomandabil	Mai recomandabil
Siguranță	↑	↓ (risc de cădere)
Dimensiunile echipamentului	↓	↑
Mobilitatea echipamentului	↑	↓
Costuri	↓	↑

Notă: ¹ VO_2 prezis - volumul de oxigen prezis; ² ECG- electrocardiograma; ³TA- tensiune arterială;

⁴ECS - cardiostimulator; ⁵CRT- terapie de resincronizare cardiacă.

Treadmill-ul implică o masă musculară mai mare și un efort sporit împotriva gravitației, rezultând într-un VO_2 maxim cu 5–10% mai mare comparativ cu cicloergometrul. Totuși, sprijinirea de balustradele benzii scade costul metabolic al exercițiului și trebuie evitată. În schimb, cicloergometrul oferă o mai bună cuantificare a costului metabolic, generează mai puține artefacte și este mai economic și compact, *tabelul 1* [1, 8, 30].

Există multiple protocoale CPET, iar alegerea lor depinde de scopul testului și de capacitatea funcțională a pacientului. Protocoalele pot fi clasificate în:

- Progresive (incrementale): fie continue (în rampă sau pe etape), fie intermitente;
 - Cu sarcină constantă: utile în contexte specifice.
- Majoritatea centrelor utilizează protocoale incrementale continue, în rampă sau etape. Testele în rampă permit o creștere liniară și graduală a VO_2 , optimizând determinarea VO_{2max} și a pragurilor ventilatorii (VT), îmbunătățind astfel reproductibilitatea [31]. Protocoalele cu sarcină constantă sunt folosite pentru diagnosticul bronhospasmului indus de efort, evaluarea hiperpneei de efort, determinarea pragului de lactat sau VO_{2max} [6, 7, 13].

Tabel 2

Principalele indicații pentru CPET

Indicații pentru testul de efort cardiopulmonar [4, 1, 10]
Evaluarea toleranței la efort
• Determinarea incapacității sau capacității funcționale (VO_2 de vârf¹); • Determinarea factorilor limitanți ai efortului și mecanismelor patofiziologice.
Evaluarea intoleranței la efort nediagnosticate
• Examinarea contribuției etiologiei cardiace și pulmonare în patologia coexistentă; • Simptomele disproporționale cu testele pulmonare și cardiace în repaus; • Dispnee neexplicată când testarea cardiopulmonară inițială este nediagnostică.
Evaluarea pacienților cu patologii cardiovasculare
• Evaluarea funcțională și a prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă; • Selecție pentru transplant cardiac; • Prescrierea exercițiului și monitorizarea răspunsului la antrenamentul de efort pentru reabilitarea cardiacă (circumstanțe speciale; d.e. pacemakeri).
Evaluarea pacienților cu patologii respiratorii
• Evaluarea dizabilității funcționale; • Bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO²): stabilirea limitărilor de efort și determinarea altor factori cu potențial contributivi, în special patologia cardiacă ocultă (ischemia); determinarea magnitudinii hipoxemiei și pentru prescrierea $O_2$³; când determinarea obiectivă al intervenției terapeutice este necesară și nu este abordată adecvat de testele funcționale pulmonare standard; • Patologiile pulmonare interstițiale: detectarea precoce a anomaliilor (oculte) de schimb de gaze; evaluarea/monitorizarea generală a schimbului de gaze pulmonare; determinarea magnitudinii hipoxemiei și pentru prescrierea O_2; determinarea potențialilor factori care limitează exercițiul; documentarea răspunsului terapeutic la terapia potențial toxică; • Patologia pulmonară vasculară (necesită o analiză atentă a raportului risc-beneficiu); • Fibroză cistică; • Bronhospasm indus de efort.
Aplicare clinică specifică
• Evaluare preoperativă: operație de rezecție pulmonară; pacienți vârstnici ce vor suporta intervenție chirurgicală abdominală majoră; intervenție chirurgicală de rezecție a volumului pulmonar în emfizem (în prezent în curs de investigare); • Evaluarea exersării și prescrierii reabilitării pulmonare; • Evaluarea incapacității-dizabilității; • Evaluarea pentru transplant de pulmoni, inimă-pulmoni.

Notă: ¹ VO_2 de varf: volumul oxigenului de varf; ²BPOC: bronhopneumopatie cronică obstructivă; ³ O_2 :oxigen;

Indicațiile pentru CPET sunt sumarizate în *tabelul 2* [1, 12].

Testul de efort cardiopulmonar este considerat relativ sigur, cu o rată estimată de mortalitate între 2 și 5 per 100.000 teste. Siguranța pacientului este prioritară și doar personal instruit, familiarizat cu contraindicațiile și criteriile de întrerupere a testului, poate efectua CPET, *tabel 3* [3, 30, 31].

Criterii de întrerupere a testului (conform ghidului ATS/ACCP):

1. Dureri toracice sugestive pentru ischemie;
2. Modificări ischemice semnificative pe ECG;
3. Aritmii ventriculare complexe;
4. Blocuri atrioventriculare de grad II sau III;
5. Scădere bruscă a TA sistolice cu >20 mmHg față de valoarea maximă;
6. Desaturare severă ($\text{SpO}_2 \leq 80\%$) cu semne de hipoxemie severă;
7. Paloare accentuată;
8. Pierderea coordonării;
9. Amețeli sau stare lipotimică;
10. Semne de insuficiență respiratorie;
11. Confuzie mentală.

Analizările moderne măsoară schimbul de gaze respirație-cu-respirație, ceea ce introduce o variabilitate crescută a datelor. Astfel, se recomandă utilizarea unor medii mobile pe 20–30 secunde, care asigură un echilibru optim între acuratețe și variabilitate.

Deși CPET furnizează numeroase variabile, doar unele sunt esențiale în practica clinică. O sinteză a valorilor normale (care pot varia în funcție de surse și populația studiată) este prezentată în *tabelul de mai jos*. Anumiți parametri, precum TA, frecvența cardiacă (FC) și modificările ECG, sunt evaluați și în testele convenționale, în timp ce alții, cum ar fi VO_2 , VCO_2 , VE, RER sau VT, sunt specifici CPET. Parametrii de bază sunt sumarizați în *tabelul 4* [3, 5, 7, 20].

Pentru a facilita interpretarea vizuală și clinică, Wasserman și colaboratorii au propus reprezentarea grafică a celor mai relevante date CPET în formatul „9-panel plot”, utilizat pe scară largă în practica modernă [7, 41].

Tabel 3

Contraindicațiile CPET

Contraindicații absolute	Contraindicații relative
• Infarct miocardic acut (3-5 zile) • Angină instabilă • Aritmii necontrolate simptomatice sau care compromit parametrii hemodinamici • Sincopă, inclusiv și cea indusă de efort • Endocardită activă • Miocardită sau pericardită acută • Stenoză aortală severă simptomatică • Insuficiență cardiacă decompensată • Embolie pulmonară acută sau infarct-pneumonie • Tromboza venoasă profundă • Suspecție la anevrism aortic disecant, anevrism de aortă • Astm bronșic necontrolat, exacerbare a BPOC¹ • Edem pulmonar • Desaturare în repaus, $\text{SpO}_2 \leq 85\%$² • Insuficiență respiratorie • Patologie non-cardiopulmonară acută ce poate afecta performanța exercițiului sau poate fi agravată de efort (infecție, insuficiență renală, tireotxicoză) • Tulburări mentale ce duc la incapacitatea de a coopera	• Stenoza arterei coronariene stângi principale (LM)³ sau al echivalentului acesteea • Stenoză valvulară moderată • Hipertensiune arterială severă netratată sau parametrii hemodinamici compromiși ($\text{TAS} > 200$ mmHg, $\text{TAd} > 120$ mmHg)⁴ • Tahiaritmii sau bradiaritmii simptomatice • Bloc atrioventricular gradul II sau III • Cardiomiopatie hipertrofică • Hipertensiune pulmonară severă • Ultimul trimestru de sarcină sau sarcină complicată • Dereglări electrolitice • Defibrilator cardiac implatat care nu poate fi înlăturat sau resetat din cauza lipsei accesului la dispozitiv • Dizabilități ortopedice ce compromit performanța exercițiului

Notă: ¹BPOC: bronhopneumopatie cronică obstructivă; ²SaO₂: Saturația oxigenului;

³LM: trunchi coronarian (left main); ⁴TA: tensiune arterială

Tabel 4

Parametrii de bază obținuți la CPET

Parametrul	Valori de referință normale/ stratificarea riscului
pVO_2 ¹	Normal: 85–115% din valoarea prezisă Afectare ușoară: 75–84% din valoarea prezisă Afectare moderată: 50–74% din valoarea prezisă Afectare severă: <50% din valoarea prezisă
VO_2 la VT1/ pVO_2 % ² prezis	Normal: 40-80% Afectare: <40%
Puls O_2 ³	Normal: creștere; ≥80% din valoarea prezisă Afectare: platou precoce sau descreștere; <80% din valoarea prezisă
VE/VCO_2 ⁴ pentru evaluarea devierii V/Q ⁵ (doar între VT1 și VT2) ⁶	Normal: <30 Afectare ușoară: 30-35.9 Afectare moderată: 36-45 Afectare severă: ≥45
VE/VCO_2 pentru evaluarea prognos- ticului la pacienții cu IC ⁸ (întregul slot)	Risc nesemnificativ: <30.0 Risc scăzut: 30.0-35.9 Risc moderat: 36-44.9 Risc înalt: ≥45
EOV ⁷	Normal sau afectare ușoară: absent Afectare moderată sau severă: prezent
BR ⁹ la apogeul efortului	>30% din valoarea prezisă Limitare respiratorie <15-20% BR (estimat prin MVV sau FEV1x40) ^{11, 12}
SpO ₂ ¹⁰	Coboară <5%
MHR ¹³ (frecvența maximă a contrac- țiilor cardiace)	Cicloergometru: 220 – vârstă ± 10 bătăi/min Treadmill: - Populație generală: (MHR=208-0.7xvârsta) - Femei: (MHR=206-0.88xvârsta) - Pacienți pe β-blocante sau alte medicamente bradicardice: (164-0.7xvârsta)
Răspunsul FCC ¹⁴	>85% din MHR prezisă (MHR-FCC în repaus)/ (MHR prezisă – FCC în repaus) >80% MHR ≥62% pe β-blocante
Decăderea FCC în prima minută de recuperare	>12 bpm (revenire verticală) >18 bpm (imediată poziție dorsală) >22 bpm (așezat) la 2 minute de recuperare
Creșterea TA ¹⁵	TA _s crește ≥40 mmHg (limita de sus 210 mmHg la bărbați și 190 mmHg la femei) TA _p rămâne aceeași sau ușor coboară
Modificări de repo- larizare ischemice [36]	Subdenivelarea segmentului ST ¹⁶ orizontală sau oblic în jos ≥1 mm, extinzându-se cu 60–80 ms dincolo de punctul J Subdenivelarea segmentului ST oblic-ascendentă ≥1,5 mm, extinzându-se cu 80 ms dincolo de punctul J Elevarea segmentului ST ≥1 mmST/HR ¹⁷ index ≥1,6 V/bpmST/bucăla FCC într-o metodă circulară Elevarea segmentului ST indusă de efort, fie izolată, fie asociată cu subdenivelare segmentului ST într-un teritoriu oglindă non-Q, sugerează stenoză coronariană severă sau un spasm Elevarea segmentului ST în derivațiile undei Q poate reprezenta ischemie reversibilă, diskinezie sau mișcare akinetică a peretelui ventricular stâng la pacienți postinfarct Hemiblocul stâng anterior indus de efort sugerează stenoza fie a LM sau LAD ¹⁹ proximal Hemiblocul stâng posterior indus de efort poate fi un marker al stenozei RCA ²⁰ sau arterei CX ²¹

Notă: ¹pVO₂: consumul de oxigen maxim (peak VO₂); ²VO₂ la VT1/pVO₂% – Consumul de oxigen la primul prag ventilator (VT1) raportat la valoarea maximă (pVO₂) exprimat ca procent; ³Puls O₂ Volumul de oxigen utilizat per bătăie cardiacă; ⁴VE/VCO₂: Raportul dintre ventilația pulmonară (VE) și producția de dioxid de carbon (VCO₂);

⁵V/Q- raportul dintre ventilație și perfuzie; ⁶VT1 și VT2: pragul ventilator 1 și pragul ventilator 2; ⁷EOV: Oscilații ventilatorii periodice (Exercise Oscillatory Ventilation); ⁸IC: insuficiență cardiacă; ⁹BR: Rezerva ventilatorie (Breathing Reserve); ¹⁰SpO₂: Saturația oxigenului în sânge, exprimată ca procent; ¹¹MVV: Ventilația voluntară maximă (Maximum Voluntary Ventilation); ¹²FEV1: Volumul expirator forțat în prima secundă (Forced Expiratory Volume in 1 second);

¹³MHR: Frecvența cardiacă maximă (Maximum Heart Rate); ¹⁴FCC: Frecvența cardiacă curentă; ¹⁵TA: tensiune arterială; ¹⁶ST: Segmentul ST din electrocardiogramă; ¹⁷HR: frecvența cardiacă (heart rate); ¹⁸LM: trunchi coronarian (Left Main Coronary Artery); ¹⁹LAD: Artera descendentă anterioară stângă (Left Anterior Descending); ²⁰RCA: Artera coronariană dreaptă (Right Coronary Artery); ²¹CX: Artera circumflexă (Circumflex Artery).

Evaluarea intoleranței la efort

Testarea funcției pulmonare și cardiace în repaus nu poate prezice în mod fiabil performanța la efort și capacitatea funcțională ($VO_2\text{peak}$) la subiecții cu boală cardiopulmonară [44]. În plus, simptomele din timpul efortului corelează slab cu parametrii cardiopulmonari de repaus. Deși dispneea de efort este un simptom frecvent la pacienții cu boli respiratorii, simptomele care limitează exercițiul includ adesea disconfortul la nivelul membrelor inferioare, durerea retrosternală sau fatigabilitatea, fiind mai frecvente decât dispneea. Relevanța practică a CPET este subliniată de constatarea că măsurile subiective ale calității vieții se corelează mai bine cu toleranța la efort decât cu spirometria sau oxigenarea [45].

Totodată, dovezile sugerează că evaluarea integrativă furnizată de CPET permite o determinare obiectivă a capacității funcționale, cuantificarea factorilor care limitează efortul, identificarea mecanismelor fiziopatologice implicate (de exemplu, contribuția respiratorie vs. cardiacă), detectarea precoce a patologiei oculte, precum boala cardiacă ischemică, precum și evaluarea simptomelor și indicilor de performanță în monitorizarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament [1, 21, 36].

Dispneea de etiologie inexplicabilă [1, 3, 11, 21]

La pacienții cu dispnee inexplicabilă, unde testele funcționale anterioare nu au condus la un diagnostic clar, medicina bazată pe dovezi susține că CPET este util în identificarea posibilelor cauze cardiace, pulmonare, miopatii mitocondriale (ex. sindromul McArdle), factori psihologici (hiperventilație, panică, sindroame de anxietate) sau decon condiționare. Rezultatele CPET pot orienta eficient investigațiile ulterioare către sistemul de organe afectat, pot oferi siguranță pacientului și pot reduce numărul investigațiilor inutile. Cu toate acestea, utilitatea CPET în această indicație necesită validare suplimentară.

Evaluarea pacienților cu boli cardiovasculare [9, 10, 16, 17, 21, 22, 27]

CPET este recomandat în evaluarea capacității de efort și a răspunsului la tratament la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, în special cei eligibili pentru transplant de cord. Studii recente au demonstrat valoarea sa prognostică în cardiomiopatii ischemice, hipertrofice și dilatative. $VO_2\text{max} < 50\%$ din valoarea prezisă s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al mortalității cardiace. Într-un studiu retrospectiv amplu, $VO_2\text{peak}$ a fost cel mai puternic predictor al mortalității, depășind alți parametri clinici și hemodinamici. De asemenea, o ventilație minimă crescută raportată la metabolismul pacientului (panta VE/VCO_2) s-a dovedit a fi un marker prognostic independent.

Deși CPET este valoros în monitorizarea răspunsului la reabilitarea cardiacă, utilizarea sa de rutină în acest context necesită confirmare suplimentară. De asemenea, deși a fost utilizat pentru a demonstra beneficiile antrenamentului precoce post-transplant cardiac asupra calității vieții, rolul său în acest cadru rămâne de clarificat.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) [1, 18, 21, 38, 39, 46]

CPET are aplicabilitate clinică semnificativă în evaluarea pacienților cu BPCO, în special pentru determinarea obiectivă a capacității funcționale și a mecanismelor limitatoare ale efortului, în cazurile de simptome disproporționate față de valorile de repaus. De asemenea, poate cuantifica cerințele de oxigen și corela simptomele cu parametrii fiziologici.

CPET permite evaluarea efectului intervențiilor terapeutice (ex. tehnici de respirație) asupra toleranței la efort. S-a observat că instalarea precoce a acidozei metabolice este asociată cu disfuncția musculară, modificări ale metabolismului aminoacizilor și ale capacității oxidative musculare, în special a glutamatului.

Patologia pulmonară interstițială [19, 21, 39]

CPET este eficient în detectarea precoce a anomaliilor schimbului de gaze care nu pot fi evidențiate prin testele convenționale, oferind informații esențiale pentru stabilirea diagnosticului, severității bolii și evaluarea eficienței tratamentului. Totuși, valoarea sa prognostică în această categorie de afecțiuni necesită studii suplimentare.

Boala vasculară pulmonară cronică (post-embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară) [21, 23, 25, 39, 42, 43]

În bolile vasculare pulmonare cronice, $VO_2\text{max}$ este un indicator al severității și se corelează cu rezistența vasculară pulmonară și indicele cardiac. La pacienții cu hipertensiune pulmonară, scăderea $VO_2\text{peak}$ reflectă reducerea debitului cardiac și a capacității funcționale. Testul CPET și mersul de 6 minute oferă informații complementare. Prezența unui foramen oval patent sau a unui șunt dreapta-stânga poate fi diagnosticată prin CPET sub respirație cu 100% O_2 .

CPET trebuie efectuat cu prudență la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară simptomatică (sincopă, aritmii, insuficiență cardiacă dreaptă acută), fiind contraindicat în aceste cazuri. Totuși, în formele stabile, CPET este sigur și oferă date utile pentru monitorizarea tratamentului.

După tromboembolismul pulmonar acut CPET are rol în identificarea cauzelor limitării efortului.

Conform unei meta-analize, eficiența ventilatorie este redusă mai accentuat la pacienții testați la <6 luni față de cei testați ≥6 luni post-trombembolie pulmonară. VO₂peak s-a dovedit a avea relevanță prognostică la pacienții cu hipertensiune pulmonară cronică trombotică tratați conservator.

Fibroză chistică [1, 21, 29, 39]

Evaluarea peakVO₂ este valoroasă în estimarea prognosticului și managementului pacienților cu fibroză chistică. Studiile recente indică faptul că integrarea CPET cu evaluarea masei musculare ajută la personalizarea regimurilor de exercițiu.

Evaluarea preoperatorie pentru rezecție pulmonară [15, 21, 24, 28, 33, 39]

La pacienții cu risc moderat sau înalt pentru rezecție pulmonară, CPET oferă o estimare mai precisă a capacității funcționale decât testele convenționale (FEV₁, DLCO). Un VO₂peak <50–60% din valoarea prezisă este asociat cu risc crescut de complicații postoperatorii. Rezultatele CPET și ale testelor de funcție pulmonară divizată pot fi combinate pentru o stratificare mai precisă a riscului. CPET este util și în detectarea bolii cardiace subclinice.

Evaluarea pentru transplant pulmonar sau inimă-plămân [1, 21, 39]

CPET este din ce în ce mai utilizat pentru evaluarea pacienților cu boli pulmonare avansate înainte și după transplant. Acesta oferă o evaluare obiectivă a progresiei bolii, identificarea cauzelor limitării efortului și ghidarea exercițiilor în cadrul reabilitării pre- și post-transplant.

Concluzie.

Testul de efort cardiopulmonar reprezintă o metodă integrativă și obiectivă de evaluare a răspunsurilor fiziologice la efort, implicând sistemele pulmonar, cardiovascular, hematologic, neuromuscular și psihologic. Prin capacitatea sa de a furniza date detaliate privind mecanismele care limitează efortul, CPET contribuie esențial la luarea deciziilor clinice și permite o abordare personalizată a pacientului. Fiind un test neinvaziv, CPET are o utilitate demonstrată atât în medicina preventivă, cât și în evaluarea funcțională și reabilitarea pacienților cu boli cronice.

Afilier.

Proiect de cercetare și inovare „Testul cu efort cardiopulmonar la pacienții cu sindrom post embolism pulmonar și decondiționare fizică” cu cifrul **24.80012.8007.03TC**

Bibliografie.

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(2):211–277. doi:10.1164/rccm.167.2.211.
2. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. *Cardiopulmonary exercise testing and its application*. Postgrad Med J. 2007;83(985):675–682.
3. Dore H, Mendes M, Abreu A, et al. *Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice: principles, applications, and basic interpretation*. Rev Port Cardiol. 2024;43(9):477–538.
4. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. *Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation. 2010;122(2):191–225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
5. Pritchard A, Burns P, Correia J, et al. *ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021*. BMJ Open Respir Res. 2021;8:e001121.
6. Kinnear WJM, Hull JH. *A practical guide to the interpretation of cardiopulmonary exercise tests*. 2nd ed. Oxford Respiratory Medicine Library. Oxford: Oxford University Press; 2021. ISBN: 9780198834397.
7. Sietsema KE, Sue DY, Stringer WW, et al. *Wasserman & Whipp's principles of exercise testing and interpretation*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2021.
8. Wright DJ, Khan KM, Gossage EM, et al. *Assessment of a low-intensity cardiac rehabilitation programme using the six-minute walk test*. Clin Rehabil. 2001;15:119–124.
9. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. *Cardiopulmonary exercise testing in heart failure*. JACC Heart Fail. 2016;4(8):607–616.
10. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. *Cardiopulmonary exercise testing: what is its value?* J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1618–1636.
11. Stickland MK, Neder JA, Guenette JA, et al. *Using cardiopulmonary exercise testing to understand dyspnea and exercise intolerance in respiratory disease*. Chest. 2022;161(6):1505–1516.
12. Dore H, Mendes M, Abreu A, et al. *Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice: principles, applications, and basic interpretation*. Rev Port Cardiol. 2024;43(9):525–536.
13. Andonian BJ, Hardy N, Bendelac A, et al. *Making cardiopulmonary exercise testing interpretable for clinicians*. Curr Sports Med Rep. 2021;20(10):545–552.
14. Santoro C, Sorrentino R, Esposito R, et al. *Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: a useful interaction*. Cardiovasc Ultrasound. 2019;17(1):29.
15. Levett DZH, Jack S, Swart M, et al. *Perioperative cardiopulmonary exercise testing: consensus guidelines*. Br J Anaesth. 2018;120(3):484–500.

16. Brawner CA, Lazar MH. *Cardiopulmonary exercise testing criteria for advanced therapies in heart failure*. Heart Fail Rev. 2023;28(6):1297–1306.
17. Mikic L, Ristic A, Markovic Nikolic N, et al. *The role of cardiopulmonary exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy*. Medicina (Kaunas). 2023;59(7):1296.
18. Behnia M, Sietsema KE. *Utility of cardiopulmonary exercise testing in COPD: a review*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:2895–2910.
19. Gille T, Laveneziana P. *CPET in interstitial lung diseases and ventilatory efficiency*. Eur Respir Rev. 2021;30(162):200355.
20. Leclerc K. *Cardiopulmonary exercise testing: a versatile clinical tool*. Cleve Clin J Med. 2017;84(2):161–168.
21. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. *EACPR/AHA statement: CPET in specific patient populations*. Circulation. 2012;126(18):2261–2274.
22. Lewis GD, Zlotoff DA. *CPET-based risk stratification in advanced HF*. JACC Heart Fail. 2021;9(3):237–240.
23. Sabbahi A, Severin R, Ozemek C, et al. *CPET and training in pulmonary hypertension*. Expert Rev Respir Med. 2020;14(3):317–327.
24. Kallianos A, Rapti A, Tsimpoukis S, et al. *CPET as preoperative test before lung resection*. In Vivo. 2014;28(6):1013–1020.
25. Barbagelata L, Masson W, Bluro I, et al. *Prognostic role of CPET in pulmonary hypertension*. Adv Respir Med. 2022;90(2):109–117.
26. DeCato TW, Haverkamp HC, Gooding T, et al. *Variability in CPET biologic controls*. Respir Care. 2023;68(1):38–43.
27. Corrà U. *CPET in systolic heart failure: from basic to advanced practice*. Monaldi Arch Chest Dis. 2016;86(1–2):757.
28. Levett DZ, Grocott MP. *CPET, prehabilitation and ERAS*. Can J Anaesth. 2015;62(2):131–142.
29. Milinic T, Ramos KJ. *CPET in advanced cystic fibrosis lung disease*. Ann Am Thorac Soc. 2024;21(3):380–381.
30. Glaab T, Schmidt O, Fritsch J. *Guidance to the interpretation of CPET*. Pneumologie. 2020;74(2):88–102.
31. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, et al. *CPET: relevant but underused*. Postgrad Med. 2010;122(6):68–86.
32. Takken T, Mylius CF, Paap D, et al. *Reference values for CPET in healthy subjects*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17(6):413–426.
33. Stubbs DJ, Grimes LA, Ercole A. *CPET for predicting post-op complications*. PLoS One. 2020;15(2):e0226480.
34. Pritchard A, Burns P, Correia J, et al. *ARTP statement on CPET 2021*. BMJ Open Respir Res. 2021;8(1):e001121.
35. Dolenska S. *Cardiopulmonary exercise testing*. Br J Anaesth. 2013;110(3):485–486.
36. Chaudhry S, Kumar N, Arena R, et al. *CPET in ischemic heart disease*. Curr Opin Cardiol. 2023;38(6):552–572.
37. Smith EJ, Gartman EJ. *Clinical utility of CPET*. R I Med J. 2021;104(7):14–19.
38. Salama S, Mohamed-Hussein AA, Magdy DM, et al. *CPET vs PFT in COPD*. Adv Respir Med. 2022;90(3):202–210.
39. Radtke T, Vogiatzis I, Urquhart DS, et al. *Standardisation of CPET in chronic lung diseases*. Eur Respir J. 2019;54(6):1901441.
40. Taylor C, Nichols S, Ingle L. *Guide to CPET 1: introduction*. Br J Hosp Med. 2015;76(4):192–195.
41. Nichols S, Taylor C, Ingle L. *Guide to CPET 2: test interpretation*. Br J Hosp Med. 2015;76(5):281–289.
42. Farmakis IT, Valerio L, Barco S, et al. *CPET during follow-up after PE*. Eur Respir J. 2023;61(6):2300059.
43. Held M, Grün M, Holl R, et al. *CPET to detect CTEPH with normal echo*. Respiration. 2014;88(3):199–207. doi:10.1159/000358565.
44. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. *Muscle strength and exercise capacity in cardiorespiratory disease*. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:2021–2031.
45. Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. *Health-related quality of life in COPD*. Thorax. 1994;49:162–170.
46. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, et al. *Effects of exercise on amino acid metabolism in COPD*. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:859–864.

CZU: 616.12-003.821-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.19>

AMILOIDOZA CARDIACĂ: PREZENTARE DE CAZ

Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Maria CIOBANU, medic rezident cardiolog,
Valeriu DABIJA, medic cardiolog,
Marina SECUREANU, medic cardiolog.
IMSP Institutul de Cardiologie
E-mail: ciobanumaria03@gmail.com

Rezumat.

Amiloidoza cardiacă este o afecțiune rară, adesea subdiagnosticată, caracterizată prin depunerea proteinelor amiloide disfuncționale în interstițiul cardiac, ducând la insuficiență cardiacă progresivă. Amiloidoza cu lanț ușor de imunoglobuline (AL), amiloidoza transtiretină de tip sălbatic (ATTRwt) și amiloidoza transtiretină de tip ereditar/variant (ATTRv) sunt cauzele frecvente ale cardiomiopatiei amiloide. Această prezentare documentează cazul unui bărbat de 64 de ani care s-a prezentat cu simptome și semne pentru insuficiență cardiacă și tulburări de conducere. Evaluarea diagnostică inițială a suspectat amiloidoză cardiacă, iar examinările de laborator și investigațiile paraclinice au confirmat diagnosticul de amiloidoză cu lanț ușor de imunoglobuline (AL). Pacientul a continuat terapia insuficienței cardiace și tratamentul chimioterapic prescris de hematolog.

Cuvinte cheie: Amiloidoză, insuficiență cardiacă, microvoltaj, ecocardiografie, biopsie.

Summary. Cardiac AL amyloidosis: a case presentation.

Cardiac amyloidosis is a rare, often underdiagnosed condition characterized by the deposition of dysfunctional amyloid proteins in the cardiac interstitium, leading to progressive heart failure. Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis, wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt), and hereditary/variant transthyretin amyloidosis (ATTRv) are common causes of amyloid cardiomyopathy. This presentation documents the case of a 64-year-old man who presented with symptoms and signs of heart failure and conduction disturbances. Initial diagnostic evaluation suspected cardiac amyloidosis, laboratory and imaging investigations confirmed the diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. The patient continued on heart failure therapy and chemotherapy as prescribed by hematologist.

Keywords: Amyloidosis, heart failure, microvoltage, echocardiography, biopsy.

Резюме. Сердечный AL-амилоидоз: клинический случай.

Амилоидоз сердца редкое, часто недооцененное заболевание, характеризующееся отложением дисфункциональных амилоидных белков в интерстиции сердца, что приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности. Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL), транстиретиновый амилоидоз дикого типа (ATTRwt) и наследственный/вариантный транстиретиновый амилоидоз (ATTRv) являются распространенными причинами амилоидной кардиомиопатии. В данной презентации представлен случай 64-летнего мужчины, у которого наблюдались симптомы и признаки сердечной недостаточности и нарушения проводимости. При первичной диагностической оценке предполагался амилоидоз сердца, а лабораторные исследования и параклинические исследования подтвердили диагноз амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL). Пациент продолжил терапию сердечной недостаточности и химиотерапию, назначенную гематологом.

Ключевые слова: Амилоидоз, сердечная недостаточность, микровольтаж, эхокардиография, биопсия.

Introducere.

Amiloidoza reprezintă un grup heterogen de boli rare, caracterizate prin depozitarea extracelulară a proteinelor amiloidice sub formă de fibre insolubile în diverse țesuturi și organe, determinând disfuncția progresivă a acestora. Amiloidul este un material proteic anormal cu structură de tip beta-foi pliate, iar acumularea sa poate afecta inima, rinichii, ficatul, sistemul nervos, tractul gastrointestinal, mușchii și pielea. Cele mai frecvente forme sunt: amiloidoza cu

lanțuri ușoare de imunoglobuline (AL), amiloidoza AA (asociată cu inflamații cronice), amiloidoza ATTR (transtiretinei, ereditară sau senilă) și amiloidoza Aβ2M (la pacienți în dializă prelungită) [1,2]. Afectarea cardiacă este una dintre cele mai frecvente și severe manifestări ale amiloidozei sistemice, fiind caracterizată printr-o cardiomiopatie restrictivă progresivă, cu remodelare diastolică, funcție sistolică conservată și un prognostic rezervat, asociat frecvent cu mortalitate crescută [3,4,5]. Simptomatologia este

de obicei nespecifică, incluzând dispnee de efort, fatigabilitate, edeme periferice și scădere ponderală [6]. Diagnosticul amiloidozei este adesea întârziat, necesitând un nivel înalt de suspiciune clinică, iar confirmarea se bazează pe biopsie tisulară cu colorație roșu Congo și birefringență verde la lumină polarizată, electroforeza proteinelor serice și urinare, imunofixare, dozarea lanțurilor libere kappa/lambda, investigații imagistice (RM cardiacă, scintigrafie cu pirofosfat de Tc99m pentru ATTR) și evaluare genetică în formele ereditare [6,7]. Managementul terapeutic variază în funcție de tipul de amiloidoză. În amiloidoza AL, tratamentul de primă linie include chimioterapie cu inhibitori de proteazom (bortezomib), corticosteroizi și agenți alchilanți (ciclofosfamidă, melfalan), iar în cazuri selecționate transplantul autolog de celule stem hematopoietice. În ATTR ereditară se utilizează patisiran, inotersen (terapie genică) sau stabilizatori ai transtiretinei (tafamidis, diflunisal), iar în forma senilă este recomandat tafamidis. Tratarea complicațiilor, în special insuficiența cardiacă, rămâne un pilon esențial al îngrijirii [4,8]. Prognosticul variază considerabil în funcție de forma de amiloidoză, gradul de afectare de organ și timpul până la diagnostic. În AL netratată, supraviețuirea medie este de circa 6 luni la pacienții cu afectare cardiacă severă. La aplicarea tratamentului precoce durata vieții poate crește semnificativ. În ATTR wild-type, pacienții pot supraviețui ani de zile de la debut, deși calitatea vieții poate fi afectată [3,6]. În Moldova, cazurile de amiloidoză sistemică sunt rar raportate, în mare parte din cauza subdiagnosticării și lipsei de acces la metode mai performante de investigație. Studiile și datele locale sunt extrem de limitate, ceea ce subliniază necesitatea educației medicale, dezvoltării infrastructurii diagnostice accesibile pentru examinarea acestei categorii de pacienți [9].

Prezentăm un pacient în vârstă de 64 de ani, pensionar, care a fost internat în Clinica Cardiologie cu dispnee la eforturi mici, ortopnee, sincope, disconfort precordial, slăbiciune generală, edeme periferice moderate, pierdere în greutate de aproximativ 20 kg în ultimele 2 luni, episodic tuse uscată, insomnie.

Pacientul remarcă de mai mulți ani slăbiciune generală și dispnee la efort fizic moderat. În iulie 2024 pentru prima dată s-a adresat la cardiolog pentru dispnee la efort fizic mic, apariția edemelor gambiene și disconfort precordial. În rezultatul examinărilor s-a presupus diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică (posibil amiloidoză cardiacă) complicată cu insuficiență cardiacă. S-au prescris diuretice, beta-blocante cu recomandarea de a continua investigații suplimentare. Având o ușoară ameliorare

în dinamică pacientul a ignorat alte examinări, iar în septembrie 2024, a fost spitalizat într-o secție de boli interne pentru o exacerbare pronunțată a insuficienței cardiace. S-a administrat tratamentul cu diuretice, IEC și b-blocante. Fiind depistată și pleurezie bilaterală a fost efectuată puncția pleurală cu evacuarea lichidului din ambele părți. Externat cu ameliorare, dar în decembrie 2024, urmează altă reinternare pentru exacerbarea insuficienței cardiace, apariția stărilor sincopale, acumularea lichidului în cavitățile pleurale, care au necesitat toracocenteze repetate. Evaluarea imagistică prin tomografie computerizată toracică a stabilit revărsate pleurale bilaterale, infiltrate pulmonare cu aspect „sticlă mată”, îngroșarea septurilor interlobulare, sugestive pentru edem pulmonar interstițial, fără semne de proces neoplazic sau limfadenopatie mediastinală. Fiind utilizate doze mai mari de diuretice s-a reușit obținerea compensării insuficienței cardiace, fiind externat în stare stabilă pentru continuarea tratamentului în ambulator.

În luna martie 2025 pentru o repetată exacerbare a insuficienței cardiace refractară la tratamentul standard pacientul se internează la Clinica de cardiologie.

Stare generală de gravitate medie. Conștiință clară, poziție pasivă. Constituție normostenică (IMC 24 kg/m²). Tegumentele sunt palide cu edeme gambiene bilaterale moderate. Auscultativ respirație veziculară diminuată bazal bilateral, frecvența respirațiilor 28 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Frecvența cardiacă 57 b/min. TA 100/65 mmHg (bilateral, D=S). Abdomenul ușor mărit în volum cu semne de ascită, difuz sensibil. Ficatul palpabil +3 cm sub rebordul costal drept, splina palpabilă. Traseul ECG arată microvoltaj, ritm sinus cu bloc AV avansat cu frecvența 50/min, aspect QS din V1-V4 (*Figura 1*).

Se constată o anemie ușoară (Hb- 109 g/L, er- 3,8*10¹²/L), creșterea markerului cardiac NT-proBNP până 12828 pg/mL, reducerea ratei filtrării glomerulare – 31,6 ml/min (creatinina – 221.67 μmol/L, ureea – 31 mmol/L). Radiografia cutiei toracice relevă revărsat pleural moderat bazal pe stânga, congestie venoasă pulmonară moderată, cardiomegalie, plămânii fără modificări infiltrative (*Figura 2*).

Ecocardiografia transtoracică a evidențiat un patern restrictiv cu hipertrofie concentrică marcată biventriculară (SIV = 19 mm, PPVS = 19 mm, perete VD = 12 mm) și a septului interatrial (8 mm), dilatare biatrială, funcție sistolică VS conservată (FE = 52%), dar cu disfuncție diastolică severă (E/A = 4,01, E/e' = 20,25). Miocardul prezintă aspect strălucitor „granular” tipic, iar valvele sunt îngroșate

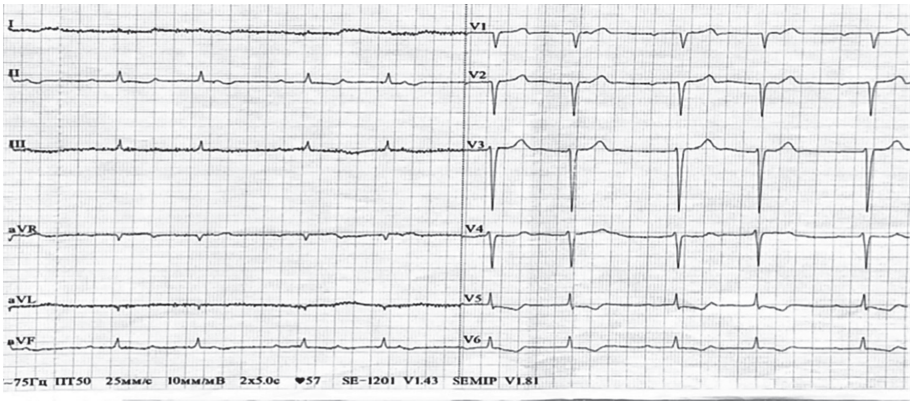


Figura 1. Electrocardiograma

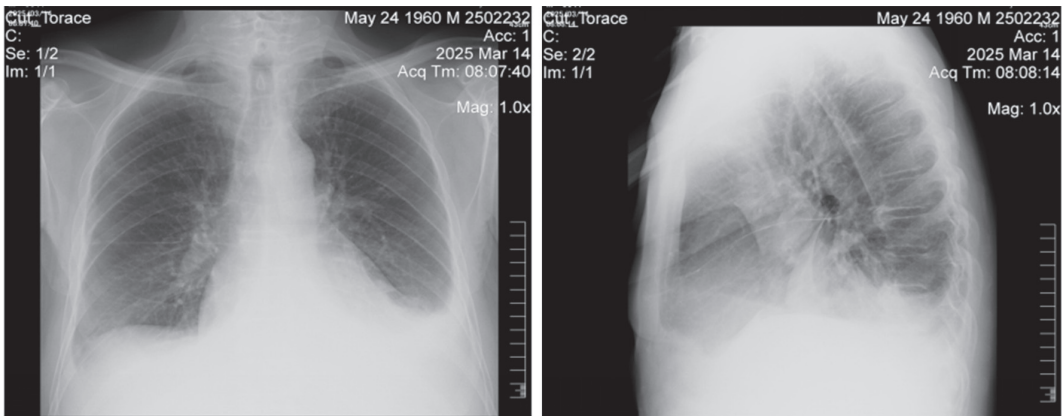


Figura 2. Radiografia toracică

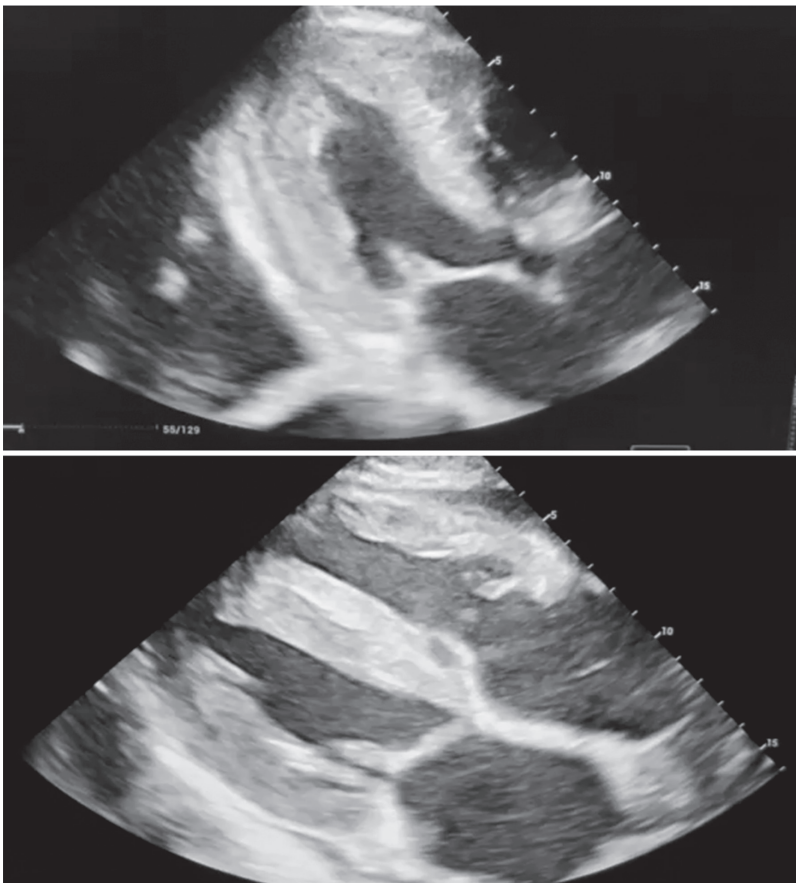


Figura 3. Ecocardiografia

cu regurgități de grad II. Se evidențiază revărsat pericardic moderat, revărsate pleurale bilaterale și semne de hipertensiune pulmonară (PSAP = 40 mmHg). Datele ecocardiografice sunt sugestive pentru amiloidoză cardiacă (*Figura 3*).

La examenul **ecografic al organelor** interne se determină ascită neînsemnată, semne de stază venoasă în ficat, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, litiază biliară veziculară, splenomegalie, deformarea și fibrozarea ambilor rinichi, chisturi renale pe stânga. Cantitatea de lichid acumulat în cavitățile pleurale dreaptă și stângă, determinată prin ultrasonografie, a variat respectiv între 800 ml și 2300 ml. Prin toracocenteze repetate a fost înlăturat circa 1000 ml și 2000 ml de lichid galben, transparent.

Pentru confirmarea diagnosticului și identificarea prezenței depozitelor tisulare de amiloid s-a efectuat biopsie tisulară din mucoasa bucală (partea internă a obrazului). În fragmentul examinat tapetat cu epiteliu scuamos au fost găsite depozite de amiloid în țesutul conjunctiv subepitelial și în peretele vaselor sangvine. Investigația histochimică cu Roșu de congo la amiloid a fost pozitivă, confirmând astfel diagnosticul de amiloidoză.

Examinarea prin coronaroangiografie nu a evidențiat leziuni stenozante semnificative ale arterelor coronare epicardice.

Având în vedere prezența blocului atrioventricular de grad avansat, asociat cu episoade sincopale, a fost implantat un stimulator cardiac bicameral Entikos 4 DR MR Biotronik. (*Figura 4,5*).

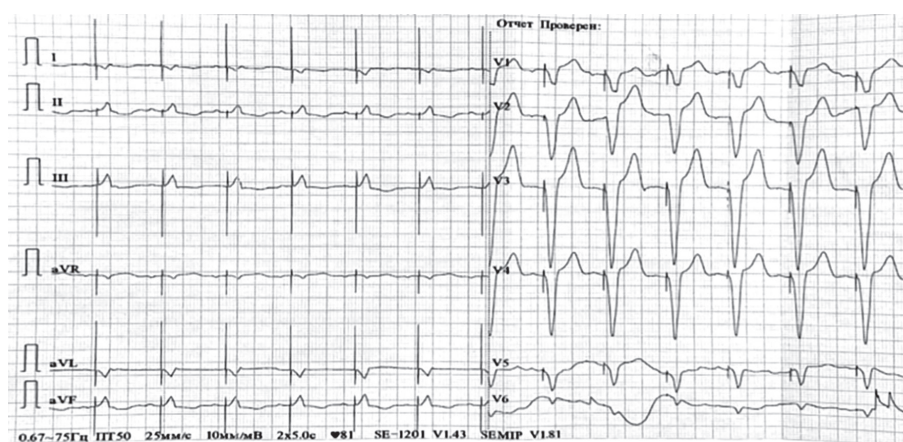


Figura 4. Electrocardiograma - lucru efectiv al electrocardiostimulatorului

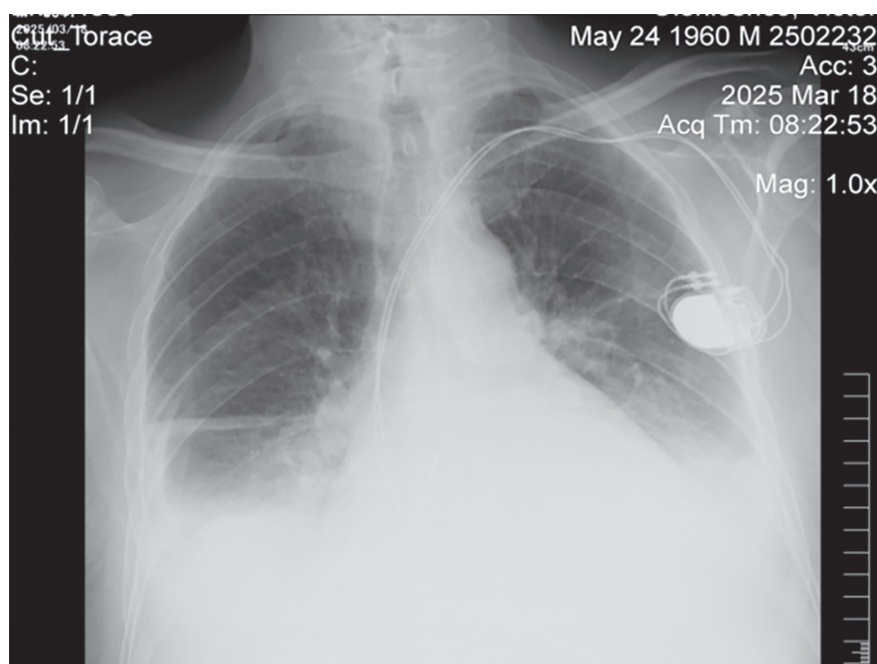


Figura 5. Radiografia cutiei toracice

(Prezența de pacemaker pe stânga. Revărsat pleural moderat bilateral, cu extinderea periscizurală pe dreapta. Congestie venoasă pulmonară pronunțată. Cardiomegalie. Plămânii fără modificări infiltrative sau nodulare.)

Examinarea prin **scintigrafie cardiacă cu trasare osoasă** este un test distinctiv pentru identificarea amiloidozei ATTR, având o sensibilitate și specificitate ridicată. Rezultatele acestei investigații au fost negative pentru captarea cardiacă, excluzând astfel amiloidoza ATTR. Totuși, s-au observat modificări nespecifice la nivelul coloanei vertebrale și o retenție de produs radiofarmaceutic fosfatic la nivel renal, sugerând o posibilă nefropatie.

Conform algoritmului de examinare a pacienților cu suspiciune de amiloidoză cardiacă, următorul pas este efectuarea analizei serice a **raportului lanțului ușor liber kappa/lamda**.

Rezultatele acestui test efectuat pacientului nostru au arătat un raport kappa/lamda (K/L) crescut semnificativ – 8,73 (*intervalul de referință 0,26-1,65*), având niveluri mari ale lanțurilor ușoare kappa -845 mg/l și lambda – 96.8 mg/l (*intervalul de referință, respectiv <19,4 mg/l și <26,3 mg/l*). Aceste date indică o producție excesivă de lanțuri ușoare kappa și susține diagnosticul de amiloidoză AL.

Astfel, în baza datelor clinice, paraclinice și histologice a fost diagnosticată **amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) complicată cu afectarea cordului cu insuficiență cardiacă progresivă și afectarea căilor de conducere, afectarea plămânilor cu pleurizii recidivante și rinichilor cu insuficiență renală cronică**.

Scopul principal al tratamentului după stabilirea diagnosticului a fost optimizarea funcției cardiace și gestionarea simptomelor. S-a continuat titrarea diureticilor în funcție de echilibrul hidroelectrolitic. S-a prescris dapagliflozină în doză de 10 mg/zi. Deși la moment nu există studii randomizate pe amiloidoză cardiacă, iar pacienții cu boli de depozitare au fost excluși din majoritatea studiilor cu inhibitorii SGLT2, totuși această clasă de medicamente poate fi utilă în amiloidoză cardiacă complicată cu insuficiență cardiacă. Argumentele în favoarea utilizării SGLT2 sunt beneficiile dovedite în insuficiența cardiacă. Dapagliflozina a demonstrat reducerea riscului de decompensare cardiacă și îmbunătățirea prognosticului în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă și fracție de ejecție păstrată (studiile DAPA-HF și DELIVER) [10,11]. Amiloidoza cardiacă (în special ATTR și AL) frecvent se asociază cu insuficiență cardiacă diastolică sau mixtă, iar mecanismele de acțiune a dapagliflozinei (reducerea volumului intravascular, ameliorarea rigidității miocardice) ar putea fi benefice. Sunt importante și efectele cardioprotectoare independente de glicemie cum ar fi reducerea inflamației și stresului oxidativ, care pot juca un rol în progresia amiloidozei. Inhibitorii SGLT2 reduc hipertrofia

ventriculară stângă în studii pe animale, ceea ce ar putea fi relevant în amiloidoză (depunerile de amiloid contribuie la hipertrofie și fibroză). Există și alt aspect important legat de afectarea renală frecventă în amiloidoză, cea ce s-a observat și la pacientul nostru. Dapagliflozina are beneficii renale prin reducerea proteinuriei, încetinirea progresiei nefropatiei, deși se impune o monitorizare atentă a hipotensiunii sau hipovolemiei. Desigur că trebuie luat în calcul efectul de scădere a volumului intravascular ce poate agrava hipotensiunea (frecventă în amiloidoză datorită neuropatiei autonome). Pacientul nostru a suportat dapagliflozina bine nefiind observate reacții adverse. Stimularea cardiacă permanentă a permis suplimentarea tratamentului cu beta-blocante.

Totodată având în vedere confirmarea diagnosticului de amiloidoză tip AL, pacientul a fost îndrumat la un hematolog pentru un tratament chimioterapeutic specific.

Raționamentul prezentării acestui caz clinic propune spre discuție câteva obiective de bază: identificarea precoce a manifestărilor multisistemice ale amiloidozei AL, confirmarea diagnosticului prin metode specifice și inițierea tratamentului cât mai rapid pentru prevenirea progresiei afectării organice ireversibile. În pofida multiplelor spitalizări a pacientului prezentat nu s-au luat în calcul suspiciunea expusă de cardiolog la prima adresare, nu au fost utilizate alte metode de investigație pentru stabilirea cauzei sindromului de insuficiență cardiacă asociată cu tulburări de conducere, afectarea plămânilor și rinichilor.

În ultimii ani, interesul pentru diagnosticul precoce al amiloidozei AL a crescut semnificativ, având în vedere evoluția rapidă și potențial fatală a bolii în absența tratamentului. În cazul prezentat, diagnosticul a fost stabilit în urma unui complex de investigații clinice, paraclinice și histologice, inclusiv dozarea lanțurilor ușoare serice libere și confirmarea histopatologică prin biopsie pozitivă cu Roșu de Congo. Prezența lanțurilor ușoare lambda monoclonale, disfuncția renală progresivă, afectarea cardiacă restrictivă și acumularea lichidului pleural și pericardic au fost elemente sugestive pentru amiloidoza sistemică AL.

Managementul acestei patologii presupune abordarea unei terapii hematologice specifice pentru suprimarea clonei plasmocitare producătoare de lanțuri ușoare patologice, concomitent cu tratament simptomatic pentru insuficiența cardiacă. În conformitate cu ghidurile actuale (European Hematology Association și European Society for Medical Oncology), strategia terapeutică include chimioterapie de tip CyBorD (ciclofosfamidă,

bortezomib, dexametazonă), cu scopul de a obține un răspuns hematologic complet, element esențial în prevenirea progresiei disfuncției de organ.

Bibliografie.

1. Merlini G., Bellotti V. *Molecular mechanisms of amyloidosis*. N. Engl. J. Med., 2003; 349(6):583–96.
2. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. *Systemic amyloidosis*. Lancet, 2016; 387(10038):2641–54.
3. Maleszewski J.J. *Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing*. Cardiovasc. Pathol., 2015; 24(6):343–50.
4. Kristen A.V., aus dem Siepen F., Bauer R., et al. *Cardiac amyloidosis: an underestimated cause of heart failure*. Herz, 2020; 45(5):503–12.
5. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., et al. *Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J., 2015; 36(38):2585–94.
6. Falk R.H., Alexander K.M., Liao R., Dorbala S. *AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy*. J. Am. Coll. Cardiol., 2016; 68(12):1323–41.
7. Maurer M.S., Elliott P., Merlini G., et al. *Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial)*. Circ. Heart Fail., 2017; 10(6):e003815.
8. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. *Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Trends Cardiovasc. Med., 2018; 28(1):10–21.
9. Gutu B., Covtun A., Caipac A., Răzlog T., Agachi S., Pascal R., Rotaru L. Features of amyloidosis in young people. Clinical case. *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed. 1, 20–22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova: 2021. p. 107. ISBN 978-9975-82-223-7.
10. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. N. Engl. J. Med., 2019; 381(21):1995–2008.
11. Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D., et al. *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction*. N. Engl. J. Med., 2022; 387(12):1089–1098.

CZU: 616.134-007.271-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.20>

SINDROMUL DE FURT SUBCLAVICULAR – STUDIU DE CAZ. ABORDĂRI DIAGNOSTICE, TERAPEUTICE ŞI INSTRUMENTALE

Stela DODU¹, doctorand, ceretător științific
Alexandru CARAUȘ¹, dr. hab. șt. med. prof. cercet.
Anna MOISEEVA¹, dr. șt. med. cercetător științific
Maria COCIU¹, doctorand, ceretător științific
Liuba POPESCU¹, dr. șt. med. cercetător științific
Elena BERZAN¹, medic imagist
Nicolae CIOBANU¹, dr. hab. șt. med. prof. cercet.

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica “Hipertensiuni Arteriale”

e-mail: steladodu@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a studiului literaturii de specialitate/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul *DIAFEREZIS*.

Sindromul de furt subclavicular (SFS) reprezintă o afecțiune vasculară determinată de ocluzia sau stenoza arterei subclavii proximale, care în consecință determină un flux sanguin retrograd compensator prin artera vertebrală ipsilaterală. Aceasta poate duce la simptome neurologice, cardiovasculare și ischemice la nivelul membrului superior afectat, fiind de asemenea o cauză a sincopei sau stărilor presincope cauzate de hipoperfuzia cerebrală care apare la modificarea poziției brațului. SFS, de regulă, are la origine boala aterosclerotică, malformații congenitale arteriovenoase, dar pot apărea și în urma intervențiilor chirurgicale (ex. by-pass-ul coronarian, când se utilizează artera mamară internă). Particularitatea distinctivă a SFS este reprezentată de către devierea fluxului sanguin și compromiterea circulației acestuia. Această alterare hemodinamică poate avea consecințe cardiovasculare semnificative, evidențiind necesitatea monitorizării riguroase a pacienților care au suferit intervenții chirurgicale la nivelul arterelor coronare. Asigurarea unei evaluări adecvate a fluxului sanguin postoperator este crucială pentru prevenirea complicațiilor severe asociate ischemiei miocardice. Paralel, este important să notificăm importanța măsurării tensiunii arteriale la ambele brațe în condiții de ambulator, în contextul în care discrepanțele în valorile tensiunii arteriale între cele două brațe pot indica prezența unei patologii subiacente, cum ar fi SFS, patologii valculare periferice sau a altor anomalii ale circulației sanguine.

Cuvinte cheie: sindrom de furt subclavicular, alternanță hemodinamică, flux sanguin retrograd, hipoperfuzie cerebrală, asimetria tensiunii arteriale.

Summary. Subclavian Steal Syndrome – case study. Diagnostic, therapeutic, and instrumental approaches.

Subclavian Steal Syndrome (SSS) is a vascular disorder characterized by occlusion or stenosis of the proximal subclavian artery, resulting in a compensatory retrograde blood flow through the ipsilateral vertebral artery. This altered hemodynamic state may lead to a variety of clinical manifestations, including neurological deficits, cardiovascular symptoms, and ischemia of the affected upper limb. Furthermore, SSS is recognized as a potential cause of syncope or presyncope episodes due to cerebral hypoperfusion, particularly triggered by positional changes of the arm.

The etiology of SSS is most frequently linked to atherosclerotic disease, though it may also result from congenital arteriovenous malformations or iatrogenic causes, such as postoperative complications following coronary artery bypass grafting (CABG), especially when the internal mammary artery is utilized as a conduit. The defining feature of SSS lies in the reversal of blood flow and the disruption of normal circulatory dynamics. This hemodynamic compromise can have significant cardiovascular implications, highlighting the importance of vigilant monitoring in patients with a history of coronary artery surgical interventions. Accurate assessment of postoperative blood flow is essential to prevent serious complications, including myocardial ischemia. Additionally, routine measurement of blood pressure in both arms in ambulatory settings should be emphasized, as significant inter-arm blood pressure differences may serve as clinical indicators of underlying vascular pathologies, including SSS, peripheral vascular disease, or other circulatory anomalies.

Key words: subclavian steal syndrome, hemodynamic alteration, retrograde blood flow, cerebral hypoperfusion, blood pressure asymmetry.

Резюме. Синдром обкрадывания подключичной артерии — клинический случай. Диагностические, терапевтические и инструментальные подходы.

Синдром подключичного обкрадывания (СПО) — это сосудистое заболевание, характеризующееся окклюзией или стенозом проксимального отдела подключичной артерии, что приводит к компенсаторному ретроградно-

му кровотоку по ипсилатеральной позвоночной артерии. Такое гемодинамическое изменение может вызывать различные клинические проявления, включая неврологические симптомы, сердечно-сосудистые расстройства и ишемию поражённой верхней конечности. Кроме того, СПО является возможной причиной обмороков и предобморочных состояний, обусловленных церебральной гипоперфузией при изменении положения руки. Наиболее частой причиной развития СПО является атеросклеротическое поражение сосудов, однако синдром также может быть следствием врождённых артериовенозных мальформаций или возникать после хирургических вмешательств, например, после коронарного шунтирования, при использовании внутренней грудной артерии в качестве шунта. Отличительной особенностью СПО является реверсия кровотока и нарушение нормальной циркуляции. Эти гемодинамические изменения могут иметь значимые кардиоваскулярные последствия, подчёркивая необходимость тщательного мониторинга пациентов, перенёсших операции на коронарных артериях. Надлежащая оценка кровотока в послеоперационном периоде имеет ключевое значение для предотвращения тяжёлых осложнений, связанных с ишемией миокарда. Также важно акцентировать внимание на необходимости измерения артериального давления на обеих руках в амбулаторных условиях, поскольку различия в показателях давления могут указывать на наличие скрытой сосудистой патологии, включая СПО, заболевания периферических артерий и другие нарушения кровообращения.

Ключевые слова: синдром подключичного обкрадывания, гемодинамическое нарушение, ретроградный кровоток, церебральная гипоперфузия, асимметрия артериального давления.

Introducere.

Sindromul de furt subclavicular (SFS) este o afecțiune vasculară rară, care apare atunci când o arteră subclavie este ocluzată sau lumenul acesteia este îngustat înainte de ramificarea arterei vertebrale. Din această cauză sângele ia un traseu anormal retrograd, prin artera vertebrală, pentru a compensa lipsa fluxului sanguin către brațul afectat. Astfel, sângele este „furat” din circulația destinată creierului și redirecționat spre extremitate, ceea ce poate provoca simptome neurologice [1, 2, 3]. Deși majoritatea pacienților nu prezintă simptome datorită circulației colaterale eficiente, unii pot dezvolta semne de ischemie vertebro-bazilară (cum ar fi vertijuri, pierderea echilibrului, tulburări de vedere sau auz) sau claudicație la nivelul brațului afectat, mai ales în timpul activităților fizice. În cazuri rare pot apărea atacuri ischemice tranzitorii [4]. Această afecțiune este mai frecventă pe partea stângă, având un raport de aproximativ 4:1 față de cea dreaptă. Principalul factor de risc este ateroscleroza, dar și alte condiții, cum ar fi vasculita sau anumite anomalii congenitale pot contribui la apariția bolii. SFS este mai des întâlnit la bărbați și la persoanele trecute de 50 ani [5].

Diagnosticul se confirmă prin metode imagistice precum ecografia Doppler, angiografia prin tomografie computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN). Tratamentul depinde de severitatea simptomelor – dacă pacientul este asimptomatic, nu este necesară intervenția. În cazurile simptomatice, se poate recurge la proceduri de revascularizare, cum ar fi bypass-ul sau angioplastia cu stent [5].

Studiu de caz.

În acest articol prezentăm cazul unui bărbat de 51 de ani cu antecedente de hipertensiune arterială

și dislipidemie, care s-a prezentat la consultația medicului cardiolog cu simptome de angină pectorală, palpitații cardiace, salturi hipertensive, vertij intermitent și paretezii la nivelul membrului superior stâng, mai ales în timpul activităților care implică utilizarea brațului. Pacientul avea un istoric medical de hipertensiune arterială de lungă durată, fibrilație atrială, de aproximativ 3 ani și hipercolesterolemie, fiind sub tratament medicamentos prescris de către medicul de familie. La examenul fizic, tensiunea arterială (TA) la brațul drept era de 170/90 mmHg. La brațul stâng pulsul radial era slab, ceea ce a ridicat suspiciuni și la măsurarea TA s-a constatat o valoare semnificativ mai mică – doar 80/50 mmHg. Pentru a clarifica mai bine cauza simptomelor prezente, s-au efectuat investigații de laborator, inclusiv evaluarea hemoleucogramei complete, evaluarea lipidogramei desfășurate (LDL colesterol – 2.19 mmol/l, HDL colesterol – 0.9 mmol/l, colesterol total – 3.7 mmol/l, trigliceride – 1.23 mmol/l), parametrii funcției renale și hepatice, sumarul urinei, precum și electrocardiograma, ecocardiografia și testul cu efort fizic dozat. În acest context, au fost luate în considerare mai multe diagnostice diferențiale: sindromul de furt subclavian (SFS), afecțiuni ale plexului brahial, disfuncții vestibulare, leziuni cerebeloase și ischemie cardiacă.

Testul cu efort fizic dozat (protocolul testului):

- pe fundal de fibrilație atrială cronică cu FCC 60-90 c/min, TA pe dreapta 130/80 mmHg, FCC 80 c/min.

- efort fizic timp de 3 minute, 50 Watt, testul oprit la FCC 135-170 (s/m 140) din FCC maximal, TA 165/85 mmHg.

- pe traseul ECG – creșterea rapidă a FCC 125 (s/m 140), dereglări de ritm nu s-au depistat, fără dinamică ST pe FCC data, cu unda T slab negativă I-II.

- subiectiv – dispnee moderată, palpitații cardiace, dureri retrosternale cu caracter de frigere, vertij, la maxim efort, durerile cedând la 3 minute după oprirea testului.

- Concluzie: test pozitiv, toleranța joasă.

Așadar, diagnosticul pleda către o afecțiune coronariană, astfel că la etapa următoare, pacientul a fost evaluat prin coronaroangiografie și angiografia arterelor carotid. Nu au fost documentate leziuni stenozante importante pe arterele coronare (aCx până la 25%), iar traiectul arterelor carotide interne, bilateral – nemodificat. Astfel, cauza cardiacă a fost exclusă, iar examinările neurologice, vestibulare și cerebeloase nu au evidențiat nici o disfuncție. Având în vedere discrepanța tensională dintre cele două brațe și simptomele pacientului, suspiciunea clinică de SFS a devenit tot mai puternică. La etapa următoare, s-a decis efectuarea unei ecografii Doppler pentru evaluarea vaselor cervicale. Rezultatele au confirmat diagnosticul, evidențiind inversarea completă a fluxului sanguin în artera vertebrală stângă, atât în sistolă, cât și în diastolă – un semn clasic al sindromului de furt subclavicular. Descoperirile imagistice au confirmat suspiciunea de sindrom de furt subclavian, iar pentru o evaluare mai detaliată, pacientului i s-a recomandat efectuarea CT a vaselor gâtului, în regim angiografic. Investigația a evidențiat o îngroșare neregulată a peretelui arterei subclaviei stângi, aproape de originea sa, determinând o stenoză parțială a lumenului. În schimb, arterele vertebrale bilaterale și segmentul distal al arterei subclaviculare stângi (după originea arterei vertebrale stângi) prezentau un flux sanguin normal, evidențiat prin opacificarea corespunzătoare cu substanță de contrast (Figura 1).



Figura 1. Angiografia prin Computer Tomografie a vaselor gâtului unde se evidențiază obstrucția parțială a arterei subclaviculare stângi (săgeată roșie)

Acest aspect a sugerat că partea distală a arterei subclaviculare stângi era alimentată de artera vertebrală stângă, confirmând mecanismul clasic al sindromului de furt subclavicular.

Ocluzia arterei subclaviculare pe stânga în segmentul proximal pe un traiect de 1,3 centimetri a fost, de asemenea, demonstrată în imagini angiografice redată în volum 3D (Figura 2). Prin urmare, pacientul a fost redirecționat la departamentul de Chirurgie Vasculară unde a fost supus stentării endovasculare subclaviculare. Starea generală a pacientului s-a îmbunătățit semnificativ după intervenție și a fost urmărit timp de 6 luni, în care simptomele nu au recidivat.

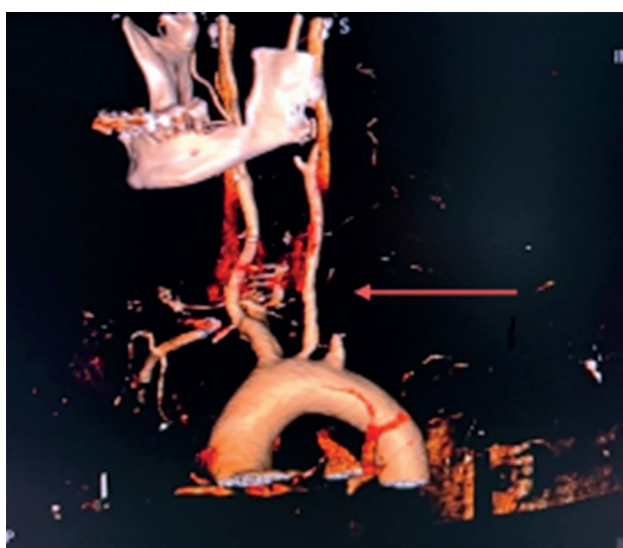


Figura 2. Imagini angiografice 3D redată în volum care arată stenoză a arterei subclaviei stângi (săgeată roșie)

Discuții

Termenul „sindrom de furt subclavicular” (SFS) a fost introdus de Fisher în 1961, iar primul caz a fost raportat de Contorni [6]. Aceasta este o afecțiune cerebrovasculară rară, în care ocluzia sau îngustarea segmentului proximal al arterei subclavii (înainte de originea arterei vertebrale) determină o scădere a presiunii în segmentul distal. Această diferență de presiune provoacă un flux sanguin retrograd în artera vertebrală ipsilaterală, ceea ce face ca sângele din teritoriul bazilar să fie deviat către artera subclavie, pentru a menține perfuzia brațului afectat. În 82,3% este afectată preponderent partea stângă ca urmare a curbării mai ascuțite la originea arterei cerebeloase superioare stângi, care crește turbulența fluxului sanguin și favorizează formarea plăcii aterosclerotice [4,5, 11-13]. SFS apare cel mai frecvent la persoanele de peste 50 de ani, având un raport bărbați/femei de aproximativ 2:1. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici datorită circulației colaterale eficiente a capului și gâtului. Totuși, în unele cazuri, fluxul

compensator crescut către brațul afectat poate duce la ischemie vertebro-bazilară și simptome neurologice. Mai mult, aportul colateral menținut de artera comunicantă posterioară a Cercului Willis poate deveni insuficient la pacienții care prezintă și patologie obstructivă carotidiană. SFS poate fi, de asemenea, asociat cu ischemie miocardică, peponderent la pacienții cu bypass coronarian la care a fost utilizată artera mamară internă [7].

Manifestări clinice și de diagnostic

Simptomele sindromului de furt subclavian pot fi clasificate în două categorii:

1. Neurologice – vertij, diplopie, sincopă, cefalee, disartrie, convulsii, tulburări cognitive, tinitus și disfazie.

2. Brahiale – pareză, claudicație intermitentă, parestezie și, în cazurile severe, gangrenă digitală [8].

Examenul fizic evidențiază o diferență a tensiunii arteriale între brațe mai mare de 15 mmHg, puls diminuat pe partea afectată, sufluri supraclaviculare și modificări atrofice ale extremității ipsilaterale. Diagnosticul este confirmat prin metode imagistice precum ecografia Doppler, angiografia prin Rezonanță Magnetică (RMN) sau Computer Tomografie (CT) în regim angiografic.

Management și tratament

Pacienții cu simptome ușoare pot fi monitorizați și tratați conservator, prin controlul factorilor de risc și medicație, incluzând antiagregante plachetare (aspirină), statine, beta blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). În schimb, pacienții cu simptome severe sau cu diferențe tensionale mari (>40–50 mmHg între brațe) necesită revascularizare, minim invazivă sau chirurgicală.

Opțiunile terapeutice includ, controlul factorilor de risc prin ținerea sub control a hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, hiperlipidemiei și renunțarea la fumat care sunt pilonii de bază în prevenirea progresiei bolii, precum și administrarea sistematică de antiagregante plachetare (aspirină, clopidogrel) [2, 6]. Tehnicile minim invazive includ angioplastia cu balon și stentarea, metode care reprezintă tratamentul de primă linie pentru pacienții cu simptome moderate-severe. Intervenții chirurgicale de bypass carotidiano-subclavicular, bypass axilo-axilar sau transpunerea carotidiană sunt de elecție, în cazurile de ocluzie completă sau eșec al stentării.

Deși SFS datorat stenozei și/sau ocluziei arterei subclaviculare stângi este cel mai frecvent întâlnit, sunt descrieri în literatură și cazuri de afectare a arterei subclaviculare drepte [9]. Mai rar, a fost raportat și

SFS bilateral, uneori fără simptome semnificative, astfel de studii fiind descrise de către Budincevic et al. și Aseem et al. [3, 10]. În cazul nostru, factorul etiologic principal a fost ateroscleroza.

Concluzie.

Toți pacienții care prezintă diferențe de puls și tensiune arterială între brațe ar trebui evaluați pentru diagnosticul de SFS. Această afecțiune poate avea manifestări variate, de la durere unilaterală a membrelor superioare, pareză, parestezie și cianoză digitală, până la simptome neurologice izolate, precum vertij, amețeli, ataxie, tinitus, vedere încețoșată sau accidente ischemice tranzitorii. Aceste semne sunt deosebit de importante la pacienții cu comorbidități, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia.

Pentru pacienții simptomatici, intervenția promptă este esențială. Diagnosticul precoce prin metode imagistice și alegerea unei strategii terapeutice adecvate sunt esențiale pentru managementul eficient al bolii. Intervenția endovasculară reprezintă tratamentul de primă linie datorită ratei ridicate de succes și a morbidității reduse comparativ cu chirurgia clasică.

Bibliografie.

1. Brian J. Potter, MD, MSc, and Duane S. Pinto, MD, MPH Subclavian Steal Syndrome, *Circulation*. 2014; 129:2320-2323
2. Psillas G, Kekes G, Constantinidis J, Triaridis S, Vital V. *Subclavian steal syndrome: neurotological manifestations*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007;27(1):33.
3. Budincevic H, Friedrich L, Tolj-Karaula N, Maric N, Sucic T, Bielen I. *Bilateral subclavian steal syndrome in an intensive care unit. A case report*. *Med Ultrason*. 2014;16(3):264- 267.
4. Potter BJ, Pinto DS. *Subclavian steal syndrome*. *Circulation*. 2014;129(22):2320- 2323.
5. Osiro S, Zurada A, Gielecki J, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. *A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation*. *Med Sci Monit*. 2012;18(5):RA57-RA63.
6. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. *Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome*. *Ann Surg*. 2010;252(1):166- 170.
7. Kargiotis O, Siahos S, Safouris A, Feleskouras A, Magoufis G, Tsigoulis G. *Subclavian steal syndrome with or without arterial stenosis: a review*. *J Neuroimaging*. 2016;26(5):473- 480.
8. Fields WS, Lemak NA. *Joint study of extracranial arterial occlusion: vii. subclavian steal—A review of 168 cases*. *JAMA*. 1972;222(9):1139-1143.
9. Parrott JC. *The subclavian steal syndrome*. *Arch Surg*. 1964;88(4):661- 665.
10. Aseem WM, Makaroun MS. *Bilateral subclavian steal syndrome through different paths and from different sites—A case report*. *Angiology*. 1999;50(2):149- 152.

11. Alcocer F, David M, Goodman R, Kumar Amruthlal Jain S, David S, *A forgotten vascular disease with important clinical implications. Subclavian steal syndrome: case report and literature review* Am J Case Rep 2013;
12. Reivich M, Holling HE, Roberts B, Toole JF. *Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation.* N Engl J Med. 1961;265:878–885.
13. Satti S, Golwala SN, Vance AZ, Tuerff SNSubclavian steal: endovascular treatment of total occlusions of the subclavian artery using a retrograde transradial subintimal approach. *Interv Neuroradio* 2016;22:340–8.
14. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. *The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits.* Neurology. 1988;38:669–73. doi: 10.1212/wnl.38.5.669.
15. Gosselin C, Walker PM. *Subclavian steal syndrome: existence, clinical features, diagnosis and management.* Semin Vasc Surg. 1996;9:93–97.
16. Smith JM, Koury HI, Hafner CD, Welling RE. *Subclavian steal syndrome. A review of 59 consecutive cases.* J Cardiovasc Surg (Torino) 1994;35:11–14.
17. Taylor CL, Selman WR, Ratcheson RA. *Steal affecting the central nervous system.* Neurosurgery. 2002;50:679–89. doi: 10.1097/00006123-200204000-00002.

VARIA

CZU: 616-071.3+616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.21>

GHID PENTRU EXAMINAREA ANTROPOMETRICĂ A ADULȚILOR

Inesa GUȚAN^{1,2}, medic cardiolog, cercetător științific,
doctorand anul III.

Eleonora VATAMAN^{1,2}, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹ Instituția medico- sanitară publică Institutul de Cardiologie

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: inesa.gutan@gmail.com

Rezumat.

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, supraponderalitatea și obezitatea determină dezvoltarea: diabetului zaharat de tip 2 până la 44 - 57%, cardiopatiei ischemice – 17 – 23%, hipertensiunii arteriale – 17%, și altor patologii cunoscute. Conform estimărilor, obezitatea, duce la o creștere a riscului de mortalitate cardiovasculară de 4 ori și a mortalității cauzate de cancer de 2 ori [31].

În acest context, ghidul dat oferă o sinteză practică a principalelor metode de evaluare a statusului nutrițional și a compoziției corporale, cu aplicabilitate în practica clinică. Sunt descrise tehnici standardizate de măsurări directe, circumferințe relevante, precum și metode indirecte de estimare a compoziției corporale. Ghidul include un tablou actualizat al celor mai utilizați indici antropometrici, evidențiind utilitatea lor în screening-ul obezității și în predicția riscului cardiovascular. Informațiile sunt fundamentate pe recomandări internaționale și însoțite de praguri clinice validate.

Lucrarea se dorește a fi un instrument de referință pentru clinicieni în evaluarea antropometrică a adulților în contextul evaluării riscului cardiometabolic.

Cuvinte cheie: parametri antropometrici, circumferințele corpului, obezitate.

Abstract. Guideline for anthropometric examination of adults.

According to the World Health Organization, overweight and obesity contribute to the development of type 2 diabetes in 44–57% of cases, ischemic heart disease in 17–23%, arterial hypertension in 17%, and other known pathologies. Estimates suggest that obesity increases the risk of cardiovascular mortality by four times and cancer-related mortality by two times [31].

In this context, the current guideline provides a practical synthesis of key methods for assessing nutritional status and body composition, with applicability in clinical practice. It describes standardized techniques for direct measurements, relevant body circumferences, as well as indirect methods for estimating body composition. The guideline includes an updated table of the most commonly used anthropometric indices, highlighting their utility in obesity screening and cardiovascular risk prediction. The information is based on international recommendations and accompanied by validated clinical thresholds.

This document aims to serve as a reference tool for clinicians in performing anthropometric assessments of adults within the context of cardiometabolic risk evaluation.

Keywords: anthropometric parameters, body circumferences, obesity.

Резюме. Руководство по антропометрическому обследованию взрослых.

По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточный вес и ожирение способствуют развитию: сахарного диабета 2 типа – в 44%–57% случаев, ишемической болезни сердца – в 17%-23%, артериальной гипертензии – в 17%, а также других известных патологий. По оценкам, ожирение увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности от онкологических заболеваний – в 2 раза [31].

В этом контексте настоящее руководство представляет собой практический обзор основных методов оценки нутритивного статуса питания взрослого человека и состава его тела для применения в клинической практике.

Описаны стандартизированные методы прямых измерений, оценка окружностей тела, а также косвенные методы определения состава тела. Руководство содержит актуализированную таблицу наиболее часто используемых антропометрических индексов, подчеркивая их значимость для скрининга ожирения и прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Информация основана на международных рекомендациях и сопровождается клинически валицированными порогами.

Данный материал предназначен в качестве справочного инструмента для клиницистов при антропометрической оценке взрослых в контексте анализа кардиометаболического риска.

Ключевые слова: антропометрические параметры, окружности тела, ожирение.

1. Examen antropometric: măsurători directe

Reguli generale pentru măsurători antropometrice

Pentru toate măsurătorile, participanții trebuie să poarte îmbrăcăminte ușoară, și fără pantofi. Rugați participanții să-și golească complet buzunarele și să îndepărteze cantitățile excesive de bijuterii care ar putea afecta măsurarea greutateții.

1.1 Înălțimea corpului – reprezintă distanța dintre cel mai înalt punct al capului (vertex) și partea dorsală a tălpii (planta) [1].

Reguli de măsurare:

– Verificați că podeaua este de un nivel, peretele este la un unghi de 90 de grade față de podea, peretele este drept și stadiometrul este montat perpendicular pe podea.

– Măsurați înălțimea cu un stadiometru (*echipament medical utilizat pentru măsurarea înălțimii umane. Acesta este de obicei construit dintr-o riglă și o căciulă orizontală glisantă, care este ajustată pentru a se sprijini pe partea superioară a capului*).

– Rugați participantul să stea într-un plan vertical - drept pe podea sau pe platforma orizontală, cu spatele la stadiometrul vertical, călcăiele lipite de perete și genunchii împreună.

– Rugați participantul să privească drept înainte, cu capul la nivel cu planul orizontal Frankfurt (*o linie imaginară care pornește de la marginea de jos a orbitei ochiului până la conductul auditiv extern*).

– Așezați tabla peste coroana capului, cu tabla formând un unghi drept față de scară. Tabla trebuie să atingă ușor scalpul.

– Cereți participantului să iasă de sub tablă. Înregistrați înălțimea participantului la cel mai apropiat 0,1 centimetru.

1.2 Masa/greutatea corporală – se consideră una din măsurătorile fundamentale ale antropometriei, alături de înălțime. Greutatea se măsoară cu ajutorul unui cântar electronic sau mecanic [2, 3, 4].

Reguli de măsurare:

– Echilibrați întotdeauna cântarul astfel încât indicatorul să fie la zero atunci când nu există greutate

pe cântar. Cântarul trebuie să fie pe suprafață fermă, plană.

– Instruiți participantul să stea în mijlocul platformei cântarului, cu capul drept și ochii privind înainte.

– Dacă participantul este obez pentru a sta în siguranță pe platforma cântarului când se uită drept înainte, el/ea se poate roti la 90 grade pentru a măsura greutatea; ce va oferi participantului o bază mai largă și mai multă stabilitate.

– Dacă un participant are un membru protetic sau o proteză de sân, măsurați greutatea cu proteză.

– Dacă un participant este fragil sau instabil, măsurați greutatea în timp ce participantul este ușor stabilizat de dvs. sau de un asistent.

– Goliți pungile de cateter urinar, aparatele de stomă și orice alte dispozitive de drenaj înainte de a efectua o măsurătoare.

1.3 Aria corpului (AC, BSA), m² - este adesea folosită în scopuri clinice deoarece este un indicator mai precis al masei metabolice (nevoia de energie a organismului).

Formula de calcul: $BSA = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$ [5].

Calculator online: <https://www.mdcalc.com/calc/29/body-mass-index-bmi-body-surface-area-bsa#next-steps>

Parametri necesari pentru a calcula: masa (în kg), înălțimea (în cm).

2. Circumferințele corpului

Circumferințele corpului sunt utilizate pentru a evalua adipozitatea centrală și distribuția grăsimii, deoarece se corelează cu markerii metabolici și estimările tehnicilor imagistice.

Reguli generale de măsurare a circumferințelor corpului: [1]

– Participanții stau în picioare pentru măsurarea circumferințelor la adulți.

– Fiți conștienți de natura potențial sensibilă a acestei măsurători și să ia măsurile adecvate pentru a minimiza anxietatea participantului.

– Efectuați măsurarea pacienților în lenjerie de corp sau prin îndepărtarea straturilor exterioare de îmbrăcăminte, cum ar fi jachete sau pulovere, luând măsurarea peste haine ușoare.

– Utilizați o oglindă pentru a asigura o plasare precisă a benzii centimetrice.

– Asigurați-vă că citirea este luată din exteriorul marginii cataramei.

– Înregistrați măsurătorile la cel mai apropiat 0,1 cm (1 mm).

– Înregistrați trei măsurători. Media este obținută prin adunarea valorilor împreună și împărțirea la numărul de măsurători.

2.1 Circumferința abdominală la nivelul taliei (WC) - este luată pentru a oferi informații suplimentare despre supraponderalitate și obezitate. WC se măsoară cu o bandă rezistentă la întindere care asigură o tensiune constantă.

Reguli de măsurare:

– Participantul stă în picioare, cu picioarele ușor depărtate și brațele atârând lejer în lateral

– Se recomandă efectuarea acestei măsurători la persoanele aflate în stare de foame.

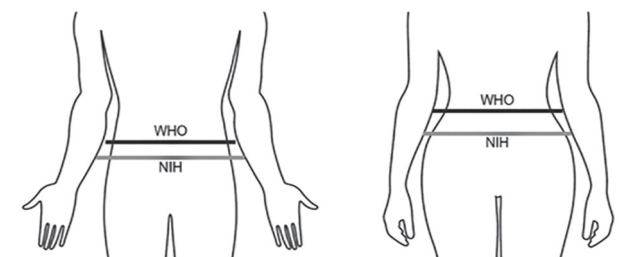
– Se marchează locul cu un marker lavabil și se ia măsura la sfârșitul unei expirații normale, deoarece poziția diafragmei ar putea influența acuratețea măsurării.

– Locul de măsurare a WC variază în funcție de grupul de studiu, deoarece până în prezent nu s-a convenit asupra unei locații optime. Toate măsurătorile sunt luate de-a lungul planului orizontal, paralel cu podeaua.

Există mai multe protocoale de măsurare a WC (Fig. 1):

1. Conform protocolul National Institute of Health (NIH), măsura se ia în punctul cel mai înalt al crestei iliace [6].

2. Conform OMS [7], măsura se ia la punctul de mijloc dintre creasta iliacă și marginea costală (coasta inferioară) pe linia axilară anterioară în poziție expiratorie de repaus (Fig. 1).



Figural Puncte de măsurarea a WC conform OMS și NIH.

Clasificarea și interpretarea rezultatelor:

1. fără obezitate abdominală (bărbați cu WC=93,9 cm sau mai puțin; femei, WC=79,9 cm sau mai puțin);

2. risc de obezitate abdominală (bărbați, cu WC=94,0 cm până la 101,9 cm; femei, WC=80,0 cm până la 87,9 cm);

3. obezitate abdominală prezentă (bărbați, WC=102,0 cm sau mai mult; femei, WC=88,0 cm sau mai mult) [7].

2.2. Circumferința la nivelul șoldurilor - măsoară protuberanța maximă a feselor. Este una dintre măsurătorile antropometrice necesare pentru calculul raportului talie la șold [7].

Reguli de măsurare: [7]:

– Investigatorul stă pe partea laterală a subiectului, astfel încât să poată vedea maximal extensia posterioara a feselor.

– Banda este poziționată la nivelul cel mai larg al feselor, peste trohantere (proiecțiile osoase pe partea laterală a femurului).

– Banda este înfășurată perfect în jurul participantului, dar nu până la punctul în care banda comprimă pielea. Păstrați banda nivelată și paralelă cu podeaua în punctul de măsurare.

– Se citește măsurarea cu cel mai apropiat 0,1 cm.

2.3. Circumferința la nivelul gâtului - este una dintre măsurătorile simple de screening care poate fi utilizată ca indice al distribuției grăsimii din partea superioară a corpului pentru a identifica obezitatea. Circumferința gâtului este un marker valid pentru identificarea persoanelor obeze și se corelează bine cu alte măsurători antropometrice [8].

Reguli de măsurare: marginea superioară a lentei de măsurat se plasează chiar sub proeminența laringelui și este aplicată perpendicular pe axa lungă a gâtului [8].

Clasificarea rezultatelor: valori normale: la bărbați < 37cm și la femei < 34 cm.

2.4 Circumferința la mijlocul brațului (MUAC) – este o modalitate ușoară și ieftină de a detecta starea nutrițională și este utilizată în țările în curs de dezvoltare pentru programe rapide și extinse de supraveghere a nutriției și de screening [9].

Reguli de măsurare:

– Circumferința se ia la mijlocul dintre proeminența osoasă de pe umăr (acromion) și punctul cotului (procesul olecran). Observatorul trebuie să localizeze acest punct de mijloc al brațului nedominant al participantului în poziție flectat la 90 de grade.

– Participantul să stea drept, cu brațele atârând liber în lateral și cu palmele îndreptate spre coapse.

– Banda trebuie să treacă prin cele două repere (*nu este clar cum?*) și prin punctul de mijloc marcat.

– Banda sa fie nu prea strânsă (comprimând pielea) sau prea slăbită, întinsă pe piele și este orizontală (paralelă cu podeaua) [10].

Clasificarea și interpretarea rezultatelor: MUAC normal >23 cm la bărbați, >22 cm la femei [11].

3. Grosimea pliurilor cutanate

Măsurarea pliului cutanat în regiunea bicepsului, tricepsului, subscapular și suprailiac este folosită pentru evaluarea țesutului adipos subcutanat. Pliurile cutanate se măsoară folosind dispozitivul pentru testarea grăsimii corporale (șubler – ro., sau *caliper* – *engl.*) de precizie pentru pliuri cutanate.

Reguli generale de măsurare a pliurilor cutanate: [12]

– Subiectul trebuie să fie în picioare, într-o poziție relaxată și cu membrele superioare complet relaxate de-a lungul trunchiului.

– Trebuie măsurat pe partea dreaptă a corpului;

– Investigatorul trebuie să localizeze locurile cu degetul mare și arătător al mâinii stângi (sau cu mâna nedominantă);

– Pliul cutanat trebuie ridicat cu 2 cm deasupra locurilor de măsurare și cliperul trebuie poziționat în locul marcat, perpendicular pe orientare;

– Investigatorul trebuie să preleveze cantitatea minimă de țesut, asigurându-se că există doar piele și țesut subcutanat și că țesutul muscular subiacent nu este încorporat;

– Ambele părți ale suprafețelor pielii trebuie să fie mai mult sau mai puțin paralele, iar șublerul trebuie ținut la un unghi de 90 de grade față de locul marcat al pliului pielii;

– Măsurarea pliului cutanat trebuie înregistrată la 2 secunde după ce se aplică presiunea completă a cliperului.

– Măsurătorile trebuie repetate de 3 ori în fiecare locație și ar trebui luată în considerare media acestor măsurători.

3.1 Pliul cutanat în regiunea bicepsului

Se marchează pe fața anterioară a brațului, deasupra mușchiului biceps și la jumătatea distanței dintre acromion și radius.

Participantul trebuie să stea în picioare, cu brațele relaxate de-a lungul trunchiului. Pliul pielii trebuie ridicat pe verticală (Fig. 2) (paralel cu lungimea brațului).

3.2 Pliul cutanat în regiunea tricepsului

Locul pliului cutanat al tricepsului trebuie marcat pe suprafața posterioară a brațului, pe linia mediană a mușchiului triceps, la jumătatea distanței dintre

acromion și radius. Apucați pielea la 2 cm deasupra punctului mijlociu al brațului drept cu degetul mare și arătător pentru a crea un pli al pielii. Apoi, plasați șublerul la mijloc pentru a obține măsurarea (Fig. 3).

Pliul pielii trebuie ridicat paralel cu axa lungă a brațului. Investigatorul ar trebui să fie în spatele subiectului, pe partea dreaptă.



Figura 2 Pliul cutanat în regiunea bicepsului



Figura 3 Pliul cutanat în regiunea tricepsului

3.3 Pliul cutanat în regiunea subscapulară

Se măsoară la distanța de 1-2 cm sub unghiul inferior al scapulei (*partea inferioară a omoplatului*). Pentru a localiza partea inferioară a omoplatului, cereți participantului să întoarcă brațul în spate – ridicându-l și astfel scapula va deveni mai proeminentă.

Locația pliului cutanat pentru a fi măsurat trebuie marcată la 2 cm sub locul pliului cutanat apărut natural subscapular lateral și oblic (Fig. 4). Pliul pielii formează o linie de aproximativ 45 de grade (dar urmează liniile naturale ale pliurilor pielii), extinzându-se oblic în direcția cotului drept.



Figura 4. Pliul cutanat în regiunea subscapulară

3.4. Pliul cutanat în regiunea suprailiacă

Pliul cutanat se măsoară imediat deasupra locului pliului cutanat al crestei iliace (situat la 1 cm deasupra crestei iliace anterioare superioare). Investigatorul trebuie să plaseze degetul mare deasupra liniei crestei iliace și apoi să măsoare pliul (Fig. 5) (este luat aproape orizontal, dar urmează liniile naturale ale pliului pielii).



Figura 5. Pliul cutanat în regiunea suprailiacă

4. Compoziția corpului: masa grasă + masa corpului fără grăsime

4.1. Indicele de grăsime corporală (Body fat – BF) (%) – este cantitatea de țesut adipos (grăsime corporală) în comparație cu greutatea totală, măsurat în procente.

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/body-fat>

Parametri utilizați: vârsta, sexul, greutatea corporală, înălțimea.

Clasificare și interpretare [13] (Tabel 1).

Tabel 1

Clasificarea grăsimii corporale conform indicelui de grăsime corporală

	Bărbați	Femei
Grăsime esențială – cantitate minimă de grăsime corporală pentru o sănătate bună	3%	12%
Grăsimea la indivizii sportivi	6%-13%	14%-20%
Grăsime corporală sănătoasă	14%-17%	21%-24%
Grăsime corporală acceptabilă	18%-24%	25%-31%
Obezitate	Peste 25%	Peste 32%

4.2. Masa grasă (MG, FM, BF) – este cantitatea de țesut adipos (grăsime corporală) în comparație cu greutatea totală, măsurată în kg.

Formula de calcul: $MG = \text{masa corp [kg]} \times (MG [\%] / 100)$; kg.

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/body-fat>

Parametri utilizați: vârsta, sexul, greutatea, înălțimea.

4.3. Indicele de masă grasă (IMG, FMI), în kg/m².

Formula de calcul: $FMI = FM \text{ (kg)} / H(m)^2$, unde FM – masa grasă, H – înălțimea;

Parametri utilizați: MG (FM,BF) în kg, înălțimea în m².

4.4. Masa relativă de grăsime (RFM, MRG) – ecuația masei relative de grăsime a fost derivată pe baza datelor din Sondajul Național de Examinare a Sănătății și Nutriției (NHANES) SUA 1999-2004 (n=12.581 participanți) și validată cu datele NHANES 2005-2006 (n=3.456 participanți). Formula RFM a fost derivată în urma analizei a aproximativ 365 de indici antropometrici [14].

Formula de calcul: $RFM = 64 - [20 \times (H(\text{în m}) / WC(\text{în m})] + 12 \times \text{sex} (0 - \text{bărbat}, 1 - \text{femeie})$, unde:

H – înălțimea (în m), WC – circumferința taliei (în m);

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/relative-fat-mass>

Parametri utilizați: genul, înălțimea (în cm), circumferința taliei (în cm).

Clasificarea și interpretarea rezultatelor (Tabel 2):

Tabel 2

Clasificarea grăsimii corporale conform masei relative de grăsime [14]

Categorie	Procent femei	Procent bărbați
Grăsimi esențiale	10-13%	2-5%
Sportivi de performanță	14-20%	6-13%
Sportivi	21-24%	14-17%
Normal	25-31%	18-24%
Obezitate	Peste 32%	Peste 25%

Procentul de grăsime corporală se referă la cantitatea de grăsime prezentă în corp ca procent din greutatea totală. Acesta include grăsimile esențiale precum și surplusul de grăsimi depozitate. Grăsimile esențiale se găsesc în nervi, măduva osoasă și organe și sunt necesare organismului pentru o bună funcționare. Acestea reprezintă aproximativ 2-5% din masa corporală pentru bărbați și 10-13% pentru femei.

4.5. Masa corporală slabă (LBM) – este o parte a compoziției corporale care este definită ca diferența dintre greutatea corporală totală și greutatea grăsimii corporale.

Formula de calcul: $LBM = 100 - BF$ (MG) (%), unde BF – masa grasă (%)

4.6. Masa corporală fără grăsime (MCFG, FFM-fat free mass)

Formula de calcul: $FFM = \text{greutatea [kg]} \times (1 - (BF [\%] / 100))$ (%)

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/ffmi>

Parametri utilizați: genul, greutate (în kg), înălțime, BF (%)

4.7. Indicele de masă corp fără grăsime (IMCFG, FFMI)

Formula de calcul: $FFMI = FFM \text{ (kg)} / H(m)^2$; kg/m^2 (0-30)

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/ffmi>

Parametri utilizați: genul, greutate (în kg), înălțime (în m²)

Masa musculară (MM) și indici folosiți ca markeri ai MM.

5.1. Circumferința musculară la mijlocul brațului (MAC) [15]

Formula de calcul: $MAC = MUAC \text{ (în cm)} - (\pi \times \text{grosimea pliului cutanat în regiunea tricepsului}) \text{ (în cm)}$; unde:

MUAC – circumferința la mijlocul brațului.

Calculator online: <https://health.icalculator.com/midarm-muscle-circumference-calculator.html>

Parametri utilizați: MUAC – circumferința la mijlocul brațului (în cm), grosimea pliului cutanat în regiunea tricepsului (în cm).

5.2. Aria musculară a brațului (AMA) [16]

Formula de calcul: $AMA = (MAC^2 / 4 \pi)$; cm; unde: MAC- circumferința musculară la mijlocul brațului.

Calculator online: <https://www.scymed.com/en/smnxpn/pnpdc147.htm>

Parametri utilizați: MAC (circumferința musculară a brațului) (în cm)

5.3. Raportul circumferinței musculare a brațului la înălțimea corpului (MUAC/H) [17].

Formula de calcul: $MUAC/H = MUAC \text{ (în cm)} / H \text{ (în cm)}$; unde MUAC- circumferința la mijlocul brațului (în cm), H- înălțimea corpului (în cm).

6. Indici antropometrici pentru screening-ul obezității

6.1. Indicele formei corpului (ABSI) - este asociat liniar și pozitiv cu masa de grăsime viscerală și cu toate cauzele și bolile cardiovasculare în populația generală [18].

Formula de calcul: $ABSI = WC \text{ (în m)} / [BMI \text{ (în } kg/m^2)^{2/3} \times H \text{ (în m)}^{1/2}]$; $m^{11/6} kg^{-2/3}$, unde: WC – circumferința abdominală, BMI – indicele masei corporale, H – înălțimea

ABSI este clasificat în clase de risc prin intermediul valorii ABSI-z derivată din ABSI. Pentru a estima riscul de mortalitate prematură, putem calcula scorul **ABSI-z** după cum urmează:

Scorul ABSI-z = $(ABSI - ABSI \text{ mediu}) / ABSI \text{ SD}$, unde:

ABSI – indicele formei corpului calculat.

ABSI mediu – ABSI mediu pentru vârsta și sexul ales.

ABSI SD – deviația standard pentru ABSI calculat conform genului și vârstei.

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/a-body-shape-index>

Parametri necesari: Sex, masa, greutatea, vârsta, circumferința abdominală

Clasificarea și interpretarea rezultatelor

Pe baza scorului ABSIz, rezultatele sunt clasificate în cinci niveluri de risc de mortalitate prematură:

- 1. Mai puțin de (-0,868) – risc foarte scăzut
- 2. Între (-0,868) și (-0,272) – risc scăzut
- 3. Între (-0,272) și (+0,229) – risc mediu
- 4. Între (+0,229) și (+0,798) – risc înalt
- 5. Mai mult decât (+0,798) – risc foarte înalt.

6.2. Indicele de rotunjime abdominală (BRI)

- include măsurători ale circumferințelor taliei și șoldurilor pentru a înțelege mai bine cum este distribuită grăsimea în jurul corpului. Determină țesutul adipos visceral și procentul de grăsime corporală [19].

Formula de calcul: $BRI = 364.2 - 365.5[1 - \pi^{-2} WC \text{ (în m)}^2 \times H \text{ (în m)}^{-2}]^{1/2}$, unde
WC – circumferința taliei, H- înălțimea

Calculator online: <https://webfce.com/bri-calculator/>

Parametri necesari: înălțimea , circumferința abdominală

Graficul afișat (la accesarea calculatorului online) arată forma corpului persoanei investigate (în negru) alături de o formă a corpului de referință care acoperă intervalul sănătos (în verde). Sunt prezentate și procentul estimat de grăsime corporală și țesutul adipos visceral.

Clasificarea și interpretarea rezultatelor [20]:

Valorile BRI variază de la 1 la 16. Cu cât valoarea BRI este mai aproape de unu, cu atât forma corpului este mai circulară. Valorile mai apropiate de 16 indică o formă mai ovală sau mai dreaptă:

✓ BRI scăzut (mai aproape de 1): indică mai puțină grăsime corporală și o compoziție corporală mai sănătoasă. Cu toate acestea, a avea un BRI prea scăzut poate însemna și a fi subponderal, ceea ce are propriile riscuri pentru sănătate.

✓ BRI mediu: Reprezintă o compoziție corporală echilibrată, cu niveluri moderate de grăsime corporală. Aceasta este de obicei cea mai sănătoasă gamă.

✓ BRI ridicat (mai aproape de 16): indică grăsime corporală mai mare, în special grăsime viscerală.

6.3. Indicele masei corporale – este o măsură pentru indicarea stării nutriționale la adulți. Este definită ca greutatea unei persoane în kilograme împărțită la pătratul înălțimii persoanei în metri (kg/m²).

Formula de calcul: $\text{Greutatea (în kg)} / \text{Înălțimea (în metri)}^2 = (\text{kg/m}^2)$

Clasificarea și interpretarea rezultatelor [21]:

Pentru adulții peste 20 de ani, conform normelor OMS (Organizația Mondială a Sănătății), IMC se încadrează în una dintre următoarele categorii

- subponderabilitatea severă <16 kg/m²
- subponderabilitatea 16.0 - 18.4 kg/m²
- greutatea normală este reprezentată de calculul BMI cu valoare între 18,5-24,99.
- supraponderabilitatea (calcul BMI cu valori cuprinse între 25 - 29,99);
- obezitatea de gradul 1 (calcul BMI cu valori cuprinse între 30 - 34,99);
- obezitate de gradul 2 (BMI cu valori cuprinse între 35 - 39,99);
- obezitatea morbidă cu valori ale BMI peste 40.

Calculator online: <https://www.cdt-babes.ro/articole/indicele-de-masa-corporala-imc.php>

6.4. Indicele adipozității corporale (BAI)

Este o metodă antropometrică practică utilizată pentru a măsura procentul de grăsime corporală (BF%) [22].

Formula de calcul: $BAI = [HC \text{ (în cm)} / (H \text{ (în m)})^{1.5}] - 18$; %, unde: HC - circumferința șoldurilor, H – înălțimea corpului

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/bai>

Parametri necesari: circumferința șoldurilor, înălțimea corpului.

Tabel 3

Clasificarea BAI pentru femei

Vârsta	Subponderal(%)	Sănătos (%)	Supraponderal (%)	Obez (%)
20-39	<21	21-33	>33	>39
40-59	<23	23-35	>35	>41
60-79	<25	25-38	>38	>43

Tabel 4

Clasificarea BAI pentru bărbați

Vârsta	Subponderal(%)	Sănătos (%)	Supraponderal (%)	Obez (%)
20-39	<8	8-21	>21	>26
40-59	<11	11-23	>23	>29
60-79	<13	13-25	>25	>31

Clasificarea și interpretarea rezultatelor: valorile obținute au fost clasificate conform criteriilor stabilite de Gallagher și colab. pentru populația europoidă [22] (Tabel 3, 4):

6.5. Indicele adipozității viscerale (IAV, VAI) – este un model empiric – matematic, specific de gen, bazat pe parametri antropometrici simpli (IMC și WC) și funcționali (trigliceride (TG) și colesterol HDL care indică distribuția grăsimilor [23]. IAV este propus drept marker simplu și sigur al acumulării și disfuncției țesutului adipos visceral, iar în lipsa manifestărilor clinice ale sindromului metabolic, IAV devine un instrument de prognostic timpuriu în apariția patologieilor cardiovasculare (CV) [24].

Formula de calcul:

IAV la bărbați = $CA / (39,68 + 1,88 \times IMC) \times (\text{trigliceride} / 1,03) \times (1,31 / \text{HDL-colesterol})$;

IAV la femei = $CA / (36,58 + 1,89 \times IMC) \times (\text{trigliceride} / 0,81) \times (1,52 / \text{HDL-colesterol})$, unde: CA – circumferința abdominală, IMC – indexul masei corporale

Calculator online: <https://healthy-ojas.com/calculator/visceral-adiposity-index-vai.html>

Parametri necesari: vârsta, sex, circumferința taliei (cm); IMC (kg/m^2 nivelul de trigliceride în mmol/L, nivelul de HDL-colesterol în mmol/L:

Clasificarea și interpretarea rezultatelor

Majoritatea studiilor demonstrează că IAV este asociat cu riscul crescut de dezvoltare a patologiei CV. Este raportat că doar IAV este un indicator sigur și semnificativ în determinarea riscului evenimentelor CV în decurs de 10 ani, independent de ceilalți factori de risc CV stabiliți. Aceasta s-ar putea datora faptului că este singurul indicator ce utilizează în calculul său ambele măsurări antropometrice (IMC și CA), precum și valorile lipidelor (TG și HDL colesterol) [25].

Într-un studiu transversal amplu pe 1.764 de pacienți, printr-o analiză ROC, au fost identificate limite adecvate stratificate pentru vârstă care au putut identifica o presupusă disfuncție a țesutului adipos [26] (Tabel 5):

Tabel 5

Punctele limită stratificate în funcție de vârstă ale VAI pentru identificarea disfuncției țesutului adipos (ATD) [26].

Vârsta	ATD absent	ATD ușor	ADT moderat	ADT sever
< 30 ani	≤2.52	2.53–2.58	2.59–2.73	>2.73
≥30 < 42 ani	≤2.23	2.24–2.53	2.54–3.12	>3.12
≥42 < 52 ani	≤1.92	1.93–2.16	2.17–2.77	>2.77

≥52 < 66 ani	≤1.93	1.94–2.32	2.32–3.25	>3.25
≥66 ani	≤2	2.01–2.41	2.42–3.17	>3.17

Notă: ATD- disfuncția d țesut adipos

În studiul respectiv pacienții s-au divizat automatizat în trei tertile ("tertila" în statistică definindu-se ca unul din 3 grupuri cu frecvențe egale, în care poate fi împărțit un set de date). Un scor VAI mai mare a reflectat o cantitate mai mare de adipozitate viscerală estimată.

1. Tertila 1 (VAI<1.18) (cel mai mic)

2. Tertila 2 (VAI≥1.18<2.17) (mediu)

3. Tertila 3 (VAI≥2.17) (cel mai mare)

6.6. Raportul talie/șold (WHR, IAS) – se calculează ca circumferință a taliei, care reflectă modificări ale grăsimii subcutanate și viscerale, împărțite la circumferința șoldului. Prin urmare, indică riscul de complicații metabolice. Punctele limită ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) sunt utilizate pentru a evalua și diviza riscul de complicații metabolice: scăzut sau crescut [27].

Formula de calcul: $WHR = WC(\text{în cm}) / HC(\text{în cm})$, unde: WC- circumferința taliei, HC- circumferința șoldurilor

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/waist-hip-ratio>

Parametri necesari: circumferința taliei, circumferința șoldurilor

Clasificarea și interpretarea rezultatelor (Tabel 6):

Tabel 6

Clasificarea obezității abdominale bazate pe WHR [27]

Prezența/ absența OA	Bărbați	Femei
Fără OA	<0,90	<0,85
OA prezentă	≥0,90	≥0,85
OA cu risc înalt de probleme de sănătate	>1,0	>1,0

Notă: OA- obezitate abdominală; WHR- raportul talie/șold.

OMS definește obezitatea abdominală ca WHR mai mult de 0,9 la bărbați și mai mult de 0,85 la femei [27]. WHR s-a dovedit a fi un predictor mai bun al bolilor cardiovasculare decât circumferința simplă a taliei și indicele de masă corporală [28].

6.7. Indicele talie/înălțime (WHtR) - este folosit la evaluarea riscului de a dezvolta obezitate, cu precădere obezitate abdominală și implicit a consecințelor acesteia, adică a bolilor cardiovasculare. Conform studiilor, raportul talie-înălțime este un indice mult mai bun comparativ indicele de masa

corporala (IMC) de evaluare a riscului de a face atac de cord sau accident vascular cerebral [29].

Formula de calcul: WHtR= WC(în cm)/H (în cm), unde: WC- circumferința taliei, H-înălțimea

Calculator online: <https://www.omnicalculator.com/health/waist-height-ratio>

Parametri necesari: circumferința taliei, înălțimea corpului.

Clasificarea și interpretarea rezultatelor

Orientările NICE din octombrie 2022 au sugerat valori limită pentru WHtR (indice, care definește gradul de adipozitate centrală), după cum urmează:

Tabel 7

Clasificarea obezității centrale bazate pe WHtR [30]

Obezitatea centrală	WHtR
adipozitate centrală sănătoasă	0,4 la 0,49
adipozitate centrală crescută	0,5 la 0,59
adipozitate centrală mare	0,6 sau mai mult

Notă: WHtR- Indicele talie/înălțime

Conform Protocolului Clinic Național Obezitatea la Adult din Republica Moldova anul 2023, indicele talie/înălțime cu valori peste 0,5 suspectă obezitatea [31].

Ghidul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare ”Managementul integrat al pacientului comorbid cu insuficiență cardiacă ischemică și sindrom cardiovascular-reno-metabolic”, cod 09.01.03 prin finanțare instituțională IMSP Institutul de Cardiologie.

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Bibliografie.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS), National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Anthropometry Procedures Manual*. CDC, 2021.

2. Górnicka M, Szewczyk K, Białkowska A, Jancichova K, Habanova M, Górnicki K, Hamulka J. *Anthropometric indices as predictive screening tools for obesity in adults*. Appl. Sci., 2022; 12:6165.

3. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Center. *Manual of Operations*. 2022; Version 11.

4. Best C, Shepherd E. *Accurate measurement of weight and height 1: weighing patients*. Nurs. Times, 2020; 116(4):50–52.

5. Du Bois D, Du Bois EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Arch. Intern. Med., 1916; 17(6):863–871.

6. National Institutes of Health. *The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. NIH, Bethesda, 2000.

7. World Health Organization. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*. WHO, Geneva, 2008.

8. Ben-Noun LL, Laor A. *Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors*. Exp. Clin. Cardiol., 2006; 11(1):14–20.

9. Roy NC. *Use of mid-upper arm circumference for evaluation of nutritional status of children and for identification of high-risk groups for malnutrition in rural Bangladesh*. J. Health Popul. Nutr., 2000; 18:171–180.

10. DAPA Toolkit. *Diet, Anthropometry and Physical Activity Measurement Toolkit*. <https://dapa-toolkit.mrc.ac.uk> (accessed 26 May 2022).

11. Tsai AC, Chang TL, Yang TW, Chang-Lee SN, Tsay SF. *A modified mini nutritional assessment without BMI predicts nutritional status of community-living elderly in Taiwan*. J. Nutr. Health Aging, 2010; 14:183–189.

12. Casadei K, Kiel J. *Anthropometric Measurement*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30726000.

13. Azevedo FM, de Freitas Rocha AR, Morais DC, Ribeiro SAV, Gonçalves VSS, do Carmo Castro Franceschini S, Priore SE. *Body fat is superior to body mass index in predicting cardiometabolic risk factors in adolescents*. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2023; 20:2074.

14. Lee DH, Keum N, Hu FB, et al. *Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults*. Br. J. Nutr., 2017; 118(10):858–866.

15. Wu LW, Lin YY, Kao TW, Lin CM, Liaw FY, Wang CC, Peng TC, Chen WL. *Mid-arm muscle circumference as a significant predictor of all-cause mortality in male individuals*. PLoS One, 2017; 12(2):e0171707.

16. Grodner M, Long S, DeYoung S. *Nutrition in patient care*. DeYoung S (ed). *Foundations and Clinical Applications of Nutrition: A Nursing Approach*. 3rd ed. Elsevier, 2004:406–407.

17. Lu Q, Wang R, Lou DH, Ma CM, Liu XL, Yin FZ. *Mid-upper-arm circumference and arm-to-height ratio in evaluation of overweight and obesity in Han children*. Pediatr. Neonatol., 2014; 55(1):14–19.

18. Bertoli S, Leone A, Krakauer NY, Bedogni G, Vanzulli A, Redaelli VI, De Amicis R, Vignati L, Krakauer JC. *Association of Body Shape Index (ABSI) with cardio-metabolic risk factors: a cross-sectional study*. PLoS One, 2017; 12(9):e0185013.

19. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, Maeda Y, McDougall A, Peterson CM, Ravussin E, et al. *Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue*. Obesity, 2013; 21:2264–2271.

20. Zhang X, Ma N, Lin Q. *Anthropometric predictors of health risk*. JAMA Netw. Open, 2024; published online Jun 5.

21. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, *Body Mass Index*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
22. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, et al. *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on BMI*. Am. J. Clin. Nutr., 2000; 72:694–701.
23. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. *Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk*. Diabetes Care, 2010; 33(4):920–922.
24. Amato MC, Giordano C. *Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction*. Int. J. Endocrinol., 2014; 2014:730827.
25. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, et al. *Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA Study*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2017; 27(10):881–889.
26. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. *Cut-off points of the visceral adiposity index identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian cohort*. Int. J. Endocrinol., 2014; 2014:730827.
27. World Health Organization. *Waist circumference and waist–hip ratio: Report of a WHO expert consultation*. Geneva, 2008.
28. Mørkedal B, Romundstad PR, Vatten LJ. *Informativeness of indices of blood pressure, obesity and serum lipids in relation to ischaemic heart disease mortality: the HUNT-II study*. Eur. J. Epidemiol., 2011; 26(6):457–464.
29. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. *Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis*. J. Clin. Epidemiol., 2008; 61(7):646–653.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Obesity: Identification and Classification of Overweight and Obesity* (update). NICE, 2022.
31. Protocol clinic Național. *Obezitatea la adult*. Ediția I. PCN-424, Chișinău, 2023.

CZU: 616.1/.8-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.22>

FENOMENUL DE MULTIMORBIDITATE ÎN PRACTICA CLINICĂ

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

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

email: virginia.salaru@usmf.md

Rezumat.

Multimorbiditatea a devenit o problemă majoră de sănătate publică, care impune o povară substanțială atât asupra pacienților, cât și asupra sistemului de sănătate. Deoarece multimorbiditatea nu este un diagnostic, prevalența fenomenului rămâne necunoscută în practica clinică cotidiană și impactul acesteia este subestimat. Pentru elucidarea acestui fenomen a fost realizat un studiu retrospectiv de cohortă care a inclus 2592 de pacienți cu vârsta de 18 ani și mai mare (58,2% femei). Multimorbiditatea a fost stabilită în 59,4% dintre cazuri. Femeile au fost mai afectate de multimorbiditate, iar numărul pacienților multimorbizi în populația rurală a fost statistic mai mare decât în zonele urbane.

Cuvinte cheie: multimorbiditate, epidemiologie, practica clinică.

Summary. The phenomenon of multimorbidity in clinical practice.

Multimorbidity has become a major public health issue, imposing a substantial burden on both patients and the healthcare system. Since multimorbidity is not a diagnosis, the phenomenon's prevalence remains unknown in daily clinical practice, and its impact is underestimated. A retrospective cohort study included 2592 patients aged 18 years and older (58.2% women). Multimorbidity was identified in 59.4% of cases. Women were more affected by multimorbidity, and the number of multimorbid patients in the urban population was statistically higher than in rural areas.

Keywords: multimorbidity, epidemiology, clinical practice.

Резюме. Феномен мультиморбидности в клинической практике.

Мультиморбидность все чаще признается серьезной проблемой общественного здравоохранения, оказывающей значительное давление как на пациентов, так и на систему здравоохранения. Поскольку это не диагноз, распространенность этого явления остается неизвестной в повседневной клинической практике, и его воздействие недооценивается. Для пояснения этого аспекта было проведено ретроспективное когортное исследование, включающее 2592 пациентов в возрасте 18 лет и старше (58,2% женщин). Мультиморбидность была выявлена у 59,4% случаев. Женщины были более подвержены мультиморбидности, а число мультиморбидных пациентов в сельских районах статистически выше, чем в городском населении.

Ключевые слова: мультиморбидность, эпидемиология, клиническая практика.

Introducere.

Fenomenul de îmbătrânire demografică, cu care se confruntă țara noastră a condus la creșterea numărului și proporției vârstnicilor în populație, care este asociată inevitabil cu riscul de a dezvolta maladii cronice. Coexistența a două sau mai multe afecțiuni cronice la același individ, care pot fi boli nontransmisibile, tulburări de sănătate mintală sau o boală infecțioasă de lungă durată este definită ca multimorbiditate [1]. Deși fenomenul de multimorbiditate este un concept relativ nou, provocările atât pentru sistemul de asistență medicală, cât și pentru pacient sunt complexe și multiple. Multimorbiditatea nu este un diagnostic medical cu criterii bine definite și acest fapt reprezintă o provocare pentru medicul practician în contextul stării de sănătate complexe, a problemelor emoționale și sociale cu care se confruntă pacientul [2]. Medicii practicieni raportează: dificultăți în

utilizarea ghidurilor clinice care sunt focusate pe o anumită patologie, timp insuficient pentru a gestiona îngrijirile pentru toate maladiile asociate și dificultăți în coordonarea îngrijirii între mai mulți prestatori de servicii [3]. Astfel, lipsa unor evidențe clare despre magnitudinea fenomenului în practica clinică cotidiană, face dificilă pregătirea optimală a sistemului de sănătate pentru această provocare.

Scopul.

Evaluarea prevalenței fenomenului de multimorbiditate la pacienții adulți din practica clinică a medicilor de familie din Republica Moldova.

Materiale și metode.

A fost realizat un studiu retrospectiv de cohortă care a inclus 2592 de pacienți cu vârsta de ≥ 18 ani, care au avut cel puțin o vizită la medicul de familie în perioada 01.07.2018 – 30.06.2019. Formularele

medicale F025e au fost selectate aleatoriu din 20 de instituții de asistență medicală primară de pe tot teritoriul Republicii Moldova. Instituțiile medicale au fost desemnate de Ministerul Sănătății, ținând cont de reprezentativitatea după criteriile: urban/rural, regiunea Nord, Centru și Sud și tipurile de instituții (centre de sănătate de tip raional și rural, oficii de sănătate), precum și numărul populație deservite. Deoarece în cadrul studiului nu s-a calculat dimensiunea eșantionului a priori, numărul de cazuri necesare de fi evaluate s-a estimat din proporția de 1.2% din populația deservită, stabilit în mod pragmatic, astfel încât eșantionul mediu per unitate medicală să fie 100. Din totalitatea de pacienți adulți cu vârsta peste 18 de ani, care au vizitat instituția medicală în decursul ultimelor 12 luni, a fost selectat eșantionul, apreciat pentru fiecare instituție. Ratele de multimorbiditate au fost calculate pe baza diagnosticelor comorbide confirmate din istoricul medical al pacienților, care au fost codificate conform Clasificării Internațională a Maladiilor ediția a 10-a.

Cercetarea a fost realizată în cadrul programului de post doctorat „Impactul multimorbidității asupra pacientului și sistemului de sănătate” 24.00208.8007.03/PDI.

Rezultate.

Studiul a cuprins 2592 de pacienți, dintre care 1508 au fost femei (58,2%). Deoarece fenomenul de multimorbiditate este frecvent asociat progresiei în vârstă, am fost interesați de distribuția eșantionului pe categorii (figura 1). Astfel, cel mai mare grup a fost reprezentat de populația de peste 50 de ani, circa o treime din pacienți încadrându-se în grupul 60-69 de ani.

Conform datelor în dosarele medicale, consemnarea a două și mai multe patologii cronice a fost stabilită în 59,4% dintre cazuri. Prevalența fenomenului în diverse categorii de vârstă a respectat paradigma asocierii marcate a multimorbidității cu înaintarea în vârstă (figura 2). Remarcabil a fost și faptul că multimorbiditatea a fost depistată la toate categoriile de vârstă. În aceeași ordine de idei, la pacienții sub 40 de ani aceasta a fost determinată la 24 din 411 cazuri din cercetare. La cei de peste 40 de ani ponderea multimorbidității a variat de la circa o treime de pacienți în grupul de 40-49 ani, la mai mult de jumătate în grupul 50-59 ani și peste 2/3 în grupul de peste 70 de ani.

Diferențele între grupele de vârstă au fost extrem de semnificative, confirmând creșterea prevalenței

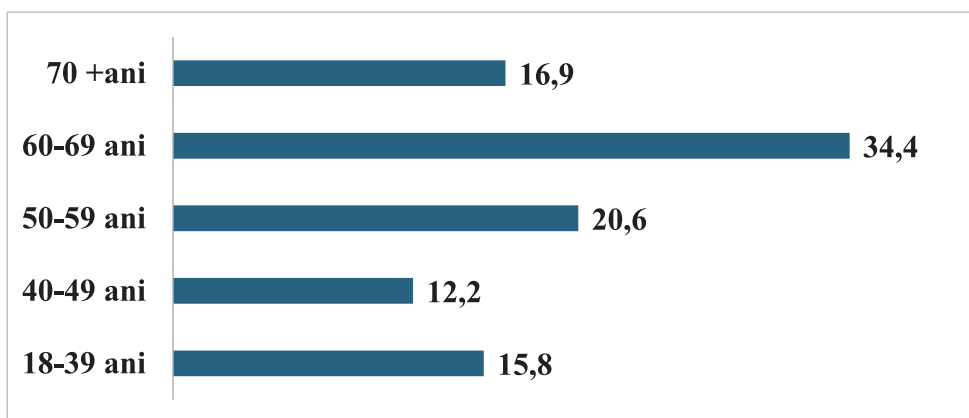


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de grupele de vârstă, %.

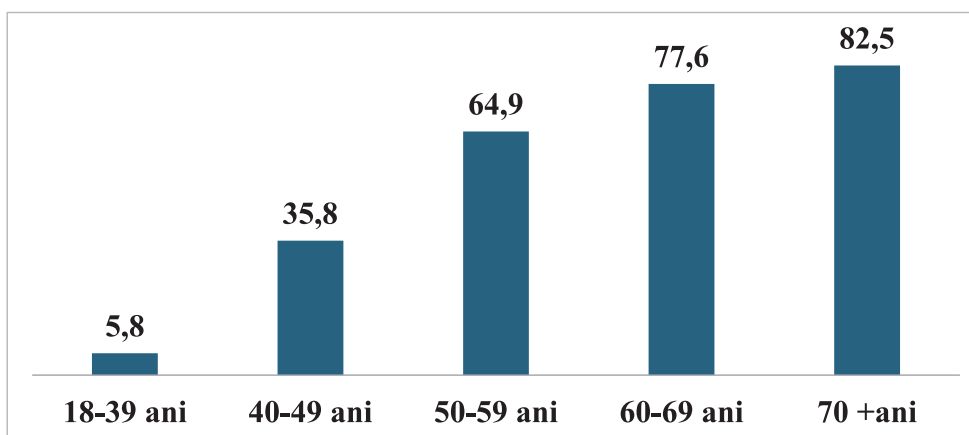


Figura 2. Distribuția multimorbidității în funcție de categoriile de vârstă, %.

multimorbidității cu vârsta ($\chi^2 = 788.5915$, $p = 0.0000$, $df = 4$).

Analiza prevalenței fenomenului în dependență de apartenența gender a evidențiat că multimorbiditatea a fost identificată la 924 de femei (61,1%) și 618 bărbați (57%). Femeile au fost mai afectate de multimorbiditate ($\chi^2 = 4,2602$, $p = 0,0390$, $df = 1$). Această diferență semnificativă între bărbați și femei, indică că sexul poate influența prevalența multimorbidității, dar și aspectul adresabilității crescute a femeilor comparativ cu bărbații pentru asistență medicală.

Un alt parametru frecvent incriminat în modificarea indicilor multimorbidității este mediul de trai, în special regiunile sărace și defavorizate. Analiza eșantionului conform mediului de reședință urban - rural a evidențiat că în cercetare au predominat pacienții din mediu urban 1601 versus 997 cei din mediul rural. Ponderea multimorbidității a fost de 57,2% (920 cazuri) în eșantionul din mediul urban și de 62,4% (622 cazuri) în cel din mediul rural. Numărul pacienților multimorbizi în populația rurală a fost statistic mai mare decât în zonele urbane ($\chi^2 = 5,9700$, $p = 0,0146$, $df = 1$). Diferențele dintre mediul urban și rural au fost semnificative, ceea ce poate reflecta discrepanțele în accesul la servicii medicale, stil de viață sau factori socio-economici.

Discuții.

În literatura de specialitate multimorbiditatea se consideră un fenomen asociat cu vârsta, deși prevalența fenomenului are o tendință de creștere și la tineri. La nivel global prevalența multimorbidității este de circa 37,2%. Modelele de multimorbiditate variază pe regiuni geografice, timp, vârstă și gen. Cea mai înaltă prevalență a fost stabilită în rândul adulților din America de Sud (45,7%), urmată de America de Nord (43,1%), Europa (39,2%) și Asia (35%) [4]. În eșantionul nostru am obținut o prevalență de 59,4%, fapt care poate fi explicat și prin modalitatea de selectare a cazurilor, care s-a făcut randomizat din lista subiecților care au vizitat medicul de familie.

În ciuda percepțiilor actuale, multimorbiditatea nu este, totuși, limitată la populația în etate, 35% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 55-64 de ani comparativ cu 55% dintre cele cu vârsta de 65-74 de ani au multimorbiditate [5]. Conform rezultatelor din eșantionul analizat în grupul 50-59 de ani au fost 64,9% pacienți multimorbizi, în grupul 60-69 de ani acesta a constituit 77,6%, iar în grupul peste 70 ani a fost de 82,5%. Rezultatele unei meta-analize din țările din Europa a identificat că 1 din 3 adulți are multimorbiditate, cu rate de prevalență mai mari pe măsura progresării în vârstă [6].

Studiul de subgrup a evidențiat că multimorbiditatea este mai răspândită la femei (39,4%, 95% CI = 36,4–42,4%), decât la bărbați (32,8%, 95% CI = 30,0–35,6%) [4]. În studiul nostru femeile au avut o prevalență de 61,1%. Datele au confirmat rezultatele obținute pe un eșantion de 100 de persoane realizat în 2018, care au semnalat faptul că femeile suferă în medie de 2.5 ± 1.5 patologii, iar bărbații – de 2.2 ± 1.2 maladii cronice per pacient. Astfel, și în țara noastră la femei sunt prezente de circa 1,4 ori mai multe patologii asociate decât la bărbați ($p < 0.05$) [7]. Datele observate în țările din Europa relevă o discrepanță inclusiv în trendurile creștere a prevalenței multimorbidității la bărbați și femei. Astfel în Europa centrală creșterea este atestată la ambele sexe, dar în Olanda această se atestă doar la bărbați [11].

Cu referire la mediul de reședință adulți – tineri din zonele defavorizate au prezentat aceleași rate de multimorbiditate ca și cei cu 10-15 ani mai în vârstă din zone mai bogate [4]. Rezultatele prezentate de Chauhan S. și coautorii pe populația din India, au evidențiat că populația din zonele urbane comparativ cu zonele rurale a fost mai afectată (35,4% vs. 19,1%). Printre factorii determinanți ai acestor rezultate au fost identificați: obezitatea, sedentarismul și consumul de alcool [8]. Date similare au fost raportate în China, unde 31% din eșantion aveau multimorbiditate, cu proporții semnificativ mai mari în orașe. Totodată, în Coreea de Sud ponderea multimorbidității a fost mai mare în zonele rurale. Cu toate acestea, analizele multivariate au arătat că mediul rural a fost asociat cu un risc mai mic de multimorbiditate în ambele țări [9]. Datele mai noi pe populația din India, au evidențiat aceleași rezultate ca și în studiul nostru conform cărora pacienții din mediul rural suferă de multimorbiditate în proporție de 6 din 10 [10]. În același timp, prevalența crescută a acestui fenomen la populația rurală din Republica Moldova necesită studierea și analiza cauzelor și factorilor care au condus la această distribuție. Studiile arată că în zonele rurale persistă accesul limitat la servicii medicale, împreună cu nivelurile mai ridicate de sărăcie și educație redusă, ceea ce contribuie la o prevalență mai mare a multimorbidității [13]. În mediul rural, factorii precum distanțele mari până la centrele medicale și lipsa personalului medical specializat accentuează dificultățile în gestionarea corespunzătoare a afecțiunilor multiple, ceea ce poate duce la rezultate de sănătate suboptimale [14,15].

Pe de altă parte, populația urbană beneficiază adesea de un acces mai bun la servicii de specialitate și resurse medicale variate, care facilitează o gestionare mai eficientă a multimorbidității. În

mediul urban, rețelele de suport social mai puternice și infrastructura medicală mai bine dezvoltată creează condiții favorabile pentru monitorizarea și tratarea proactivă a pacienților cu afecțiuni cronice multiple. Cu toate acestea, stresul asociat cu viața urbană și stilul de viață sedentar pot, de asemenea, să contribuie la incidența ridicată a anumitor afecțiuni, necesitând strategii de intervenție personalizate pentru a reduce povara multimorbidității în ambele medii [16].

Cu toate acestea, este necesar să se facă unele considerații metodologice atunci când se compară datele cu alte studii. În primul rând, definiția multimorbidității este eterogenă, ceea ce face dificilă compararea datelor privind prevalența. Conform definiției utilizate în prezentul studiu, multimorbiditatea a fost considerată ca prezența a două sau mai multe afecțiuni cronice conform OMS [12], dar numărul de boli netransmisibile incluse în alte studii variază considerabil, prin urmare, modificările prevalenței pot fi din cauza diferențelor de definiție de caz. Un alt aspect care ar trebui luat în considerare este metoda utilizată pentru colectarea informațiilor. Unele studii au utilizat dosare clinice din spitale sau instituții din asistență medicală primară, ca și în cazul cercetării noastre, în timp ce altele au colectat informații prin auto-raportare. Auto-raportarea este cea mai fezabilă metodă pentru studiile epidemiologice bazate pe populație, dar are potențialul de a subestima prevalența.

Concluzii.

Multimorbiditatea este un fenomen frecvent în practica medicală, iar prevalența sa crește substanțial odată cu vârsta pacienților. Diferența semnificativă în ratele de multimorbiditate între genuri și locurile de reședință necesită cercetări suplimentare, pentru identificarea factorilor care contribuie la aceste diferențe și recomandarea de strategii eficiente de reducere a poverii maladiilor asociate.

Bibliografie.

1. Van der Akker M., Knottnerus J. *Comorbidity or multimorbidity: what's in a name?* A review of literature. *Eur J Gen Pract.*, 1996; (2):65–70.
2. Șalaru V., Curocichin Gh.. *Multimorbiditatea - o provocare pentru medicina de familie.* Archives of the Balkan Medical Union, 2017; 52 (1): 186 -189.
3. Șalaru V. *Multimorbiditatea – lecții învățate, lecții de învățat.* Chișinău, 2024, Print-Caro: 206 p. ISBN 978-5-857480878.
4. Chowdhury, Saifur Rahman et al. *Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis.* *eClinicalMedicine.*, 2023; (57): 101860.
5. Jindai, K et al. *Multimorbidity and functional limitations among adults 65 or older; NHANES 2005–2012.* *Prev Chronic Dis.* 2016; 13: E151.
6. Zain S., et al. *Estimating the Prevalence of Multimorbidity Among the Adult Population in Primary Care Settings in European Countries – A Systematic Review and Meta-Analysis.*
7. Șalaru V., Chiosa D., Munteanu M., Anisei A., Alexa Z., Ciobanu A., Zatic T., Curocichin G. *Multimorbiditatea: un concept specific medicinei de familie.* Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină., 2018; 1-2 (75-76):16-19.
8. Chauhan S., Srivastava S., Kumar P. et al. *Decomposing urban-rural differences in multimorbidity among older adults in India: a study based on LASI data.* *BMC Public Health.*, 2022; 22:502 <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12878-7>.
9. Yi J. Y., Kim H., Chi, I. *Urban–rural differences in multimorbidity and associated factors in China and Korea: A population-based survey study.* *Geriatrics & Gerontology International.*, 2019; 19(11): 1157-1164.
10. Gummidi B, Gautam V, John O, Ghosh A, Jha V. *Patterns of multimorbidity among a community-based cohort in rural India.* *J Multimorb Comorb.*, 2023; 2(13):26335565221149623.
11. Souza, D.L.B., Oliveras-Fabregas, A., Minobes-Molina, E. et al. *Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over.* *BMC Public Health.*, 2021; 21 (76). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10084-x>.
12. Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: *World Health Organization*; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Álvarez-Gálvez J., et al. *Social inequalities in multimorbidity patterns in Europe: A multilevel latent class analysis using the European Social Survey (ESS).* *SSM Popul Health.*, 2022;(12);20:101268. doi: 10.1016/j.ssmph.2022.101268.
14. Alexandrino A., et al. *Prevalence of multimorbidity and associated factors among older people in rural Northeast Brazil.* *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 2023; (26):e230105.
15. Zhang, Xinyi et al. *Using primary and routinely collected data to determine prevalence and patterns of multimorbidity in rural China: a representative cross-sectional study of 6474 Chinese adults.* *The Lancet Regional Health – Western Pacific.*, 2025; (54): 101272
16. Boah M, Cyuzuzo C, Uwinkindi F, Kalinda C, Yohannes T, Isano S, Greig C, Davies J, Hirschorn LR, Amberbir A. *Health and wellbeing of older adults in rural and urban Rwanda: epidemiological findings from a population based cross-sectional study.* *J Glob Health.* 2025;15:04108.

CZU: 616.895.8-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.23>

TULBURAREA SCHIZOAFECTIVĂ – ÎNTRE SCHIZOFRENIE ȘI TULBURĂRILE AFECTIVE: ASPECTE CLINICE ȘI PROVOCĂRI DE DIAGNOSTIC (STUDIUL DE CAZ)

ȚURCAN Ana, stud. an. 6, program de studii Medicină,
CĂRĂUȘU Ghenadie, conducător științific, conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Rezumat.

Introducere. Tulburarea schizoafectivă (TSA) este o afecțiune psihiatrică rară, situată la intersecția dintre schizofrenie și tulburările afective. Se caracterizează prin episoade afective majore concomitent cu simptome psihotice persistente, ceea ce generează dificultăți diagnostice și terapeutice.

Material și metode. Studiul a fost realizat printr-o analiză a literaturii recente privind criteriile diagnostice, mecanismele etiopatogenetice și opțiunile terapeutice pentru TSA, inclusiv trei cazuri clinice.

Rezultate și discuții. TSA este frecvent subdiagnosticată sau confundată cu schizofrenia sau tulburarea bipolară. Tratamentele actuale includ antipsihotice atipice, stabilizatori ai dispoziției și terapii psihologice personalizate. Încadrarea nosologică rămâne controversată, iar noile cercetări evidențiază substraturi genetice comune cu schizofrenia și tulburările afective.

Concluzii. Diagnosticarea corectă a TSA este esențială pentru alegerea unei strategii terapeutice adecvate. Sunt necesare studii suplimentare pentru optimizarea ghidurilor de tratament și personalizarea abordării terapeutice.

Cuvinte-cheie: tulburare schizoafectivă, schizofrenie, tulburări afective, diagnostic diferențial, tratament.

Summary. Schizoaffective disorder – between schizophrenia and affective disorders: clinical aspects and diagnostic challenges (case study).

Introduction. Schizoaffective disorder (SAD) is a rare psychiatric condition positioned at the intersection of schizophrenia and affective disorders. It is characterized by major affective episodes occurring simultaneously with persistent psychotic symptoms, leading to diagnostic and therapeutic challenges.

Material and Methods. The study was conducted through a review of recent literature on diagnostic criteria, etiopathogenetic mechanisms, and therapeutic options for SAD, including three clinical cases.

Results and Discussion. SAD is often underdiagnosed or mistaken for schizophrenia or bipolar disorder. Current treatments include atypical antipsychotics, mood stabilizers, and personalized psychological therapies. Its nosological classification remains controversial, with new research highlighting common genetic substrates with schizophrenia and affective disorders.

Conclusions. Accurate diagnosis of SAD is essential for selecting an appropriate therapeutic strategy. Further studies are needed to optimize treatment guidelines and personalize therapeutic approaches.

Keywords: schizoaffective disorder, schizophrenia, affective disorders, differential diagnosis, treatment.

Introducere.

Tulburarea schizoafectivă (TSA) este o entitate clinică complexă, cu elemente comune atât schizofreniei, cât și tulburărilor afective [2, 5]. Aceasta a fost recunoscută ca o patologie distinctă în DSM-5 și ICD-11 [2], însă dezbaterile privind delimitarea sa față de schizofrenie și tulburarea bipolară persist [1, 3, 5].

Material și metode.

Acest studiu a fost realizat printr-o analiză a literaturii recente, utilizând baze de date precum PubMed, Scopus și Web of Science. Au fost incluse articole publicate între 2015-2024, axate pe epidemiologia [1, 6], diagnosticul [4, 7] și tratamentul

TSA [4, 6, 7]. Studiul a fost realizat pe un lot de trei pacienți diagnosticați cu TSA.

Rezultate și discuții.

Caz Clinic – Pacientă cu tulburare schizoafectivă tip mixt

Date generale: Data internării: 06/2022-12/22; **Vârsta:** 70 ani; **Sex:** Feminin; **Antecedente personale:** Traumă cranio-cerebrală în 1963; debut al simptomelor psihiatrice din 1970; tratamente repetate în spital de psihiatrie începând cu 1981; **Starea civilă:** Văduvă, doi copii; **Nivel de educație:** Absolventă a 8 clase; **Locuință:** Locuiește singură.

1. Istoric medical: Debut boală: Simptome depresive severe, urmate de perioade de remisie;

Evoluție: Episoade de agitație catatonomaniacală în antecedente, marcate de gândire accelerată, incoerență și simptome maniacale; **Anamneza recentă:** Creștere a suspiciunii și iritabilității; Idei delirante de relație și persecuție față de vecini; Insomnie severă, pierderea apetitului, comportament conflictual; A refuzat tratamentul profilactic după externare.

2. Examinarea stării generale.

Starea somatică: Tegumente de culoare roz-palidă; Funcții vitale: TA 120/80 mmHg, puls 75 bătăi/min, FR 17 respirații/min, afebrile; Aparatul respirator și cardiovascular: Normal la examen clinic; Sistemul nervos: Reflexele osteotendinoase vii, simetrice, fără semne de impregnare neuroleptică sau alte semne neurologice focale.

Starea psihică la internare: Conștiință: Clară, dezorientată temporo-spațial și parțial autopsihic; **Aspect fizic:** Neîngrijit, vestimentație delăsăută; **Comportament:** Agitată psihomotor, necooperantă, contact verbal redus, răspunde selectiv la întrebări, cu pauze îndelungate; **Gândire:** Accelerată, incoerență, idei delirante de persecuție și relație („vecinii o urmăresc, i se fură lucruri”); **Emoțional:** Labilitate afectivă, reacții afective neadecvate, stări de disforie și euforie alternante; **Volitiv:** Decizii necorespunzătoare, lipsa discernământului; **Memorie:** Tulburări de fixare și hipomnezie moderată; **Somn:** Dereglat, dificultăți de inițiere și treziri frecvente; **Critică:** Abolită față de propria condiție.

Diagnostic psihiatric:

Cod ICD-10: F25.2 – Tulburare schizoafectivă, tip mixt; **Simptome predominante:** Stare maniacală moderat-severă cu gândire accelerată, labilitate emoțională, afect aplatizat, lipsa criticii;

06/2022 – Debutul manifestărilor maniacale

Stare inițială: Pacienta prezintă **dezorientare temporală** și o capacitate limitată de a înțelege și explica motivul spitalizării. Este agitată psihomotor, tensionată, bizara în comportament, cu **idei delirante grandioase** („este milionară”, „poate cumpăra toată lumea”). **Funcțiile cognitive:** Critica față de propria stare este complet absentă. Gândirea este **accelerată, incoerență**, iar fondul afectiv este profund labil și neadecvat. **Funcțiile emoțional-volitiv:** Tulburările emoționale sunt severe – pacientă fără discernământ, dezordonată, fără respect pentru subordonare și distanță socială. **Concluzie:** Pacienta se află în **stare maniacală moderat-severă**, caracterizată prin incoerență, labilitate emoțională, gândire accelerată, neadecvare afectivă și agitație. Starea necesită intervenție psihiatrică imediată.

07/2022 – Ameliorări pe fondul tratamentului

Starea psihică la examinare: Pacienta este mai liniștită și pasivă, dar rămâne dezinteresată de dialog.

Tulburările de orientare temporo-spațială persistă, dar orientarea autopsihică este adecvată. Critica față de propria stare este **parțial prezentă**, iar gândirea rămâne concret-situațională, cu dificultăți majore în abstractizare. **Funcțiile cognitive:** Regresia cognitivă este evidentă – hipomnezie, hipoprozexie, dificultăți de concentrare, memorie scăzută, gândire lentă și rigidă, dificultăți în procesarea și reproducerea informațiilor. Scorul MMSE indică un **deficit cognitiv moderat (15/30 puncte)**. **Funcțiile emoțional-volitiv:** În pofida ameliorărilor inițiale, pacienta rămâne emoțional instabilă, cu reacții afective imprevizibile, ușor iritabilă, și prezintă o fatigabilitate psihică pronunțată. **Concluzie:** Sub influența tratamentului, se observă o reducere a simptomelor acute maniacale, dar persistă regresia cognitivă și elemente negative ale bolii.

09/2022 – Reapariția simptomatologiei delirante

Starea psihică la examinare: Pacienta este mai orientată temporo-spațial și autopsihic, însă manifestă un **comportament refractar și idei delirante de relație și urmărire**. Persistă dezinteresul pentru aspectul fizic și comunicarea, iar fondul emoțional este oscilant, cu momente disforice și euforice. **Funcțiile cognitive:** Nu se observă ameliorări semnificative – memoria pe termen scurt este redusă, gândirea rămâne concret-situațională, iar capacitatea de concentrare este scăzută. **Funcțiile emoțional-volitiv:** Continuă să predomine simptomele negative ale bolii, cu afectivitate aplatizată, lipsă de inițiativă și limitare severă a intereselor. Pacienta manifestă un comportament formal și un cerc social restrâns. **Concluzie:** Starea psihică indică o **decompensare psihoafectivă moderată**, cu revenirea simptomelor delirante și persistența simptomelor negative.

11/2022 – Simptomatologie maniacală activă

Starea psihică la examinare: Dezorientarea temporală persistă, iar pacientă prezintă comportament bizar și **idei delirante grandioase** similare debutului („este milionară”, „poate cumpăra lumea”). Somnul rămâne perturbat. **Funcțiile emoțional-volitiv:** Se menține o **simptomatologie negativă** pronunțată – monotonia afectivă, lipsa planurilor de viitor, lipsa de inițiativă, iar comportamentul rămâne formal și incoerent. **Concluzie:** Starea maniacală moderat-severă persistă, iar simptomele negative și regresia volitivă sunt pe prim-plan.

12/2022 – Stabilizare parțială pe fondul tratamentului

Starea psihică: Sub tratament, pacienta prezintă o ameliorare vizibilă. Este mai activă, comunică

ocazional cu cei din jur și participă la activități ușoare (gimnastică). Persistă însă afectivitatea aplatizată, lipsa planurilor de viitor, cercul social restrâns și **simptomele negative predominante**. Expune ocazional idei delirante fragmentare și gândire paralogică, dar fără simptome acute. **Funcțiile cognitive:** Atenția, memoria și capacitatea de procesare rămân afectate, iar critica față de propria stare este formală. **Funcțiile emoțional-volitiv:** Se observă o ușoară creștere a inițiativei și a interesului pentru activitățile zilnice, dar simptomele negative persistă. **Concluzie:** Pe fondul tratamentului, starea pacientei se stabilizează parțial, cu o reducere a simptomelor acute maniacale, dar cu persistența simptomelor negative. Este necesară continuarea terapiei medicamentoase și inițierea unui program de reabilitare.

Analiză generală a evoluției (06/2022 – 12/2022):

1. Fazele bolii:

Iunie 2022: Stare maniacală moderat-severă cu simptome acute (gândire accelerată, incoerență, agitație, idei delirante); Iulie 2022: Reducerea simptomelor acute pe fondul tratamentului, dar persistă regresia cognitivă și simptomele negative; Septembrie – noiembrie 2022: Reapariția simptomatologiei delirante, cu decompensări psihoafective moderate; Decembrie 2022: Stabilizare parțială, reducere a simptomelor acute, dar simptomele negative rămân predominante.

2. Simptome persistente:

Simptome negative: afectivitate aplatizată, lipsă de inițiativă, interese limitate; Deficit cognitiv: gândire rigidă, memorie și atenție diminuate; Simptome maniacale episodice: idei delirante, incoerență, agitație.

3. Concluzie: Evoluția bolii reflectă un **tipar fluctuant**, cu episoade decompensate alternate cu ameliorări parțiale pe fondul tratamentului. Persistența simptomelor negative și a deficitului cognitiv sugerează necesitatea unui program complex de reabilitare psiho-socială. Pacienta prezintă o tulburare schizoafectivă cronică, tip mixt, cu episoade maniacale recurente și elemente catatonice. Evoluția favorabilă pe parcursul tratamentului spitalicesc a permis stabilizarea parțială a stării psihice, însă persistă deficitul afectiv-volitiv și cognitiv. Este necesară monitorizarea strictă pentru prevenirea decompensărilor ulterioare.

Discuții.

Tulburarea schizoafectivă de tip maniacal este caracterizată printr-o combinație de simptome psihotice (deliruri, halucinații) și simptome afective specifice unui episod maniacal [1, 3, 5]. Diagnosticul se bazează pe prezența simultană a ambelor tipuri de simptome, cu o durată suficientă pentru a exclude alte tulburări primare (schizofrenie, tulburare bipolară) [2, 4, 6, 7].

Analizind tabelul de mai sus, observam ca toți cei 3 pacienții sunt de sex feminin, dar vârsta variază semnificativ, pacientul 2 fiind cel mai în vârstă (74 ani), ceea ce poate influența evoluția bolii și răspunsul la tratament. Pacientul 2 locuiește în mediul rural, ceea ce poate indica un acces mai dificil la servicii medicale comparativ cu ceilalți doi pacienți din mediul urban. Toti cei 3 pacienti au avut internări repetate, ceea ce sugerează o evoluție mai cronică sau necesitatea unui tratament de menținere. Pacienții 1 și 3 au avut un debut brusc al bolii, spre deosebire de Pacientul 2, la care debutul a fost lent, ceea ce poate influența strategia terapeutică. Pacienții 1 și 3 sunt fără partener, pe când Pacientul

Tabelul 1.

Caracteristici generale ale pacienților

Caracteristici	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Vârsta	58 ani	74 ani	47 ani
Sexul	Feminin	Feminin	Feminin
Domiciliul	Oraș	Sat	Oraș
Internare	Repetat	Repetată - tratament de menținere	Repetată
Modalitate debut	Brusc	Lent	Brusc
Statut marital	Fără partener	Cu partener	Fără partener
Condiții de viață	Posibilități materiale	Lipsuri materiale	Posibilități materiale
Grad de instruire	Universitate	Gimnaziu	Universitate
Statut social	Pensionat medical	Pensionat medical	Pensionat medical

2 are un partener, ceea ce ar putea influența sprijinul emoțional și social în gestionarea bolii. Pacienții 1 și 3 au posibilități materiale, pe când Pacientul 2 se confruntă cu lipsuri materiale, ceea ce ar putea afecta accesul la tratamente și îngrijiri adecvate. Pacienții 1 și 3 au studii universitare, în timp ce Pacientul 2 are doar studii gimnaziale, ceea ce ar putea influența gradul de înțelegere a bolii și aderarea la tratament. Toți pacienții sunt pensionați medical, ceea ce indică un impact semnificativ al bolii asupra capacității lor de muncă.

În ceea ce privește simptomele și modul în care acestea s-au dezvoltat în timp, pacienții cu tulburare psiho-afectivă sunt destul de diferiți. În cazul în care am examina primul pacient, acesta nu ar prezenta simptome asociate cu un episod depresiv major, cum ar fi o dispoziție depresivă, o pierdere de energie sau o scădere a activității [1]. Acest aspect nu include o comorbiditate depresivă severă sau un episod mixt în care simptomele depresive sunt dominante [1]. Anxietatea la acest pacient poate fi o reacție secundară la dificultățile interpersonale și conflictele interne [2]. Conform analizei fișei de internare, pacientul nr. 1 prezintă idei delirante, care sunt simptome psihotice predominante [3]; acest lucru indică o componentă activă a tulburării schizoafective de tip maniacal [4]. Pe lângă toate acestea, pacientul prezintă simptome evidente de manie: Pacientul are o dispoziție crescută, energie ridicată, o necesitate scăzută de somn, logoree și distractibilitate, irascibilitate și agresivitate [5]. Cu toate acestea, nu prezintă semne de o afecțiune sistemică majoră, cum ar fi halucinații auditive [6], pierderea apetitului sau un libido scăzut [7]. Intervenția cognitiv-comportamentală are o bază solidă și este orientată spre scopuri pragmatice [8]. Restructurarea gândirii grandioase și ancorarea pacientului în lumea reală sunt esențiale [8].

Numeroase simptome afective și cognitive, împreună cu elemente organice, fac din starea psihică a pacientului 2 o situație complexă [1]. Concluziile clinice și simptomele indică o decompensare psiho-afectivă moderat-severă, amplificată de problemele somatice asociate [2]. Caracteristicile principale ale stării sale mentale includ o dispoziție depresivă, o scădere a energiei, o pierdere de interes și o încetinire psihomotorie [5], care demonstrează cât de profundă este depresia pacientului [6]. De asemenea, apetitul scăzut și lipsa libidoului demonstrează efectele depresiei asupra funcțiilor fizice și afective [7]. Pacientul indică ideea că lipsa somnului provoacă agravarea bolilor somatice, sugerând o relație somatoformă între anxietate și starea fizică bună [8]. Tensiunea emoțională crește simptomele depresive și crește percepția simptomelor somatice [5].

Situația psihică a celui de-al treilea pacient indică un episod maniacal caracterizat prin trăsături psihotice, precum instabilitate emoțională, gândire accelerată și comportament dezorganizat [4]. De asemenea, există o corelație cu aspecte de vulnerabilitate psihologică și reacții neobișnuite la stress [2]. Pacientul prezintă sentimente de euforie și entuziasm excesiv, care alternează cu iritabilitate. Se observă irascibilitatea și agresivitatea, ceea ce sugerează o excitabilitate emoțională crescută [5]. Pacientul este hiperactiv atât fizic, cât și verbal [4]. Neliniștea motorie poate fi legată de comportamentul stereotipic [3]. Apar idei grandioase și o convingere puternică despre importanța cu privire la fiul său [4]. Pacientul oscilează între entuziasm și iritabilitate atunci când este expus la stimuli exagerați. Se remarcă o predispoziție la hiperactivitate și euforie, care sunt caracteristici definitorii ale unui episod maniacal [5]. Decompensările psihologice sunt cauzate de o sensibilitate pronunțată la factorii stresanți [2]. În timp ce memoria și gândirea sunt în limite normale pentru vârstă și educație, tendința către „fuga ideilor” și lipsa criticii indică un dezechilibru major în procesele psihice [4].

La internare:

● **Pacientul 1:** Lucid, alopshic și orientat, sm putea sa il caracterizam ca o persoană iritabilă, paralogică și care adoptă comportamente stereotipate, are o critică a starii lui de absență. Ca simptome prezinta îngrijorare, neliniște și o idee delirantă despre fiul ei.

● **Pacientul 2:** Există un contact accesibil, atât vizual, cât și verbal, care se stabilește încet. O putem caracteriza drept o persoană liniștită, calmă, pasivă și neinteresată în conversație. După pauze, uneori îndelungate, răspunde selectiv la întrebări. Pe parcursul examinării nu au fost găsite expuneri delirante. Se concentrează mai mult pe trăirile și senzațiile lor neplăcute, cum ar fi durerile de cap. Este orientată parțial în timp și spațiu (nu știe data sau anul). Aspectul vestimentar și de igienă nu este cel mai favorabil. Am caracteriza aceasta pacienta cu o critică partiala fata de sine

● **Pacientul 3:** O putem caracteriza drept o persoana lucidă, autonomă și alopshică., o persoană iritabilă, paralogică și care adoptă comportamente stereotipate. Are o critică a propriului statut de absență. Prezinta sentimente de îngrijorare, neliniște și o idee delirantă despre fiul ei.

La examinare psihologică:

- **Pacientul 1:** Un sentiment de instabilitate emoțională combinat cu reacții afective intense și frecvente Pacienta prezinta o accentuare de tip hipertimic, care se caracterizează prin energie crescută, hiperactivitate și entuziasm exagerat. Insa are o gândire coerentă, dar cu tendința de a „fugi de idei”. Memoria și funcțiile intelectuale se potrivesc cu educația și vârsta.
- **Pacientul 2:** Prezinta o stare de nesiguranță, deseori fiind pasiv și dezinteresat în timpul discuției, criticând starea sa la momentul dat. Starea emoțională a pacientului o putem caracteriza drept una instabilă, reactivă și iritabilă.Capacitățile intelectuale sunt limitate, prezinta dificultăți în perceperea informațiilor și dificultăți în executarea instrucțiunilor. Are o memorie scurtă vizuală și auditivă, o gândire lentă și dificultăți de concentrare Dificultăți în gândirea abstractă, manifestind mai mult o gindire superficiala si prezinta dificultati in gândirea concret-situațională.
- **Pacientul 3:** Pacientul 3 se caracterizeaza printr-o instabilitate emoțională și reacții afective intense și frecvente. Accentuație de tip hipertimic, care se caracterizează prin energie crescută, hiperactivitate și entuziasm exagerat. La fel se caracterizeaza printr-o gândire coerentă, dar cu tendința de „fuga de idei”. Memoria și funcțiile intelectuale se potrivesc cu educația și vârsta.

Concluzii psihologice:

- **Pacientul 1:** Concluzia psihologică a pacientului nr. 1 indică faptul că nu există perturbări semnificative ale proceselor cognitive. Acest pacient are o personalitate flexibilă care prezintă reacții anormale la stres. Analizind pacientul observam o luptă interioara între decompensările psihologice și intrapsihice. Plus la toate el prezinta o stare de decompensare psiho-afectivă de intensitate sporită.
- **Pacientul 2:** pacientul prezinta dereglări în gândire, memorie și atenție, precum și scădere a funcțiilor intelectuale, se observa o vulnerabilitate la factori psihogeni cu etiologie organică, inclusiv hipoprozexie și hipomnezie, la fel se caracterizeaza printr-o stare de decompensare psiho-afectivă de intensitate sporită. Nivelul de disfuncție cognitivă il putem califica drept unul moderat.

- **Pacientul 3:** Nu demonstrează deficiențe semnificative ale proceselor cognitive, il putem caracteriza drept o personalitate labilă cu reacții anormale la stres, observam un conflict intrapsihic care implică decompensări psihologice și o stare de decompensare psiho-afectivă de intensitate sporită.

Tabelul 2.

Analiza profilului afectiv, comparativ a celor 3 pacienți.

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Dispozitie depresiva	absenta	prezenta	absenta
Dispozitie crescuta	prezenta	absenta	prezenta
irascibilitate	prezenta	absenta	prezenta
Izolare sociala	prezenta	absenta	prezenta

Analiza profilului afectiv al celor trei pacienți ne indică diferențele dintre pacienții 1 și 3 care prezintă simptome similare în acest capitol. Pe de altă parte, pacientul 2 prezintă simptome de depresie, iritare și o scădere a dispoziției. Episodul maniacal este caracterizat prin agitație motorie, dispoziție crescută și energie excesivă. Pentru a diferenția tulburarea schizoafectivă de tulburarea bipolară pură, pacienții cu această afecțiune au adesea idei delirante alături de simptomele lor. Pacientul 2 nu are simptome maniacale evidente, ceea ce indică posibilitatea unei combinații neobișnuite.

Tabelul 3.

Analiza simptomelor cognitive, comparative a celor 3 pacienti

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Atentie neretinuta	prezenta	prezenta	prezenta
Fuga ideilor	absenta	absenta	prezenta
Idei delirante	Prezente (de persecutie)	absente	Prezente (legate de fiu)

Analzind tabelul de mai sus, observam ca pacientul 1 are idei delirante persecutorii, în timp ce pacientul 3 prezintă idei delirante grandioase. Pacientul 2 nu prezintă deliruri, dar are dificultăți cognitive moderate.

Tabelul 4.

Analiza simptomelor psihotice in cazul celor 3 pacienti

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Idei delirante	persecutie	absent	Grandioase
halucinatii	absent	absent	Absent
Critica fata de simptome	absent	Partial prezenta	absent

Tulburarea schizoafectivă de tip maniacal este frecvent asociată cu deliruri grandioase și persecutorii. Toți cei trei pacienți au avut halucinații auditive, ceea ce nu exclude diagnosticul, dar indică un profil psihotic moderat spre sever în loc de unul profund schizofrenic. În episoadele maniacale grave, este comun ca persoanele să nu fie critice cu privire la starea lor, ceea ce face mai dificilă acceptarea tratamentului.

Tabelul 5.

Elemente distinctive pentru fiecare pacient

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Idei delirante	persecutie	absent	grandioase
Impulsivitate	moderat	scazuta	crescuta
Izolare socială	perezenta	absenta	prezenta
Critica față de simptome	absent	Partial prezenta	absent

Pacientul 3 are simptomele maniacale cele mai evidente, cum ar fi idei delirante grandioase și sociabilitate extremă. Aceste simptome sunt un semn tipic al tulburării schizoafective maniacale. Pacientul 1 prezintă simptome maniacale moderate în plus față de indicii psihotice. Există posibilitatea ca prezența ideilor delirante persecutorii să fie cauzată de un episod psihotic care complică maniacalitatea. Pacientul 2, în ciuda simptomelor sale depresive, prezintă simptome de anxietate și agitație motorie, care pot fi consecințe ale unui episod maniacal anterior.

Concluzii.

Studiul desfășurat a permis o analiză detaliată a tulburării schizoafective, punând în evidență complexitatea acestei afecțiuni psihiatrice care îmbină caracteristici ale schizofreniei cu simptome afective. Pe baza cercetării efectuate, atât din punct de vedere teoretic, cât și prin analiza cazurilor clinice, se pot formula următoarele concluzii:

1. Tulburarea schizoafectivă se caracterizează printr-o combinație de simptome psihotice (delir, halucinații, dezorganizare cognitivă) și afective (episoade depresive sau maniacale). Analiza pacienților incluși în studiu a demonstrat că această variabilitate clinică poate complica diagnosticul și managementul terapeutic. În cazul formelor maniacale, s-a remarcat prezența dispoziției euforice, irascibilității, impulsivității, hiperactivității și a ideilor delirante grandioase, în timp ce în formele depresive predomină simptomele de apatie, anhedonie, scăderea inițiativei și lentoarea psihomotorie. Importanța identificării acestor particularități este esențială pentru stabilirea unei conduite terapeutice corecte.

2. Diagnosticul tulburării schizoafective trebuie stabilit în conformitate cu criteriile DSM-5 și ICD-10, însă, în practică, există dificultăți majore în delimitarea sa de alte tulburări psihiatrice, în special schizofrenia și tulburarea afectivă bipolară. Studiul de caz a evidențiat situații în care simptomatologia pacienților putea fi interpretată atât în spectrul schizofrenic, cât și în cel afectiv, ceea ce impune o evaluare longitudinală a evoluției bolii. Un aspect esențial în diagnostic este persistența simptomelor psihotice timp de cel puțin două săptămâni în absența manifestărilor afective, criteriu ce diferențiază TSA de TAB cu simptome psihotice. Dificultățile de diagnostic pot duce la tratamente inadecvate, care fie nu controlează eficient simptomele, fie agravează manifestările psiho-afective prin administrarea unor medicamente necorespunzătoare.

3. Tratamentul tulburării schizoafective presupune utilizarea combinată a antipsihoticelor, stabilizatorilor de dispoziție și, în unele cazuri, a antidepresivelor. În studiul nostru, s-a constatat că antipsihoticele atipice (clozapină, risperidonă) au fost preferate datorită eficacității lor în controlul simptomelor psihotice, iar stabilizatorii de dispoziție, precum valproatul de sodiu, au contribuit la menținerea echilibrului afectiv. De asemenea, utilizarea benzodiazepinelor în fazele acute a fost justificată pentru reducerea agitației psihomotorii. Din punct de vedere psihoterapeutic, consilierea cognitiv-comportamentală s-a dovedit a fi un instrument valoros în creșterea complianței la tratament și în prevenirea recidivelor. Rezultatele studiului indică faptul că o abordare multidisciplinară, care combină farmacoterapia cu suportul psihologic și intervențiile psihiatrice personalizate, poate îmbunătăți semnificativ prognosticul pacienților.

4. Pacienții analizați au prezentat particularități clinice distincte în funcție de subtipul tulburării. Cei cu forma maniacală au manifestat energie crescută, iritabilitate, impulsivitate și idei delirante de grandoare, în timp ce pacienții cu sindrom depresiv-hipocondriac au prezentat fatigabilitate, reducerea inițiativei și preocupări somatice. Evoluția bolii variază în funcție de severitatea simptomelor, comorbiditățile asociate și răspunsul la tratament, ceea ce impune o monitorizare atentă și ajustarea continuă a strategiilor terapeutice.

Considerații finale.

Rezultatele obținute în cadrul acestei cercetări confirmă faptul că tulburarea schizoafectivă rămâne una dintre cele mai controversate și dificil de gestionat afecțiuni din domeniul psihiatriei. Complexitatea tabloului clinic, dificultățile de diagnostic diferențial și necesitatea unei abordări terapeutice integrate

subliniază importanța unei evaluări riguroase și a unei strategii personalizate de tratament. O mai bună înțelegere a particularităților fiecărui pacient, alături de utilizarea unor metode moderne de diagnostic și terapie, poate contribui semnificativ la îmbunătățirea prognosticului și la creșterea calității vieții persoanelor afectate de această tulburare.

Bibliografie.

1. Perälä J., Suvisaari J., Saarni S.I. et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC; 2013.
3. Craddock N., Owen M.J. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder. *J Med Genet*. 2005;42(3):193-204.
4. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
5. Murray R.M., Sham P., Van Os J. et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):405-416.
6. Vieta E., Salagre E., Grande I. et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):411-426.
7. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
8. Harvey P.D. *Cognitive impairment in schizophrenia: characteristics, assessment, and treatment*. Cambridge University Press; 2013.

CZU: 616-006.6:615.322:60

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.24>

APLICABILITATEA BIOTEHNOLOGIILOR MODERNE ȘI A PRODUSELOR FITOTERAPEUTICE ÎN MEDICINA ONCOLOGICĂ INTEGRATIVĂ: DE LA BANCUL DE LABORATOR LA PATUL PACIENTULUI

^{1,2,3}**Ion MEREUȚĂ**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, membru corespondent al AȘM^{2,3}**Vladimir CARAUȘ**, doctor în științe biologice¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Oncologie;²Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie;³Centrul Medical Academic „Reviva Med”

Rezumat.

Lucrarea își justifică tematica prin nevoia integrării terapiilor complementare, validate științific în practica oncologică, în contextul provocărilor actuale legate de reabilitarea complexă și integrativă a pacienților oncologici. S-au evidențiat fundamentele științifice ale utilizării biotehnologiilor și fitoterapiei în medicina integrativă oncologică, prin definirea conceptului de tratament complementar, a mecanismelor implicate (imunomodulare, antioxidare, regenerare, neadaptare, adaptare) și a relevanței axei intestin-ficat-imunitate.

Metodologia a inclus criteriile de selecție a pacienților, modul de administrare a produselor fitoterapeutice brevetate, parametrii de monitorizare (clinici, biochimici, calitativi), precum și utilizarea unor instrumente validate – scoruri funcționale, scale VAS, chestionare pentru calitatea vieții (QoL), analize de laborator.

Lucrarea se bazează pe contribuții brevetate originale ale autorilor (Prof. Ion Mereuță, Dr. Vladimir Carauș), cu accent pe brevete relevante (număr, titlu, rezumat), analiza compozițiilor (mecanism de acțiune, indicații, studii preclinice), și potențialul de integrare în ghidurile de suport oncologic. Studiile de caz descriu administrarea acestor compoziții la pacienți oncologici, în timpul sau după chimioterapie, urmărind parametri precum imunitatea, funcția hepatică, statusul nutrițional și evoluția clinică.

Rezultatele clinice au indicat reducerea stresului oxidativ (MDA ↓, SOD și GPx ↑), ameliorarea funcției hepatice (ALT, AST, GGT ↓), îmbunătățirea calității vieții și adaptabilității pacienților, alături de siguranța și buna tolerabilitate a tratamentului.

Discuțiile științifice au integrat corelații științifice cu date din literatura internațională, sinergii între componentele brevetate și importanța standardizării fitopreparatelor. Au fost formulate argumente pentru includerea terapiilor brevetate în protocoalele oncologice, subliniindu-se necesitatea cercetării aplicate și a inovării terapeutice. Se propun studii clinice extinse, parteneriate și inițiative de internaționalizare.

Cuvinte cheie: biotehnologii, brevetare, produse fitoterapeutice, tratament adjuvant integrativ oncologic, reabilitare personalizată.

Резюме. Применимость современных биотехнологий и фитотерапевтических продуктов в интегративной онкологической медицине: от лабораторного стола к кровати пациента.

Тема работы обоснована необходимостью интеграции научно обоснованных дополнительных (комплементарных) терапий в онкологическую практику в контексте современных вызовов реабилитации онкологических пациентов. Освещены научные основы использования биотехнологий и фитотерапии в интегративной онкологической медицине через определение концепции дополнительного онкологического лечения, механизмов действия (иммуномодуляция, антиоксидантное действие, регенерация) и значимости оси кишечник–печень–иммунитет.

Методология включала критерии отбора пациентов, способы назначения запатентованных фитопрепаратов, параметры мониторинга (клинические, биохимические, качественные), а также использование валидированных инструментов – функциональные шкалы, визуально-аналоговая шкала (VAS), опросники качества жизни (QoL), лабораторные анализы.

В основе работы лежат оригинальные запатентованные разработки авторов (проф. Ион Мереуца, д-р Владимир Карауш), с акцентом на соответствующие патенты (номер, название, аннотация), анализ состава (механизм действия, показания, доклинические исследования) и потенциал интеграции в руководства по поддерживающей терапии онкологических больных. Представлены клинические случаи применения данных препаратов у онкологических пациентов во время и после химиотерапии с оценкой таких параметров, как иммунитет, функция печени, нутритивный статус и клиническая динамика.

Rezultatele au arătat scăderea markerilor stresului oxidativ (MDA ↓, SOD și GPx ↑), îmbunătățirea funcțiilor hepatice (ALT, AST, GGT ↓), creșterea calității vieții și a capacității de adaptare a pacienților, precum și siguranța și buna toleranță la tratament.

În discuție sunt prezentate și comparațiile științifice cu literatura internațională, sinerghiile dintre componentele produselor brevetate, subliniindu-se importanța standardizării fitopreparatelor. Este subliniată necesitatea includerii acestor dezvoltări în protocoalele oncologice, accentul fiind pus pe cercetarea aplicată și inovațiile în terapie. Sunt propuse pașii următori: cercetări clinice extinse, parteneriate, inițiative de internaționalizare.

Cuvinte cheie: biotehnologii, brevetare, fitoterapeutice preparate, integrativă suplimentară oncologică tratament, personalizată reabilitare.

Summary. Applicability of modern biotechnologies and phytotherapeutic products in integrative oncological medicine: from the lab bench to the patient's bedside.

The paper justifies its theme by highlighting the need for the integration of scientifically validated complementary therapies into oncological practice, in the context of current challenges related to the rehabilitation of cancer patients. The scientific foundations of using biotechnologies and phytotherapy in integrative oncological medicine are emphasized, through the definition of complementary treatment, the mechanisms involved (immunomodulation, antioxidation, regeneration), and the relevance of the gut–liver–immunity axis.

The methodology included criteria for patient selection, administration methods for patented phytotherapeutic products, monitoring parameters (clinical, biochemical, qualitative), and the use of validated tools – functional scores, VAS scales, quality of life (QoL) questionnaires, and laboratory tests.

The work is based on original patented contributions of the authors (Prof. Ion Mereuță, Dr. Vladimir Carauș), highlighting relevant patents (number, title, summary), the analysis of formulations (mechanism of action, indications, pre-clinical studies), and their potential integration into oncological support guidelines. Case studies describe the administration of these formulations to oncology patients during or after chemotherapy, monitoring parameters such as immunity, liver function, nutritional status, and clinical progress.

Clinical results indicated a reduction in oxidative stress markers (MDA ↓, SOD and GPx ↑), improvement in liver function (ALT, AST, GGT ↓), enhanced quality of life and adaptability of patients, along with the safety and good tolerability of the treatment.

The discussions incorporated scientific correlations with international literature, synergies between patented components, and the importance of standardizing phytopreparations. Arguments were made for including the patented therapies in oncological protocols, emphasizing the necessity of applied research and therapeutic innovation. Proposals were made for extended clinical trials, partnerships, and internationalization initiatives.

Keywords: biotechnologies, patenting, phytotherapeutic products, integrative oncological adjuvant treatment, personalized rehabilitation.

Introducere.

În contextul actual al oncologiei moderne, tratamentele convenționale (chirurgie, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie) au demonstrat o eficiență semnificativă în controlul și regresia tumorilor, însă rămâne în continuare o provocare majoră reabilitarea completă integrală a pacientului și reducerea efectelor adverse sistemice. Acest fapt generează un interes crescut pentru metodele complementare și integrative, capabile să susțină sistemele biologice afectate de boală și tratament, procesele readaptării și adaptabilității.

Fitoterapia standardizată și biotehnologiile moderne, aplicate într-un cadru controlat științific, oferă noi perspective terapeutice, fără a interfera cu tratamentele principale, ci dimpotrivă – prin sinergie, oferind susținere metabolică, antioxidantă, imunologică și psiho-fiziologică [1].

Scopul acestei lucrări este de a evalua aplicabilitatea și eficiența compozițiilor brevetate

de origine vegetală și a platformelor biotehnologice dezvoltate în Republica Moldova, în susținerea reabilitării oncologice personalizate. Acestea se bazează pe cercetări avansate în farmacognozie, imunologie, toxicologie și medicina integrativă, având ca obiectiv final ameliorarea calității vieții pacientului oncologic și reducerea riscului de recidivă tumorală.

Tratamentul complementar în oncologie este recunoscut la nivel internațional ca parte a unui sistem integrativ de abordare a pacientului. Datele recente din literatura de specialitate (Lancet Oncology, Nature Reviews Cancer, Frontiers in Pharmacology) confirmă faptul, că terapiile adjuvante fitoterapeutice standardizate pot modula semnificativ răspunsul inflamator sistemic, stresul oxidativ și capacitatea adaptativă a organismului în timpul și după tratamentul convențional.

Produsele fitoterapeutice dezvoltate prin metode biotehnologice avansate (ex: fermentație,

nanoformulare, extracție multiplă cu standardizare polifenolică) demonstrează acțiuni imunomodulatoare, antiangiogenice, hepatoprotectoare și prebiotice, cu beneficii clare în: – scăderea toxicității cumulative a chimioterapiilor; – reducerea inflamației sistemice cronice inclusiv intestinale și refacerea microbiotei; – susținerea ficatului și a metabolismului energetic; – reglarea axei neuroendocrine și imunitare [2].

Mecanismele de acțiune se bazează pe inhibarea căilor inflamatorii (NF- κ B, COX-2), activarea antioxidantilor endogeni (SOD, GPx), creșterea nivelului de glutatation și protejarea ADN-ului celular. Componentele-cheie sunt flavonoidele, terpenoidele, acizii fenolici și lignanii – toate documentate în studii clinice și preclinice [3,4,5].

În acest cadru conceptual, biotehnologiile și formulele brevetate autohtone propun o platformă integrativă de suport oncologic, cu potențial translațional în practică medicală.

Metodologia studiului.

Pentru validarea clinică a produselor fitoterapeutice și biotehnologice, a fost elaborat un protocol de cercetare aplicat pe un lot selectat de pacienți oncologici (n=36), repartizați în două grupe:

- Grupa de control: pacienți în tratament convențional;
- Grupa de intervenție: pacienți care, pe lângă terapia standard, au primit suplimente brevetate.

Criterii de includere: diagnostic oncologic confirmat (stadii II–III); capacitate funcțională menținută (ECOG 0–2); semne de afectare hepatică/metabolică post-chimioterapie.

Criterii de excludere: instabilitate hemodinamică; boli autoimune active netratate; refuzul de consimțământ informat.

Parametrii urmăriți: biochimici: ALT, AST, GGT, bilirubină, glutatation, MDA, CRP, albumină; imunologici: limfocite T, raport CD4/CD8, IL-6, IL-10; scoruri funcționale: VAS, Karnofsky, scor de fatigabilitate, chestionare QoL; observație clinică: evoluția simptomatică, toleranța la suplimente, complianță.

Durata: 90 de zile, cu monitorizare la 0, 30, 60 și 90 de zile. Administrarea suplimentelor s-a făcut oral (capsule vegetale) și sub formă de suc medicinal combinat, conform rețetelor brevetate proprii.

Au fost folosite contribuțiile brevetate originale ale autorilor – prof. univ., d.h.ș.m., acad. Ion Mereuță și dr. șt. biol., farmacist Vladimir Carauș – brevete de invenție, înregistrate la AGEPI, în domeniul terapiilor complementare și suportive, axate pe imunostimulare, antioxidare, regenerare

hepatică, combaterea inflamației cronice și susținerea pacienților oncologici în fazele acute și de remisie, de reabilitare personalizată.

Brevetele relevante pentru oncologie, terapii suportive și reabilitare, cu accent pe formule brevetate sub formă de balsamuri, siropuri, suplimente alimentare și metode terapeutice – MD 1702 – Compoziție de ingrediente pentru obținerea balsamului curativo-profilactic [6]; MD 2103 – Compoziție de balsam [7]; MD 2383 – Compoziție de balsam [8]; MD 2384 – Compoziție de balsam [9]; MD 2775 – Balsam [11]; MD 2776 – Balsam [12]; MD 2777 – Balsam [13]; MD 2797 – Balsam [14]; MD 2798 – Balsam [15]; MD 3479 – Metodă de tratament al patologiilor inflamator-degenerative [18]; MD 3503 – Metodă de cupare a sindromului algic [16]; MD 3773 – Remediu pentru tratamentul afecțiunilor precanceroase ale tegumentelor și mucoaselor [19]; MD 4341 – Sirop pentru tratamentul stărilor precanceroase gastrice [21]; MD 1478 – Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă [22]; MD 1643 – Supliment alimentar fitoterapeutic cu activitate protectoare hepato-renală și imunostimulatoare [27]; MD 1654 – Supliment alimentar biologic activ cu efect hipoglicemic și imunostimulator [28]; MD 1655 – Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogenă [25]; MD 1714 – Remediu biologic activ cu activitate antioxidantă și antiischemică [26]; MD 1769 – Supliment alimentar biologic activ cu efect hipoglicemic și imunostimulator [29]; MD 1806 – Metodă de tratament al gestozei asociate cu cancer mamar [30]; MD 2766 – Unguent pentru tratamentul afecțiunilor oncologice ale glandei mamare [10]; MD 3041 - Metodă de profilaxie a displaziei dishormonale a glandei mamare; MD 4025 - Remediu pentru tratamentul prostatitei și hiperplaziei prostate [17]; MD 1479 – Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă [23]; MD 1480 – Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă [24]; Hot. 10596 din 2025.03.27 Extract liposomal incapsulat cu substanțe biologic active liposolubile sau hidrosolubile, care posedă activitate antioxidantă și imunostimulatorie, și procedeu de obținere a lui.

Invențiile reprezintă un efort strategic de dezvoltare a unui portofoliu științific aplicabil direct în medicina integrativă oncologică. Multe dintre aceste produse au fost testate preclinic, integrate în protocoale de administrare la pacienți oncologici și urmează să fie supuse validării internaționale.

Suplimentele și formulele elaborate acoperă următoarele arii terapeutice: imunomodulare și susținerea axei intestin-ficat-imunitate, reabilitare post-chimioterapie și prevenirea disfuncțiilor

metabolice, reducerea stresului oxidativ, refacerea epitelială și echilibrarea microbiotei, susținerea pacienților cu afecțiuni precanceroase și în stare de remisie oncologică.

Această platformă brevetată reflectă expertiza echipei moldovenești în generarea de produse cu potențial biotehnologic extins, fiind o contribuție importantă la medicina viitorului.

Studii de caz și aplicabilitate clinică oncologică a produselor brevetate.

Pentru validarea practică a produselor dezvoltate în baza brevetelor înregistrate au fost selectate studii de caz reprezentative care demonstrează aplicabilitatea directă a compozițiilor în terapiile suportive oncologice. Aceste cazuri au fost monitorizate în cadrul Centrului Științifico-Practic în Medicină și au implicat administrarea de balsamuri, siropuri și suplimente biologic active imunostimulatoare, în paralel cu tratamentul oncologic standard.

Caz 1 – Pacientă cu cancer mamar post-chimioterapie

- Produs utilizat: Supliment alimentar conform brevetului MD 1643 (efect hepato-protector și imunostimulator).

- Administrare: 2 capsule/zi timp de 90 zile.

- Parametri monitorizați: ALT, AST, albumină, VAS pentru oboseală, scor Karnofsky.

- Rezultate: Reducere cu 35% a enzimelor hepatice, creștere a vitalității (scor Karnofsky de la 70 la 85), toleranță digestivă foarte bună.

Caz 2 – Pacient cu stare precanceroasă gastrică

- Produs utilizat: Sirop conform brevetului MD 4341.

- Administrare: 10 ml × 3 ori/zi, timp de 30 zile.

- Simptomatologie: dureri epigastrice, digestie lentă, pirozis.

- Rezultate: Ameliorarea simptomatologiei gastrice, reducerea valorilor CRP (de la 8,4 la 3,1 mg/L), creșterea poftei de mâncare.

Caz 3 – Pacientă cu fatigabilitate severă și post-terapie oncologică hepatică

- Produs utilizat: Balsam conform brevetelor MD 1702 și MD 2775.

- Administrare: 5 ml x 2/zi, sublingual, 60 zile.

- Parametri: glutation plasmatic, MDA, scor VAS de oboseală, IL-10.

- Rezultate: creștere a capacității antioxidante (SOD de la 175 la 240 U/mL), reducerea fatigabilității (VAS de la 8 la 4), restabilirea parțială a apetitului.

Caz 4 – Pacient cu limfom în remisie, suport imunitar

- Produs utilizat: Supliment alimentar conform MD 1655 (activitate antioxidantă și adaptogenă).

- Administrare: 1 capsulă dimineața, 1 seara timp de 3 luni.

- Obiectiv: susținerea răspunsului imun și reducerea stresului oxidativ.

- Rezultate: creștere a nivelului de CD4/CD8, reducerea valorilor MDA, stare generală îmbunătățită, toleranță perfectă.

Aceste studii de caz validează aplicabilitatea practică a formulelor brevetate, confirmând rolul lor în ameliorarea stării generale, reducerea toxicității cumulative și accelerarea recuperării post-terapie oncologică. Observațiile clinice sugerează necesitatea extinderii studiilor într-un cadru controlat multicentric.

Rezultate comparative și evidențe clinice.

Pentru a susține aplicabilitatea clinică a produselor brevetate dezvoltate de autorii raportului, a fost implementat un protocol de evaluare a eficienței biologice a acestor compoziții asupra pacienților oncologici, în cadrul unor studii observaționale și aplicative derulate pe durata a 90 de zile.

Evaluările au inclus determinări biochimice, imunologice și de calitate a vieții, comparând rezultatele între grupa de control (tratament oncologic

Tabelul 1.

Rezultate comparative (grupă intervenție vs. control)

Parametru	Grupa control	Grupa intervenție	Evoluție semnificativă
ALT (U/L)	44 ± 5	31 ± 4	↓ semnificativ (p<0,01)
GGT (U/L)	68 ± 7	42 ± 5	↓ semnificativ (p<0,01)
Glutation (μmol/L)	2,1 ± 0,4	3,4 ± 0,5	↑ semnificativ (p<0,01)
MDA (nmol/mL)	4,2 ± 0,3	2,6 ± 0,4	↓ semnificativ (p<0,001)
CD4/CD8	1,2 ± 0,2	1,8 ± 0,3	↑ moderat (p<0,05)
Scor Karnofsky	70 ± 6	84 ± 5	↑ funcționalitate generală
VAS fatigabilitate	8,1 ± 1,1	4,2 ± 0,9	↓ oboseală percepută

standard) și grupa de intervenție (tratament standard + produse brevetate). Parametri analizați – biochimici: ALT, AST, GGT, bilirubină totală, creatinină, glutatation (GSH), malondialdehidă (MDA); imunologici: raport CD4/CD8, IL-6, IL-10, limfocite T totale; funcționali: scor Karnofsky, VAS pentru oboseală, chestionar de calitate a vieții (EORTC QLQ-C30).

Aceste rezultate susțin acțiunea complexă a produselor brevetate asupra restabilirii homeostaziei biologice. Efectele antioxidante (creștere GSH, scădere MDA), hepatoprotectoare (scădere ALT, GGT) și imunomodulatoare (creștere CD4/CD8, IL-10) sunt documentate și confirmate în grupul de intervenție.

Scorurile funcționale validate (Karnofsky, VAS) au arătat îmbunătățiri semnificative, evidențiind o recuperare mai rapidă, o reducere a simptomelor post-chimioterapie și o percepție generală pozitivă a stării de sănătate.

Aceste dovezi susțin integrarea formulelor brevetate în protocoalele oncologice complementare, cu indicație de extindere în studii multicentrice randomizate.

Discuții și corelații științifice.

Analiza rezultatelor obținute în urma utilizării produselor brevetate elaborate de autorii raportului scoate în evidență o corelație favorabilă între compoziția fitochimică standardizată și efectele clinice obținute în tratamentul complementar al pacienților oncologici. Studiile de caz, împreună cu datele obiective obținute prin monitorizare biochimică și imunologică, argumentează includerea acestor formule în medicina oncologică integrativă.

Comparativ cu literatura internațională (ex. publicații în *Frontiers in Immunology*, *Phytomedicine*, *International Journal of Cancer*), produsele dezvoltate în Republica Moldova prezintă un caracter original și adaptat specificului pacientului post-chimioterapie sau în remisie, având ca ținte biologice: stresul oxidativ sistemic, deficiența de glutatation, inflamația cronică intestinală și hepatică, dezechilibrul axei neuro-endocrino-imune, oboseala cronică post-oncologică.

Preparatele brevetate se încadrează într-un model fito-farmacologic avansat, în care sinergia dintre flavonoide, terpenoide, compuși fenolici și adaptogeni naturali generează: scăderea markerilor inflamatori (ex. IL-6, MDA), creșterea imunității celulare (CD4/CD8), restaurarea funcției hepatice și oxidoreductive (SOD, GPx).

Remarcăm aspectul biotehnologic al unor formule – inclusiv procesul de fermentare, extracție secvențială și microîncapsulare – ceea ce conferă produselor o

biodisponibilitate crescută și o tolerabilitate clinică superioară.

Importanța acestor rezultate este amplificată de faptul că produsele analizate sunt: dezvoltate în conformitate cu standarde farmaceutice; supuse testărilor în contexte clinice reale; brevetate și protejate intelectual, cu posibilitate de extindere internațională.

Toate aceste elemente susțin concluzia că abordarea transdisciplinară – fitoterapie + biotehnologie + oncologie clinică – poate aduce o contribuție esențială la evoluția tratamentului integrativ oncologic, susținând recuperarea activă și reechilibrarea sistemului biologic al pacientului.

Mulțumiri.

Autorii adresează mulțumiri echipei de cercetare și colaboratorilor din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Oncologie; Universității de Stat din Moldova, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie; ANSP, Centrului Medical Academic „Reviva Med”, precum și pacienților voluntari care au participat la studiile clinice exploratorii. Mulțumim de asemenea Agenției de Stat pentru Proprietatea Intelectuală (AGEPI) pentru susținerea eforturilor de brevetare și protecție a inovațiilor naționale.

Lista abrevierilor utilizate:

- **QoL** – Quality of Life (Calitatea Vieții)
- **VAS** – Visual Analog Scale (Scala Vizual-Analogică)
- **MDA** – Malondialdehidă
- **SOD** – Superoxid Dismutază
- **GPx** – Glutathion Peroxidază
- **ALT** – Alanina Aminotransferază
- **AST** – Aspartat Aminotransferază
- **GGT** – Gamma-Glutamil Transferază
- **CRP** – Proteina C Reactivă
- **CD4/CD8** – Raport dintre limfocite T helper (CD4) și T supresoare (CD8)
- **IL-6** – Interleukina 6
- **IL-10** – Interleukina 10
- **EORTC QLQ-C30** – Chestionarul European de Calitate a Vieții pentru Pacienții Oncologici (Core 30)
- **ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Scala de Performanță ECOG)
- **NF-κB** – Nuclear Factor Kappa B (factor nuclear de transcripție)
- **COX-2** – Cyclooxygenaza-2 (enzimă implicată în inflamație)
- **GSH** – Glutathion redus

Bibliografie.

1. National Cancer Institute. Integrative, Alternative, and Complementary Therapies in Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov>
2. Frontiers in Pharmacology, Special Issue: Herbal Medicines and Natural Products for Cancer Management, 2022.
3. EMA (European Medicines Agency). Guidelines on the quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.
4. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023.
5. EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2021.
6. Carauș V., Haraber P. Compoziție de ingrediente pentru obținerea balsamului curativo-profilactic. Brevet de invenție MD nr.1702. Nr. depozit: a20000127, Data depozit: 2000.07.20. Publ. BOPI 7/2001.
7. Carauș, V. Compoziție de balsam. Brevet de invenție. MD nr. 2103. Nr. depozit: a20020115, Data depozit: 2002.04.05. Publ. BOPI 2/2003.
8. Carauș V., Taran N., Mereuță I. Compoziție de balsam. Brevet de invenție. MD nr. 2383. Nr. depozit: a20030072, Data depozit: 2003.03.05. Publ. BOPI 2/2004.
9. Carauș V., Taran N., Mereuță I. Compoziție de balsam. Brevet de invenție MD nr. 2384. Nr. depozit: a20030073, Data depozit: 2003.03.05. Publ. BOPI 2/2004.
10. Mereuță, I., Carauș, V. Unguent pentru tratamentul afecțiunilor oncologice ale glandei mamare. Nr. MD 2766. Nr. depozit: a20040287, Data de depozit: 06.12.2004.
11. Carauș, V., Morar, A., Mereuță, I. Balsam. Nr. MD 2775. Nr. depozit: a20040288, Data de depozit: 10.12.2004.
12. Carauș, V., Morar, A., Mereuță, I. Balsam. Nr. MD 2776. Nr. depozit: a20040289, Data de depozit: 10.12.2004.
13. Carauș, V., Morar, A., Mereuță, I. Balsam. Nr. MD 2777. Nr. depozit: a20040290, Data de depozit: 10.12.2004.
14. Carauș, V., Mereuță, I., Morar, A. Balsam. Nr. MD 2797. Nr. depozit: a20040291, Data de depozit: 10.12.2004.
15. Carauș, V., Morar, A., Mereuță, I. Balsam. Nr. MD 2798. Nr. depozit: a20040292, Data de depozit: 10.12.2004.
16. Mereuță I., Munteanu, L., Carauș, V., Gațcan, Ș. Metodă de cupare a sindromului algic. Brevet de invenție de scurtă durată 3503 MD. Nr. depozit: a20070293, data depozit: 2007.10.30.
17. Mereuță, I., Carauș V., Munteanu L. Metodă de profilaxie a displaziei dishormonale a glandei mamare. Nr. MD 3041. Nr. depozit: a20050300, Data de depozit: 07.10.2005.
18. Mereuță, I., Munteanu, L., Țurcan S., Carauș V. Metodă de tratament al patologiilor inflamator-degenerative. Nr. MD 3479. Nr. depozit: a20070232, Data de depozit: 24.08.2007.
19. Mereuță, I., Carauș, V., Harștea, D., Munteanu-Leu, N. Remediul pentru tratamentul afecțiunilor precanceroase ale tegumentelor și mucoaselor. Nr. MD 3773. Nr. depozit: a20080148, Data de depozit: 30.05.2008.
20. Carauș V., Cicalchin, Serghei., Simionov, V. Remediul pentru tratamentul prostatitei și hiperplaziei prostatei. Brevet de invenție de scurtă durată 4025 MD. Nr. depozit: a20090085, data depozit: 2009.08.25.
21. Mereuță, I., Valica, V., Carauș, V., Parii, S. Sirop pentru tratamentul stărilor precanceroase gastrice. AGEPI Nr. 4341, Nr. depozit: a20130088, Data depozit: 21.11.2013.
22. Mereuță, I., Carauș, V., Strutinschi, T., Dubcenco, V. Supliment biologic activ cu activitate antioxidantă. Brevet de invenție de scurtă durată 1478 MD. Nr. depozit: s20202044, data depozit 2020. 05. 20. BOPI, 1, 2021, p. 50. (disponibil: https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2021.pdf)
23. Mereuță, I., Carauș, V., Strutinschi, T., Dubcenco, V. Supliment biologic activ cu activitate antioxidantă. Brevet de invenție de scurtă durată 1479 MD. Nr. depozit: s20202045, data depozit 2020. 05. 20. BOPI, 1, 2021, p. 50-51.(disponibil https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2021.pdf)
24. Mereuță, I., Carauș, V., Strutinschi, T., Dubcenco, V. Supliment biologic activ cu activitate antioxidantă. Brevet de invenție de scurtă durată 1480 MD. Nr. depozit: s20202046, data depozit 2020. 05. 20. BOPI, 1, 2021, p. 51. (disponibil:https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2021.pdf)
25. Baci, A., Mereuță, I., Carauș, V., Fedaș, V. Supliment alimentar biologic activ cu activitate antioxidantă și adaptogenă. Brevet de invenție de scurtă durată 1655 MD. Nr. depozit: s20220019, data depozit: 2022.03.18. BOPI, 12, 2022, p. 65-66. ISSN 2345-1815.
26. Apostol, Gh., Mereuță, I., Carauș, V., Marga, S., Șaptefrați, L. Remediul biologic active cu activitate antioxidantă și antiischemică. Brevet de invenție de scurtă durată 1714 MD. Nr. depozit: s20220086, data depozit: 2022.11.02. BOPI, 8, 2023, p. 59-60. ISSN 2345-1815.
27. Mereuță, I., Carauș, V., Strutinschi, T., Dubcenco V., Gutium Iu. Supliment alimentar fitoterapeutic cu activitate protectoare hepato-renală și imunostimulatoare. Brevet de invenție de scurtă durată 1643 MD. Nr. depozit: s20210112, data depozit: 2021.12.28. BOPI, 9, 2022, p. 53-54. ISSN 2345-1815. (disponibil: https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_09_2022.pdf)
28. Mereuță, I., Carauș, V., Strutinschi, T., Dubcenco, V., Gutium, I. Supliment alimentar biologic activ cu efect hipoglicemic și imunostimulator. Brevet de invenție

- de scurtă durată 1654 MD. Nr. depozit: s20220018, data depozit: 2022.03.18. BOPI, 12, 2022, p. 64-65. ISSN 2345-1815.(disponibil:https://www.agepi.md/sites/default/files/bopi/BOPI_12_2022.pdf)
29. Babileva, A., Mereuță, I., Strutinski, T., Carauș, V. Supliment alimentar biologic active cu efect hipoglicemic și imunostimulator. Brevet de invenție de scurtă durată 1769 MD. Nr. depozit: s20230088, data depozit: 2023.11.03. BOPI, 8, 2024, p. 60-61. ISSN 2345-1815.
30. Ureche, C., Mereuță, I., Carauș, V., Carauș Iu. Metodă de tratament al gestozei asociate cu cancer mamar. Brevet de invenție de scurtă durată 1806 MD. Nr. depozit: s20230103, data depozit: 2023.12.22. BOPI, 12, 2024, p. 44. ISSN 2345-1815.

C.Z.U.: 616.22-006-072.1-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.25>

IMPACTUL METODEI DE ANESTEZIE ȘI VENTILAȚIE ASUPRA REZULTATELOR TRATAMENTULUI ENDOSCOPIC AL CANCERULUI GLOTIC PRECOCE

Petru GURĂU, dr. în șt. med., asistent univ.,

Oleg ARNAUT, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Eusebiu SENCU, dr. în șt. med., conf. univ.,

Dumitru SOFRONI, dr. hab. în șt. med., prof. univ., membru-cor. al AȘM,

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

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: pgurau@gmail.com

Rezumat.

Obiectivul studiului a fost evaluarea eficienței de lungă durată a chirurgiei laringene prin endoscopie flexibilă (CLEF) în tratamentul cancerului glotic precoce în funcție de metoda de anestezie și ventilație utilizată. În studiu au fost incluși 90 pacienți (bărbați – 82, femei – 8), cu vârsta de 18-83 ani (în medie – 56.9 ± 10.7) cu carcinom glotic precoce (T1a- 27, T1b- 24, T2- 39), care au fost supuși CLEF și au putut fi observați timp de 5 ani după intervenție endoscopică. În toate cazurile a fost efectuată ablația tumorii cu laserul Nd:YAG. În 1/3 din cazuri ablația laser a fost precedată de excizie cu ansa diatermică. Radioterapia adjuvantă a fost efectuată în 20 din cazurile T2. CLEF sub anestezie locală cu respirație spontană a fost efectuată la 57 pacienți (63.3%), iar restul pacienților ($n=33$ (36.7%)) au fost operați sub anestezie generală cu ventilație cu jet de frecvență înaltă suprapusă (VJFÎS). Supraviețuire generală și control definitiv al bolii (incluzând tratamentul de salvare) de 5 ani au fost obținute în cele 2 grupuri de pacienți, respectiv, în 93.0% și 87.9% din cazuri, vindecare cu păstrarea laringelui – în 91.2% și 84.8% din cazuri, supraviețuire fără recidivă – în 82.5% și 84.8% din cazuri, control definitiv al bolii doar prin CLEF – în 87.7% și 84.8% din cazuri. Evidența rezultatelor oncologice superioare a FELS sub anestezie generală cu VJFÎS comparativ cu FELS sub anestezie locală cu respirație spontană nu a fost obținută. Din perspectiva oncologică, CLEF poate fi considerată o metodă eficientă de tratament al carcinomului glotic T1-T2 și o alternativă abordărilor tradiționale. CLEF în stare de veghe nu cedează CLEF sub anestezie generală cu VJFÎS referitor la eficiența oncologică, și este o procedură sigură care poate fi recomandată pentru managementul carcinomului glotic precoce în condiții de ambulator.

Cuvinte cheie: cancer glotic, endoscopie flexibilă, chirurgie endoscopică, laser Nd:YAG.

Summary. The impact of the method of anesthesia and ventilation on the results of endoscopic treatment of early glottic carcinoma.

The objective of the study was to evaluate the long-term efficiency of flexible endoscopic laryngeal surgery (FELS) for the treatment of early glottic carcinoma related to the applied method of anesthesia and ventilation. Ninety patients (males – 82, females – 8) aged 18-83 years (mean – 56.9 ± 10.7) with early glottic carcinoma (T1a- 27, T1b- 24, T2- 39) who underwent FELS and could be followed up for 5 years after the endoscopic intervention were included in the study. Nd:YAG laser ablation of the tumor was performed in all the cases. In 1/3 of the cases, laser ablation was preceded by diathermy snare excision. Adjuvant radiotherapy was offered in 20 of the T2 cases. FELS under local anesthesia with spontaneous ventilation was performed in 57 patients (63.3%), the rest of the patients ($n=33$ (36.7%)) were operated on under general anesthesia with superimposed high-frequency jet ventilation (SHFJV). For the mentioned 2 groups of patients, respectively, the 5- year overall survival and ultimate disease control (including salvage treatment) were obtained in 93.0% and 87.9% of cases, cure with larynx preservation – in 91.2% and 84.8% of cases, disease-free survival – in 82.5% and 84.8% of cases, ultimate disease control by FELS alone – in 87.7% and 84.8% of cases. The evidence of superior oncological outcomes of FELS under general anesthesia with SHFJV compared to FELS under local anesthesia with spontaneous ventilation was not obtained. From the oncological perspective, FELS can be considered an efficient method of treatment of T1-T2 glottic carcinoma and an alternative to the traditional approaches. Concerning oncological efficiency, awake FELS does not demonstrate inferiority compared to CLEF under general anesthesia with HFJV and is a safe procedure that can be recommended for managing early glottic carcinoma in an outpatient setting.

Keywords: glottic carcinoma, flexible endoscopy, endoscopic surgery, Nd:YAG laser.

Резюме. Влияние метода анестезии и вентиляции на результаты эндоскопического лечения раннего рака среднего отдела гортани.

Целью исследования была оценка долгосрочной эффективности гибкой эндоскопической хирургии гортани (ГЭХГ) в лечении раннего рака среднего отдела гортани в зависимости от использованного метода анестезии и вентиляции. В исследование были включены 90 пациентов (мужчины – 82, женщины – 8) в возрасте 18-83 лет (в среднем – 56.9 ± 10.7) с ранним раком среднего отдела гортани (T1a- 27, T1b- 24, T2- 39), которые подверглись ГЭХГ и могли быть прослежены в течение 5 лет после эндоскопического вмешательства. Во всех случаях была выполнена абляция опухоли с помощью Nd:YAG лазера. В 1/3 случаев лазерная абляция была выполнена после предварительной резекции с помощью диатермической петли. Адьювантная радиотерапия была выполнена в 20 случаях при стадии T2. ГЭХГ под местной анестезией на спонтанной вентиляции была выполнена 57 пациентам (63.3%), остальные пациенты (n=33 (36.7%)) были оперированы под общей анестезией с высокочастотной инжекционной вентиляцией (ВЧИВ). В вышеупомянутых группах, соответственно, общая 5-летняя выживаемость и окончательный контроль болезни (включая спасительное лечение) были достигнуты в 93.0% и 87.9%, излечение с сохранением гортани – в 91.2% и 84.8% случаев, безрецидивная выживаемость – в 82.5% и 84.8% случаев, окончательный контроль болезни только с помощью ГЭХГ – в 87.7% и 84.8% случаев. Полученные данные не свидетельствуют о превосходстве ГЭХГ под общей анестезией с ВЧИВ над ГЭХГ под местной анестезией на спонтанном дыхании в плане онкологических результатов. С онкологической точки зрения ГЭХГ может рассматриваться как эффективный метод лечения рака среднего отдела гортани T1-T2 и как альтернатива традиционным подходам. ГЭХГ под местной анестезией не уступает ГЭХГ под общей анестезией с ВЧИВ в плане онкологической эффективности и является безопасной процедурой, которая может быть рекомендована для лечения рака среднего отдела гортани в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: рак среднего отдела гортани, гибкая эндоскопия, эндоскопическая хирургия, Nd:YAG лазер.

Introducere.

Cancerul laringian reprezintă circa 30-50% din toate cancerele regiunii capului și gâtului [1]. Circa 75% din carcinoamele laringiene sunt localizate în regiunea glotică [2]. Microchirurgia laser transorală (MCLT), fiind la moment standardul de aur în managementul chirurgical al cancerului glotic precoce, în unele cazuri e riscantă sau imposibilă din cauza comorbidităților pacientului sau anatomiei dificile și expunerii inadecvate a leziunii, rezultând în întreruperea procedurii sau rezecție inadecvată [3-6]. Chirurgia laringiană prin endoscopie flexibilă (CLEF) poate depăși unele limitări ale microchirurgiei laser transorale și ar putea fi o alternativă pentru pacienți care preferă chirurgia laringiana de ambulator.

Scop.

Obiectivul studiului a fost evaluarea eficienței oncologice pe termen lung a chirurgiei laringiene prin endoscopie flexibilă în tratamentul cancerului glotic T1-T2 în funcție de metoda de anestezie și ventilatie utilizată.

Material și metode.

În studiu au fost incluși 90 de pacienți consecutivi cu cancer glotic T1-T2, supuși CLEF, care au putut fi observați cel puțin 5 ani după intervenție chirurgicală. Au fost excluși din studiu pacienții care în perioada până la 5 ani după intervenție au decedat din cauze neasociate cu boala și pacienții care au disparut din câmpul de observație.

Chirurgia laringiană a fost efectuată utilizând un bronhoscop flexibil therapeutic, laserul Nd:YAG (lungimea de undă – 1064 nm), ansă diatermică și forceps pentru biopsie. În cazuri în care intervențiile se efectuau sub anestezie locală topică și sedare moderată cu respirație spontană, pacienții se aflau în poziția sezândă. Bronhoscopul flexibil se introducea către laringe transnazal. Anestezia topică a mucoasei laringiene se efectua cu Lidocaina 2%, instilată în timpul fonației. Fotoablația laser a leziunilor se efectua în regim continuu non-contact, puterea fiind setată în diapazonul de 20-40W. În unele cazuri, excizia componentului exofitic al tumorii se efectua cu ajutorul ansei diatermice înainte de fotoablație. Când intervențiile se efectuau sub anestezie generală cu ventilație cu jet de frecvență înaltă suprapusă (VJFÎS), bronhoscopul flexibil împreună cu accesoriile se introducea prin laringoscopul rigid cu jet în suspensie. Doza de radioterapie externă postoperatorie a oscilat de la 22 Gy până la 60 Gy.

Rezultate.

Nouăzeci de pacienți au corespuns criteriilor de selecție pentru studiu: bărbați – 82, femei – 8, cu vârsta de 18-83 ani (în medie 56.9 ± 10.7 ani). Structura histologică a tumorilor a fost reprezentată de carcinom scuamocelular – 71 (78.9%), carcinom verucos – 15 (16.7%), carcinom verucos în varianta hibridă – 2 (2.2%), și carcinom cu celule fusiforme – 2 (2.2%). Tumora primară a fost înregistrată în 84 (93.3%) din cazuri, iar 6 pacienți (6.7%) s-au

prezentat cu tumora recidivantă sau persistentă după radioterapie. În funcție de extindere tumorală, la 27 pacienți (30.0%) a fost diagnosticată tumoră în stadiul T1a, la 24 pacienți (26.7%) – T1b, iar la 39 pacienți (43.3%) – T2 (din cauza extinderii supraglotice sau/și subglotice a tumorii fără afectarea mobilității corzii vocale).

În 70 din cazuri (77.8%) a fost aplicat doar tratamentul endoscopic, iar în celelalte 20 de cazuri (toate T2) a fost aplicată și radioterapia postoperatorie. Intervenții sub anestezie locală topică cu respirație spontană au fost efectuate la 57 (63.3%) de pacienți, iar anestezia generală cu miorelaxare și ventilație cu jet de frecvență înaltă suprapusă (VJFÎS) a fost utilizată în 33 (36.7%) de cazuri.

Complicații în timpul sau după intervenție nu au fost înregistrate. Supraviețuirea generală de 5 ani și controlul local, incluzând tratamentul de salvare, a fost obținut în 82/90 cazuri (91.1%). Vindicare fără recidivă (CL/SFRc) a fost obținută în 75 de cazuri (83.3%). Recidiva/persistența tumorii primare a fost înregistrată în 13 cazuri (14.4%). Tratament de salvare cu succes pentru recidiva tumorală a fost efectuat la 7/13 pacienți (53.8%): 3 pacienți au suportat chirurgia prin endoscopia flexibilă laser (CEFL) repetată, radioterapia de salvare a fost oferită la 1 pacient, laringectomie parțială deschisă a fost efectuată la 1 pacient, iar 2 pacienți au fost supuși laringectomiei totale. Deces cauzat de boala principală a fost înregistrat în 8/90 cazuri (8.9%). Progresarea tumorii primare a fost observată în 6 din aceste cazuri, iar metastazare ganglionară regională fără recidivă a tumorii primare – în celelalte 2 cazuri. Vindicare cu pastrarea laringelui a fost obținută în 80/90 (88.9%) de cazuri. Controlul definitiv al bolii doar prin CLEF (fără tratament radiant sau/și LPD de salvare) a fost obținut la 78/90 (86.7%) din pacienți. Anestezia generală cu miorelaxare și VJFÎS nu a

demonstrat nici un avantaj comparativ cu anestezia locală topică cu respirație spontană referitor la rezultatele oncologice (Tabelul 1).

Discuții.

În prezent, nu există consens despre abordare primară a cancerului glotic precoce. Terapia radiantă, MCLT, și laringectomia parțială deschisă (LPD) demonstrează rate de vindecare înalte și comparabile [7], însă toate metodele sus-menționate au neajunsuri. Microchirurgia laser transorală cu laser CO₂ este considerată standardul de aur în managementul chirurgical al carcinomului glotic precoce, care a înlocuit LPD în calitate de modalitatea primară de tratament [5]. Avantajele MCLT includ (1) traumatism chirurgical minim; (2) evitarea traheostomiei; (3) durata scurtă a tratamentului; (4) posibilitatea de a fi repetată și disponibilitatea/păstrarea tuturor opțiunilor de tratament de salvare în caz de apariție a tumorii recidivante, rezultând în rata de păstrare a laringelui mai bună comparativ cu RT [4,5,8-10].

Microchirurgia laser transorală de asemenea are limite: expunerea endoscopică a leziunii nu e posibilă în unele cazuri din cauza anatomiei dificile (gât scurt, extensia cervicală insuficientă, rădăcina limbii hipertrofiată, incisivii proeminenți, retrognatism, anchiloza articulației temporomandibulare/deschiderea gurii limitată, etc.), rezultând în întreruperea procedurii sau rezecție inadecvată; (2) posibilitatea lezării dentare în caz de mobilitate a dintelui sau protezare dentară în regiunea maxilară anterioară, care e asociată cu probleme suplimentare de sănătate și costuri suplimentare pentru pacient; (3) pacienți cu boala cardiovasculară ischemică nu pot tolera suspensia laringoscopică prelungită care stimulează nervul vagus și poate produce aritmia cardiacă sau infarct miocardic silențios; (4) riscuri ale anesteziei generale cu miorelaxare, asociate cu comorbiditățile pacientului [3-6].

Tabelul 1.

Rezultatele de 5 ani ale tratamentului cancerului glotic în funcție de metoda de anestezie/ventilație

Rezultate	În total (n=90)	Anestezie generală/ VJFÎS (n=33)	Anestezie locală/ Ventilație spontană (n=57)
CDB/SG	82 (91.1%)	29 (87.9%)	53 (93.0%)
CL/SFRc	75 (83.3%)	28 (84.8%)	47 (82.5%)
CDB CLEF	78 (86.7%)	28 (84.8%)	50 (87.7%)
VPL	80 (88.9%)	28 (84.8%)	52 (91.2%)
DB	8 (8.9%)	4 (12.1%)	4 (7.0%)
RcL	13 (14.4%)	5 (15.2%)	8 (14.0%)

Chirurgia laringiana de ambulator (CLA) sub anestezie locală cu respirație spontană utilizând endoscoape flexibile a devenit populară în anii recentți pentru managementul leziunilor laringiene benigne și precanceroase, deschizând o eră nouă în laringologie și demonstrând unele avantaje asupra MCLT convenționale, incluzând evitarea riscurilor anesteziei generale cu miorelaxare și suspendarea laringelui, economie de timp, și eficiența economică [11-13]. O bună parte de pacienți preferă CLA în stare de veghe sub anestezie locală față de MCLT în sala de operație [14].

Chirurgia laringiană prin endoscopie flexibilă poate depăși limitările sus-menționate ale MCLT: (1) abordul transnazal și plasarea endoscopului flexibil prin laringoscopul rigid soluționează problemele asociate cu anatomia dificilă; (2) abordul transnazal exclude riscul de lezare dentară și suspendarea îndelungată a laringelui; (3) utilizarea anesteziei topice prin endoscop flexibil evită riscurile anesteziei generale cu miorelaxare. Constatăm, ca rezultatele oncologice de 5 ani ale CLEF, prezentate în acest studiu, sunt comparabile cu rezultatele publicate de lungă durată, obținute prin MCLT și RT [1,2,5,7,9,10,15,16].

Concluzii.

Chirurgia laringiană prin endoscopie flexibilă a cancerului glotic precoce demonstrează rezultate oncologice comparabile cu radioterapia și microchirurgia laser transorală, din perspectiva oncologică poate fi considerată o metodă eficientă de tratament al cancerului glotic T1-T2, și o alternativă abordărilor tradiționale. CLEF în stare de veghe nu cedează CLEF sub anestezie generală cu VJFÎS referitor la eficiența oncologică, și este o procedură sigură care poate fi recomandată pentru managementul carcinomului glotic precoce în condiții de ambulator.

Bibliografie.

1. Alkan U., Nachalon Y., Shkedy Y., Yaniv D., Shvero J., Popovtzer A. *T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery*. Head Neck. 2017;39(6):1101-5. <https://doi.org/10.1002/hed.24723>.
2. Gioacchini F.M., Tulli M., Kaleci S., Bondi S., Bussi M., Re M. *Therapeutic modalities and oncologic outcomes in the treatment of T1b glottic squamous cell carcinoma: a systematic review*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(12):4091-102. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4736-z>.
3. Quer M., León X., Orús C., Venegas P., López M., Burgués J. *Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma*. Head Neck. 2000;22(5):520-3. [https://doi.org/10.1002/1097-0347\(200008\)22:5<520::aid-hed13>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0347(200008)22:5<520::aid-hed13>3.0.co;2-k).
4. Guimarães A.V., Dedivitis R.A., Matos L.L., Aires F.T., Cernea C.R. *Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis*. Sci Rep. 2018;8(1):11900. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30218-x>.
5. Sjögren E.V. *Transoral laser microsurgery in early glottic lesions*. Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017;5(1):56-68. <https://doi.org/10.1007/s40136-017-0148-2>.
6. Hartl D.M., Brasnu D.F. *Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer*. Otolaryngol Clin North Am. 2015;48(4):611-25. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.04.007>.
7. Zeitels S.M., Burns J.A. *Oncologic efficacy of angiotyctic KTP laser treatment of early glottic cancer*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014;123(12):840-6. <https://doi.org/10.1177/0003489414538936>.
8. Gallo A., de Vincentiis M., Manciooco V., Simonelli M., Fiorella M.L., Shah J.P. *CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases*. Laryngoscope. 2002;112(2):370-4. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00030>.
9. Peretti G., Nicolai P., Piazza C., Redaelli de Zinis L.O., Valentini S., Antonelli A.R. *Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110(9):820-6. <https://doi.org/10.1177/000348940111000904>.
10. Schrijvers M.L., van Riel E.L., Langendijk J.A., Dikkers F.G., Schuurin E., van der Wal J.E., van der Laan B.F. *Higher laryngeal preservation rate after CO2 laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma*. Head Neck. 2009;31(6):759-64. <https://doi.org/10.1002/hed.21027>.
11. Zeitels S.M., Akst L.M., Burns J.A., Hillman R.E., Broadhurst M.S., Anderson R.R. *Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006;115(9):679-85. <https://doi.org/10.1177/000348940611500905>.
12. Koufman J.A., Rees C.J., Frazier W.D., Kilpatrick L.A., Wright S.C., Halum S.L., Postma G.N. *Office-based laryngeal laser surgery: a review of 443 cases using three wavelengths*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(1):146-51. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.02.041>.
13. Wellenstein D.J., Honings J., Schimberg A.S., Schutte H.W., Herruer J.M., van den Hoogen F.J.A., Takes R.P., van den Broek G.B. *Office-based CO2 laser surgery for benign and premalignant laryngeal lesions*. Laryngoscope. 2020;130(6):1503-7. <https://doi.org/10.1002/lary.28278>.
14. Rees C.J., Halum S.L., Wijewickrama R.C., Koufman J.A., Postma G.N. *Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(6):1023-7. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.01.019>.
15. de Ridder M., Rijken J.A., Smits H.J.G., Smid E.J., Doornaert P.A.H., de Bree R. *Oncological outcome of vocal cord-only radiotherapy for cT1-T2 glottic laryngeal*

squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(7):3345-52. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07904-2>.

16. Campo F., Zocchi J., Ralli M., De Seta D., Russo F.Y., Angeletti D., Minni A., Greco A., Pellini R., de

Vincentiis M. *Laser Microsurgery Versus Radiotherapy Versus Open Partial Laryngectomy for T2 Laryngeal Carcinoma: A Systematic Review of Oncological Outcomes*. Ear Nose Throat J. 2021;100(1_suppl):51S-58S. <https://doi.org/10.1177/0145561320928198>.

CZU: 616.33-002.27-06:616.33-006.6

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.26>

GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ – LEZIUNE PRECURSOARE A CANCERULUI GASTRIC

Adriana BOTEZATU, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova

Email: adriana.botezatu@usmf.md

Rezumat.

Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită de pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadecvate (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice. Ratele de incidență anuală ale gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 10.9%. Riscul anual estimat de progresare a gastritei cronice atrofice la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%, indicator care poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea maladiei, extinderea atrofiei, prezența metaplaziei intestinale gastrice și alți factori.

Gastrita cronică atrofică este, de obicei, asimptomatică și, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii. Pentru a stabili diagnosticul și amploarea gastritei cronice atrofice sunt utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice. Cu toate acestea, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al maladiei rămâne dificil în practica clinică. Managementul gastritei cronice atrofice include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV pentru a crește probabilitatea de detectare a cancerului gastric într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate acestei afecțiuni.

Cuvinte-cheie: gastrita cronică atrofică, factori de risc, GastroPanel, examen serologic, examen endoscopic, examen morfologic, *Helicobacter pylori*.

Summary. Chronic atrophic gastritis – preceding lesion of gastric cancer.

Chronic atrophic gastritis is a pre-neoplastic condition defined by the loss of gastric glandular structures that are replaced by connective tissue (non-metaplastic atrophy) or by inappropriate glandular structures (metaplastic atrophy) with a reduction in gastric secretory function. Annual incidence rates of chronic atrophic gastritis range from 0% to 10.9%. The estimated annual risk of progression of chronic atrophic gastritis to gastric adenocarcinoma varies between 0.1% and 0.3%, an indicator that can be higher (0.5-1%), depending on the severity of the disease, the extent of atrophy, the presence of gastric intestinal metaplasia and other factors.

Chronic atrophic gastritis is usually asymptomatic and largely underdiagnosed. Non-specific gastric (epigastric pain, epigastric heartburn, regurgitation, feeling of postprandial fullness and feeling of early satiety) and extra-gastric symptoms can appear in the later evolution of the disease, and the patients in whom the diagnosis is established usually have advanced stages of the disease. Three methods are used to establish the diagnosis and extent of chronic atrophic gastritis: endoscopic evaluation, histological evaluation of biopsy samples, and serological results. However, due to non-specific clinical manifestations and low tolerance to invasive examinations, early diagnosis of the disease remains difficult in clinical practice. Management of chronic atrophic gastritis includes testing and eradication of HP infection, endoscopic surveillance every 3 years of patients with OLGA/OLGIM stages III/IV to increase the likelihood of detecting gastric cancer at an early stage when resection with curative intent is possible, and effective management of co-existing conditions associated with this condition.

Key words: chronic atrophic gastritis, risk factors, GastroPanel, serological examination, endoscopic examination, morphological examination, *Helicobacter pylori*.

Резюме. Хронический атрофический гастрит – предварительное поражение рака желудка.

Хронический атрофический гастрит – предопухолевое состояние, характеризующееся потерей железистых структур желудка, замещаемых соединительной тканью (неметapластическая атрофия) или нетипичными железистыми структурами (метapластическая атрофия) со снижением секреторной функции желудка. Ежегодная заболеваемость хроническим атрофическим гастритом колеблется от 0% до 10,9%. Предполагаемый ежегодный риск прогрессирования хронического атрофического гастрита в аденокарциному желудка колеблется от 0,1% до

0,3%, причем этот показатель может быть выше (0,5-1%) в зависимости от тяжести заболевания, степени атрофии, наличия желудочно-кишечной метаплазии и других факторов.

Хронический атрофический гастрит обычно протекает бессимптомно и в большинстве случаев не диагностируется. Неспецифические желудочные (боль в эпигастриальной области, изжога в эпигастриальной области, срыгивание, постпрандиальный дистресс и чувство раннего насыщения) и внежелудочные симптомы могут появиться на более поздних стадиях заболевания. Для постановки диагноза и степени хронического атрофического гастрита используются три метода: эндоскопическая оценка, гистологическая оценка биоптатов и серологические результаты. Однако из-за неспецифичности клинических проявлений и низкой переносимости инвазивных исследований ранняя диагностика заболевания в клинической практике остается затруднительной. Лечение хронического атрофического гастрита включает тестирование и эрадикацию НР-инфекции, эндоскопическое наблюдение каждые 3 года за пациентами с OLGA/OLGIM III/IV стадии для повышения вероятности выявления рака желудка на ранней стадии, когда резекция с лечебной целью возможна и эффективна; контроль сопутствующих состояний, связанными с этой патологией.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, факторы риска, ГастроПанель, серологическое исследование, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, *Helicobacter pylori*.

Introducere.

Gastrita cronică atrofică (GCA) este o afecțiune inflamatorie caracterizată prin pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite cu țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau cu structuri glandulare inadecvate pentru această localizare (atrofie metaplastică) [1]. Atrfia mucoasei gastrice (AMG) este cel mai important factor de risc pentru cancerul gastric (CG) non-ereditar, de tip intestinal. AMG și metaplazia intestinală conferă un risc ridicat pentru dezvoltarea cancerului gastric (CG) pe măsură ce constituie fundalul în care displazia și adenocarcinomul gastric de tip intestinal se pot dezvolta [2, 3].

Dezvoltarea tipului intestinal de adenocarcinom gastric reprezintă pasul final al unei secvențe de inflamație-atrofie-metaplazie-displazie-carcinom, numită și Cascada Correa a carcinogenezei gastrice. Conform acestei cascade cu mai multe trepte, CG se dezvoltă ca urmare a unei progresii treptate de la mucoasa gastrică normală prin gastrită cronică non-atrofică determinată de *Helicobacter pylori* (HP), GCA, metaplazie intestinală la displazie și carcinom gastric [2, 3].

În contextul celor expuse, articolul are ca scop elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane pentru a revizui conceptele actuale privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu gastrită cronică atrofică.

Material și metode.

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a publicațiilor științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed*, *Hinari (Health Internet Work Access to Research Initiative)*, *SpringerLink* *National Center of*

Biotechnology Information și *Medline*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus datele contemporane despre epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA după următoarele cuvinte cheie: „gastrită cronică atrofică” și „atrofia mucoasei gastrice” folosite în diferite combinații cu cuvintele „epidemiologie”, „tablou clinic”, „factori de risc”, „clasificare”, „diagnostic” și „management” pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2024. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

Rezultate și discuții.

După procesarea informației, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink*, *National Center of Biotechnology Information*, *Medline* conform criteriilor de căutare, au fost găsite 245 de articole care abordează tematica privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA. După analiza primară a titlurilor, 42 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea repetată a acestor surse în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 34 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 34 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date *HINARI* sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

Definiție.

Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită ca pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadekvate pentru localizare (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice. Dezvoltarea atrofiei are loc în cadrul inflamației cronice, datorată în principal infecției cu HP sau autoimunității [1, 4-6].

Epidemiologie.

Datele epidemiologice privind prevalența și incidența GCA sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii [7, 8]. Prevalența estimată a GCA este de până la 15% în populația SUA și poate fi mai mare în anumite populații cu o prevalență inițială mai mare a infecției cu HP sau cu o incidență mai mare a adenocarcinomului gastric [4].

În populațiile occidentale, prevalența GCA variază de la 0% până la 8.3%, în funcție de vârstă [9, 10]. Conform rezultatelor unei meta-analize, care a fost publicată în 2010 și a evaluat 14 studii privind

incidența GCA, ratele de incidență anuală ale GCA au variat de la 0% până la 10.9%. Această gamă largă de incidență este explicată de metodele particulare folosite pentru diagnosticul GCA [8].

Un studiu populațional din Germania a raportat o prevalență a GCA diagnosticată serologic de 5% la persoanele în vârstă de 50-54 de ani și de 9% în grupa de vârstă 70-74 de ani [11]. Studiile efectuate în zonele cu incidență ridicată (Japonia, China) au constatat o prevalență a GCA între 33% și 84% [9, 10].

Simptomatologie.

GCA este, de obicei, asimptomatică și, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii [4, 7].

Factorii de risc pentru GCA non-autoimună includ infecția cu HP, vârsta, consumul de tutun, dieta (aport mare de sare și alimente conservate cu sare, afumate, carne roșie și procesată, aport redus de fructe proaspete și legume proaspete) și eventual refluxul de acid biliar cronic [4, 8, 12].

Infecția cu HP este cel mai important agent cauzal în dezvoltarea gastritei non-atrofice și GCA, care poate evolua la CG [13]. Între 2% și 5% dintre pacienții infectați cu HP dezvoltă GCA [14].

Până în prezent, există foarte puține informații privind expresia genelor în GCA și relația acesteia cu progresarea către CG. Ultimele decenii au fost efectuate mai multe analize a expresiei genelor la pacienții cu GCA pentru a identifica posibilități biomarkeri care permit un diagnostic precoce, în stadiile incipiente ale evoluției CG [14].

Persoanele cu genotipuri IL-1B-31CC sau IL-1B-511TT sunt cu risc crescut de a dezvolta hipoclorhidrie și AMG ca răspuns la o infecție cu HP [15]. Polimorfismul IL-1β a fost parțial asociat cu infecția cu HP la pacienții cu simptome dispeptice [16].

Un risc crescut de GCA severă a fost constatat la subiecții cu genotipul IL-8-251AA (OR – 2.62; 95% ÎI: 1.23-5.72) sau la purtători alelelor IL-8-251A (AA+AT) (OR – 1.81; 95% CI: 1.06-3.09) [17].

Un risc crescut de GCA a fost constatat la subiecții cu genotipul TNF-α-308GA, negativ sau pozitiv pentru infecția cu HP [18].

GCA – stare pre-neoplazică. GCA este o afecțiune asociată cu un risc semnificativ crescut de apariție a CG, fiind cea mai importantă afecțiune precursoră

pentru CG [19]. AMG este considerată „teren de cancerizare” în care se dezvoltă CG [6].

În general, doar o minoritate de pacienți cu GCA va avea complicații neoplazice. Există o lipsă de studii prospective, randomizate controlate pentru a sprijini beneficiile efectuării unei endoscopii de supraveghere de rutină pentru pacienții cu GCA. Cu toate acestea, multiple studii observaționale demonstrează în mod constant o asociere puternică între GCA severă (în baza datelor histologice, distribuției anatomice sau stadiilor OLGA/OLGIM III/IV) și riscul crescut de adenocarcinom gastric. Acest fapt oferă justificarea supravegherii endoscopice pentru pacienții cu GCA severă în scopul detectării CG într-un stadiu incipient când rezecția curativă este posibilă și eficientă [4].

Riscul de CG este de 4-5 ori mai mare în rândul pacienților cu atrofie severă a mucoasei corpului gastric în comparație cu persoanele sănătoase. Printre pacienții cu atrofie severă în antru, acest risc este de 18 ori mai mare decât la subiecții sănătoși, și riscul crește până la 90 de ori dacă există pan-atrofie gastrică severă [19].

Riscul de CG la subiecții cu GCA severă este de 5.76 ori mai mare decât în cazul celor cu GCA ușoară [8]. Se estimează că riscul anual de progresare a GCA la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%. Acest indicator poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea GCA, extinderea atrofiei, prezența MIG și alți factori [4, 5, 9, 10, 12]. Pacienții cu un scor mare de atrofie, conform clasificării Kyoto, chiar și după eradicarea HP prezintă risc crescut de a dezvolta CG [20].

Conform rezultatelor studiilor japoneze, incidența totală a CG cumulat pe 5 ani constituie 1.9-10% în

GCA și 5.3-9.8% în MIG [21]. În GCA în stadiul OLGA III-IV, eradicarea HP nu anulează riscul neoplazic [22].

Clasificare.

Au fost elaborate mai multe clasificări histologice pentru GCA și modificările preneoplazice. Până în prezent, în practica clinică și în cercetare, clasificarea Sydney actualizată este utilizată cel mai frecvent [1, 23]. În conformitate cu sistemul Sydney actualizat, GCA este clasificată în funcție de severitate histologică: (1) GCA lipsește, (2) GCA ușoară (atrofie antrală gastrică), (3) GCA moderată (extinderea la curbura mică de la mijlocul corpului gastric) și (4) GCA severă (pangastrită) [7]. Acest sistem combină informații topografice, morfologice și etiologice pentru standardizarea rezultatelor histologice [1].

Mai recent, pentru stadializarea GCA au fost elaborate sistemele de clasificare OLGA (Operative Link For Gastritis Assessment) (tabelul 1) și OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) (tabelul 2). Din păcate, clasificările sunt încă dificil de folosit în practica clinică [1].

Caracteristicile endoscopice ale GCA sunt reflectate bine de clasificarea Kimura-Takemoto, care corelează cu rezultatele evaluării histologice [8, 24, 25].

În clasificarea Kimura-Takemoto se disting trei grade de GCA endoscopică: lipsește (C0), ușoară (C1-C2), moderată (C3-O1) și severă (O2-O3). În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corpus și sunt vizibile numai în antrum. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1

Tabelul 1

Scala vizuală a clasificării OLGA a gastritelor cronice [26]

Scorul de atrofie Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul de atrofie Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa atrofiei Scor 0	Atrofie ușoară Scor 1	Atrofie moderată Scor 2	Atrofie severă Scor 3
Lipsa atrofiei (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
Atrofie ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
Atrofie moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
Atrofie severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă: Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) atrofia este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa atrofiei în oricare din speciemenele de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – atrofia implică 1-30% din speciemenele de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – atrofia implică 31-60% din speciemenele de biopsie obținute din același compartime nt, scor 3 – atrofia implică >60% din speciemenele de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de atrofie este evaluat în 3 specimene de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 specimene de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

Tabelul 2

Scala vizuală a clasificării OLGIM a gastritelor cronice [26]

Scorul MIG Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul MIG Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa MIG Scor 0	MIG ușoară Scor 1	MIG moderată Scor 2	MIG severă Scor 3
Lipsa MIG (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
MIG ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
MIG moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
MIG severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă: Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) MIG este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa MIG în oricare din speci­me­nele de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – MIG implică 1-30% din speci­me­nele de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – MIG implică 31-60% din speci­me­nele de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – MIG implică >60% din speci­me­nele de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de MIG este evaluat în 3 speci­me­ne de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 speci­me­ne de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

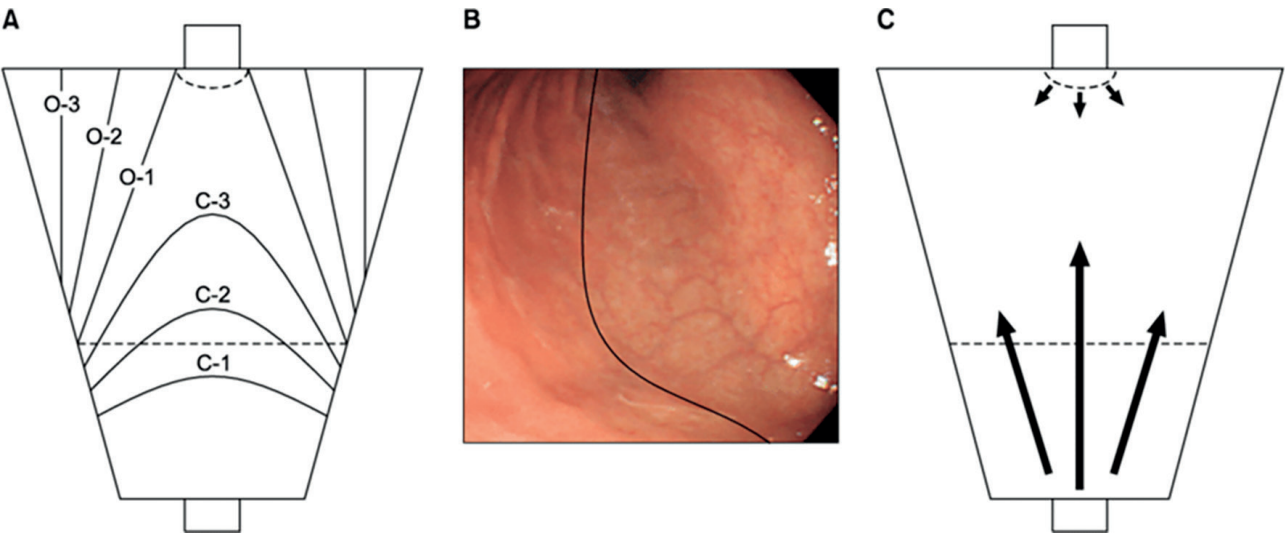


Figura 1. Sistemul de clasificare Kimura-Takemoto pentru stadializarea anatomopatologică și endoscopică a GCA.

(A) – în baza localizării frontierei atrofice endoscopice, AMG constă din 2 tipuri principale: C - tip închis (bordura atrofică se află pe mica curbură a stomacului) și O - tip deschis (bordura atrofică se extinde de-a lungul pereților anterior și posterior ale stomacului). În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corp și sunt vizibile numai în antru. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1 granița atrofică se află între curba mică și peretele anterior al corpului gastric, în O2 modificările atrofice se întind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbura mare. Există trei grade de GCA endoscopică: severă (O2-O3), moderată (C3-O1) și ușoară (C1-C2). (B) – limita AMG este denumită linia F, (C) – progresarea AMG de la antrul gastric de-a lungul corpului gastric cu curbura mică [8, 24].

granița atrofică se află între curbura mică și peretele anterior al corpului gastric. În O2 modificările atrofice se extind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbura mare (figura 1) [24, 25, 27].

Diagnostic.

Pentru a stabili amploarea GCA pot fi utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice [23].

Având în vedere progresele recente în tehnologia de secvențiere a ADN-ului, sunt utilizați mulți biomarkeri de generație următoare. Detectarea precoce și stratificarea riscului de CG include (1) stratificarea riscului în baza examenului histologic și morfologic (OLGA), (2) diagnosticul molecular al AMG și metaplaziei intestinale gastrice (imunostanțarea markerilor proteici din țesuturile gastrice – factorul trefoil, LI-caderina, modificări epigenetice), (3) markerii celulelor stem (CD44), (4) metaloproteinazele matriceale sunt biomarkeri tisulari pentru stratificarea riscului de CG și/sau poate fi o țintă moleculară pentru prevenirea CG, (5) compoziția microbiotei gastrice (bacteriile simbiotice care fac sinergie cu infecția cu HP), (6) testarea sangvină pentru stratificarea riscurilor (PG-I, PG-II și raportul PG-I/PG-II [25].

Caracteristicile endoscopice tipice ale GCA includ paloare (decolorare), pierderea pliurile gastrice, proeminența vaselor sangvine din cauza subțierii mucoasei gastrice și bordură atrofică [4, 9, 10]. În cazul prezenței concomitente a metaplaziei intestinale gastrice, la endoscopia cu magnificație în bandă îngustă apar reflectarea de lumină albastră (LBC – light blue crest), definită ca o linie fină, albastru-deschisă, pe crestele foveolelor epiteliale viloase și alungite, și substanță de culoare albă opacă (WOS – White Opaque Substance, picături de lipide) [4].

Pentru a evita utilizarea excesivă a endoscopiei digestive superioare în diagnosticul și *screening*-ul CG și leziunilor gastrice precanceroase, procedura invazivă și costisitoare, cu utilizare limitată pentru *screening*-ul la nivel populațional, a existat o necesitate urgentă de a dezvolta instrumente de diagnostic non-invazive capabile să detecteze cu acuratețe pacienți cu risc crescut de CG [19].

Pepsinogenii serici (PG) reflectă atât funcționalitatea cât și starea morfologică a mucoasei gastrice și sunt markeri utili ai atrofiei extinse [4]. Panoul serologic GastroPanel®, care determină 4 biomarkeri în serul sangvin (PG-I, PG-II, Gastrina-17 și HP-IgG) este în prezent cel mai bine evaluat test non-invaziv pentru detectarea pacienților cu GCA

avansată și evaluarea riscului de adenocarcinom gastric [5, 7, 8, 19, 28, 29]. Panoul serologic GastroPanel® identifică GCA cu sensibilitate (71-83%) și specificitate (95-98%) ridicate, pe când endoscopia cu biopsie este folosită ca „standard de aur” [28].

Cu toate acestea, în prezent acuratețea panoului serologic (GastroPanel) este încă controversată: unele studii au testat acest panou pentru diagnosticul non-invaziv al GCA și au obținut rezultate încurajatoare, iar alte studii nu-i susțin utilitatea [29].

Deși s-au sugerat diferite valori limită pentru GCA și CG, un nivel PG-I ≤ 70 ng/mL și un raport PG-I/II (PGR) ≤ 3 au fost frecvent utilizate cu o sensibilitate de 73.2% și 84.6% și o specificitate de 70.0% și 73.5%, respectiv [30].

Este recunoscut că infecția cu HP este capabilă să crească nivelul de gastrină prin stimularea celulelor G din antru, care stimulează direct sinteza și secreția de PG în multe celule, în special PG-II [31]. Nivelurile serice scăzute de PG-I și PGR, în special când sunt asociate cu statutul serologic HP-negativ, au fost corelate cu severitatea AMG, indicând că este un biomarker sensibil al leziunilor gastrice precanceroase, care poate identifica pacienții cu risc mai mare de CG pentru *screening*-ul endoscopic cu prelevarea biopsiei gastrice în scopul confirmării histologice a diagnosticului [7, 23, 28, 30-32].

Este universal acceptat faptul că pepsinogenul seric și nivelul de Gastrină-17 reflectă starea funcțională și morfologică a mucoasei gastrice [28, 31]. În populația asimptomatică, care nu au administrat terapie de eradicare a HP, nivelurile PG-I, PG-II și PGR scad concomitent cu creșterea scorurilor OLGA. PG-I și PGR au fost invers corelate cu creșterea stadiului OLGA atât la persoanele HP-pozitive cât și la cele HP-negative. Nivelurile serice de PG-I, PG-II și Gastrină-17 au fost mai mari, iar nivelul PGR a fost mai mic în grupul persoanelor HP-pozitiv, comparativ cu cei din grupul HP-negativ. Autorii studiului au concluzionat că testul la PG serice, în special parametrii PG-I și PGR, au o valoare similară cu stadiul OLGA în evaluarea AMG [31].

Un studiu multicentric transversal recent a constatat că nivelurile serice ale PG scad concomitent cu creșterea severității patologiei gastrice: gastrită cronică non-atrofică, GCA ușoară-moderată, GCA severă și CG. Acest studiu a sugerat că nivelurile serice de PG pot fi utilizate pentru *screening*-ul GCA și CG [12].

Nivelul seric de PG contribuie la diagnosticul GCA și poate fi aplicat la *screening*-ul non-invaziv al CG folosind indicatorii PG-I și PGR, niveluri asociate

cu GCA și CG atât în studiile bazate pe populație, cât și în grupuri selectate în regiunile cu incidență mare a CG [31]. Totuși utilizarea pepsinogenilor în practica clinică nu a fost acceptată pe scară largă din cauza stabilității scăzute a acestora [33].

Histopatologie.

Indiferent de etiologie, diagnosticul GCA trebuie confirmat prin examenul histopatologic [1, 4, 7]. GCA reprezintă înlocuirea structurilor glandulare gastrice adecvate cu țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau un epiteliu diferit, nenativ (atrofie metaplastică intestinală sau pseudopilorică) pe fondalul inflamației cronice. În GCA, determinată de infecția cu HP, atrofia se inițiază de obicei în antrul gastric și se extinde proximal și poate implica întregul stomac în cazuri severe [4].

Amploarea, severitatea și distribuția topografică a leziunilor GCA și MIG sunt determinanți bine stabiliți ai riscului de CG. Protocolul standard Sydney actualizat cu 5 biopsii este adecvat pentru depistarea leziunilor gastrice precanceroase. Sistemele de stadializare histologică (OLGA și OLGIM) sunt susținute de ghidurile internaționale pentru stratificarea riscului de CG la persoanele diagnosticate cu modificări pre-canceroase ale mucoasei gastrice. Utilizarea simultană a ambelor sisteme de clasificare histologică a crescut rata de identificare a pacienților cu risc ridicat [4, 5, 10, 22, 23, 25, 32]. În general, ghidurile internaționale recomandă supravegherea leziunilor gastrice precanceroase avansate (GCA și/sau metaplazie intestinală gastrică extinse în antru și corpul gastric), în timp ce indicațiile pentru supravegherea leziunilor gastrice precanceroase limitate la antru sunt considerate mai puțin clare și depind de fiecare persoană [7, 9, 23, 32].

Astfel, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al GCA rămâne dificil în practica clinică. Descoperirea noilor potențiali biomarkeri cu sensibilitate și specificitate ridicate pentru diagnosticul precoce al GCA este o necesitate actuală. Studiile privind determinarea noilor biomarkeri promițători, inclusiv polimorfismele uninucleotidice (microRNA, lncRNA, receptorii Toll-like) pentru dezvoltarea și diagnosticul GCA și a CG sunt în continuă creștere. Percepția rolului funcțional al acestor biomarkeri a deschis un nou capitol în cercetarea polimorfismului genetic în cancer [33].

Managementul GCA include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV (care reprezintă circa 5% din cazurile de GCA) pentru a crește probabilitatea de detectare a

CG într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate cu GCA (deficiențe de micronutrienți, în special deficit de fier și vitamina B12) [4, 5, 7-9, 23, 32].

Așadar, GCA este o afecțiune importantă, deși frecvent subdiagnosticată, atât cu manifestări gastrice cât și cu manifestări extragastrice. Pacienții cu GCA severă trebuie supravegheați endoscopică în scopul depistării precoce a CG. GCA ușoară sau moderată nu necesită supraveghere endoscopică. Sunt necesare eforturi coordonate între gastroenterologi și patologi pentru a îmbunătăți diagnosticul și caracterizarea GCA, a perfecta algoritmul de stratificare și optimizare a strategiilor de supraveghere [4, 10, 23, 32, 34].

Concluzii.

1. Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită de pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadecvate (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice.

2. Ratele de incidență anuală ale gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 10.9%. Riscul anual estimat de progresare a gastritei cronice atrofice la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%, indicator care poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea maladiei, extinderea atrofiei, prezența metaplaziei intestinale gastrice și alți factori.

3. Gastrita cronică atrofică este, de obicei, asimptomatică și, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii.

4. Pentru a stabili diagnosticul și amploarea gastritei cronice atrofice sunt utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice. Cu toate acestea, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al maladiei rămâne dificil în practica clinică.

5. Managementul gastritei cronice atrofice include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV pentru a crește probabilitatea de detectare a cancerului gastric într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate acestei afecțiuni.

Bibliografie.

1. Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. *Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions*. Transl Gastrointest Cancer. 2015; 4(4): 272-281.
2. Correa P. *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention*. Cancer Res. 1992; 52(24): 6735-6740.
3. Genta R, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa - a practical approach for the perplexed clinician. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15 Suppl 1: 43-50.
4. Shah S, Piazzuelo M, Kuipers E, Li D. *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review*. Gastroenterology. 2021; 161(4): 1325-1332.e7.
5. Matysiak-Budnik T. *From premalignant lesions to early gastric cancer what is clinically relevant?* Le Grand Métier (LGM): Rouen (France), 2021. 108 p.
6. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturmiolo G, Plebani M et al. *Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment*. World J Gastroenterol. 2011; 17(41): 4596-4601.
7. Lahner E., Zagari R., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P. et al. *Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]*. Dig Liver Dis. 2019; 51(12): 1621-1632.
8. Park Y., Kim N. *Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer*. J Cancer Prev. 2015; 20(1): 25-40.
9. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M et al. *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma*. Gut. 2019; 68(9): 1545-1575.
10. White J., Banks M. *Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice*. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020. Disponibil la: <http://tgh.amegroups.com/article/view/5866/pdf> [accesat la 27.06.2023].
11. den Hoed C, van Eijck B, Capelle L, van Dekken H, Biermann K, Siersema P et al. *The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer*. Eur J Cancer. 2011; 47(8): 1211-1218.
12. Tong Y, Wang H, Zhao Y, He X, Xu H, Li H et al. *Diagnostic Value of Serum Pepsinogen Levels for Screening Gastric Cancer and Atrophic Gastritis in Asymptomatic Individuals: A Cross-Sectional Study*. Front Oncol. 2021; 11: 652574.
13. Caleman Neto A, Rasmussen L, de Labio R, de Queiroz V, Smith Mde A, Viani G et al. *Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori*. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2014; 20: 17.
14. Rivas-Ortiz C, Morales-Guerrero S, Ponce-de-León-Rosales S, Gamboa-Domínguez A, Rangel-Escareño C, Uscanga-Domínguez L et al. *Overview of Gene Expression Analysis in Gastric Disease Infected with Helicobacter pylori: CLDN1 and MMP9 Could Be Biomarkers for Early Diagnosis of Gastric Cancer*. Processes. 2022; 10: 196.
15. Wang S, Shen X, Wu C, Pan F, Shen Y, Sheng H et al. *Analysis of whole genomic expression profiles of Helicobacter pylori related chronic atrophic gastritis with IL-1B-31CC/-511TT genotypes*. J Dig Dis. 2009; 10(2): 99-106.
16. Kalsoom F, Sajjad-Ur-Rahman, Mahmood M, Zahoor T. *Association of Interleukin-1B gene Polymorphism with H. pylori infected Dyspeptic Gastric Diseases and Healthy Population*. Pak J Med Sci. 2020; 36(4): 825-830.
17. Li Z, Wu Y, Sun Y, Liu L, Tian M, Feng G et al. *Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia*. World J Gastroenterol. 2010; 16(14): 1788-1794.
18. Karaman A, Aydin H, Geçkinli B, Binici D, Pirim I. *Relation of chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia with Helicobacter pylori and tumor necrosis factor-α and macrophage migration inhibitory factor polymorphisms in a population of Eastern Anatolia*. Göztepe Tıp Dergisi. 2014; 29(1): 12-19.
19. Biohit HealthCare GastroPanel® Assay In Screening of Patients at Risk for Gastric Cancer. Biohit HealthCare, 2023. 24 p. <https://www.biohithealthcare.com/wp-content/uploads/2023/08/GP-PROTOCOL-SCREENING-FINAL.pdf> [accesat la 27.06.2023].
20. Fujimoto Y, Katayama Y, Gytoku Y, Oura R, Kabori I, Kitagawa T et al. *Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer*. JGH Open. 2020; 5(2): 280-285.
21. Young E, Philpott H, Singh R. *Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold*. World J Gastroenterol. 2021; 27(31): 5126-5151.
22. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M et al. *Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients*. Gut. 2019; 68(1): 11-17.
23. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A et al. *Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)*. Endoscopy. 2012; 44(1): 74-94.
24. Quach D., Hiyama T. *Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice*. Clin Endosc. 2019; 52(4): 321-327.

25. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. *Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer*. Gut Liver. 2021; 15(1): 3-12.
26. Capelle L., de Vries A., Haringsma J., Ter Borg F., de Vries R., Bruno M. et al. *The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis*. Gastrointest Endosc. 2010; 71(7): 1150-1158.
27. Quach D., Hiyama T. *Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice*. Clin Endosc. 2019; 52(4): 321-327.
28. Kurilovich S, Belkovets A, Reshetnikov O, Openko T, Malyutina S, Ragino Y et al. *Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia*. Anticancer Res. 2016; 36(1): 247-253.
29. Grad C, Pop A, Gaborean E, Grad S, Dumitrascu D. *Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis*. Exp Ther Med. 2021; 22(5): 1347.
30. Cha J.H., Jang J.S. *Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm*. Korean J Intern Med. 2020; 35(3): 550-558.
31. Xia J, Liu Z, Zhang K. *Pepsinogen Serology and Gastritis OLGA Staging in Mucosal Atrophy Assessment: A Cross-Sectional Study Involving East China Endoscopy Population*. Gastroenterol Res Pract. 2020; 2020: 2324505.
32. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G et al. *Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019*. Endoscopy. 2019; 51(4): 365-388.
33. Chao Y , Jin J, Wang L, Jin X, Yang L, Zhang B. *Transcriptome Analysis of lncRNA-mRNA Interactions in Chronic Atrophic Gastritis*. Front Genet. 2021; 11: 612951.
34. Mommersteeg M, Nieuwenburg S, den Hollander W, Holster L, den Hoed C, Capelle L et al. *Accuracy of upper endoscopies with random biopsies to identify patients with gastric premalignant lesions who can safely be exempt from surveillance*. Gastric Cancer. 2021; 24(3): 680-690.

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;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - e) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. IP 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 “Diomid Gherman”**
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 29,0
Tiraj 50 ex.

Tipografia "Căpăţina Print" S.R.L
str. Columna, 170