

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(65)/2020

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.  
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

**Revista este publicată cu suportul financiar al Institutului de Cardiologie**

**CHIȘINĂU 2020**

**REDACTOR-ȘEF**

**Gheorghe Țibîrnă**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI**

**Emil Ceban**, prof. univ., rector USMF

**Ion Ababii**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Stanislav Groppa**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

**Gheorghe Ghidirim**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Teodor Furdui**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Eva Gudumac**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Mihai Popovici**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Nicolae Opopol**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Eremia Zota**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Viorel Prisacari**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Victor Ghicavii**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Alexandru Eremia**, prof. univ., Cluj-Napoca, România

**Irinel Popescu**, prof. univ., București, România

**Aurel Grosu**, prof. univ., Republica Moldova

**Bogdan Popa**, prof. univ., București, România

**Constantin Iavorschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Constantin Spînu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

**Gheorghe Ciobanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Valeriu Burlacu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ian Toma**, prof. univ., Washington, SUA

**Ion Moldovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Țibîrnă**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Mereuță**, prof. univ., Republica Moldova

**Marianna Karamanou**, prof. univ., Creta, Grecia

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof. univ., Sibiu, România

**Mihail Davidov**, prof. univ., Moscova, Federația Rusă

**Mirela Manea**, prof. univ., București, România

**Norina Consuela Fornă**, prof. univ., Iași, România

**Oleg Calenici**, prof. univ., Havre, Franța

**Olga Cernetchi**, prof. univ., Republica Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof. univ., Republica Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof. univ., Franța

**Ricard Cervera**, prof. univ., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof. univ., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf. cercet., Republica Moldova

**Victor Botnaru**, prof. univ., Republica Moldova

**Victor Vovc**, prof. univ., Republica Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

**Leonid Chișlaru**, conf. univ., Republica Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Aurelia Spinei**, prof. univ., Republica Moldova

**SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI**

**Popovici Mihail**, dr. hab. șt. med. prof. univ., acad. Republica Moldova

**COPERTĂ:** *Ion Timotin*

Adresa redacției:  
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);  
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;  
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40  
e-mail: sectiamed@asm.md

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Цыбырнэ Георге**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Эмил Чебан**, проф., ректор USMF

**Ион Абабий**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Станислав Гроппа**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Георге Гидирим**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Теодор Фурдуй**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Георге Палади**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Ева Гудумак**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Михай Попович**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Николае Опопол**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Еремия Зота**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виорел Присакарь**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виктор Гикавий**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Александр Еремия**, проф., Клуж-Напока, Румыния

**Иринел Попеску**, проф., Бухарест, Румыния

**Аурел Гросу**, проф., Республика Молдова

**Богдан Попа**, проф., Бухарест, Румыния

**Константин Яворски**, проф., Республика Молдова

**Константин Спыну**, проф., Республика Молдова

**Екатерина Амосова**, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

**Георге Циобану**, проф., Республика Молдова

**Валеру Бурлаку**, проф., Республика Молдова

**Ян Тома**, проф., Вашингтон, США

**Ион Молдовану**, проф., Республика Молдова

**Ион Цыбырнэ**, проф., Республика Молдова

**Ион Мереуцэ**, проф., Республика Молдова

**Марианна Караману** проф., Крета, Греция

**Михай-Леонид Няццу**, проф., Сибиу, Румыния

**Михаил Давыдов**, проф., Москва, Россия

**Мирела Маня**, проф., Бухарест, Румыния

**Норина Консуела Форна**, проф., Ясы, Румыния

**Олег Каленич**, проф., Гавр, Франция

**Олга Чернецьки**, проф., Республика Молдова

**Олга Тагадюк**, проф., Республика Молдова

**Плуэн Пьер-Франсуа**, проф., Франция

**Ричард Червера**, проф., Барселона, Испания

**Роберт Пьет ван Оорт**, проф., Groningen, Голландия

**Рожер Леви**, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

**Валентина Стратан**, conf., Республика Молдова

**Виктор Ботнару**, проф., Республика Молдова

**Виктор Вовк**, проф., Республика Молдова

**Владимир Поляков**, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

**Леонид Кишлару**, conf., Республика Молдова

**Олег Кобылянский**, проф., Республика Молдова

**Аурелия Спинеи**, проф., Республика Молдова

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА**

**Михай Попович**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Gheorghe Țibîrnă**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF**

**Emil Ceban**, prof., rector USMF

**Ion Ababii**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**Stanislav Groppa**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**EDITORIAL BOARD**

**Gheorghe Ghidirim**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Teodor Furdui**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Eva Gudumac**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Mihai Popovici**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Nicolae Opopol**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Eremia Zota**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Viorel Prisacari**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Victor Ghicavii**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Alexandru Eremia**, prof., Cluj-Napoca, Romania

**Irinel Popescu**, prof., Bucuresti, Romania

**Aurel Grosu**, prof., Republic of Moldova

**Bogdan Popa**, prof., Bucuresti, Romania

**Constantin Iavorschi**, prof., Republic of Moldova

**Constantin Spînu**, prof., Republic of Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ucraina

**Gheorghe Ciobanu**, prof., Republic of Moldova

**Valeriu Burlacu**, prof., Republic of Moldova

**Ian Toma**, prof., Washington, USA

**Ion Moldovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ion Tibirna**, prof., Republic of Moldova

**Ion Mereuță**, prof., Republic of Moldova

**Marianna Karamanou**, prof., Creta, Greece

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof., Sibiu, Romania

**Mihail Davidov**, prof., Moscow, Russia

**Mirela Manea**, prof., București, Romania

**Norina Consuela Fornă**, prof., Iasi, Romania

**Oleg Kalinici**, prof., Havre, France

**Olga Cernetchi**, prof., Republic of Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof., Republic of Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof., Franch

**Ricard Cervera**, prof., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf., Republic of Moldova

**Victor Botnaru**, prof., Republic of Moldova

**Victor Vovc**, prof., Republic of Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

**Leonid Chișlaru**, conf., Republic of Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof., Republic of Moldova

**Aurelia Spinei**, prof., Republic of Moldova

**EXECUTIV EDITOR OF NUMBER**

**Mihai Popovici**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

## CUPRINS

## SUMMARY

## СОДЕРЖАНИЕ

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Popovici Mihail, Vataman Eleonora, Ivanov Victoria, Abraș Marcel, David Lilia, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Sapojnic Nadejda, Diaconu Nadejda, Plugaru Ana, Cazacu Janna, Cobeț Valeriu.* COVID-19 și sistemul cardiovascular: concepte și viziuni actuale. *Popovici Mihail, Vataman Eleonora, Ivanov Victoria, Abraș Marcel, David Lilia, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Sapojnic Nadejda, Diaconu Nadejda, Plugaru Ana, Cazacu Janna, Cobeț Valeriu.* COVID-19 and cardiovascular system: concepts and current visions. *Попович Михаил, Ватаман Елеонора, Иванов Виктория, Абраш Марчел, Давид Лилия, Карауш Александру, Москалу Виталие, Сапожник Надежда, Дьякону Надежда, Плугару Ана, Казаку Жанна, Кобец Валерий.* COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: современные взгляды и концепции. 9
- Plugaru Ana, Ivanov Mihaela, Litvinenco Natalia, Ivanov Victoria, Popovici Mihail.* Provocările în managementul pacienților cu NSTEMI. *Plugaru Ana, Ivanov Mihaela, Litvinenco Natalia, Ivanov Victoria, Popovici Mihail.* Challenges in the management of patients with NSTEMI. *Плугару Ана, Иванов Михаела, Литвиненко Наталья, Иванов Виктория, Попович Михаил.* Подводные камни в менеджменте пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. 48
- Grosu Aurel.* Extrasistolia ventriculară: semnificație clinică, prognostic și tratament. *Grosu Aurel.* Ventricular extrasystole: clinical significance, prognosis and treatment. *Гросу Аурел.* Желудочковая экстрасистолия: клиническое значение, прогноз и лечение. 59
- Moscalu Vitalie, Rudi Victor Marina Angela, Batrinac Aureliu.* Disponibilitatea serviciilor de asistență medicală cardiovasculară, mortalitatea și povara morbidității prin maladii cardiovasculare în Republica Moldova în contextul datelor statistice europene. *Moscalu Vitalie, Rudi Victor, Marina Angela, Batrinac Aureliu.* Availability of cardiovascular care and burden of cardiovascular disease in the Republic of Moldova in the context of european statistical data. *Москалу Виталие, Рудь Виктор, Марина Анжела, Бэтрынак Аурелиу.* Сердечно-сосудистые заболевания и доступность кардиологической медицинской помощи в Республике Молдова в контексте европейских статистических данных. 67
- Sorici Galina, Ciobanu Lucia, Popovici Ion.* Ecocardiografia Speckle Tracking - direcții de aplicare în cardiopatia ischemică. *Sorici Galina, Ciobanu Lucia, Popovici Ion.* Speckle tracking echocardiography – application in ischemic heart disease. *Сорич Галина, Чобану Лучия, Попович Ион.* ЭЭхокардиография Speckle tracking–применения в ишемической болезни сердца. 93
- Ivanov Mihaela.* Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictori. *Ivanov Mihaela.* Post-myocardial infarction remodelling: mechanisms and predictors. *Иванов Михаела.* Постинфарктное ремоделирование миокарда: механизмы и предикторы. 106
- Ivanov Mihaela, Popovici Mihail, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Todiraș Mihail, Cobeț Valeriu, Tacu Lilia.* Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- $\alpha$ . *Ivanov Mihaela, Popovici Mihail, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Todiraș Mihail, Cobeț Valeriu, Tacu Lilia.* The post-infarction cardiac reactivity and effects of TNF- $\alpha$  antagonist. *Иванов Михаела, Попович Михаил, Чобану Лучия, Попович Ион, Иванов Виктория, Тодираш Михаил, Кобец Валерий, Таку Лилия.* Постинфарктная сердечная реактивность и эффективность антагониста TNF- $\alpha$ . 113

- Sapojnic Nadejda, Caraus Alexandru, Moscalu Vitalie, Dabija Valeria, Caraus Mihaela.** Determinantele genetice ca și soluții personalizate în managementul hipertensiunii arteriale esențiale. **Sapojnic Nadejda, Caraus Alexandru, Moscalu Vitalie, Dabija Valeria, Caraus Mihaela.** Use of genetic determinants to tailor personalizing medicine in essential hypertension. **Сапожник Надежда, Карауш Александру, Москалу Виталие, Дабижка Валерия, Карауш Михаела.** Использование генетических детерминант для персонализированного подхода при эссенциальной гипертензии. 122
- Popescu Liuba, Carauș Alexandru, Sasu Diana.** Insuficienta cardiaca cu fracția de ejeție preservată: aspecte noi in epidemiologie, fiziopatologie și tratament. **Popescu Liuba, Carauș Alexandru, Sasu Diana.** Heart failure with preserved ejection fraction: new epidemiological, pathophysiology and treatment aspects. **Попеску Люба, Карауш Александру, Сасу Диана.** Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: новые эпидемиологические, патофизиологические данные, завершённые и перспективные исследования. 128
- Ivanov Mihaela, Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria, Popovici Mihail.** Noi aspecte privind implementarea biomarkerilor de necroză miocardică în infarctul acut de miocard fără elevarea segmentului ST. **Ivanov Mihaela, Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria, Popovici Mihail.** New aspects in implementation of cardiac biomarkers in acute myocardial infarction without ST elevation. **Иванов Михаела, Думански Каролина, Иванов Викторья, Попович Михаил.** Новые аспекты внедрения биомаркеров некроза при остром инфаркте миокарда без подъёма сегмента ST. 140
- Tacu Lilia, Ivanov Mihaela, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Moraru Ion, Rotaru Victoria, Cobeț Valeriu, Popovici Mihail.** Efectele endotelinei 1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului. **Tacu Lilia, Ivanov Mihaela, Ciobanu Lucia, Popovici Ion, Ivanov Victoria, Moraru Ion, Rotaru Victoria, Cobeț Valeriu, Popovici Mihail.** Effects of endothelin 1 in the doxorubicin induced cardiac injury. **Таку Лилия, Иванов Михаела, Чобану Лучия, Попович Ион, Иванов Викторья, Морару Ион, Ротару Викторья, Кобец Валериу, Попович Михаил.** Эффекты эндотелина 1 при доксорубициновом заболевании сердца 145
- Palii Ina, Balanuța Ana-Mihaela.** Hipertensiunea pulmonară la copii – actualități în diagnostic și management. **Palii Ina, Balanuța Ana-Mihaela.** Pulmonary hypertension in children- new insights in diagnosis and management. **Палий Ина, Балануца Ана-Михаела.** Легочная гипертензия у детей – актуальные принципы диагностики и менеджмента. 152
- Vetrilă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Dodul Cristina, Feghiu Iuliana, Moscalu Vitalie, Mazur Minodora.** Stenoza aortică: ce tănuiește fiziopatologia bolii? **Vetrilă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Dodul Cristina, Feghiu Iuliana, Moscalu Vitalie, Mazur Minodora.** Aortal stenosis: what hides the pathophysiology of the disease? **Ветрилэ Снежана, Мазур-Никорич Лучия, Додул Кристина, Фегю Юлиана, Москалу Виталие, Мазур Минодора.** Аортальный стеноз: что скрывает патофизиология заболевания? 161
- Cazacu Janna.** Hipertensiunea pulmonară și disfuncția de ventricul drept în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție preservată. **Cazacu Janna.** Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. **Казаку Жанна.** Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. 165

## ARTICOLE ORIGINALE

- Penina Olga, Raevschi Elena. Penina Olga, Raevschi Elena. Пенина Ольга, Раевски Елена. 171**  
Mortalitatea cardiovasculară și Cardiovascular mortality and life Смертность от сердечно-сосу-  
speranță de viață în Republica expectancy in the Republic of дистых заболеваний и продол-  
Moldova Moldova жительность жизни в Республи-  
ке Молдова
- Batrinac Aureliu, Ureche An- Batrinac Aureliu, Ureche An- Батрынак Аурелиу, Уреке Ан- 178**  
drei, Moscalu Vitalie V., Rotaru drei, Moscalu Vitalie, Rotaru дрей, Москалу Виталие Вита-  
Andrian, Eșanu Ion, Chiriliuc Andrian, Eșanu Ion, Chiriliuc льевич, Ротару Андриан, Еша-  
Nadejda, Moscalu Vitalie D. Re- Nadejda, Moscalu Vitalie D. ну Ион, Кирилюк Надежда,  
gurgitarea mitrală ischemică: de Ischemic mitral regurgitation: Москалу Виталие Диомидович.  
la ecocardiografie la rezolvare Ischemic mitral regurgitation: Ишемическая митральная регу-  
chirurgicală. from the echocardiography to ригация: от эхокардиографии к  
surgical approaches. хирургическому решению.
- David Lilia, Grosu Aurel. David Lilia, Grosu Aurel. Давид Лилия, Гросу Аурел. 190**  
Scorul CHA2DS2VASC se asociază cu CHA2DS2VASC score is asso- Шкала CHA2DS2VASC ас-  
riscul de deces la pacienții cu sociated with the risk of death in социруется с летальным ис-  
tahicardie ventriculară dezvoltată patients with post-infarction ven- ходом у больных с пост-ин-  
tardiv post-infarct. tricular tachyarrhythmias. фарктными желудочковыми  
тахикардами.
- David Lilia, Cuzor Tatiana, Căl- David Lilia, Cuzor Tatiana, Давид Лилия, Кузор Татьяна, 195**  
dare Liliana. Prognosticul paci- Căldare Liliana. Prognosis of пациентов с поздними пост-ин-  
enților cu tahiaritmii ventriculare patients with late post-infarction фарктными желудочковыми та-  
tardive post-infarct ventricular tachyarrhythmias хикардами
- Căldare Liliana, David Lilia, Caldare Liliana, David Lilia, Кэлдаре Лиλιана, Давид Ли- 202**  
Cuzor Tatiana, Diaconu Nadej- Cuzor Tatiana, Diaconu Nade- лия, Кузор Татьяна, Диакону  
da. Spectrul modificărilor elec- jda. Electrocardiographic chang- Надежда. Особенности элект-  
trocardiografice la pacienții cu es in patients with ventricular рокардиографического ис-  
tahiaritmii ventriculare post-in- arrhythmias after myocardial in- следования у постинфарктных  
farct. farction. больных с желудочковыми на-  
рушениями ритма.
- Cuzor Tatiana, Ciobanu Nico- Cuzor Tatiana, Ciobanu Nico- Кузор Татьяна, Чобану Ни- 206**  
lae, Turcanu Veronica, David lae, Turcanu Veronica, David колае, Цуркану Вероника,  
Lilia. Evaluarea complexă eco- Lilia. Complex echocardiogra- Давид Лилия. Комплексная  
cardiografică a pacienților cu phic assessment of patients эхокардиографическая оценка  
tahiaritmiile ventriculare dezvol- with late-onset post-infarction пациентов с желудочковыми  
tardiv post-infarct. ventricular tachyrrhythmia. тахикардами в позднем по-  
стинфарктном периоде.
- Dragan Ion, Gratii Cristina, Gro- Dragan Ion, Gratii Cristina, Драган Ион., Гратий Кри- 210**  
su Aurel, Căldare Liliana. Spec- su Aurel, Caldare Liliana. стина, Гросу Аурел, Кэлдаре  
trul aritmiilor cardiace la pacien- Cardiac arrhythmias in patients Лиλιана. Нарушения ритма у  
ții cu sindrom de apnee în somn with obstructive sleep apnea больных с обструктивным ап-  
ноэ сна

- Lîsîi Dorin, Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dogot Marta, Draganiuk Anna, Mucovozov Victor, Jucovschi Constantin, Vataman Eleonora.** Determinarea parametrilor prognostici pentru mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană **215**
- Lîsîi Dorin, Cazacu Janna, Bursacovschi Daniela, Dogot Marta, Draganiuk Anna, Mucovozov Victor, Jucovschi Constatntin, Vataman Eleonora.** Identification of prognostic parameters for mortality in patients with chronic heart failure after coronary revascularization
- Лысый Дорин, Казаку Жанна, Бурсаковски Даниела, Догот Марта, Драганиук Анна, Мукотовозов Виктор, Жуковский Константин, Ватаман Елеонора.** Выявление показателей для прогнозирования смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарной реваскуляризации
- Moiseeva Anna, Carauş Alexandru, Ciobanu Nicolae, Popescu Liuba, Sapojnic Nadejda, Bîtca Angela, Durnea Aliona.** Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale versus tratament farmacologic la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. **223**
- Moiseeva Anna, Alexandru Caraus, Nicolae Ciobanu, Liuba Popescu, Nadejda Sapojnic, Angela Bîtca, Aliona Durnea.** The antihypertensives effect of renal artery denervation versus pharmacological treatment in patients with resistant hypertension
- Моисеева Анна, Карауш Александр, Чобану Николае, Попеску Люба, Сапожник Надежда, Быткэ Анжела, Дурня Алена.** Сравнительное исследование влияния денервации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление у пациентов с резистентной гипертензией
- Moiseeva Anna, Carauş Alexandru.** Corelația reducerii valorilor tensionale cu ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. **228**
- Moiseeva Anna, Alexandru.** The correlation of the reduction of blood pressure values with the improvement of degree of heart failure in patients with resistant hypertension.
- Моисеева Анна., Карауш Александр.** Сравнительное исследование влияния денервации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление у пациентов с резистентной гипертензией.
- Bîtcă Angela, Carauş Alexandru, Sapojnic Nadejda, Moiseeva Anna, Nacu Natalia, Carauş Mihaela, Sîrbu Alina.** Remodelarea cardiacă în HTA rezistentă – impactul tratamentului farmacologic versus invaziv. **231**
- Bîtcă Angela, Carauş Alexandru, Sapojnic Nadejda, Moiseeva Anna, Nacu Natalia, Carauş Mihaela, Sîrbu Alina.** Cardiac remodeling in resistant HTA - the impact of pharmacological versus invasive treatment.
- Быткэ Анжела, Карауш Александр, Сапожник Надежда, Моисеева Анна, Наку Наталья, Карауш Михаела, Сырбу Алина.** Ремоделирование сердца при резистентной HTA - влияние фармакологического по сравнению с инвазивным лечением.
- Dogot Marta, Vataman Eleonora, Grib Andrei, Caproş Natalia.** Provocări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană. **239**
- Dogot Marta, Vataman Eleonora, Grib Andrei, Capros Natalia.** Challenges in antiplatelet therapy in coronary patients after percutaneous coronary intervention.
- Догот Марта, Ватаман Елеонора, Гриб Андрей, Капрош Наталья.** Вызовы антиагрегационной терапии у коронарных пациентов после стентирования коронарных артерий.
- Surev Artiom, Ciobanu Lucia, Ciobanu Nicolae, Abraş Marcel, Grib Andrei.** Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutante. **242**
- Surev Artiom, Ciobanu Lucia, Ciobanu Nicolae, Abras Marcel, Grib Andrei.** Ecocardiographic evolution in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation after percutaneous myocardial revascularization.
- Сурев Артем, Чобану Лучия, Чобану Николае, Абраш Марчел, Гриб Андрей.** Эволюция эхокардиографических параметров у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST перенесших чрезкожную реваскуляризацию миокарда.

- Caproș Natalia, Matcovschi Sergiu, Sîrbu Ion, Cașcaval Virginia, Romanciuc Iuliana, Dumitraș Grigore, Popa Ana, Dumitraș Tatiana.** Particularitățile clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu afectarea neoplazică a pericardului. **Capros Natalia, Matcovschi Sergiu, Sirbu Ion, Cascaval Virginia, Romanciuc Iuliana, Dumitras Grigore, Popa Ana, Dumitras Tatiana.** Clinical and imagistic peculiarities of the heart failure associated with neoplastic lesion of the pericardium. **Капрош Наталья, Матковски Сергей, Сырбу Ион, Кашкавал Виржиния, Романчук Юлиана, Думитраш Григоре, Попа Ана, Думитраш Татьяна.** Клинико-инструментальные особенности сердечной недостаточности ассоциированной с опухолевым поражением перикарда. **246**
- Mătrăgună Nelea.** Hipertensiunea arterială esențială la copii - particularități de afectare subclinică de organ țintă. **Matraguna Nelea.** Essential hypertension in children - features of subclinical target organ impairment. **Мэтрэгунэ Неля.** Особенности поражения органов мишеней у детей с эссенциальной артериальной гипертензией. **250**
- Cojocari Svetlana.** Implicări genetice la copiii hipertensivi cu dereglări metabolice supraponderali și obezi. **Cojocari Svetlana.** Genetic implications in hypertensive children with overweight/obese and metabolic disorders. **Кожокарь Светлана.** Генетические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у детей с избыточным весом и метаболическими нарушениями. **263**
- Bichir-Thoreac Lilia.** Aspecte a unor parametri de stres oxidativ la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. **Bichir-Thoreac Lilia.** Aspects of some parameters of oxidative stress in hypertensive and ponderal children with aggravated family history by cardiovascular pathology. **Бикир-Тхоряк Лилия.** Некоторые аспекты оксидативного стресса у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощённым семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. **280**
- Bivol Elena, Grib Livi, Sasu Boris.** Determinarea valorii prognostice a markerilor de afectare renală în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție intermediară sau redusă **Bivol Elena, Grib Livi, Sasu Boris.** Determination of renal markers prognostic performance in chronic heart failure patients **Бивол Елена, Гриб Ливи, Сасу Борис.** Определение прогностической ценности маркеров нарушения почечной функции у пациентов с хронической сердечной **289**
- Bivol Elena, Grib Livi, Sasu Boris.** Particularități de apreciere a funcției renale în sindromul cardiorenal tip **Bivol Elena, Grib Livi, Sasu Boris.** Particularities of renal function assessment in type 2 cardio-renal syndrome **Бивол Елена, Гриб Ливи, Сасу Борис.** Особенности оценки функции почек при кардиоренальном синдроме 2 типа **292**
- Pavlovschi Ecaterina, Stratulat Silvia, Ambros Ala, Borovic Djina, Tagadiuc Olga.** Evaluarea modificărilor markerilor OCT în retinopatia hipertensivă. **Pavlovschi Ecaterina, Stratulat Silvia, Ambros Ala, Borovic Djina, Tagadiuc Olga.** Assessment of OCT marker changes in hypertensive retinopathy **Павловски Екатерина, Стратулат Силвия, Амброс Ала, Боровик Джина, Тагадюк Ольга.** Анализ маркеров оптической когерентной томографии (ОКТ) при гипертонической ретинопатии. **296**

## CAZURI CLINICE

- Grejdieru Alexandra, Grăjdieru Romeo, Grib Livi, Filimon Silvia, Samohvalov Elena, Mazur-Nicorici Lucia, Cardaniuc Irina, Gîrbu Lucia.** Particularități de evoluție și management ale endocarditei infecțioase la tineri. Caz clinic. **Grejdieru Alexandra, Grăjdieru Romeo, Grib Livi, Filimon Silvia, Samohvalov Elena, Mazur-Nicorici Lucia, Cardaniuc Irina, Gîrbu Lucia.** Particularities of evolution and management of Infective Endocarditis in young people. Clinical case. **Греждиеру Александра, Греждиеру Ромео, Гриб Ливи, Филимон Сильвия, Самохвалов Елена, Мазур-Никорич Лучия, Карданиук Ирина, Гырбу Лучия.** Особенности течения и менеджмент инфекционного эндокардита у молодых. Клинический случай. **300**

- Grăjdieru Romeo, Grejdieru Alexandra, Grib Livi, Samohvalov Elena, Filimon Silvia, Grib Andrei, Tolici Doina.** Particularităţi de diagnostic şi tratament ale revărsatului pericardic masiv. Caz clinic. 306
- Греждиеру Ромео, Греждиеру Александра, Гриб Ливи, Самохвалов Елена, Филимон Сильвия., Гриб Андрей, Толич Дойна.** Особенности диагностики и лечения массивного перикардального выпота. Клинический случай.

## VARIA

- Gh. Țibîrnă, A. Țibîrnă, N. Lisița, L. Bejenaru.** Particularitățile evoluției clinice ale cancerului glandei tiroide în Republica Moldova. 312
- Г. Цыбырнэ, А. Цыбырнэ, Лсица Л., Л. Беженару.** Особенности клинической эволюции рака щитовидной железы в Республике Молдова.
- Aurelia Spinei.** Eficiența utilizării substanțelor fitochimice în prevenirea cariei dentare în condiții experimentale. 326
- Aurelia Spinei.** The efficiency of the phytochemicals for use in preventing dental caries in experimental conditions.
- Аурелия Спинеи.** Эффективность использования фитохимических веществ в профилактике кариеса зубов в условиях эксперимента.
- Martîniuc Constantin, Pisarenco Sergiu, Matcovschi Sergiu, Calancea Valentin.** Eficacitatea Valsartan-ului în controlul hipertensiunii pulmonare și funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. 336
- Martiniuc Constantin, Pisarenco Sergiu, Matcovschi Sergiu, Calancea Valentin.** Efficacy of Valsartan in pulmonary hypertension and endothelial control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Мартынюк Константин, Писаренко Сергей, Матковски Сергей, Каланча Валентин.** Эффективность Вальсартана в контроле легочной гипертензии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.



## ARTICOLE DE SINTEZĂ

COVID-19 ȘI SISTEMUL CARDIOVASCULAR:  
CONCEPTE ȘI VIZIUNI ACTUALE

<sup>1</sup>Mihail POPOVICI dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,

<sup>1</sup>Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. universitar, <sup>1</sup>Victoria IVANOV - dr. hab. șt. med., prof. cercetător,

<sup>1,2</sup>Marcel ABRAS - dr. șt. med., conf. univ., <sup>1</sup>Lilia DAVID - dr. hab. șt. med., conf. cercetător,

<sup>1</sup>Alexandru CARAUȘ dr. hab. șt. med., prof. cercetător, <sup>1</sup>Vitalie MOSCALU dr. în șt. med., conf. cercetător,

<sup>1</sup>Nadejda SAPOJNIC dr. șt. med., cercetător științific, <sup>1</sup>Nadejda DIACONU dr. în șt. med., conf. cercetător,

<sup>1</sup>Ana PLUGARU - cercetător științific, <sup>1</sup>Janna CAZACU - cercetător științific,

<sup>2</sup>Valeriu COBET - dr. hab. șt. med., prof. universitar.

<sup>1</sup>ISMPI Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Summary. COVID-19 and cardiovascular system: concepts and current visions**

**Background.** SARS-CoV-2 action triggers and exacerbates cardiovascular disorders that underlines an intelligible necessity for a large researching of the inherent mechanisms and peculiarities needed for a diagnosis and depiction of the pathogenic therapy targets.

**Aim.** This synthesis article embraced the known and plausible entities regarding the interface of COVID-19 and cardiovascular disturbances: from pathophysiology up to therapeutic approaches.

**Results.** The main pathophysiological link between SARS-CoV-2 and circulatory homeostasis is based on Ang 1-7 deficiency, cytokinic storm and viremia basically leading to injury of cells having receptors for virus intracellular entering: ACE2 and CD209. Diagnostical tests are provided thereby of real time PCR and serological settings for immunoglobulins detection. There were noted particularities of the management of patients with STEMI and NSTEMI. Likewise, the evolution and treatment of the main cardiac arrhythmias in COVID-19 are tackled. Arterial hypertension, acute and chronic heart failure are also analyzed in patients infected by SARS-CoV-2. A special glance is thrown to problems of hemostasis in COVID-19 concerning thrombosis, fibrinolytic system disorders and treatment traits. The guidance concept of triage of the patients eligible to cardiac surgery in COVID-19 is emphasized also. Finally, this article comprises the specific elements of the pharmacological treatment of patients with cardiovascular disorders in COVID-19.

**Key-words:** SARS-CoV-2, circulatory homeostasis, Ang 1-7, ACE2, cardiovascular disorders.

**Introducere.**

Impactul SARS-CoV-2 asupra organismului uman se impune nu numai prin afecțiunea sistemului respirator, poarta de intrare a virusului și de invazie a primei linii de celule gazde, cum ar fi epitelocitele și celulele alveolare (macrofagele, pneumocitele de tip I și, în special, pneumocitele de tip II), dar și a altor sisteme ale homeostaziei: sistemul nervos central, cardiovascular, renal și digestiv.

Privind conexiunea CoV-2 și afecțiunile sistemice este de menționat semnificația biologică a evenimentelor cruciale ce formează lanțul fiziopatologic iminent COVID-19:

(1) abilitatea diferitor celule de a expresa receptori prin intermediul cărora virusul intră în celulă – ACE2 și CD209;

(2) multiplicarea primară a CoV-2 în celulele gazde ale sistemului respirator și declanșarea răspunsului imun inflamator care se va generaliza prin intermediul citokinemiei;

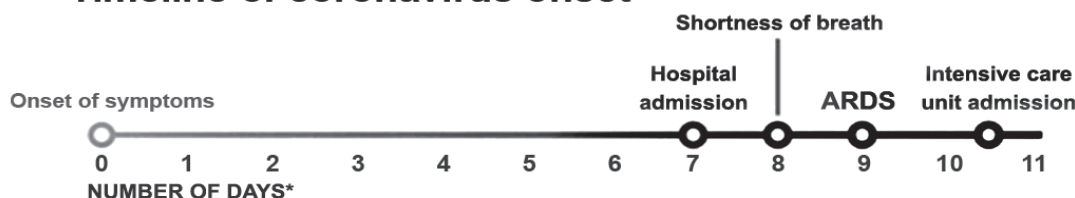
(3) pierirea celulelor și apariția virusemiei, care se va solda cu atacul virusului asupra tuturor celulelor ce expresează receptorii de internalizare;

(4) multiplicarea CoV-2 în aceste celule și declanșarea altui val de virusemie.

Experiența medicinei globale acumulată până în prezent demonstrează cu certitudine, că acțiunea CoV-2 asupra homeostaziei circulatorii declanșează prin aceste mecanisme afectarea primară a sistemului cardiovascular sau, ceea ce se decelează mai frecvent, agravarea evoluției patologiei cardiovasculare preexistente, asociate *imprimis* de diabet zaharat și obezitate, aceasta fiind la unii pacienți infectați cauza decesului.

În acest context, este importantă înțelegerea mecanismelor patogenetice prin care CoV-2 periclitează sistemul cardiovascular propice evidențierii predictorilor de prognoză, desemnării țințelor de tratament patogenetic și consolidării unui algoritm de ghidare a pacienților cu COVID-19, mai ales că inhibitorii

## Timeline of coronavirus onset



ARDS=Acute respiratory distress syndrome

\*Median time from onset of symptoms, including fever (in 98% of patients), cough (75%), myalgia or fatigue (44%), and others.

For more, see:

Huang C, Wang Y, Xingwang L, et al  
Clinical features of patients infected with 2019  
novel coronavirus in Wuhan, China  
The Lancet 2020; published online February 15

THE LANCET

Figura 1. Cronologia simptomelor în evoluția clinică a infecției COVID

ACE și sartinle influențează abilitatea de infectare a celulei, fapt ce merită considerațiuni deosebite.

**Astfel, scopul acestui articol, bazat pe analiza narativă a literaturii actuale pe problemele COVID-19, a constat în:**

*Exegeza mecanismelor patogenetice dovedite și plauzibile de afectare cardiovasculară în COVID-19 a spectrului epidemiologic, diagnostic, precum și a ghidării terapeutice a pacientului.*

**1. COVID și afecțiunile cardiovasculare: aspecte clinico-epidemiologice generale**

**Dimensiunea 1: Evoluția clinică a infecției COVID-19**

COVID 19 este o afecțiune respiratorie determinată de virusul SARS CoV-2. Boala a fost raportată pentru prima dată în China, regiunea Wuhan, în decembrie 2019. Doar în trei luni infecția s-a extins vertiginos, astfel că la 11 mai 2020 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat stare de pandemie. La data de 06.06.2020 au fost raportate circa 6.75 mln de cazuri confirmate în peste 188 de țări, rezultând în 395000 de decese [1]. Virusul corona tip 2 este o tulpină nouă de virus ARN, cu apartenență către familia de coronavirusuri. Absența unor date referitoare la virusul Corona de tip nou, contagiozitate înaltă și rata de fatalitate excesivă, a determinat întreaga comunitate medicală să-și consolideze eforturile în speranța de a scoate acest virus din regimul „incognito” și de a găsi soluții eficiente pentru a combate acest inamic invizibil. Astfel, în timp record a fost decodificată structura genetică a acestuia. Prin eforturi comune interguvernamentale au fost create platforme informaționale, care stochează datele epidemiologice, clinice, paraclinice și de tratament, favorizând procesul

de analizare și cercetare științifică de către comunitatea științifico-medicală dedicată. Pe măsura ce are loc completarea nișelor informaționale cu date noi și învățăm tot mai multe despre virusul Corona tip nou, are loc reconfigurarea aspectelor clinice, de evoluție, diagnostice și de tratament al infecției COVID.

La momentul actual sunt descrise două etape distincte de evoluție clinică, determinate de mecanisme fiziopatogenetice subiacente:

- infecțioasă (determinate de invazia virală),
- imunoinflamatorie (determinate de răspunsul imun disfuncțional al gazdei).

Prima fază, cea infecțioasă, se derulează de la debut până la ziua 5-7 de evoluție și e determinată de interacțiunea mutuală dintre virus și organismul gazda [2]. Astfel, la etapa de debut a infecției COVID 19 au fost descrise următoare semne și simptome clinice tipice:

- Febră 99% cazuri,
- Astenie 70%,
- Tuse uscată 59%,
- Hiporexie 40%,
- Mialgii 35%,
- Dispnee 31%,
- Odinofagie 15%.

Pe parcurs au fost raportate tot mai numeroase cazuri de diaree, vome, dureri abdominale, hipo- și anosmie, hipo/ageuzie și rush cutanat, care au fost recunoscute de către OMS ca semne de manifestare clinică a infecției COVID (*fig.1*).

În medie, către ziua a 7-a bolnavii sunt transportați la spital, iar către ziua 8-9, 15 % din acestea vor evolua spre sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA, sau acute respiratory distress syndrome - ARDS) cu

admisie în terapie intensivă și necesar de ventilație mecanică. În acest subset de pacienți are loc asocierea unui răspuns imun disfuncțional, cu declanșarea către ziua a 10-a așa-zise furtunecitokinice (cytokinestorm) [3]. Diversi produși de degradare celulară rezultați din piroptoză și virionii eliberați în mediile extracelulare servesc ca triggeri pentru declanșarea unui răspuns imun exagerat, care constă în acumularea tisulară în exces și hiperactivarea macrofagelor, monocitelor și celulelor T, orchestrând o supraproducere de citokine pro-inflamatorii și chemokine (IL-6, IP-10, IFN  $\gamma$ , IL-2, IL-10, G-CSF, macrofage inflammatory protein 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$  and MCP1, TNF). Acestea la rândul său, perpetuează acumularea subsecventă a celulelor efectoare ale sistemului imun, astfel închizând bucla de feedback pro-inflamator cu lezarea infrastructurii pulmonare. Furtuna citokinică rezultantă diseminează acești mediatori pro-inflamatori către alte sisteme de organe, determinând disfuncții multiple de organ [3]. Urmărind această cascadă de evenimente, circa 3% din pacienți pierd lupta cu virusul la circa 18.5 zile de la debutul clinic. ARDS și insuficiență respiratorie subiacentă sunt responsabile pentru deces în 70% din cazuri cu evoluție fatală de COVID 19 [4].

Pacienții cu evoluție favorabilă a bolii COVID vor prezenta o ameliorare în statutul clinic și paraclic, astfel către ziua a 17-18 vor fi externati. Durata medie de spitalizare constituie 12 zile în formele necomPLICATE (cu un interval de distribuție de 10-14 zile) [5].

Factorii predispozanți către o evoluție negativă ar fi vârsta și comorbiditățile preexistente. Registrele medicale din China sugerează că 15% din persoanele infectate vor prezenta forme grave și 5% forme severe până la critice, în timp ce 80 % vor dezvolta forme ușoare. Pacienții care au necesitat internare în secția de terapie intensivă au asociat mai des comorbidități în comparație cu restul pacienților cu COVID-19. Un studiu din Wuhan a specificat că 98% din decedați COVID pozitivi au avut cel puțin o comorbiditate, iar 51% au avut două și mai multe condiții patologice preexistente. Cea mai înaltă asociere a fost notată pentru bolile cardiovasculare (30%), iar hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă asociere (17%), diabet zaharat (19%), boală coronariană (8%), afecțiuni respiratorii și renale (20%) și altele.

### **Dimensiunea 2: Impactul bidirecțional al afecțiunilor CV preexistente și COVID -19**

Aproximativ 10% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 prezintă afecțiuni cardiovasculare preexistente momentului de diagnostic pozitiv al infecției. Chiar dacă virusul SARS-CoV-2 are o afinitate sporită către tractul respirator, acesta are și impli-

cații extrapulmonare, în particular asupra sistemului cardiovascular, destabilizând o boală cardiovasculară deja existentă. Pacienții cu factori de risc cardiovasculari, precum sexul masculin, vârsta avansată, hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea, boală cerebrovasculară preexistentă, sunt dispuși la complicații ale COVID-19.

O metaanaliză a șase studii, care a inclus 1.527 de pacienți cu COVID-19, a examinat prevalența bolilor cardiovasculare și a raportat prezența următoarelor comorbidități [6, 7]:

- hipertensiune arterială – 17,1%;
- boli cardio-vasculare și cerebro-vasculare – 16,4%;
- diabet zaharat – 9,7%.

O analiză statistică provizorie din România arată că 51% din primii 451 de pacienți decedați sufereau de o afecțiune cardiovasculară [6]. Cele mai întâlnite comorbidități cardiovasculare înregistrate de Ministerul Sănătății, în cazul primelor 417 decese, au fost următoarele [6]:

- 27% hipertensiune arterială;
- 8,6% boală cardiovasculară;
- 7,9% boală cardiacă ischemică și infarct miocardic acut;
- 5,2% insuficiență cardiacă cronică;
- 4,3% fibrilație atrială;
- 1,4% cardiomiopatie dilatativă.

Mecanismele posibile implicate sunt complexe, multifactoriale și bidirecționale. Astfel, toate studiile efectuate au notat în mod constant o asociere statistic autentică între o evoluție nefavorabilă a infecției COVID și prezența HT. Această observație a generat o întrebare logică dacă acest fenomen este asociat cu HT *per se* sau se datorează medicației antihipertensive administrate, în special cu referire la ACE inhibitori/ARB. Precondiția pentru o astfel de judecată a servit faptul că medicația convențional activă asupra SRAA determină prin mecanisme de feedback o hiperexpresia receptorilor de ACE2, or, aceștia sunt cunoscuți pentru rolul lor de „porți” de fixare și internalizare a virusului în celula gazdă. Deci, creșterea numărului de receptori ACE2 exprimați de către celulele gazdă ar favoriza fixarea unui număr mai mare de virioni cu sporirea încărcăturii virale și ar predispuce către o evoluție mai severă. Este mai mult o presupunere cu rol de ipoteză și care nu a găsit confirmări în modelele experimentale, dar care a generat o avalanșă de discuții controversate în întreaga comunitate medicală și printre pacienți.

Un alt mecanism care ar putea face conexiunea dintre boala cardiovasculară și infecția COVID ar fi cel imunoinflamator. Este cunoscut faptul că afecțiunile cardiovasculare se asociază cu un statut proinfla-

mator, care mediază și promovează modificările morfofuncționale ale organelor-țintă către stadiile finale ale continuumului cardiovascular.

Sechelele cardiovasculare în cadrul infecției SARS CoV 2 variază:

- alterări miocardice (leziune miocardică acută, miocardită, sindrom coronarian acut, cardiomiopatie),
- disritmii cardiace,
- cardiotoxicitatea medicației antivirale,
- Dezvoltarea unui statut de hipercoagulabilitate cu predispoziție către tromboze venoase și arteriale.

## 2. Suportul fiziopatologic al afecțiunilor cardiovasculare în COVID-19

Conceptul actual coroborează semnificația următoarelor repere fiziopatologice mai însemnate la conotația declanșării și exacerbării afecțiunilor cardiovasculare de către CoV-2:

1. Atacul primar al virusului asupra pneumocitelor și macrofagelor alveolare induce activarea prin intermediul receptorilor Toll-like, NOD-like și NF-kappaB (factorului nuclear kappaB) programului genetic proinflamator al celulei ce rezultă în sinteza sporită de citokine, nivelurile circulante notabil elevate ale cărora vor configura așa numită „furtună citokinică”. Macrofagele, ca și alte celule imune (e.g. dendritele), expresează clusterul de diferențiere CD209, care similar endopeptidazei ACE2, asigură intrarea virusului în celulă. Astfel, furtuna citokinică manifestată prin exces de TGF-1beta, IL-1, IL-3, IL-6, IL-12 și TNF- $\alpha$ , premergătoare viremiei, devine o pârghie de alterare a celulelor la distanță, în primul rând a endotelocitelor, precum și de dezvoltare a febrei (IL-6 prin intermediul prostaglandinelor ridică „set-point-ul” termic hipotalamic la alt nivel).

Efectele furtunii citokinice devin la rândul lor pârghii de alterare și perpetuare a dishomeostaziei, inclusiv circulatorii:

- reducerea expresiei NOS endoteliale și a sintezei de NO și PGI<sub>2</sub>, fapt ce rezultă în perturbarea controlului tonusului vascular bazal;
- reducerea afinității receptorilor către insulină, determinând agravarea evoluției clinice a sindromului metabolic și a diabetului zaharat de tip II;
- expresia moleculelor de adeziune (selectinele, integrinele, ICAM-1, etc.) și a chemokinelor care vor asigura pasajul transendotelial al neutrofilelor și monocitelor și inițierea răspunsului inflamator vascular și activarea stresului oxidativ;
- IL-3, posedă acțiuni similare stimulatorilor coloniei granulocitare și monocitare, fapt ce va determina neutrofilia monocitoză;
- TNF- $\alpha$  posedă efect cardiodepresiv direct;

- pe de altă parte, IL-6 și IL-12 vor direcționa diferențierea celulelor T-naive la contactul lor cu complexul major de histocompatibilitate de tip II al celulelor prezentatoare de antigen spre formarea familiilor de Th1 și Th17, care vor augmenta eliberarea de citokine, iar creșterea raportului Th1/Th2 va explica capacitatea redusă a limfocitelor B de asigurare a producției anticorpilor.

Așadar, endoteliul vascular devine o interfață expusă atacului furtunii citokinice, în cadrul căreia se produce alterarea progresivă a plăcii ateromatoase și anume destabilizarea ei cu consecințele iminente (SCA și AVC). Aceasta se datorează prioritar: (i) acțiunii inflamatorii a fosfolipazei A2 eliberată de macrofagele peretelui vascular sub acțiuneacitokinelor și radicalilor liberi de oxigen, (ii) activării metaloproteinazelor matricei extracelulare care vor scinda capșonul fibrotic și (iii) micșorării efectului protector al NO.

În plus, fenomenele date sunt susținute de: (i) activarea sistemului simpato-adrenergic și hipercatecolaminemie, drept rezultat al hipoxiei pulmonare și febrei, precum și (ii) al reducerii sub acțiunea citokinelor a expresiei trombomodulinei de către endotelocite, care devine unul din primele pârghii de perturbare a hemostazei. Prin urmare, deja în această fază inițială a COVID-19 persoanele cu leziunii aterosclerotice notabile sunt sub risc înalt de dezvoltare a accidentelor vasculare.

Al doilea front de atac asupra sistemului cardiovascular în COVID-19 este format de virusemie. CoV-2 va invada celulele ce expresează ACE2 și CD209 și care au aport filogenetic în controlul homeostaziei circulatorii:

- endotelocitele, miocitele netede vasculare, macrofagele, fibroblastele și mastocitele peretelui vascular;
- cardiomiocitele, macrofagele și fibroblastele interstițiului miocardic;
- adipocitele, ca surse importante de adipokine proinflamatorii.

Invazia virusului în cardiomiocite și fibroblastele interstițiale va declanșa un proces inflamator primar, iar miocardita declanșată se anunță o complicație inerentă a infecției cu CoV-2, frecvent asociată de o insuficiență cardiacă severă și disritmii cardiace. Acestea din urmă sunt influențate în plan fiziopatologic și de activarea sistemului simpato-adrenal.

Important de menționat, că răspunsul inflamator, activarea stresului oxidativ, disfuncția coronariană, remodelarea interstițială și hipercatecolaminemia vor agrava evoluția clinică al unei afecțiuni cardiace preexistente. Apoptoza exagerată a cardiomiocitelor și micronecrozele subendocardice sunt de asemenea

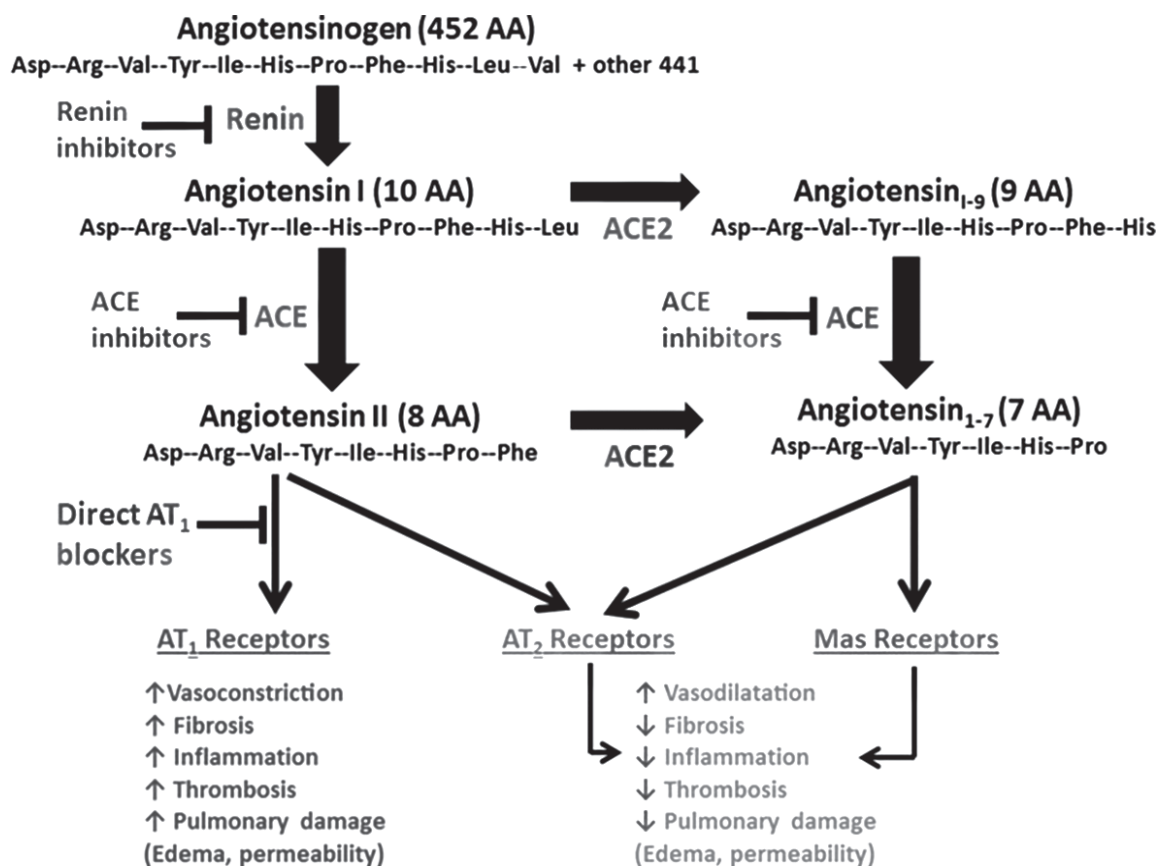


Figura 2. Schema de formare și efectele Ang 1-7 [18]

vizate drept mecanisme plauzibile ale evoluției patologice sustenabile.

De ce persoanele obeze și diabetice sunt mai vulnerabile privind afectarea cardiovasculară în particular și a homeostaziei în general în COVID-19?

Sub acest aspect se vehiculează următoarele entități:

1. La supraponderali și obezi capacitatea adipocitelor de a declanșa producția de adipokineproinflamatorii la invazia lor cu CoV-2 este mai mare.

2. La diabetici, ca și la obezi, preexistă un fundal proinflamator accentuat, iar hiperglicemia în condițiile agravării insulinorezistenței facilitează alterarea endoteliului, formarea radicalilor liberi de oxigen și răspunsul inflamator.

3. La diabetici și obezi este crescută expresia receptorilor AT<sub>1</sub> care participă la internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2.

Care este conexiunea între ACE2, AT<sub>1</sub>, CoV-2 și administrarea remediilor care influențează expresia ACE (sau ACE1) și AT<sub>1</sub>?

Decantarea comprehensivă a acestora este extrem de importantă în vederea ghidării pacientului cu afecțiuni CV, în primul rând, hipertensiune arterială și angrenează câteva evidențe pivot.

1. Internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2 în celulă mediată de AT<sub>1</sub> se manifestă prin reducerea cantitativă continuă a receptorului ACE2.

Pe o parte, diminuarea ACE2 are valențe benefice întrucât depreciază capacitatea virusului de infectare a celulelor.

Pe de altă parte, diminuarea ACE2 are și urmări nefavorabile pentru homeostazia circulatorie și hemostază deoarece se impune prin formarea redusă a Ang 1-7, o componentă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu proprietăți opuse acțiunii Ang II (fig.2).

- Ang 1-7 relaxează vasele sanguine, iar carența heptapeptidului produce vasoconstricție și elevarea tensiunii arteriale.

- Ang 1-7 eliberată de endoteliocit și plachete induce efect antitrombotic, iar carența lui are consecințe protrombotice manifeste, augmentate de deficitul de trombomodulină, proteinelor A și C, precum și creșterea factorului von Willebrand și fibrinogen.

- Ang 1-7 reduce nativitatea funcțională a receptorului AT<sub>1</sub>, fapt ce conduce la frânarea internalizării conjugate a ACE2 și CoV-2 în celule, iar în carență de Ang 1-7 este valabilă relația inversă.

O abordare crucială se proiectează pe continuitatea sau discontinuitatea tratamentului pacienților cu patologii cardiovasculare (în primul rând hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă)cu inhibitorii ACE și antagoniștii receptorului AT<sub>1</sub> – remedii farmacologice de linia întâi în cardiologie?

În plan fiziopatologic, sunt veritabile următoarele sugestii:

1. Inhibitorii ACE cresc expresia ACE2 și, respectiv, majorează capacitatea CoV-2 de invazie a celulei.

Totodată, inhibitorii ACE cresc producția de Ang 1-7 propice controlului adecvat al tonusului vascular bazal și hemostazei în vederea atenuării statusului protrombotic.

2. Antagoniștii AT1 nu influențează notabil creșterea expresia ACE2, nu crește notabil producția de Ang 1-7, dar depreciază infectarea celulei în contextul participării AT1 în internalizarea conjugată a ACE2 și CoV-2.

Prin urmare, elecția sau sistarea acestor remedii din schema tratamentului patologiei cardiovasculare imprimă valențele terapiei individualizate, care trebuie să ia în calcul indicii funcționali (fezabilitatea remodelării vasculare și cardiace) și de laborator (în primul rând fezabilitatea hemostazei).

Problema rămâne în continuare un obiectiv de cercetare, iar recomandările actuale ale Societății Europene de Cardiologie sunt sumarizate în cadrul unui îndrumar (i.e. Guidance for the Diagnosis and Management of CV Diseases during the COVID-19 pandemic, 2020)[19].

### 3. Entități diagnostice ale infecției SARS-CoV-2

Virusul SARS CoV2 este o tulpină nou-apărută, iar cunoașterea asupra ei este în dinamică continuă. Genomul viral a fost identificat într-un timp record pentru un organism recent descoperit, în numai 30 de zile, dar studii recente sugerează că mai sunt multe detalii de înțeles despre acest virus și modul în care acționează [5]. În absența un tratament eficient, aprobat și dovedit prin studii clinice randomizate sau a unui vaccin anti-SARS CoV2, abordarea diagnostică obține un rol crucial în gestionarea bolii COVID 19, în contextul în care 70% din deciziile medicale sunt bazate pe metodele de diagnostic de laborator.

Astfel, testarea agresivă a devenit vitală pentru controlul răspândirii COVID-19 și salvarea unui număr cât mai mare de vieți. Creșterea numărului de testări cu 1% duce la o scădere a deceselor cu 0,56% (studiul Vital TRANSFORMATION). Acest lucru implică faptul că acele țări care testează și izolează în mod activ purtătorii de SARS-CoV-2, își vor gestiona mai bine rata de fatalitate a cazurilor (RFC), adică decesele raportate la numărul de cazuri confirmate.

Există o clusterizare de anomalii de laborator și instrumentale care formează un pattern de alterări tipice, frecvent raportat în cadrul infecției COVID:

- Hemoleucograma: limfopenie, raport neutrofile/limfocite (dacă >3= atenție!), eozinopenie, trombocitopenie, VSH accelerat.

- Marcherii proinflamatori: PCR accelerat, fibrinogen, procalcitoninei. Unii autori (Huang și co.) au constatat că creșterea nivelurilor de procalcitonină peste >0.5 ng/ml la pacienții pe terapie intensivă a corelat cu nivele mai ridicate pentru protrombină și D-dimeri [20,21,22]

- Hipoalbuminemie.

- Alterări imunocitologice (reducerea ponderii limfocitelor CD45+, CD3+ , CD4+ T cel, CD8+ T cel și CD19+ B cel și ar corela cu severitatea bolii COVID 19 [20]

- D-dimeri, TP: sensibilitate și specificitate de 89.47% și 67.42%, respectiv [5], și reprezintă un marker fiabil de severitatea bolii. [23,24].

- Ferritină.

- Lactatdehidrogenaza (LDH).

- Creatinfosfokinaza (CPK), mioglobină, troponină, (marker de injurie miocardică).

- Peptidele natriuretice (BNP/NT pro-BNP).

A fost efectuată o cercetare a 28 de studii și meta-analize ce a inclus 4663 de pacienți, care a relevat că cea mai constantă alterare parametrilor testați în laborator a fost creșterea activității plasmatice a PCR (CRP; 73.6%, 95% CI 65.0–81.3%), urmate de hipoalbuminemie (62.9%, 95% CI 28.3–91.2%), creșterea VSH (61.2%, 95% CI 41.3–81.0%), eozinopenie (58.4%, 95% CI 46.5–69.8%), creșterea titrelor de interleukin-6 (53.1%, 95% CI 36.0–70.0%), limfopenie (47.9%, 95% CI 41.6–54.9%) și majorarea LDH (46.2%, 95% CI 37.9–54.7%) [20]. O meta-analiză a 7 studii cu participarea a 1905 pacienți a relatat o asociere consistentă a majorării valorilor de PCR (OR 3.0, 95% CI: 2.1–4.4), limfopeniei (OR 4.5, 95% CI: 3.3–6.0) și activității plasmatice excesive a LDH (OR 6.7, 95% CI: 2.4–18.9) și severitatea evoluției clinice a infecției COVID [20]. Astfel, interpretarea datelor de laborator trebuie efectuată cu prudență și în contextul integrării informațiilor clinice pentru un management medical adecvat și transferul pacientului pe secția de terapie intensivă în cazurile necesare.

Examenul CT pulmonar este un instrument diagnostic util și extrem de informativ pentru evaluarea injuriei pulmonare și gradului de extindere, aprecierea pronosticului, dar și monitorizarea evoluției clinice a bolii COVID. Scanarea CT pulmonară prezintă o sensibilitate înaltă și poate fi utilizată pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de COVID la pacienții cu suspiciune clinică înaltă (grup la risc înalt de expunere, istoric de călătorie în zone cu transmitere comunitară extinsă, manifestări clinice sugestive), dar cu teste nucleare de rRT-PCR negative pentru SARS CoV2. De menționat, că în primele zile de manifestare clinică a bolii COVID, scanarea pulmonară prin CT poate să nu deceleze anomalii imagistice, iar acest fapt nu

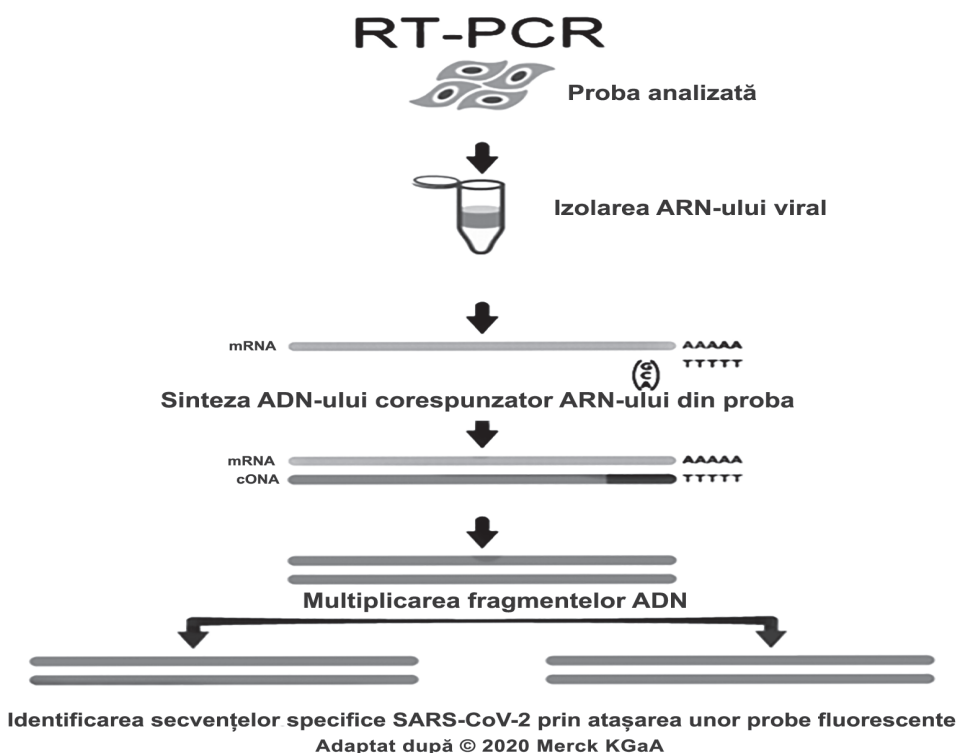


Figura 3. Procedura schematizată de separare a ARN-ului din proba biologică și de identificare a fragmentelor virale specifice SARS-CoV-2.

ar trebui să determine rejectarea diagnosticului de infecție cu Coronavirus. Modificările imagistice pulmonare specifice pentru COVID în mod tipic apar sub formă de opacități în „sticlă mată” (ground-glass-opacification, GGO) în ariile perihilare și subpleurale [5]. GGO este un pattern imagistic înalt sugestiv pentru infecție COVID și este relevant în circa 80 % din scanările prin CT pulmonar [20,25]. Pe măsură progresiei afectărilor pulmonare, opacitățile se vor extinde cu predilecție spre lobul inferior al plămânului drept, iar în 69% din cazuri vor fi remarcate implicări pulmonare bilaterale [5,24]. Evoluția ulterioară a acestor leziuni pulmonare va fi către consolidări parenchimatose, îngroșarea fisurilor interlobare și a pleurei subiacente. Efuziile pleurale, limfadenopatiile hilare și mediastinale nu sunt niște constatări comune în infecție COVID și au fost raportate cu o incidență anecdotală [25].

La momentul actual sunt aprobate două tipuri de teste specifice, care documentează contactul organismului uman cu virusul SARS CoV-2 [26]:

- Identificare directă a virusului în tractul respirator
- Identificarea anticorpilor anti SARS CoV2, ca marker fiabili ai contactului organismului uman cu virus.

➤ **Testele genetice care identifică prezența virusului în organism (teste de determinare a acidului nucleic viral)**

Testul diagnostic al SARS-CoV-2 este un test de tip rRT-PCR (reacția de polimerizare în lanț în timp real), care constă în reconstrucția genomului viral și adaptarea acestuia la tehnicile capabile să le descifreze. Adică, PCR funcționează doar prin analiza ADN-ului (poate recunoaște doar secvențele de ADN), iar COVID-19 este un virus ARN, de aceea sunt necesare enzime care transformă materialul genetic viral – ARN în ADN. Astfel, este necesară adăugarea enzimei revers transcriptază, care transformă fragmentele de ARN în secvențele corespunzătoare de ADN. Ulterior, prin procedeul RT-PCR, secvențele ADN sunt multiplicare, astfel încât ating o concentrație suficientă pentru a fi identificate. Ulterior, se adaugă un marker fluorescent, care recunoaște, în mod exclusiv, secvențe genetice specifice virusului SARS-CoV-2 (fig.3). Astfel, proba este considerată pozitivă dacă se detectează două fragmente genetice specifice coronavirusurilor, dintre care unul specific SARS-CoV-2 și apare fluorescența (adică prezența virusului e confirmată de existența secvențelor genetice unice) [27].

Biodistribuția SARS CoV-2 în diverse tipuri de țesuturi pare să fie și ea diferită. Astfel, a fost realizat un studiu pe 1070 de specimene colectate de la 205 de pacienți cu suspiciune clinică pentru COVID (vârsta medie 44 de ani, 68% sex masculin, 19% prezentau semne clinice ale bolii) [28]. Autorii au constatat că cea mai înaltă rată de detecție a fost în lavajul bronhoalveolar (14 of 15; 93%), urmată de sputa (72 of

Tabelul 1.

Rezultatele detectării în diferite eșantioane clinice prin metoda de polimerizare în lanț în timp real [28].

Table. Detection Results of Clinical Specimens by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

Specimens and values	Bronchoalveolar lavage fluid (n = 15)	Fibrobronchoscope brush biopsy (n = 13)	Sputum (n = 104)	Nasal swabs (n = 8)	Pharyngeal swabs (n = 398)	Feces (n = 153)	Blood (n = 307)
Positive test result, No. (%)	14 (93)	6 (46)	75 (72)	5 (63)	126 (32)	44 (29)	3 (1)
Cycle threshold, mean (SD)	31.1 (3.0)	33.8 (3.9)	31.1 (5.2)	24.3 (8.6)	32.1 (4.2)	31.4 (5.1)	34.6 (0.7)
Range	26.4-36.2	26.9-36.8	18.4-38.8	16.9-38.4	20.8-38.6	22.3-38.4	34.1-35.4
95% CI	28.9-33.2	29.8-37.9	29.3-33.0	13.7-35.0	31.2-33.1	29.4-33.5	0.0-36.4

Abbreviation: ND, no data.

JAMA March 11, 2020 © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

104; 72%), specimenul nazal (5 of 8; 63%), biopsia fibrobronhoscopică (6 of 13; 46%), exudatul faringian (126 of 398; 32%), proba de fecale (44 of 153; 29%) și sânge (3 of 307; 1%). (Tab. 1).

Toate cele 72 probe de urină au fost negative

Totuși, interpretarea rezultatelor testelor pentru COVID trebuie să fie făcută cu precauție și în contextul judecării clinice. Și pentru că, prin etica cercetării și testării, niciun test de laborator nu oferă 100% un rezultat exact, interpretarea acestor date vine din înțelegerea sensibilității și specificității metodei de testare. Un review sistematic al bazelor de date, care vizează acuratețea testelor rRT-PCR pentru detectarea COVID-19, raportează o rată de 2%-29% pentru rezultate fals negative, echivalent cu sensibilitatea de 71-98% [29]. Interpretând reulatele testărilor, considerăm rezultatul pozitiv pentru COVID-19 având o credibilitate diagnostică superioară unui rezultat negativ, întrucât rRT-PCR are specificitate înaltă, dar o sensibilitate moderată. Un singur rezultat negativ nu ar trebui să excludă acest diagnostic, atunci când există o probabilitate înaltă pretest de infecție COVID.

Astfel, clinicianul va lua în calculul probabilității pretest [30] rata regională de infectivitate, prezența semnelor/simptomelor clinice, probabilitatea pentru alte diagnosticuri alternative, istoricul de expunere la COVID și în acest mod ar putea să estimeze diagnosticul cu o exactitate superioară și să ia o atitudine clinică corespunzătoare. În lipsa unui standard de referință și apreciere a rezultatelor pentru testările SARSCoV2, înscrierea datelor anamnestice, epidemiologice, clinice, dar și a tomografiilor computerizate pulmonare în contextul bolii COVID, ar fi cel mai bun „standard de aur” în stabilirea diagnosticului de infecție SARS CoV-2.

Organizația Mondială a Sănătății încurajează testarea ori de câte ori este posibilă, pentru că aceasta permite identificarea persoanelor infectate, limitarea extinderii infecției, trasarea cercului de contactați și

furnizează date asupra ratei de infectivitate la nivel regional/național cu posibilitatea aplicării unor intervenții din partea instituțiilor de sănătate publică.

#### ➤ Testele serologice de identificare a anticorpilor contra SARS-CoV-2

Testarea serologică se bazează pe detectarea IgG și IgM anti-SARSCoV 2. Anticorpii de tip IgM apar precoce pe parcursul unei infecții, iar seroconversia indică faptul că pacientul are sau a avut recent o infecție activă cu SARS-CoV-2. IgG apar în organism la 7-10 zile de la infectare. Prezența anticorpilor de tip IgG nu exclude pacienții cu infecții active, care pot fi încă contagioși. Doar creșterea titrelor de imunoglobuline la testarea repetată este sugestivă pentru o infecție acută. În plus, nu se cunoaște durata de timp maximă în care anticorpii pot fi detectați, după infecție, iar un rezultat negativ nu exclude prezența virusului – pacienții suspecți de COVID-19 trebuie testați ulterior prin metoda PCR.

Diverse tehnici de testare sunt în proces de elaborare și investigare. Platformele de testare serologică includ metodele ELISA și metoda de chemiluminescență. Exactitatea interpretării testelor serologice depinde de specificitatea antigenului.

Pentru a detecta anticorpii anti-SARSCoV2 sunt aplicați următorii antigeni:

- S proteina (spikeprotein) - are o structură unică, formată din două subunități (S1 și S2), ambele fiind utilizate în mod individual, dar și combinat pentru titrare serologică.

- Nucleocapsida – (N proteina) în ansamblu cu ARN genomic viral, formează capsida de SARSCoV-2 .

- Domeniul de fixare către receptor (Receptor Binding Domain, RBD)- este reprezentată de subunitatea S1 cu rol în atașarea virusului către receptorul ACE2 al gazdei.

Testările serologice sunt mai puțin exacte comparativ cu testele genetice virale și aceste inexactități sunt determinate de reacțiile încrucișate frecvente cu



proteinele virale ale altor membri ai familiei de Coronaviride. Reactivitatea încrucișată este deosebit de detrimentală în contextul în care 60-75% din copii prezintă anticorpi către cel puțin unul din cele patru clase de Coronavirusuri, iar 90 % din adulți cu vârsta de peste 50 de ani vor prezenta imunoglobuline către toate patru clase de coronavirusuri. Aceste virusuri împart secvențe AA homologe în proporție de 21-34% [31]. Astfel, SARSCoV-2 și SARS-CoV împart o similitudine structurală a N proteinei în proporție de 90% și pentru S proteina – 77% [31]. SARS CoV-2 și MERS au secvențe proteice comune în proporție de 44% pentru N proteina și 33% pentru S proteina. Aceste date evidențiază valoarea diagnostică adițională a testării pentru proteina S pentru creșterea specificității metodei serologice.

Deci, testarea serologică anti SARS CoV2 va fi indicată în următoarele cazuri:

- Indicația principală - identificarea persoanelor infectate anterior. Aceste date ar putea fi utilizate în scopul ghidării măsurilor epidemiologice, demarării studiilor de seroprevalență și pentru a facilita urmărirea contactelor;

- Pentru identificarea donatorilor potențiali de plasmă hiperimună de la convalescenții COVID19;
- Pentru a aprecia răspunsul imun la vaccin;
- Ar putea facilita diagnosticul pozitiv de COVID la pacienții cu teste nucleare prin rRT-PCR negative care s-au prezentat ulterior pe parcursul bolii;
- Metodă expres de testare în camera de gardă; Testarea serologică nu trebuie aplicată:
- Pentru diagnosticul cazurilor acute sau recente de COVID.

Testele serologice nu sunt diagnostice, ci sunt dezvoltate și validate pentru supravegherea epidemiologică a populației. Deoarece nu toate persoanele infectate SARS-CoV-2 sunt testate molecular, rezultatele testelor serologice ajută cercetătorii să estimeze numărul de persoane infectate. Pe baza acestor tipuri de date se iau decizii de către autoritățile naționale și internaționale referitoare la strategiile și acțiunile necesare.

#### 4. Infarctul miocardic acut și COVID-19 – particularități de management

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă o urgență cardiovasculară majoră, uneori asociat cu tro-

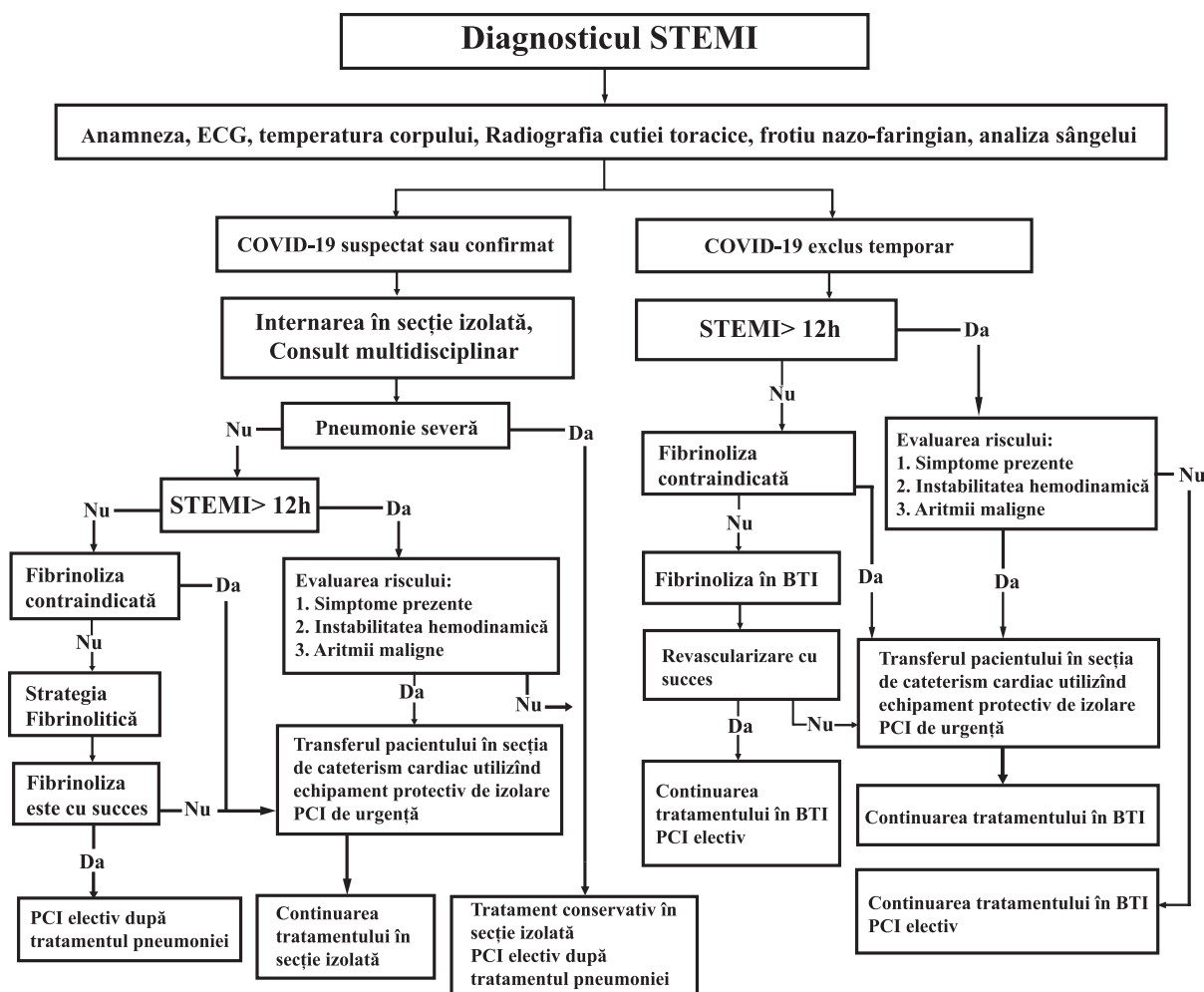


Figura 4. Algoritm de diagnostic și tratament al STEMI în contextul COVID-19

mboză intracoronariană, care necesită un diagnostic corect cât mai rapid precum și o tactică de tratament prompt. Cu părere de rău, răspândirea rapidă și largă a pandemiei de COVID-19, afectează stabilirea diagnosticului și tratamentul infarctului acut cu elevare de segment ST (STEMI) cât și cel fără de elevarea segmentului ST (NSTEMI).

Astfel a apărut necesitatea elaborării și implementării unui protocol de rutină pentru diagnosticul și tratamentul infarctului miocardic acut în condițiile pandemiei COVID-19.

Abordarea pacienților trebuie să înceapă de la serviciul 112, care trebuie să instruiască pacienții să aleagă cel mai apropiat centru care efectuează tratament prin PCI. Se recomandă evitarea transportului public. Trebuie adoptate principiile de maximă protecție. Pacienții cu infarct miocardic acut, care prezintă și febră, în special însoțită de simptome respiratorii mai întâi ar trebui triați la un spital unde există posibilități de testare la infecția SARS-CoV-2. În cazurile suspecte de infecție pacienții vor fi izolați și li se va efectua testul rapid al acidului nucleic viral. Deoarece aceste teste pot întârzia semnificativ fereastra de reperfuzie în STEMI, pacienții suspecti sau cei diagnosticați cu infecție cu SARS-CoV-2 trebuie izolați cu inițierea imediată a terapiei trombolitice. La pacienții cu contraindicații pentru tromboliză trebuie evaluat riscul infecției COVID-19 și beneficiul PCI.

### Managementul pacienților cu STEMI

Un mic studiu din Hong Kong [32] care a examinat îngrijirea pacienților cu STEMI în timpul pandemiei de COVID-19 a demonstrat o întârziere atât în debutul simptomatologiei precum și în contactarea serviciilor medicale ceea ce sugerează că pot exista întârzieri între contactul pacient și/sau sistem de sănătate în acordarea ajutorului medical pe timpul acestei pandemii. În plus, a fost sesizată și o reducere a cazurilor de STEMI, datorată reticenței populației de a solicita îngrijiri medicale sau stabilirea incorectă a diagnosticului, datorită concentrării pe problemele respiratorii ale pacienților [33]. Aflându-ne în fața unei asemenea situații complexe, o reevaluare a strategiilor curente pentru un management eficient și efectiv al IMA pe timp de COVID-19 este absolut indispensabilă.

**1. Pacienții stabili cu debutul simptomelor până la 12 ore.** Pacienții care corespund indicațiilor terapiei trombolitice de reperfuzie vor fi supuși acestei tehnici terapeutice în spații special amenajate cu circuite de izolare. După tromboliza de succes, pacienții vor fi transferați în zone special compartimentate și destinate îngrijirii pacienților COVID infectați sau suspecti, unde vor primi tratamente de

control ale infecției virale și patologiei cardiovasculare concomitente. După controlul eficient al infecției SARS CoV2, ameliorarea simptomatologiei și 2 teste negative succesive, se ia în considerare oportunitatea efectuării procedurii PCI electivă. La pacienții aflați în fereastra de reperfuzie, dar care prezintă contraindicații pentru tromboliza sau la care aceasta a eșuat, trebuie reevaluate în mod corespunzător riscurile PCI și controlul infecției cu COVID-19.

**2. Pacienții instabili hemodinamic cu pneumonie severă asociată** trebuie transferați în zona de izolare pentru tratament corespunzător. La pacienții instabili cu forme ușoare sau moderate de pneumonie trebuie evaluat timpul de debut al simptomatologiei, dacă fereastra de reperfuzie nu este depășită, atunci etapele ulterioare sunt aceleași ca și la pacienții cu STEMI hemodinamic stabili.

**3. Controlul ecocardiografic precum și ECG** trebuie efectuat la 24-48 de ore după terapia de reperfuzie. Dacă pacientul este stabil, durata timpului de spitalizare trebuie minimalizată. (fig. 4).

### Organizarea sălii de cateterism cardiac în timpul pandemiei (covid-19)

Pandemia cu noul coronavirus a determinat tensiuni importante asupra sistemelor de sănătate la nivel global datorită răspândirii vaste, inclusiv cu impact specific asupra laboratoarelor de cateterism cardiac. Aici trebuie prevăzute diverse scenarii în evoluție, cu elaborarea tacticilor de abordare a pacienților coronarieni non COVID, celor suspecti de infecție, dar și a celor diagnosticați pozitiv cu COVID-19 care manifestă simptomatologie cardiovasculară. Deși este o situație nouă cu care suntem nevoiți să ne confruntăm trebuie menționat că existența protocoalelor SARS din ultimii 20 de ani ghidează și oferă scenarii în activitatea laboratoarelor de cateterism cardiac în aceste timpuri [34].

### Selecția pacienților

Pentru a economisi resurse și pentru a micșora riscul de infecție COVID nosocomială, este necesară o evaluare și selecție minuțioasă a pacienților. Ar trebui evitate procedurile la pacienții cu multiple comorbidități sau care ar necesita două sau mai multe zile de spitalizare (sau se prognozează că ar avea nevoie de tratament pe terapie intensivă)

### Lista procedurilor electivă:

1. Angioplastie coronariană la pacienții cu angină pectorală stabilă,
2. Intervenții endovasculare la pacienții cu claudicație intermitentă,
3. Proceduri de închidere a foramen ovale patent.

Fiecare caz trebuie abordat individual, ținând cont de riscul de expunere la COVID-19 *versus* riscul amânării stabilirii certe a diagnosticului precum și a tacticii ulterioare de tratament.

În cazul pacienților COVID-19 pozitivi cu indicații pentru PCI, este obligatorie folosirea echipamentului de protecție personală corespunzător (halat, mănuși, ochelari de protecție sau vizieră și mască N95). Utilizarea sistemelor de purificare a aerului de asemenea ar putea fi utile, în special la pacienții care ar putea vomă (ex., STEMI inferior), cei care ar putea avea nevoie de resuscitare cardio-pulmonară sau care ar necesita intubare. Trebuie de menționat, că multe laboratoare de cateterism cardiac dispun de sisteme de ventilare și nu sunt dotate cu sisteme de izolare a infecțiilor. Astfel, pacienții suspecți sau cunoscuți cu COVID-19, trebuie luați la intervenție la sfârșitul zilei de lucru, dacă acest fapt este posibil. Deci, laboratoarele de cateterism vor necesita o salubritate minuțioasă a sălii după fiecare intervenție, ceea ce duce la întârzieri pentru procedurile ulterioare.

O atenție specifică necesită separarea echipelor de specialiști cu competențe similare (ex. evitarea aflării simultane a doi intervenționiști în aceeași zonă de lucru). În acest sens, un laborator de cateterism dotat cu circuite și dedicat cazurilor COVID-19 pozitive prezintă o imperativitate, dictată de situația epidemiologică.

Tot personalul medical al laboratorului trebuie echipat cu măști N95 și bine instruit în utilizarea echipamentului de protecție personal, inclusiv protecția ochilor. Pot exista situații când se recomandă și utilizarea unor sisteme respiratorii pentru purificarea aerului. Șeful și managerii laboratorului de cateterism cardiac trebuie să conlucreze strâns cu grupul instituțional de control epidemiologic pentru asigurarea cu echipament precum și școlarizarea și antrenarea personalului medical în lucrul cu echipamentul pentru protecția personală. În mod ideal, pacienții suspecți sau confirmați cu COVID-19 care urmează să se prezinte în laboratorul de cateterism cardiac, trebuie să fie echipați cu măști chirurgicale, iar toți membrii echipei de laborator trebuie să fie îmbrăcați în echipamentul de protecție. Date actuale prezintă utilitatea atât a măștilor N 95, cât și a halatelor de protecție, mănușilor precum și a măștilor chirurgicale obișnuite. Utilizarea echipamentului special de protecție trebuie utilizat limitat și în cazurile absolut necesare [35].

Deoarece este un subiect nou și relativ încă puțin cunoscut, o modalitate de a câștiga mai multă experiență în abordarea noului tip de coronavirus este capacitatea instituțiilor și comunităților academice de a împărtăși experiențe și bune practici. Platformele on-

line și rețelele de socializare deja au oferit un loc pentru discuții și schimb de idei între medicii practicieni din instituțiile care se confruntă cu efectele pandemiei. Pe măsură ce pandemia progresa, va fi nevoie de crearea unor căi de raportare și colectare a datelor iar apoi a măsurilor de diseminare rapidă a informației pentru a aborda corect și cu grijă pacienții cât și pentru a proteja lucrătorii din sistemul de sănătate.

### **Managementul pacienților cu SCA-NSTE și sindroame coronariene cronice în timpul pandemiei COVID-19.**

Pacienții care suferă de patologie cardiovasculară au un risc crescut de mortalitate odată ce sunt infectați de SARS-Cov2. În același timp, este foarte important de menționat că majoritatea pacienților ce necesită tratament pentru cardiopatie ischemică, boală vasculară periferică sau alte patologii valvulare ar putea să nu fie infectați de către acest virus la momentul solicitării tratamentului cardiologic specializat [36]. Conform datelor De Rosa et al., de exemplu, doar 10,7% dintre pacienții spitalizați cu STEMI în Italia între 12 și 19 martie 2020 au fost testați pozitiv pentru SARS-Cov2, pe când mortalitatea pacienților cu STEMI a rămas statistic semnificativ mai mare în comparație cu aceeași perioadă a anului 2019 chiar și când pacienții pozitivi au fost excluși din analiză. Tot acești autori menționează o scădere drastică a numărului de internări cu diagnostic de IMA timp de o săptămână a lunii martie 2020 față de aceeași săptămână a anului 2019. Și dacă numărul STEMI a scăzut cu 26,5%, numărul de NSTEMI cu tocmai 65.1%. Numărul total al internărilor cu orice tip de infarct a scăzut cu 48,4% [37].

În Institutul de Cardiologie din Chișinău în perioada de la 01.04.2020 până pe 15.04.2020 au fost înregistrați 14 pacienți cu diagnostic de IMA, pe când în aceeași perioadă a anului 2019 – 20 de cazuri, ce este cu 30% mai mult față de internările cu IMA în plină epidemie. Este foarte tentant de a face speculații la acest capitol și de a încerca să presupunem care sunt cauzele situației create. Printre posibilele cauze ale numărului scăzut de cazuri înregistrate se regăsește ezitarea pacienților de a apela la asistență medicală de orice tip din frica de a se infecta de SARS-Cov2 în timpul aflării în spital, în special după ce mass-media a difuzat informația despre răspândirea rapidă intraspitalicească a acestuia [38]. O altă ipoteză care merită atenție este redistribuirea forțelor asistenței medicale de urgență și concentrarea acestora asupra cazurilor cu COVID-19, ceea ce ar putea crea o atitudine diferită față de apelurile aparent mai puțin urgente și soluționarea lor în mod de urgență amânate. Drept confirmare a acestui fapt este de exemplu scăderea cu 38% a ratei activării laboratoarelor de cateterism cardiac pentru STEMI în SUA și cu 40% mai mică

în Spania [39, 40]. Să nu uităm că cel mai probabil anume târâgânarea din ambele părți a soluționării urgențelor (atât din partea pacienților cât și din partea asistenței medicale urgente) a dus la o creștere importantă a timpului de la apariția simptomelor până la primul contact medical, ulterior și până la revascularizare, ceea ce în final a dăruit unul dintre pilonii managementului acestor pacienți. O altă presupunere este nivelul scăzut de stres fizic la pacienți cu cardiopatie ischemică în timpul pandemiei ce se datorează măsurilor de distanțare socială și petrecerii majorității timpului sub o oarecare formă de relaxare [41].

Pacienții cu NSTEMI, fiind din start cu un pronostic mai prost decât cei cu STEMI, din păcate, în final mai au o povară de îndurat – COVID-19. Adică, având diabet zaharat mai frecvent, fiind mai în vârstă, cu insuficiență renală și hipertensiune, aceștia sunt ținta perfectă pentru SARS-Cov2, toate aceste comorbidități contribuind atât la un pronostic cardiologic mai rău [42], cât și conferă în același timp un risc mai mare de mortalitate intraspitalicească în cazul infectării cu SARS-Cov2 [43]. Astfel, pacienții respectivi necesită o atenție sporită cu scop de a le acorda ajutor calificat cât mai aproape de cel stipulat în ghidurile internaționale contemporane.

Conform recomandărilor SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE în timpul pandemiei, soarta acestora, ca și în mod obișnuit, depinde de stratificarea riscurilor. Testarea persoanelor pentru SARS-Cov-2 trebuie făcută cât mai precoce posibil de la primul contact medical independent de strategia planificată pentru fiecare pacient, cu scop de a implementa măsuri de protecție adecvate și de a efectua un triaj corespunzător. Atunci când testul este pozitiv și există necesitatea de tratament invaziv, pacientul va fi transferat către un spital sau unitate în cadrul spitalului echipată pentru acordarea acestui tip de proceduri pacienților cu COVID-19. Doar în cazuri de suprasolicitate a acestora și lipsei operatorilor, managementul noninvaziv ar putea fi luat în considerare, urmat de externare în siguranță și un plan de follow-up bine stabilit. Pacienții cu creștere a troponinelor însă fără alte semne clinice de instabilitate (ECG sau recurență a durerilor) ar putea să beneficieze de tratament conservator inițial. Metodele imagistice precum CTA ar putea fi de folos în stratificarea riscurilor la aceste persoane cu scop de evitare a procedurilor invazive și externare precoce. Este important însă de menționat că acest tip de investigații este de evitat la pacienți testați pozitiv pentru SARS-Cov 2. În rest, pacienții cu SCA-NSTE și care fac parte din grupul cu risc înalt, vor fi stabiliți medicamentos pentru a fi abordați invaziv ulterior în limita la 24 de ore. Totuși uneori în funcție de accesibilitatea și rapiditatea efectuării testelor pentru SARS-Cov 2, această fereastră se poate lărgi. Situația se complică în cazul pacienților cu risc

intermediar care necesită o evaluare complexă pentru a exclude un diagnostic alternativ, printre care se regăsesc IM tip 2, miocarditele, leziunea miocardică secundară distresului respirator sau disfuncției multiple de organe și cardiomiopatia Takotsubo. Acești pacienți beneficiază în dependență de accesibilitate de CTA sau RMN cardiacă în caz că sunt testați negativ pentru SARS-Cov 2. Doar pacienții cu risc foarte înalt vor beneficia de strategia STEMI fără a aștepta testul, evident în condiții de protecție a personalului operator. În acest grup vor fi incluși pacienții instabili hemodinamic sau în șoc cardiogen, cei care prezintă dureri anginoase persistente refractare la tratamentul medicamentos, stop cardiac sau aritmii maligne, complicații mecanice ale IM, insuficiență cardiacă acută și elevări recurente intermitente ale segmentului ST. Din grupul cu risc înalt fac parte cei un diagnostic stabilit de NSTEMI în baza troponinelor cardiace și cel puțin unul dintre următoarele criterii: modificări dinamice ale segmentului ST – silențioase și simptomatice, sau simptomatologie recurentă. Pacienții cu risc intermediar sunt cei cu diagnostic de NSTEMI stabilit în baza troponinelor cardiace și cel puțin una din următoarele: diabet zaharat sau insuficiență renală, FEVS < 40% sau insuficiență cardiacă congestivă, angina pectorală peri-infarct sau PCI/bypass în anamneză. Restul se vor regăsi în grupul de risc scăzut și vor beneficia de testare non-invazivă după test negativ la SARS-Cov 2. În general, pacienții cu SCA-NSTE cu risc foarte înalt, înalt și intermediar beneficiază de proceduri invazive foarte urgente (nu se amână) și urgente amânate pe câteva zile conform categorizării strategice a procedurilor cardiace invazive pe timpul pandemiei COVID-19 [19].

Conform consensului Societății Americane de Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Colegiului american de cardiologie și Colegiului american a medicilor de urgență pacienții ce se prezintă cu NSTEMI și sunt COVID-19 pozitivi sau probabili vor fi tratați medicamentos conform standardelor și doar cei hemodinamic instabili sau cu criterii de risc înalt vor fi supuși coronaroangiografiei și eventual PCI. Cei cu risc intermediar și COVID-19 pozitivi necesită stabilizare medicamentoasă cu posibilă efectuare a coronaroangiografiei în mod programat după rezolvarea infecției.

Nu în ultimul rând în practica clinică și în deciziile de zi cu zi este important de reținut sporirea numărului de MINOCA-NSTEMI în timpul pandemiei. Trabatonni et al. raportează creșterea incidenței acestei patologii la un spital din Milano până la 45% din toate cazurile NSTEMI în comparație cu 22% pentru aceeași perioadă a anului 2019. Acest fapt confirmă rolul inflamației în timpul COVID-19 la pacienți cu SCA [44]. În general este considerat că IM tip 2 apare mai frecvent în contextul patologiilor virale acute. În

cazul COVID-19, SARS-Cov2 cauzează inflamație microvasculară locală infectând pericitele care posedă un număr mare de receptori ACE2 la nivelul inimii și ducând la disfuncție microvasculară severă și respectiv un număr crescut de MINOCA [45].

Pacienții cu sindroame coronariene cronice necesită și ei stratificarea riscurilor și prioritizarea tratamentului conform acesteia. Vor fi abordați în perioada de maxim trei luni pacienții cu angină pectorală de efort CF III sau patologie coronariană avansată documentată, pacienții post-IM care necesită revascularizare a leziunilor restante și pacienții cu leziune de LAD proximal. Intervențiile asupra CTO precum și abordarea pacienților cu angină pectorală CF II pot fi amânate mai mult de 3 luni. Și totuși pacienții respectivi necesită o oarecare monitorizare în mod ambulator cu scopul ca aceștia să nu devină pe neașteptate persoane din grupul de SCA. O importanță majoră reprezintă terapia medicamentoasă de stabilizare a plăcilor aterosclerotice la pacienții cu cardiopatie ischemică, care în nici într-un caz nu poate fi întreruptă în timpul pandemiei. În unele cazuri pacienții ar putea beneficia chiar și de fortificarea acesteia. Ar putea fi luată în considerare extinderea duratei administrării terapiei antiagregante duble la pacienții supuși PCI și la care în mod obișnuit aceasta deja ar fi putut fi amânată [46]. Telemedicina, care de mai mult timp deține un rol anumit în cardiologie, în timpul pandemiei inevitabil capătă un rol tot mai important și necesită să fie accesibilă tuturor pacienților ce pot fi monitorizați și tratați în siguranță la distanță. În SUA a fost suplimentată lista instrumentelor ce pot fi folosite ambulator pentru monitorizare. Printre acestea se găsesc ECG, softuri ECG pentru monitorizare ambulatorie, puls-oximetre, monitoare non-invazive a tensiunii arteriale, precum și stetoscoape electronice. Datorită COVID-19, telemedicina în cardiologie ar putea face un pas major și rămâne o soluție viabilă și durabilă, menită să protejeze atât pacienții cât și personalul medical [47]. Această soluție ar putea preveni apariția instabilității clinice a pacienților cu sindroame coronariene cronice, dar și îmbunătăți aderența pacientului la tratament pe termen lung. Un alt beneficiu al telemedicinii este posibilitatea de a organiza consulturi și cu alți specialiști, așadar pacientul din start fiind abordat terapeutic complet, ceea ce în practica de zi cu zi în condiții de staționar sau ambulator nu este întotdeauna posibilă. Aprovizionarea la timp a pacienților cu medicamentele necesare de asemenea trebuie să fie controlată prin intermediul telemedicinii, cu organizarea metodelor de livrare la domiciliu, ceea ce ar reduce riscul infectării cu SARS-Cov2 în farmacii, dar și ar permite evitarea întreruperilor tratamentului de către pacienți [19].

## 5. Aritmiile cardiace și COVID-19

Incidența și tipul de aritmii cardiace asociate în mod direct infecției cu COVID-19 sunt la moment necunoscute. Într-un studiu retrospectiv raportat de un grup de autori din Wuhan, China, care a inclus 138 de pacienți spitalizați cu infecție pulmonară cu COVID-19, aritmii cardiace au fost înregistrate la 16,7% de pacienți și leziuni cardiace acute (argumentate prin creșterea de troponină sau modificări ECG și noi anomalii ecocardiografice) - la 7,2% pacienți. Aritmiile cardiace au fost urmărite mai frecvent la pacienții care au necesitat a fi transferați în Unitatea de terapie intensivă (UTI) datorită stării clinice, spre deosebire de pacienții tratați în secția generală (16 [44%] din 36 de pacienți față de 7 [6,9%] din 102 pacienți,  $p < 0,001$ , respectiv) [48]. Totodată, tipul și durata aritmiilor nu au fost specificate în acest raport.

În general, tratamentul acut al aritmiilor nu trebuie să fie diferit de managementul acestora la pacienții non-COVID-19, ar trebui să se respecte recomandările ghidurilor actuale ale SEC, Asociației Europene de Ritm Cardiac, totodată se vor considera unele aspecte specifice situației de pandemie [49, 50, 51].

### Tahicardii supraventriculare

Nu există date cu privire la incidența tahicardiei supraventriculare paroxistice (TSVP) în timpul infecției cu COVID-19, totodată exacerbarea recurențelor sau declanșarea primului epizod de TSVP sunt posibile în contextul acestei infecții. Câteva aspecte speciale trebuie luate în considerare în perioada pandemiei COVID-19: indisponibilitatea temporară a procedurilor de ablație prin cateter pentru tratamentul definitiv al tahiaritmiei, riscul de infecție nosocomială în timpul vizitelor și posibilitatea de interacțiuni medicamentoase (medicația antiaritmică și terapia pentru infecția COVID-19).

- Adenozina intravenoasă poate fi, probabil, folosită în siguranță pentru jugularea TSVP, totodată date confirmative lipsesc;

- Terapia de întreținere cu beta-blocante (sau blocatori ai canalelor de calciu dacă beta-blocantele sunt contraindicate) trebuie inițiată cu doze mici. Se impune prudență în evaluarea interacțiunii agenților antiaritmici cu medicamentele antivirale, inclusiv evitarea bradicardiei și a prelungirii excesive a intervalului QT;

- După pandemia COVID-19, indicațiile pentru tratamentul prin ablație prin cateter trebuie re-evaluate.

### Fibrilația atrială și flutter atrial

Nu există la moment analize specifice cu privire la apariția fibrilației atriale (FA) în timpul infecției cu COVID-19. Totodată, febra, hipoxia, tonusul

adrenergic sporit, asociate infecției cu COVID-19 ar putea contribui la declanșarea FA, atât primar cât și a recurențelor. Datele literaturii arată o incidență destul de mare a FA la pacienții spitalizați cu pneumonie severă, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) și sepsis, recurențele FA fiind înregistrate în 23–33% și FA *de novo* - în alte 10% cazuri. FA declanșat primar s-a asociat cu o mortalitate înaltă pe termen scurt și lung, cu recurență foarte mare pe termen lung, cu risc crescut de insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral [52, 53, 54]. Un studiu retrospectiv din Italia care a inclus 355 pacienți decedați cu COVID 19 (vârsta medie de 79,5 ani, 30% femei) au raportat prezența FA în 24,5% cazuri [55]. Aceste date pun în evidență faptul că pacienții în vârstă spitalizați cu complicațiile infecției COVID19 (pneumonie, SDRA și sepsis) dezvoltă frecvent FA recurentă sau nou instalată, care la rândul său complică managementul acestora. Printre factorii specifici de precipitare a aritmiei se numără hipokaliemia și hipomagneziemia (indusă de greață, anorexie, diaree și medicamente), acidoză metabolică, utilizarea agenților inotropi (în special dobutamină și dopamină), disincronia ventilatoare, suprasolicitare de volum, tonusul simpatic crescut, inflamația, hypoxia, ischemia, suprainfecția bacteriană și leziunea miocardică [52].

Obiectivele tratamentului se referă la controlul ritmului sau controlul frecvenței și profilaxia tromboembolică. Totodată, în contextul infecției cu COVID-19, trebuie luate în considerare următoarele aspecte:

- La pacienții cu instabilitate hemodinamică datorată FA sau flutterului atrial *de novo* trebuie considerată cardioversia electrică. Totuși, această decizie trebuie să fie echilibrată față de nevoia de mai multe echipamente și personal implicat, eventuala necesitate de intubație (cu riscul de a crește crearea de aerosoli virali);

- La pacienții critici cu instabilitate hemodinamică datorată FA sau flutterului atrial *de novo*, Amiodaronai.v. este tratamentul antiaritmice de elecție pentru controlul ritmului; totodată, se va prefera evitarea combinației acestuia cu hidroxiclороchina și / sau azitromicină. Dacă această asociere se utilizează, beneficiul tratamentului trebuie să fie echilibrat față de riscul proaritmice datorat prelungirii intervalului QT;

- La pacienții cu insuficiență respiratorie acută severă, probabilitatea unui beneficiu susținut al cardioversiei este mica în lipsa tratamentului intensiv concomitent al hipoxemiei subiacente, inflamației și corecția altor factori declanșatori reversibili, cum ar fi hipokaliemia și hipomagneziemia, acidoză metabolică, suprasolicitarea de volum, tonusul simpatic crescut și superinfecția bacteriană;

- La pacienții spitalizați, care administrează tratament antiviral și care au dezvoltat FA/flutter atrial *de novo* sau recurent fără instabilitate hemodinamică, se va prefera întreruperea terapiei antiaritmice (în special sotalol și flecainidă, dar probabil, și amiodarona și propafenona) și inițierea strategiei de control a frecvenței cu beta-blocante (sau blocator al canalelor de calciu, dacă nu este contraindicat, cu sau fără digoxină; prudență la interacțiunile medicamentoase) pentru optimizarea siguranței medicamentelor antivirale. La o parte din pacienții cu COVID-19 cu o prezentare clinică ușoară sau moderată, fără semne de inflamație pronunțată și cu FA recent instalată poate fi urmărită restabilire spontană a ritmului sinusal în câteva ore/zile.

- La pacienții spitalizați cu flutter atrial nou-debutat controlul frecvenței poate fi mai dificil decât în FA. Dacă pacientul rămâne simptomatic sau dezvoltă tulburări hemodinamice, poate fi luată în considerare cardioversia electrică;

- Tratamentul anticoagulant în vederea prevenirii accidentului vascular cerebral sau emboliei sistemice legate de FA trebuie să fie ghidat de scorul CHA2DS2-VASc (și nu de tipul AF sau starea ritmului actual). Terapia cu anticoagulant trebuie luată în considerare la pacienții de sex masculin și feminin cu scorul CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  și  $\geq 2$ , și este indicată la pacienții de sex masculin și feminin cu scor CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  și respectiv  $\geq 3$ ;

- Necesitatea unei ecocardiograme trebuie să fie echilibrată cu nevoia de contact strâns între medic și pacient și contaminarea echipamentului. Examinarea va fi utilizată numai atunci când este obligatorie evaluarea funcției LV și implicarea pericardului și miocardului pentru un tratament imediat la pacientul bolnav critic. Se va prefer metoda transtoracică (TTE) față de cea transesofagiană (TEE) pentru a evita generarea de aerosoli. Dacă este posibil, TTE trebuie amânat până după convalescență;

- În mod similar, TEE ar trebui să fie evitată prin începerea timpurie a anticoagulării în FA cu debut nou și continuarea tratamentului anticoagulant la pacienții cu COVID-19 și antecedente de FA;

- Interacțiunile medicamentoase, inclusiv antivirale, antiaritmice și anticoagulare ar trebui să fie luate în considerare înainte de administrare.

- După recuperarea infecției cu COVID-19, selecția strategiei terapeutice de control al ritmului vs controlul frecvenței trebuie reevaluată și tratamentul anticoagulant pe termen lung ar trebui continuat în baza scorului CHA2DS2-VASc.

#### **Aritmiile ventriculare.**

Deși nu există rapoarte cu privire la incidența aritmiilor ventriculare la pacienții cu infecție cu CO-

VID-19, un studiu recent retrospectiv din Wuhan a analizat frecvența și semnificația aritmiilor ventriculare maligne la 187 de pacienți spitalizați cu infecție confirmată de COVID-19, (vârsta medie de  $58 \pm 14,7$  ani, 49% bărbați), 66 (35,3%) erau cunoscuți cu boală cardiovasculară (BCV), inclusiv 32,6% cu hipertensiune arterială, 11,2% cu boală coronariană și 52 (27,8%) au prezentat leziune miocardică în timpul spitalizării confirmată de nivelul crescut de troponină au decedat în spital 43 (23%) pacienți. Aritmiile ventriculare maligne (definite ca tahicardie ventriculară susținută (TV) sau fibrilație ventriculară (FV)) au fost înregistrate la 11 (5,9%) pacienți, mai frecvent la bolnavii cu niveluri ridicate de troponină (17,3% față de 1,5%,  $p < 0,001$ ) [56]. Aceste date sugerează că dezvoltarea aritmiei ventriculare maligne este un marker al leziunii miocardice acute și poate justifica aplicarea unui tratament imunosupresiv și antiviral mai agresiv. La pacienții cu antecedente de BCV și aritmii ventriculare, infecția cu COVID-19 ar putea fi un factor trigger în exacerbarea TV/FV. Deși nu sunt date pentru infecția cu COVID-19, unii autori au raportat corelația între creșterea terapiilor adecvate de ICD și epidemia de gripă [57].

În timpul pandemiei COVID-19 vor fi luate în considerare unele aspecte speciale:

La pacienții fără respirație se aplică protocolul de bază și avansat de suport vital. În timpul suportului vital de bază ventilația nu se efectuează, se aplică doar compresii cardiace pentru a evita riscul inspirării de aerosoli. Pentru a efectua intubația în cadrul realizării suportului vital avansat sunt eligibili numai lucrătorii medicali cu echipament de protecție complet.

- La pacienții cu FV trebuie efectuată defibrilare asincronă și la pacienții cu TV instabilă hemodinamic - cardioversie electrică sincronizată;

- La pacienții cu TV monomorfă susținută:

- Cardioversia electrică trebuie luată în considerare la pacienții care administrează asociere de medicamente antivirale cu efect de prelungire a intervalului QT, în special în cazul în care pacientul este deja ventilat;

- Procainamida (dacă este disponibilă) sau lidocaina intravenos, ar putea fi luate în considerare la pacienții care administrează asociere de medicamente antivirale cu efect de prelungire a intervalului QT și dacă starea hemodinamică permite;

- Amiodarona intravenos poate fi luată în considerare la pacienții cu boala structurală cardiacă cunoscută și afectarea funcției VS, totuși efectul de conversie a TV este lent; totodată, se va prefera evitarea combinației cu hidroxyclochină și azitromicină datorită efectelor asupra intervalului QTc.

De fiecare dată beneficiul tratamentului trebuie să fie echilibrat cu riscul proaritmie crescut datorat prelungirii intervalului QT.

- La pacienții critici, cu infecție cu COVID-19 și TV susținută recurentă și FV recurentă („furtuna TV”), amiodaronai.v. este medicația antiaritmice de elecție. Cu toate acestea, se va prefera evitarea combinației cu hidroxyclochină și / sau azitromicină și se va balansa beneficiul tratamentului față de riscul proaritmie crescut datorat prelungirii intervalului QT.

- Lidocaina intravenos poate fi considerată o alternativă mai sigură, dar mai puțin eficientă a amiodaronei, mai ales dacă se suspectează ischemie miocardică subiacentă:

- Asocierea blocadei simpatice (de exemplu, esmolol) trebuie luată în considerare;

- Intubarea (cu tot riscul de răspândire virală asociată), sedarea și ventilația pot fi considerate în abolirea furtunii TV;

- Implantarea temporară a pacemakerului cardiac pentru suprimarea tahicardiei prin overdrive poate fi luată în considerare, balansând beneficiul terapeutic posibil și riscul pentru personalul medical datorat plasmării invazive a electrodului. În absența unui laborator funcțional de cateterism cardiac, în cazuri de urgență poate fi luată în considerare inserția temporară a electrodului ghidată de flux;

- La pacienții cu insuficiență respiratorie acută severă, trebuie să fie luată în considerare corecția factorilor declanșatori reversibili, precum hipoxia, hipovolemia, anomaliile electroliților (hipokaliemia și hipomagneziemia), acidoză metabolică, perfuzia de catecolamine, supraîncărcarea cu volum, creșterea tonului simpatic, tamponada, pneumotoracele, ischemia, superinfecția bacteriană și medicamente proaritmice;

- O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii torsadei vârfurilor (TV Tv) la pacienții cu infecție COVID 19;

- Torsada vârfurilor este o TV polimorfă asociată cu prelungirea intervalului QT și declanșată de medicamente antivirale prelungitoare de QT (hidroxyclochină și azitromicină), în special în asociere cu remedii antiaritmice (sotalol), tulburări ale electroliților (cu precădere potasiu și magneziu), disfuncție renală și / sau bradicardie, mai des la femei și la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și funcție ventriculară stângă compromisă;

- Terapie TV constă în:

- Suspendarea tuturor medicamentelor prelungitoare QT;

- Normalizarea nivelului de potasiu (țintă > 4,5 mEq / L);

- suplimentarea intravenoasă de magneziu;

- Creșterea frecvenței ritmului cardiac prin suspendarea agenților cu efect bradicardisant și, dacă este necesar, administrarea de Izoproterenoli.v sau

stimulare cardiacă temporară (beneficiu se va echilibra cu riscul pentru personalul medical legat de plasarea invazivă a electrodului). Isoproterenolul este contraindicat în cazul sindromului QT lung congenital;

- TV polimorfă fără prelungirea intervalului QT nu este Tv, dar semnaleză de obicei ischemie sau leziune miocardică acută

- Ecocardiografia trebuie luată în considerare la toți pacienții cu aritmii ventriculare maligne nou instalate care nu au legătură cu prelungirea intervalului QT, pentru evaluarea funcției ventriculare stângi și implicarea miocardului;

- După recuperarea infecției cu COVID-19, vor fi evaluate necesitatea de cardioverter-defibrilator implantabil pentru profilaxia secundară, de defibrilator portabil (în caz de suspiciune de cardiomiopatie tranzitorie datorată miocarditei) sau de ablație prin cateter.

### Canalopatiile

Publicații specifice cu privire la evoluția infecției cu COVID-19 la pacienții cu canalopatii nu există la moment. Totodată, aceasta se poate asocia cu risc pro-aritmic la pacienții cu sindrom de QT lung congenital (SQTLc) cunoscut, sindromul Brugada (SB), tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC) și sindromul QT scurt. În cazul asocierii SQTLc cu COVID-19 se va considera combinația de medicamente antivirale (hidroxicloroquina și azitromicină), tulburările electrolitice și disfuncția renală, care pot prelungi și mai mult QTc. Monitorizarea intervalului QTc este deosebit de importantă. Toate medicamentele cu efect de prelungire a intervalului QT și inutile la moment ar trebui oprite și, dacă, QTc >500 ms sau dacă QTc crește cu  $\geq 60$  ms de la nivelul inițial, trebuie revăzută siguranța medicației antivirale (care prelungeste intervalul QT), în plus, concentrațiile plasmatiche de potasiu trebuie să fie >4,5 mEq / L.

Pacienții cu SB și infecție cu COVID-19 pot dezvolta aritmie ventriculară malignă declanșată de febră, fapt pentru care la acești bolnavi febra trebuie agresiv tratat cu paracetamol. La pacienții cu SB și risc înalt trebuie luată în considerare monitorizarea ECG în cazul în care terapia antipiretică este ineficientă și temperatura rămâne >38,5°C.

La pacienții cu CPVT și cu infecție COVID-19, beta-blocantele și flecainidă trebuie continuate, totodată fiind monitorizate cu atenție interacțiunile medicamentoase cu remediile antivirale. La pacienții critici, perfuziile de catecolamină vor fi administrate cu mare precauție, necesitând monitorizare permanentă.

### Bradiaritiile

Nu există date specifice cu privire la apariția bradicardiei în infecția cu COVID-19. Totodată, exacerbarea tulburărilor preexistente a sistemului de conducere sau a bolii nodului sinusal sau dezvoltarea primară a blocului AV de grad avansat sau a disfuncției nodului sinusal pot apărea la pacienții cu infecție cu COVID-19, în special în cazul implicării miocardului. Un studiu experimental din anul 1999 a relatat că iepurii infectați cu coronavirus au prezentat anomalii ECG, inclusiv bloc AV de gradul II secundar miocarditei și insuficienței cardiace[58]. La pacienții critici din UTI bradicardie și asistolie tranzitorie pot apărea în cazul respirației în poziție cu fața în jos, intubației sau aspirației din trahee, datorate, probabil, creșterii tranzitorii a tonusului vagal.

În luarea deciziei cu privire la implantarea pacemakerului cardiac permanent se vor considera următoarele: prognosticul prost al pacienților care necesită ventilație mecanică, riscul crescut de suprinfecție bacteriană și infecție a dispozitivului, bradiaritmie tranzitorie ca și efect advers al terapiei antivirale.

- Unele medicamente utilizate pentru COVID-19, precum cloroquina (mai puțin cu hidroxicloroquina) sau fingolimod, ar putea crește probabilitatea de apariție a blocului de ram sau blocului AV. Unele dintre aceste efecte ar putea deveni evidente numai după mai multe săptămâni. Prin urmare, pacienții recuperați cu COVID-19 trebuie avertizați asupra simptomelor de amețeli, presincope sau sincope și trebuie să fie instruiți să contacteze medicul dacă acestea apar;

- Pentru a evita bradicardia ca urmare a interacțiunilor medicamentoase poate fi necesară monitorizarea nivelului de medicamente și ajustarea dozei.

- În caz de bradicardie simptomatică persistentă datorată blocului AV sau disfuncției recurente a nodului sinusal cu pauze:

- Toate medicamentele care provoacă bradicardie trebuie oprite;

- Trebuie administrate izoprenalină și atropină;

- Trebuie luată în considerare implantarea temporară a pacemakerului cardiac;

- După recuperarea din infecția cu COVID-19, necesitatea implantării permanente de pacemaker ar trebui reevaluată.

### 6. Hipertensiunea arterială și COVID-19

Virusul Corona de tip nou are tropism pentru tractul respirator cu evoluarea spre forme grave și critice de pneumonii virale și detresare respiratorie (SARS) la anumite categorii vulnerabile de populație. Vârsta, sexul și comorbiditățile ar fi factorii majori de risc predispozanți către o evoluție clinică nefavorabilă a infecției COVID. Vârsta a fost unul din cei mai importanți determinanți ai riscului de deces, acesta sporind



gradual în raport cu senescența. Astfel, conform statisticilor declarate de către Chinese Center of Disease Control and Prevention, rata mortalității în funcție de vârstă a fost următoarea: în grupul de vârstă 10-39 ani - 0.2%, 40-49 ani - 0.4%, 50-59 ani - 1.3%, 60-69 ani - 3.6%, 70-79 ani - 8.0% și  $\geq 80$  ani - 14.8 %. A fost observată și o disparitate de sex privind mortalitatea, bărbații fiind cei mai vulnerabili. În China, rata medie a mortalității a fost de 2,8% la pacienții de sex masculin, comparativ cu 1,7 % la cei de sex feminin. Explicația ar rezida în posesiunea unui set dublu de cromozomi XX de către sexul feminin, or, la acest nivel sunt localizate numeroase gene codificatoare ale sistemului renin-angiotensina-aldosteron și a răspunsului imun. Adicional, estrogenului s-ar fi incriminat și un rol important în modularea răspunsului imun, astfel sexul feminin având un profil imunologic și hormonal mai favorabil comparativ cu bărbații.

Pacienții cu factori de risc cardiovascular stabiliți, inclusiv hipertensiune arterială (HT), diabet zaharat (DZ), obezitate, bolile cerebrovasculare (BCV) sunt identificați ca prezentând un exces de mortalitate important în cadrul infecției COVID. Statisticile mondiale sugerează o corelare negativă între vârsta avansată, evoluția nefavorabilă și prezența bolilor cardiovasculare, or, odată cu avansarea în vârstă, are loc o asociere mai frecventă a acestor condiții patologice. Cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară raportată de studiile și registrele de date din China a fost hipertensiunea arterială (HT). Astfel, din 1099 de pacienți COVID pozitivi, HT a fost constatată la 23,7% infectați, diabet zaharat - 16,2%, boală coronariană - 5,8% și boală cerebrovasculară - 2,3% [59, 60]. Într-un alt studiu asupra a 140 de persoane spitalizate pe motiv de infecție SARS CoV-2, 30% au prezentat anamnezic de HT, iar 12% au raportat prezența diabetului zaharat [61, 62]. O publicație recentă din JAMA Internal Medicine a menționat că din 201 de participanți COVID pozitivi, 84 au dezvoltat sdrdetresei respiratorii acute (ARDS). Dintre acestea, 27,4% au fost hipertensivi. Prin comparație, doar 13,7% din cei care nu au evoluat spre ARDS au prezentat anamnezic de HT.

Datele statistice acumulate semnaleză o prevalență mai înaltă a HT preexistentă printre pacienții COVID pozitivi, care au evoluat spre forme severe de infecție, dar această asociere nu este neapărat una cauzală. Cauzalitatea între severitatea infecției COVID, HT și medicația convențional activă asupra SRAA indicată tradițional, persistă a fi în „zona gri”. Editorialul The Lancet a făcut public un studiu asupra factorilor de risc predispozanți către o evoluție mai nefavorabilă a infecției. Vârsta s-a asociat independent cu excesul de mortalitate intraspitalicească

(10,0% în grupul de vârstă  $\geq 65$  ani vs. 4,9% cu vârsta  $\leq 65$  ani), or, odată cu avansarea în vârstă are loc asocierea unui număr tot mai mare de comorbidități [63].

Grupul de lucru pe HT și COVID al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) a elaborat un review cu referire la HT, SRAA și riscul de infecții ale tractului respirator inferior (<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa100>). Recomandările curente nu susțin discontinuarea blocantelor SRAA la pacienții stabili care se confruntă cu infecția COVID.

În prezent, ESH reconfirmă recomandările anterioare:

- Nu exista dovezi certe care ar confirma asocierea HT per-se cu un risc sporit de infecție COVID.
- Indicațiile de tratament cu ACEI și ARB la pacienții stabili COVID diagnosticați sau aflați la risc de contractare a virusului vor fi cele recomandate de ghidurile pe HT (2018) [64].
- Datele acumulate până la momentul actual nu susțin utilizarea diferențială a blocantelor SRAA (ACEI sau ARB) la pacienți COVID-19.
- La pacienți cu evoluție severă a infecției COVID, cu sepsis sau instabilitate hemodinamică, este necesară discontinuarea de la caz la caz a medicației convențional active asupra SRAA sau altor agenți antihipertensivi, în conformitate cu recomandările ghidurilor respective.
- Sunt necesare studii extensive care ar viza impactul HT și agenților antihipertensivi, în particular al blocantelor SRAA, asupra parcursului clinic al infecției COVID-19.

### 7. Insuficiența cardiacă și COVID-19: postulate clinico-diagnostice și terapeutice

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc crescut pentru evoluție severă și complicații semnificative ale COVID-19.

#### Insuficiența Cardiacă Acută

Informațiile despre evoluția și managementul insuficienței cardiace acute (ICA) la pacienții cu COVID-19 sunt limitate. Într-un raport, 23% dintre toți pacienții spitalizați au dezvoltat insuficiență cardiacă, iar prevalența acesteia a fost semnificativ mai mare în cazurile letale în comparație cu supraviețuitorii [65]. O analiză a cauzelor mortalității la pacienții cu COVID-19 (150 spitalizați/68 decedați) a relevat că asocierea dintre insuficiența respiratorie, injuria miocardică plus insuficiența cardiacă au fost responsabile pentru 7% și, respectiv, 33% dintre cazurile fatale [66]. Există mai multe mecanisme de dezvoltare a ICA în COVID-19, care nu se exclud reciproc, și anume:

1. Injuria miocardică acută, definită prin majorarea troponinei I înalt senzitive (hs-cTnI) >99 percentilă a ULN) sau modificări nou apărute la ECG sau ecocardiografie survine la 8% dintre pacien-

ții cu COVID-19 [67]. Aceasta poate fi cauzată de ischemie, infarct sau inflamație (miocardită). La pacienții cu infecție severă, dovezile de leziune miocardică acută sunt prezente în 22,2–31% [65, 68, 69]. Leziunea miocardică acută s-a asociat mai frecvent cu niveluri semnificativ mai mari de N-terminal propeptida natriuretice de tip B (NT-proBNP) (mediana - 1689 pg/ml) [70].

2. Sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxemia, insuficiența renală acută, hipervolemia, cardiomiopatia indusă de stres și inflamația sistemică („furtuna citokinică”), caracteristice unei evoluții severe a infecției și a disfuncției multiple de organe, ar putea contribui la dezvoltarea insuficienței cardiace acute sau la exacerbarea insuficienței cardiace cronice în COVID-19;
3. Aritmia cardiacă susținută și cea repetitivă poate duce la deteriorarea funcției cardiace. Aritmiile cardiace au fost descrise la 16,7% dintre toți pacienții spitalizați cu COVID-19 și la 44,4% dintre pacienții spitalizați în secția de terapie intensivă [68].

#### **Puncte cheie în insuficiența cardiacă acută la bolnavii cu COVID-19:**

- ICA poate complica evoluția clinică a COVID-19, în special în cazurile severe.
- Mecanismele fiziopatologice ale ICA în COVID-19 pot cuprinde: ischemia miocardică, infarctul miocardic sau inflamația (miocardita), sindromul de detresă respiratorie acută, insuficiența renală acută și hipervolemia, cardiomiopatia indusă de stres și tahiaritmia.
  - Pneumonia cauzată de COVID-19 poate duce la înrăutățirea statutului hemodinamic până la șoc din cauza hipoxemiei, deshidratării și hipoperfuziei.
  - Prezentarea clinică, comorbiditățile cardiovasculare preexistente și datele imagistice sugestive pentru insuficiența cardiacă (de ex., cardiomegalia și/ sau hidrotoracele bilateral) au o importanță majoră.
  - Majorarea semnificativă a nivelului seric al proteinelor natriuretice (BNP/NT-proBNP) la fel sugerează prezența ICA. Ecocardiografia transtoracică la patul pacientului este admisă, însă cu prudență maximă pentru a preveni contaminarea personalului medical sau/și a echipamentului medical.
  - Strategia terapeutică a ICA rămâne neschimbată indiferent de coexistența COVID-19.

#### **Miocardita.**

În prezent, incidența, mecanismele de bază și factorii de risc ai miocarditei asociate cu SARS-CoV-2 sunt neclare. Recent, au fost raportate 4 cazuri – pacienți cu încărcătură virală ridicată care au dezvoltat ulterior miocardită fulminantă [71]. Într-un alt caz a fost descrisă evoluția bolii la un bărbat în vârstă de

38 de ani care prezenta dureri toracice, hipotensiune, pneumonie bilaterală cu revărsat pleural și elevarea segmentului ST la ECG, dar cu angiograma coronariană realizată prin tomografie computerizată – normală [72]. Ecocardiografia a demonstrat dilatarea cavităților cardiace și o cardiografia a demonstrat dilatarea lății ulterioare miocardită fulminantă [71]. Într-un alt caz a fost descrisă evoluția bolii la un bărbat în vârstă de 38 de ani care prezenta dureri toracice, hipotensiune, pneumonie bilaterală cu glucocorticoizi parenteral în doze mari, terapie antiinflamatoare și imunoglobuline, împreună cu alte măsuri terapeutice.

#### **Puncte-cheie privind miocardită la pacienții cu infecția SARS-CoV-2 :**

- Experiența clinică limitată indică faptul că SARS-CoV-2 poate duce la miocardită fulminantă;
- Miocardita trebuie suspectată la pacienții cu COVID-19 și dureri toracice cu debut acut, modificări ECG ale segmentului ST, aritmie cardiacă și instabilitate hemodinamică. În plus, ar putea fi prezente dilatarea ventriculului stâng, hipokinezia globală sau multisegmentară a miocardului ventriculului stâng și creșterea semnificativă a nivelului seric al troponinei cardiace și a proteinelor natriuretice (BNP sau NT-proBNP) fără o afectare coronariană semnificativă.
- Suspiciunea de miocardită trebuie să apară în special la pacienții cu COVID-19 și ICA/șoc cardiogen fără afectare cardiacă în antecedente.
- Pentru excluderea patologiei coronariene concomitente este recomandată angiografia coronariană prin tomografie computerizată;
- Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (dacă este disponibilă) poate fi utilizată pentru concretizarea diagnosticului;
- Biopsia endomiocardică nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 cu suspiciune la miocardită;
- Nu există recomandări clare pentru tratamentul miocarditei asociate cu SARS-CoV-2

#### **Puncte-cheie în insuficiența cardiacă cronică**

- Riscul de infecție cu SARS-CoV-2 poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) datorită vârstei înaintate și prezenței mai multor co-morbidități, ceea ce impune instruirea pacienților întru respectarea deosebit de riguroasă a măsurilor de protecție, care vizează prevenirea transmiterii bolii;
- La pacienții cu insuficiență cardiacă suspectați de infecția cu COVID-19, evaluarea

clinică de rutină, măsurarea temperaturii cu dispozitive non-contact, modificările electrocardiografice (aritmii, ischemie miocardică), radiografia toracică (cardiomegalie, pneumonie COVID-19) și analizele de laborator (majorarea VSH, fibrinogenului, proteinei C-reactive asociate cu limfocitopenia pot sugera prezența pneumoniei COVID-19 și constituie indicii pentru diagnostic;

- Din cauza sensibilității relativ reduse a radiografiei toracice în detectarea pneumoniei COVID-19, la pacienții cu o suspiciune clinică majoră (tahipnee, hipoxemie), dar cu descoperiri ambigue la radiografia toracică se recomandă efectuarea tomografiei computerizate toracice [73].
- Ecocardiografia (EcoCG) transtoracică este deosebit de importantă nu doar pentru evaluarea disfuncției miocardului în insuficiența cardiacă, dar și pentru a evalua pacienții suspecți de dezvoltarea miocarditei asociate cu SARS-CoV-2 [74].
- EcoCG transtoracică și tomografia computerizată toracică sunt utilizate pentru aprecierea evoluției;
- Pacienții cu ICC trebuie să respecte deosebit de strict măsurile de protecție individuală pentru prevenirea infecției;
- Pacienții cu insuficiență cardiacă compensată (fără urgențe cardiace) trebuie să se abțină de la vizitele la spital;
- Terapia medicală recomandată de ghidurile existente pentru pacienții cu ICC, inclusiv beta-adrenoblocanțele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA-II), blocații receptorilor angiotensinei (BRA), sacubitril/valsartan și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, trebuie continuată indiferent de prezența COVID-19;
- Telemedicina trebuie luată în considerare ori de câte ori este posibil, pentru a oferi recomandări și pentru a supraveghea la distanță pacienții stabili cu ICC.
- În timpul tuturor procedurilor medicale, se va acorda o atenție deosebită prevenirii transmiterii virusului către personalul medical.

### Tratamentul insuficienței cardiace cronice

SARS-CoV-2 pătrunde în celule prin intermediul receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE2), iar unele date indică faptul că IECA-II și BRA pot majora expresia ACE2 [75], crescând, astfel, ipotetic susceptibilitatea la infecție. Recent, o serie de cazuri clinice a 12 pacienți cu COVID-19

asociat cu sindromul de detresă respiratorie acută, a demonstrat că nivelurile plasmatice de angiotensină II (Ang II) au fost semnificativ ridicate și asociate liniar cu încărcătura virală și leziunea pulmonară [71]. Acest fapt a sugerat că tratamentul cu BRA ar putea avea un efect benefic în reducerea leziunii pulmonare mediate de Ang II. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru rezolvarea controverselor privind rolul IECA/ BRA în evoluția COVID-19.

În prezent, nu există dovezi clinice ale unei asocieri între tratamentul cu IECA/ BRA și susceptibilitatea la infecție sau evoluția clinică. Întreruperea tratamentului permanent poate crește riscul de exacerbare a insuficienței cardiace [76]. Datele disponibile susțin continuarea terapiei medicale recomandate de ghidurile curente indiferent de prezența COVID-19 [77]. Pacienții cu COVID-19 pot deveni hipotensivi din cauza deshidratării și deteriorării hemodinamice, prin urmare, este necesară ajustarea dozelor de medicamente.

Recomandările pentru pacienții cu ICC în perioada pandemiei COVID-19 cuprind 4 aspecte importante: stilul de viață, auto-monitorizarea la domiciliu, terapia medicamentoasă și reabilitarea fizică subliniind faptul că aceștia fac parte din grupul de risc de evoluție severă a COVID-19 și dezvoltarea complicațiilor. Riscul este mult mai mare pentru pacienții vârstnici cu co-morbidități [78].

### Telemedicina și livrarea medicamentelor la domiciliu

Utilizarea cât mai largă a telemedicinii ar trebui încurajată pentru a reduce riscul de transmitere a SARS-CoV-2, atât la pacienții cu insuficiență cardiacă, cât și la personalul medical. Ori de câte ori este posibil, prin intermediul telemedicinii se vor oferi recomandări și se vor supraveghea pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă. Aceeași cale va servi pentru a direcționa pacienții spre instituțiile medicale corespunzătoare în situațiile de urgență. Este recomandabil ca personalul medical să contacteze telefonic pacienții aflați la domiciliu pentru a verifica aderența la tratament, necesitatea vizitelor la spital, dar și pentru a oferi suport psihologic. Dacă este posibilă (și necesară), livrarea la domiciliu a medicamentelor administrate de lungă durată pentru insuficiența cardiacă cronică reprezintă o opțiune viabilă.

**Particularități de îngrijire a pacienților cu dispoziție de asistare a ventriculului stâng și după transplant cardiac** Prezența dispozitivului de asistare a ventriculului stâng mărește susceptibilitatea pacientului la infecție și trebuie utilizate toate măsurile necesare pentru a preveni transmiterea virală. Este recomandată monitorizarea atentă și managementul

terapiei anticoagulante, deoarece atât COVID-19, cât și medicamentele antivirale pot afecta dozarea anticoagulantelor. Dacă este posibil din punct de vedere tehnic, evaluarea funcției ventriculului stâng prin telemonitoring este de preferat. De asemenea, trebuie aplicate recomandările generale pentru toți pacienții cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng indiferent de infecția COVID-19.

Susceptibilitatea la infecție și evoluția clinică a COVID-19 la pacienții cu transplant cardiac este necunoscută. Recent, au fost descrise două cazuri de COVID-19 și transplant cardiac din China (unul cu evoluție ușoară, altul mai severă) [79]. Simptomele prezentate au fost similare cu cele ale pacienților imunocompetenți, incluzând febră, marcheri inflamatori crescuți (de exemplu, proteina C-reactivă), limfocitopenie și opacități bilaterale de tip „sticlă mată” la tomografia computerizată toracică. Tratamentul pacientului cu infecție mai severă a inclus întreruperea temporară a medicamentelor imunosupresoare și inițierea glucocorticoizilor în doză mare, imunoglobuline și antibiotice din grupa fluorquinolonelor, împreună cu alte tratamente. De remarcat, că ambii pacienți și-au revenit și nu au avut rejeț de transplant. Un alt studiu, care a inclus 87 de pacienți cu transplant cardiac din China, a indicat faptul că aderarea mai riguroasă la măsurile de prevenție a determinat o rată mai scăzută a infectării potențiale și a dezvoltării bolii manifeste [80]. Este important că toți pacienții s-au recuperat complet după tratament.

#### **Puncte cheie.**

- Pacienții cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng au o susceptibilitate mai mare la infecție, din acest motiv trebuie aplicate măsuri preventive stricte pentru evitarea contaminării;
- Beneficiarii de transplant cardiac pot avea un risc mai mare de evoluție gravă a COVID-19, prin urmare, trebuie recomandată respectarea riguroasă a măsurilor de prevenție pentru a evita infecția;
- Datele despre prezentarea și prognosticul COVID-19 la pacienții cu transplant cardiac sunt limitate. Cu toate acestea, rezultatele clinice variabile observate la pacienții cu transplant de organe solide în timpul epidemiilor anterioare cu coronavirus (SARS și MERS) [81,82], sugerează să fie recomandată spitalizarea, monitorizarea atentă și tratamentul corespunzător al pacienților cu transplant de inimă și COVID-19.

#### **8. Hemostaza și COVID-19: aspecte diagnostice și terapeutice**

Mai multe observații recente în Franța și Italia susțin că embolia pulmonară severă este foarte frecventă la pacienții spitalizați cu COVID-19, cu o incidență a evenimentelor mai mare de 10% în secțiile de terapie intensivă (date nepublicate, Strasbourg, Lille, Grenoble, Cremona, Italia). Monitorizarea biologică, în special a parametrilor hemostazei, este indispensabilă în tratamentul pacienților, deoarece anumite devieri (în special creșterea concentrației de D - dimeri) sunt asociate cu cele mai severe forme clinice și cu un risc trombotic crescut. Prin urmare, detectarea precoce a acestor anomalii potențial predictive contribuie la prescrierea optimizată a terapiei anticoagulante.

Există mai multe moduri prin care pandemia COVID-19 poate afecta prevenirea și gestionarea bolilor trombotice și tromboembolice.

În primul rând, efectele directe a noului coronavirus sau efectele indirecte ale infecției, cum ar fi consecințele hipoxiei și proceselor inflamatorii severe, starea critică și factorii de risc tradiționali subiacenți, pot predispuce pacienții la evenimente trombotice. Rapoartele preliminare sugerează că anomaliile hemostatice, inclusiv coagularea intravasculară diseminată (CID), apar la pacienții afectați de COVID-19 [83, 84].

În al doilea rând, tratamentele în curs de studiere aplicate în tratarea COVID-19 pot avea interacțiuni medicamentoase cu agenții antiplachetari și anticoagulante.

În al treilea rând, din cauza alocărilor unidirecționate de resurse sanitare și a recomandărilor de distanțare socială, pandemia, poate afecta negativ îngrijirea pacienților fără COVID-19, dar care se prezintă cu evenimente trombotice. De exemplu, percepția (greșită) că agenții antitrombotici conferă un risc crescut pentru contractarea COVID-19, poate duce la întreruperea neadevărată a tratamentului antitrombotic de către unii pacienți.

#### **COVID-19 și parametrii Hemostatici**

Cele mai consistente anomalii hemostatice în COVID-19 includ trombocitopenie ușoară [85] și niveluri crescute de D dimeri [86], care sunt asociate cu o probabilitate mai mare în necesitatea ventilației mecanice, admitere în unitate de terapie intensivă sau deces. Datele referitoare la alte teste sunt mai puțin sigure și adesea contradictorii [87]. Severitatea bolii este asociată variabil cu prelungirea timpului de protrombină (TP), a raportului internațional normalizat (INR) și a timpului de trombină (TT) [88] și prezentându-se o tendință către timpul de tromboplastină parțial activat scurtat (TTPa) [89]. Autorii au raportat o mortalitate

de 11,5% la pacienții cu pneumonie COVID-19 și au remarcat că 71,4% din aceste decese aveau profiluri de coagulare anormale, corespunzătoare sindromului de coagulare intravasculară diseminată (DIC), conform criteriilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) [90]. Totodată, o meta-analiză a 1779 de pacienți cu COVID-19 a constatat că gradul de trombocitopenie a corelat cu severitatea bolii (OR, 5,1; IC 95%, 1,8-1,46), trombocitopenia severă asociindu-se cu rate mai mari de deces [91]. Este interesant faptul că 57,1% dintre cei care nu au supraviețuit în studiul lui Tang și colab., (12 din 21) au prezentat trombocitopenie severă (7 (33,3%) au avut  $50 \sim 100 \times 10^9 / L$  și 5 (23,8%) au avut  $< 50 \times 10^9 / L$  trombocite).

Trombocitopenia este o componentă-cheie în diagnosticul CID sd., datele din acest studiu ridică întrebarea dacă trombocitopenia în COVID-19 este o parte a CID-ului indus de septicemie și / sau o interacțiune directă placheta-virală și, dacă da, care este probabilitatea acestei interacțiuni pentru gazdă sau virus și care sunt mecanismele posibile. Aceste întrebări merită să fie examinate în continuare în studiile de cercetare.

Există multiple dovezi că trombocitele interacționează direct cu agenți patogeni virali prin intermediul receptorilor de recunoaștere a patogenilor (RRP) și acesta este o parte a rolului lor în combaterea infecțiilor. Trombocitele exprimă RRP-uri, cum ar fi receptorii C-typelectină și receptorii similari TLR-3, -7 și -9, despre care se raportează că au un rol în infecțiile trombocitare<sup>(10)</sup>. Această interacțiune duce ulterior la activarea plachetelor și la eliberarea de molecule cu activitate antivirală incluzând kinocidine și alte peptide microbicide. Trombocitele activate sunt capabile de a produce radicali de oxigen și pot interacționa și cu alte celule imune, cum ar fi leucocitele, care pot combate și elimina agenții patogeni virali. Trombocitele activate sunt eliminate de circulație de către sistemul reticuloendotelial [92].

S-a raportat trombocitopenie cu mai multe infecții virale, precum HIV, gripă, Hepatită B și C, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) și Rhinovirus. Virușii pot interacționa direct cu trombocitele, modificând astfel numărul și/sau funcția acestora [93, 94]. Se raportează interacțiuni a receptorilor specifici trombocitari cu virușii. Au fost explicate diverse mecanisme, depinzând de tipul virusului. Acestea includ: declanșarea inflamației sistemice și eliminarea plachetelor activate prin macrofage splenice/hepatice și/sau fagocitoză de neutrofile, cum ar fi în cazul gripei și rinovirusurilor, suprimarea producției de trombocite sau creșterea distrugerii trombocitelor, cum ar fi în cazul herpesului și virusului simian, și an-

ticorpii anti-virali prezentând interacțiune încrucișată cu integrine de suprafață plachetară, cum ar fi cazul în adenovirus (integrinaplachetară GPIIb/IIIa) [93, 95].

Pentru trombocitopenie asociată cu sindromul respirator acut sever coronavirus (SARS-CoV), virusul cel mai apropiat de COVID-19, au fost sugerate mai multe mecanisme posibile, incluzând dezvoltarea autoanticorpi sau complexe imune, care mediază clearance-ul, infectarea directă a celulelor stem / progenitoare hematopoietice și a liniei megakariocitare prin CD13 sau CD66a, ceea ce duce la scăderea producției de trombocite, creșterea nivelului de trombo-modulină care duce la activarea patologică a căii de coagulare și consumul de trombocite, și concentrații plasmatică crescute ale activatorului tisular de plasminogen, reflectând creșterea fibrinolizei [96].

Chen și colab. a descris că pacienții cu SARS au număr de limfocite și trombocite semnificativ mai scăzute și niveluri semnificativ mai mari de molecula-1 de adeziune a celulelor vasculare solubile - (sVCAM-1) și ligandul Fas solubil (sFasL) comparativ cu pacienții sănătoși [97]. Cu toate acestea, nu este clar dacă calea apoptotică este responsabilă pentru reducerea numărului de celule sanguine sau dacă sFasL și sVCAM-1 reflectă afectare vasculară sau tisulară. Până în prezent, nu este clar mecanismul exact al trombocitopeniei induse de COVID-19.

Cu toate acestea, nu se știe nici dacă aceste modificări hemostatice au un efect specific al SARS-CoV-2 sau sunt o consecință a furtunii de citokine care precipită debutul sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS), așa cum s-a observat în alte boli virale [98]. O altă considerație care nu a fost încă investigată este că modificările hemostatice observate în infecția cu COVID-19 sunt legate de disfuncția hepatică [99]. Un studiu recent a raportat 3 cazuri cu COVID-19 sever și infarct cerebral, unul asociat cu ischemie bilaterală a membrelor, asociat cu nivele crescute de anticorpii antifosfolipidici [100].

### **Medicamente în cercetare pentru COVID-19 și considerații în boala trombotică**

Multe medicamente sunt testate în managementul COVID-19, în special pentru pacienții care dezvoltă o boală severă. Unele dintre aceste medicamente au interacțiuni clinic importante cu agenți antiplachetari sau anticoagulante. Mai mult, câțiva dintre acești agenți au fost asociați cu un risc crescut pentru evenimente trombotice sau pentru trombocitopenie în studiile anterioare asupra populațiilor non COVID-19. De exemplu, bevacizumab, un anticorp monoclonal care se leagă de factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și este în curs de utilizare pentru COVID-19, este asociat cu un risc crescut pen-

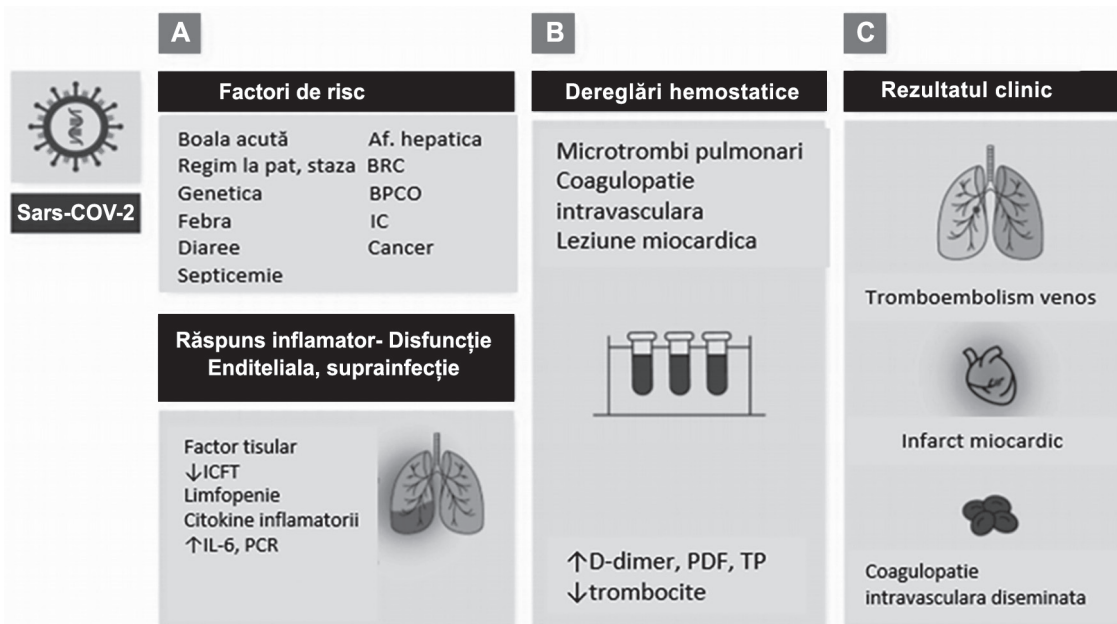


Figura 5. Factorii determinanți ai apariției dereglărilor hemostatice la pacienții cu Sars-Cov-2

tru evenimente cardiovasculare adverse, inclusiv IM, accidente cerebrovasculare și TEV [101]. Alternativ, fingolimod, un agent imunomodulant, care a fost încercat pentru COVID-19, poate reduce leziunile de reperfuție și poate îmbunătăți rezultatele la pacienții care suferă de AVC acut. Hydroxychloroquine, care a primit recent autorizația de utilizare pentru tratamentul COVID-19, poate exercita proprietăți potențial antitrombotice, în special împotriva anticorpilor antifosfolipidici [102].

#### Medicamente în cercetare pentru COVID-19 și agenții antitrombotici

Cercetătorii studiază preparatele pentru tratamentul în COVID-19 care pot avea interacțiuni cu agenții antiplachetari. Lopinavir / ritonavir este un inhibitor de protează și inhibă metabolismul CYP3A4. Deși metabolitul activ a clopidogrelului este format în cea mai mare parte din CYP2C19, inhibarea CYP3A4 poate duce, de asemenea, la reducerea dozei eficiente de clopidogrel. În schimb, inhibarea CYP3A4 poate crește efectele ticagrelorului. Prin urmare, utilizarea concomitentă a acestor agenți împreună cu lopinavir / ritonavir trebuie să fie atenționate. Deși există date clinice limitate, ar putea fi luată în considerare studierea funcției trombocitelor P2Y12 pentru a ghida utilizarea clopidogrelului sau a ticagrelorului în acest cadru. Ca alternativă, în absența contraindicațiilor, se recomandă utilizarea prasugrelului, care nu este predispus la aceste interacțiuni [103, 104, 105].

Remdesivir, un inhibitor-nucleotid-analog al ARN-polimerazei dependente de ARN, se presupune că este un inductor al CYP3A4; cu toate acestea, în prezent, nu sunt recomandate ajustări a dozei pentru

agenții antiplachetari. De remarcat, nu există interacțiuni medicamentoase majore între medicamentele în cercetare în COVID-19 și agenții antiplachetari parenterali, cum ar fi cangrelorul și inhibitori ai glicoproteinei IIb / IIIa.

Lopinavir / ritonavir poate influența alegerea și doza anticoagulantelor. De exemplu, antagoniștii vitaminei K, apixaban și betrixaban pot necesita ajustarea dozei, în timp ce edoxaban și rivaroxaban nu ar trebui să fie coadministrare cu lopinavir / ritonavir. Tocilizumab, un inhibitor al IL-6, crește expresia CYP3A4; cu toate acestea, în prezent nu sunt recomandate ajustarea dozei anticoagulantului la utilizarea concomitentă cu tocilizumab. Nu există interacțiuni medicamentoase majore între preparatele în cercetare pentru COVID-19 și anticoagulantele parenterale.

#### COVID-19 și tromboembolismul venos. Stratificarea riscului și profilaxia în spital

Pacienții spitalizați cu boală medicală acută, inclusiv infecții, precum pneumonia, prezintă un risc crescut de tromboembolism venos (TEV) [106]. Anticoagularea profilactică reduce riscul de TEV la pacienții spitalizați pentru boală acută, utilizarea căroră este stipulată în ghidurile și protocoalele clinice. Actualmente sunt disponibile o multitudine de scoruri pentru evaluarea riscului de TEV (de exemplu, modelele Caprini, IMPROVE și Padua) [107-112]. Alegerea modelului specific de evaluare a riscului poate varia în funcție de sistemul de sănătate. Totuși, pentru pacienții internați cu COVID-19, stratificarea riscului de TEV trebuie efectuată similar celorlalți pacienți cu boală acută. Un studiu recent din China, folosind modelul Padova, a raportat că 40% dintre pacienții

spitalizați cu COVID-19 aveau un risc ridicat de TEV. Studiul nu a furnizat date despre utilizarea profilaxiei TEV sau asupra evenimentelor TEV incidentale [113]. Pacienții spitalizați cu COVID-19 cu insuficiență respiratorie sau comorbidități (de exemplu, cancer activ sau insuficiență cardiacă) [114], pacienții care sunt imobilizați la pat și cei care necesită terapie intensivă trebuie să beneficieze de profilaxie farmacologică a TEV, cu excepția cazurilor cu contraindicații.

Alegerea agentului și doze se bazează pe recomandările disponibile [114]. Ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății recomandă profilactic zilnic heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau heparină nefracționată (HNF) subcutanată de două ori pe zi [115]. Dacă este contraindicată profilaxia farmacologică, profilaxia mecanică a TEV (compresia pneumatică intermitentă) trebuie luată în considerare la pacienții imobilizați. Lipsa unei doze clare utilizată în profilaxia farmacologică a TEV este probabil asociată cu rezultate mai slabe [116]. În acest sens, regimul de dozare de HGMM o dată pe zi poate fi avantajoasă față de HNF pentru a reduce utilizarea echipamentelor individuale de protecție (EIP) și expunerea personalului sanitar.

O atenție suplimentară atragem față de pacientele gravide cu COVID-19. Riscul de TEV este crescut *per se* în timpul sarcinii și în perioada postpartum [117,118]. Deși sunt disponibile date limitate, femeile gravide internate în spital cu infecție COVID-19 sunt susceptibile să aibă un risc crescut de TEV. Este rezonabil să se evalueze riscul de TEV și să se ia în considerare tromboprofilaxia farmacologică, mai ales dacă au alți factori de risc tromboembolic.

### **Diagnosticul tromboembolismului venos la pacienții cu COVID-19**

Așa cum s-a descris mai sus, nivelurile ridicate de D-dimeri este o constatare comună la pacienții cu COVID-19 [119] și nu garantează prezența TEV acut în absența manifestărilor clinice sau a altor informații confirmatoare. Cu toate acestea, suspiciunea pentru TEV ar trebui să fie ridicată în cazul simptomelor tipice pentru trombozei venoase periferice (TVP), hipoxemie disproporționată față de patologii respiratorii cunoscute sau disfuncția acută a ventriculului drept inexplicabilă.

O provocare diagnostică apare în rândul pacienților cu COVID-19, deoarece studiile imagistice utilizate pentru a diagnostica TVP sau embolismului pulmonar (EP) pot să nu fie utilizate, având în vedere riscul de a transmite infecția către alți pacienți sau lucrători din domeniul sănătății și, probabil, datorită instabilității pacientului. Mai mult decât atât, investigațiile imagistice pot fi dificil de efectuat în cazul

pacienților cu SDRA sever care necesită poziționare forțată (prone). Ecografia membrelor inferioare este de asemenea limitată din cauza poziționării pacientului. Determinarea funcției ventriculului drept (VD) în această situație poate fi o constatare crucială, justificând necesitatea unor metode de diagnostic și tratament a EP [120]. Există probabilitate ca TEV să rămână subdiagnosticat la pacienții cu COVID-19 sever. Acest lucru este important, deoarece SDRA la pacienții cu COVID-19 este, în sine, un potențial factor etiologic pentru vasoconstricția pulmonară hipoxică, hipertensiunea pulmonară și insuficiența ventriculară dreaptă. Ischemiile suplimentare din cauza EP pot fi nerecuperabile.

### **Rolul anticoagularii terapeutice empirice, fără un diagnostic de tromboembolism venos**

Având în vedere tulburările hemostatice discutate mai sus și observațiile bolilor virale anterioare [121], unii clinicieni utilizează anticoagulare parenterală cu doză intermediară sau completă (terapeutică) (mai degrabă decât administrare profilactică) pentru îngrijirea de rutină a pacienților cu COVID-19 [122], înaintând ipoteza că poate conferi beneficii pentru prevenirea trombozei microvasculare. Cu toate acestea, datele existente sunt foarte limitate, bazate pe o analiză a subgrupurilor (N = 97) dintr-un studiu retrospectiv unic, cu control limitat [123]. Un studiu unicentric din China a sugerat că nivelurile de D-dimer > 1,500ng/ml au o sensibilitate de 85.0% și specificitate de 88,5% pentru detectarea evenimentelor de TEV. Cu toate acestea, studiul a fost limitat de mărimea mică a eșantionului și de lipsa validării. În acest moment, în timp ce practicienii utilizează o varietate de doze profilactice, intermediare sau terapeutice de anticoagulante, dozele optime la pacienții cu COVID-19 sever rămân necunoscute și necesită investigații ulterioare. Majoritatea experților consideră suficientă anticoagularea profilactică, deși o minoritate consideră că doza intermediară sau cea terapeutică sunt rezonabile.

### **Profilaxie extinsă (post-externare) a tromboembolismului venos**

Profilaxia extinsă cu HGMM [124] sau anticoagulante orale directe (DOAC) aplicate după externare pacientului cu maladie acută, [125] poate reduce riscul de TEV, în schimbul creșterii evenimentelor de sângerare, inclusiv sângerare majoră [126,127]. Deși nu există date specifice pentru COVID-19, este rezonabil să se folosească stratificarea individualizată a riscului trombotic și hemoragic, urmată de profilaxie extinsă (până la 45 de zile) la pacienții cu risc crescut de TEV (de exemplu, mobilitate redusă, co-morbidități precum cancerul activ, și D-dimer ridicat (> de

2 ori față de limita normală), care au risc scăzut de sângerare [125, 128]).

Rolul tromboprofilaxiei pentru pacienții în carantină cu COVID-19 ușor, dar co-morbidități semnificative sau pentru pacienții fără COVID-19 care sunt mai puțin activi din cauza carantinei este incert. Acești pacienți trebuie sfătuiți să rămână activi acasă. În absența unor date de înaltă calitate, profilaxia farmacologică ar trebui rezervată pentru pacienții cu cel mai mare risc, inclusiv pentru cei cu mobilitate limitată și istoric de TEV în antecedente sau malignitate activă.

#### **Tratamentul medicamentos a tromboembolismului venos în COVID-19**

Anticoagularea terapeutică este elementul principal în tratamentul TEV [129]. Selecția unui agent antitrombotic necesită luarea în considerare a comorbidităților, cum ar fi disfuncția renală sau hepatică, trombocitopenie și funcția tractului gastrointestinal, iar agentul se va schimba probabil pe parcursul spitalizării până la momentul externării. La mulți pacienți bolnavi cu TEV, anticoagularea parenterală (de exemplu, HNF) este de preferat, deoarece poate fi anulată temporar și nu are interacțiuni medicamentoase cunoscute cu preparatele anti-COVID-19. Preocupările față de HNF, include timpul necesar pentru a obține TTPa terapeutic și creșterea expunerii lucrătorilor din asistența medicală pentru prelevarea frecventă a sângelui. Prin urmare, HGMM pot fi de preferat la pacienții care nu au nevoie de proceduri multiple. Beneficiile anticoagularii orale cu DOAC includ lipsa necesității de monitorizare, facilitatea planificării externării și gestionarea în ambulatoriu. Riscul potențial, poate fi deteriorarea clinică și lipsa disponibilității în timp util a antidotilor efectivi. Pentru pacienții care sunt pregătiți pentru 18 externare, DOAC sau HGMM ar fi de preferat, pentru a limita contactul pacienților cu servicii medicale necesare pentru monitorizarea INR în cazul AVK.

Utilizarea trombolizei dirijate pe cateter în timpul pandemiei ar trebui să se limiteze la cele mai critice situații. Trebuie evitată utilizarea nediscriminată a filtrelor de vena cava inferioară [130]. Embolismul pulmonar (EP) recurent, în pofida anticoagularii optime, sau TEV semnificativ din punct de vedere clinic, în prezența contraindicațiilor absolute pentru anticoagulare, ar fi unul dintre puținele scenarii în care poate fi luată în considerare plasarea unui filtru vena cava inferior. Chiar și după plasarea filtrului VCI, anticoagularea trebuie reluată cât mai repede posibil, iar acest lucru este adesea făcut cu doze în creștere treptată și cu atenție la sângerări.

În ceea ce privește strategiile de reperfuzie pentru EP acut, recomandările curente ar trebui respectate. Pacienții cu risc intermediar (conform clasificării ESC, EP sub-masive conform clasificărilor anterioare)

[131,132] ar trebui să fie gestionate inițial cu anticoagulare și monitorizare atentă. În cazul deteriorării ulterioare, trebuie luată în considerare fibrinoliza sistemică de salvare, cu opțiuni dirijate de cateter, ca alternativă. Pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică (EP cu risc înalt conform clasificării ESC, PE masivă conform clasificărilor anterioare) este indicată fibrinoliza sistemică, iar cea dirijată pe cateter fiind rezervată scenariilor în care fibrinoliza sistemică nu este potrivită. Inițierea procedurii de oxigenare membranară extracorporală (ECMO) este de preferat în cazurile cunoscute cu COVID-19 pozitiv sau stare incertă, mai degrabă decât strategii de sprijin care necesită utilizarea unui laborator de cateterizare sau a unei săli de operație

Marea majoritate a pacienților cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică, trebuie tratați cu anticoagulante, cu tratament la domiciliu ori de câte ori este posibil. Câteva scenarii care pot necesita tehnici endovasculare acute (fie fibrinoliză locală, fie embolectomie) le includ pe cele cu tumefiere și inflamație sau simptome cu adevărat refractare.

#### **Boală critică cu SARS-CoV-2 și managementul agenților antitrombotici**

Riscul de TEV, care este crescut la pacienții bolnavi critici, este probabil și mai mare la cei cu SARS-CoV-2 asociat. Pe lângă tulburările hemostatice induse de infecție, imobilitatea, starea inflamatorie sistemică, ventilația mecanică și cateterul venoase centrale contribuie la riscul de TEV în UTI [133]. Deficiențele nutriționale și disfuncțiile hepatice pot interfera, de asemenea, în producerea factorilor de coagulare [134]. Modificările farmacocineticii la bolnavii critici pot necesita o ajustare a dozei de anticoagulant [135], din cauza unor factori care țin de absorbția, metabolismul și eliminarea renală (sau hepatică) a acestor medicamente în prezența disfuncției potențiale de organ. Anticoagularea parenterală este recomandată în majoritatea cazurilor în care terapia anticoagulantă este necesară. HNF poate fi utilizată la pacienții cu funcție renală deteriorată. Dacă nu sunt anticipate proceduri urgente, HGMM sunt o alternativă rezonabilă [136].

La pacienții care necesită ECMO, anticoagularea este frecvent necesară pentru a menține patenul circulației, în special la regim cu debit mai mic. Ratele de complicații nu sunt cunoscute la pacienții cu SARS-CoV-2, dar ratele de tromboză și hemoragie pot fi până la 53% și, respectiv, 16% în alte populații cu insuficiență respiratorie. Datele cu rezultate limitate disponibile pentru ECMO la pacienții cu SARS-CoV-2 sugerează rezultate slabe, 5 din 6 pacienți murind într-o serie și 3 din 3 în alta [137]. În prezent, nu există date suficiente pentru a recomanda nivele țintă



de anticoagulare pentru pacienții cu COVID-19 care necesită ECMO [138].

### Sindromul de coagulare intravasculară diseminată și considerații pentru terapia antitrombotică. Diagnostic și management

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) este frecvent întâlnit la pacienți critici [139], inclusiv la cei cu COVID-19 [140]. Nu este sigur dacă COVID-19 are caracteristici unice pentru a determina activarea directă a coagulării. Diagnosticul de CID este cel mai bine stabilit folosind calculatorul scorului ISTH DIC. Monitorizarea periodică de laborator a numărului de trombocite, TP, D-dimerilor și fibrinogenului la pacienții cu COVID-19 este importantă pentru a confirma coagulopatia.

Primul pas în managementul CID-ului este identificarea și tratarea condiției de bază. Superinfecțiile bacteriene trebuie tratate agresiv.

Pe lângă prevenirea VTE, profilaxia cu HGMM poate scădea generarea trombinei și poate modifica cursul CID-ului. Rezultatele preliminare, deși cu un număr mic de evenimente și o ajustare limitată, pot sugera un răspuns favorabil din profilaxia cu HGMM. Agenții antiplachetari cu durată lungă de acțiune trebuie în general evitați la majoritatea pacienților cu CID, cu excepția cazului în care este indispensabil (de exemplu, SCA recent sau implantarea stentului).

Pentru pacienții cu COVID-19 moderat sau sever 23 și o indicație pentru terapia antiplachetară duală (de exemplu, PCI în ultimele 3 luni sau IM recent) și cu CID suspect sau confirmat fără sângerare excesivă

deciziile pentru terapia antiplachetară trebuie individualizate. În general, este rezonabil să se continue terapia dublă antiplachetară dacă numărul de trombocite  $\geq 50,000$ , se reduce la terapia cu un singur antiplachetar dacă numărul de plachete  $< 50,000$  și  $\geq 25,000$  și se întrerupe dacă trombocitele sunt  $< 25,000$ . Cu toate acestea, aceste orientări trebuie individualizate. Recuperarea din DIC depinde de fibrinoliza endogenă care descompune trombii diseminați.

Tabelul 2.

Scorul ISTH DIC

Parametrii	Scor
Trombocite >100 x 10 <sup>9</sup> /L	0
50-100 x 10 <sup>9</sup> /L	1
<50 x 10 <sup>9</sup> /L	2
D-dimer Norma	0
Creștere moderată (1 – 10 ori de la limita normală)	2
Creștere semnificativă (> 10 ori peste normă)	3
Fibrinogen > 1.0 g/L	0
≤ 1.0 g/L	1
Creșterea timpului de protrombină < 3 s	0
3 – 6 s	1
> 6 s	2
Sindrom de coagulare diseminată intravasculară	≥ 5

Notă: ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; DIC – Disseminated intravascular coagulation

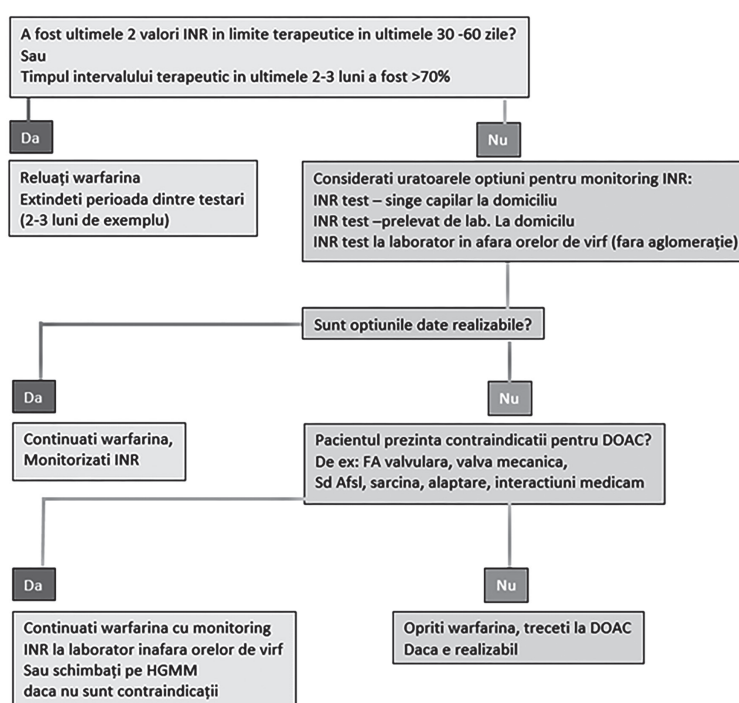


Figura 6. Algoritm de conducere pentru pacientul care administrează anticoagulant oral -antagonist al vitaminei K

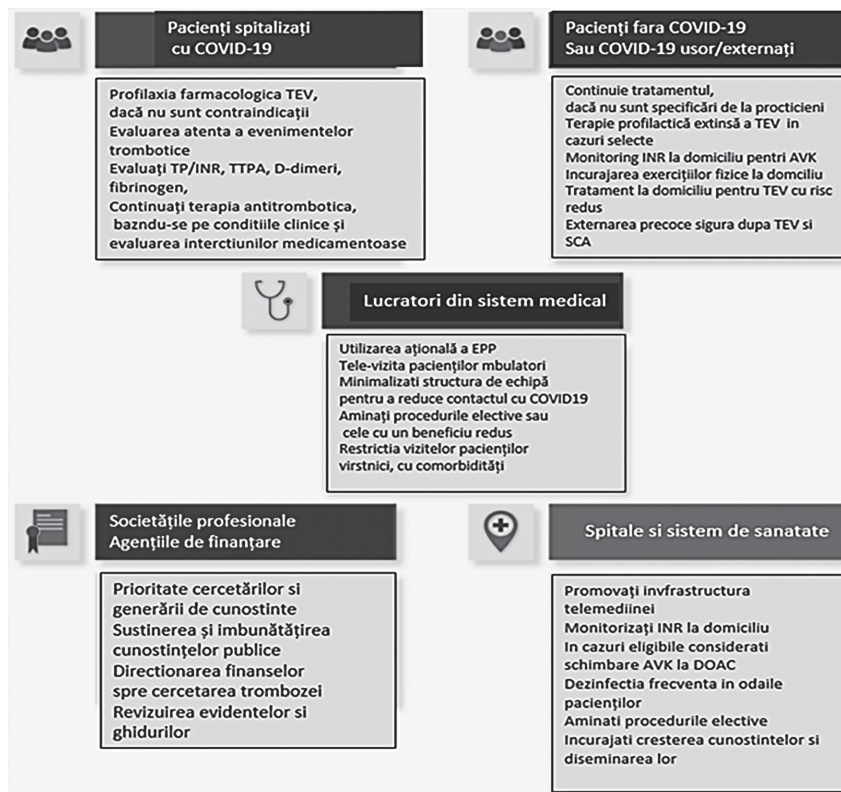


Figura 7. Verigile sănătății publice, rolul în COVID-19

### Managementul sângerării

Sângerarea clinic agravată este neobișnuită în evoluția COVID-19. Cu toate acestea, atunci când apare sângerare în CID sd. asociat cu COVID-19, administrarea produselor din sânge trebuie luată în considerație conform coagulopatiei septice <sup>(60)</sup>. Elementul principal al transfuziei de produse de sânge este următorul:

- concentrat de trombocite pentru a menține numărul de trombocite  $> 50 \times 10^9/L$  la pacienții CID cu sângerare activă sau  $> 20 \times 10^9/L$  la cei cu risc ridicat de sângerare sau care necesită proceduri invazive.

- plasmă proaspătă congelată (PPC) (15-25 mL / kg) la pacienții cu sângerare activă, fie cu raporturi prelungite de TP și / sau TTPa ( $> 1,5$  ori normale) sau cu fibrinogen scăzut ( $< 1,5$  g / L),

- concentrat de fibrinogen sau crioprecipitat la pacienții cu hipofibrinogenemie severă persistentă ( $< 1,5$  g / L)

- concentratul complexului de protrombină (CCP) dacă transfuzia de PPC nu este posibilă.

Conform datelor existente, acidul tranexamic nu trebuie utilizat în mod obișnuit în CID-asociat COVID-19.

### Managementul pacienților cu boală trombotică fără COVID-19

Principalul obiectiv în managementului pacienților cu boală trombotică cunoscută sau cu debut recent,

dar fără COVID-19 este să ofere o protecție antitrombotică suficientă, reducând în același timp contactul fizic între pacienți și lucrătorii din domeniul sănătății și sistemele de sănătate. Gestionarea ambulatorie 24 sau externarea precoce pentru TEV acut trebuie luate în considerație atunci când este posibil [141,142]. Telemedicina ar trebui să fie metoda preferată de urmărire, iar vizitele personale ar trebui rezervate numai pentru scenarii care nu pot fi abordate de telemedicină sau care pot justifica spitalizarea.

În general, farmacoterapia la pacienții cu boală trombotică cunoscută și fără COVID-19, trebuie urmată similar ca în perioada anterioară pandemiei. La ora actuală nu există dovezi că agenții antiplachetari sau anticoagulantele, cresc riscul de a contracta COVID-19 sau de a dezvolta formă mai severă de COVID-19. Educația suficientă trebuie să fie furnizată pacienților pentru auto-monitorizare a simptomelor alarmante, și pentru a evita vizitele inutile în departamentul de urgență.

### INR pentru pacienții ambulatorii tratați cu warfarină în timpul COVID-19 restricții

Pacienții cu anticoagulare orală cu warfarină necesită testare periodică a INR, care poate fi problematică într-un moment în care încercăm să reducem la minimum vizitele la spitale. Această monitorizare este o componentă esențială a anticoagulării sigure care nu poate fi omisă din cauza distanțării sociale.

Următorii pași pot fi făcuți pentru a minimiza aceste vizite :

1) Analizați dacă un anticoagulant oral direct (DOAC) care nu necesită monitorizare poate fi utilizat în loc de warfarină. Rețineți că terapia antiplachetară nu este o alternativă eficientă anticoagularii.

- Următoarele sunt situațiile când warfarina nu ar trebui să fie înlocuită cu un DOAC:

a) Valve cardiace  
b) Sindromul antifosfolipidic (vezi ghidul actualizat recent al BSH)

c) Utilizarea concomitentă a altor medicamente care interacționează cu DOAC

Această listă nu este exhaustivă și pot exista și alte motive pentru care un pacient nu poate fi schimbat.

2) Pacienții, care sunt stabil anticoagulați cu warfarină cu un interval de timp terapeutic >60% pot avea, în general, intervale lungi de testare a INR (de 8 săptămâni sau în unele cazuri mai lungi.)

3) Contactul pacientului și timpul petrecut în clinicile anticoagulante trebuie reduse la minimum. Pacienții trebuie să participe doar la test și să primească telefonic valorile INR și instrucțiunile de dozare dacă acest lucru nu poate fi făcut imediat.

Pacienții care se autoizolează din cauza unei posibile expuneri la COVID-19, care sunt stabil anticoagulați și se adresează pentru test de rutină, pot avea, testul amânat în siguranță până după perioada de izolare.

### **Rolul sănătății publice în îngrijirea bolilor trombotice pe timp de COVID-19**

OMS și agențiile guvernamentale au recunoscut importanța critică a intervențiilor de sănătate publică la nivel social (inclusiv distanțarea socială și autoizolarea) pentru a reduce ratele de transmitere și pentru a atenua sarcinile asupra sistemelor de sănătate [143]. În zonele cele mai afectate, guvernele au adoptat carantină obligatorie la domiciliu pentru tot personalul neesențial [144]. Există câteva aspecte importante care trebuie luate în considerație, deoarece aceste intervenții se referă la boala trombotică.

În primul rând, având în vedere recomandările de a rămâne acasă, cu diminuarea activității zilnice și a stilului de viață sedentar, pacienții pot avea un risc crescut de TEV [145]. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de acest lucru (în special la adulții vârstnici și la pacienții cu risc crescut) și să ofere educație cu privire la importanța activităților la domiciliu pentru atenuarea acestui risc. În al doilea rând, deoarece rutinele zilnice sunt perturbate, modificările dietetice (în special în aportul zilnic de legume verzi, care sunt sursa principală de vitamina K) pot afecta pacienții

care primesc AVK. În timp ce măsurile de carantină devin mai severe, modificările în alimentație și aportul de vitamina K pot afecta valorile INR. Medicii ar trebui să fie conștienți de aceste riscuri, iar pacienții ar trebui să fie sfătuiți să mențină o dietă stabilă. În al treilea rând, pandemia COVID-19 a produs efecte economice dăunătoare [146], Națiunile Unite estimând că COVID-19 ar putea costa economia mondială mai mult de 2 trilioane de dolari în 2020. Aceste pierderi pot afecta negativ tratamentul pacienților boli trombotice (fig. 5).

Astfel, boala trombotică poate fi prezenta ca comorbiditate sau complicație incidentală la pacienții cu COVID-19. Aplicarea corectă a agenților antitrombotici în prevenția și tratamentul evenimentelor trombotice și hemoragice la acești pacienți trebuie luată în considerație. Agențiile de finanțare, societățile profesionale, pacienții, clinicienii și 29 de investitori ar trebui să lucreze în colaborare pentru a aborda eficient aspectele neelucidate.

### **9. Chirurgia cardiacă pentru adulți în COVID-19: concept de ghidare și triaj**

Organizația Mondială a Sănătății în momentul redactării acestui document au raportat cifre îngrijorătoare de 12,875,963 mln cazuri de îmbolnăviri și 568,628 mii cazuri de decese din cauza virusului.

Serviciului Național de Sănătate și Societatea Națională a Sănătății pentru Chirurgie Cardioracică din Canada, Marea Britanie și Irlanda [147, 148] și Colegiul American de Chirurgie [149], menționează că intervențiile chirurgicale de profil sunt recomandate, dar cu punerea în balanța a riscurilor și beneficiilor atât pentru pacient, cât și considerarea siguranței cadrelor medicale. Sunt propuse câteva sfaturi pentru a optimiza tratamentul, cum ar fi scurtarea maximă a duratei aflării în staționar, minimizarea pierderilor de sânge, minimizarea riscului de expunere la SARS-CoV-2 pentru pacienți și personal.

Astfel, este oportună cunoașterea gestionării cazurilor pentru medicii cardiologi și echipe interdisciplinare în contextul specific al prevalenței COVID-19.

#### **Concept de ghidare în triajul pacientului.**

Amânarea sau anularea operațiilor cardiace se bazează pe o serie de principii bine definite:

1. *Protejarea pacientului cardiac:* odată cu revizuirea definiției de caz suspect și definit, spitalele devin tot mai solicitate, iar capacitatea de răspuns a unităților medico-sanitare descrește gradual. Astfel, spitalizarea unui pacient cardiocirurgical poate determina creșterea riscul de expunere către o infecție nosocomială. În consecință, contractarea virusului SARS CoV2 va avea un impact negativ asupra timin-

gului intervenției și riscului de evoluție nefavorabilă în perioada postoperatorie.

2. *Protejarea instituției, în particular, și a societății, la general:* reducerea numărului de intervenții chirurgicale cardiace vor duce la păstrarea resurselor materiale valoroase, care vor asigura disponibilitatea paturilor în unitățile de terapie intensivă, utilizarea ventilatoarelor mecanice, a circuitelor de oxigenare extracorporeală ECMO, a produselor farmaceutice, a echipamentelor individuale de protecție (EIP) și participarea lucrătorilor medicali în actul curativ.

3. *Protejarea echipei medicale:* chirurgia cardiacă necesită o echipă cu abilități deosebite, specialiști dedicați în domeniul perfuziologiei, anesteziologiei, chirurgiei miniinvasive, microchirurgiei, transfuziologiei, care ar putea fi expuși neargumentat infecției COVID-19. Estimarea riscurilor de contaminare permite micșorarea posibilității de infectare.

Experiența mai multor centre dovedește că prevederea completă a tuturor momentelor asociate unei intervenții cardiocirurgicale este imposibilă, fapt ce poate determina decalarea tratamentului chirurgical. În caz de infectare atât a pacienților, cât și a personalului medical se periclitează întreaga activitate medicală din cauza imposibilității asigurării cu cadre de rezervă, o problemă existentă la nivel național.

4. Au fost înregistrate și alte *dificultăți colaterale asociate activității serviciului de cardiocirurgie pe timp de pandemie* :

- lucrul în echipe numeroase care pot fi purtători de virus asimptomatici;
- durata mare a operației și anesteziei, cu efectuarea unor procedee generatoare de aerosol, care măresc riscul de contaminare
- reducerea ratei de donări de sânge;
- prepararea limitată a componentelor sanguine la stațiile de transfuzii.

5. Pacienții cu factori de *risc cardiovasculari* – vârsta înaintată, diabet zaharat, hipertensiune arterială și obezitate, boli cerebrovasculare concomitente, au fost identificați ca fiind o populație deosebit de vulnerabilă, aflați la risc înalt de evoluție clinică nefavorabilă.

În condițiile când testele de detectare a virusului la acești pacienți au limitări importante în ce privește sensibilitatea și specificitatea, probabilitatea de a lua pe masa de operație un pacient infectat rămâne o realitate.

6. În *cazul urgențelor cardiovasculare majore* ce necesită tratament chirurgical (disecție de aortă, tromboembolism pulmonar, sindrom coronarian acut ce nu poate fi rezolvat prin tehnici intervenționale, etc.) la un pacient confirmat cu COVID-19, pericolul declanșării sindromului de debit cardiac scăzut rămâne

ne eminent din cauza injuriei miocardice inerente, instabilității electrice generatoare de aritmii și efecte pro-aritmice ale asocierilor de medicamente, refractarității la tratament antiaritmice și utilizarea preparatelor vasopresoare și cateholaminelor.

7. Deciziile asupra *indicațiilor de tratament chirurgicale* în pandemie trebuie făcute cu circumspecție considerând probabilitatea de evoluție clinică nefavorabilă a bolii cardiovasculare, evaluarea minuțioasă și repetitivă a riscurilor asociate, căutarea soluțiilor terapeutice alternative, inclusiv tratamentele pe bază de cateter ori medicamentos și chiar o recomandarea de transfer într-un centru cu penetrație mai mică de COVID-19, recunoscând că potențialii concurenți regionali în aceste cazuri pot deveni colaboratori.

8. *Programările la operație* sunt încurajate să limiteze diagnosticul preoperativ, modificând protocolul de investigații cu excluderea acelor investigații care pot fi amânate în siguranță. Vizitele on-line și video trebuie să fie încorporate atât pentru noi consultații cât și pentru pregătirile preoperatorii.

Termenul cardiocirurgical „scheletonizare” își recapătă actualitatea în conduita preoperatorie a pacientului. Asta ar însemna „eficientizare”, racordare la condițiile de siguranță a spitalului, a personalului din birou, furnizorilor de practica avansată, în unele cazuri creând condiții pentru membrii echipei să lucreze de acasă.

9. *Volumul activității chirurgicale* este esențial pentru comunitatea chirurgicală cardiovasculară și cardiotoracică, având ca scop menținerea angajamentului față de sănătatea și siguranța acestor pacienți. Ca scop final rămâne corecția radicală a patologiilor cardiace.

10. Luarea deciziilor trebuie efectuată în dependență de *statutul COVID* al pacientului (noncovid ori pozitiv) și prognosticul bolii cardiovasculare.

Abordarea multidisciplinară, inclusiv, a experților în problemă, are o pondere însemnată, dar rolul de lider în luarea deciziilor finale de către exponenții chirurgiei de specialitate rămâne cheia succesului în tratamentul pacienților cu patologii cardiovasculare, indiferent de gravitatea infecției COVID-19 în comunitate.

#### **10. Tratamentul medicamentos al pacienților cu afecțiuni cardiovasculare și COVID-19**

Pacienții cu patologie cardiovasculară, numărul cărora este destul de înalt în populația generală, sunt la risc sporit de decompensarea patologiilor preexistente, evoluție mai gravă și deces în contextul infectării cu COVID-19. Astfel, tratamentul cardiovascular anterior selectat trebuie continuat. La momentul actual date pentru efecte dăunătoare al acestuia la paci-

enții cu COVID-19 nu au fost depistate. Mai mult ca atât, pentru unele remedii au fost confirmate efecte benefice și cardioprotectoare la pacienții infectați.

### **Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron**

- La momentul actual nu sunt date certe care ar confirma că inhibitorii enzimei de conversie (EC) și blocantele receptorilor AT<sub>1</sub> (sartanele) provoacă o predispoziție la infectarea cu COVID-19. La fel nu sunt date care ar evidenția particularități importante ale acestor remedii privind efectul lor asupra evoluției clinice la pacienții cu patologie cardiovasculară afectată de COVID19 [150].
- Suspendarea bruscă a tratamentului cu inhibitorii EC și sartanelor, în special la pacienții cu risc înalt, poate provoca o destabilizare clinică a pacienților cu consecințe uneori fatale (infarct, ictus) [151]. Tratamentul deja instalat cu aceste preparate (din motivul hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace, infarctului miocardic în anamneză), trebuie continuat.
- La pacienții care nu sunt în tratament cronic cu inhibitorii EC sau sartane, reieșind din contextul clinic, se va opta pentru alte grupe de preparate. Deoarece date convingătoare în favoarea sau defavoarea continuării sau suspendării tratamentului cu inhibitorii EC sau sartane la pacienții cu COVID-19 nu sunt, decizia se va primi în funcție de tabloul clinic și statutul hemodinamic al acestuia.
- În cazul apariției hipotensiunii arteriale, insuficienței renale acute, tratamentul cu inhibitorii EC va fi stopat pentru a reintroduce la eradicarea virusului conform indicațiilor clinice curente.

### **Betablocante**

- Studii recente au demonstrat că beta-adrenoblocantele reduc mortalitatea la pacienții cu șoc septic [152].
- Au fost depistate efecte benefice ale beta-adrenoblocantelor la pacienții cu detresă și insuficiență respiratorie [153,154].
- Blocantele beta-adrenergice prin acțiunea sa inhibitoare asupra sistemului simpatic reglează negativ eliberarea de renină de către celulele juxta glomerulare din rinichi. Reducând nivelul reninei plasmatică beta blocantele pot reduce activitatea sistemului RAA și a inhibitorului EC (care funcționează ca receptor), ceea ce poate reduce intrarea virusului SARS-CoV-2 în celula gazdă [155].

### **Statinele**

- Statinele modulează răspunsul imun la diferite niveluri, inclusiv aderența și migrarea celulelor imunocompetente, prezentarea antigenului și producția de citokine, astfel având un efect de atenuare a furtunii citokinice.
- Sunt bine cunoscute efectele antitrombotice și antiinflamatorii ale statinelor, în special în tromboza venoasă profundă [156]. Capacitatea statinelor de a reduce expresia PAI-1 (activatorului plasminogenului de tip 1) și a factorului tisular ar putea fi elementul-cheie, care împiedică nu numai complicațiile trombotice, ci și, apariția ARDS [157].
- Statinele atenuază efectele lipidice dărmtoare ale preparatelor antiretrovirale și imunosupresive pe care se bazează tratamentul COVID-19, prezentând astfel acțiune cardioprotectoare.
- Tratamentul cu statine trebuie indicat și continuat la pacienții eligibili.
- Majoritatea statinelor se metabolizează în ficat prin sistemul CYP3A4, la fel ca și preparatele antiretrovirale pentru tratamentul COVID-19, fapt ce ar putea crește riscul de toxicitate musculară și hepatică (vezi secțiunea de interacțiuni medicamentoase). Astfel, se va începe cu o doză mai mică de statină cu monitorizarea strictă a creatinfosfokinazei și transaminazelor hepatice.

### **Acidul acetilsalicilic și preparatele antiinflamatoare nesteroidiene**

- Acidul acetilsalicilic poate fi administrat cronic în doze mici pentru prevenție.
- Un caz suspect sau confirmat de COVID-19 nu este argument pentru suspendarea tratamentului cu aspirină.
- Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot fi administrate în caz de necesitate în dozele minimale eficiente și pe o perioadă cât se poate de scurtă.
- Date concludente referitor la folosirea AINS la COVID-19 suspecti/pozitivi nu sunt. Totodată, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau HTA și febră sau sindrom algic, este mai rezonabilă utilizarea acetaminofenului, față de alte AINS pentru a evita decompensarea patologiei cardiovasculare.

Interacțiunile preparatelor pentru tratamentul COVID-19 și preparatele cardiovasculare. La momentul actual nu există un tratament specific pentru COVID-19. Scheme noi de tratament sunt în continuă testare, protocoalele clinice sunt permanent ac-

tualizate. Multe preparate cardiovasculare interacționează cu cele folosite în tratamentul COVID-19. La toți pacienții supuși tratamentului antiviral, este foarte importantă corectarea factorilor care predispun la prelungirea QTc: dezechilibrele electrolitice, medicamente utilitatea cărora este incertă și bradicardia [158;159].

- La necesitatea tratamentului cu combinația Lopinavir/ritonavir se va iniția cu doza minimală posibilă de rosuvastatină (doza maximă de 10 mg) sau atorvastatină (doza maximă 20 mg) cu titrarea ulterioară. Se va evita administrarea lovastatinei sau simvastatinei.

### **Preparatele antiaritmice și tratamentul COVID-19**

- Lopinavir + ritonavir – trebuie folosit cu prudență și de monitorizat concentrația digoxinului cu micșorarea ulterioară a dozei.

- Chloroquina și hidroxychloroquina – ar putea fi necesară scăderea dozei sau suspendarea betablocațelor, digoxinului, verapamilului, amiodaronei, se va monitoriza intervalul QT.

### **Blocanțele canalelor de calciu și tratamentul COVID-19**

Lopinavir + ritonavir – ar putea interacționa cu amlodipină, diltiazem, verapamil, majorând concentrația acestora în sânge. Se monitorizează intervalele PQ și QT cu posibila reducere a dozelor.

### **Preparatele antiagregante și tratamentul COVID-19**

- Lopinavir + ritonavir prin inhibarea fermeților grupului CYP3A4 citohromului P450 ar putea influența activitate inhibitorilor P2Y12. Concentrația metaboliților activi a clopidogrelului și prasugrelului ar putea scădea, dar a ticagrelorului dimpotrivă – crește.

Atent se va monitoriza activitatea funcțională a trombocitelor.

Anticoagulantele și tratamentul COVID-19

#### **Lopinavir + ritonavir**

- Tratamentul concomitent al inhibitorilor proteazei cu anticoagulante se va face prudent, monitorizând funcția renală și hepatică pentru a minimaliza riscurile hemoragice și cele tromboembolice.

- La pacienții eligibili pentru NOAC (adică cei fără valve protetice mecanice cardiace, stenoza mitrală moderată până la severă sau sindrom antifosfolipidic), NOAC-urile sunt preferate față de inhibitorii vitaminei K, datorită siguranței lor mai bune, dozării fixe, precum și absenței necesității monitorizării de laborator a efectului anticoagulant (excluderea contactului direct);

Se va evita administrarea concomitentă a rivaroxabanului și a preparatelor antiretrovirale.

- Dacă pacientul administrează warfarină concomitent cu inhibitorii proteazei, se va controla frecvent INR pentru ajustarea dozei, în special, după orice modificare a posologiei acesteia.

#### **Ribavirina**

- Tratamentul concomitent cu anticoagulante și ribavirină se va efectua cu prudență, ținând cont de riscul hemoragic

- Administrarea Warfarinei necesită control frecvent al INR cu corectarea dozei, în special la 4 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu ribavirină

#### **Chloroquina și Hydroxychloroquina**

Date clinice referitor la interacțiunile chloroquinei și hidroxychloroquinei cu anticoagulante lipsesc.

Efectele adverse asupra sistemului cardiovascular a preparatelor pentru tratamentul COVID-19

- Azitromicina, chloroquina și hidroxychloroquina, Lopinavir + ritonavir – au un risc potențial de cardiotoxicitate și aritmii severe (prelungirea QTc și tahicardie ventriculară tip torsade de vîrfuri).

- Atent se vor monitoriza semnele clinice, QTc (ECG până la tratament și apoi odată la 5 zile) la pacienții la risc mai mare de apariție a QTc prelungit (LQTS congenital, prelungirea QT în urma preparatelor cu potențial de a lungi QT în anamnezic, sexul feminin, vârsta peste 65 de ani, alterațiuni renale sau hepatice, precum și hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnemia sau administrarea concomitentă a preparatelor care modifică QT sau conduc la bradicardie.

### **11. Recomandări privind reabilitarea cardiacă în timpul pandemiei COVID-19**

Având în vedere evoluția pandemiei COVID-19 și adoptarea unor măsuri extraordinare în scopul de a preveni răspândirea acestei boli și pentru a organiza servicii medicale specializate de management al acestei infecții, desfășurarea reabilitării cardiovasculare este limitată în mai multe țări europene. În viitorul apropiat, cu siguranță, acest dezastru va stimula inovația în domeniul reabilitării cardiovasculare, în special cu dezvoltarea unor programe alternative personalizate, ghidate de la distanță și îndeplinite la domiciliu.

În prezent, având în vedere evoluția incertă a pandemiei COVID-19, există o necesitate urgentă de a atenua impactul crizei COVID-19 în ceea ce privește limitarea activității unor programe structurate de reabilitare cardiovasculară la pacienții cardiaci, în principal din cauza suspendării serviciilor de reabilitare cardiovasculară și redistribuirea personalului care activează în acest domeniu.

Totodată, se impune promovarea reluării activității programelor de rehabilitare după criză, în special pentru pacienții cu afecțiuni cardiace acute.

Din aceste motive, Secțiunea de prevenire secundară și rehabilitare a Asociației Europene de Cardiologie Preventivă (EAPC) a elaborat următoarele recomandări pentru serviciile de rehabilitare cardiovasculară.

### Recomandări generale:

1. Evaluați regulat situația în privința pandemiei COVID-19.

2. Fiți pregătiți să abordați pacienții cu COVID-19.

3. Luați în considerare sistematic consecințele pandemiei COVID-19 asupra pacienților cardiaci.

Tabelul 3.

### Reabilitarea - acțiuni în funcție de scenariile bazate pe pacient

Acțiuni	SBP 1	SBP 2	SBP 3
Pacientul nu se va spitaliza pentru rehabilitare cardiovasculară dacă prezintă febra, simptome, alte semne COVID-19 (anosmie)	x	x	x
Pacienții transferați direct din secțiile de cardiologie urgentă trebuie să aibă 2 teste faringiene negative (cu interval de 72 ore) sau (în funcție de situația secției de cardiologie urgentă) cel puțin un test faringian negativ plus absența simptomelor, testelor de laborator și examenului radiologic sugestive pentru COVID-19	x	x	x
<b>Direcționarea spre secția de rehabilitare cardiovasculară după tratarea COVID-19</b>			
Pacienții care au fost în contact cu un caz confirmat de COVID-19 trebuie să fie izolați	x	x	x
Pacienții sunt obligați să poarte mască pe tot parcursul spitalizării, inclusiv și pacienții ambulatori	x	x	
Recomandări pentru antrenamentul fizic sub supraveghere:	x	x	
a) toți pacienții și fizioterapeuții trebuie să poarte mască chirurgicală;			
b) în timpul folosirii utilajelor (cicloergometre, benzi rulante) păstrarea unei distanțe minime de 2 metri între acestea;			
c) organizarea de sesiuni 1:1 sau reducerea la maxim a numărului de pacienți per sesiune;			
d) dezinfectarea materialului înainte și după fiecare activitate;			
e) evitarea exercițiilor care induc expectorația de spută			
În cazul prescurtării programelor de rehabilitare cardiovasculară, se vor concentra eforturile pe componentele de bază (de exemplu, instruirea în privința modificării stilului de viață, suport psihosocial, sfaturi medicale, educație) într-o abordare individualizată bazată pe simptome psihologice, risc cardiac rezidual și evaluarea stilului de viață	x	x	x
Evaluarea pacientului și stratificarea riscului prin intermediul testului de efort în lipsa contraindicațiilor	x	x	
Înlocuirea sesiunilor „față în față”, atunci când aceasta este posibil, cu evaluarea și monitorizarea la distanță, ghidând în funcție de echipamente și posibilitățile locale (telefon, mesagerie text, e-mail, consultări video, platforme și aplicații web)		x	x
Abordare deosebită a majorității imunocompromișilor, cum ar fi pacienții cu transplant cardiac (adică: externarea precoce, amânarea manevrelor endomiocardice sau invazive planificate, autoizolare mai strictă etc.)	x	x	x
Stoparea activităților comunitare care interferează cu regulile de distanțare socială, de carantină și de izolare		x	x
În cazul pacienților cărora li s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 fără manifestare simptomatică sau ușor simptomatic în timpul programului de rehabilitare cardiovasculară, se va oferi o strategie structurată de rehabilitare continuă atunci când este posibil (fără exerciții fizice în prezența simptomelor, deoarece există riscul agravării bruște a bolii)	x	x	x
În caz de evoluție moderată sau severă a COVID-19, se va întrerupe programul de rehabilitare cardiovasculară și se va relua programul de rehabilitare după tratarea COVID-19	x	x	x
Informarea pacienților despre importanța continuării programelor de rehabilitare cardiovasculară întrerupte sau amânate, atât pentru pacienții COVID-19, cât și pentru cei fără COVID-19	x	x	x

4. Oferiți servicii de reabilitare cardiovasculară în volum maxim posibil în circumstanțele date.

5. Educați pacienții să nu amâne tratamentul necesar, ci să solicite asistență medicală adecvată atunci când apar simptome.

6. Detectați și combateți.

7. Dezvoltați și organizați programe de telereabilitare, care să includă toate componentele de bază ale reabilitării cardiovasculare multilaterale.

8. Oferiți suport psihosocial pacienților, atât prin intermediul profesioniștilor, cât și a comunităților sociale de pacienți.

9. Pregătiți reluarea activităților în cadrul secției specializate [160].

### Recomandări în funcție de diferite scenarii bazate pe centru și pacient:

#### Scenariul bazat pe centru (SBC):

- SBC 1. Centru cu activitate completă
- SBC 2. Centru cu activitate parțială (reducerea cadrelor sau/și a serviciilor)
- SBC 3. Centru închis cu păstrarea personalului
- SBC 4. Centru închis cu redistribuirea personalului [160].

#### Scenariul bazat pe pacient (SBP):

- SBP 1. Pacienți în decursul fazei 2 de reabilitare cardiovasculară în staționar
- SBP 2. Pacienți în decursul fazei 2 de reabilitare cardiovasculară ambulatorie
- SBP 3. Pacienți în decursul fazei 3 de reabilitare cardiovasculară
- SBP 4. Pacienți care nu au fost direcționați

spre servicii de reabilitare cardiovasculară din cauza situației epidemiologice COVID-19 [160].

### Recomandări pentru SBC 1 și 2:

- Oferirea suportului secțiilor de cardiologie urgentă pentru identificarea pacienților prioritari pentru redirecționarea spre serviciile de reabilitare cardiovasculară, având în vedere oferta redusă de programe de reabilitare cardiovasculară în sistemul de sănătate.
- Oferirea suportului secțiilor de cardiologie urgentă în furnizarea de informații / recomandări importante și succinte cu privire la prevenția secundară (inclusiv activitatea fizică) înainte de externarea din spital.
- Majorarea circuitului pacienților pe cât este posibil, pentru a crește numărul absolut de programe de reabilitare cardiovasculară îndeplinite.
- Asigurarea căilor de management structurat pentru pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 în timpul programei de reabilitare cardiovasculară în funcție de caracteristicile clinice (asimptomatic, simptome ușoare, simptome moderat-severe cu sau fără necesitatea ventilației mecanice non-invasive și invazive). În cazul imposibilității unității de reabilitare cardiovasculară de a gestiona pacienții COVID-19, se recomandă asigurarea direcționării imediate spre autoizolarea la domiciliu sau spre secțiile specializate COVID-19, reducând astfel supraîncărcarea sistemului de asistență medicală urgentă.

*Tabelul 4.*

### Top 10 recomandări pentru asistența medicală la distanță pentru pacienții cardiovasculari [161]:

Nr.	Recomandări
1	Folosirea sistemelor și platformelor existente (portaluri pentru pacienți) pentru a încuraja pacienții să inițieze asistență medicală la distanță atunci când astfel de servicii sunt disponibile.
2	Crearea unui sistem care să permită uneori consultări urgente. Pacienții sunt speriați și trebuie să poată pune întrebări despre sănătatea lor.
3	Oferirea de programări de rutină pacienților cu boli cardiovasculare prin telefon sau prin servicii online.
4	Conlucrarea cu colegii pentru a se asigura că pacienților nu li se cere să acceseze servicii indisponibile.
5	Informarea pacienților despre existența unei linii suplimentare de comunicare pentru a minimiza utilizarea excesivă a serviciilor de urgență pentru probleme non-critice.
6	Informarea pacienților cu boală cardiovasculară (BCV) despre faptul că schimbarea bruscă a simptomelor cardiace, inclusiv dispnee, dureri toracice și edeme, la fel necesită tratament urgent.
7	Se va considera utilizarea tehnologiei conectate. De exemplu, trackerele digitale, aparatele de monitorizare a tensiunii arteriale, cântarele pentru evaluarea masei corporale.
8	Asigurarea confidențialității.
9	Resursele pot fi livrate sincron (adică în timp real) sau asincron. Fiecare persoană cu BCV are nevoie de suport.
10	Verificarea datelor proprii și raportarea acestora, astfel încât să poată fi îmbunătățite cele mai bune practici în acordarea asistenței medicale la distanță și distribuirea informației colegilor din întreaga lume.



- Furnizarea următoarelor acțiuni în funcție de diferite SBP [160]:

### Recomandări pentru SBC 3:

• Promovarea educației personalului implicat în reabilitarea cardiovasculară despre impactul COVID-19 asupra pacienților cardiovasculari.

• A se lua în considerare monitorizarea regulată de către profesioniștii din domeniul sănătății a pacienților, ale căror programe de reabilitare cardiovasculară au fost întrerupte.

• A se lua în considerare inițierea unui program integrat monitorizat la distanță, ghidat de diferiți specialiști din domeniul sănătății, adaptat diferitelor faze de reabilitare cardiovasculară, orientat spre fiecare pacient individual și cu ajustarea măsurilor de siguranță (folosind telefon, mesagerie text, e-mail, consultări video, platforme web și aplicații, reabilitare cardiovasculară televideo ghidată) [160].

### Recomandări pentru SBC 4:

• Menținerea conexiunilor și relațiilor dintre personalul medical dispersat.

• Strategie activă pentru păstrarea personalului implicat în reabilitarea cardiovasculară și evitarea închiderii permanente a unității de reabilitare cardiovasculară [160].

### Importanța continuării reabilitării fizice în perioada de izolare la domiciliu [162]:

- Ameliorează circulația la nivelul tuturor organelor și țesuturilor.
- Ameliorează activitatea cardiacă și pulmonară, diminuând, astfel, riscul îmbolnăvirii cu pneumonie.
- Majorează toleranța la efort, starea de sănătate subiectivă și dispoziția.
- Fortifică mușchii și oasele, diminuând riscul de fracturi.
- Permite normalizarea masei corporale.

**Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică noncongestivă sunt recomandate trei tipuri de exerciții:** 1) dinamice (mers, antrenamente pe bicicletă) – majorează rezistența generală a organismului; 2) izometrice (gimnastica, haltere ușoare) – cresc puterea anumitor grupuri de mușchi; 3) respiratorii – ameliorează funcția mușchilor cutiei toracice și circulația sanguină pulmonară.

### Reguli pentru efectuarea efortului fizic:

- Efectuarea exercițiilor respiratorii și mersul (inclusiv cu accelerări) se poate practica zilnic.
- Antrenamentele dinamice și cele izometrice trebuie să fie regulate (nu mai rar de 2-3 ori pe săptămână).

- Între zilele în care se efectuează exerciții izometrice, se vor face întreruperi de 1 zi, pentru restabilirea mușchilor. În asemenea zile se recomandă efectuarea exercițiilor respiratorii și a plimbărilor.
- Activitatea fizică trebuie să devină parte din rutina zilnică a pacientului.
- Nu se recomandă extenuarea.
- În caz de apariție a oricăror senzații nedorite în timpul efortului (dureri în regiunea toracei, dispnee, vertij) se recomandă întreruperea antrenamentului. După reluarea acestuia intensitatea va fi redusă [162].

### Pentru securitatea reabilitării fizice la domiciliu a pacienților cu ICC se impune [162]:

1. Măsurarea masei corporale în fiecare dimineață, monitorizarea tensiunii arteriale și frecvenței pulsului înainte și după fiecare antrenament.
2. Administrarea regulată a medicației permanente.
3. Reabilitarea fizică nu înlocuiește tratamentul medicamentos, dar este suplimentară acestuia.
4. Pacientul se va abține de la efectuarea antrenamentului fizic dacă:
  - Frecvența pulsului depășește 90 b/min în ritm sinusal și 100 b/min în fibrilație/flutter atrial sau este mai mică de 50 b/min.
  - Tensiunea arterială este egală sau mai mare de 160/100mmHg.
  - Masa corporală s-a majorat cu 2 kg în ultimele 1-3 zile.
  - Temperatura corporală este mai mare de 37°C.
5. În cazul agravării stării generale a pacientului se va solicita vizita la domiciliu a medicului de familie [162].

### Bibliografie

1. „COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)”. ArcGIS. Johns Hopkins University. Retrieved 6 June 20.
2. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/m20-0504> (2020).
3. Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh, Laurent Réna et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *IMMunology* vol. 20 | June 2020 | 363- 372.
4. Zhang, B. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191> (2020).

5. Mohammad Madjid, MD, MS; Payam Safavi-Naeini, MD; Scott D. Solomon, MD; Orly Vardeny, Pharm D. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System A Review *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
6. Dr. Carmina Georgescu. COVID19. Impactul fibrilației atriale în infecția cu SARS-CoV-2. Ce conduită trebuie să adopte pacienții? <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-fibrilatie-atriala-tahicardie-ventriculara-boli-cardiovasculare/>
7. Dr. Carmina Georgescu. COVID-19 și bolile cardiovasculare: risc crescut pentru pacienții cardiaci, dar SARS-CoV-2 poate da leziuni miocardice și la persoanele fără istoric de boli cardio-vasculare. <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-impact-cardiovascular-leziuni-miocard/>.
8. Zunyou Wu, Jennifer M, McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
9. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
10. Qiurong Ruan, Kun Yang, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 3 : 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
11. Hongde Hu, Fenglian Ma, Xin Wei, Yuan Fang. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*, ehaa190, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>. Published: 16 March 2020.
12. Dr. Carmina Georgescu. #COVID-19. ANALIZA primelor 100.000 de cazuri și 10.000 de decese din Italia. Profilul mortalității: vârsta medie – 78 de ani, 98% aveau și alte boli. <https://raportuldegarda.ro/articol/covid-19-analiza-5-posibile-explicatii-pentru-numarul-mare-de-decese-din-italia-profilul-mortalitatii-nicio-victima-sub-30-de-ani-varsta-medie-80-de-ani-99-aveau-si-alte-boli/>.
13. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
14. European Heart Rhythm Association consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, *EP Europace.* <https://academic.oup.com/europace/article/21/1/7/5037234>
15. Long-term Outcomes Following Development of New-Onset Atrial Fibrillation During Sepsis, *Chest Journal.* [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52386-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52386-6/fulltext)
16. Giuseppe Boriani, Laurent Fauchier et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart-Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, Volume 21, Issue 1, January 2019, Pages 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>. Published: 13 June 2018.
17. Damien Nguyen, Thomas Nguyen, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy with COVID 19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jeaa152, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa152>. Published: 12 May 2020.
18. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
19. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
20. Zu-Li Zhang, Yu-Lei Hou, De-Tao Li & Feng-Zeng Li. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.*
21. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel-coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80:394–400.
22. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* (2020) 63:364–74. 10.1007/s11427-020-1643-8.
23. Ying Zhou, Zhen Yang, Yanan Guo et al. A New Predictor of Disease Severity in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042119>.
24. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* (2020) 295:18. 10.1148/radiol.2020200236 [PMC free article] [Pub Med] [Cross Ref] [Google Scholar] Received 13 Apr 2020, Accepted 10 May 2020, Published on-line: 23 May 2020. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
25. Xie X, Zhong Z, Zhao W et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* (2020) 200343. 10.1148/radiol.2020200343.
26. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 19 March 2020. World Health Organization.
27. DR. Maria Corbu. UPDATE. Elecsys, testul serologic de înaltă precizie, autorizat în regim de urgență de FDA și disponibil în Europa sub marcaj CE. Diagnosticul COVID-19: Cine, când și prin ce metodă trebuie testat? <https://raportuldegarda.ro/articol/diagnostic-covid19-testare-sars-cov-2-pcr-cobas>.
28. Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.

29. Jessica Watson, Penny F Whiting, John E Brush. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808> (Published 12 May 2020) Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1808.
30. <https://calculator.testingwisely.com/playground>.
31. Ashleu Hagen. COVID-19 Serology Testing Explained. Published on May 19, 2020. American Society for Microbiology.
32. Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 120006631.
33. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. (In Press, *JACC* 2020).
34. Zeng J., Huang J., Pan L. (2020) How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*, In press.
35. Wang D., Hu B., Hu C., et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, In press.
36. Mahmud E, Daueran HL, Welt FG et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>.
37. Salvatore De Rosa, Carmen Spaccarotella, Cristina Basso, Maria Pia Calabrò, Antonio Curcio, Pasquale Perrone Filardi, Massimo Mancone, Giuseppe Mercurio, Saverio Muscoli, Savina Nodari, Roberto Pedrinelli, Gianfranco Sinagra, Ciro Indolfi, Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group, Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era, *European Heart Journal*, ehaa 409, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>.
38. Indolfi C, Spaccarotella C. The outbreak of COVID-19 in Italy: fighting the pandemic. *JACC CaseRep* 2020;doi 10.1016/j.jaccas.2020.03.012.
39. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM et al. Reduction in ST segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.
40. Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S et al. Ennombro de todos los participantes del Registro de Código Infarto de la ACI-SEC. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología e intervencionista en España. *REC Interv Cardiol* 2020; doi: [10.24875/RECIC.M20000120](https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000120).
41. Tam CF, Cheung KS, Lam S et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006631.
42. Plugaru A, Ivanov M, Litvinenco N, Ivanov V, Popovici M. Provocările în managementul pacienților cu nstemi. *Buletinul Academiei de Științe Medicale, Chișinău*, 2020.
43. Mehra, Mandeep&Desai, Sapan &Ruschitzka, Frank &Patel, Amit. (2020). Hydroxy chloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
44. Trabattoni D, Montorsi P, Merlino L. Late STEMI and NSTEMI Patients' Emergency Calling in COVID-19 Outbreak [published on-line ahead of print, 2020 May 8]. *Can J Cardiol*. 2020;S0828-282X(20)30444-X. doi:10.1016/j.cjca.2020.05.003.
45. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Cardiovasc Res*. 2020;cvaa106. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
46. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.
47. US Food and Drug Administration (FDA). Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Public health emergency guidance for industry and Food and Drug Administration staff. <https://www.fda.gov/media/136290/download>. Published March 2020.
48. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
49. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18(11):1609-1678. <https://doi.org/10.1093/europace/euw295>.
50. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J* 2020;41(5):655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
51. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *EurHeart J* 2015;36(41):2793- 2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
52. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L et al., Group ESCSD. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Lat-

in American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*, 2019;21(1):7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>.

53. Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015;30(5):994-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.003>

54. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):205-211. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0618OC>.

55. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.

56. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.

57. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am J Cardiol* 2019;124(1):44-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>.

58. Alexander LK, Keene BW, Yount BL, et al. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J Electrocardiol* 1999;32(1):21-32. [https://doi.org/10.1016/s0022-0736\(99\)90018-3](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(99)90018-3).

59. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

60. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.

61. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1111/all.14238.

62. Lei Fang, George Karakiulakis, Michael Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet, Respiratory Medicine*. Published Online March 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).

63. Mandeep R. Mehra, Sapan S. Desai, Srey Ramkuy et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*, This article was published on May 1, 2020, and updated on May 8, 2020, at *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

64. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European

Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36:1953-2041.

65. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

66. Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>

67. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(5): 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.

68. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

69. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

70. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

71. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.

72. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>.

73. Yang W, Cao Q, Qin L et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>.

74. Celutkiene J, Lainscak M, Anderson L et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach positions statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(2):181-195.

75. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin converting enzyme 2 in hypertensive patients maybe increased by losartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28(1):15-21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu086>.

76. Halliday BP, Wassall R, Lota AS et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393(10166):61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).

77. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient

management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society.

78. Трукшина М.А., Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. Рекомендации для пациентов с хронической сердечной недостаточностью при пандемии COVID-19. [https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom\\_HSN\\_1.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom_HSN_1.pdf).

79. Li F, Cai J, Dong N. Firstcases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):496-497. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.006>

80. Ren ZL, Hu R, Wang ZW et al.. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):412-417. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>.

81. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS Co V infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015;15(4):1101-4. <https://doi.org/10.1111/ajt.13085>.

82. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003;3(8):977-81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00197>.

83. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.

84. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID19 infection. *Am J Hematol* 2020.

85. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost In press*.

86. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020.

87. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.

88. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020.

89. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin-time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:459-63.

90. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.

91. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. March 2020. [doi:10.1016/j.cca.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022).

92. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections. *Front Med*. 2018;5(APR). [doi:10.3389/fmed.2018.00121](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00121).

93. Assinger A. Platelets and infection - An emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5(DEC). [doi:10.3389/fimmu.2014.00649](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00649)

94. Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: Defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018;16(1):16. [doi:10.1186/s12959-018-0170-8](https://doi.org/10.1186/s12959-018-0170-8).

95. Gupalo E, Kuk C, Qadura M, Buriachkovskaia L, Othman M. Platelet-adenovirus vs. inert Accepted A particles interaction: Effect on aggregation and the role of platelet membrane receptors. *Platelets*. 2013;24(5):383-391. [doi:10.3109/09537104.2012.703792](https://doi.org/10.3109/09537104.2012.703792).

96. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680-1696. [doi:10.1002/jmv.23354](https://doi.org/10.1002/jmv.23354)

97. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, et al. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect*. 2006;8(1):122-127. [doi:10.1016/j.micinf.2005.06.007](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.06.007).

98. Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014;9:e90978.

99. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.

100. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

101. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

102. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72.

103. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.

104. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228.

105. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-1354.

106. 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 Heart J* 2020;41:543-603.

107. Albertsen IE, Nielsen PB. Searching for high-risk venous thromboembolism patients using risk scores: adding to the heap or closing a gap? *Thromb Haemost* 2018;118:1686-1687.

108. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.

109. Arcelus JJ, Candocia S, Traverso CI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17 Suppl 3:313-8.
110. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:538-43.
111. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
112. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-714.
113. Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020.
114. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 92: Venous thromboembolism: reducing the risk. [http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/CG92NICE\\_Guideline\\_PDF.pdf](http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/CG92NICE_Guideline_PDF.pdf). Date last accessed: March 30, 2020.
115. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
116. Popoola VO, Tavakoli F, Lau BD et al. Exploring the impact of route of administration on medication acceptance in hospitalized patients: Implications for venous thromboembolism prevention. *Thromb Res* 2017;160:109-113.
117. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-3359.
118. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
119. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost In press*.
120. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009042.
121. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:317-324.
122. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
123. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.
124. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
125. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-e65.
126. Dentali F, Mumoli N, Prisco D et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-617.
127. Schindewolf M, Weitz JI. Broadening the Categories of Patients Eligible for Extended Venous Thromboembolism Treatment. *Thromb Haemost* 2020;120:14-26.
128. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:479-87.
129. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-3291.
130. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR et al. Inferior Vena Cava Filter to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-1597.
131. Giri J, Sista AK, Weinberg I et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-e801.
132. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive Treatment of Intermediate Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 2018;39:569-581.
133. Minet C, Potton L, Bonadona A et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015;19:287-287.
134. Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2002;13:49-52.
135. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient. *Chest* 2012;141:1327-1336.
136. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.

137. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
138. (ELSO) ELSO. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. v1.4ed: Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
139. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
140. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
141. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
142. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W et al. Early discharge and hometreatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509-518.
143. Kluge HHP. Every country need stotakebold-estacionsto stop COVID-19 [statement]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2020.
144. Official website of Hubei Provincial People's Government. Hubeistrengthens epidemic prevention and control: implement strict est 24-hour closed management for all communities in urban and rural areas [in Mandarin]. China: The Paper, 2020. Venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;129:207.
145. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
146. OECD. OECD Economic Outlook, Interim Report March 2020, 2020.
147. Hassan A, Arora RC, Adams C et al. *Cardiac Surgery in Canada During the COVID-19 Pandemic: A Guidance Statement From the Canadian Society of Cardiac Surgeons*. Canadian Society of Cardiac Surgeons. *Can J Cardiol*. 2020 Apr 8:S0828-282X(20)30323-8. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.001. Online ahead of print. PMID: 32299752.
148. *SCTS Practică cardiotoracică în timpul focarului Covid-19*. SCTS - Societatea pentru chirurgie cardiotoracică în Marea Britanie și Irlanda. [Internet]. Londra: Society for Cardiothoracic Surgery in Marea Britanie și Irlanda; 2020. 18 mar [citată la 13 aprilie 2020].
149. Shah PB, Welt FGP, Mahmud E et al. *Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC /SCAI Consensus Statement*. from the American College of Cardiology (ACC) and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 3:S1936-8798(20)30867-0. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.001. Online ahead of print. PMID: 32250751.
150. Emil L. Fosbøl; Jawad H. But ; Lauge Østergaard, MD; et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. Published online June 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.11301.
151. Reynolds H, Adhikari S, Pulgarin C. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. This article was published on May 1, 2020, at NEJM.org.
152. Tan K, Harazim M, Tang B, et al. The association between premonitory beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):298.
153. Al-Qadi M.O., Kashyap R. A42 ARDS: risk, treatment, and outcomes: effect of chronic beta blockers use on sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1.
154. Noveanu M., Breidthardt T., Reichlin T. et al. Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care*. 2010;14(6): R198. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
155. Natesan Vasanthakumar Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020 Sep; 142: 109809. Published online 2020 May 5. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109809.
156. Biedermann JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ et al. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J* 2018; 39:1740–1747.
157. Bauman KA, Wettlaufer SH, Okunishi K et al. The antifibrotic effects of plasminogen activation occur via prostaglandin E2 synthesis in humans and mice. *J Clin Invest* 2010; 120:1950–1960.
158. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;2 5(3):3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
159. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic Last updated on 10 June 2020.
160. Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation activities during the COVID-19 pandemic. 2020. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/recommendations-on-how-to-provide-cardiac-rehabilitation-activities-during-the-c>.
161. Lis Neubeck, Tina Hansen, TinyJaarsma et al. Delivering health care remotely to cardiovascular patients during COVID-19: A rapid review of the evidence. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 0(0) 1–9. 2020. DOI: 10.1177/147451512092453.
162. Физическая реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью при пандемии COVID-19. [https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom\\_HSN\\_2.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2020/COVID/Rekom_HSN_2.pdf).

## PROVOCĂRILE ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU NSTEMI.

Ana PLUGARU, cercetător științific,  
Mihaela IVANOV, doctorand,  
Natalia LITVINENCO, cercetător științific,  
Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,  
Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,  
Departamentul Cardiologie Intervențională  
e-mail: [anna.plugaru@gmail.com](mailto:anna.plugaru@gmail.com)

### Rezumat

Pe parcursul anilor, odată cu emergența noilor metode de diagnostic și tratament, raportul patologiilor ce fac parte din sindroamele coronariene acute s-a schimbat, infarctul miocardic acut fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) devenind un lider printre ele. Acest fapt merită o atenție deosebită din motivul profilului clinic mai complicat al pacienților cu NSTEMI, care deseori împiedică un management adecvat, ceea ce înrăutățește pronosticul persoanelor date, ultimul din start, chiar și în condiții perfecte, fiind mai prost decât la pacienții cu STEMI. Mai multe încercări au fost făcute de numeroși autori pentru a putea depista și acționa asupra lacunelor în abordarea pacienților cu NSTEMI. Cel mai frecvent a fost investigat subiectul timingului tratamentului intervențional. Forțarea acestuia mai mult decât este stipulat în ghidurile SEC și AHA nu s-a soldat până acum cu rezultate certe ce ar putea fi introduse în recomandări noi. Aderența la ghidurile existente de management pare a fi destul de scăzută, fiind unul dintre subiectele studiului curent al laboratorului nostru, dar și al studiului observațional al SEC, care va încerca să dezvăluie situația reală în mai multe țări ale lumii. Emergența studiilor cu metode noi de diagnostic precum coronaroangiografia prin tomografie computerizată și RMN cardiacă demonstrează că la un moment dat aceste investigații își vor căpăta locul în managementul pacienților cu NSTEMI după un triaj corect, scăzând necesitatea CA invazive dar și sporind rata stabilirii diagnosticului corect la pacienții cu MINOCA-NSTEMI, contribuind astfel la aplicarea unui tratament patogenetic corespunzător. La moment însă sunt necesare studii mai extinse cu selecția corectă a pacienților pentru a putea răspunde la întrebările „cui? când și cu se scop?”, cu speranța de a obține schimbări reale spre bine în pronosticul pacienților cu NSTEMI, ținând cont de piatra de temelie a managementului – aderență mai bună la practicile cu un nivel de evidență înalt.

**Cuvinte-cheie:** NSTEMI, STEMI, coronaroangiografie, MINOCA-NSTEMI, RMN cardiacă, CTA, ghid SCA-N-STE, sindrom coronarian acut, infarct miocardic, troponina.

### Резюме. Подводные камни в менеджменте пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Высокий процент инфарктов без подъема сегмента ST среди всех острых коронарных синдромов, а также общеизвестный факт худших исходов у данных пациентов по сравнению со STEMI, породили большое количество попыток установить недостатки менеджмента данных пациентов и поиска новых возможностей как диагностики, так и лечения. Сложный клинический профиль данного типа пациентов в купе с исторически сложившимся ложным впечатлением более о данной патологии, как об относительно менее опасной, наличие различных диагнозов, скрывающихся под маской MINOCA-NSTEMI приводят к ситуации, в которой пациенты не получают должного лечения в необходимый отрезок времени. На данный момент очевидно, что четкое соблюдение международных рекомендаций по ведению пациентов с NSTEMI, может улучшить их прогноз. Однако уровень их соблюдения возможно гораздо ниже, чем следовало ожидать. Пролить свет на данную ситуацию поможет обсервационное исследование Европейского общества кардиологов. Новые методы диагностики, такие как КТ-коронарография и МРТ сердца могли бы сыграть важную роль в диагностике некоторых пациентов с данным диагнозом, при условии их правильной селекции, предоставляя важные патофизиологические данные, которые позволят направить лечение в должное русло. На данный момент необходимы более обширные исследования в этой области с целью ответа на вопросы «кому? Когда и зачем?». Возможно, это будет новым толчком в тяжелой борьбе с данной нозологией, не забывая о тех основах менеджмента, которые уже имеют обширную доказательную базу.

**Ключевые слова:** Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМБОКА, МРТ сердца, КТ-коронароangiografia, острый коронарный синдром, гид ЕАК, инфаркт миокарда, тропонин.

### Summary. Challenges in the management of patients with NSTEMI.

A high rate of NSTEMI among acute coronary syndromes and a well known poorer prognosis of these patients compared to STEMI has led to many attempts meaning to find management gaps as well as has to an intensive search of novel diagnostic and therapeutic tools. The complicated clinical profile of these patients plus the historical less aggressive approach combined with other entities that are masked under MINOCA-NSTEMI lead to the sad situation where the right patients do not get the right treatment at the right time. At the moment the best we can do is to adhere to the guidelines while treating NSTEMI as it is known to improve these patients' prognosis. Unfortunately, the rate of adherence to the stipulated treatments seems to be a lot lower than it should be. Hopefully the ESC observational study will shed light on the real situation. Emerging diagnostic tools like CTA and cardiac MRI will most likely play in important role for some patients if they are correctly selected and will provide useful data on the disease pathology, which will lead to a more ap-



appropriate treatment. More studies are needed in order to be able to answer the questions who's the appropriate candidate? When it should be done as well as what are we looking for? while applying these tools. Perhaps, it will be the start of the new era in the management of these patients, while we should not forget the evidence-based treatments already available that are the foundation of a better prognosis.

**Key-words:** NSTEMI,STEMI, coronaryangiography, MINOCA-NSTEMI, cardiac MRI, CTA, ACS-guidelines, acute coronary syndrome, myocardial infarction, troponin.

## Introducere

Rata impunătoare a incidenței NSTEMI/STEMI care atinge raportul 70/30% conform datelor statistice din SUA (1), dar și faptul cunoscut că pacienții diagnosticați cu NSTEMI evoluează mai rău atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, ne indică lacunele din managementul pacienților cu NSTEMI, care necesită a fi identificate și înlăturate cu scop de a ameliora pronosticul de facto al majorității celor spitalizați cu infarct acut. Există mai multe studii care au confirmat pronosticul nefavorabil al pacienților cu NSTEMI, dar și au descris profilul mai complicat al acestora. (2, 3) Subiectul posibilităților de îmbunătățire a managementului și respectiv a pronosticului pacienților cu NSTEMI a fost abordat de mai mulți autori, care au încercat să analizeze retrospectiv corelarea profilul clinic al pacienților și strategiilor terapeutice cu ameliorarea supraviețuirii pe parcursul anilor a celor diagnosticați cu NSTEMI (4); pentru moment, Republica Moldova participă într-un studiu observațional NSTEMI al SEC, scopul căruia este evaluarea modului de management al acestor pacienți la nivel național și evidențierea lacunelor atât în diagnostic, cât și în tratament în staționar, dar și aceluși ulterior pe timp îndelungat. Aderența la ghidurile deja existente pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE este deja invers asociată cu mortalitatea pacienților cu NSTEMI la 30 de zile și la 1 an. (3) Este important de menționat că raportul NSTEMI/STEMI în Institutul de Cardiologie este practic invers celui din Europa și SUA, cu greu atingând 50/50 %. S-au făcut mai multe presupuneri în privința cauzelor situației respective. Printre acestea se presupun subdiagnosticarea NSTEMI în spitalele raionale din motivul lipsei testelor cu sensibilitate înaltă pentru depistarea creșterii troponinelor, necorespunderea stabilirii diagnosticului de NSTEMI definiției universale a infarctului miocardic (30), dar și atitudinea istorică față de infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST drept o entitate ce nu merită aceeași atenție ca și STEMI. Puține instituții teritoriale ambulatorii, chiar și în raza capitalei, dispun de teste pentru determinarea troponinelor sub orice formă, ceea ce duce la scăparea sau redirecționarea prea tardivă a pacienților ce se adresează la medicul de familie cu simptome caracteristice, poate chiar schimbări electrocardiografice importante nou-apărute spre un centru specializat. Nu în ultimul rând lipsa unui protocol clinic național separat pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST (la ora actuală, acesta este inclus în protocolul clinic național pentru managementul infarctului miocardic

acut, ceea ce iarăși creează o senzație de importanță scăzută a acestuia pentru medicii cu profil general) face ca pacienții dați să rămână practic neprotejați din cauza unui management incorect bazat pe percepții istorice.

Sub aspect patofiziologic, societatea contemporană se regăsește la mijlocul tranziției cauzei SCA, cu STEMI în declin, iar NSTEMI în creștere. Parțial această schimbare poate fi datorată introducerii determinării troponinelor înalt sensibile în protocolul de diagnosticare, astfel transferând pacienții anterior diagnosticați cu „angină instabilă” în categoria „NSTEMI”, deși, cel mai probabil, această modificare a început mult mai devreme. Concomitent, trendul dominanței STEMI asupra NSTEMI a impus utilizarea mai pe larg a statinelor. Studiile pe animale și cele clinice au demonstrat că, în urma administrării tratamentului hipolipemiant, avea loc fortificarea capsulei fibrotice a plăcilor, scăderea cantității lipidelor în sânge și micșorarea inflamației. Cercetările morfologice ale plăcilor aterosclerotice umane au confirmat acest concept și au descris modificarea structurii plăcilor în ultima duzină de ani. Plăcile mai recent investigate prezintă fibrozare mai semnificativă cu o caracteristică non-inflamatoare. Primele studii anatomofologice ale deceselor prin IM au deviat balanța în direcția rupturii plăcilor și trombozelor acute drept motiv principal al infarctului (cca  $\frac{3}{4}$  din nr total) în comparație cu vasospasmul sau alte cauze. Importantă este diferențierea noțiunilor de „ruptură” și „eroziune” a plăcii. Dacă plăcile „rupte” au fost mai vast cercetate, plăcile vulnerabile care au erodat și nu au provocat deces au rămas în umbră; studiul PROSPECT relevă ca cca 5% din plăcile cu capsulă fină definite prin histologie virtuală au provocat evenimente cardiovasculare pe parcursul a 3-4 ani de follow-up. Studiile prin tomografie în coerență optică nu doar au demonstrat prevalența SCA cauzat de eroziune versus ruptura plăcii dar au mai adus evidențe precum eroziunea e mai frecvent legată cu NSTEMI decât STEMI.(5)

## Profilul clinic al pacientului cu NSTEMI și influența acestuia asupra managementului

Soarta pacientului cu NSTEMI este influențată de mai mulți factori, printre care profilul clinic, particularitățile socioeconomice a statului în care a avut fericirea sau nefericirea persoana de a suporta un NSTEMI, inclusiv disponibilitatea metodelor de diagnostic precoce a acestei patologii, cât și posibilitățile de revascularizare, acestea la rândul său în po-

fida disponibilității pentru pacienții cu STEMI sunt adesea propuse mai târziu sau chiar deloc pacienților respectivi din diverse motive – de la percepția istorică incorectă a unei patologii grave drept una mai puțin importantă în comparație cu STEMI de către personalul medical de prim contact până la lipsa facilităților de transportare la fel de rapidă a pacienților cu NSTEMI către un centru specializat. Conform datelor studiului efectuat în Danemarca de către Rasmussen et al., care a inclus 19 615 pacienți din 2012 până în 2015 și a avut ca scop determinarea valorii predictive a aprecierii de rutină a troponinei T la pacienți cu infarct miocardic suspectat la etapa de pre-spital în vederea stabilirii precoce a diagnosticului și stratificării riscurilor, pacienții cu troponina T cu valori  $\geq 50$  ng/l la etapa de prespital au avut o rată de mortalitate la 1 an de 24% vs. 4,8% la cei cu valori sub 50 ng/l,  $p < 0,001$ . Valorile crescute ale troponinei la etapa prespitalicească au fost asociate cu un pronostic mai rău independent de diagnosticul final. Rata crescută a mortalității a fost observată și la pacienți cu NSTEMI dar și la cei fără infarct miocardic în diagnosticul final dar cu elevări ale troponinei înainte de internare. Acești pacienți ar putea să beneficieze de un triaj corespunzător apropiat de cel al pacienților cu STEMI, cu transportarea directă la un centru PCI. Așadar, această strategie ar putea facilita identificarea pacienților cu risc înalt cu un triaj ulterior corespunzător și acces la tratament invaziv fără temporizări neargumentate. (6)

Un pacient tipic cu NSTEMI este de obicei mai în vârstă, conform datelor lui Hall et al. care au analizat 389 057 de pacienți cu acest diagnostic, vârsta medie fiind de 72,7 ani, variind între 61,7 și 81,2 ani. (4) *Per se*, vârsta înaintată presupune mai multe comorbidiități deja diagnosticate, fragilitate, care deseori conferă un sentiment fals de imposibilitate a administrării a terapiei antiagregante duble, dar și a statinelor în doze necesare, precum și a lipsei sensului tratamentului invaziv. Și, totuși, având la disponibilitate instrumente pentru stratificare a riscului (puțin utilizate în practica de zi cu zi în Republica Moldova), cum sunt scorurile GRACE și TIMI, stigmatizarea după vârstă a pacienților și trecerea cu vederea a riscurilor reale este una dintre componentele paradoxului bine cunoscut în NSTEMI – rata revascularizării este cea mai mare în rândul pacienților cu risc scăzut. (4,7) Într-adevăr, stratificarea sistematică și corectă a riscurilor pacienților ar permite selectarea în primul rând a pacienților cu risc înalt pentru proceduri de revascularizare, ceea ce le-ar putea ameliora pronosticul. (7,8) În același timp mai puțini pacienți cu risc înalt beneficiază de tratament antitrombotic (heparine, dublă terapie antiagregantă) (7), ceea ce iarăși nu este suficient pentru a modifica evoluția naturală nefavorabilă. Așadar, pacienții vârstnici, fiind din start cu risc înalt de

mortalitate în primele 180 de zile, necesită ajustarea managementului cât mai aproape de cel stipulat în ghidurile contemporane respective, evident cu o atenție deosebită către riscurile asociate tratamentului dat, aprecierea raportului risc/beneficiu prin evaluarea și a scorurilor hemoragice, precum PRECISE-DAPT (9) cu acționarea asupra parametrilor modificabili, care ar putea reduce riscul de complicații în urma unui tratament intensiv, și nu în ultimul rând respectarea recomandărilor de profilaxie a nefropatiei de contrast. (10) Deși Hall et al. au conchuz că descreșterea ratei mortalității la pacienți cu NSTEMI se datorează mai mult aplicării tratamentului invaziv decât unui profil clinic mai bun și tratament farmacologic intensiv (4), este necesar să înțelegem că deseori anume marginalizarea pacienților cu risc crescut din cauza unui profil clinic complicat și neacordarea unui tratament deplin, în primul rând tratament intervențional, formează o mare lacună, acționarea asupra căreia ar putea modifica pronosticul celor care din start sunt cu risc de mortalitate mai înalt. Conform Ferreiro et al., care au analizat profilul clinic al pacienților cu IMA, atât STEMI cât și NSTEMI, dar și de ce tip de tratament beneficiază aceștia în funcție de caracteristici clinice, cei ce nu beneficiază de tratament invaziv sunt cu vârstă medie de 80.1 de ani, și în general sunt prezentați drept persoane vârstnice fragile cu anemie și insuficiență renală; tot în acest grup mai frecvent sunt incluși pacienții cu diabet zaharat, un procent mai mare de femei, și cei cu clasa Killip mai mare, deci cei la care este cunoscut că tratamentul conservativ înseamnă un pronostic mai nefast. Însă tot acești autori prezintă vârsta drept predictor independent de mortalitate crescută. (11) Și din nou apare întrebarea, oare trebuie doar vârsta să împiedice aplicarea tratamentului invaziv, pentru că, cu siguranță, există și pacienți vârstnici care nu sunt fragili și nu au comorbidiități care într-adevăr justifică amânarea acestuia.

Diabetul zaharat pare a fi un factor greu de influențat în ceea ce ține de reducerea riscului inițial al pacientului cu NSTEMI. Însă publicarea recentă a rezultatelor mai multor trialuri ce au monitorizat efectele cardiovasculare a medicamentelor antidiabetice orale noi probabil că va însemna o eră nouă în soarta acestor pacienți. Patru studii mari EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 și CREDENCE au evaluat efectele inhibitorilor SGLT2 asupra mortalității cardiovasculare dar și altor evenimente cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat și patologie cardiovasculară constituită. EMPA-REG OUTCOME a supravegheat pacienții diabetici și cu patologie coronariană, cu factori de risc bine controlați (HTA și LDLc) ce au administrat empagliflozin timp de 3.1 ani. La ei empagliflozin a redus substanțial riscul de end-point combinat din moarte cardiovasculară, IM non-fatal și AVC non-fatal cu 14 % în comparație cu

placebo. Pe prim plan a fost diminuat riscul de moarte cardiovasculară cu 38 % ( $P < 0,0001$ ), rezultatele fiind evidente deja de la 2 luni de tratament. Mortalitatea totală a fost redusă cu 32 %. Rezultatele au fost obținute atât la pacienți cu insuficiență cardiacă, cât și la cei fără prezența acesteia la momentul inițierii tratamentului. Studiul CANVAS care a inclus 10 142 de pacienți cu diabet zaharat și risc cardiovascular înalt randomizați la canagliflozin și placebo a raportat o scădere a end-point MACE compus cu 14%, deși practic nu a fost influențată mortalitatea cardiovasculară și totală. DECLARE-TIMI 58 a examinat efectul dapagliflozinei vs. placebo la 17160 de pacienți cu diabet zaharat și patologie cardiovasculară, printre care și mai mult de zece mii de pacienți cu cardiopatie aterosclerotică documentată. Ca rezultat au fost redus end-pointul combinat din nivelul de moarte cardiovasculară și spitalizări repetate pentru exacerbarea insuficienței cardiace (4,9 vs. 5,8 %, HR 0,83, 95% CI 0,73 - 0,95;  $P = 0,005$ ). Beneficiile cardiovasculare a acestor preparate nu pot fi atribuite nivelului de scădere a glicemiei și în același timp acestea apar mult prea devreme ca să poată fi considerate drept consecințe a scăderii masei corporale. (12) Este evident că studiile citate nu au investigat în special pacienții cu IM de orice tip, dar totuși rezultatele nu pot fi neglijate în căutarea unor soluții pentru ameliorarea pronosticului pacienților cu NSTEMI. Astfel, ar fi binevenite studii calitative pentru aprecierea eficacității tratamentului pacienților cu NSTEMI cu profil clinic complicat cu diabet zaharat cu acest tip de medicamente cu speranță posibilității extrapolării rezultatelor obținute anterior pe pacienții dați. Totuși, faptul ca substanțele menționate au căpătat clasa de indicații I este cu niveluri de evidență A și B în ghidul SEC pe diabet, pre-diabet și bolile cardiovasculare din 2019 ne permite să sperăm că aceasta ar fi o cale corectă. Efecte similare au demonstrat și agonistii receptorilor GLP-1, care au fost studiați în 7 trialuri, incluzând de la 3 000 până la 10 000 de pacienți cu un follow-up de până la 5 ani. Beneficiile cardiovasculare ale acestor preparate cel mai probabil se datorează anume reducerii numărului de evenimente legate de ateroscleroză. (12) Din păcate, nici inhibitorii de SGLT 2, nici agonistii receptorilor GLP-1 nu sunt disponibil în Republica Moldova, însă luând în considerare implicările atât de importante ale acestor medicamente în patologia cardiovasculară, dar și frecvența depistării diabetului zaharat la pacienți cu cardiopatie aterosclerotică, inclusiv la cei cu NSTEMI, solicitarea înregistrării preparatelor respective ar trebui să apară concomitent din partea serviciului cardiologic și endocrinologic.

Nu mai puține impedimente pentru un tratament intensiv, dar și intervențional creează boala cronică renală, în special stadiile avansate, care la rândul său con-

feră risc sporit de evenimente pacienților cu NSTEMI, ei nimerind în capcana imposibilităților. Tratamentul intervențional este anevoios însă nu imposibil la acest fel de pacienți. Conform ghidului SEC pe revascularizare a miocardului din 2018, la toți pacienți înainte de proceduri invazive ce necesită administrarea substanței de contrast trebuie apreciat riscul nefropatiei de contrast. Cei care prezintă BCR st. 3b și 4 necesită în afară de hidratare pre- și postprocedurală intravenoasă conform schemelor corespunzătoare descrise în ghid și minimizarea volumului de substanță de contrast care trebuie să fie și iso-osmolară sau cu osmolaritate scăzută, administrare de doze adecvate de statine la pacienți naivi. (10) Facilitează situația și disponibilitatea în centre mari terțiare a hemodializei de urgență, în cazul dacă măsurile de prevenție au fost neefective. Desigur că există și riscul sporit de complicații hemoragice la pacienți cu boală renală cronică, aici însă aplicarea scorurilor de hemoragie și încercarea acționării asupra elementelor modificabile, precum și monitorizarea în dinamică a acestora, ar permite administrarea terapiei antiagregante duble în caz de tratament intervențional. Aprecierea riscurilor ischemice și balansarea acestora cu cele hemoragice permite direcționarea corectă a tacticii de tratament. (9)

Alți factori de risc precum fumatul, hipertensiunea arterială prezenți la o bună parte de pacienți cu NSTEMI necesită o abordare continuă și pe termen indefinit, în special după externarea acestora, cu scopul de a reduce influența acestora asupra pronosticului.

#### **Timingul tratamentului intervențional la pacienți cu NSTEMI**

Pacienții cu SCA-NSTE după primul contact medical cu serviciul de asistență medicală urgentă și suspectarea unui asemenea diagnostic sunt transportați fie la un centru ce dispune de PCI, fie la un spital de circumscriptie, care nu întotdeauna, în special în Republica Moldova, are posibilități de a transfera un pacient odată internat în centru specializat, de care are nevoie. Odată cu implementarea programului STEMI 24/7, care este la momentul dat funcțional în patru centre PCI din țara noastră, totuși orice pacient cu dureri toracice are șanse mai mari de a fi internat imediat într-un centru respectiv. Odată ce a fost stabilit diagnosticul de SCA-NSTE, pacientul necesită stratificarea riscurilor sale și cei cu troponinacrescută (respectiv deja cu diagnosticul de NSTEMI) de obicei se regăsesc conform ghidului de management al SCA-NSTEMI al SEC din 2015 în grupul de risc înalt, în caz de lipsă a altor parametri ce corespund unui risc foarte înalt și implică tactică de tratament imediat invazivă. Acești pacienți în funcție de locul unde sunt spitalizați au la dispoziție 24 de ore de la internare și stabilirea diagnosticului pentru a fi transfe-

rați la un spital cu PCI sau pentru a fi supuși strategiei invazive precoce cu efectuarea coronaroangiografiei cu eventuală angioplastie. (8) Conform ghidului AHA din 2014 pentru managementul acestui tip de pacienți, cei care beneficiază de strategie invazivă precoce trebuie să fie stabiliți inițial și să nu prezinte comorbidități importante sau contraindicații pentru coronaroangiografie, dar să rămână cu risc înalt. (13) O simplă calculare a scorului GRACE la doi pacienți virtuali de aceeași vârstă de 75 de ani, cu troponina pozitivă, devierea segmentului ST la internare, fără semne de insuficiență cardiacă, dar cu creatinina diferită, unul cu 65  $\mu\text{mol/l}$  și altul cu 200  $\mu\text{mol/l}$ , arată că cel din urmă are un risc de mortalitate în primele 6 luni după eveniment cu 5% mai mare. Ambii sunt incluși în aceeași categorie de tratament invaziv în primele 24 de ore, însă în realitate pacientul cu riscul mai mic va ajunge primul să beneficieze de acesta, agresivitatea tratamentului celui cu o comorbiditate destul de importantă (insuficiență renală), ce prezintă riscuri crescute atât pentru tratament invaziv precoce, cât și pentru continuarea terapiei antiagregante duble, va fi, cel mai probabil, mai redusă. Complicarea profilului clinic și cu fibrilație atrială va scădea și mai mult șansele pacientului de a se încadra în fereastra necesară pentru intervenție, dar și eventual pierderea șanselor de a fi supus acestui tratament odată cu posibila intervenire a unei judecate clinice subiective, bazate doar pe riscurile inițiale conferite de tratament agresiv și o oarecare indiferență față de pronosticul de lungă durată. Desigur, fiecare caz este individual, dar totuși se observă tendința de marginalizare a celor complicați, evident conceptul de bază fiind de *non nocere*.

Mai multe studii au avut intenția de a compara strategia invazivă precoce cu cea amânată, pentru a identifica beneficiile celei precoce pe termen scurt și lung. Una dintre cele mai recente metaanalize a acestor studii a fost efectuată de către Bonello et al. Autorii au comparat 7 studii clinice randomizate anterioare cu 3 trialuri noi recent publicate la acest subiect. A fost analizat un total de 6 397 de pacienți, timpul de la randomizare până la angiografie a variat între 0,5 și 14 ore în grupul de tratament invaziv precoce și între 18,3 și 86 de ore în grupul cu tratament invaziv amânat sau tardiv. Supravegherea pacienților în toate studiile a durat aproximativ 6 luni. Nu au fost depistate diferențe statistice semnificative în ceea ce ține de mortalitate drept end-pointul primar în toate studiile (4% grupul cu strategie invazivă precoce vs. 4,7% în al doilea grup; OR: 0,85; 95% CI: 0,67 la 1,09;  $p=0,20$ ;  $I^2=0\%$ ). Nici rata infarctului miocardic nu a fost semnificativ statistic diferită în aceste grupuri (6,7% vs. 7,7%; OR: 0,88; 95% CI: 0,53 la 1,45;  $p=0,62$ ;  $I^2=77,5\%$ ). 7 studii au comparat efectul strategiei invazive precoce cu cea tardivă asupra

ratei ischemiei recurente și anginei refractare. Grupul invaziv-precoce s-a ales cu mai puțină ischemie recurentă decât acel cu strategie invazivă amânată (3,8% vs. 5,8%; OR: 0,54; 95% CI: 0,40 la 0,74;  $p<0,01$ ;  $I^2=28,3\%$ ). Nu au fost raportate diferențe în rata hemoragiilor majore, aceasta fiind practic identică în ambele grupuri (3,9% vs. 4,2%; OR: 0,94; 95% CI: 0,73 la 1,22;  $p=0,64$ ;  $I^2=0,0\%$ ). S-a observat o reducere a duratei de spitalizare asociată cu strategia invazivă precoce. (14)

Merită atenție suplimentară studiul RIDDLE-NSTEMI din Serbia, condus de către Milosevic et al., care a comparat efectele strategiei imediat-invazive, de obicei aplicată doar la pacienți cu SCA-NSTE cu risc foarte înalt clinic sau hemodinamic instabili, cu strategia invazivă amânată la pacienți cu NSTEMI. Autorii au randomizat pacienți cu NSTEMI în două grupuri – primul cu strategie invazivă imediată până la 2 ore de la momentul randomizării și al doilea cu strategie invazivă amânată (de la 2 la 72 de ore). End-pointurile finale primare au fost mortalitatea și infarctul miocardic nou la 30 de zile și la un an. Așadar, la 30 de zile diferența între grupuri în ceea ce ține de aceste end-pointuri a fost 4,3% în grupul de strategie invazivă imediată vs. 13% la cei cu strategie invazivă amânată, rata hazardului: 0,32, 95% CI: 0,13 la 0,74;  $p=0,008$ , această diferență persistând și la un an cu 6,8% vs. 18,8% în grupurile respective; rata hazardului: 0,34, 95% CI: 0,17 la 0,67;  $p=0,002$ . Rata decesului, infarctului miocardic nou și ischemiei recurente a fost redusă în grupul invaziv imediat atât la 30 de zile (6,8% vs. 26,7%;  $p<0,001$ ) cât și la un an (15,4% vs. 33,1%;  $p<0,001$ ). Rata hemoragiilor majore a fost scăzută fără diferențe semnificative între grupuri. (15) Astfel, rezultatele publicate au fost oarecum o noutate în comparație cu studiile anterioare, pe care de fapt la momentul actual sunt bazate ghidurile pentru managementul acestor pacienți, ceea ce a stârnit mai multe controverse și comentarii. O bună remarcă a fost făcută de către doi autori din Canada, Bertrand și Tanguay, precum că printre pacienții din grupul cu strategie invazivă amânată s-au regăsit mai mulți cu scorul GRACE 140 și mai mulți pacienți referiți la bypass aortocoronarian. Aceasta ar însemna că erau din start mai „bolnavi” și cu o patologie coronariană mai complexă și respectiv cu risc mai înalt decât cei din grupul invaziv-imediat. Luând în considerare că aceștia nu au fost trecuți în primul grup conform recomandărilor curente pentru cel puțin strategie invazivă precoce, rezultatele mai nefaste la acest tip de pacienți au fost relativ previzibile. (16) Un alt comentariu important a fost făcut de către Sanchis și Núñez. Autorii s-au referit la numărul foarte scăzut de pacienți cu artere coronare curate în studiu – doar 3%, pe când în realitate numărul acestora între persoane suspecte pentru SCA-NSTE atinge 20%. Era tro-

poninelor cu sensibilitate înaltă, după părerea acestor autori, ar putea genera intervenții imediate care nu au fost necesare, de aceea ei sugerează revederea criteriilor de eligibilitate pentru strategie invazivă imediată cu scopul de a evita intervenția acolo unde este posibil. (17) Nu este clar însă motivul acestor divergențe cu datele statistice bine cunoscute până acum.

O echipă de cercetători din Danemarca și-a pus scopul de a defini conduita eficientă din punct de vedere a timpului optimal pentru coronaroangiografie invazivă și revascularizare a pacienților cu NSTEMI. Ghidul curent al Societății Americane de Cardiologie recomandă strategie invazivă precoce (cca 24h) suspecților NSTEMI îndeosebi celor cu  $\geq 1$  criteriu de risc crescut (ECG modificat, troponine GRACE scor  $>140$ ). Rezultatele studiului VERDICT (VeryEarly Versus DeferredInvasiveEvaluationUsingComputerizedTomography) efectuat pe 2147 pacienți în decurs de 6 ani (2010-2016) au adus la concluzia că abordarea timpurie (4,7 h de la stabilirea diagnosticului) nu îmbunătățește pronosticul de lungă durată comparativ cu pacienții abordați la 2-3 zile. Cu toate acestea pacienții cu scorul GRACE  $>140$  au prezentat rezultate mai bune în cazul tratamentului invaziv precoce. Recent, a fost depistată asocierea scor GRACE  $>140$  cu stenoza  $>50\%$  pe trunchi, leziune  $>70\%$  pe LAD proximal sau afectarea a 2-3 vase incluzând LAD-ul. Luând aceasta în considerare, poate fi speculată asocierea rezultatelor mai bune la pacienții cu scorul GRACE  $>140$  pe contul tratării timpurii a patologiei coronariene severe. Rezultate asemănătoare au fost prezentate în trialul TIMACS în pofida valorilor diverse la noțiunile de intervenție timpurie (4,6 h în VERDICT vs 14 h în TIMACS) și târzie (61,6 h în VERDICT vs 50 h în TIMACS). Mai mult decât atât, cu toate că durata follow-upului VERDICT a fost mai lungă, diferențe între cele 2 grupuri nu s-au observat. (18)

Încă în 2011 SEC a introdus algoritmul 0/3 h pentru trierea accelerată a pacienților cu SCA-NSTE care mai prezintă la moment un standard pentru multe instituții în lume. Tentative de a îmbunătăți conduita pacienților NSTEMI a fost realizată repetat de SEC, care a propus modificarea timpului de triere a pacienților în secția de internare la 0-1 h. Rezultatele studiului realizat în două spitale în Basel și Buenos Aires a conchis că algoritmul este aplicabil și se asociază cu o rată foarte scăzută MACE (0,2%) la 30 zile în grupele de pacienții căror li s-a exclus SCA. Pe lângă eficacitatea înaltă a triajului, folosirea în practica clinică a acestui algoritm ar putea aduce beneficii precum accelerarea managementului clinic și micșorarea orelor petrecute în secția de primiri urgente. (19)

La momentul actual totuși nu sunt suficiente date pentru a modifica recomandările pentru management al pacienților cu SCA-NSTE și, căutând metode de

a ameliora pronosticul acestor pacienți, nu trebuie neglijat faptul că pronosticul acestora în primul rând depinde de nivelul de aderență a managementului lor la recomandările relatate în ghidurile deja existente. Important este atât tratamentul în faza acută, cât și cel prescris la externare. Conform datelor Engel et al., care au analizat 45 de studii până în 2016, aderența față de managementul recomandat în ghiduri a pacienților cu SCA-NSTE variază între 5,0% și 95% pentru tratamentul medicamentos în faza acută și la externare, între 34,3% și 93,0 % pentru stratificarea riscurilor și între 16,0% și 95,8% pentru efectuarea coronaroangiografiei. 7 dintre studiile analizate de către ei au demonstrat că rata mai mare de aderență este asociată cu mortalitate redusă. Așadar, un număr substanțial de pacienți cu SCA-NSTE cel mai probabil că nu sunt tratați conform recomandărilor actuale, ceea ce ar putea fi asociat cu un risc mai mare de pronostic nefast. (20)

Ar putea genera mai multe întrebări datele prezentate de către Puymirat et al. care au analizat tendințele în profilul clinic, tratament și rezultatele la pacienți cu infarct miocardic în Franța între anii 1995 și 2015. Autorii au demonstrat că mortalitatea la 6 luni odată cu introducerea noilor tactici de tratament atât invaziv, cât și medicamentos a fost în constantă descreștere atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI: de la 17,2% în 1995 la 6,9% în 2010 și 5,3% în 2015 pentru pacienți cu STEMI; și respectiv de la 17,2% la 6,9% în 2010 și la 6,3% în 2015 la pacienți cu NSTEMI. Impresionant este faptul că mortalitatea la cei cu STEMI continua să scadă indiferent de aplicarea tratamentului de reperfuzie din 2010 până în 2015, pe când la pacienții cu NSTEMI în pofida creșterii ratei acestui tip de tratament mortalitatea a rămas practic neschimbată după 2010. (21) Care ar fi cauzele și la ce etapă căile fiziopatologice ale acestor două tipuri de infarct se separă, dar și există oare lacune în managementul pacienților cu NSTEMI – sunt numai câteva dintre întrebările fără răspunsuri certe la etapa dată. Poate oare să fie posibil ca pacienții cu NSTEMI oricum vor evolua mai rău în pofida oricăror încercări terapeutice? Este destul de dificil de a aplica managementul STEMI la pacienți cu NSTEMI datorită faptului, de exemplu, că pentru stabilirea diagnosticului de NSTEMI este necesar mai mult timp (efectuarea troponinelor), pe când celor cu STEMI accesul în sala de cateterism este de obicei garantat imediat cu schimbările respective electrocardiografice în prezența durerilor. Depășirea acestui factor ar fi posibilă în cazul testării troponinelor la etapa de prespital, de dorit troponinele să fie cu sensibilitate înaltă.

În afara timingului intervenției primare, foarte importantă este revascularizarea completă la pacienții cu NSTEMI, pronosticul pacienților cu revasculari-

zare incompletă fiind unul mai nefavorabil. În afară de aceasta revascularizarea completă într-o intervenție pare să fie asociată cu un pronostic mai bun decât abordarea a tuturor leziunilor în etape. Evident, nu în toate cazurile aceasta este fezabilă, din cauza faptului că aproximativ 40% de pacienți cu SCA-NSTE angiografic prezintă plăci complexe multiple. (10) Din păcate, impedimentele unei revascularizări complete precum și a tratamentului intensiv ambulator pe termen îndelungat a pacienților după primul eveniment sunt aceleași ca și pentru un tratament agresiv în staționar – profilul clinic complicat al pacienților, ceea ce în final practic formează un cerc vicios, întreruperea căruia este posibilă în caz de aderență mai strictă a managementului față de recomandările curente.

### Reversul medaliei tratamentului invaziv precoce

Fortărea tratamentului invaziv la pacienți cu NSTEMI s-ar putea solda și cu alte rezultate relativ previzibile. Conform datelor DeWood et al., doar 26% de pacienți cu NSTEMI au o arteră coronară ocluzată în cazul când coronaroangiografia a fost efectuată în primele 24 de ore de la debutul simptomelor. (22) MINOCA – infarctul miocardic cu artere coronare neobstruate sau permeabile conform mai multor studii este raportat în 1% până la 14% din toate cazurile de infarct miocardic, cu o prevalență generală calculată la 6% (95% CI; 5%-7%). 2/3 din acești pacienți fac anume NSTEMI, 33% fiind atribuite celor cu STEMI. (23) Deși istoric, MINOCA a fost considerată o entitate relativ benignă, realitatea pare a fi totuși alta. Mortalitatea la 30 de zile la pacienți cu MINOCA-NSTEMI atinge 4,3% la bărbați și 4,4% la femei. La un an acestea atingând 12,2% și 10,8% respectiv, ceea ce este comparabil cu mortalitatea la un an în infarct miocardic cu boală coronariană obstructivă (15,6%). (24) Pacienții cu acest fel de diagnostic sunt mai frecvent mai tineri, femei, cu o rată mai scăzută de diabet zaharat, boală cronică renală, dar și mai puțini fumători, sau pacienți cu anamnezic de infarct sau accident vascular cerebral. (25) Deși, cu siguranță, fiind stabilit diagnosticul de NSTEMI la acești pacienți, ei s-ar include în grupul de persoane care necesită a fi abordate invaziv în primele 24 de ore, faptul că profilul clinic al acestora diferă de cel clasic al unui pacient cu NSTEMI ar putea genera suspiciuni deja din start că ar putea fi vorba de un MINOCA-NSTEMI. La așa tip de pacienți coronaroangiografia devine o procedură exclusiv diagnostică, fiind prea costisitoare, invazivă și cu riscuri mai mari decât beneficii pentru a rămâne o procedură de rutină. Cu scopul de a reduce numărul de coronaroangiografii practic inutile, au fost făcute încercări de a aplica la aceste persoane investigații prin RMN cardiacă și coronaroangiografie prin tomografie computerizată. Smulders et al. au condus un studiu randomizat care a inclus 207 pacienți cu durere toracică acută, niveluri elevate de

troponină T cu sensibilitate înaltă (>14 ng/l) și date ECG neconcludente care au fost supuși RMN cardiace sau coronaroangiografiei prin TC drept strategie inițială și comparați cu strategia invazivă de rutină. Coronaroangiografia invazivă a fost recomandată în cazul depistării la acești pacienți atunci când datele obținute prin RMN și TC sugerau ischemie miocardică, infarct miocardic sau patologie coronariană obstructivă ( $\geq 70\%$  stenoză). End-pointurile primare și secundare au fost necesitatea efectuării coronaroangiografiei invazive în aceeași spitalizare și MACE la 1 an respectiv. Strategia RMN-inițial și CTA-inițial au redus rata coronaroangiografiei invazive în comparație cu strategia invazivă de rutină la 87% ( $p = 0,001$ ) și respectiv 66% ( $p < 0,001$ ), 100% fiind la strategia obișnuită, toți pacienții având un outcome similar (RH: RMN vs. CA de rutină, 0,78 [95% IC: 0,37 la 1,61]; CTA vs. CA de rutină, 0,66 [95% IC: 0,31 la 1,42]; și RMN vs. CTA, 1,19 [95% IC: 0,53 la 2,66]). Patologie coronariană obstructivă a fost depistată în 61% de cazuri la pacienți cărora a fost aplicată CA de rutină, în 69% din pacienți supuși RMN ( $p = 0,308$  vs. strategia de rutină) și în 85% de cazuri la pacienți cu strategia CTA-inițială ( $p = 0,006$  vs. strategia de rutină). În grupurile de RMN și CTA au fost efectuate aceste investigații repetat în 67% și respectiv 13% de cazuri, stabilindu-se un diagnostic nou la 33% și 3% de pacienți, respectiv. Așadar, această strategie nouă de efectuare inițială a RMN cardiace sau a CTA la pacienți cu NSTEMI cu un profil clinic mai specific ar putea servi drept un filtru relativ sigur pentru refuzarea coronaroangiografiei invazive. (26) La momentul actual însă nu sunt nici suficiente studii, nici ghiduri, care ar recomanda aceste investigații drept prima linie la pacienții cu NSTEMI, dar în special RMN este instrumentul cheie și pasul ulterior necesar pentru stabilirea diagnosticului final la majoritatea pacienților cu MINOCA, care în realitate este doar un sindrom și diagnostic de lucru, în spatele căruia pot fi depistate mai multe patologii ce necesită tratament specific. Acest tip de investigație s-a dovedit a fi un nou standard de aur al evaluării non-invazive a cordului datorită inofensivității, dependenței mai mici de operator, posibilităților de cuantificare precise, dar și de caracterizare a miocardului. Pathik et al. au reușit să stabilească un diagnostic la 87% din 125 de pacienți consecutivi cu MINOCA cu ajutorul RMN. Dintre aceștia 37% au fost diagnosticați cu miocardită acută, 27% cu cardiomiopatie Takotsubo, 21% din pacienți – infarct miocardic acut, 1% - hipertrofie apicală și 2% cu cardiomiopatie dilatativă. Aceste rezultate sunt confirmate și de către o meta-analiză recentă a 26 de studii care raportează miocardită acută drept diagnostic cel mai frecvent la pacienți diagnosticați inițial cu MINOCA. Important este că RMN cardiacă este recomandată în primele 7 zile de la evenimentul acut, deoarece în cazul investigației efectuate tardiv unele trăsături specifice ar putea să nu mai fie evidente. (27)

Este important de menționat că stabilirea dia-

gnosticului MINOCA trebuie să corespundă criteriilor bine cunoscute ale infarctului miocardic conform definiției universale dar și celor de artere coronare permeabile, ceea ce include artere coronare curate (fără stenoze >30%) și cu leziuni aterosclerotice neimportante (stenoze >30% dar <50%), în plus la această să nu fie o altă cauză evidentă și respectiv un diagnostic specific stabilit în momentul efectuării coronaroangiografiei și respectiv prezența necesității evaluării ulterioare a pacientului cu scop de stabilire a cauzei ce a determinat MINOCA. Situația se complică și mai mult din motivul că nu există investigații care ar exclude definitiv cauza ischemică a elevării troponinei, chiar și un rezultat normal al RMN cardiace nu poate face aceasta. Doar un rezultat evident patologic al RMN poate fi considerat definitiv. Printre cauzele unui infarct adevărat cu artere coronare curate se numără eroziunea și ruptura plăcii aterosclerotice cu suprapunerea unui trombus subocluziv, care la momentul efectuării coronaroangiografiei ar putea deja să nu fie detectabil, tabloul angiografic devenind practic normal. Pentru stabilirea diagnosticului corect în acest caz este necesară aplicarea unor metode de imagistică intracoronariană precum ultrasonografia intravasculară și tomografia în coerență optică, ce permit vizualizarea plăcilor instabile și aprecierea necesității intervenției în caz de stenoze angiografic aparent nesemnificative. O altă cauză este spasmul coronarian în special prelungit, diagnosticarea căruia este posibilă cu ajutorul manevrelor provocatoare a acestuia în timpul coronaroangiografiei. Afecțiunile patului microvascular de asemenea au un rol în apariția NSTEMI-MINOCA, diagnosticul fiind posibil de stabilit cu ajutorul RMN cardiace. (22) Din păcate, atât investigațiile intravasculare suplimentare în timpul coronaroangiografiei, cât și manevrele de provocare a spasmului sunt adesea omise în practica de rutină din motivul fie a costului fie a lipsei de timp și de instruire suficientă, ceea ce este la rândul său o lacună în managementul acestor pacienți care influențează tratamentul și pronosticul. Pacienții cu diverse trombofilii care se prezintă cu tromboză intracoronariană și artere neafectate de ateroscleroză de obicei au anamnezic tromboze de alt tip, sunt tineri, prezintă anamnezic eredo-colateral agravat pentru evenimente trombotice și tromboembolice. Pentru tromboză și tromboembolism intracoronarian pledează și anamnezicul de fibrilație atrială, valve protetice, tumori intra cardiace, endocardită recentă, AVC concomitent și alt tromboembolism sistemic. În caz de suspectare a acestui tip de patologii, de mare folos este ecocardiografia transtoracică, la necesitate și transesofageană care pot aprecia fracția de ejeție a ventriculului stâng, prezența trombusului în cavitățile cordului, șunturilor interatriale, patologiei valvulare și endocarditei. (22) Acești pacienți au relativ frecvent nenorocul de a fi revascularizați inclusiv prin implantare de stent, ceea ce le crește riscul de evenimente repetate, pe când aspirarea trombusului și un

tratament anticoagulant adecvat pe viață le-ar putea feri de complicații ulterioare.

O altă entitate clinică care în pofida progreselor recente rămâne subdiagnosticată sau diagnosticată eronat este disecția spontană a arterei coronare neasociată cu ateroscleroză, traumă sau iatrogenie. Respectiv managementul acestor pacienți deseori este același ca și la SCA aterosclerotic, ceea ce ar putea dăuna în situația dată. De aceea momentul cheie este stabilirea unui diagnostic corect și rezervarea tratamentului intervențional doar cazurilor bine selectate, întrucât revascularizarea prin PCI la acest tip de pacienți este cu o rată de succes mai mică și respectiv o rată de complicații mai înaltă în comparație cu tratamentul intervențional în boala coronariană aterosclerotică. Mecanismul principal al acesteia este obstrucția coronariană prin formarea unui hematointramural sau prin pierderea integrității intimei vasculare. Această patologie reprezintă cauza a până la 35% de IM la femei sub 50 de ani și cauza cea mai frecventă a infarctului miocardic în sarcină – 43 % de cazuri se datorează anume disecției spontane de arteră coronară. Până la 69% de cazuri de disecție spontană se prezintă anume cu NSTEMI. Factorii predispozanți ai acestei afecțiuni sunt displazia fibromusculară (depistată în 25-86% de cazuri), sarcina, multiparitatea, arteriopatii genetice și patologia țesutului conjunctiv, tratamentul hormonal, bolile de sistem, spasmul coronarian și migrena. Pe acest fundal de obicei acționează alți factori provocatori (mai mult de jumătate din pacienți redau prezența acestora), printre care exercițiile intensive aerobice sau de forță, manevre Valsalva efectuate incorect, voma repetată, creșterea presiunii intra-abdominale în timpul defecației, ridicarea obiectelor grele, stres psihemoțional intens, nașterea, administrarea substanțelor narcotice precum cocaină și amfetamină, dar și injecțiile cu clomifen, beta-HCG și corticosteroizi. Din punct de vedere histopatologic, există două teorii ce ar putea explica fiziopatologia disecției: 1. apariția unei rupturi intimale mici, ce permite pătrunderea subintimală a sângelui cu formarea unui lumen fals, 2. disecția apare drept consecință a unei hemoragii spontane din vasavosorum a peretelui vascular. Investigațiile prin tomografie în coerență optică a peretelui vascular în locul disecției nu au putut întotdeauna identifica locul rupturii, ceea ce ar confirma mai mult a doua teorie. Acolo însă unde ruptura a fost găsită, este greu de apreciat dacă aceasta a fost primară și nu este o consecință a creșterii presiunii în lumenul fals datorită colecției sangvine și eruperii în lumenul adevărat. Totodată este greu de exclus și traumarea iatrogenă a intimei în timpul manipulațiilor intravasculare. Cel mai frecvent vas afectat este LAD în segmentele medii și distale (32-46% de cazuri), ramurile septale și diagonale, mai rar artera circumflexă și ramurile aces-

teia, și mai rar artera coronară dreaptă. Trunchiul comun al arterei coronare stângi este afectat în până la 4% de cazuri. De la 9% la 23% de cazuri pacienții se pot prezenta cu disecții multivasculare. Managementul pacienților cu disecție spontană de arteră coronară diferă de pacienții cu NSTEMI cauzat de ateroscleroză. Pacienții cu risc înalt și foarte înalt, instabilitate hemodinamică și ischemie continuă oricum necesită revascularizare fie prin PCI dacă este fezabil, fie prin by-pass aorto-coronarian de urgență. Revascularizarea percutană la pacienții dați se poate complica cu răspândirea disecției atât anterogradă cât și retrogradă, pătrunderea ghidului în lumenul fals cu ocluzia ulterioară a celui adevărat, extinderea hematomului intramural după plasarea stentului și dilatarea cu balon. De obicei, sunt necesare stenturi mai lungi, ceea ce duce la risc mai mare de tromboze și restenoze intra-stent. Extinderea disecțiilor distal spre vase cu un lumen mic crează situații practic inabordabile tehnic. Resorbția cu timpul a hematomului intramural are ca consecință malpoziția stentului cu risc crescut de tromboze. Persoanele stabile clinic și hemodinamic și care nu prezintă anatomie coronariană cu risc înalt pot beneficia de tratament conservator și monitorizare timp de 3-5 zile în staționar. În caz de deteriorare a stării cu reapariția semnelor de ischemie și instabilitate clinico-hemodinamică se recomandă recurgerea la coronarangiografie repetată cu tenativă de revascularizare. La un follow-up de 2-3 ani rata MACE la pacienți cu disecție spontană a arterei coronare este de la 10% la 30%, majoritatea se datorează infarctelor miocardice din recurențe a disecției spontane. La 10 ani rata MACE atinge aproximativ 50%, la fel predominant din cauza recurențelor disecțiilor. Luând în considerare complexitatea patologiei, apariția ei la persoane tinere, tratamentul intervențional anevoios cu rate crescute de complicații, sunt necesare studii mari randomizate cu scop de aprofundare a înțelegerii demografiei, tratamentului și factorilor anatomici asociați cu recurență cu scop de a găsi posibilități de prevenție cel puțin secundară. (28) Așadar, pacienții cu MINOCA-NSTEMI au doar un diagnostic de lucru și necesită investigații suplimentare cu scop de stabilire a diagnosticului definitiv și aplicarea tratamentului corespunzător și a măsurilor de prevenție ulterioară, având intenția de a ameliora pronosticul lor.

### Concluzii:

Pe parcursul anilor, NSTEMI a devenit o adevărată provocare pentru serviciile cardiologice în toate țările ale lumii. Fiecare sistem se confruntă însă cu probleme diverse în managementul pacienților cu acest diagnostic. Odată cu succesele revoluționare în managementul porțiunii aisbergului sindroamelor coronariene acute ce este la suprafață – pacienții cu STEMI, a venit rândul scufundărilor menite să dezghețe progresul și pentru porțiunea subacvatică a acestuia – sindroamele coronariene acute fără supra-

denivelarea segmentului ST. Profilul clinic de obicei mai complicat al acestor persoane, lipsa sensibilizării suficiente și atitudinea istorică a verigii de prim contact cu pacientul față depronosticul mai nefavorabil al diagnosticului respectiv, nerespectarea recomandărilor ghidurilor și protocoalelor internaționale și naționale cu blocarea pacienților în centre fără posibilități de revascularizare, precum și lipsa continuității în tratamentul de lungă durată după rezolvarea evenimentului acut imperfecțiunilor sistemului de medicină de familie – acestea sunt doar unele probleme la suprafață în Republica Moldova. Începând cu triajul corect al pacienților, stabilirea rapidă și corectă a diagnosticului de NSTEMI cu stratificarea riscurilor pacienților, până la selectarea corectă a strategiei de tratament pe termen scurt și lung – aparent fiecare pas este bine stipulat în ghidurile contemporane, însă în viața reală chiar și în țările bine dezvoltate frecvent nu este bine respectată formula – un tratament corect și la timp pacientului potrivit. În conceptul dat se includ și pacienții cu MINOCA-NSTEMI, care ar beneficia de un triaj preprocedural mai minuțios ce poate să le-ar permită chiar evitarea coronarangiografiei și redirecționarea către investigații corespunzătoare cu stabilirea corectă și timpurie a diagnosticului și respectiv tratament eficient. Evident există necesitatea studiilor mai ample pentru a avea posibilitatea soluționării acestor cazuri în siguranță, până atunci evitarea coronarangiografiei ca primă metodă de diagnostic rămâne la discreția și judecata clinică de la caz la caz. Este necesar să admitem că NSTEMI este o entitate multidimensională, abordarea căreia nu este deloc una simplă din diverse motive. Aceasta doar confirmă faptul că aderența la ghidurile pentru managementul acestor pacienți trebuie să fie pe primul plan și atunci când procentul acesteia va crește substanțial, va fi oportună o analiză repetată a evoluției pacienților cu NSTEMI. Cu siguranță, trendul de stagnare a mortalității pacienților dați din 2010 poate fi schimbat, rămâne să identificăm și să abordăm corect lacunele.

### Abrevieri

- AHA – American Heart Association
- AVC – accident vascular cerebral
- BCR – boală cronică renală
- Beta HCG – beta humanchorionicgonadotropin
- CA – coronarangiografie
- CTA – coronarografie prin tomografia computerizată
- ECG – electrocardiogramă
- GLP1 – Glucagon-like peptide-1
- GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
- HTA – hipertensiune arterială
- IM – infarct miocardic
- IMA - infarct miocardic acut
- LAD – artera coronară descendentă anterioară
- LDLc – low-densitylipoprotein colesterol
- MACE – major adverse cardiovascular events



MINOCA – infarct miocardic cu artere coronariene neobstruate  
 NSTEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST  
 PCI – intervenție coronariană percutană  
 RMN – rezonanța Magnetică Nucleară  
 SCA – sindrom coronarian acut  
 SCA-NSTE – Sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST  
 SEC – Societatea Europeană de Cardiologie  
 SGLT2 – sodium-glucose transport protein 2  
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST  
 TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

### Bibliografie

- Basit H, Malik A, Huecker MR. Non ST Segment Elevation (NSTEMI) Myocardial Infarction. [Updated 2019 May 4]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>
- Plugaru Ana, Ivanov Victoria, Dumanschi Carolina. SCA-NSTE și NSTEMI – lupii în blană de oaie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Chișinău*, 2019.
- Rasmussen JN, Chong A and Alter DA. Relation ship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-86.
- Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Association of Clinical Factors and Therapeutic Strategies With Improvements in Survival Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, 2003-2013. *JAMA*. 2016;316(10):1073-1082. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.10766>
- Peter Libby, Gerard Pasterkamp, Requiem for the 'vulnerable plaque', *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 43, 14 November 2015, Pages 2984-2987, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv349>
- Rasmussen, M. B., Stengaard, C., Sørensen, J. T., Riddervold, I. S., Hansen, T. M., Giebner, M., Terkelsen, C. J. (2019). Predictive value of routine point of care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 8(4), 299-308. <https://doi.org/10.1177/2048872617745893>
- Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93(2):177-182. doi:10.1136/hrt.2005.084830
- Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, Michael A. Borger, Carlos Brotons, Derek P. Chew, Baris Gencer, Gerd Hasenfuss, Keld Kjeldsen, Patrizio Lancellotti, Ulf Landmesser, Julinda Mehilli, Debabrata Mukherjee, Robert F. Storey, Stephan Windecker, ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with out persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting with out Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267-315, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, Glenn N Levine, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213-260, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
- Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87-165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- González Ferreiro R, Raposeiras Roubín S, Assi EA, Castiñeiras Busto M, García Acuña JM, González-Juanatey JR. Noninvasive Treatment of Acute Myocardial Infarction. Clinical Profile and Predictors of Poor Prognosis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. doi:10.1016/j.rec.2014.10.014
- Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Jüni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G Mellbin, Carl J Östgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M Seferović, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, David C Wheeler, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255-323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Ezra A. Amsterdam, MD, FACC, Chair, Nanette K. Wenger, MD, MACC, FAHA, Vice Chair, Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC, FSCAI, Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA, FACP, FAHA, Theodore G. Ganiats, MD, David R. Holmes, Jr, MD, MACC, Allan S. Jaffe, MD, FACC, FAHA, Hani Jneid, MD, FACC, FAHA, FSCAI, Rosemary F. Kelly, MD, Michael C. Kontos, MD, FACC, FAHA, Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, Philip R. Liebson, MD, FACC, FAHA, Debabrata Mukherjee, MD, FACC, Eric D. Peterson, MD, MPH, FACC, FAHA, Marc S. Sabatine, MD, MPH, FACC, FAHA, Richard W. Smalling, MD, PhD, FACC, FSCAI, and Susan J. Zieman,

MD, PhD, FACC AHA NSTE 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes

15. Laurent Bonello, Marc Laine, Etienne Puymirat, Gilles Lemesle, Franck Thuny, Franck Paganelli, Pierre Michelet, Antoine Roch, François Kerbaul, Laurent Boyer,

Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 22, 2016, Pages 2267-2276, ISSN 1936-8798,

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879816315436>)

16. Aleksandra Milosevic, Zorana Vasiljevic-Pokrajic, Dejan Milasinovic, Jelena Marinkovic, Vladan Vukcevic, Branislav Stefanovic, Milika Asanin, Miodrag Dikic, Sanja Stankovic, Goran Stankovic, Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 6, 2016, Pages 541-549, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.018>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879815017549>)

17. Bertrand MJ, Tanguay JF. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients (RIDDLE-NSTEMI Study): A Game Changer for Interventional Cardiologists?. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(13):1415-1416. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.032

18. Juan Sanchis, Julio Núñez, Immediate Invasive Strategy for Patients With Both New Ischemic Electrocardiographic Changes and Troponin Elevation, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 7, 2016, Page 753, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.019>.

19. Kofoed, Klaus F., et al. „Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VER-DICT randomized controlled trial.” *Circulation* 138.24 (2018): 2741-2750.

20. Twerenbold, Raphael, et al. „Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction.” *Journal of the American College of Cardiology* 74.4 (2019): 483-494.

21. Engel J, Damen NL, van der Wulp I, de Bruijne MC, Wagner C. Adherenceto Cardiac Practice Guidelines in the Management of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Literature Review. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(1):3-27. doi:10.2174/1573403x12666160504100025

22. 1. Etienne P, Tabassome S, Guillaume C,

et al. Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798

23. Stefan Agewall, John F. Beltrame, Harmony R. Reynolds, Alexander Niessner, Giuseppe Rosano, Ali-da L. P. Caforio, Raffaele De Caterina, Marco Zimari-no, Marco Roffi, Keld Kjeldsen, Dan Atar, Juan C. Kaski, Udo Sechtem, Per Tornvall, on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy, ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 3, 14 January 2017, Pages 143-153, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>

24. Infarction SM, Pasupathy S, Air T, et al. Coronary Heart Disease Systematic Review of Patients Presenting With Coronary Arteries. 2015:861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201

25. A Janosi, T Ferenci, P Andreka, (\*), P878 Prevalence and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a nation wide registry based study, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz747.0475, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0475>

26. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):462-466. doi:10.1007/s11239-018-1794-z

27. Smulders MW(1), Kietselaer BLJH(2), Wildberger JE(3), Dagnelie PC(4), Brunner-La Rocca HP(1), Mingels AMA(5), van Cauteren YJM(2), Theunissen RALJ(6), Post MJ(7), Schalla S(2), van Kuijk SMJ(8), Das M(9), Kim RJ(10), Crijns HJGM(1), Bekkers SCAM(11) Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.). *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 19;74(20):2466-2477. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.027, abstract.

28. Michael Chetrit, MD ; Matthias Gero Friedrich, MD, FACC, Expert Analysis, Assessment of MINOCA Using CMR Oct 09, 2018

29. N. HS, S.H. KE, Jacqueline S, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e523-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000564

30. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237-269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>

## EXTRASISTOLIA VENTRICULARĂ: SEMNIFICAȚIE CLINICĂ, PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Aurel GROSU - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul urgențe cardiace

*e-mail: grosuaa@gmail.com*

### Rezumat

Complexele ventriculare premature frecvente sunt aritmii focale și apar, de obicei la persoane cu cord structural normal. Totuși, la unii pacienți se pot dezvolta semne de disfuncție ventriculară cauzată de ectopia ventriculară frecventă (cardiomiopatie mediată de ectopie). Prin urmare, toți pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă trebuie evaluați pentru stabilirea valorii numerice a CVP, prezenței simptomelor și modificărilor structurale ale cordului. Opțiunile terapeutice includ terapia medicală și ablația transcateter cu radiofrecvență, ultima fiind mai eficientă și potențial curativă, în special la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng. Prognosticul la acești pacienți este bun, iar cardioverterul implantabil rareori este indicat la această categorie de pacienți.

**Cuvinte-cheie:** extrasistolie ventriculară, ablație transcateter cu radiofrecvență, cardioverter implantabil

### Резюме. Желудочковая экстрасистолия: клиническое значение, прогноз и лечение

Преждевременные желудочковые сокращения (ПЖС) часто встречаются у лиц без органической патологии сердца и как правило имеют благоприятный прогноз. Однако у некоторых пациентов могут развиваться признаки желудочковой дисфункции, вызванной частой желудочковой эктопией. Поэтому все пациенты с частой желудочковой экстрасистолией должны быть обследованы для определения частоты ПЖС, наличия симптомов и структурных изменений сердца. Терапевтические возможности включают медикаментозную терапию и радиочастотную транскатетерную абляцию, причем последняя является более эффективной и потенциально излечивающей, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Прогноз у этих пациентов хороший, имплантируемый кардиовертер редко показан у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, радиочастотная транскатетерная абляция, имплантируемый кардиовертер

### Summary: Ventricular extrasystole: clinical significance, prognosis and treatment

Frequent premature ventricular contractions (PMC) are often found in people without structural heart disease and usually have a favorable prognosis. However, some patients may develop ventricular dysfunction caused by frequent ventricular ectopy. Therefore, all patients with frequent ventricular extrasystole should be examined to determine the frequency of PVC, the presence of symptoms and structural changes of the heart. Therapeutic options include drug therapy and radiofrequency transcatheter ablation, the latter being more effective and potentially curative, especially in patients with left ventricular dysfunction. The prognosis for these patients is good; an implantable cardioverter is rarely indicated in this category of patients

**Key-words:** ventricular extrasystole, radiofrequency transcatheter ablation, implantable cardioverter

Extrasistolia este cea mai răspândită tulburare de ritm, fiind definită ca o contracție prematură a cordului nemijlocit legată de contracția precedentă a ritmului de bază. Există și un alt tip de contracție prematură, numită parasistolie, care nu este legată de complexul precedent și nu depinde de ritmul de bază. Diferențierea dintre extrasistolie și parasistolie adeseori este dificilă, însă semnificația clinică, pronosticul și tratamentul ambelor forme sunt identice. Majoritatea clinicienilor preferă să folosească doar termenul de contracție ventriculară prematură [CVP].

În anii '70, ai secolului trecut extrasistolia ventriculară [ESV] la pacienții cu boală structurală a cordului, în special cu cardiopatie ischemică [CI] post-infarct [MI], era considerată un predictor semnificativ independent pentru moarte subită [1]. Mai multe studii au demonstrat o creștere a mortalității de patru

ori la pacienții post-infarct, care aveau >10 ESV/oră [2]. În acea epocă sau făcut încercări pentru a suprima CVP asimptomatice la pacienții post-infarct, prin prescrierea agenților antiaritmici [3]. Această practică a fost abandonată după publicarea studiului *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [CAST]*, rezultatele cărora au arătat o creștere a mortalității de toate cauzele, inclusiv o rată mai mare de stop-uri non-cardiace la pacienții post-infarct miocardic tratați cu encainidă sau flecainidă în comparație cu cei pe placebo (respectiv 7,7% vs 3,0%) [4]. Rata creșterii mortalității a fost atribuită efectelor pro-aritmice și inotrop negative ale agenților antiaritmici [5]. Atunci s-a ajuns la concluzia că CVP la pacienții post-infarct reprezintă doar un marker suplimentar al severității bolii cardiace. Multiple studii ulterioare au demonstrat că, extrasistolia ventriculară frecventă este înregistrată

și la persoane fără boală structurală a cordului, neavând repercusiuni asupra mortalității. Kennedy și colab. au arătat că ESV frecvente ( $>60$ /oră sau  $1/\text{min}$ ) și complexe pot apărea la subiecți aparent sănătoși, cu o prevalență estimată la  $1-4\%$  din populația generală. Înregistrarea ECG în 12 derivații a detectat CVP la  $1\%$  din populația sănătoasă, iar monitorizarea ECG Holter timp de 24 - 48 de ore la  $40\%$  și  $75\%$  respectiv [6]. Prevalența ESV este în general dependentă de vârstă, variind de la  $<1\%$  la copiii sub 11 ani până la  $69\%$  la subiecți cu vârsta peste 75 ani. În cadrul unui studiu cu 73 de pacienți asimptomatici cu CVP, fără boala cardiacă structurală, s-a constatat că aceștia au avut un prognostic similar cu populația generală la 10 ani de supraveghere [7]. Totodată s-a menționat că, atât incidența, cât și complexitatea CVP sunt crescute în aproape toate bolile cardiace, fiind prezente la  $90\%$  dintre pacienții cu boala coronariană și cardiomiopatie dilatativă [8].

Astfel, până la începutul secolului XXI, printre clinicieni a dominat ipoteza conform căreia extrasistolă ventriculară, în absența BSC, este inofensivă și în majoritatea cazurilor nu necesită terapie antiaritmică specifică. Această supoziție a fost consimțită pe parcursul mai multor ani, fiind postulată în literatura de specialitate, reviste științifice. Conracțiunile ventriculare premature au fost considerate o variantă a aritmiilor ventriculare idiopatice, recunoscute prin caracteristicile locului de origine, în special din tractul de ejecție ventricular drept sau stâng (TEVD/TEVS), sinusurile Valsalva, continuitatea aortomitrală, venele cardiace mari, zone subepicardice și mai rar artera pulmonară, apexul ventriculului stâng.

Totuși, pînă în prezent evoluția naturală a CVP este incomplet înțeleasă. Date mai recente sugerează că CVP aparent benigne pot avea implicații asupra dezvoltării insuficienței cardiace și mortalității, cel puțin la nivel populațional [9]. Rămâne ambiguu de ce unii pacienți au rezolvare sau îmbunătățire spontană, la alții se menține aceeași sarcină a CVP fără a compromite funcția cardiacă, iar altă parte din pacienți dezvoltă cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avînd CVP similare după origine, valoarea numerică și complexitate.

Se recunoaște că CVP pot apărea datorită unuia dintre cele trei mecanisme: reintrare, automatism anormal, sau activitate declanșată (trigger). Dar și sistemul nervos autonom joacă un rol important și poate influența generarea CVP prin automatism patologic sau în special prin activitate trigger. Tonusul simpatic crescut poate spori automatismul unui focar ectopic sau poate induce o activitate declanșată mediată de adenozin-3,5-monofosfatul ciclic (cAMP). La rândul

sau activitatea vagală facilitează postdepolarizarea precoce conducând la declanșarea aritmiilor ventriculare. Influența sistemului nervos autonom a fost demonstrată într-un studiu recent ce a identificat CVP idiopatice dependente de bradicardie sau tahicardie la  $80\%$  dintre pacienți [10]. Variabilitatea prezentării clinice confirmă aceste date, prin aritmie ventriculară exercițională la unii pacienți și apariția ESV în repaus la alții. Și opțiunile de tratament sunt diferențiate, pacienții cu CVP dependente de tahicardie fiind mai susceptibili la beta-blocante.

Prognosticul pacienților cu CVP în general depinde de prezența și severitatea bolii cardiace subiacente. ESV frecventă la pacienți cu infarct miocardic recent se asociază cu evoluție nefavorabilă, inclusiv mortalitate crescută [8]. Eșecul de a îmbunătăți supraviețuirea prin abolirea extrasistoliei ventriculare, confirmă că acestea sunt doar un marker al severității bolii de bază, și nu un factor de risc modificabil.

În absența bolii structurale cardiace, prognosticul pacienților cu ESV idiopatice frecvente este determinat de o serie de factori, inclusiv de numărul CVP. Rezultatele unei analize prospective cu durata de peste 13 ani au arătat că pacienții cu frecvența CVP înaltă [ $0,123-17,7\%$ ] au avut o rată mai sporită de cardiomiopatie, insuficiență cardiacă și mortalitate [9]. Persoanele cu un număr redus până la moderat de CVP și fără boli cardiace structurale au o evoluție clinică benignă, cu un tratament axat pe gestionarea simptomelor [11].

În 1998 Duffee DF și colab. [12], au lansat conceptul de „*cardiomiopatie mediată de CVP*” demonstrând că suprimarea farmacologică a ectopiei ventriculare la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă presupusă idiopatică, a ameliorat disfuncția sistolică a ventriculului stâng (VS). Presupunerea că CVP frecvente ar putea conduce direct la deteriorarea funcției ventriculului stâng în absența tahicardiei susținute a fost sprijinită și de către Singh și colab. [13], care de asemenea au constatat ameliorarea funcției de VS după suprimarea ectopiei ventriculare cu amiodaronă la pacienții cu CMP idiopatică. Astfel, la începutul anilor 2000 cardiomiopatia mediată de CVP [CME] a fost probată, prin prezentarea mai multor informații cu referire la regresia disfuncției VS la pacienți individuali în urma eliminării ectopiei ventriculare farmacologic sau prin ablație cu radiofrecvență (ARF) [14,15].

Prevalența exactă a cardiomiopatiei induse de CVP rămâne necunoscută, este o cauză subapreciată a disfuncției VS, observată mai frecvent la pacienții vârstnici [16]. Această situație ar putea fi explicată prin creșterea prevalenței CVP odată cu vârsta, dar și prin expunerea de lungă durată la CVP. Niwano S.

și colab. [16] au demonstrat agravarea progresivă a funcției VS, evaluată prin fracția de ejeție și volumul telediastolic al VS, la pacienții care aveau peste 1000 ESV/zi, pe parcursul a 4-8 ani de supraveghere.

Cardiomiopatia mediată de CVP este o variantă reversibilă a CMD fiind întâlnită la persoanele cu CVP frecvente. Spre deosebire de cardiomiopatia mediată de tahicardie, pacienții cu CME pot dezvolta disfuncție VS, neavând un ritm cardiac semnificativ crescut. În timp ce CME a fost considerată o formă particulară, relativ rară de CMD, o analiză recentă a 1139 de pacienți din cadrul studiului „*Cardiovascular Health Study*” sugerează că CVP joacă un rol contributiv mai important în dezvoltarea disfuncției de VS în populație, decât se considera anterior [18]. Subiecți cu o valoare numerică mai înaltă a CVP [0,12-17,7%] au avut o probabilitate de trei ori mai mare pentru reducerea FEVS și un risc crescut pînă la 48% pentru a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă (IC) la 5 ani de supraveghere comparativ cu indivizii, care aveau un număr mai mic de CVP. Analiza acestor date presupune că riscul de IC datorită CVP, la nivelul populațional, poate fi mai mare cu 8,1%, ceea ce sugerează ca ectopia ventriculară prematură contribuie la disfuncția VS la un număr mai mare de pacienți decât se aprecia anterior.

Un factor de risc al dezvoltării cardiomiopatiei este persistența ESV foarte frecvente pe termen lung. Într-un studiu, s-a constatat că pacienții cu o valoare numerică a CVP >24% au avut riscul foarte mare pentru a dezvolta o cardiomiopatie mediată de ectopie ventriculară, deși prezența disfuncției ventriculare a fost observată și la unele persoane cu valoarea numerică a CVP sub 10% [16].

Mecanismele dezvoltării CME sunt multifactoriale și incomplet înțelese. Unii autori consideră că disincronia ventriculară ar putea, cel puțin parțial, explica dezvoltarea disfuncției ventriculare. Alți factori care contribuie dezvoltarea cardiomiopatiei includ durata mai lungă a expunerii la CVP, lipsa simptomelor, originea epicardică a ESV, durata crescută a complexului QRS extrasistolic, ESV interpolate și lipsa variației circadiane a CVP. Mecanismul disfuncției de VS mediat de CVP este explicat de către unii cercetători prin debitul cardiac redus al fiecărei contracții ventriculare premature și un ritm cardiac mult mai scăzut decât la subiecții normali. De exemplu, un pacient cu 30 000 - 40 000 de CVP/zi, are un deficit zilnic de aproape o treime din debitul cardiac eficient, dezvoltând o afecțiune similară cu bradicardia severă, din sindromul sinusului bolnav sau blocul atrioventricular [17]. Se sugerează că bărbații ar avea un risc ușor mai mare de a dezvolta CME decât femeile. Moartea subită cardiacă la pacienții cu CVP idiopatice este rară [19].

Întrucât cardiomiopatia în sine poate cauza extrasistolie ventriculară, simpla prezență a CVP la un pacient cu disfuncție de VS nu este dovada CME. În practica clinică, acest diagnostic este unul retrospectiv de excludere, confirmat prin ameliorarea documentată a funcției VS după suprimarea CVP. Dovada pentru aceasta afecțiune este susținută de multiple studii de tip caz control retrospective, care au demonstrat o normalizare a disfuncției sistolice de VS după suprimarea cu succes a CVP prin ablația transcater cu radiofrecvență [8,15]. Pacienții din grupa de control, cu extrasistolie ventriculară frecventă documentată, nu au prezentat o îmbunătățire a funcției VS.

Printre pacienți cu funcția sistolică a VS deprimată supuși ablației, valoarea numerică medie a CVP a scăzut de la 29,2% la 1,3% [ $p < 0,001$ ] asociindu-se cu o ameliorare medie a FEVS de la 40% la 52% [ $p < 0,001$ ] [20]. Se remarcă că și la pacienții cu disfuncție VS care a precedat apariției CVP frecvente, inclusiv cei cu cicatrice confirmate prin rezonanță magnetică cardiacă (RMC), ablația transcater a condus la o îmbunătățire a FEVS (ameliorare cu 13% față de 8% la pacienții fără cardiomiopatie preexistentă) [21].

Succesul ablației CVP a trezit interesul pentru a identifica pacienții cu ectopie ventriculară frecventă, care posedă riscul de dezvoltare a CME. Au fost propuși numeroși factori de risc, derivați din studii pe pacienți extrem de selectați, referiți pentru ablație transcater a CVP, care includ vârsta, sexul masculin, povara CVP, durata complexului QRS a contracției premature, polimorfismul CVP, locul specific de origine CVP (inclusiv VS și locații epicardice), prezența simptomelor, intervalul de cuplare CVP și indicele masei corporale [8,15]. Singurul factor de risc care pare a fi un predictor robust al CME în majoritatea cazurilor (dar nu în toate) s-a dovedit a fi valoarea numerică a CVP. Baman și colab. au demonstrat că numărul CVP >24% a fost un criteriu mai sigur care i-a separat pe cei cu și fără EMC, astfel niciun pacient cu EMC nu a avut o valoare numerică a CVP <10% [16]. Majoritatea celorlalți factori sunt raportați în literatura de specialitate în mod inconsistent și variabil, ceea ce reflectă probabil doar anumite tendințe datorate deferențelor dintre populațiile studiate [19].

În absența unor studii prospective cu un număr mai mare de pacienți cu CME, modele experimentale pe animale pot oferi informații despre mecanismele care stau la baza dezvoltării cardiomiopatiei induse de CVP și potențialelor ținte terapeutice. Datele preliminare sugerează că disincronia VS cauzată de CVP poate fi un factor critic în determinarea severității disfuncției de VS [22 -24].

Aritmiile ventriculare de focar idiopatice, de obicei sunt cauzate de o activare declanşată („triggered activity”) prin postpotenţiale de depolarizare tardivă (PDT), care determină apariţia unor răspunsuri repetitive [25]. Postdepolarizarea tardivă („delayed afterdepolarization”, DAD): - constă din oscilaţii tranzitorii ale potenţialului de membrană ce apar în faza 4, după repolarizarea normală a celulei; dacă această depolarizare tranzitorie atinge potenţialul prag se declanşează un răspuns repetitiv. Acestea reflectă instabilitatea potenţialului de repaus în faza 4, şi sunt secundare supraîncărcării celulare cu calciu. Procesele patologice care duc la supraîncărcare celulară cu  $Ca^{2+}$  în diastolă, au drept urmare o activitate crescută a pompei  $Na^+/Ca^{2+}$  [NCX]. Un curent interior net [ $I_{NCX}$ ] cauzat de influxul a trei ioni  $Na^+$  pentru efluxul unui ion de  $Ca^{2+}$ , provoacă oscilaţii pozitive ale potenţialului de membrană care, atingând potenţialul prag, pot declanşa un potenţial de acţiune precoce rezultând în CVP [25]. O caracteristică specifică a acestor aritmii este sensibilitatea la adenozină. Aritmiile ventriculare idiopatice focale pot fi suprimate de adenozină prin acţiunea asupra receptorului adenozinei A1 care inhibă producţia de adenilil-ciclază şi, astfel, cAMP. Beta-blocanţii şi manevrele vagale au efecte similare asupra cAMP, în timp ce blocanţii canalelor de calciu previn acumularea citoplasmatică a ionilor de  $Ca^{2+}$  prin blocarea directă a canalului de  $Ca^{2+}$  tip L. În schimb, aceste aritmii pot fi induse de catecolamine care influenţează cAMP sau cresc supraîncărcarea diastolică de  $Ca^{2+}$  prin accelerarea ritmului cardiac.

**Prezentare clinică.** CVP pot provoca simptome cum ar fi palpitaţiile şi/sau senzaţii de neregularitate în funcţia inimii, oboseală, slăbiciune, dispnee, lipotimii. Apariţia şi persistenţa extrasistoliei ventriculare deseori se asociază cu anxietate şi teama prezenţei unei boli cardiace grave [9]. Fiecare extrasistolă este urmată de o pauză electrică compensatorie resimţită ca o oprire scurtă a inimii sau strângere de inimă [adeseori asociată cu o ameţeală uşoară sau înţeţoşare]. Unii bolnavi au senzaţii de „răsturnare a inimii” sau „dislocare a inimii în regiunea gâtului”, „sete bruscă de aer”. Aceasta poate fi resimţită ca o palpitaţie sau un decalaj al ritmului pulsului. Unii pacienţi cu CVP frecvente prezintă simptome legate direct de ectopie sau au simptome determinate de disfuncţia sistolică a VS. Adeseori însă CVP sunt descoperite incidental în cadrul investigaţiilor pentru alte motive. Pacienţii cu CVP frecvente, care au cordul structural intact pot prezenta palpitaţii, oboseală, dispnee şi/sau ameţeli. Sincopa nu este comună, dar posibilă la

persoanele cu TV susţinută cu sau fără BSC subiacentă. Pacienţii cu disfuncţie de VS se prezintă adesea cu semne şi simptome clinice pentru insuficienţă cardiacă. Prezenţa sau lipsa manifestărilor clinice în ESV depinde de mai mulţi factori precum caracteristica CVP, condiţia fizică, co-morbidităţile, nivelul de activitate fizică şi particularităţile psihologice ale pacientului.

**Evaluare.** Toţi pacienţii cu CVP frecvente necesită o evaluare minuţioasă pentru identificarea prezenţei BSC, drept cauză potenţială, sau consecinţă a CVP, precum şi determinarea frecvenţei aritmiei. În plus, va fi analizată morfologia complexelor QRS în 12 derivaţii a CVP pentru a determina originea ectopiei şi polimorfismul acesteia. Aceste date pot facilita luarea unor decizii adecvate despre riscul CVP, precum şi riscurile potenţiale specifice ale tratamentului. Deoarece CVP au o origine focală, morfologia QRS pe electrocardiogramă de suprafaţă este remarcabil de sigură în stabilirea locului de origine. ECG trebuie înregistrată continuu, astfel încât fiecare morfologie a complexului QRS să poată fi analizat în toate 12 derivaţii. Morfologia complexelor QRS ale ritmului sinusal poate furniza informaţii despre prezenţa unui substrat subiacent. Inversarea undelor T şi/sau o creştere prelungită a undei  $S_{\geq 55}$  ms [bloc parietal] în derivaţiile precordiale drepte [ $V_1 - V_3$ ] şi undele epsilon pot sugera prezenţa cardiomiopatiei aritmogenie de ventriculul drept. Lipsa creşterii progresive a undei R sau prezenţa undelor Q în anumite zone sugerează prezenţa unei cicatrice post-infarct, în timp ce tranziţia precoce sau prezenţa unei unde S largi în derivaţia  $V_6$  poate sugera o cicatrice bazal-laterală adesea observată în cardiomiopatii non-infarct.

**Ecocardiografia transtoracică** [ETT] furnizează informaţii importante referitor la funcţia globală şi regională ventriculară, precum şi funcţia aparatului valvular şi trebuie efectuată de rutină. Dacă ETT este normală şi CVP au o singură morfologie cu locul de origine tipic pentru tractul de ejecţie al VD sau pentru cuspa aortică, investigaţii ulterioare, de obicei, nu sunt necesare. Cu toate acestea, la pacienţii cu un loc neobişnuit al originii CVP [de exemplu, annulus tricuspid, apexul VS, muşchii papilari], cu multiple morfologii ale contracţiilor ventriculare premature, cu TV susţinute sau disfuncţie de VS, examinările imagistice prin rezonanţă magnetică a cordului [RMC] pot fi utile pentru a evalua şi stabili localizarea oricărui substrat subiacent, în special prezenţa fibrozei miocardice. Desigur, la pacienţii cu CVP foarte frecvente, aritmia poate afecta calitatea scană-

rii. Pacienții cu disfuncție de VS primar depistată, trebuie examinați printr-un stres test non-invaziv sau angiografia coronariană pentru a exclude prezența bolii coronariene.

Evaluarea cantitativă [valoarea numerică] a CVP este importantă în determinarea relevanței etiologice a ectopiei ventriculare la prezentarea clinică a pacientului, precum și pentru aprecierea probabilității răspunsului la tratament [26]. O monitorizare Holter 24 de ore de obicei, va fi suficientă, însă, repetarea sau extinderea monitorizării pentru o perioadă mai lungă de timp, poate fi necesară în cazurile în care se suspectează o fluctuație semnificativă a numărului de CVP. Pentru pacienții la care valoarea numerică CVP este la limita [ $<10\%$ ] și/sau la care corelația simptom-ritm este discutabilă la prezentarea clinică, răspunsul ar trebui căutat printr-o monitorizare extinsă, continuă sau utilizând registratoare de eveniment activate de pacient.

**Indicații pentru tratament.** Există trei indicații pentru tratamentul pacienților cu aritmii ventriculare focale idiopatice: 1. prezența simptomelor prost tolerate cauzate de CVP sau TV, 2. o presupusă cardiomiopatie indusă de aritmie și 3. TV/VF polimorfă cauzată de CVP maligne. Pacienții asimptomatici cu un număr redus de CVP nu necesită terapie specifică. Subiecții cu o valoare numerică înaltă a CVP, care au dimensiunile și funcția VS normală vor fi supuși examinărilor repetate prin metoda Holter ECG și monitorizării ecocardiografice, de obicei anual, pentru identificarea modificărilor precoce ale funcției VS. Se poate lua în considerare tratamentul acestor pacienți cu  $\beta$ -blocanți dacă aceștia vor fi eficienți în suprimarea CVP și nu vor manifesta efecte secundare. Însă, momentan nu există date convingătoare că aceste medicamente ar împiedică dezvoltarea cardiomiopatiei. Pentru pacienții simptomatici, opțiunile de tratament includ terapia medicală sau ablația transcateter cu radiofrecvență. Stratificarea riscului pentru moarte subită cardiacă (MSC) este necesară numai la pacienții cu disfuncție de VS sau aritmii maligne.

### **Opțiuni de tratament**

**Terapie medicală.** În literatura de specialitate sunt limitate datele referitor la eficiența  $\beta$ -blocanților și blocanților canalelor de calciu nondihidropiridinici (BCC) în tratamentul contracțiilor ventriculare premature. Într-un studiu randomizat cu 52 pacienți, atenololul a redus valoarea numerică medie a CVP de la 24082 la 16153 bătăi/zi; la 6 dintre 25 [24%] pacienți din grupul de studiu s-a constatat o reducere a numărului

de CVP  $>80\%$  [27]. În alt studiu nerandomizat pe 16 pacienți diltiazemul a redus frecvența medie de CVP de la 15245 până la 7564 bătăi/zi, dintre aceștia opt pacienți [50%] au răspuns semnificativ prin suprimarea a peste 65% din numărul CVP [28].

B-blocanții și blocanții canalelor de calciu sunt opțiuni menite să amelioreze simptomele prin reducerea numărului de CVP, deși acești agenți rareori suprimă complet contracțiile ventriculare premature. Oricum, profilul lor de siguranță demonstrat prin practica clinică vastă, îi face agenți de primă linie rezonabili pentru pacienții cu CVP frecvente sau simptomatice, care preferă o abordare inițială non-intervențională a managementului. Pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă asociată unei boli structurale cardiace vor fi tratați conform Ghidurilor acceptate inclusiv cu prescrierea unui  $\beta$ -blocant specific pentru insuficiența cardiacă; blocanții canalelor de calciu sunt contraindicate acestor pacienți.

Agenții antiaritmici din clasa I și III sunt mai eficienți decât  $\beta$ -blocanții și BCC în reducerea numărului de CVP, dar posedă mai multe efecte secundare. Propafenona (Clasa Ic) s-a dovedit a fi mai eficientă decât metoprolol sau verapamila într-un studiu prospectiv, încrucișat pe 84 de pacienți cu CVP idiopatice. Pacienții au avut un număr mediu a CVP de 13.767 bătăi/zi la includerea în studiu, fiind redus până la 4110 bătăi/zi în lotul cu propafenonă, comparativ cu 12482 și 9241 bătăi/zi pentru metoprolol și verapamil respectiv. La cincisprezece [18%] pacienții propafenona a avut un efect de suprimare completă a CVP [29]. Flecainida este de asemenea eficientă în suprimarea extrasistoliei ventriculare. În timp ce agenții de clasă I C sunt contraindicați pacienților post-infarct, mici studii recente oferă dovezi limitate despre posibilitatea utilizării acestor agenți în prezența disfuncției ușoare a VS indusă de CVP frecvente [30]. Un studiu randomizat dublu orb pe 56 pacienți a demonstrat o reducere de 77-83% a frecvenței CVP cu sotalol în comparație cu placebo. Douăzeci și doi de pacienți [59%] din grupul de studiu au avut o reducere de  $\geq 75\%$  a numărului de CVP comparativ cu doi pacienți [11%] din grupul placebo [31]. Amiodarona a demonstrat eficacitate înaltă în reducerea numărului de CVP la pacienții cu boală structurală a cordului, dar terapia pe termen lung este limitată de efectele secundare considerabile [13], prin urmare, acest antiaritmie trebuie rezervat pacienților cu cardiomiopatie relevantă, care nu poate fi tratați prin aplicarea altor metode și trebuie prescris în cele mai mici doze eficiente [chiar și doza de 50 mg zilnic ar putea fi suficientă] [15].

Pacienții care administrează antiaritmici din Clasa I sau III ar putea avea o reducere a numărului de CVP mult mai semnificativă decât la administrarea  $\beta$ -blocanților și BCC [32]. Totuși, suprimarea completă a extrasistoliei ventriculare poate fi observată doar la o minoritate din pacienți. Aceste medicamente sunt opțiuni rezonabile pentru subiecții care nu acceptă ablația transcateter sau această procedură nu este disponibilă, în special atunci când  $\beta$ -blocanții și BCC au fost ineficiente.

**Ablația transcateter cu radiofrecvență.** În timp ce scopul terapiei medicale este îmbunătățirea simptomelor printr-o reducere a numărului CVP, ablația transcateter este o procedură cu potențial curativ prin distrugerea directă a celulelor anormale care generează impulsia ectopică prematură. Într-un studiu randomizat pe 330 pacienți cu CVP cu originea din tractul de ieșire al VD, a fost demonstrat că rata de recurență a CVP (definită prin valoarea numerică a CVP >300 bătăi/zi) la un 1 an a fost semnificativ mai mică la cei care au fost supuși procedurii de ablație prin radiofrecvență (ARF) decât la subiecții tratați medical cu propafenona sau metoprolol [19,4 vs 88,6%,  $p < 0,001$ ] [32]. În mod similar, Zhong L. și colab. într-o analiză retrospectivă pe 510 pacienți, au demonstrat reducerea semnificativă a numărului de CVP după ablația transcateter în comparație cu agenți antiaritmici din clasa I / III [93% vs 82%,  $p = 0,04$ ]. În plus, printre pacienții cu cardiomiopatie indusă de CVP, normalizarea funcției VS după ablație transcateter a fost într-o proporție dublă comparativ cu persoanele care au urmat tratament medical [47% vs 21%,  $p = 0,003$ ] [33].

Deși momentan lipsesc studii clinice randomizate prospective, rezultatele cercetărilor retrospective la pacienții cu posibilă CME sunt convingătoare, demonstrând un grad mai înalt de reducere a numărului de CVP, rate mai ridicate de suprimare a CVP și o ameliorare mai semnificativă a funcției VS după procedura de ablație transcateter comparativ cu terapia medicală [32,34]. Zhong și colab. au demonstrat îmbunătățirea funcției VS în urma ablației chiar și atunci când fracția de ejeție medie a VS era aparent „normală” (55,9 vs 53,0% respectiv,  $p < 0,001$ ) promovând ideea că unii pacienți ar putea avea o formă subclinică de CME [33]. Această ameliorare nu a fost observată în grupul tratat medical.

Rezultatele procedurii de ablație transcateter, în condițiile utilizării cartografiei moderne sunt excelente, atingând o rată de succes până la 84% în faza precoce după procedură, fapt demonstrat într-un

studiu amplu multicentric de cohortă retrospectiv [35]. Cu toate acestea, unele localizări anatomice ale focarului ectopic pot crea dificultăți pentru aplicarea tehnicii de ablație. Extrasistolele ventriculare care provin din zona apexului VS sau localizări enigmatice, sunt dificile pentru ablație din cauza restricțiilor de acces, imposibilității de aplicare a energiei adecvate, și/sau vecinătatea cu vasele coronare [35]. Ablația structurilor endocavitare cum ar fi mușchii papilari VS de asemenea poate fi dificilă din motivul localizării profunde a focarului ectopic și/sau stabilitate slabă a cateterului [36]. Instrumente auxiliare, cum ar fi ecocardiografia intracardică, cateteruri cu irigație și accesul epicardic percutan ar putea fi utile în astfel de situații. În timp ce energia cu radiofrecvență este cea mai utilizată modalitate pentru ablație, crioablația este opțiunea alternativă atunci când stabilitatea cateterului este slabă [de exemplu, CVP din mușchii papilari VS] sau când focarul CVP se află în apropierea unui structuri importante [de exemplu, CVP parahisienne și din nodul AV] [35].

Tehnicile contemporane de ablație transcateter sunt destul de sigure, deși ca și oricare proceduri invazive pot avea și complicații. Într-un studiu multicentric pe 1.185 de pacienți au fost înregistrate complicații la 62 de pacienți [5,2%] dintre care 29 [2,4%] au fost considerate complicații majore. Majoritatea complicațiilor [2,8%] au fost legate de accesul vascular. Tamponada cardiacă s-a dezvoltat în 0,8% cazuri. În acest studiu nu au fost înregistrate cazuri de deces. Ratele de complicații au fost similare pentru toate localizările focarului CVP, cu excepția CVP epicardice care s-au asociat cu rate mai mari de tamponadă pericardică [35].

#### **Cum abordăm extrasistolia ventriculară?**

Managementul ESV se va începe cu identificarea factorilor declanșatori comportamentali, recomandând limitarea sau eliminarea acestora. Deși majoritatea pacienților nu prezintă o scădere semnificativă a CVP la reducerea consumului moderat de cafeină, alcool sau tutun, beneficiile secundare ale modificării stilului de viață justifică această abordare ca o strategie inițială.

Tratamentul pacienților care se prezintă cu extrasistolie ventriculară frecventă va fi ghidat în funcție de trei factori: valoarea numerică a CVP, simptome și prezența sau absența disfuncției de VS. Pacienților asimptomatici cu un număr scăzut de CVP (<10% /24 ore) li se va oferi asistență de consiliere; cei care au o valoare numerică a CVP cu potențial amenințător (10% /24 ore) necesită supraveghere. Monitorizarea



ECG ambulatorie, imagistică cardiacă și evaluarea clinică repetată la un an sunt rezonabile pentru evaluarea modificărilor frecvenței CVP, identificarea simptomelor sau disfuncției evidente de VS. Este important de menționat că dilatarea de VS adesea poate fi depistată până la apariția disfuncției ventriculare. Dilatarea VS la pacienții cu CVP frecvente, chiar având fracția de ejeție prezervată, trebuie considerată motiv pentru inițierea terapiei [32]. Pacienților simptomatici cu funcție normală de VS li se oferă opțiunea de terapie medicală sau ablație transcater în dependenta de valoarea numerică și originea CVP, dar și preferințele pacientului. Pacienților cu abordări dificile din punct de vedere tehnic, (localizare focarului, apicala sau parahisian) de obicei, inițial li se oferă terapie medicală, ulterior în lipsa efectului agenților antiaritmice și persistența simptomelor li se va propune ablație transcater. Pentru subiecții cu focarul de origine plasat în locuri tipice (tractul de ejeție VD) ablația transcater se va propune ca terapie de primă linie. Pentru cei care aleg terapia medicală dar au reacții adverse sau simptomele persista, ablația transcater este de obicei următoarea etapă. La unii pacienți cu frecvența ectopiei ventriculare redusă (sub 10% zilnic), este posibil ca CVP să fie incidentale neavând legătură cu prezentarea clinică. Corelația simptom-aritmie obligatoriu trebuie căutată până la inițierea definitivă a terapiei. Pacienții cu sarcină semnificativă a CVP (> 10% pe zi) și disfuncție de VS, la care nu există nicio altă cauză identificată a cardiomiopatiei (adică pacienți cu potențială CME) ar trebui supuși tratamentului ce vizează ectopia ventriculară indiferent de simptome. Mulți clinicieni recomandă ablația transcater drept terapie de primă linie la majoritatea pacienților, întrucât tratamentul medical este mai puțin eficient ne-asigurând suprimarea completă ectopiei ventriculare. Relația causală între CVP și disfuncția de VS rămâne neclară la pacienții cu o sarcină mică a ectopiei ventriculare (<10% zilnic) [34], deși dacă nu este identificată o altă cauză a cardiomiopatiei, eradicarea CVP poate fi încă utilă. Ablația ar putea asigura o anumită ameliorare a disfuncției VS la pacienții cu CME care au un grad de fibroză miocardică stabilită. Oricum, pacienții trebuie informați că funcția VS ar putea să nu se amelioreze în ciuda suprimării efective CVP [26].

### ***Stratificarea riscului - Cine are nevoie de un defibrilator cardiac implantabil?***

Spre deosebire de subiecții cu TV dependente de cicatricii, pacienții cu aritmii ventriculare idiopatice de focar, în absența BSC în general, nu prezintă un risc crescut deced. Defibrilatoarele implantabile car-

diace (ICD) nu sunt, prin urmare, necesare în majoritatea cazurilor. Pentru pacienții cu CVP frecvente și BSC, indicațiile pentru ICD sunt în concordanță cu ghidurile de prevenire primară în populație generală cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, funcția VS trebuie reevaluată după o perioadă de cel puțin 6 luni după ablație reușită, astfel încât mulți pacienții nu vor mai întruni criteriile pentru ICD dacă funcția VS se îmbunătățește. Un ICD este rezonabil dacă disfuncția semnificativă a VS persistă după această perioadă. Recuperarea, de obicei se produce la 4 luni după ablația reușită la majoritatea pacienților cu CME, deși este menționată și recuperarea întârziată la aproximativ o treime din cazuri (până la 45 de luni) [37]. Pacienții care nu întrunesc criteriile de prevenție primară, dar au caracteristici pentru CVP polimorfe, TV rapide cu sincopă sau cicatrice semnificative implantul de ICD poate fi luat în considerare, după informarea pacientului despre riscurile și beneficiile potențiale.

Așa dar, complexe ventriculare premature frecvente sunt aritmii focale și apar, de obicei la persoane cu cord structural normal. Totuși, la unii pacienți se pot dezvolta semne de disfuncție ventriculară cauzată de ectopia ventriculară frecventă (cardiomiopatie mediată de ectopie). Prin urmare, toți pacienții cu extrasistolie ventriculară frecventă trebuie evaluați pentru stabilirea valorii numerice a CVP, prezenței simptomelor și modificărilor structurale ale cordului. Opțiunile terapeutice includ terapia medicală și ablația transcater cu radiofrecvență, ultima fiind mai eficientă și potențial curativă, în special la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng. Prognosticul la acești pacienți este bun, iar cardioverterul implantabil rareori este indicat la această categorie de pacienți.

### **Bibliografie**

1. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69(2):250-8
2. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas Jr LJ, Strauss HW, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two year follow-up. *Am J Cardiol* 1984;54(1):31-6
3. Morganroth J, Bigger Jr JT, Anderson JL. Treatment of ventricular arrhythmias by United States cardiologists: a survey before the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial results were available. *Am J Cardiol* 1990;65(1):40-8
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8

5. Hoffmeister HM, Hepp A, Seipel L. Negative inotropic effect of class-I antiarrhythmic drugs: comparison of flecainide with disopyramide and quinidine. *Eur Heart J* 1987;8(10):1126–32
6. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992;70(7):748–51
7. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985;312 (4):193–7
8. Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015, 36, 2793–2867
9. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):101–9.
10. He W, Lu Z, Bao M, Yu L, et al. Autonomic involvement in idiopathic premature ventricular contractions. *Clin Res Cardiol* 2013;102:361–70
11. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–7
12. Duffee OF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:430–3.
13. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77–82.
14. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(3):328–9.
15. Adam Lee, Tomos E. Walters, Edward P. Gerstenfeld et al. Frequent Ventricular Ectopy: Implications and Outcomes. *Heart, Lung and Circulation* (2019) 28, 178–190
16. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865–9.
17. Hiwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–1237
18. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):101–9.
19. Rakesh Latchamsetty Clinical Significance of Idiopathic Frequent Premature Ventricular Complexes. *Cardiology Review* 2017;11(2):95–7.
20. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation. *Heart Lung Circ* 2016.
21. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, Hutchinson MD, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011;8(10):1608–14
22. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, Minisi AJ, Lefsnfsky EJ, Abbate A, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):543–9.
23. Tanaka Y, Rahmutula D, Duggirala S, Nazer B, Fang Q, Olgin J, et al. Diffuse fibrosis leads to a decrease in unipolar voltage: validation in a swine model of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13(2):547–54
24. Akoum NW, Daccarett M, Wasmund SL, Hamdan MH. An animal model for ectopy-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34 (3):291–5
25. Schlotthauer K, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release causes myocyte depolarization: Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials. *Circ Res* 2000;87(9):774–80.
26. Penela D, Fernandez-Armenta J, Aguinaga L, et al. Clinical recognition of pure premature ventricular complex induced cardiomyopathy at presentation. *Heart Rhythm* 2017;14 (12):1864–70.
27. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2018;144(6):1–5
28. Ito M, Maeda Y, Arita M, Ito S, Saikawa T, Omura I, et al. Effects of oral diltiazem on ventricular premature contractions. *J Electrocardiol* 1986;19 (1):59–66.
29. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, Krynski T, Szymot J, Kulakowski P. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiologia Pol* 2012;70(4):351–8.
30. Hyman MC, Mustin D, Supple G, Schaller RD, Santangeli P, Arkles J, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018;15 (2):159–63
31. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, Miller RH, Keefe DL, Somberg JC, et al. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(4):752–62.
32. Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radio-frequency ablation versus antiarrhythmic med-

ication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):237–43.

33. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014;11(2):187–93.

34. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radio-frequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4(7):863–7.

35. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim

HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC: Clin Electrophysiol* 2015;1(3):116.

36. Rivera S, Ricapito Mde L, Tomas L, Parodi J, Bardera Molina G, Banega R, et al. Results of cryoenergy and radio-frequency based catheter ablation for treating ventricular arrhythmias arising from the papillary muscles of the left ventricle, guided by intracardiac echocardiography and image integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(4):e003874

37. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi Jr F, Latchamsetty R, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart Rhythm* 2013;10(2):172–5.

## DISPONIBILITATEA SERVICIILOR DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ CARDIOVASCULARĂ, MORTALITATEA ȘI POVARA MORBIDITĂȚII PRIN MALADII CARDIOVASCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN CONTEXTUL DATELOR STATISTICE EUROPENE

<sup>1</sup>Vitalie MOSCALU doctor în științe medicale,

<sup>1</sup>Victor RUDI doctor în științe medicale,

<sup>1</sup>Angela MARINA medic cardiolog,

<sup>2</sup>Aureliu BATRÎNAC, doctor în științe medicale

<sup>1</sup>IMSP, Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>Spitalul Internațional Medpark

E-mail: [moscaluvit@yahoo.com](mailto:moscaluvit@yahoo.com); [vicrudi@gmail.com](mailto:vicrudi@gmail.com)

### Rezumat.

În ciuda multor progrese BCV rămâne o provocare socială și economică majoră per global, și nu doar pentru R. Moldova. Mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare în Republica Moldova este constant înaltă, aproximativ 57-58% în ultimii ani. Odată cu îmbătrânirea populației, prevalența BCV crește și adesea coexistă cu alte boli, ceea ce determina o multi-morbiditate, care este o provocare suplimentară pentru evaluarea și tratarea pacienților. Bolile cardiovasculare sunt și principala cauză a mortalității premature. A fost efectuată analiza dezvoltării și evoluției mortalității și morbidității prin boli cardiovasculare (BCV) în Republica Moldova comparativ cu Țările membre ale Societății Europe de Cardiologie (ESC), care se împart conform statutului de venituri, R. Moldova fiind clasată ca țară cu venituri mai mici de medii. Analiza a fost efectuată conform *Atlas of Cardiology* în baza datelor *WHO Global Health Observato și Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*.

Este indiscutabil faptul, ca în țara noastră au fost atinse progrese importante în evoluția metodelor de diagnostic și tratament. Cu toate acestea, Republica Moldova nu ocupă o poziție avantajoasă față de alte țări membre ale Societății Europene de Cardiologie. Datele analizate în acest articol identifică diferențe substanțiale între țările membre ESC în ceea ce privește numărul de profesioniști în domeniul cardiologiei, infrastructura disponibilă, precum și accesibilitatea procedurilor cardiologice intervenționale și chirurgicale. Diferite țări au diferite sisteme de asistență medicală, programe educaționale în cardiologie și niveluri ale cheltuielilor pentru sănătate, și desigur, o abordare unică nu se potrivește în mod cert, dar nici nu este posibilă. Indiscutabil, în R. Moldova ar trebui încurajată îmbunătățirea asigurării cu anumite proceduri diagnostice sau terapeutice pentru a crește calitatea asistenței medicale specializate cardiologice.

**Cuvinte-cheie:** Boli cardiovasculare, mortalitatea cardiovasculară, țările membre ale Societății Europe de Cardiologie, proceduri intervenționale cardiologice, Republica Moldova

**Summary. Availability of cardiovascular care and burden of cardiovascular disease in the Republic of Moldova in the context of European statistical data.**

An impact analysis of the burden of cardiovascular disease in the Republic of Moldova was conducted in comparison with European Society of Cardiology member countries, which are classified according to income level, Moldova being ranked as a country with lower than average incomes. This analysis was carried out in accordance with the ESC Atlas of Cardiology based on data WHO Global Health Observatory and the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Despite much progress, CVD is still the leading cause of death, with more than 4 million deaths every year - around 47% of all deaths in Europe. Mortality due to cardiovascular diseases in the Republic of Moldova is constantly high, about 57-58% in recent years. With the aging population, CVD prevalence is expected to increase and often co-exist with other diseases, leading to multi-morbidity – a further challenge when seeking to assess and treat patients. CVD is the leading cause of premature mortality.

Positive progress has been made in the evolution of diagnostic and treatment methods. However, the Republic of Moldova does not on an advantageous position over other ESC member countries. The data summarized in this article identify substantial differences between ESC member countries in terms of the number of cardiology professionals, the available infrastructure, and access to interventional and surgical cardiological procedures. Different countries have different health care systems, educational programs in cardiology and levels of health spending and of course a single approach does not clearly fit and is not possible. Finally, the improvement of insurance with certain diagnostic or therapeutic procedures should be encouraged in order to increase the quality of healthcare.

**Key-words:** Cardiovascular diseases, cardiovascular mortality, member countries of the European Society of Cardiology, cardiological interventional procedures, Republic of Moldova

**Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания и доступность кардиологической медицинской помощи в Республике Молдова в контексте европейских статистических данных**

Анализ воздействия бремени сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Молдова был проведен по сравнению со странами-членами Европейского общества кардиологов, которые классифицируются по уровню доходов, при этом Молдова оценивается как страна со средними доходами. Этот анализ был проведен в соответствии с Atlas of Cardiology на основе данных ВОЗ Global Health Observatory и Института показателей и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME). Несмотря на значительный прогресс, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются основной причиной смерти: ежегодно умирает более 4 миллионов человек - около 47% всех случаев смерти в Европе. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Молдова постоянно высока, около 57-58% в последние годы. Ожидается, что по мере старения населения распространенность сердечно-сосудистых заболеваний будет увеличиваться и часто сосуществовать с другими заболеваниями, что приведет к множественной заболеваемости - еще одна проблема при оценке и лечении пациентов. ССЗ является основной причиной преждевременной смертности. Положительный прогресс достигнут в развитии методов диагностики и лечения. Тем не менее, Республика Молдова не занимает выгодных позиций по сравнению с другими странами-членами ЕСК. Данные, обобщенные в этой статье, указывают на существенные различия между странами-членами ЕСК с точки зрения количества специалистов-кардиологов, доступной инфраструктуры и доступа к интервенционным и хирургическим кардиологическим процедурам. В разных странах существуют разные системы здравоохранения, образовательные программы по кардиологии и уровни расходов на здравоохранение, и конечно, единый подход явно не подходит и невозможен. Наконец, следует поощрять улучшение доступности с помощью определенных диагностических или терапевтических процедур, чтобы повысить качество медицинского обслуживания.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность, страны-члены Европейского общества кардиологов, кардиологические интервенционные процедуры, Республика Молдова

**MORTALITATEA PRIN BCV**

Bolile netransmisibile nu numai că domină cifrele mortalității la nivel global, dar reprezintă și majoritatea deceselor în țările cu venituri mari. La nivel global aproximativ 17,8 milioane de oameni au decedat anual prin maladii cardiovasculare (BCV), care sunt și principala cauză de deces. (Figura 1).

În ultimii 50 de ani, domeniul cardiologiei a cunoscut progrese fără precedent, de la prevenire la inovație tehnologică în diagnostic și tratament. Aceste eforturi au adus realizări semnificative în reducerea mortalității atribuite bolilor cardiovasculare (BCV). Pe de altă parte, bolile cardiovasculare nu mai sunt doar o problemă a țărilor bogate. Povara BCV rămâne

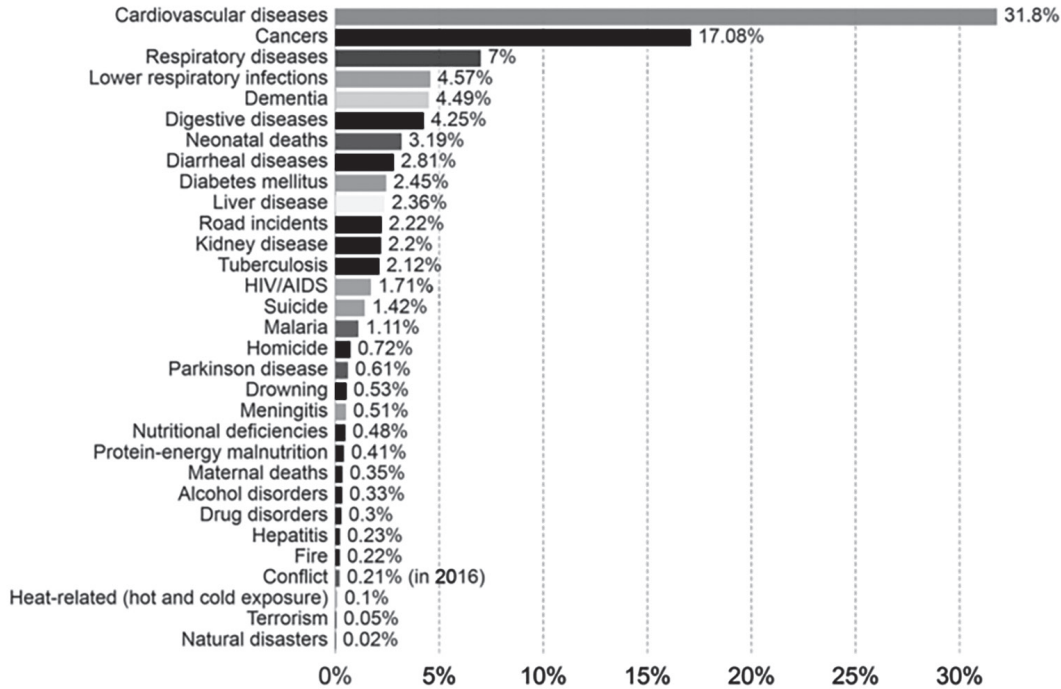
disproporționat de mare în țările cu dezvoltare joasă și medie, în comparație cu țările cu venituri mari. Astfel, peste 80% din numărul total de decese prin BCV au avut loc în țările cu dezvoltare medie și joasă. În țările în curs de dezvoltare bolile cardiovasculare provoacă de două ori mai multe decese decât HIV, malaria și tuberculoza luate împreună.

Și în țările membre ale Societății Europe de Cardiologie, mai cu seamă în țările din Europa Centrală, BCV constituie principala cauză de deces, reprezentând circa 4 milioane de decese în fiecare an, sau 49% din toate decesele, comparativ cu aproximativ 24% de decese cauzate de cancer (Figura 2).

### Share of deaths by cause, World, 2017



Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.



Source: IHME, Global Burden of Disease

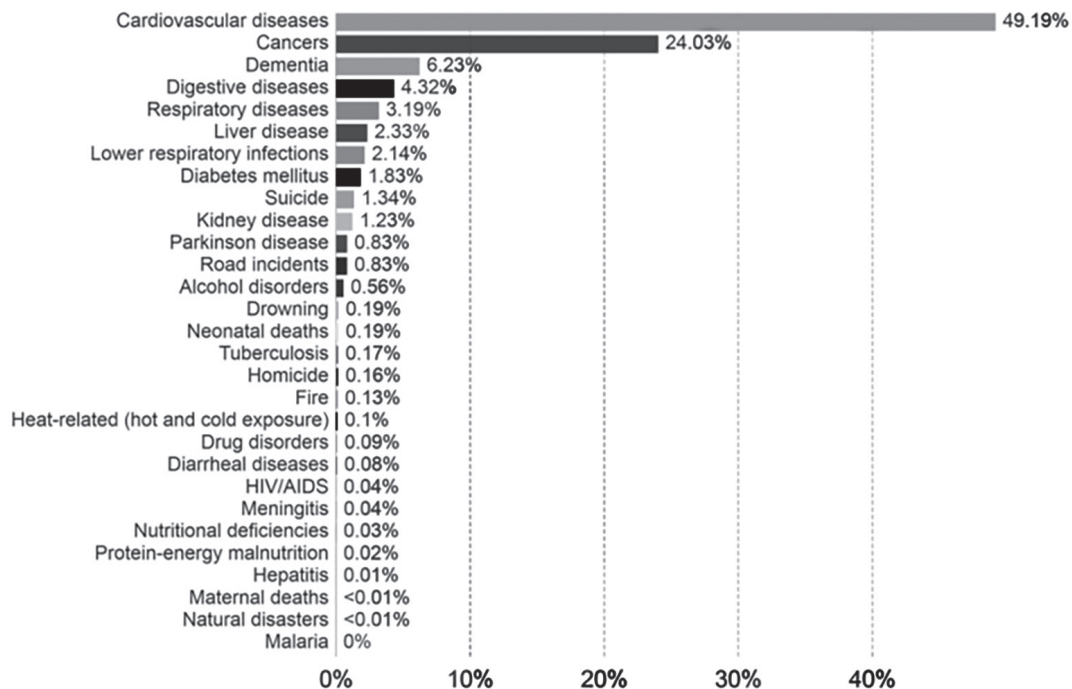
CC BY

Figura 1. Cauzele de mortalitate per global, anul 2017. Sursa: Our World Data

### Share of deaths by cause, Central Europe, 2017



Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.



Source: IHME, Global Burden of Disease

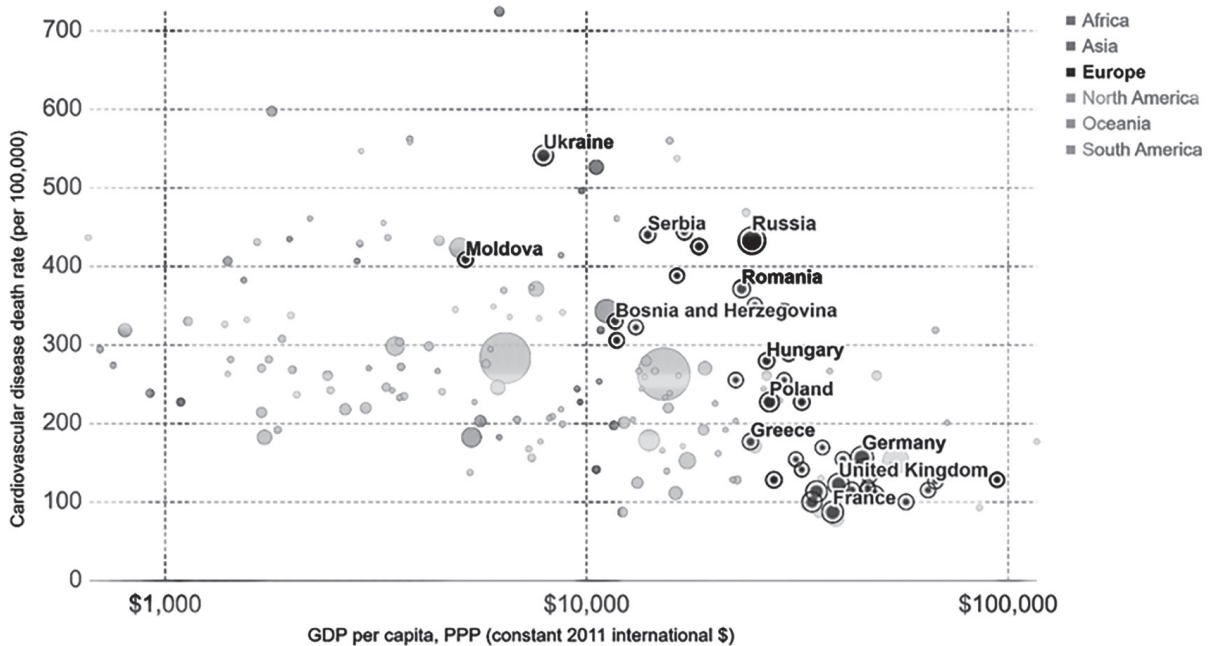
CC BY

Figura 2. Cauzele de mortalitate în Europa Centrală. Sursa: Our World Data

## Cardiovascular disease death rate vs. GDP per capita, 2017

Cardiovascular disease death rate, measured as the number of deaths per 100,000 individuals versus gross domestic product (GDP) per capita, measured in 2011 international-\$. Death rates are given as the age-standardized rate which assumes a constant population age distribution to allow for comparability over time and across countries.

Our World  
in Data



Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD); World Bank - WDI

OurWorldInData.org/causes-of-death • CC BY

Figura 3. Ratele de decese prin afecțiuni cardiovasculare versus PIB per capita, anul 2017. Sursa: Our World Data

În toate țările membre ESC, conform Atlas of Cardiology, s-a constatat o asociere negativă între ratele de mortalitate BCV standardizate în funcție de vârstă și PIB-ul pe cap de locuitor ajustat cu paritatea puterii de cumpărare, deși nu poate fi atribuită o relație de cauzalitate absolută [1]. Țările cu cheltuieli mari pentru sănătate, precum Elveția și Luxemburg, de exemplu, au ratele de mortalitate prin cardiopatii ischemice la bărbați printre cele mai scăzute din Europa, în timp ce țările care au cheltuit pentru sănătate mai puțin au fost de obicei printre cele cu cele mai mari rate de mortalitate prin boli cardiace ischemice. Deși există și excepții, în special Rusia, care a ieșit în evidență ca o țară cu o mortalitate relativ ridicată prin boli cardiace ischemice pentru nivelul său de dezvoltare economică.

Asocierile dintre ratele naționale de mortalitate prin BCV și măsurile economice nu sunt neașteptate și reflectă, cel puțin parțial, implicații socioeconomice în incidență și mortalitate. Datele Atlas of Cardiology ne demonstrează că în Europa, relațiile dintre cheltuielile pentru sănătate și rezultatele sănătății cardiovasculare sunt variabile. De exemplu, și iarăși în Federația Rusă, s-a raportat o rată de patru ori mai mare de deces prin accident vascular cerebral, com-

parativ cu Estonia, în pofida cheltuielilor similare pentru sănătate pe cap de locuitor.

Un raport global privind cheltuielile pentru sănătate, realizat recent de Organizația Mondială a Sănătății, arată că în întreaga lume, există o tendință de creștere a cheltuielilor publice și de reducere a finanțării externe pentru sănătate. Raportul a analizat date din toate statele membre OMS, din perioada anilor 2000–2016, pe baza unei metodologii adoptate în 2011. S-a constatat că per global cheltuielile pentru sănătate cresc în ritm mai rapid decât economiile statelor în ansamblu. Se estimează, că aproximativ 10% din PIB-ul global este alocat sănătății, iar rata de creștere a cheltuielilor este de 6% în țările cu venituri medii și mai scăzute, până la 4% în țările cu venituri mari [10, 11]. Totodată se observă totuși o tendință de creștere a alocării interne de fonduri pentru sănătate în țările cu venituri medii și mici, precum și o reducere a finanțării externe în țările cu venituri medii. În țările cu venituri medii, cheltuielile publice pentru sănătate (per capita) s-au dublat, în medie față de anul 2000. Cheltuielile pentru sănătate au crescut și în țările cu venituri mari, chiar și după criza economică din 2008–2009 [4].

Rata mortalității prin boli cardiovasculare (măsurată cu numărul de decese la 100000 de persoane)

comparativ cu produsul intern brut (PIB) pe cap de locuitor (estimat în anul 2011 în \$ - International) este prezentată în diagrama de mai jos (Figura 3).

Ratele de deces sunt prezentate prin rata standardizată de vârstă, care presupune o distribuție constantă a vârstei populației, pentru a permite comparabilitatea în timp și între țările din întreaga lume [13].

Țările membre a Societății Europene de Cardiologie se împart, conform statutului de venituri, în țări cu venituri mari, medii și mici (ori scăzute). În baza datelor indicatorului Băncii Mondiale, se definesc ca și țări cu venituri mari, acele state, al căror venit național brut pe cap de locuitor în anul 2016 a fost de US \$12 000 și mai mult. Termenul „țări cu venituri medii” reprezintă un compus între țările cu venituri medii, superioare și inferioare. (Tabelul 1 și Figura 4).

Tabelul 1.

**Produsul intern brut pe cap de locuitor.** Sursa: ESC  
*Atlas of Cardiology*

Țările cu venituri mai mici de medii	USD
Republica Cosovo	3850
Republica Georgia	3810
Armenia	3760
Tunisia	3690
Egipt	3460
Maroc	2850
Ucraina	2310
Republica Moldova	2120
Republica Arabă Siria	2066
Kirgîzstan	1100

Conform datelor prezentate, Republica Moldova se plasează la sfârșitul listei țărilor europene cu venituri mici, iar de aici și problemele ce țin de evoluția și impactul bolilor cronice netransmisibile.

Nivelul de dezvoltare al țării influențează direct datele statistice, respectiv în țările cu venituri înalte vs țările cu venituri medii și mici. Dacă în Germania pentru un pacient care suferă de maladii cardiovasculare se alocă 370 €, iar în Europa în medie 212 €, în România această sumă este egală doar cu 27 €, iar în R. Moldova și mai puțin [2].

Datele statistice înregistrate sugerează, că scăderea accentuată a mortalității prin BCV în țările europene cu venituri mari în ultimii 50 de ani începe acum să devină evidentă și în multe țări cu venituri medii. Cu toate acestea, persistă inegalități în datele de mortalitate între țări. Mortalitatea prin BCV reprezintă 50% din toate decesele în multe țări cu venituri medii, comparativ cu <30% în țările cu venituri mari din Europa de Vest [14]. În Europa de Est această rată a fost aproximativ de 5 ori mai mare, aproximativ 400-500 la 100 000 populație. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie cea mai înaltă rată de mortalitate se înregistrează în Uzbekistan, de circa 724 la 100 000 populație, totodată la bărbații și femeile din Ucraina, de exemplu, rata mortalității prin BCV este respectiv, de 14 și 23 ori mai mare decât în Franța. Pe de altă parte, succesele în prevenirea și tratamentul BCV într-o serie de țări membre ale Societății Europe de Cardiologie cu venituri mari au dus la plasarea cancerului ca principala cauză de deces. Cu toate acestea, este important faptul, că de la începutul

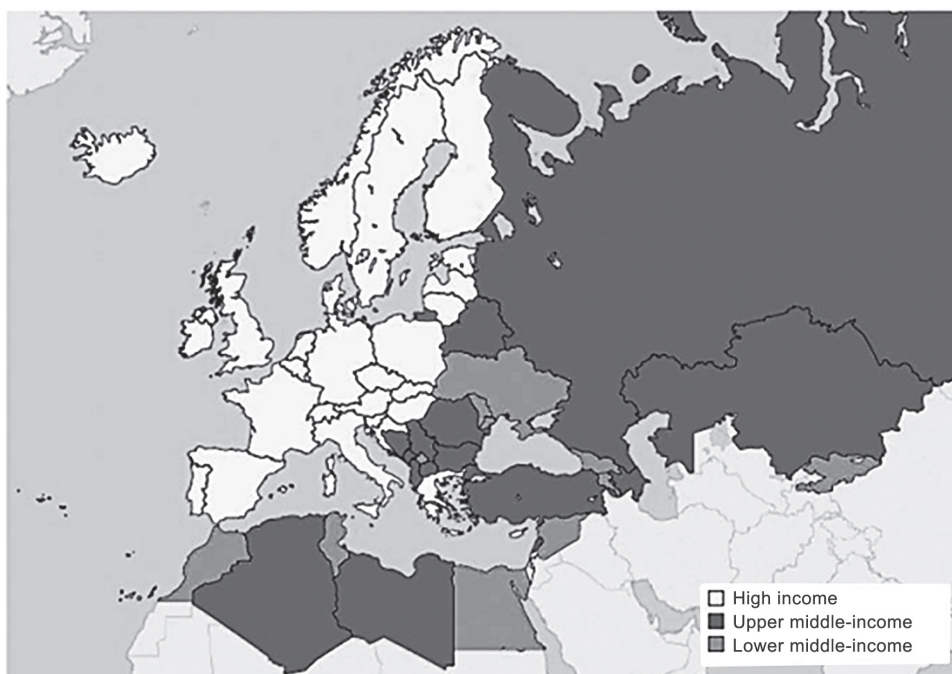
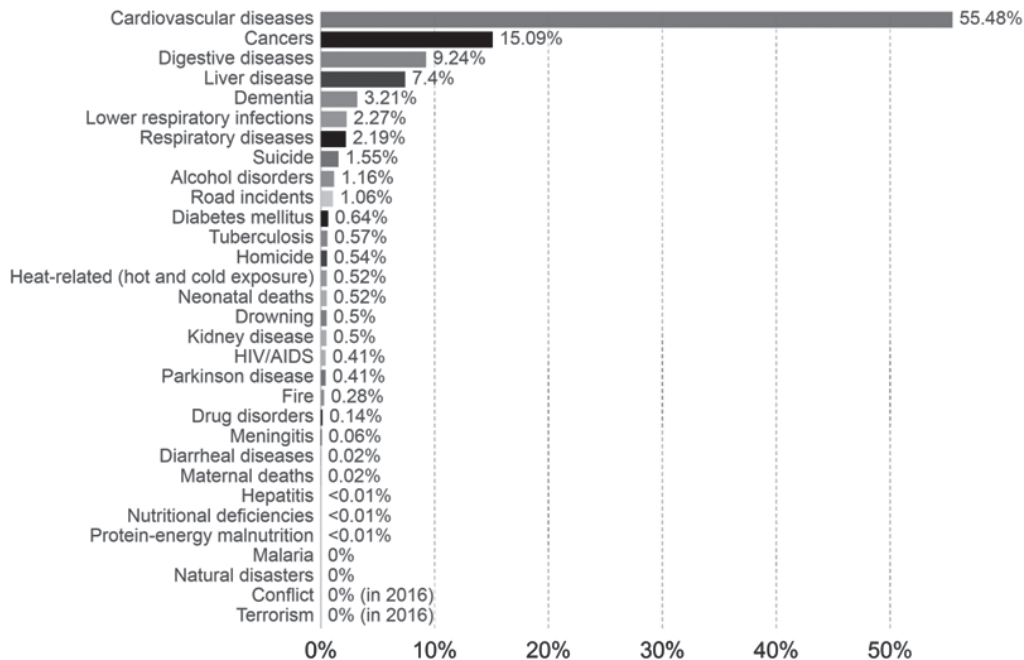


Figura 4. Țări cu venituri ridicate, medii și mici. Sursa: ESC Atlas of Cardiology

## Share of deaths by cause, Moldova, 2017

Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.

Our World  
in Data



Source: IHME, Global Burden of Disease

CC BY

Figura 5. Cauzele de mortalitate în R. Moldova, anul 2017. Sursa: Our World Data

noului mileniu se observă scăderi constante ale ratei mortalității și în aproape toate țările membre ale Societății Europene de Cardiologie cu venituri medii, conform Atlas of Cardiology. Aceste tendințe încurajatoare sunt consolidate prin inițiativele de politici, cum sunt: legislația antitutun, programele naționale pentru combaterea bolilor necontagioase și, în special, programele de combatere a bolilor cardiovasculare, care sunt aplicate cu succes și în țara noastră, ca și în multe alte state, și care au contribuit mult la scăderea mortalității prin BCV, de rând cu dezvoltarea procesului de formare a specialiștilor, aplicarea metodelor de tratament și intervenții moderne la pacienții cu boală consacrată [3].

La nivel național, mortalitatea provocată de bolile cardiovasculare este de trei ori mai mare decât cea provocată de cancer, aproximativ 60% din totalul deceselor înregistrate la nivel național fiind provocate de boli cardiovasculare, față de aproximativ 17% provocate de cancer. De altfel, bolile cardiovasculare sunt principala cauză de mortalitate în toată Europa, atât la femei, cât și la bărbați, potrivit Cartei europene a sănătății cardiovasculare (Figura 5, Figura 6). Este vorba de 58% de cazuri din numărul total de decese pe țară în anul 2018. Acest indicator depășește de două ori media pentru zona europeană. Decesele prin BCV sunt urmate de cancer, bolile hepatice, maladii respiratorii, demență etc. Mai exact, cancerul este pe

locul doi în R. Moldova în ceea ce privește numărul deceselor provocate, bolile oncologice fiind responsabile de 14,3% din totalul deceselor înregistrate. Maladiile digestive (9,2%) urmate de bolile hepatice (7,4%) sunt pe locurile trei și patru în structura deceselor, însumate fiind cauza a circa 16,6% din numărul total al moldovenilor decedați în anul 2017. Bolile hepatice sunt urmate de demență (3,2%), infecții ale căilor respiratorii inferioare (2,3%), maladii respiratorii (2,2%), diabet (circa 1%), suicid (1,5%), tulburări provocate de alcool (1,2%) [17].

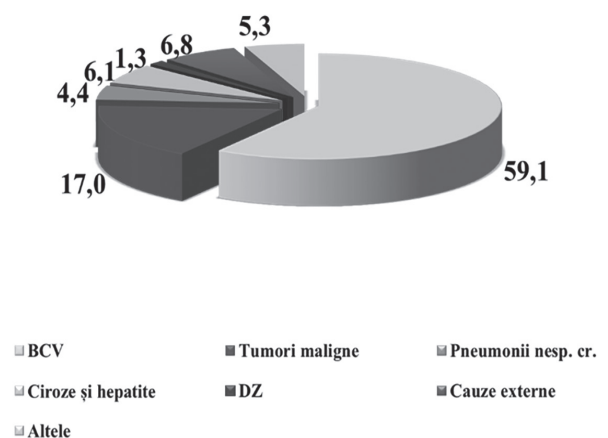


Figura 6. Mortalitatea totală și ponderea mortalității prin boli cronice necontagioase, R. Moldova (0-99 ani) la 100 000 locuitori în anul 2018.



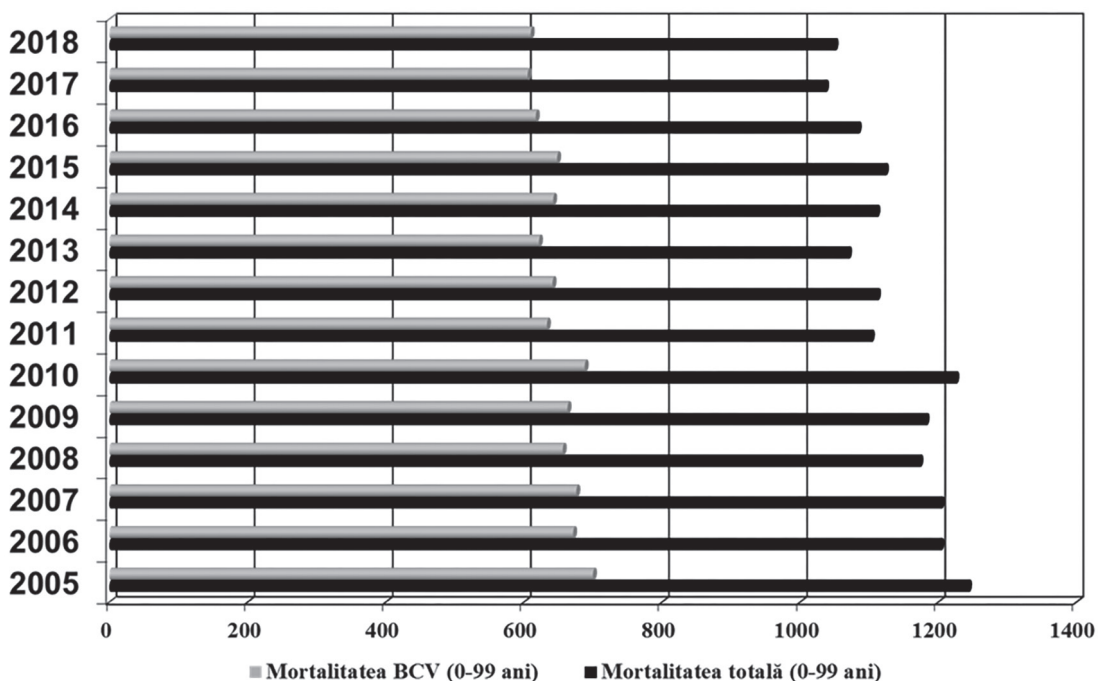


Figura 7. Mortalitatea totală și prin BCV (0-99 ani) la 100 000 locuitori, R. Moldova, anii 2005-2018

După cum se cunoaște, în R. Moldova se implementează și execută prevederile „Programului național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020”. Cu toate că este indiscutabil faptul, că au fost obținute multe rezultate de progres și de performanță pe parcursul desfășurării Programului, analiza indicatorilor statistici, în special distribuția cauzelor de mortalitate prin afecțiuni cardiovasculare pe perioada anilor 2005-2018 constata lipsa

evoluției semnificative (Figura 7, Figura 8). Decesele au avut drept cauză afecțiunile aparatului circulator - 58,1% sau 609,4 cazuri la 100 000 populație în anul 2018, constatându-se o reducere ușoară a numărului de decese comparativ cu anul 2017 - 58,4% sau 605,6 decese la 100 mii locuitori (în anul 2016 - 57,0% sau 617,3 la 100 mii populație, iar în anul 2015 - 57,7% sau 648,2 la 100 000 populație).

Analiza mortalității cauzată de afecțiunile apar-

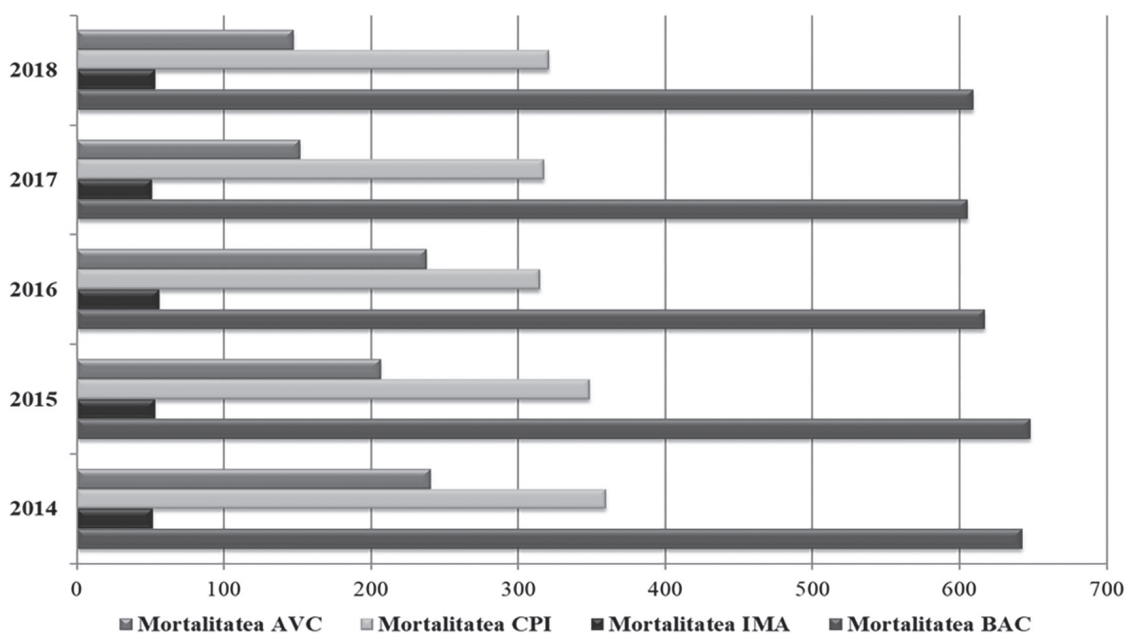


Figura 8. Mortalitatea prin BCV, Infarct miocardic acut, Cardiopatie ischemică și Boli cerebrovasculare (0-99 ani) la 100 000 populație, R. Moldova, anii 2014-2018

tului circulator în R. Moldova a demonstrat, că peste 50% din numărul total de decese au revenit cardiopatiilor ischemice acute și cronice, circa 25% - maladiilor cerebrovasculare, circa 8% - infarctului miocardic acut și aproximativ 9% - cardiopatiilor hipertensive.

### DECESELE PRIN BOLI CARDIOVASCULARE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ ȘI SEX

Vârsta standardizată a mortalității a scăzut la nivel global cu 14,5% din anul 2006 până în anul 2016. În prezent, în țările înalt dezvoltate programele de prevenire a bolilor coronariene au redus mortalitatea prematură prin BCV, cancerul fiind principala cauza de deces la persoanele sub 65 de ani. În ciuda acestor realizări, tendințele recente a BCV creează îngrijorare serioasă. Bolile cardiovasculare, inclusiv accidentul vascular cerebral, continuă să fie cauza majoră a decesului la adulți la nivel mondial, în ciuda progreselor impresionante realizate.

Cu toate că se constata o încetinire a reducerii ratelor mortalității la nivel global, în ultimii ani mortalitatea prin BCV, ajustată după vârstă, a rămas totuși să primeze (încetinind aproximativ cu 0,5% pe an), în timp ce ratele mortalității prin cancer au continuat să scadă cu aproximativ 1,5% pe an din a. 2000 până în a. 2015. Aceste tendințe de creștere a mortalității reflectă unele distorsionări în menajarea și promovarea modului sănătos de viață încă de la naștere, datorita creșterii alarmante în rândul populație a obezității, diabetului și altor factori de risc.

Succesele în prevenirea și tratamentul BCV au dus la plasarea cancerului ca principala cauză de deces într-o serie de țări membre ale Societății Europe de Cardiologie cu venituri mari. Stratificarea datelor de mortalitate pe sexe relevă că mai puține femei decât bărbați mor prematur din cauza BCV în țările membre ESC. De exemplu, la femeile poloneze cu vârsta <75 de ani, cancerul a provocat cu aproximativ 60% mai multe decese decât BCV în timp ce la bărbații din Croația cancerul a provocat cu aproximativ 20% mai multe decese decât BCV. Pe de altă parte, la persoanele cu vârsta <75 ani, BCV a fost cauza cea mai frecventă de deces în rândul bărbaților, iar în rândul femeilor numărul de decese cauzate de BCV și cel al cancerului a fost similare. Proporția deceselor cauzate de BCV la persoanele cu vârsta <75 ani au fost aproape la fel pentru femei și bărbați.

Analizând conform distribuției după sex constatăm, că la persoanele cu vârsta mai tânără de 65 ani, BCV a fost cea mai frecventă cauză de deces în rândul bărbaților, iar în rândul femeilor, cancerul a fost mai frecvent, fiind responsabil pentru aproximativ 11% mai multe decese, (Figura 9).

În țările membre ESC majoritatea (64%) dintre

decesele prin afecțiuni cardiovasculare au fost înregistrate la persoanele cu vârsta de peste 70 de ani. Puțin sub 30% au fost la cei de vârstă de 50-69 ani, iar restul deceselor au survenit la cei de vârstă de 15-49 de ani (decesele de BCV sunt mici la cei cu vârsta de 14 ani și sub).

Și în R. Moldova printre persoanele care au decedat din cauza maladiilor cardiovasculare, circa 25% erau la o vârstă aptă de muncă.

Ratele de deces (Figura 10-11) cauzate de bolile cardiovasculare au fost estimate la 100 000 de persoane pe diferite categorii de vârstă. În aceste diagrame este menționată atât rata totală de deces pe toate vârstele (atenție! nu după vârstă standardizată), cât și rata de deces standardizată de vârstă. Standardizarea vârstei presupune o vârstă și o structură constantă a populației pentru a permite comparații între țări și în timp fără efectele unei schimbări a distribuției vârstei în cadrul unei populații (de exemplu îmbătrânirea). După cum se observă, rata totală a deceselor prin boli cardiovasculare la 100 000 populație, standardizată după vârstă în perioada anilor 1990-2017 în R. Moldova, a stabilit o reducere. Dar, deși datele par a fi optimiste, deocamdată acest indicator se situează încă la o cotă înaltă, în comparație cu țările membre a Societății Europe de Cardiologie cu venituri medii și mari.

Tendințele mortalității premature au fost similare celei de toate vârstele, cu scăderi constante în țările membre ale Societății Europe de Cardiologie cu venituri mari și tendințe mai variabile în țările cu venituri medii. În 14 țări membre a ESC cu venituri mari mortalitatea prematură este în scădere. Dar, deși datele par a fi optimiste, există o îngrijorare reală pentru că epidemiile obezității și al diabetului de tip 2 care afectează aceste populația din Europa în prezent, pot încetini aceste tendințe de scădere a mortalității prin BCV.

BCV este principala cauză și de deces prematur în țările membre ale ESC. Nu există o definiție obiectivă a decesului „prematur”, dar de obicei, este vorba despre decese care au avut loc înainte de împlinirea vârstei de 65 de ani sau înainte de 75 de ani (în unele contexte), conceptul variind în funcție de zona geografică și în funcție de speranța medie de viață. Decesul prematur este important, nu numai din motive emoționale, ci și economice. Cu toate acestea, decesele premature din cauze cardiovasculare în marea lor majoritate pot fi evitate dacă victimele ar fi fost expuse la mai puțini factori de risc comportamentali și/sau dacă sunt implementate la timp intervenții terapeutice eficiente în cadrul afecțiunilor care necesita tratament, masuri ce au permis în ultimii ani multor state cu venituri mari să reducă semnificativ mortalitatea prematură prin BCV. Cele mai recente date sunt din

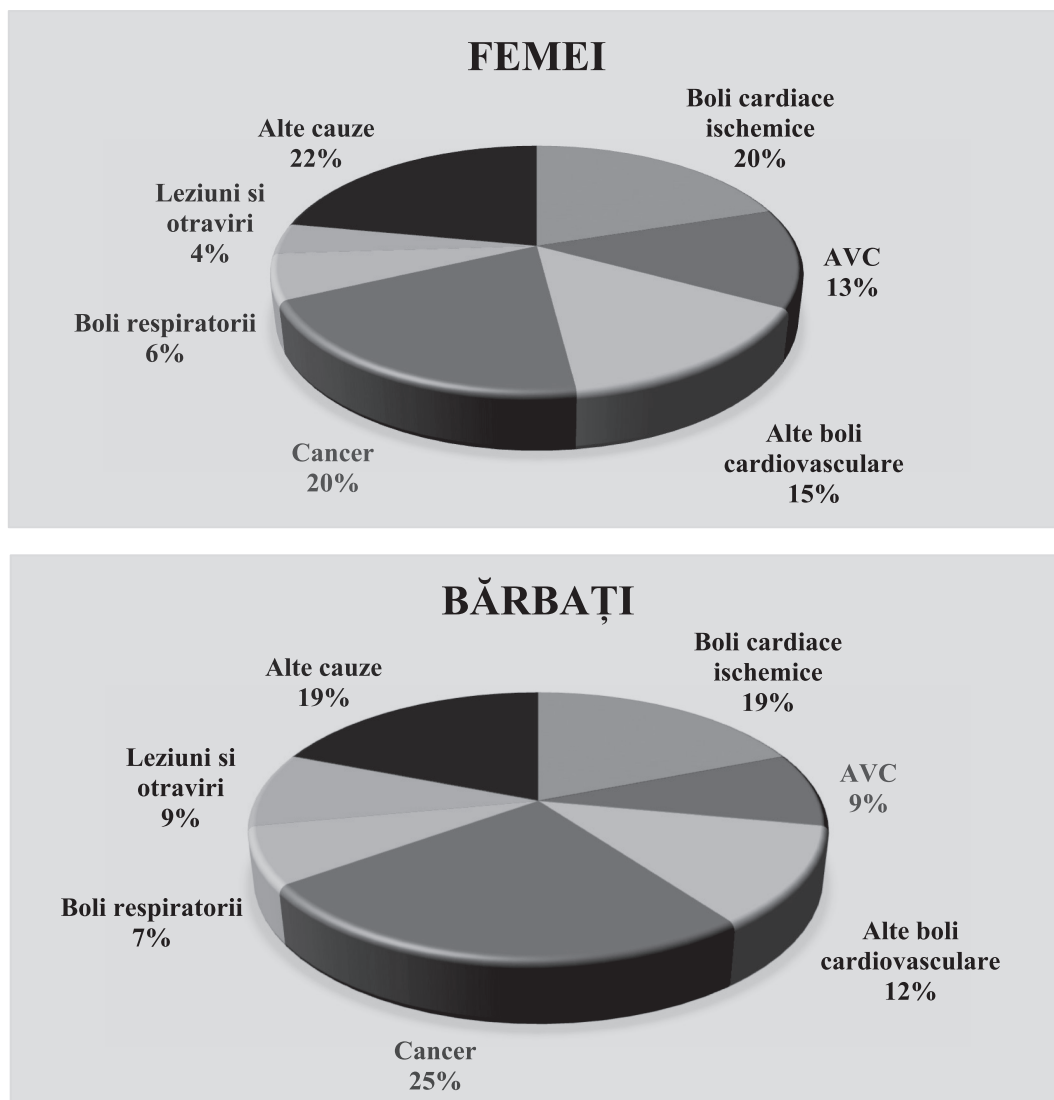


Figura 9. Repartizarea deceselor prin diverse boli conform sexului în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory. (Datele sunt standardizate după vârstă conform indicatorilor populaționali OMS)

anul 2017 și reprezintă o valoare estimată a BCV de aproximativ 29% din numărul anual total de decese în această grupă de vârstă, în timp ce cancerul rămâne a fi a doua cauză cea mai frecventă cu o valoare estimată de circa 27% din decese.

Dintre bolile cardiovasculare, ca principală cauză de deces pentru persoanele cu vârsta sub 65 de ani, bolile cardiace ischemice au fost cele mai frecvente, inclusiv și în R. Moldova (Figura 12-14).

În R. Moldova în vârstă prematură (18-62 ani) distribuția mortalității cauzate de afecțiunile aparatului circulator pentru anii 2015-2017 a fost următoarea: aproximativ 29% din numărul total de decese au revenit cardiopatiilor ischemice acute și cronice, circa 25% - maladiilor cerebrovasculare, 29% - infarctului miocardic acut, și circa 2% - cardiopatiilor hipertensive (Figura 15).

BCV este, de asemenea, principala cauză de deces pentru persoanele cu vârsta de peste 75 de ani, numărul de decese în Europa fiind estimat la aproximativ 1,3 milioane de persoane pe an, reprezentând aproximativ 35% din numărul total de decese. În comparație, se estimează că aproximativ 1,1 milioane de persoane din această grupă de vârstă mor anual din cauza cancerului [6, 10].

#### POVARA MORBIDITĂȚII PRIN BCV

Morbiditatea prin BCV per națiuni este mai dificil de cuantificat decât mortalitatea și nu a făcut obiectul multor studii. Cu toate acestea unele date statistice de morbiditate pot oferi informații suplimentare importante despre impactul bolii, în special atunci când este luat în considerație un compus dintre morbiditate și mortalitate (Figura 16-17).

### Cardiovascular disease death rates by age, Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia, 1990 to 2017

Our World  
in Data

Death rates from cardiovascular disease measured per 100,000 individuals across various age categories. Also shown is the total death rate across all ages (not age-standardized) and the age-standardized death rate. Age-standardization assumes a constant population age & structure to allow for comparisons between countries and with time without the effects of a changing age distribution within a population (e.g. aging).

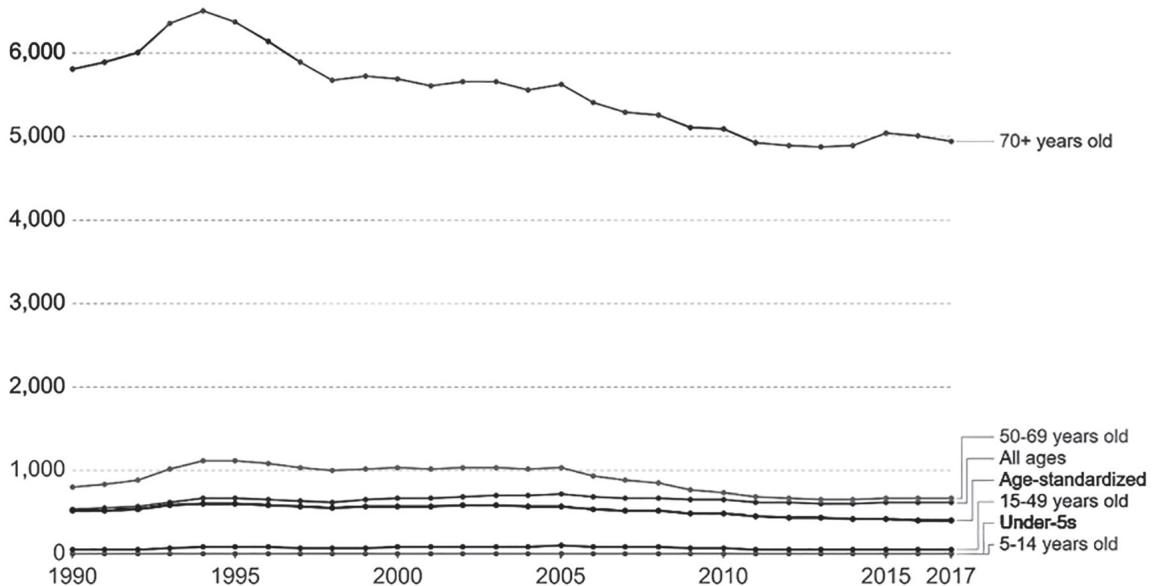


Figura 10. Rata mortalității prin afecțiuni cardiovasculare standardizată după vârstă în Europa Centrală, de Est și Asia Centrală, anii 1990-2017. Sursa: Our World Data

### Cardiovascular disease death rates by age, Moldova, 1990 to 2017

Our World  
in Data

Death rates from cardiovascular disease measured per 100,000 individuals across various age categories. Also shown is the total death rate across all ages (not age-standardized) and the age-standardized death rate. Age-standardization assumes a constant population age & structure to allow for comparisons between countries and with time without the effects of a changing age distribution within a population (e.g. aging).

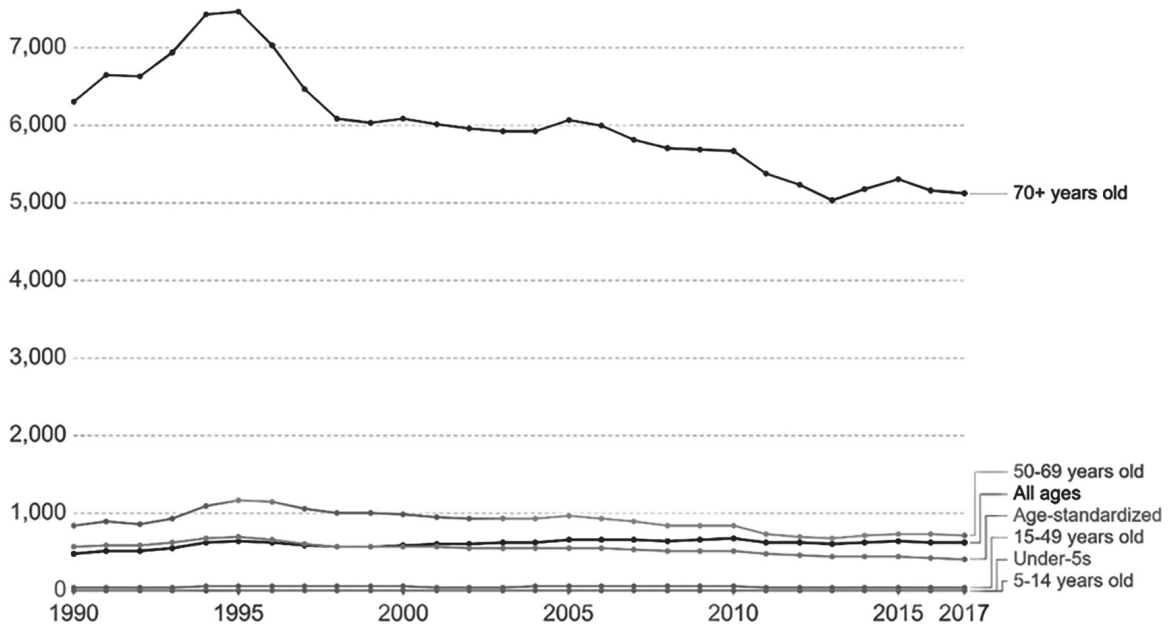


Figura 11. Rata mortalității prin afecțiuni cardiovasculare standardizată după vârstă în R. Moldova, anii 1990-2017. Sursa: Our World Data

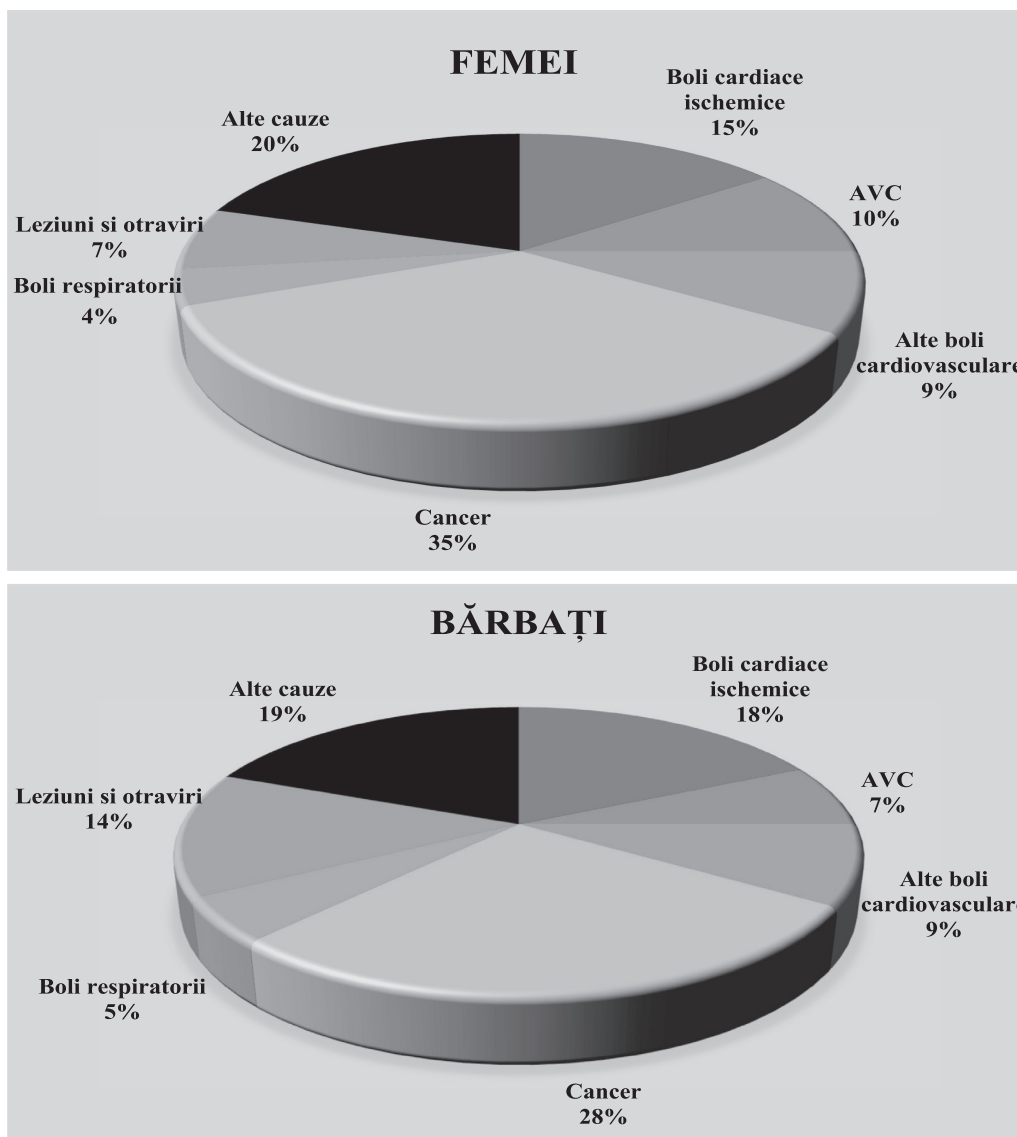


Figura 12. Repartizarea deceselor prin diverse boli la vârsta de până la 75 ani, conform sexului în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory. (Datele sunt standardizate după vârsta și sex conform indicatorilor populaționali OMS)

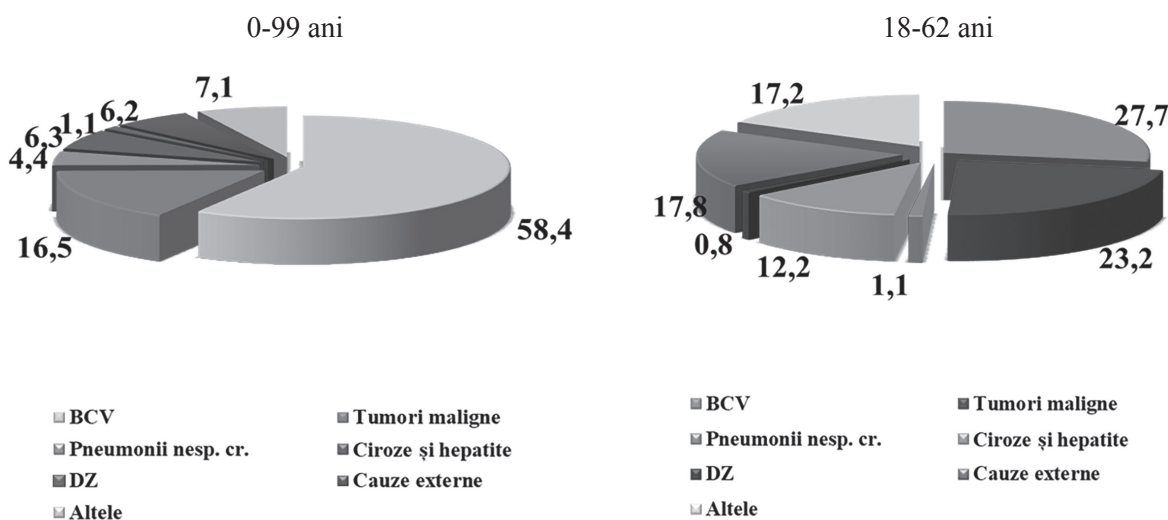


Figura 13. Mortalitatea totală și ponderea mortalității prin bolile cronice non-contagioase (0-99 ani și 18-62 ani), R. Moldova, anul 2017

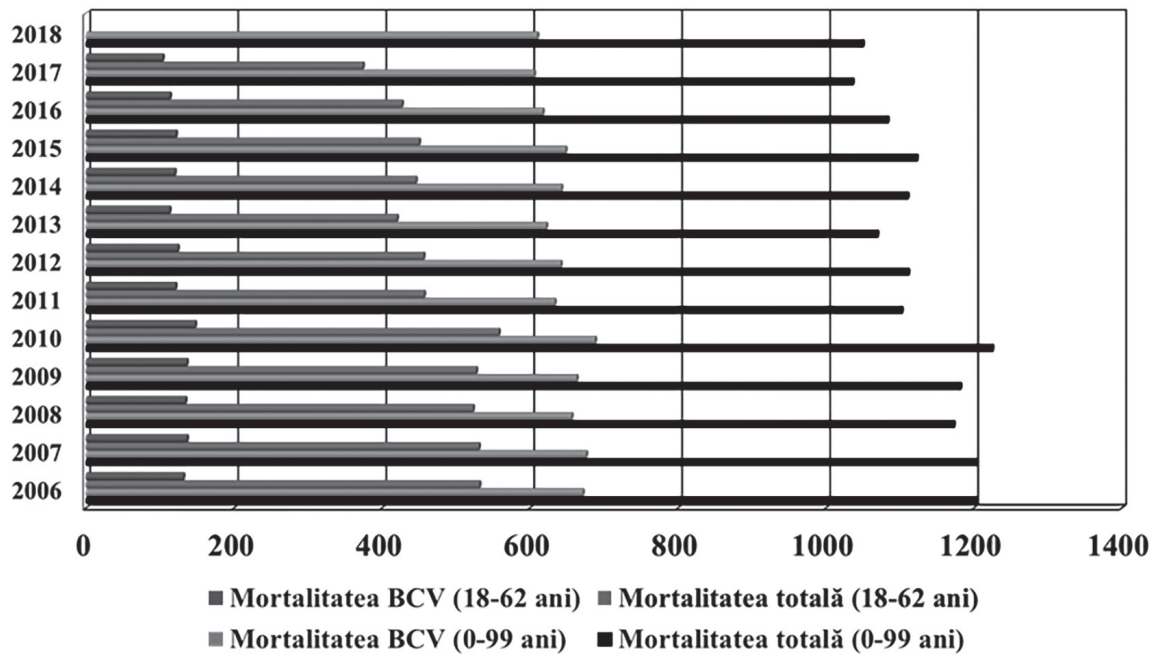


Figura 14. Mortalitatea totală și prin BCV (0-99 ani și 18-62 ani) la 100 000 populație, R. Moldova, anii 2006-2018

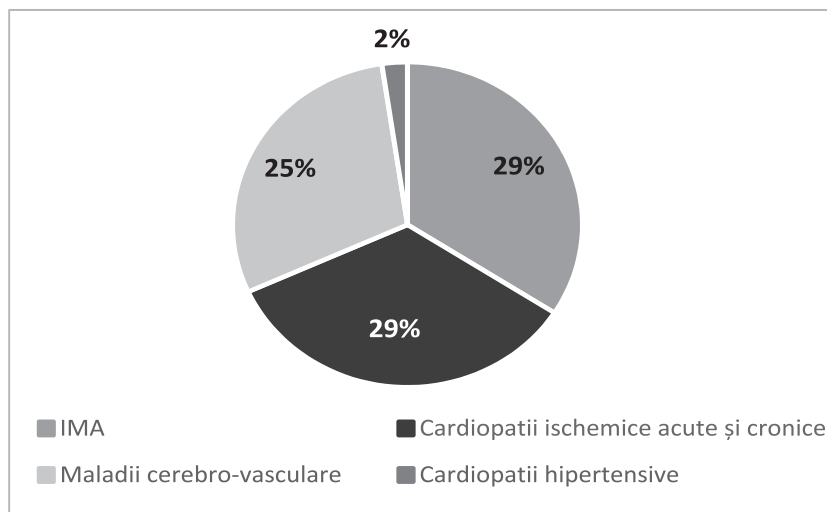


Figura 15. Distribuția mortalității cauzate de afecțiunile aparatului circulator în vârsta aptă de muncă (18-62 de ani), R. Moldova

Anii de viață ajustați cu incapacitate sau anii de viață ajustați în funcție de incapacitate (DALY sau Disability-adjusted life years) este un indicator folosit în sistemul de sănătate care însumează pierderea de vieți prin decese premature și anii trăiți cu incapacitate cauzate de prezența bolii. Ele permit compararea stării generale de sănătate și a speranței de viață a diferitelor țări. Un DALY poate fi gândit ca un an de viață „sănătos” pierdut.

În anul 2015, DALY prin BCV la femei și bărbați au însumat aproximativ între 28 și 36 milioane, respectiv; reprezentând totodată 22% și 24% din toate DALY pierduți în țările membre ESC. DALYs pier-

duți în bolile ischemice au fost constant mai mari decât DALYs pierduți din accidente vasculare cerebrale atât la femei, cât și bărbați.

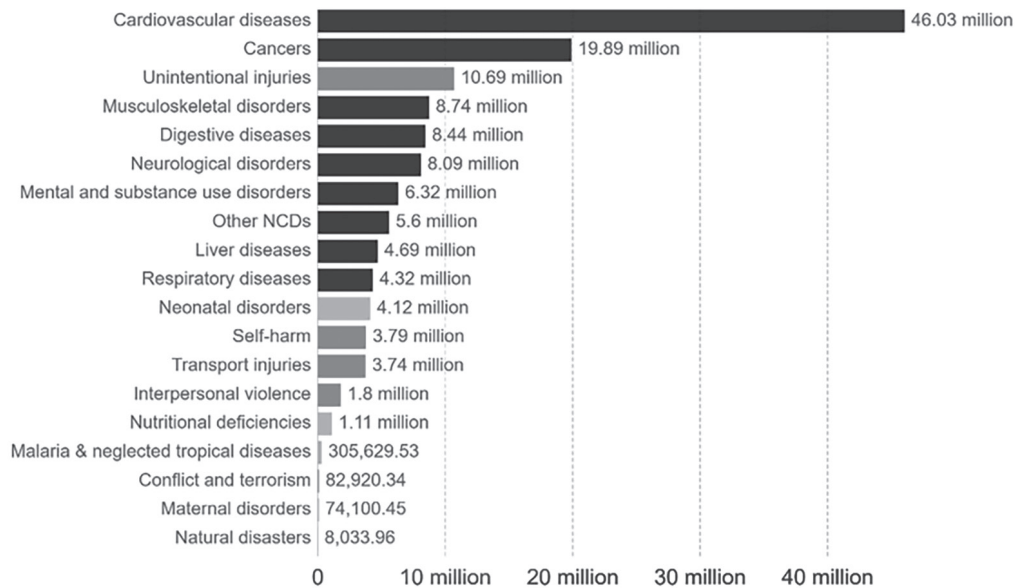
În ultimele decenii se observă defalcarea poverii totale a bolilor necontagioase pe grupe de vârstă începând cu anul 1990. Ratele colective de toate vârstele au fost în continuă scădere [2, 4, 13]. Acest lucru arată că sănătatea globală s-a îmbunătățit considerabil de-a lungul ultimei generații (Figura 18-19).

Între anii 1990 și 2015, s-au înregistrat reduceri ale ratelor DALY medii (standardizate după vârstă la 100 000 de persoane) în toate țările membre a Societății Europene de Cardiologie, atât la femei

### Burden of disease by cause, Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia, 2017



Total disease burden, measured in Disability-Adjusted Life Years (DALYs) by sub-category of disease or injury. DALYs measure the total burden of disease – both from years of life lost due to premature death and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



Source: IHME, Global Burden of Disease

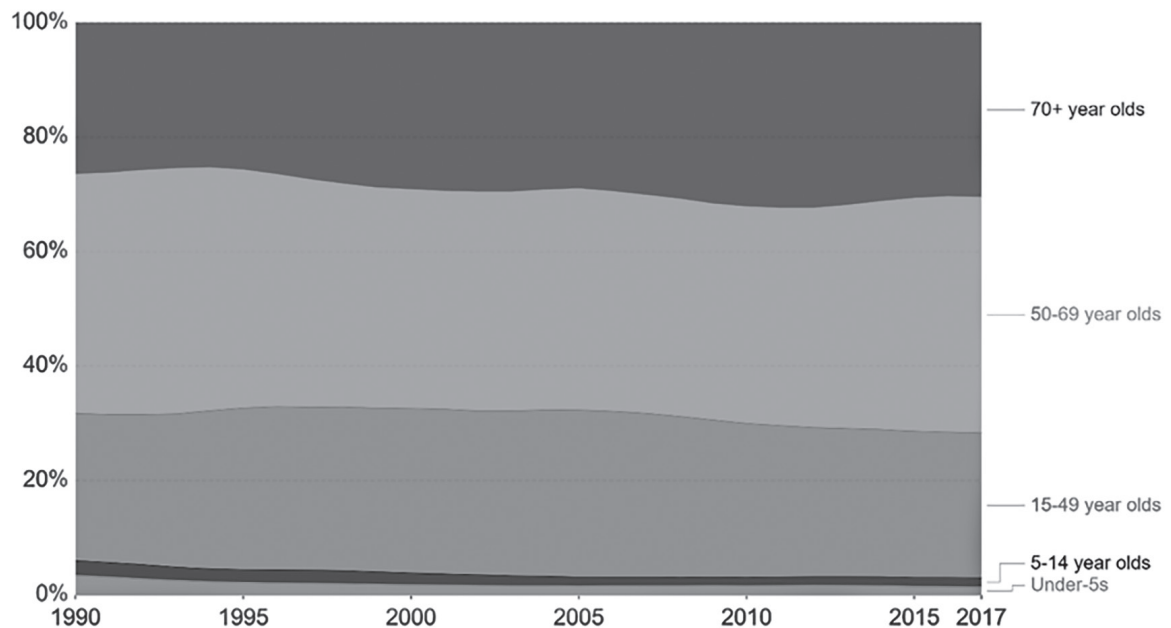
OurWorldInData.org/burden-of-disease • CC BY

Figura 16. Povara bolilor repartizată după cauze în Europa Centrală, de Est și Asia Centrală, anul 2017. Sursa: Our World Data

### Disease burden from non-communicable diseases by age, Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia, 1990 to 2017



Disease burden from non-communicable diseases (NCDs) by age. Disease burden is measured in DALYs (Disability-Adjusted Life Years). DALYs are used to measure total burden of disease - both from years of life lost and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



Source: IHME, Global Burden of Disease

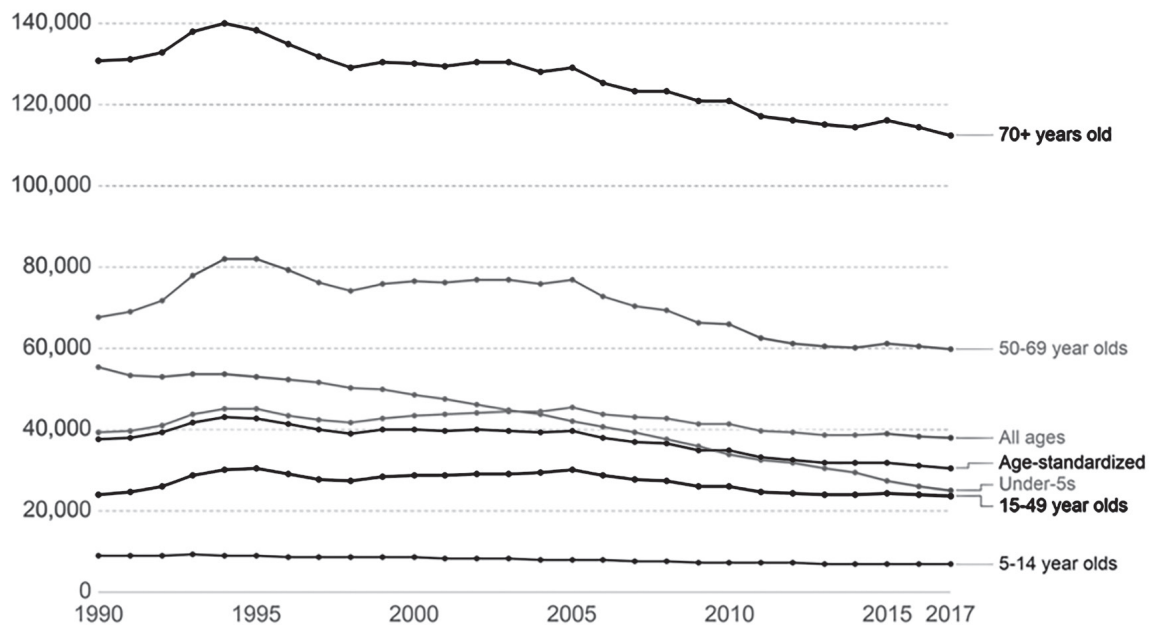
CC BY

Figura 17. Povara bolilor cronice necontagioase repartizată după vârste în Europa Centrală, de Est și în Asia Centrală, anii 1990-2017. Sursa: Our World Data

## DALY rates from all causes, by age, Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia

Our World  
in Data

DALY (Disability-Adjusted Life Year) rates by age group per 100,000 individuals from all causes. DALYs are used to measure total burden of disease - both from years of life lost and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



Source: IHME, Global Burden of Disease

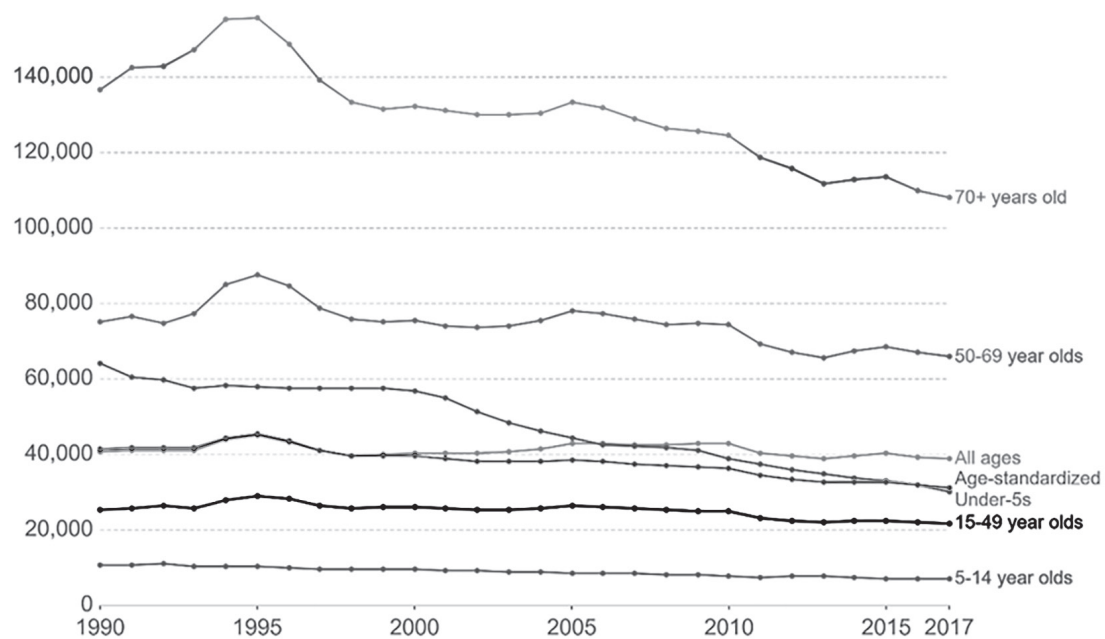
CC BY

Figura 18. DALY (toate cauzele) conform vârstei la 100 000 persoane în Europa Centrală, de Est și în Asia Centrală, anii 1990-2017. Sursa: Our World Data

## Burden of disease, by age group, Moldova, 1990 to 2017

Our World  
in Data

Disability-Adjusted Life Year (DALYs) from all causes per 100,000 individuals, by age group. DALYs measure the total burden of disease - both from years of life lost due to premature death and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



Source: IHME, Global Burden of Disease

OurWorldInData.org/burden-of-disease • CC BY

Figura 19. Povara generală (de toate cauzele) a morbidității pe grupe de vârstă la 100 000 populație în R. Moldova, anii 1990-2017. Sursa: Our World Data



(de la 5,759 la 3,452), cât și la bărbați (de la 9,764 la 6,326). Totodată s-au înregistrat diferențe mari între țările membre ESC cu venituri medii și țările cu venituri mari. Astfel, în țările cu venituri medii, din cauza BCV în anul 2015 au fost pierdute o medie de aproximativ 9000 de DALY la 100 000 de persoane, comparativ cu 3500 DALY în țările cu venituri mari. Diferența este aproape dublă, subliniind inegalitățile și povara acestor afecțiuni pentru țările membre ESC cu venitul medii și țările cu venituri mari. Cu toate acestea, unele ameliorări pot fi observate datorită scăderii substanțiale ale DALY din ultimii 30 de ani înregistrate în toate țările membre ESC și practic la toate categoriile de vârstă [3, 6]. Provocarea acum este lichidarea diferenței dintre țările cu veniturile medii și cele cu venituri mari, printr-o combinație de inițiative a politicilor de sănătate țintite pentru a preveni dezvoltarea BCV și elaborării strategiilor terapeutice de prevenire a evoluției bolii.

Acest indicator are un trend asemănător și în rândul populației din R. Moldova.

Impactul social al BCV este uriaș, atât în ceea ce privește costurile directe suportate [12, 13, 14], cât și costurile indirecte legate de absentism, pierderea productivității și mortalitate. Costurile totale le depășesc pe cele pentru orice alt grup cu diagnostice de maladii majore [15] și sunt susceptibile să crească odată cu îmbătrânirea populației și implementarea inovațiilor tehnologice. În Europa circa 210 miliarde €/an este costul total al îngrijirilor pentru maladiile cardiovasculare. Cheltuielile totale pentru sănătate pe cap de locuitor, cel mai specific indicator economic a serviciilor de sănătate, a arătat o asociere negativă cu rata de mortalitate prin BCV standardizată după vârstă în țările membre ESC. Povara economică a BCV cade cel mai greu pe țările cu venituri medii și mai mici de medii.

#### **ACCESIBILITATEA SERVICIILOR PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR CARDIOVASCULARE**

Definiția „livrarea serviciilor de îngrijire cardiovasculară adecvată”, se modifică inevitabil în timp. În acest sens se are în vedere totalitatea serviciilor, cuprinzând acei parametri care au legătură cu prevenirea, diagnosticul, tratamentul și reabilitarea pacienților cu boli cardiovasculare.

Conceptul de asistență medicală a BCV se prezintă mai complex dacă examinăm cele 57 de țări membre ale Societății Europene de Cardiologie, care includ 53 de țări europene (așa cum sunt definite de OMS) cu adăugarea unui număr de țări mediteraneene din Africa de Nord și Orientul Mijlociu.

Toate aceste 57 de țări au diferite sisteme de orga-

nizare, condiții economice, cheltuieli pentru asistența medicală, cu infrastructuri diferite, potrivite pentru a sprijini procedurile moderne de diagnostic și terapeutice pentru BCV recomandate de ghidurile ESC [10, 11, 12].

#### **NUMĂRUL DE MEDICI CARDIOLOGI ÎN R. MOLDOVA VERSUS ȚĂRILE MEMBRE A SOCIETĂȚII EUROPE DE CARDIOLOGIE**

Identificarea principalilor parametri ai resurselor umane și de capital în medicina cardiovasculară pentru cele 57 de țări membre ale Societății Europe de Cardiologie este împiedicată de o serie de factori, care pot fi identificați prin studiul sectoarelor de sănătate în fiecare din aceste țări. Uneori există diferențe mari în cheltuielile de asistență medicală de la o regiune la alta, chiar și în cadrul aceleași țări.

În ciuda dificultăților de obținere a datelor fiabile și actuale, o serie de organizații înregistrează periodic realitățile existente, dar și lacunele, și inegalitățile din domeniul asistenței medicale, precum și tendințele în furnizarea serviciilor de asistență medicală cardiovasculară pentru țările din Uniunea Europeană și nu numai [13]. Pe baza datelor recente ale organizațiilor precum OMS, Banca Mondială, cât și a datelor furnizate de societățile de cardiologie naționale, ESC a înregistrat parametri și valori specifice care reflectă realitățile din cele 57 de țări membre. Aceste date ne oferă oportunitățile unei analize a realităților asistenței medicale de specialitate (cardiologie) europene și respective, din R. Moldova, permițând compararea realităților existente.

În cele 40 de țări membre a Societății Europene de Cardiologie, care au prezentate informații de acest tip, numărul de cardiologi la un milion de populație a fost de 86,3 (media 72,8, variind de la <30 în Irlanda și Turcia la >250 în Republica Georgia și Grecia). Numărul cardiologilor a fost similar în cazul țărilor cu venituri mari, comparativ cu țările membre ESC cu venituri medii. În medie se înregistrează în anul 2014 (cel mai recent an disponibil) între 86,3 - 86,1 de medici cardiologi la un milion de populație [3]. Este totuși important de remarcat, că ceea ce constituie o unitate de medic cardiolog variază de la o țară la alta cu diferențe în tipul de formare și gradul de specializare. De exemplu, în Marea Britanie, denumirea de „cardiolog” presupune un nivel ridicat de specializare, în timp ce în alte țări cu un număr mult mai mare de cardiologi la un milion de populație, domeniul de aplicare al practicii cardiologice este adesea mai limitat, cu unele cunoștințe de electrocardiografie, dar fără implicarea în tehnici de diagnostic sau terapeutic mai specializate, inclusiv și intervenționale.

Pe teritoriul Europei diferențele numărului de

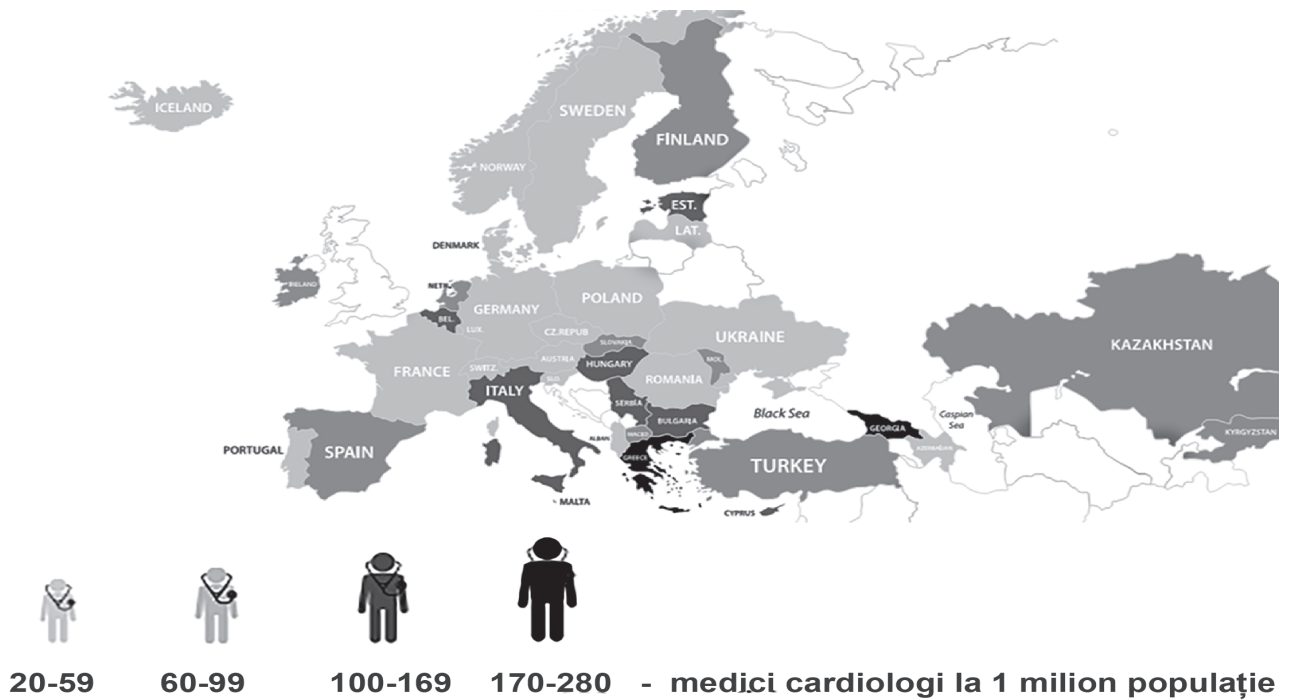


Figura 20. Numărul de medici cardiologi în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: European Society of Cardiology

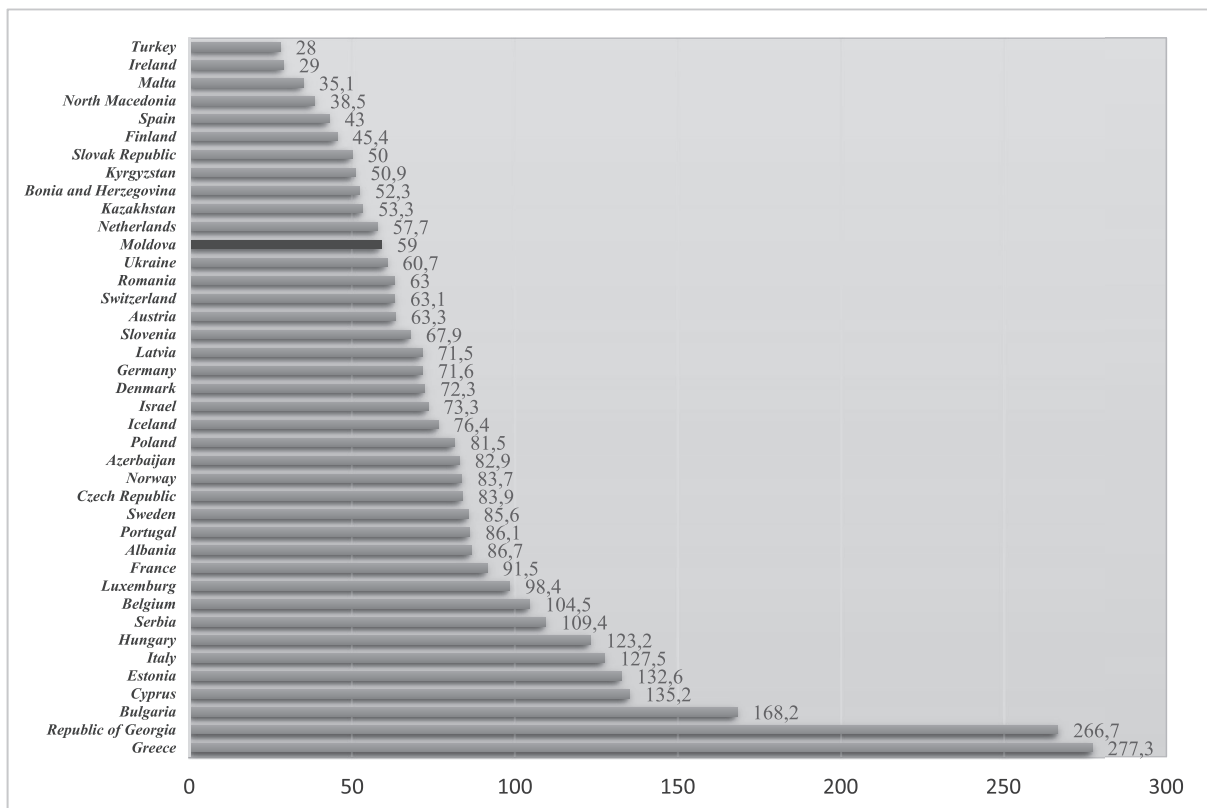


Figura 21. Numărul de medici cardiologi la 1 milion populație în țările membre a Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology, 2017. Date indisponibile pentru: Algeria, Armenia, Belarus, Croația, Egipt, Republica Kosovo, Liban, Libia, Lituania, Muntenegru, Maroc, Federația Rusă, Republica San Marino, Republica Arabă Siria, Tunisia, Marea Britanie

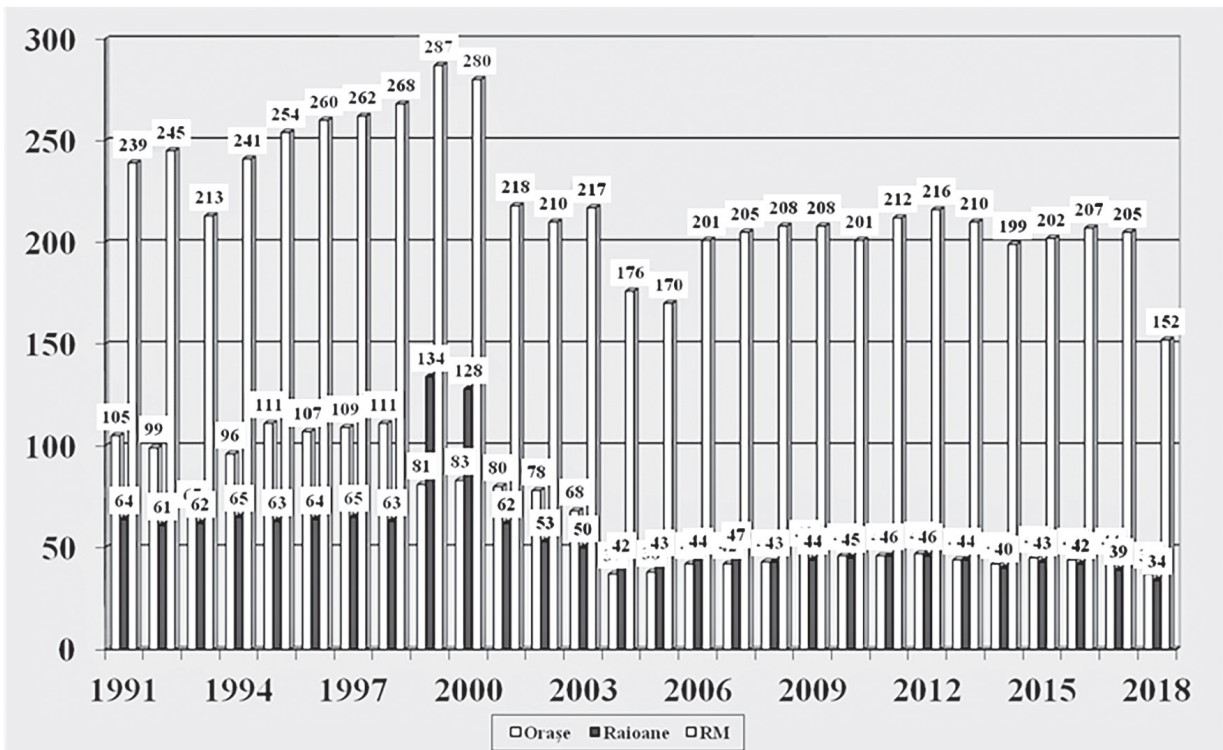


Figura 22. Evoluția gradului de asigurare cu medici cardiologi în R. Moldova (cifre abs.) anii 1991-2018

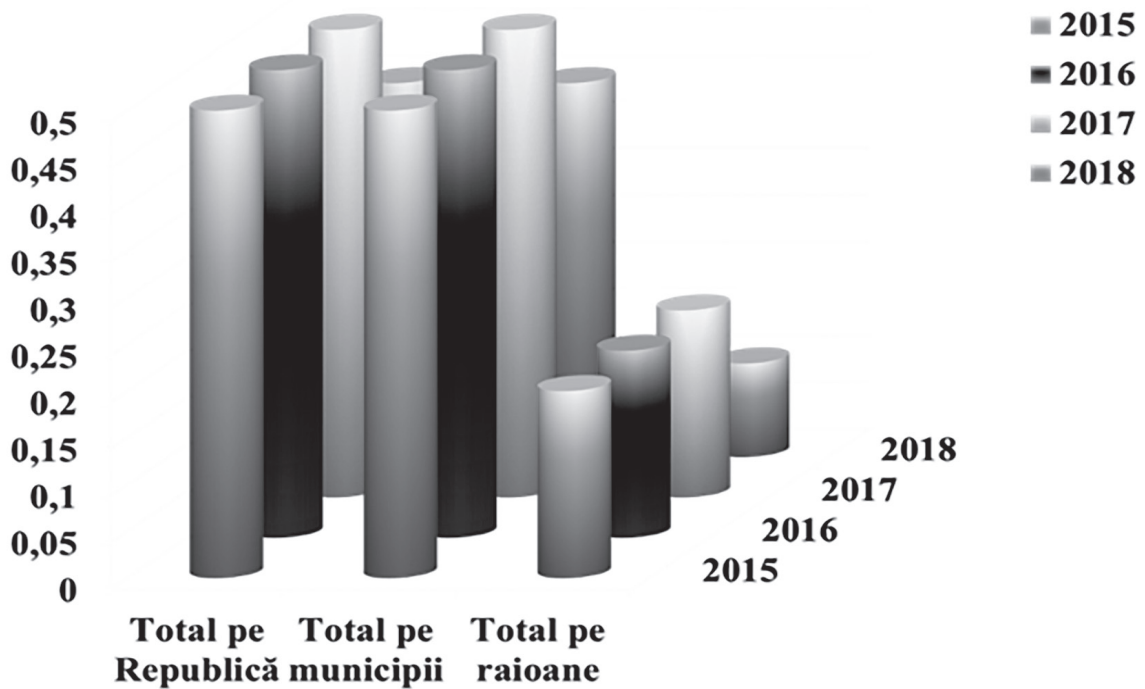


Figura 23. Gradul de asigurare a populației cu medici cardiologi (la 10 mii locuitori) în R. Moldova pentru anii 2015-2018

cardiologi la 1 milion populație sunt destul de mari, Grecia și Georgia având cel mai mare număr de medici specialiști cardiologi din Europa, respectiv 266 și 277 (Figura 20, Figura 21).

În R. Moldova numărul de medici specialiști cardiologi este sub media 72,8 în lista țărilor membre ESC și, spre regret, are o tendință de reducere în ultimii ani (Figura 22, Figura 23).

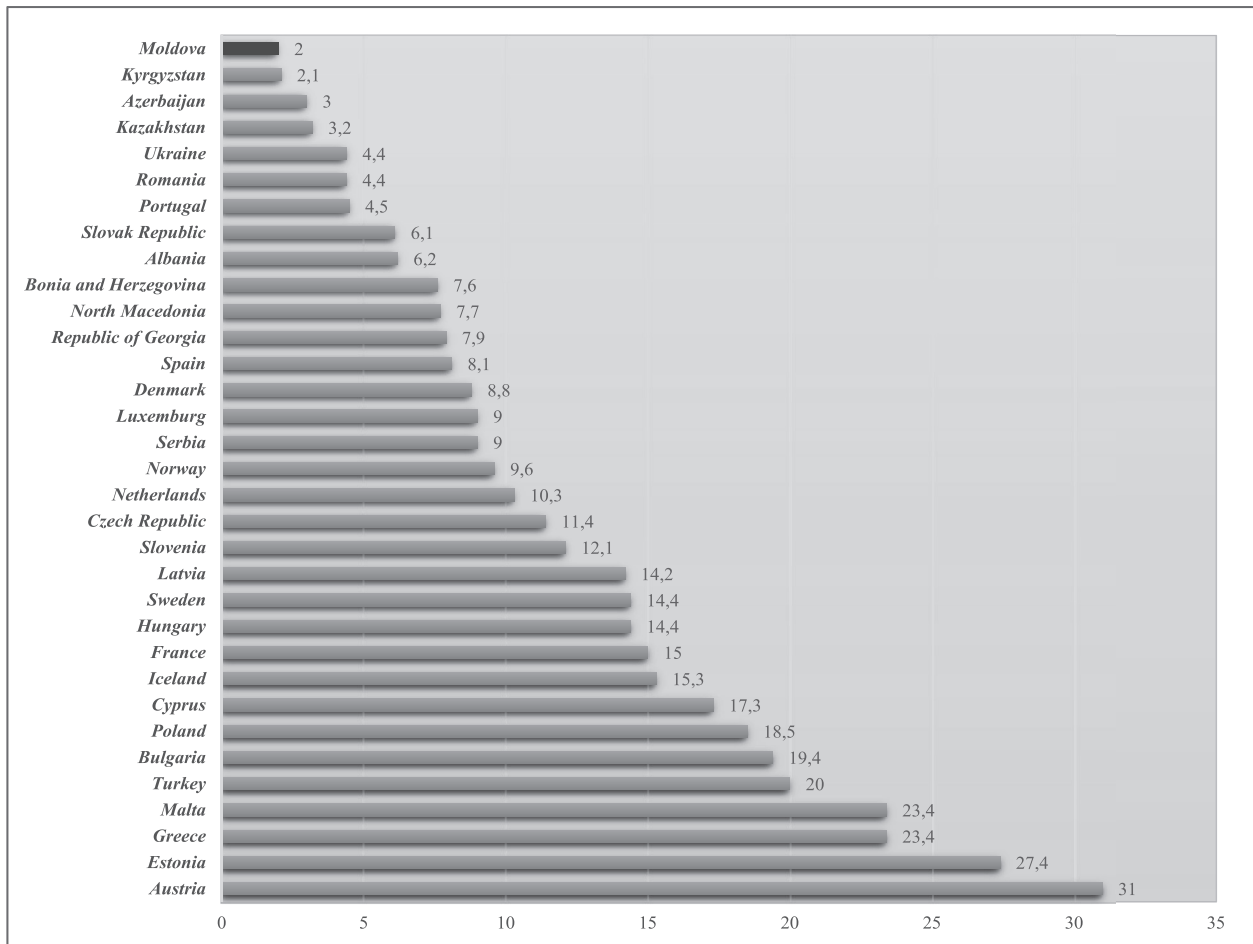


Figura 24. Numărul de Cardiologi intervenționiști la un milion de populație în țările membre a Societății Europene de Cardiologie în anul 2014. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory. Date indisponibile: Algeria, Armenia, Belarus, Belgia, Croația, Egipt, Finlanda, Germania, Irlanda, Israel, Italia, Republica Kosovo, Liban, Libia, Lituania, Muntenegru, Maroc, Federația Rusă, Republica San Marino, Elveția, Republica Arabă Siria, Tunisia, Regatul Unit al Marii Britanii.

Aceste date ne permit să constatăm că la etapa actuală măsurile întreprinse în vederea asigurării populației cu medici cardiologi sunt insuficiente și necesită a fi revizuite și fortificate.

### CARDIOLOGIA INTERVENȚIONALĂ ȘI DE CATETERIZARE CARDIACĂ

Numărul mediu de cardiologi intervenționiști la un milion de populație a fost de 11,8 în medie pentru toate țările membre ESC care au prezentat date, variind de la <3 în Republica Moldova, Kârgâzstan și Azerbaidjan la >27 cardiologi intervenționiști în Estonia și Austria [3].

Pe măsură ce numărul de cardiologi intervenționiști a crescut în toate țările membre ESC, a crescut și numărul de centre cu posibilități pentru intervenții coronariene, atingând un nivel record în Bulgaria și Germania, unde sunt înregistrate 6,6 și 6,0 centre intervenționale la un milion de populație, respectiv, în timp ce în Kârgâzstan a existat un total de 0,7 centre

la un milion de populație. Cheltuielile pentru acest tip de asistență medicală au variații mari (de pana la 10 ori) între țări (Figura 24).

Numărul cardiologilor intervenționiști în țările cu venituri mari a fost de 14,7 la un milion de populație, comparativ cu 7,4 la un milion de populație în țările cu venituri medii. Numărul centrelor de cardiologie intervențională în țările cu venituri mari a fost >6,0 per milion de populație, comparativ cu <2,5 per milion de populație în țările cu venituri medii. Numărul centrelor care efectuează înlocuire transcatheter a valvelor a arătat o variație similară (în rândul acelor țări membre care au furnizat date) de la niciunul în Albania și Ucraina la >2 per milion de oameni în Belgia și Islanda [3]. Republica Moldova are disponibile aceste tipuri de intervenții în cadrul Institutului de Cardiologie din luna octombrie al anului 2019.

Și infrastructura centrelor de înlocuire transcatheter a valvelor este de asemenea mai bine dezvoltată în țările membre ESC cu venituri ridicate, unde au

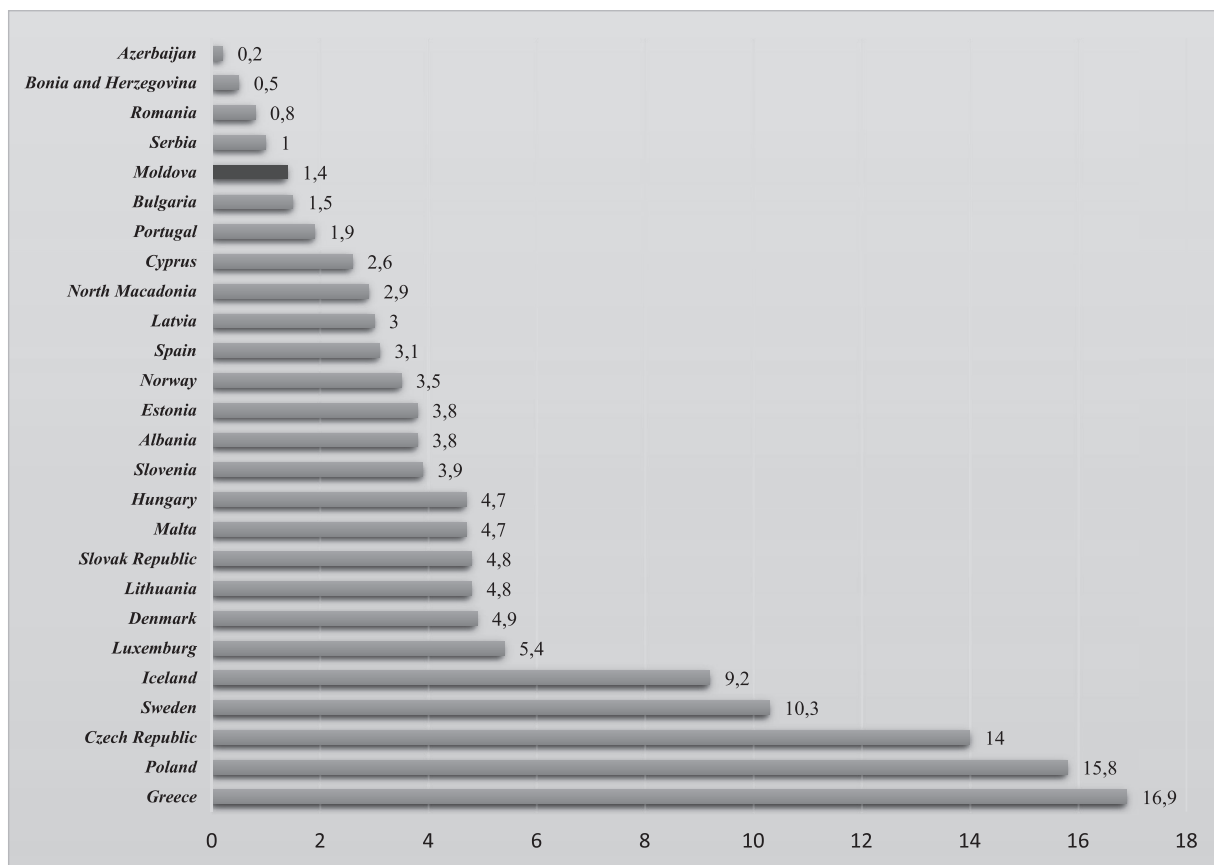


Figura 25. Numărul de Cardiologi electrofiziologiști la un milion de populație în țările membre a Societății Europene de Cardiologie în anul 2014. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory.

Date indisponibile: Algeria, Armenia, Austria, Belarus, Belgia, Croația, Egipt, Finlanda, Franța, Georgia, Germania, Irlanda, Israel, Italia, Kazahstan, Kârgâzstan, Republica Kosovo, Liban, Libia, Muntenegru, Maroc, Olanda, Federația Rusă, Republica San Marino, Elveția, Republica Arabă Siria, Tunisia, Turcia, Ucraina, Regatul Unit al Marii Britanii)

fost de cinci ori mai multe centre specializate dotate corespunzător pentru a efectua aceste proceduri, în comparație cu țările cu venituri medii (1,1 vs. 0,2 centre per milion de populație).

### LABORATOARELE DE ELECTROFIZIOLOGIE

Deoarece numărul de electrofiziologiști a crescut în țările membre a ESC, la fel a crescut și numărul de centre de electrofiziologie, implantări de dispozitive intra-cardiace și alte intervenții. Numărul de centre de electrofiziologiști la un milion de populație în Europa a înregistrat o medie de 5,0 în cele 26 de țări membre pentru care au fost disponibile datele, variind de la mai puțin de 1 centru în Azerbaidjan, Bosnia-Herțegovina și România - până la peste 10 centre în Cehia, Grecia, Polonia și Suedia [3] (Figura 25).

Conform stratificării după statutul de venit național, numărul de electrofiziologiști la un milion de populație în țările membre ESC cu venituri mari au avut o medie de 6,5, comparativ cu 1,5 în țările cu venituri medii. Acest decalaj în resursele umane necesare

pentru furnizarea acestui tip de asistență medicală cardiovasculară contemporană oferă o ilustrare clară a provocărilor cu care se confruntă unele țări membre ESC, unde populația are nevoie de gestionarea modernă a tulburărilor de ritm cardiac.

### PROCEDURI INVAZIVE, ELECTROFIZIOLOGICE, DISPOZITIVE IMPLANTATE PENTRU MANAGEMENTUL RITMULUI ȘI CHIRURGIA CARDIACĂ

Diferențele dintre cele 57 de țări membre ale Societății Europene de Cardiologie în disponibilitatea resurselor umane calificate cât și resurselor de capital sunt evidente în numărul de proceduri efectuate în fiecare țară anual, astfel acestea au dus la decalaje vizibile în diagnosticarea și tratamentul aritmiilor și morții subite cardiace, cel puțin pentru unele țări (Figura 26).

**Proceduri intervenționale de diagnostic** Numărul mediu de angiograme coronariene efectuate în țările membre ESC pentru anul 2016 a fost de 4122, variind de la 244 în Kârgâzstan - la 9117 în Austria și

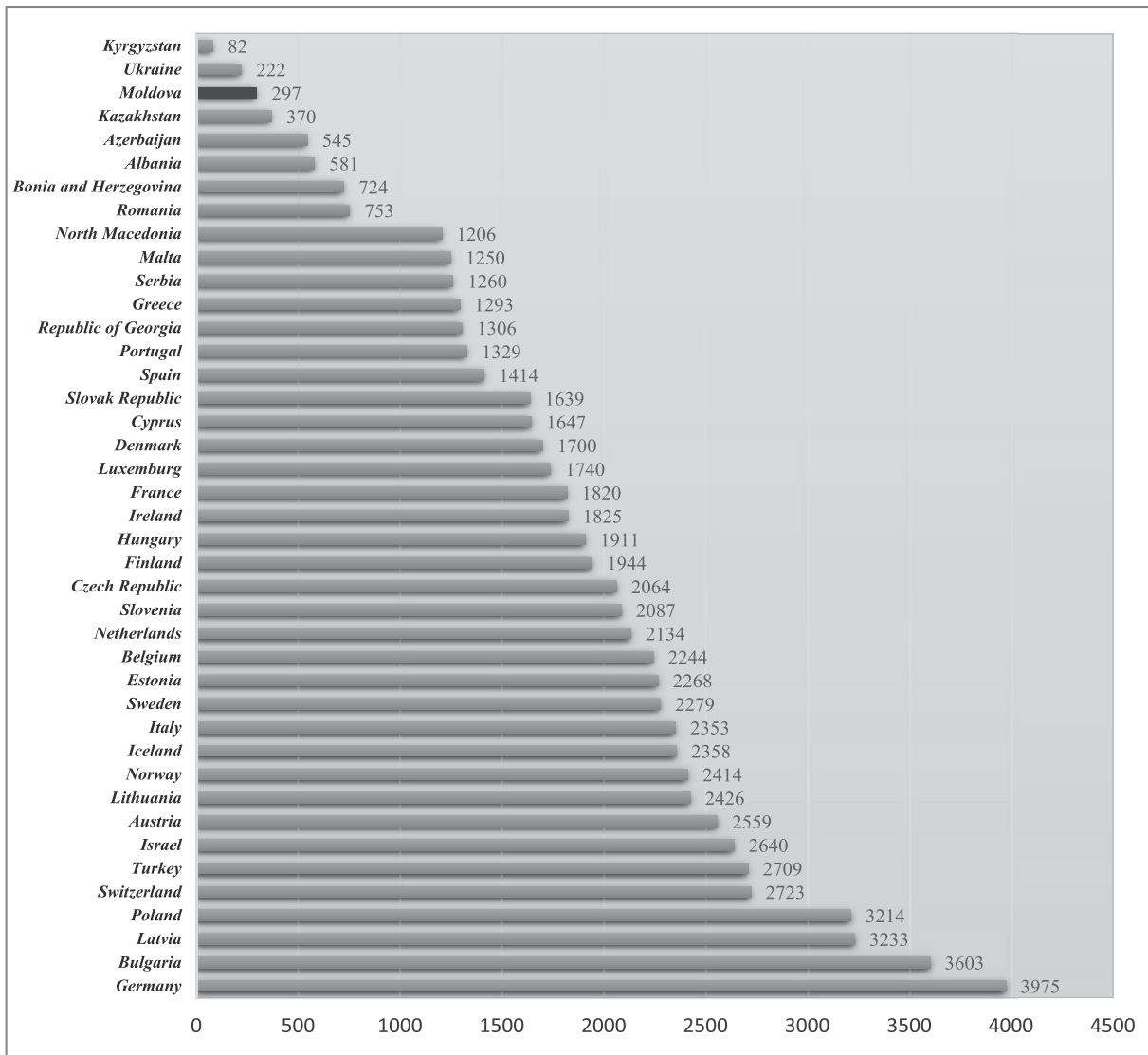


Figura 26. PCI la un milion de populație în țările membre a Societății Europene de Cardiologie, anul 2014.  
Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory

9392 în Germania [3]. Numărul de proceduri efectuate a fost de două ori mai mare în țările membre ESC cu venituri mari, unde s-au efectuat 4916 angiograme coronariene la 1 milion de populație/pe an, comparativ cu 2412 în țările cu venituri medii. În R. Moldova în ultimii 2-3 ani se efectuează circa 3500 coronarografii anuale.

**Proceduri de intervenție coronariană percutanată** Numărul mediu de intervenții coronariene percutanate (PCI) în țările membre ESC a fost estimat la 2211 per milion de populație în anul 2014 [3]. Țările cu activitate interventională performantă >3000 de PCI per 1 milion de populație au fost: Polonia, Letonia, Bulgaria și Germania. De asemenea, Germania și Bulgaria au fost incluse printre cele trei țări care au efectuat >1000 de PCI primare, fiind urmate de Lituania. La celălalt capăt al distribuției se situează Kârgâzstanul cu 82 de PCI și la doar 27 PCI primare la 1

milion de populație. Aceste cifre demonstrează diferențele enorme care există între țările membre ESC.

**Intervenții transcatheter pe valve.** Bolile valvulare non-reumatice (BVN) sunt frecvente; cu toate acestea, nici un studiu nu a estimat povara globală sau națională ale acestora. Ca parte a studiului Global Burden of Disease (GBD) 2017, s-a estimat că mortalitatea, prevalența și DALYs pentru boala valvei aortice degenerescente (BVAD), boala degenerativă a valvei mitrale (BVMD) și alte BVN din 195 de țări din anul 1990 până în anul 2017 sunt cauze importante ale poverii bolii în rândul adulților în vârstă. La nivel global, BVAD și BVMD au provocat câte 102700 și 35700 decese și s-au înregistrat circa 12,6 milioane și 18,1 milioane cazuri în anul 2017, respectiv. DALYs au fost estimate în anul 2017 la 1,5 milioane, la nivel global, reprezentând aproximativ 0,26% din totalul anilor de viață „sănătoși” pierduți din toate

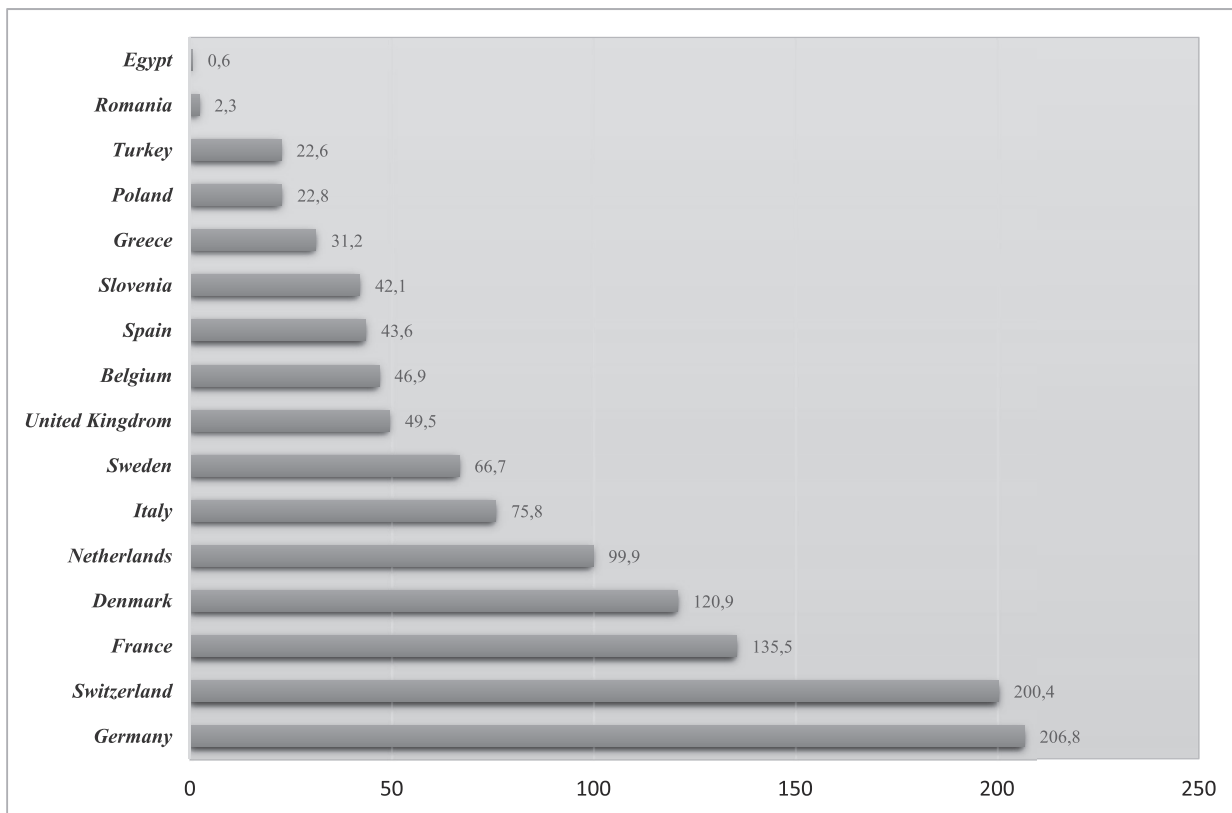


Figura 27. Implantare de valve aortice transcatheter (TAVR/TAVI) efectuate la un milion de populație în unele țări membre a Societății Europene de Cardiologie, anul 2016. Sursa: EAPCI Atlas, ediția 2018.

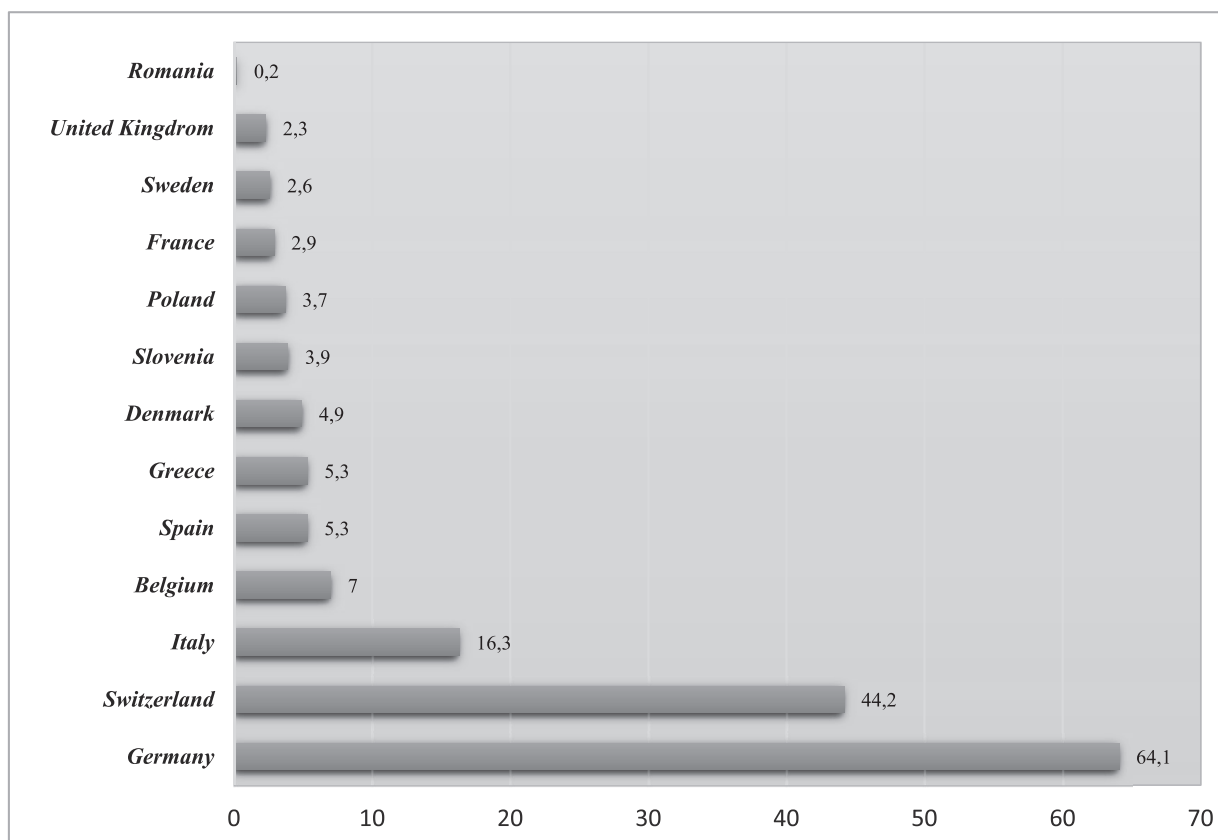


Figura 28. Implantarea percutanată a valvei mitrale la un milion de populație în unele țări membre a Societății Europene de Cardiologie, anul 2016. Sursa: EAPCI Atlas, ediția 2018.

bolile. Numărul DALYs a crescut pentru BVAD și BVMD între anii 1990 și 2017, cu 123% și, respectiv, cu 64%. Există o variație geografică semnificativă în prevalența, rata mortalității și povara generală a acestor boli, cu cele mai mari rate standardizate de vârstă a BVAD estimate pentru țările cu venituri mari. [18]

Numărul mediu de proceduri percutanate de implantare a valvei aortice (TAVI) în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie a fost de 74 milioane de oameni pe an (datele pentru anul 2016) [9] (Figura 27, Figura 28). Și, ca de obicei, există diferențe substanțiale între țările membre ESC, cum ar fi Egiptul, România, Turcia și Polonia care efectuează mai puțin de 25 de proceduri, în timp ce Elveția și Germania au raportat mai mult de 150 de proceduri per 1 milion de populație anual.

În R. Moldova în anul 2019 (an în care a debutat acest tip de intervenții în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie) au fost efectuate 3 proceduri de implantare transcatheter (TAVR/TAVI) a valvei aortice (Tabelul 2).

Implantarea percutanată a valvei mitrale, de obicei cu un sistem de clipsare mitrală, a fost efectuată

în medie la 13 pacienți per un milion de populație/pe an în țările membre a ESC. După cum se observă din diagramă, trei țări (Italia, Elveția, Germania) au efectuat mai mult de 15 intervenții pe an per 1 milion de populație (datele pentru anul 2016). În contrast, majoritatea statelor europene au efectuat mai puțin de 5 intervenții de acest tip pe an /per 1 milion de locuitori [9].

**Studii electrofiziologice, implantări de dispozitive pentru managementul ritmului și procedurile de ablație** Aceeași disproporție între 100 și mai puțin de 1 dispozitiv/per milion de populație, se observă și la compartimentul implantări ale dispozitivelor cardiace de resincronizare (Figura 29). Implantările de stimuloare cardiace la un milion de populație au atins valori maxime de >1000 în Franța, Italia și Suedia, totodată implantarea cardioverterelor/defibrilatoarelor (ICD) a atins un maxim de >300 per 1 milion de populație în Republica Cehă și Germania. La celălalt capăt al clasamentului, cu <25 de implanturi de stimuloare cardiace la un milion de populație anual

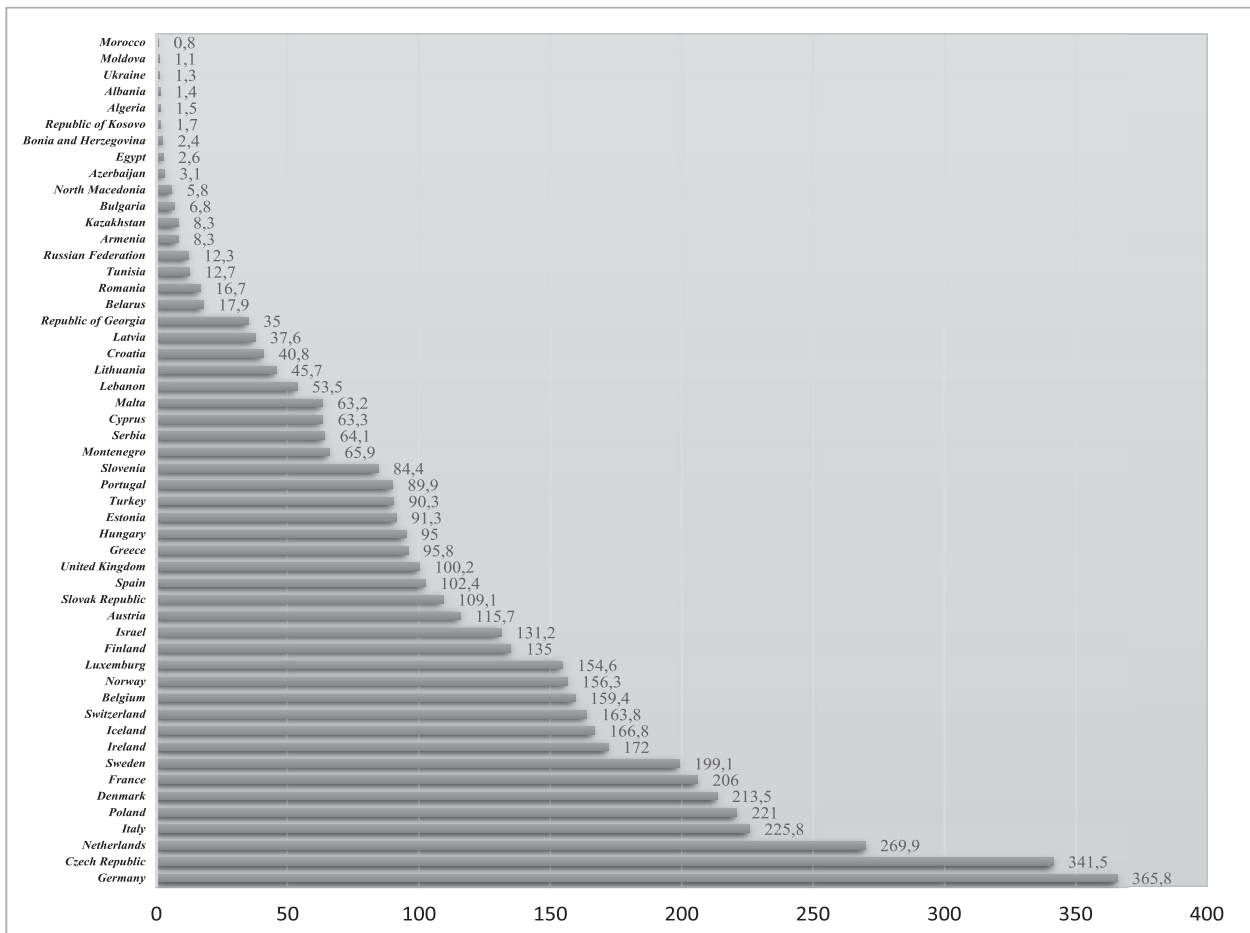


Figura 29. Numărul de defibrilatoare - cardiovertere implantate la 1 milion de populație în țările membre a Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology, 2017. Date indisponibile: Kârgâzstan, Libia, Republica San Marino și Republica Arabă Siria (în R. Moldova implantate 1,1 ICD/la 1 milion populație)



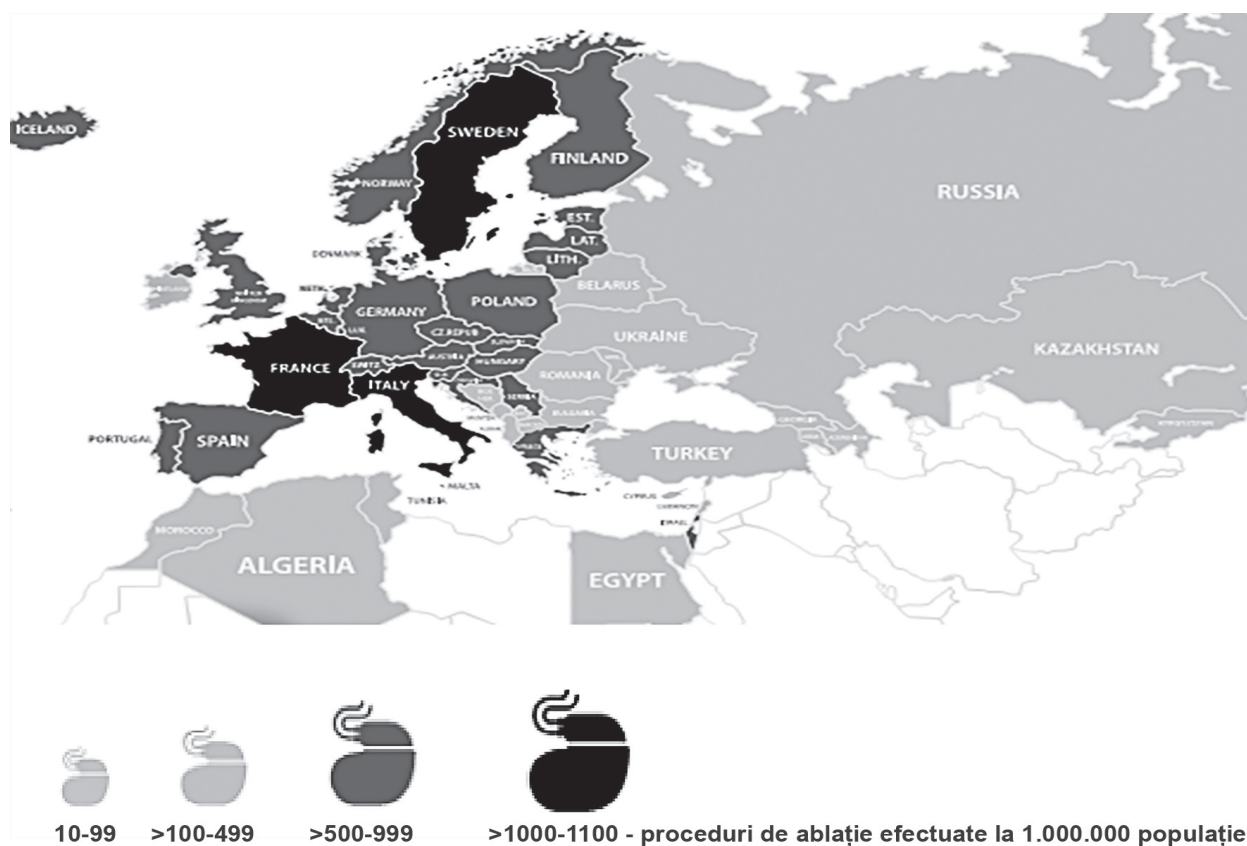


Figura 30. Proceduri de ablație efectuate/ per 1 milion de populație populație în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology

au fost în Azerbaidjan, Bosnia-Herțegovina și Kârgâzstan. În timp ce în Albania, Algeria, Maroc, Republica Moldova și Ucraina au fost implantate <2 ICD la un milion de populație (Tabelul 3).

Tabelul 2.

**Numărul procedurilor intervenționale efectuate în R. Moldova în anul 2019 (cifre abs.)**

Proceduri	Total
Angiocoronarografii	3613
Angioplastii coronariene	2081
Angioplastii alte vase	254
TAVR/TAVI	3
Denervare renală	8

Numărul de proceduri de ablație a variat de la 3 - la 755/per 1 milion de locuitori pe țari, fiind observate disparități importante și a numărului de pacemaker implantate în Europa (Figura 30, Figura 31).

Procedurile de ablație au variații enorme la nivelul țărilor membre a Societății Europene de Cardiologie și sunt cuprinse între <10 la 1 milion populație în

Albania, Algeria, Kârgâzstan și Maroc până la >600 /per 1 milion populație în Danemarca, Germania și Elveția, cu o medie de 58 de proceduri/ per milion populație anual [17].

**Chirurgia cardiacă.** Numărul de intervenții chirurgicale cardiace este în medie 10,3 la un milion de populație în cele 36 de state membre ale Societății Europene de Cardiologie, care au furnizat date. Această cifră variază de la <4 în Azerbaidjan, Kârgâzstan și România la >20 în Finlanda, Grecia și Suedia (Figura 32).

Diferențe similare s-au înregistrat și la indicatorul numărului de centre de de chirurgie cardiacă la un milion de populație, variind de la <0,5 în Azerbaidjan, Kârgâzstan și Ucraina până la >2,5 în Belgia, Cipru, Islanda și Turcia.

Operațiile de by-pass coronarian au fost înregistrate în număr de 362 per 1 milion de populație pe an în țările membre ESC care au furnizat date, variind de la <60 în Kârgâzstan și Republica Moldova la >600 în Islanda, Lituania, Olanda și Turcia.

În prezent, în țările cu venituri mari, au fost efectuate cu 35% mai multe operații de by-pass coronarian în comparație cu țările membre ESC cu venituri

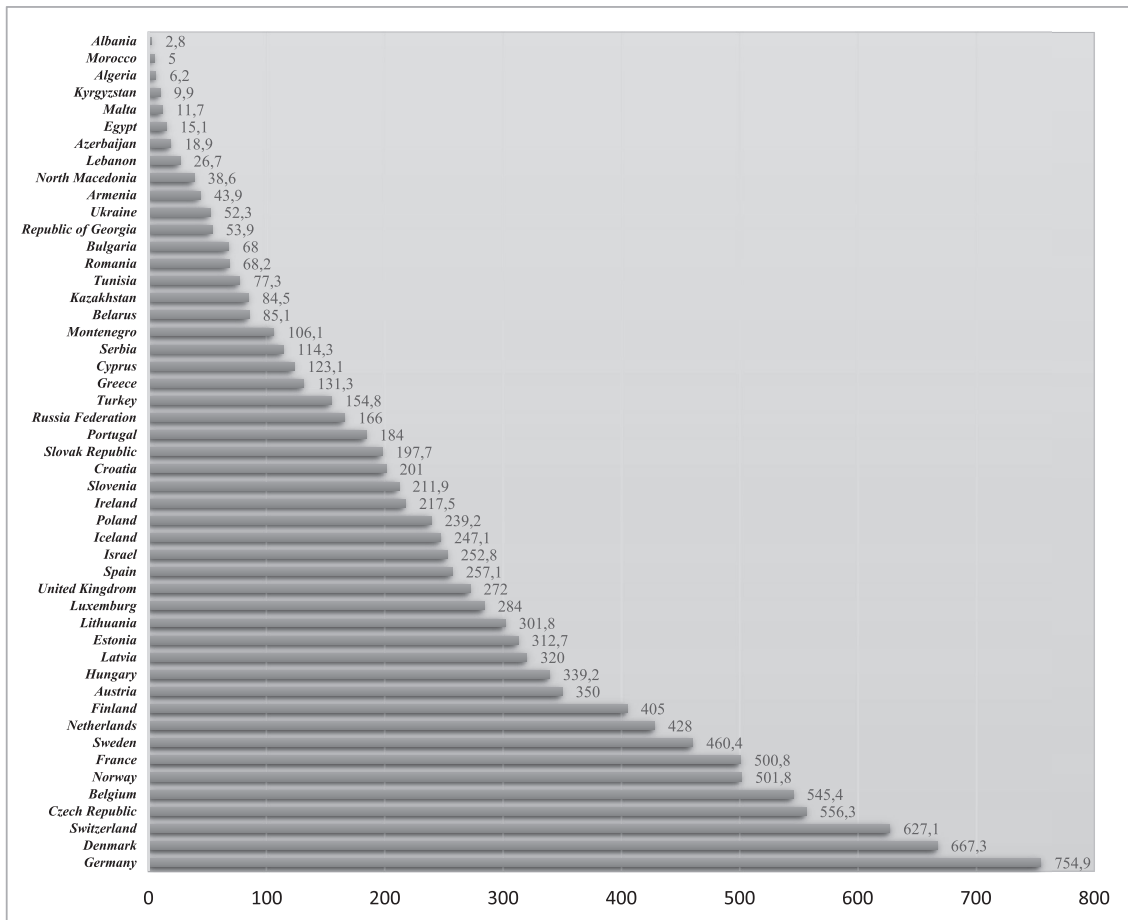


Figura 31. Numărul de ablații efectuate per 1 milion de populație în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology, 2017. Date indisponibile: Bosnia și Herțegovina, Italia, Libia, Republica Kosovo, Republica Moldova, Republica San Marino și Republica Arabă Siria.

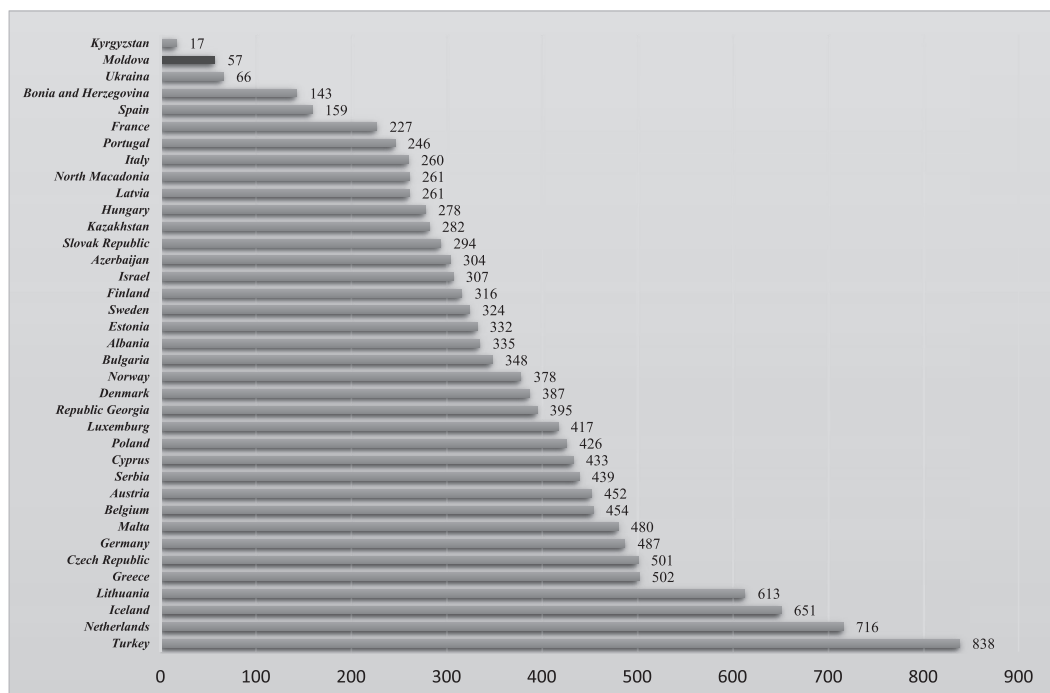


Figura 32. Numărul intervențiilor chirurgicale de by-pass la 1 milion de populație în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie. Sursa: Atlas of Cardiology ESC, 2017. Date indisponibile: Algeria, Armenia, Belarus, Croația, Egipt, Republica Kosovo, Irlanda, Liban, Libia, Muntenegru, Maroc, România, Federația Rusă, Republica San Marino, Slovenia, Elveția, Republica Arabă Siria, Republica, Tunisia și Marea Britanie.

medii (396 intervenții vs. 291 intervenții la 1 milion de populație).

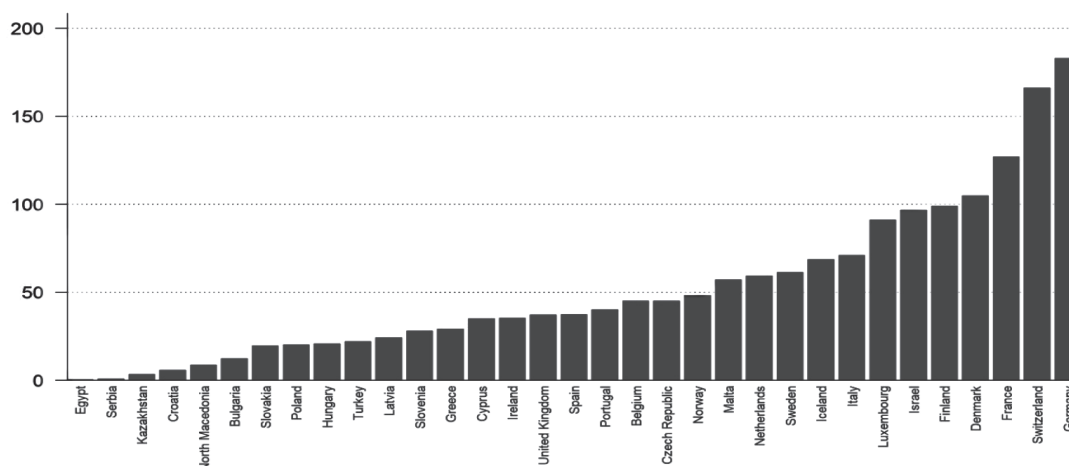
În anul 2019 în R. Moldova au fost efectuate per total 182 operații de by-pass coronarian (cifre abs.).

Procedurile de transplant de inimă s-au efectuat aproape exclusiv în țările membre ESC cu venituri mari, unde în medie 3,8 persoane la 1 de populație au fost supuși unui transplant cardiac, comparativ cu doar 0,1 la 1 milion de populație în țările cu venituri mici.

**Proceduri intervenționale ale valvei cardiace**

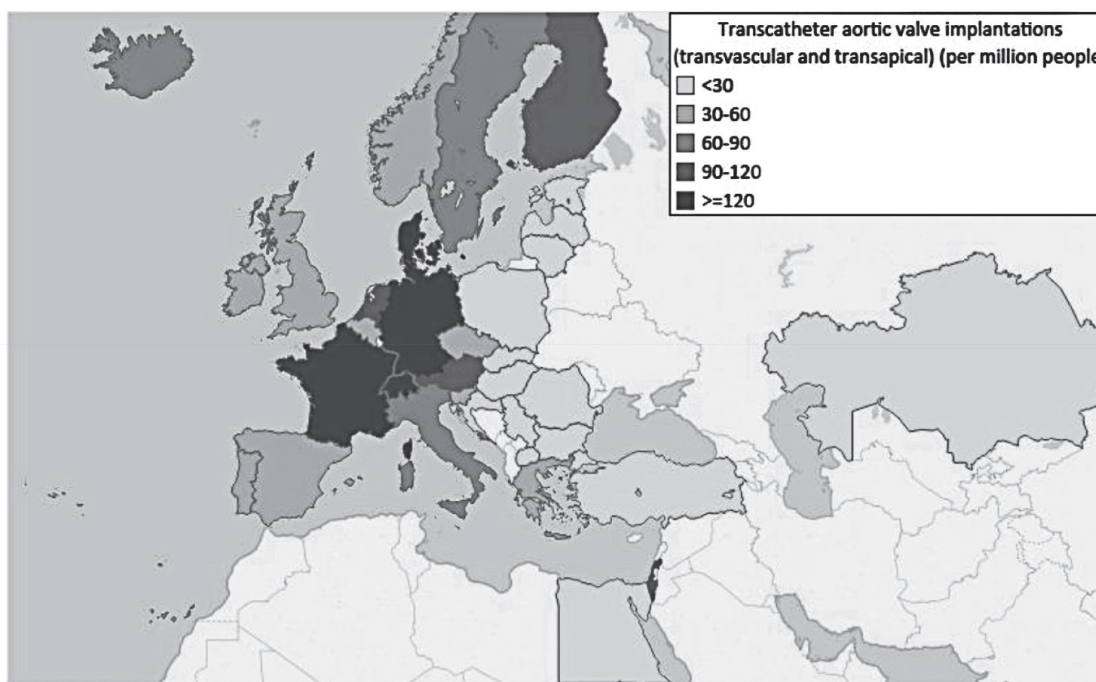
a) **Implantarea valvei aortice transcatheter (TAVI):** țările cu venituri mari 28/31 (90%), țările cu venituri medii 15/25 (60%); ultimele date disponibile 2015 - 2017

Procedurile de implantare a valvei aortice transcatheter au fost efectuate în toate cele 43 de țări membre ESC. În anul 2017 în aceste țări au fost efectuate în mediu 25,5 (IQR 3,0–62,2) proceduri TAVI la un milion de locuitori, cifrele variind de la <1 proce-



Source: ESC Survey, EAPCI survey. Missing data: Algeria, Austria, Belarus, Lebanon, Libya, Montenegro, Morocco, Romania, Russian Federation, San Marino, Syria, Tunisia, Ukraine. Resource not available: Albania, Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Estonia, Georgia, Kosovo, Kyrgyzstan, Lithuania, Moldova.

**Transcatheter aortic valve implantations (transvascular and transapical) (per million people), 2017 or latest year**



Source: ESC Survey, EAPCI survey. Missing data: Algeria, Belarus, Cyprus, Lebanon, Libya, Luxembourg, Montenegro, Morocco, Russian Federation, San Marino, Syria, Tunisia, Ukraine. Resource not available: Albania, Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kosovo, Kyrgyzstan, Moldova.

Figura 33. Implantarea valvei aortice transcatheter (la 1 milion de populație), anul 2017

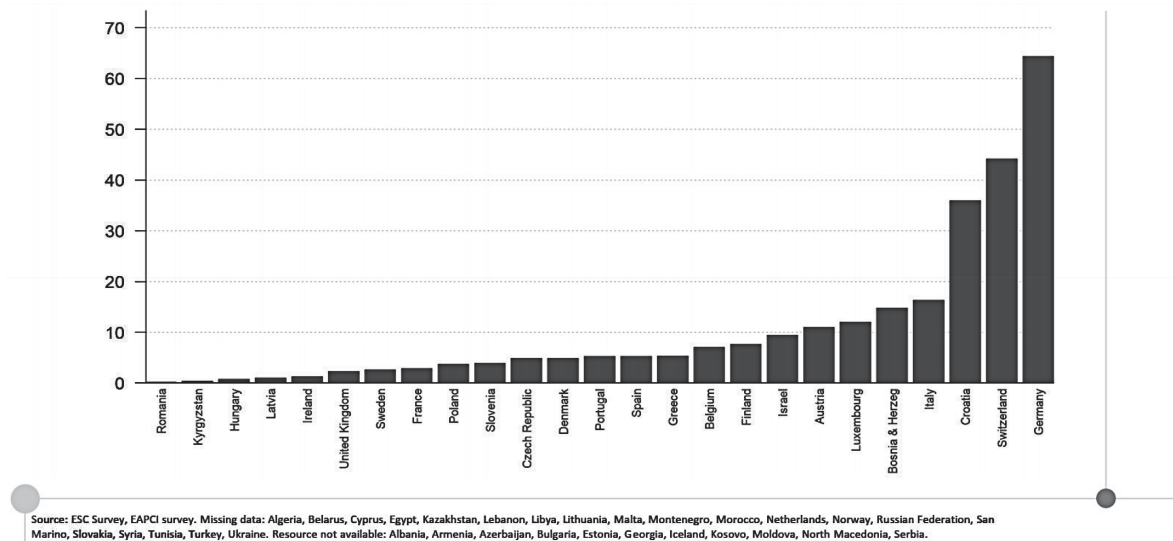


Figura 34. Repararea valvei mitrale percutanate (la 1 milion de populație), anul 2017

dură la un milion de oameni în Egipt și Serbia la >200 în Elveția și Germania (figura 33, 34).

b) **Repararea valvei mitrale percutanate:** țările cu venituri mari 24/31 (77%), țările cu venituri medii 12/25 (48%); ultimele date disponibile 2015 - 2017.

Toate cele 43 de țări membre ESC care au prezentat date au raportat efectuarea procedurilor percutanate de reparare a valvei mitrale. O medie de 2,7 (IQR 0 – 7,2) proceduri la un milion de oameni au fost efectuate în toate țările membre ESC în 2017, sau în cel mai recent an în care datele au fost disponibile, Elveția și Germania au raportat >40 de proceduri la un milion de oameni (figura 35).

După cum se poate constata, datele rezumate în acest articol identifică diferențe substanțiale între țările membre ale Societății Europene de Cardiologie în ceea ce privește numărul de profesioniști din domeniul sănătății cardiovasculare, infrastructura disponibilă, precum și accesul la procedurile și serviciile de specialitate. Diferite țări au diferite sisteme de asistență medicală, programe educaționale în cardiologie și niveluri ale cheltuielilor pentru sănătate, astfel încât o abordare unică în mod clar nu este posibilă și nici de dorit. În sfârșit, ar trebui încurajată îmbunătățirea respectării ghidurilor ESC, care analizează riscurile și beneficiile unei anumite proceduri diagnostice sau terapeutice, pentru a crește calitatea și disponibilitatea asistenței medicale de specialitate.

#### Bibliografie:

1. Vardas P, Maniadakis N, Bardinet I, Pinto F. The European Society of Cardiology Atlas of Cardiology: ra-

tional, objectives, and methods. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2016;2(1):6-15.

2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018;39:508-579.

3. ESC Cardiovascular Realities 2019, Publication of The European Society of Cardiology

4. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data.

5. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018;39:508-579..

6. World Health Organization. Data and statistics. [https://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/)

7. World Health Organization. Health topics. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab>

8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Results Tool. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

9. The US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310(6):591-608.

10. EAPCI Atlas, edition 2018: <https://eatlas.escardio.org/eatlasEAPCI>

11. Liu JL, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. Heart. 2002;88(6):597-603.

12. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM, Oxford Vascular S. A population-based study of hospital care costs during 5 years after transient ischemic attack and stroke. Stroke. 2012;43(12):3343-51.

13. Walker S, Asaria M, Manca A, Palmer S, Gale CP, Shah AD, Abrams KR, Crowther M, Timmis A, Hemingway H,

14. Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.

15. Our World in DATA.Healt. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>

16. Busse R, Blömel M, Knieps F, Bönigshausen T. Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet* 2017; 390: 882-97.

17. Raatikainen MJ, Arnar DO, Merkely B, Camm AJ, Hindricks G. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016 Aug;18 Suppl 3:iii1-iii79.

18. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990-2017, Published in *Circulation*, March 2020.

## ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING - DIRECȚII DE APLICARE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

**Galina SORICI**, cercetător științific,

**Lucia CIOBANU**, dr. hab. în șt. medicale, prof. cercetător,

**Ion POPOVICI**, dr. hab. în șt. medicale, prof. cercetător.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie  
Laboratorul Științific de Cardiologie Intervențională

*E-mail: dr.sorici@gmail.com*

### Rezumat

Speckle tracking este o metodă nouă în ecocardiografie, ce se bazează pe evaluarea deformării miocardului și reprezintă un marker surogat fidel în evaluarea contractilității, ținând cont de structura și mecanica complicată a miocardului. Imaginile strain permit depistarea disfuncției cardiace în etape subclinice în mai multe patologii: cardiotoxicitatea la pacienții oncologici, diabetul zaharat, valvulopatiile asimptomatice cu fracție de ejeție a ventriculului stâng normală, cardiopatii cu hipertrofie miocardică; este metoda perfectă de evaluare a insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată sau moderat scăzută, oferind și informații prognostice importante. Rezultate promițătoare par a fi în cardiopatia ischemică, în special pentru selectarea pacienților cu sindroame coronariene acute fără elevarea segmentului ST cu patologie coronariană obstructivă, însă până la moment, lipsesc algoritme clare de implementare a ecografiei speckle tracking în practica clinică de zi cu zi.

**Cuvinte-cheie:** deformare, ecocardiografie speckle tracking, deformare longitudinală globală (GLS), infarct miocardic acut fara elevare de segment ST, cardiopatie ischemică.

### Summary: Speckle tracking echocardiography – application in ischemic heart disease.

Speckle tracking is a new method in echocardiography. It is based on the evaluation of myocardial deformation and represents a faithful surrogate marker in the evaluation of contractility, taking into account the complicated structure and mechanics of the myocardium. Strain images allow to detect cardiac dysfunction at subclinical stages in several pathologies such as: cardiotoxicity in cancer patients, diabetes, asymptomatic valvulopathies with normal left ventricular ejection fraction, heart disease with myocardial hypertrophy; it is the perfect method for assessing heart failure with a preserved or moderately low ejection fraction, as well as providing important prognostic information. Promising results appear to be in ischemic heart disease, especially for the selection of patients with acute coronary syndromes without elevation of the ST segment with obstructive coronary pathology, but at present, there are no clear algorithms for implementing speckle tracking in daily clinical practice.

**Key-words:** strain, speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain (GLS), non ST elevation myocardial infarction, ischemic heart disease.

### Резюме: эхокардиография Speckle tracking – применения в ишемической болезни сердца

Speckle tracking - это новый метод в эхокардиографии, который основан на оценке деформации миокарда и является верным суррогатным маркером в оценке сократимости, принимая во внимание сложную структуру и механику миокарда. Изображения Strain позволяют выявить сердечную дисфункцию на субклинических стадиях в таких патологиях как: кардиотоксичность у онкологических больных, сахарный диабет, бессимптомные вальвулопатии с нормальной фракцией выброса левого желудочка, болезни сердца с гипертрофией миокарда; это идеальный метод для оценки сердечной недостаточности с сохраненной или умеренно низкой фракцией выброса, а также для предоставления важной прогностической информации. Обнадеживающие результаты наблюдаются при ишемической болезни сердца, особенно для отбора пациентов с острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST с обструктивной коронарной патологией, но до настоящего времени в повседневной клинической практике отсутствуют четкие алгоритмы для реализации speckle tracking.

**Ключевые слова:** деформация, эхокардиография speckle tracking, глобальная продольная деформация (GLS), острый инфаркт миокарда без подъема ST, ишемическая болезнь сердца

### Introducere

Evaluarea funcției contractile a ventriculului stâng (VS) prin ecocardiografie s-a limitat în mod tradițional la evaluarea fracției de ejeție (FEVS) - care este un parametru volumetric, evaluarea cineticii regionale și estimarea vizuală a îngroșării regionale [29], însă acești indici nu întotdeauna sunt suficient de informativi. FEVS și indicii de cinetică regională sunt normali la aproximativ jumătate dintre pacienții care se prezintă cu suspiciune de sindrom coronarian acut fără elevare de segment ST (NSTEMI-SCA), astfel, în unele cazuri sunt necesare instrumente adăugătoare pentru diagnostic [90]. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că parametrii ecocardiografici convenționali, inclusiv FEVS și evaluarea cineticii regionale se bazează pe o evaluare vizuală a mișcării peretelui ventricular, iar în cazul unei ischemii moderate conducătoare la disfuncții longitudinale aceste anomalii ar putea fi nedetectabile pentru ochiul liber, datorită mecanismelor compensatorii de contracție circumferențială și radială [82].

Recent, imagistica deformării miocardice (strain) prin ecografie speckle tracking (speckle-tracking-echocardiography - STE) 2D s-a impus ca o nouă metodă imagistică în ecocardiografie, ce permite detectarea subtilă a disfuncției de VS [84], fiind un marker surogat fidel al contractilității, având o sensibilitate înaltă [60]. STE a fost validată în raport cu rezonanța magnetică nucleară, sonomicrometria, tomografia computerizată [1]. Mai multe studii aduc dovezi în favoarea utilității STE în diagnosticul și managementul pacienților cu SCA. STE a fost raportată ca fiind de ajutor pentru a prezice stenoza coronariană semnificativă sau ocluzia coronariană, aprecierea dimensiunii infarctului, a viabilității postinfarct, a prognosticului de aritmii postinfarct, precum și a mortalității [9,18,76].

În prezent, recomandarea imagisticii strain este introdusă și în unele ghiduri ale Societății europene de cardiologie (European Society of Cardiology-

ESC), precum și în documente- consens ale Asociației europene de imagistică cardiovasculară (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) și Societății americane de ecocardiografie (American Society of Echocardiography-ASE) [41, 52].

Mai multe studii recente au precizat performanța de diagnostic a deformării longitudinale globale (global longitudinal strain - GLS) acesta fiind cel mai recomandat parametru din STE, fiind reproductibil și robust [36, 37, 71, 73].

**Scopul** acestui articol este de a descrie principiile imagisticii strain, evaluate prin metoda STE, direcțiile de aplicare clinică a imagisticii de deformare și o prezentare a literaturii privind utilitatea acestei metode în evaluarea pacienților cu cardiopatie ischemică, îndeosebi pentru pacienții cu SCA-NSTEMI și NSTEMI.

### Conceptul deformării miocardice

Strain este o măsură adimensională, care descrie deformarea miocardului ce apare în timpul ciclului cardiac. Etapele revoluției cardiace (*figura 1*) sunt strâns legate de activitatea de pompă a inimii, în special a ventriculelor. Realizarea randamentului ciclului cardiac se datorează contracției miocardului [72], iar studierea deformării miocardice este considerată ca fiind un marker surogat al contractilității, deci și a performanței cardiace [38].

Simplu spus, strain ( $\epsilon$  sau S) este procentul de îngroșare sau schimbare a lungimii miocardului în timpul sistolei și diastolei [58]. Se calculează după formula:

$S (\%) = (L - L_0) / L_0$ , unde L este lungimea finală și L<sub>0</sub> lungimea inițială a fibrei miocardice;

Viteza de modificare a deformării se numește viteză de deformare - *strain rate* (SR, unitate s<sup>-1</sup>).

În timpul alungirii sau îngroșării miocardului se obțin valori strain pozitive, în timp ce scurtarea și subțierea miocardului creează valori strain negative. Pe măsură ce VS se contractă (în timpul sistolei) fi-

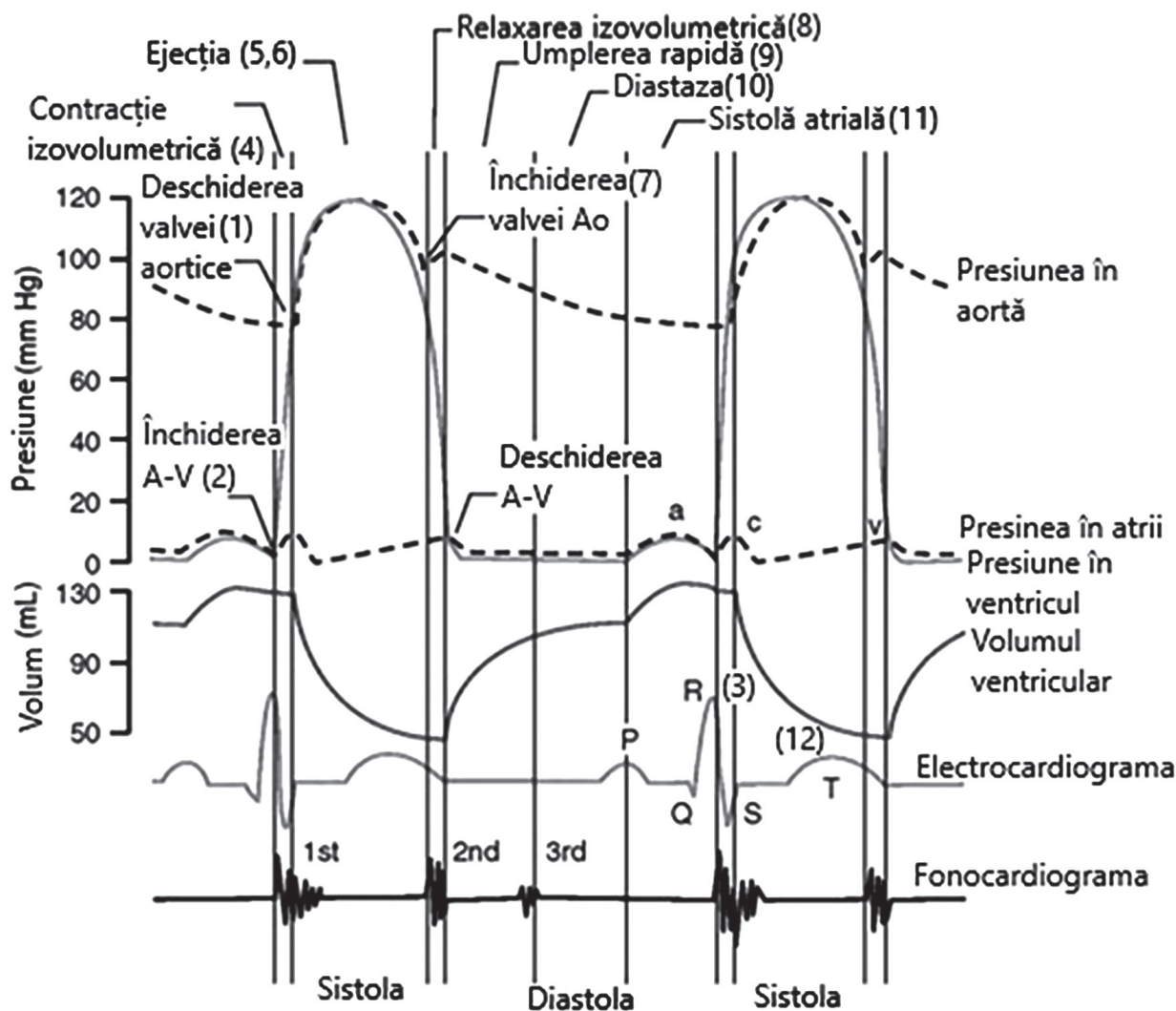


Figura 1. Etapele ciclului cardiac. După Robert G. Elsevier's *Integrated Physiology*, 2007

**Legendă:** Etapele ciclului cardiac: Revoluția cardiacă include sistola ventriculară și diastola ventriculară. Sistola începe cu deschiderea valvei aortice (1) și închiderea valvei atrioventriculare (2), corespunde cu complexul QRS (3). În sistolă are loc contracția ventriculară, ceea ce asigură ejecția. Cuprinde 3 faze: contracția izovolumetrică (4), ejecția rapidă (5), ejecția lentă (6). Diastola este etapa ce asigură umplerea ventriculară. Pe ECG debutează odată cu panta ascendentă a undei T (12). Cuprinde fazele: protodiastola (închiderea valvelor semilunare-7), relaxarea izovolumetrică (8), umplerea rapidă (9), umplerea lentă (diastaza-10), sistola atrială (11);

brele miocardice se scurtează pe planul longitudinal și circumferențial (adică strain negativ) și se îngroașă sau se prelungesc în direcția radială (strain pozitiv) [59].

Deformarea VS este determinată de arhitectura miofibrilor [16]. Straturile de fibre miocardice formează 2 helixuri care au direcții opuse și se interconectează electric și mecanic, astfel deformarea complexă tridimensională a VS este dată de interacțiunea tuturor fibrelor din toate straturile miocardice [85]. Datorită arhitecturii complexe a VS este posibil de a se obține o schimbare cu 60% a volumului VS printr-o scurtare a fibrelor de numai 15%.

Pentru utilizarea în clinică deformarea este descrisă în 3 planuri: longitudinal, radial și circumferen-

țial, figura 2. Patologia regională poate afecta toate tipurile de strain, dar cel mai utilizat în practică este strain longitudinal (LS).

Prin strain longitudinal și circumferențial se poate determina mecanica rotațională: mișcările de rotație, sucire, desucire (torsion, twist, untwist), dar aceste componente se folosesc mai mult în scopuri științifice [15]. Deformarea poate fi determinată pe straturi: endocard, miocard, epicard metoda se numește layer-specific STE. Analiza deformării în dependență de teritoriul vascularizat se numește strain teritorial (teritorial strain, TS). De asemenea, se poate măsura deformarea tuturor cavităților cardiace, în ultimul timp apărând multe dovezi în favoarea utilității determinării strain atrial și a ventriculului drept [48, 51].

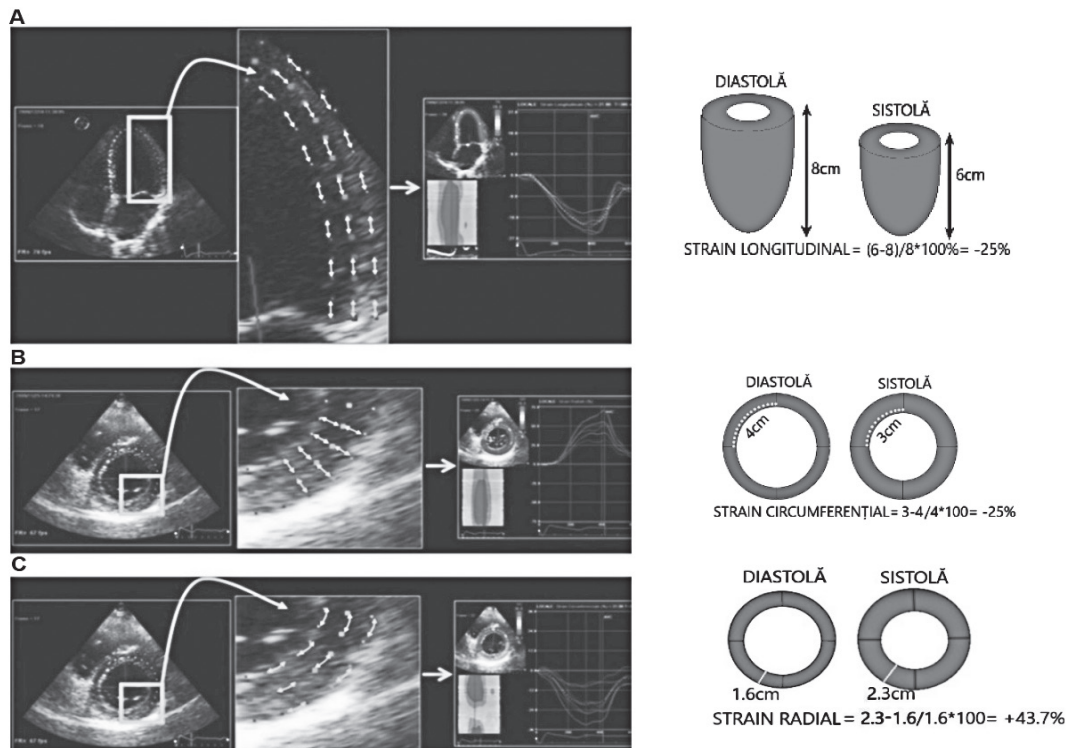


Figura 2. După Biswas Echocardiography, (2013)

**Legendă.** Reprezentarea deformării. În direcție verticală: pe dreapta- reprezentare schematică cu formulele de calcul, în mijloc - imaginile generate de software după procesare care include hartă segmentală cromatică și curbe, pe stânga - marcarea schematică a vectorilor mișcării miocardului, după cum sunt dispuse pe orizontal:

A- **strain longitudinal** se referă la procentajul descreșterii lungimii miocardului în timpul sistolei, se bazează pe mișcarea bazei spre apex. În timpul sistolei inelul mitral se deplasează spre apex. Se obține o reducere a lungimii cu 2 cm și rezultă o descreștere cu 25%. Deoarece este o descreștere de lungime, se notează cu valoare negativă.

B- **Strain radial** și strain transversal se referă la îngroșarea peretelui miocardic în timpul mișcării spre axa interioară a ventriculului. Strain radial este măsurat în axele scurte, strain transversal – în secțiunile apicale (mai puțin recomandat). Pe măsură ce grosimea miocardului crește în timpul sistolei se înregistrează un strain cu valoare pozitivă. Ex-lu: Imaginea din end diastolă a miocardului este 1.6 cm, acesta crește până la 2,3 cm în end sistola. Așadar, strain radial va fi + 43.7%.

C –**Strain circumferențiar** - măsoară modificarea lungimii pe perimetru circumferențiar sau circular (reprezintă mișcarea rotațională). Așa cum diametru VS își scurtează perimetrul în timpul sistolei, rezultă valoare negativă. Dacă lungimea circumferinței se reduce cu 25% în end sistolă, strain este – 25%.

### Metode de determinare a deformării.

Deformarea poate fi studiată prin rezonanță magnetică nucleară sau ecocardiografie (metode doppler sau speckle tracking). Metoda ecocardiografică speckle tracking s-a dovedit a fi cea mai aplicabilă în practică.

Speckles sunt markeri de țesut miocardic, de fapt fiind niște pixeli ce se formează în urma interacțiunii undelor de ultrasunet cu miocardul. Acești pixeli au o scală gri specifică, astfel pot fi urmăriți cum se mișcă cadru cu cadru în timpul ciclului cardiac prin imagini generate de 2D ecografie. Metodologia STE (tracking = urmărire) constă în urmărirea direcției, vitezei și distanței mișcării acestor pixeli care pot reprezenta orice punct din miocard.

Observațiile la populațiile mari de pacienți au arătat rezultate încurajatoare în ceea ce privește aplicabilitatea sa în clinică [63].

### Aplicații clinice

Imagistica de deformare este nouă în cardiologie. Primele publicații despre imaginile strain prin metoda Doppler au apărut în anul 1998 [34], iar prin STE în 2004 [87]. De la primele articole până în prezent sunt disponibile online deja peste 5000 de publicații legate de strain. Interesul sporit al comunității medicale față de acest subiect derivă din particularitatea parametrilor strain de a depista disfuncțiile subclinice cardiace, printr-o metodă ecografică relativ simplă - procesarea semiautomată. Dar, dincolo de aparențele promițătoare ale STE, ea nu e atât de ușor de „pus pe roate” în practica clinică. În primul rând, s-a observat o diferență mare în reproductibilitatea unor parametri, diferență dintre valorile parametrilor pentru diferite softuri la producători diferiți [56], apoi urmează etapa de aplicare în practică, care este precedată de trialuri, studii randomizate, etc. Nu în ultimul rând, școlariza-



rea medicilor, elaborarea unor algoritmi simpli care ar facilita utilizarea corectă și eficientă a STE. Primii pași sunt făcuți, Grupul de Lucru al EACVI împreună cu ASE au elaborat un consens pentru standardizarea metodei, în care se prezintă parametrii strain, nomenclatura și valorile normale ale acestora [37, 50]. Recomandarea lor de bază este de a evalua evoluția unui pacient la același aparat (pentru a evita diferențele între producători). Totodată, apar tot mai multe postări ale experților din Grupurile de Lucru cu privire la aplicarea în practică a deformării. ESC împreună cu EACVI au publicat mai multe articole în care este indicată ecografia strain pentru evaluarea pacienților în diverse situații clinice.

Recomandări în folosirea strain conform EACVI/ESC sunt:

- regurgitarea pe valve native [39];
- după transplant cardiac [51];
- în patologia cardiovasculară acută [68];
- NSTEMI și cardiopatia ischemică stabilă [41,52];
- cuantificarea camerelor cardiace prin ecocardiografie [55];
- evaluarea inimii de atlet [75];
- ecografia în hipertensiunea la adulți [65];
- fibrilația atrială [27];
- aprecierea funcției diastolice [78];
- cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept [45];
- boala Chagas [53];
- ecocardiografia de stres în patologii cardiace non-ischemice [66];
- cardiomiopatiile restrictive [28];
- aprecierea cardiotoxicității în oncologie [67];

Apar numeroase studii care aduc dovezi despre utilitatea STE pentru diagnosticul și prognosticul mai multor patologii, oferind diferiți parametri de deformare, precum și diferiți indici care ar putea fi folosiți în diagnosticul diferențial (de exemplu: diferențierea hipertrofiei fiziologice de cea patologică [17]; diferențierea amiloidozei de cardiomiopatia hipertrofică [48]; diferențierea cardiomiopatiei dilatative de ischemică [94].

### Strain în cardiopatia ischemică

În cardiopatia ischemică utilitatea imagisticii strain are mai multe direcții:

- îmbunătățește detectarea patologiei coronariene [13], în special la pacienții cu NSTEMI și ecocardiografie convențională neinformativă [88];
- util în detectarea/inducerea ischemiei în timpul testului de efort [14];
- capabil de a identifica zonele cu viabilitate păs-

trată postinfarct (miocard hibernant), care ar beneficia de revascularizare tardivă [74];

- prezice evoluția și remodelarea VS după infarct miocardic acut [26,40];

- prezice evenimentele adverse (spitalizarea din insuficiență cardiacă și mortalitatea de orice cauză) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică cronică [12];

- identifică pacienții cu risc sporit de aritmii (dispersia mecanică) [33].

### Impactul ischemiei asupra deformării

În cardiopatia ischemică (CPI) poate fi afectată deformarea pe toate planurile: longitudinal, radial și circumferențial, iar strain se poate măsura pentru fiecare strat în parte (epicard, miocard, endocard), sau se poate de analizat strain segmentar, în dependență de teritoriul vascularizat [79].

Deoarece cascada ischemică începe cu heterogenitatea fluxului în stratul subendocardic, unde există preponderent fibre orientate longitudinal [2], nu e de mirare că strain longitudinal este un marker sensibil pentru ischemie miocardică [22]. Din aceleași motive se explică și faptul că în ischemie GLS poate fi modificat precoce, înaintea apariției dereglărilor de contractilitate regională sau a scăderii FEVS.

Afectarea concomitentă a strainului longitudinal și circumferențial este semn predictor puternic în favoarea ischemiei. Se consideră că afectarea concomitentă a strain longitudinal și strain circumferențial, în prezența unui strain radial prezervat, poate depista precoce injuria miocardică [9].

GLS se corelează bine cu nivelele de troponină, nivelul NTproBNP [80] și cu dimensiunile infarctului [20], fiind util, mai ales, în determinarea infarctului de dimensiuni mici [30]. Mai nou, determinarea deformării atriului stâng, poate detecta boala coronariană ischemică precoce, înainte de afectarea ecocardiografiei convenționale [48].

Ischemia acută cauzează în câteva secunde reducerea scurtării sistolice, ce se combină cu prezența scurtării postsistolice (post-systolic shortening, PSS fig. 3.B.8) după închiderea valvei aortice în ariile ischemice [11]. Acest PSS poate fi interpretat ca fiind un semn al întârzierii relaxării, adică regiunea ischemică se scurtează (contractă) în timp ce restul miocardului din jur este deja în diastolă, iar presiunea din VS scade - fenomen numit tardokinezie. PSS este direct proporțional cu ischemia și persistă în studiile experimentale până la 2 ore după revascularizare [21]. PSS e capabil să depisteze și cele mai mici zone de ischemie, iar o persistență mai lungă a PSS după un eveniment ischemic a fost asociat cu obstrucție coronariană mai severă [5]. Un PSS recent apărut este semn de ischemie indusă, apariția acestuia în timpul ecocardiografiei de stres poate îmbunătăți precizia

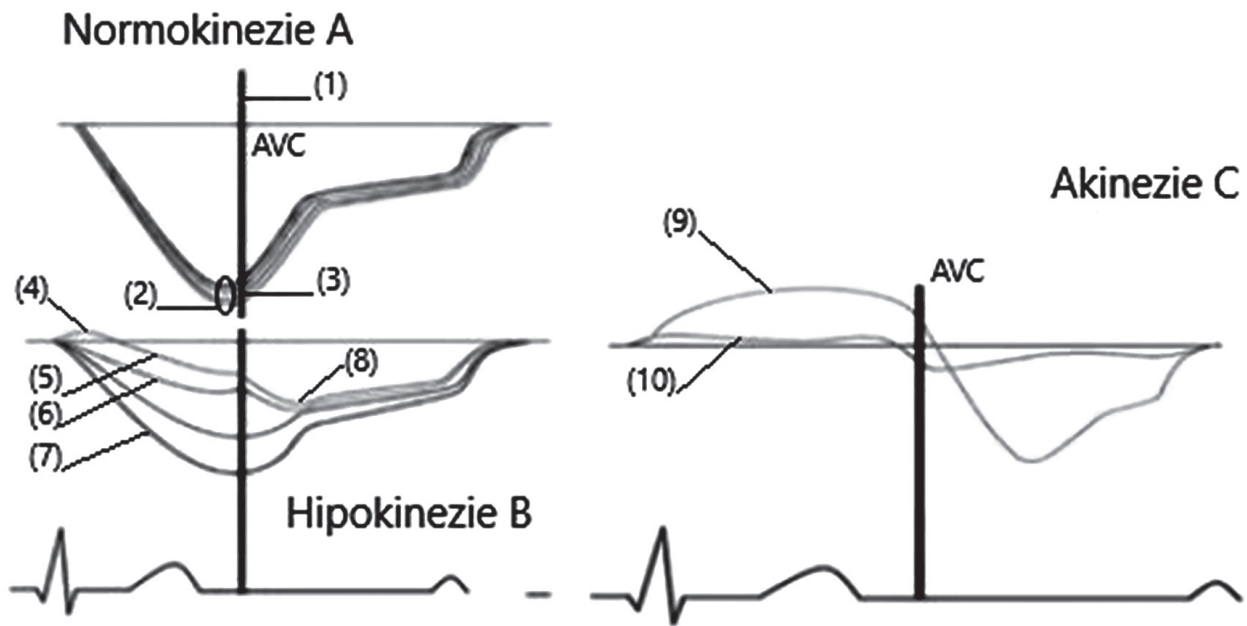


Figura 3. Curbe strain longitudinal în normă A; și alterarea cineticii regionale B și C. După Assami Rösner [7].

**Legendă:** 1. închiderea valvei aortice; 2. peak systolic strain – cea mai negativă valoare din timpul sistolei, adică înainte de închiderea valvei aortice; 3. end systolic strain – valoarea curbelor la închiderea valvei aortice; 4. positive peak systolic strain; 5 și 6. curbe hipokinetice, cu scurtare scăzută; 7. curbă normală; 8. post-systolic strain; 9. segmente cu contractilitate pierdută, dar elasticitate păstrată; 10. segmente cu elasticitate și contractilitate pierdute, fibrotice.

dectării bolii coronariene obstructive în timpul unui test de stres cu dobutamină [92]. Cu toate acestea, scurtarea post-sistolice *per se* este un marker sensibil, dar nespecific pentru disfuncția regională [8] și poate fi întâlnită și în cazurile cronice de fibroză ischemică [89], precum și în alte patologii care duc la formarea fibrozei regionale, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică localizată sau boala Fabry [91]. Un PSS minor, dar cu o funcție sistolică păstrată este prezent și în inimile sănătoase, până la 40% cazuri [89]. Pentru a mări specificitatea, experții recomandă analiza vizuală a curbelor, precum și asocierea mai multor parametri, în special GLS [24]. Prezența concomitentă a positive peak systolic strain împreună cu descreșterea strain systolic și PSS sunt indici puternic legați de ischemie. Deformarea maximă pozitivă (positive peak systolic strain) uneori ocupă o durată mică în sistola timpurie, este relevantă în dereglările regionale de contractilitate (fig 3.B.4) [81].

În normokinezie (fig 3.A.1) are loc scurtarea fibrelor miocardice cu mișcarea strain negativă. După închiderea valvei aortice (fig 3.A.1) se începe relaxarea fibrelor miocardice cu creșterea lungimii acestora, apoi diastaza, unde se oprește un pic lungirea, iar în timpul contracției atriale se obține o alungire maximă a fibrelor ventriculare.

În hipokinezie unele segmente se comportă ca și cele normale în timpul sistolei (figura 3.B.7), altele

au o scurtare redusă (figura 3.B.5 și 6). În segmentele hipokinetice se observă frecvent PSS.

În akinezie avem 2 situații:

-Segmente postischemice, fibrotice, care nu au elasticitate, indică lipsa viabilității (figura 3.C.10.).

-Segmentele în ischemie acută care au proprietăți elastice normale, dar și-au pierdut contractilitatea (figura 3.C.9.). În sistolă sunt strain pozitive. Aceste segmente ar beneficia de revascularizare. Strain pozitiv asociat cu + PSS este indice de viabilitate.

Strain pentru îmbunătățirea depistării ocluziilor coronariene. Importanța imaginilor de deformare pentru evaluarea pacienților NSTEMI

Problema selectării optime a pacienților care urmează să fie evaluați invaziv este foarte actuală, fie că este vorba de cardiopatia ischemică cronică sau de infarctul miocardic acut. Strain devine un instrument util, îndeosebi pentru pacienții cu SCA NSTEMI și NSTEMI dubioși, care deja au fost trecuți prin filtrele investigațiilor uzuale (ECG, ecocardiografie, enzime cardiace) și stau la limita deciziei de către medicul clinician: tratament conservativ versus intervențional [82]. Identificarea pacienților cu stenoze severe/ocluzii coronariene poate fi salvatoare de viață sau ar putea micșora prejudiciul miocardic și, viceversa, excluderea lor ar evita coronarografiile inutile. Ghidul actual recomandă revascularizarea imediată, în primele 2 ore de la admitere doar la pacienții NSTEMI cu risc foarte înalt, în general caracterizați prin in-

stabilitate hemodinamică, insuficiență cardiacă acută, aritmii amenințătoare de viață, angină recurentă sau refractară la tratament medicamentos. Pentru ceilalți NSTEMI o strategie invazivă precoce (< 24 ore) este sugerată la pacienții cu risc înalt, strategie tardivă (24-72 ore) - la cei cu risc intermediar [52]. Totuși, revascularizarea tardivă este probabil inadecvată pentru o parte din pacienții hemodinamic stabili NSTEMI care au infarct miocardic semnificativ. Acești pacienți ar beneficia de reperfuzia precoce, deoarece ea poate salva miocardul viabil și poate reduce dimensiunea finală a infarctului, care este unul dintre cei mai importanți factori de remodelare a VS și de prognostic. Distincția dintre STEMI și NSTEMI este prin definiție electrofiziologică și nu patofiziologică. STEMI se corelează, în general, cu ocluzia acută coronariană a unui vas epicardic care determină ischemia transmurală, în timp ce NSTEMI este considerat a fi cauzat în majoritatea cazurilor de stenoze critice dar non-ocluzive. Cu toate acestea, 24% dintre toți pacienții NSTEMI au fost raportați fiind cu ocluzie totală a arterei implicate în infarct și s-a demonstrat în mod repetat că unii pacienți NSTEMI pot avea un infarct substanțial [23]. De asemenea, unii autori au arătat similaritate în dimensiunea finală a infarctului și prognostic la pacienții STEMI și NSTEMI [54], iar alții au documentat că pacienții NSTEMI cu un ECG normal la prezentare pot dezvolta un infarct miocardic mare [44]. Cappaso și al. [19] prezintă cazul clinic al unui pacient cu NSTEMI și risc scăzut de mortalitate (conform ghidului) care indică posibilitatea revascularizării în 72 ore. Însă, conduși de STE, datorită revascularizării precoce, s-a reușit reducerea zonei de infarct la doar 7% (determinat mai târziu prin RMN cardiac), pacientul prezentând ocluzie prin tromboză acută pe artera descendentă anterioară.

Utilitatea imaginilor de deformare în depistarea pacienților NSTEMI cu ocluzii coronariene acute a fost evidențiată într-un studiu care a inclus 111 de pacienți cu NSTEMI [9]. Ulterior, acești pacienți au fost împărțiți în grupe, după prezența ocluziei coronariene acute, definite ca TIMI 0 sau 1. Concluziile au fost: pacienții cu NSTEMI și ocluzie coronariană acută au avut nivele de troponină mai înalte, au făcut infarct miocardic mai mare (determinat la RMN) și au avut FEVS mai mică, comparativ cu cei fără ocluzie coronariană acută. Strain teritorial circumferențial a fost cel mai bun parametru pentru predicția ocluziei coronariene acute, având 90% sensibilitate și 88% specificitate.

Ecocardiografia este, de obicei, folosită pentru a determina disfuncția regională a VS la pacienții ischemici, analizând cinetica regională a pereților VS, însă la cca 50% din pacienții NSTEMI nu este modi-

ficată [90], mai ales dacă sunt implicate în ischemie doar fibrele longitudinale ale stratului subendocardic. Analiza scurtării longitudinale prin STE permite recunoașterea segmentelor miocardice ischemice într-un mod obiectiv și cantitativ, chiar și atunci când ecocardiografia convențională nu este modificată. Studiul efectuat de Caspar și al. [82] demonstrează utilitatea GLS în diagnosticul pacienților cu obstrucție coronariană și NSTEMI cu funcție sistolică globală și regională aparent normale. Au fost cercetați 150 de pacienți cu NSTEMI dintre care au fost înrolați 58 de pacienți care aveau FEVS  $\geq 55\%$  și indicele de motilitate regională, WMSI = 1 (ce indică normokinezia). Boala coronariană a fost definită  $\geq 50\%$  stenoza luminală. GLS a fost scăzut în grupul de pacienți cu boală coronariană obstructivă ( $-16,7\% \pm 3,4\%$ ) și normal în grupul cu patologie non-obstructivă ( $-22,4 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0.001$ ). Valoarea predictivă a GLS pentru obstrucție coronariană este înaltă (AUC = 0.92 [0.84–1.00],  $p = 0.0001$ ). Altă concluzie a acestui studiu e că strain teritorial, TLS e capabil a detecta artera implicată în ischemie. Un studiu asemănător a fost efectuat de către Atici și al. având concluzii similare [7]. Suplimentar, ei au comparat valoarea predictivă pentru obstrucție coronariană (definită peste 50% din stenoza lumenului) a GLS, a scorului GRACE, troponine, FEVS, WMSI (Wall Motion Score Index), demonstrând o înaltă concordanță între acești parametri, dintre care GLS a prezentat o sensibilitate mai înaltă. De asemenea, TLS a arătat sensibilitate înaltă în depistarea arterei vinovate, în special fiind utilă la pacienții cu leziuni multivasculare. Zhang și al. [93] au comparat TLS, GLS și strain circumferențial realizat pe straturi – LS (layer strain) cu scorul Syntax (scor ce prezice severitatea leziunilor coronariene). În studiu au fost incluși 139 de pacienți cărora li s-a efectuat STE și coronaroangiografie. Ei conchid că strain, în particular GLS endocardial și TLS au o sensibilitate bună pentru prezicerea severității leziunilor coronariene și se corelează bine cu scorul Syntax.

Datorită faptului că scurtarea maximă în miocardul sănătos are loc în stratul endocardic și că endocardul este primul afectat de ischemie, este de așteptat ca stenozele coronariene semnificative să provoace cea mai mare reducere a funcției în acest strat. La fel ca Zhang, Savari și al. [76] demonstrează utilitatea determinării deformării strain pe straturi LS-STE, notând că TLS a endocardului și miocardului are o acuratețe mai mare decât strain epicardic, FEVS și WMSI în depistarea stenozei coronariene semnificative (obstrucție peste 50%). Recent EACVI a publicat rezultatele studiului NORRE, unde sunt expuse valorile normale a LS STE, dar deocamdată utilizarea

în practică este restricționată, dat fiind variabilitatea înaltă dintre vendori [57, 86].

#### Strain pentru aprecierea viabilității la pacienții cu ocluzii coronariene cronice

Pacienții deseori ratează timpul optim de revascularizare coronariană din cauza motivelor economice sau de transport, dar ei pot beneficia de PCI întârziat, datorită miocardului viabil [3]. Miocardul viabil include miocardul hibernant și fenomenul de „stunning” și se referă în genere la miocardul viu, care poate să își recapete contractilitatea după revascularizare. Identificarea viabilității miocardului ameliorează prognosticul pacientului după revascularizare [10]. STE poate fi util în detectarea miocardului hibernant. Un rol important îl are analiza curbelor, este propus parametrul: durata peak systolic strain ca marker sensibil și specific în aprecierea viabilității miocardice [74]. Sunt date de similitudine între LS STE (strain radial și longitudinal) și tomografia cu emisie de pozitroni în determinarea viabilității miocardului [47].

#### Strain în aprecierea riscului de aritmii postinfarct și a prognosticului

Aritmiile ventriculare sunt o cauză importantă de mortalitate la pacienții postinfarct [25]. Studiile au demonstrat utilitatea STE în prognozarea aritmiilor ventriculare postinfarct și în alte patologii, inclusiv la pacienții cu FEVS păstrată [32]. Pacienții cu aritmii ventriculare înregistrate prezintă o înaltă dispersie mecanică strain. Dispersia mecanică, asociată cu heterogenitatea tisulară a fost un factor predictor puternic și independent a evenimentelor aritmice. Se analizează delta duratei contracției, diferența între timpul peak strain a diferitor segmente. La pacienții postinfarct cu HfpEF care au o dispersie mecanică >70 ms riscul de aritmii ventriculare amenințătoare de viață este mai mare. În plus, se analizează și GLS, riscul de aritmii fiind direct proporțional cu scăderea acestuia [33]. GLS s-a dovedit a fi un predictor superior al morbidității și mortalității la populații neselectate cu cardiopatie ischemică [35].

Studiul efectuat de Antoni și al. [4] denotă că evaluarea strain și strain rate după infarct a fost asociată cu mortalitatea generală, re-infarctul, revascularizarea și spitalizarea din decompensarea insuficienței cardiace și anume: pacienții cu GLS  $\geq -15.1\%$  au avut un risc de 5 ori mai mare de mortalitate de toate cauzele și de 2 ori mai mare risc pentru reinfarct, revascularizare sau spitalizare din cauza decompensării insuficienței cardiace. Pacienții cu strain rate global  $\geq -1.06 \text{ s}^{-1}$  au avut un risc de 4 ori mai mare pentru mortalitatea de toate cauzele și de 5 ori mai mare risc pentru reinfarct, revascularizare și spitalizare pentru

insuficiență cardiacă. Strain și strain rate a fost superior FEVS și cineticii peretelui VS pentru stratificarea riscului după infarct miocardic acut.

Alt studiu, mai recent [43], menționează că o valoare GLS mai mare de  $-9.4\%$  la pacienții postinfarct stabili la externare, cu FEVS mai mică de 50% e asociată cu internările cauzate de decompensarea insuficienței cardiace, risc care depășește de 15 ori alte grupuri. Cu ajutorul GLS autorii propun identificarea pacienților care ar necesita un tratament mai agresiv la domiciliu, pentru a preveni exacerbarea insuficienței cardiace. GLS este un predictor eficient al remodelării, și a evenimentelor adverse: moarte subită și insuficiență cardiacă la pacienții ischemici [64].

Un indice prognostic important pentru mortalitate și evenimente cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut este dimensiunea infarctului. Thannavaro și al. [83] afirmă că pacienții cu infarct mic au o mortalitate mai mică (3% vs. 11%), precum și o prevalență a aritmiilor mai mică (81% vs. 88%) decât cei cu infarct transmural. Unii pacienți cu NSTEMI dezvoltă infarct miocardic transmural, dar acești pacienți frecvent nu dezvoltă supradenivelare ST sau semne clinice de instabilitate, respectiv lipsind criteriile rapide de revascularizare se pierde miocard viabil, iar extinderea injuriei miocardice ireversibile în NSTEMI este relatată la prognostic [46]. S-a observat faptul că scorul GRACE nu este suficient de sensibil în estimarea absolută a riscului de mortalitate la pacienții NSTEMI [70]. Depistarea transmuralității infarctului în NSTEMI crește acuratețea prognosticului, optimizând managementul acestor pacienți [69]. STE este o metodă mai accesibilă, comparativ cu RMN și poate depista extinderea infarctului. Chan și al. [20] sugerează o descreștere substanțială a strain circumferențial la pacienții cu grad de transmuralitate de peste 75%.

Strain este un factor de prognostic important nu doar în CPI. Merită atenție studiul efectuat de către Park și al. [63] în care s-a evaluat valoarea GLS comparativ cu FEVS pentru predicția de mortalitate totală la pacienții spitalizați cu un diagnostic clinic de insuficiență cardiacă acută. Anchetatorii au inclus un număr de 4312 pacienți pe parcursul unei perioade de studiu de cca 8 ani și au cuantificat FE și GLS la admitere. Pacienții au fost clasificați în modul următor: insuficiență cardiacă cu FE redusă, insuficiență cardiacă cu FE prezervată și insuficiență cardiacă cu FE de nivel mediu redusă. Categoriile FEVS au fost comparate cu rezultatele GLS și ambii parametri au fost analizați ca variabile continue. Un număr total de 1740 (40%) pacienți au atins obiectivul principal (deces de toate cauzele în timpul urmăririi). Poate nu neașteptat, GLS a arătat o valoare predictivă puternică

pentru toate cauzele de mortalitate, în timp ce FEVS nu a fost în stare să prezică mortalitatea la pacienții cu FEVS scăzută ușor și preservată, cu toate că se cunoaște că insuficiența cardiacă cu FE păstrată are o mortalitate asemănătoare ca și la cei cu FEVS redusă [62]. Limitele FEVS în cuantificarea funcției sistolice a VS derivă din:

- FEVS este o metodă volumetrică. După Simpson (recomandat în ghid pentru cuantificarea FEVS) se calculează făcând diferența dintre volumele din sistolă și diastolă.

$$FE (\%) = (VTDVS - VTSVS) / VTDVS * 100,$$

unde: VTDVS-volumul telediastolic a VS ; VTSVS- volumul telesistolic a VS.

- FEVS nu ține cont de componentele multiplane și multidirecționale ale deformării miocardului, omite în mare parte contracția longitudinală VS.

- În determinarea FEVS se ignoră secțiunea apicală 3C, astfel nu se ia în considerație septul inter-ventricular și peretele posterolateral al VS.

- Dependența FEVS de pre-și postsarcină, de exemplu în regurgitarea mitrală severă sau stenoza severă de valvă aortică, în care FEVS aparent normală descrește după protezarea valvei.

- Variabilitatea interobservator 6-12% [77].

GLS cuantifică insuficiența cardiacă invizibilă cu o precizie bună și e legat strâns de prognostic, așa cum e arătat și în alte lucrări [31,42].

Mai mult ca atât, se pare că GLS are valoare prognostică și în populația generală, de rând cu alte scoruri. Un substudiu ecocardiografic al Copenhagen City Heart Study care a durat 11 ani a demonstrat că GLS poate oferi un prognostic independent și incremental la alte scoruri pentru aprecierea morbidității și mortalității cardiovasculare [13], fiind mai informativ la bărbați, decât la femei. Au fost incluși 1296 de pacienți ce s-au prezentat pentru ecocardiografie planică timp de 2 ani. Au fost excluși pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă sau fibrilație atrială. 12% participanți au dezvoltat insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut sau deces din cauză cardiovasculară, iar GLS s-a asociat bine cu prognosticul.

### Concluzii

STE este o metodă de diagnostic nouă, promițătoare, destinată pentru evaluarea funcției sistolice globale și regionale a miocardului. Strain se asociază mai bine cu funcția cardiacă decât metodele convenționale ecocardiografice de cuantificare cum sunt FEVS și indicii de contractilitate regională, astfel STE poate depista disfuncțiile cardiace în etape incipiente, subclinice, asociindu-se foarte bine și cu prognosticul. În favoarea aplicației clinice a imagisticii de deformare apar tot mai multe studii, iar experții

EACVI/ASE elaborează documente ce reglementează aplicarea acestei metode în practică, deja unii parametri fiind incluși în mai multe ghiduri, inclusiv în ghidul de evaluare a ecocardiografiei standard, alți parametri necesitând trialuri și studii multicentrice.

În cardiopatia ischemică, STE are mai multe direcții de aplicare, în special în cazurile care provoacă incertitudini diagnostice, cum ar fi pacienții NSTEMI sau ca instrument suplimentar pentru îmbunătățirea managementului și prognosticul de rând împreună cu alte instrumente diagnostice. Strain longitudinal teritorial poate depista artera vinovată de ischemie, corelându-se cu scorul Syntax, fiind util în special la multivasculari. Combinat cu strain circumferențial poate depista ocluziile coronariene și e indice de transmuralitate. Depistarea strain pe straturi, alături alți parametri, așa ca PSS, positive strain pot depista viabilitatea miocardului, apreciind potențialul beneficiu de revascularizare pentru pacienții care au depășit timpul de revascularizare în infarct miocardic acute, precum și în ocluziile coronariene cronice. Dispersia mecanică mare se asociază cu riscul crescut de aritmii, astfel cuantificarea acesteia ar putea aduce un beneficiu terapeutic pentru prevenția aritmiilor maligne.

Exceptând GLS, unii parametri nu sunt încă gata de aplicare largă în practică, din cauza variabilității între vendori și lipsei unor algoritmi simpli, care ar facilita uzul zilnic al acestora.

### Abrevieri:

GLS- Global Longitudinal Strain - deformare longitudinală globală

SCA- sindrom coronarian acut

STEMI - ST elevation myocardial infarction - infarct miocardic cu elevare de segment ST

NSTEMI - non ST elevation myocardial infarction - infarct miocardic fără elevare de segment ST

VS- ventricul stâng

FEVS- fracția de ejeție a ventriculului stâng

NSTE-SCA - sindrom coronarian acut fără elevare de segment ST(non ST elevation)

STE- speckle-tracking-echocardiography - ecografie speckle tracking

ESC- European Society of Cardiology- societatea europeană de cardiologie

EACVI - European association of cardiovascular imaging -asociația europeană de imagistică cardiovasculară

ASE -American Society of Echocardiography- societatea americană de ecocardiografie

CPI- Cardiopatie ischemică

NTproBNP- N-terminal pro b-type natriuretic peptide

PSS – post-systolic shortening,

ECG – electrocardiograma  
 RMN – rezonanța magnetică nucleară  
 WMSI - Wall Motion Score Index  
 TLS – teritorial longitudinal strain  
 LS - layer strain  
 PCI – Percutaneous coronary intervention – intervenție coronariană percutană

### Bibliografie

1. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al.: Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4): 789–93;
2. Anastasius, M., Wong, et al. (2017). Investigating the Myocardial Ischaemic Cascade. *Heart, Lung and Circulation*, 26, S83. doi:10.1016/j.hlc.2017.06.091;
3. Anavekar NS, Chareonthaitawee P, Narula J, et al. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: is the assessment of viability still viable? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2874–87;
4. Antoni et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 27 Apr 2010, 31(13):1640-1647 DOI: [10.1093/eurheartj/ehq105](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq105);
5. Asanuma T, Fukuta Y, Masuda K, Hioki A, Iwasaki M, Nakatani S. Assessment of myocardial ischemic memory using speckle tracking echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):1-11. doi:10.1016/j.jcmg.2011.09.019;
6. Assami Rösner, Speckle Tracking MasterClass Advanced course
7. Atici A, Barman HA, Durmaz E, et al. Predictive value of global and territorial longitudinal strain imaging in detecting significant coronary artery disease in patients with myocardial infarction without persistent ST-segment elevation. *Echocardiography*. 2019;36(3):512–520. doi:10.1111/echo.14275;
8. Avinoam Shiran, David S. Blondheim. Two-dimensional strain echocardiography for diagnosing chest pain in the emergency room: a multicentre prospective study by the Israeli echo research group. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* doi:10.1093/ehjci/jew168;
9. B. Grenne, C. Eek, B. Sjøli, et al., Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 96 (2010) 1550–1556;
10. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2015;22:229–45;
11. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, et al. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. *Am J Cardiol* 2009;104(4):480–5;
12. Bertini M, Ng ACT, Antoni ML, et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:383–91;
13. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005521. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521;
14. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:58–65;
15. Buckberg G et al. Ventricular Torsion and Untwisting: Further Insights into Mechanics and Timing Interdependence: A Viewpoint *Echocardiography*, 08/2011, Volume 28, Issue 7/[doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01448.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01448.x);
16. Buckberg G. The Helical Ventricular Myocardial Band during Standard Echocardiography: A Structure-Function Relationship. *Echocardiography*, 02/2015, Volume 32, Issue 2/[doi.org/10.1111/echo.12847](https://doi.org/10.1111/echo.12847);
17. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, et al: Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: A study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:91–100;
18. C. Eek, B. Grenne, H. Brunvand, et al., Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur. J. Echocardiogr.* 11 (2010) 501–508;
19. Capasso F, Pepe M, Severino S, Valva G, Landino P, Mele D. Urgent Myocardial Revascularization in Non ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Guided by Speckle Tracking Echocardiography: A Challenging Interventional Decision-Making. *Cardiology*. 2018;140(4):222–226. doi:10.1159/000488934;
20. Chan J, Hanekom L, Wong C, et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and longaxis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026e33;
21. Claus P, Weidemann F, Dommke C, et al: Mechanisms of post-systolic thickening in ischemic myocardium: Mathematical modelling and comparison with experimental ischemic substrates. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1963–1970;
22. Collier et al. Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC* VOL. 69, NO. 8, 2017; FEBRUARY 28, 2017:1043–56/<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012>;
23. Dixon WC, Wang TY, Dai D, et al: Anatomic distribution of the culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1347–1348;

24. EACVI webinar: How and why to measure LV myocardial strain. <https://www.youtube.com/watch?v=ip-mZXGF9HT4>
25. Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B., Fisher, L. D., Holmes, D. R., Chaitman, B. R., ... Killip, T. (1994). Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, 90(6), 2645–2657. doi:10.1161/01.cir.90.6.2645;
26. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2365–73;
27. Erwan Donal, Gregory Y H Lip et al. Document Reviewers: For EACVI., For EHRA., EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 17, Issue 4, April 2016, Pages 355–383, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>;
28. Gilbert Habib, Chiara Bucciarelli-Ducci, et al., EACVI Scientific Documents Committee, Indian Academy of Echocardiography, Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 10, October 2017, Pages 1090–1121, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex034>;
29. Ginghina, Bogdan-Poposecu, Jurcut. Esențialul în ecocardiografie. *Anateus*.2013. p.348; p26;
30. Gjesdal O, Helle-Valle T, Hopp E, et al. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in survivors of reperfused ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:189e96;
31. Haugaa K, Dejgaard. Global Longitudinal Strain Ready for Clinical Use and Guideline Implementation *J Am Coll Cardiol*. VOL. 71, NO. 18, 2018/ <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.015>;
32. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Img* 2013;6:841–50;
33. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, et al. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:247–56;
34. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Nov;11(11):1013-9;
35. Hung C-L, Verma A, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (22):1812–22;
36. Jae-Hyeong Park, Kazuaki Negishi et al. Validation of Global Longitudinal Strain and Strain Rate as Reliable Markers of Right Ventricular Dysfunction: Comparison with Cardiac Magnetic Resonance and Outcome. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014 Sep; 22(3): 113–120. Published online 2014 Sep 29. doi: 10.4250/jcu.2014.22.3.113;
37. Jens-Uwe Voigt, Gianni Pedrizzetti. Definitions for a Common Standard for 2D SpeckleTracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/ Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-93./ dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003;
38. Jens-Uwe Voigt, Marta Cvijic. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1849–63;
39. John B. Chambers, Madalina Garbi, et al. This document was reviewed by members of the 2014–16 EACVI Scientific Documents Committee., Appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart valve disease in adults: a European Association of Cardiovascular Imaging report of literature review and current practice, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 5, May 2017, Pages 489–498, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew309>;
40. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:74–81;
41. Juhani Knuuti, William Wijns, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>;
42. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100: 1673–80;
43. Kaufmann D, Szwoch M, Kwiatkowska J, Raczak G, Daniłowicz-Szymanowicz L (2019) Global longitudinal strain can predict heart failure exacerbation in stable outpatients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. *PLoS ONE* 14(12): e0225829. <https://doi.org/10.1371>;
44. Kontos MC, Kurdziel KA, Ornato JP, et al: A nonischemic electrocardiogram does not always predict a small myocardial infarction: results with acute myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 2001; 141: 360–366;
45. Kristina H Haugaa, Cristina Basso et al. EACVI Scientific Documents Committee, EACVI Board members and external reviewers, Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy—an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 3, March 2017, Pages 237–253, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew229>;
46. Kühl JT, Linde JJ, Køber L, Kelbæk H, Kofoed KF. The transmural extent and severity of myocardial hypoperfusion predicts long-term outcome in NSTEMI: An

MDCT study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:684-94;

47. Kun Liu, MDa,b, Yan Wang. Evaluation of myocardial viability in patients with acute myocardial infarction Layer-specific analysis of 2-dimensional speckle tracking Echocardiography. *Medicine* (2019) 98:3(e13959) <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013959>;

48. Lin, J., Ma, H., Gao, L. et al. Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* 18, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00192-4>;

49. Liu D, Hu K, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):1066–72;

50. Luigi P Badano, Theodore J Koliass, et al. Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 19, Issue 6, June 2018, Pages 591–600, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>;

51. Luigi P. Badano, Marcelo H. Miglioranza, Thor Edvardsen et al. Document reviewers, Rosa Sicari, Bernard Cosyns, Erwan Donal, Massimo Lombardi, Sebastian Sarvari, European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 9, September 2015, Pages 919–948, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev139>;

52. Marco Roffi, Carlo Patrono et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation ESC. *European Heart Journal* (2016) 37,267-315;

53. Maria Carmo P Nunes, Luigi Paolo Badano et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 19, Issue 4, April 2018, Pages 459–460n, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex154>;

54. Martin TN, Groenning BA, Murray HM, et al: ST-segment deviation analysis of the admission 12-lead electrocardiogram as an aid to early diagnosis of acute myocardial infarction with a cardiac magnetic resonance imaging gold standard. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1021–1028;

55. Maurizio Galderisi, Bernard Cosyns, Thor Edvardsen, et al. Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents

Committee, Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 12, December 2017, Pages 1301–1310, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>;

56. Mirea et al. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2018-01-01, Volume 11, Issue 1, Pages 25-34

57. Mirea et al. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2018-01-01, Volume 11, Issue 1, Pages 15-24;

58. Mirea O, Duchenne J and Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging [version 1; referees: 3 approved] *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):787 (doi: 10.12688/f1000research.7228.1

59. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/ EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12: 167–205;

60. Nesbitt, G. C., Mankad, S., & Oh, J. K. (2009). Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 25(S1), 9–22. doi:10.1007/s10554-008-9414-1;

61. NK. Biswas, M., Sudhakar et al. Two- and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: Clinical Applications and Future Directions. *Echocardiography*, (2013). 30(1), 88–105. doi:10.1111/echo.12079

62. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9;

63. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1947–57;

64. Park YH, Kang S-J, Song J-K, Lee EY, Song J-M, Kang D-H, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(3):262–7;

65. Pasquale Perrone-Filardi, Antonio Coca, et al. 2014–2016 EACVI Scientific Documents Committee, Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 9, September 2017, Pages 945–960, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex094>;



66. Patrizio Lancellotti, Patricia A. Pellikka, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 17, Issue 11, November 2016, Pages 1191–1229, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew190>;
67. Patrizio Lancellotti, Stefan D. Anker, Erwan Donal, et al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)—EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 5, May 2015, Pages 466–470, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew024>;
68. Patrizio Lancellotti, Susanna Price, Thor Edvardsen, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 2, February 2015, Pages 119–146, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu210>;
69. Radwan HI, Hussein EM, Shaker A. Transmural Extent in Relation to Clinical Scoring in Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients: Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(4):156-164. doi:10.4103/jcecho.jcecho\_54\_19;
70. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol* 2011;108:617-24;
71. [Reisner SA](#), [Lysyansky P](#), [Agmon Y](#), [Mutlak D](#), [Lessick J](#), [Friedman Z](#). Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jun;17(6):630-3. doi: [10.1016/j.echo.2004.02.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.02.011);
72. Robert G. Carroll PhD. Elsevier's Integrated Physiology, 2007/ [doi.org/10.1016/B978-0-323-04318-2.50013-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04318-2.50013-3);
73. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39/ [dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003);
74. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009;104(3):312–7;
75. Rosa Sicari, Maurizio Galderisi, Nuno Cardim et al. Document Reviewers:, , Denisa Muraru, Massimo Lombardi, Raluca Dulgheru, Andre La Gerche, The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 4, April 2015, Pages 353–353r, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu323>;
76. S.I. Sarvari, K.H. Haugaa, et al., Layer-specific quantification of myocardial deformation by strain echocardiography may reveal significant CAD in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 6 (2013) 535–544;
77. S.J. Trivedi et al. Echocardiographic Strain in Clinical Practice; *Heart, Lung and Circulation* (2019) 28, 1320–1330 [1443-9506/04//doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012)
78. Sherif F. Nagueh, Chair, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 17, Issue 12, December 2016, Pages 1321–1360, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>;
79. Shimoni S, Gendelman G, Ayzenberg O, Smirin N, Lysyansky P, Edri O et al. Differential effects of coronary artery stenosis on myocardial function: the value of myocardial strain analysis for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:748–57;
80. Smedsrud MK, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:967–973;
81. [Smedsrud MK](#), [Sarvari S](#), et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1086-93. doi: [10.1016/j.jacc.2012.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.022). Epub 2012 Aug 29;
82. T. Caspar, et al., Longitudinal 2D strain can help diagnose coronary artery disease in patients with suspected non-STelevation acute coronary syndro..., *Int J Cardiol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.068>;
83. Thanavaro S, Krone RJ, Kleiger RE, Province MA, Miller JP, deMello VR, et al. In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions. *Circulation* 1980;61:29-33;
84. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction *Eur J Heart Fail* 2017;19 (3):307–13;
85. Torrent Guasp et al: The Structure and Function of the Helical Heart and its Buttress Wrapping I—The normal macroscopic structure of the heart. *Sem Thorac & Cardiovasc Surg* 2001; 13: 301– 319;
86. Toshimitsu Tsugu 1 2, Adriana Postolache. Echocardiographic Reference Ranges for Normal Left Ventricular Layer-Specific Strain: Results From the EACVI NORRE Study. 2020. doi: [10.1093/ehjci/jea050](https://doi.org/10.1093/ehjci/jea050);
87. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, et al.: Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(12): 1234–8;
88. van Mourik MJW, Zaar DVJ, Smulders MW, et al. Adding speckle-tracking echocardiography to visual assessment of systolic wall motion abnormalities improves

the detection of myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:65–73;

89. Voigt J-U, Lindenmeier G, Exner B, et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:415–23;

90. W.B. Gibler, J.P. Runyon, R.C. Levy, et al., A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department, *Ann. Emerg. Med.* 25 (1995) 1–8;

91. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J* 2007;28:3020–6;

92. Wierzbowska-Drabik K, Hamala P, Roszczyk N,

et al.: Feasibility and correlation of standard 2D speckle tracking echocardiography and automated function imaging derived parameters of left ventricular function during dobutamine stress test. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30(4): 729–37;

93. Zhang, L., Wu, et al (2016). Usefulness of layer-specific strain for identifying complex CAD and predicting the severity of coronary lesions in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Compared with Syntax score. *International Journal of Cardiology*, 223, 1045–1052. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.277;

94. Zuo et al. Myocardial deformation pattern differs between ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy: the diagnostic value of longitudinal strains. *UMB/ doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.006*;

## REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI: MECANISME ŞI PREDICTORI

Mihaela IVANOV, doctorand.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [micaela.ivanov@gmail.com](mailto:micaela.ivanov@gmail.com)

### Rezumat

În acest articol se dezvăluie cele mai importante mecanisme și biomarkeri ai remodelării post-infarct a miocardului. Sunt evidențiate evenimentele patofiziologice care au avut loc în faza acută a infarctului de miocard, precum răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ și a metaloproteinazelor matricei extracelulare în zona de vindecare a necrozei și hipertrofie a miocardului viabil – elementele-cheie ale remodelării miocardice. Un punct de vedere special constă în aprecierea mecanismelor și instrumentelor fibrozei și hipertrofiei miocardice care au loc în timpul perioadei de remodelare post-infarct și durează circa 4-6 luni. De asemenea, se accentuează ceea ce stă la bazele remodelării patologice și se manifestă prin dilatarea ventriculară și înrăutățirea insuficienței cardiace. În ceea ce privește panoul multimarker în diagnosticul și prognoza cardiovasculară, s-a conchis că cei mai semnificativi predictorii ai remodelării post-infarctice a miocardului nu au fost dezvăluiți.

**Cuvinte-cheie:** remodelare patologică, remodelare post-infarct, biomarkerii remodelării, stres oxidativ, răspuns inflamator

### Summary: Post-myocardial infarction remodelling: mechanisms and predictors.

In this article the most important mechanisms of post-infarction remodelling of myocardium as well as the inherent biomarkers are disclosed. There are underlined the pathophysiological events occurred in the acute phase of infarction such as inflammatory response, and activation of oxidative stress and extracellular matrix metalloproteinases triggering the necrotic zone healing and hypertrophy of the vital myocardium - the key elements of myocardium remodelling. A special highlight consists in appreciation of the mechanisms and tools of myocardial fibrosis and hypertrophy which happen during the period of post-infarction remodelling lasting 4-6 months. Likewise is emphasized the basis of pathological remodelling which is manifested by left ventricle dilation and worsening of heart failure. In regard to multi-marker panel applied in cardiovascular diagnosis and prognosis most significant predictors of post-infarction myocardium remodelling are unravelled.

**Key-words:** pathological remodelling, post-infarction remodelling, remodelling biomarkers, oxidative stress, inflammatory response.

### Резюме. Постинфарктное ремоделирование: миокарда механизмы и предикторы.

В этой статье раскрываются важнейшие механизмы постинфарктного ремоделирования миокарда, а также

присущие ему биомаркеры. Подчеркнуты патофизиологические события, произошедшие в острой фазе инфаркта, такие как воспалительная реакция и активация оксидативного стресса и металлопротеиназ внеклеточного матрикса, запускающих заживление некротической зоны и гипертрофию живого миокарда что являются основными элементами ремоделирования миокарда. Особое внимание уделяется оценке механизмов и инструментов фиброза и гипертрофии миокарда, которые происходят в период постинфарктного ремоделирования, продолжающегося 4-6 месяцев. Также подчеркивается основа патологического ремоделирования что проявляется расширением левого желудочка и ухудшением сердечной недостаточности. В отношении мультимаркерной панели, применяемой в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистой системы, наиболее значимые предикторы постинфарктного ремоделирования миокарда не выявлены.

**Ключевые слова:** патологическое ремоделирование, постинфарктное ремоделирование, биомаркеры ремоделирования, окислительный стресс, воспалительная реакция

Entitatea fiziopatologică de remodelare a miocardului a fost coagulată inițial în anii '90 ai sec. XX pentru a demarca un fenomen de reorganizare structurală și geometrică a miocardului după infarctul miocardic experimental (1). Elementele de bază ale acesteia au constat în sinteza precoce (deja după 24 de ore) a țesutului conjunctiv în zona de necroză a miocardului (procesul de cicatrizare), în hipertrofia ulterioară a miocardului viabil și dilatarea cavității ventriculului stâng (VS) în majoritatea cazurilor cercetate (circa 80%), care s-a estimat prin indici probatorii drept un mecanism patogenetic important al agravării evoluției insuficienței cardiace.

Pe parcursul celor trei decenii entitatea de remodelare a miocardului s-a extins și la alte patologii cardiace, cum ar fi cordul hipertensiv, insuficiența cardiacă cronică, miocardite, aritmii etc., fiind la această conotație concludent demonstrată relația strânsă între calitatea remodelării și prognosticul maladiei, bazată preponderent pe severitatea disfuncției pompă a VS (2, 3). Mai mult decât atât, la ora actuală remodelarea a devenit un termen aplicat și în contextul modificării și revendicării funcției și metabolismului miocardului (i.e. remodelare funcțională și metabolică) în diferite paterne patologice ale miocardului (4, 5).

Remodelarea funcțională a miocardului proprie în primul rând sindromului de insuficiență cardiacă îmbracă un set de schimbări funcționale ale VS, care evoluează pe fondalul incapacității (sau capacității reduse) a cordului de a utiliza mecanismul Frank-Starling și au, pentru o anumită perioadă, o noimă compensatorie, deoarece converg spre creșterea volumului de umplere a VS propice atingerii lungimii optime a sarcomerului (2,2-2,4 mkm).

Remodelarea metabolică se referă întâi de toate la sinteza bioenergiei miocardului și se sprijină, potrivit datelor acumulate prioritar în cercetările fundamentale, pe creșterea direcționată a utilizării glucozei pentru sinteza macroergilor fosfați, deoarece glicoliza necesită cu 15-20% mai puțin oxigen comparativ cu beta-oxidarea acizilor grași. Astfel, remodelarea

metabolică este în deosebi caracteristică pentru cardiomiopatia metabolică și cardiopatia ischemică.

În cadrul continuumului cardiovascular (vas-cord-vas) este acceptată și entitatea de remodelarea vasculară care, în plan conceptual, semnifică impactul leziunilor aterosclerotice asupra peretelui vascular, manifestat prin formarea neointimei și îngroșarea complexului medie-intimă, perturbarea reactivității vasculare endotelii dependente și limitarea perfuziei tisulare. Gravitatea acestor modificări este în contiguitate cu acțiunea stresului hemodinamic și a diferitor factori de risc cardiovascular (e.g. hipertensiunea arterială, hiperglicemia, dislipidemia, hiperhomocitemia, etc.).

Cunoașterea mecanismelor autentice ale remodelării cardiovasculare este o sarcină primordială a cardiologiei clinice, deoarece oferă două beneficii cardinale:

1. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul și prognosticul evoluției maladiei. Strategia multimarker sau panoul multimarker este în prezent un instrument acceptat și intens explorat nu numai în cardiologie în vederea decelării cât mai timpurii a afecțiunilor organice și a riscului lor iminent asupra calității vieții și mortalității pacienților.
2. Predictorii dovediți, totodată, demarcă ținte terapeutice cheie, care pot integra un tratament patogenetic eficient.

Remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin valențe conceptuale și practico-științifice deosebite.

În primul rând, mortalitatea prin infarctul miocardic acut (AMI), atât cu elevare de segment ST, cât și fără de elevare de segment ST, rămâne și până astăzi mare (până la 40% în primele 12 luni). Caracterul remodelării post-infarct a miocardului (paternul adaptiv sau patologice) influențează notabil prognosticul evoluției funcționale și clinice ale pacienților, rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) și, respectiv, mortalitatea.

În al doilea rând, remodelarea post-infarct a miocardului reprezintă un proces cu un debut foarte precoce din momentul evoluției IMA, este foarte activ în faza acută a infarctului (primele 14 zile) și realizează un contur finalizat deja după 4-6 luni.

În al treilea rând, sunt puțin cunoscute mecanismele și factorii de control al elementelor principale ale remodelării post-infarct a miocardului, deci sinteza colagenului și hipertrofia miocardului viabil, care în complex vor determina caracterul modificărilor geometrice ale cordului și, prin urmare, paternul remodelării: adaptiv sau patologic. Sub acest aspect este de menționat prezența unui arsenal incomplet de markeri cu valoare predictivă certă în ceea ce privește prognozarea remodelării miocardului și evoluției ulterioare a pacientului cu IMA. De menționat necesitatea unui algoritm dovedit privind tratamentul patogenetic după infarct orientat spre ameliorarea remodelării și minimizarea MACE (în primul rând mortalitatea).

Astfel scopul acestei relatări a fost bazat pe două obiective de fond:

1. Exegeza mecanismelor patogenetice tratate la ora actuală vizavi de remodelarea post-infarct a miocardului (RPM), inclusiv în format cronologic pe perioada dezvoltării acesteia.
2. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind implicarea diferitor factori intrinseci în suportul componentelor remodelării și paternului ei *per ansamblu*.

În plan conceptual se coroborează că declanșarea RPM este datorată necrozei miocardului, care induce două procese ce se află într-o interfață patogenetică importantă și se amorsează reciproc: răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ (6, 7). Mediatorii acestor procese sunt implicați în activarea diferitor sisteme intracelulare de semnalizare care vor asigura componentele cheie ale remodelării: (I) sinteza de colagen și substituția zonei de necroză; (II) hipertrofia cardiomiocitelor adiacente zonei de necroză, de miocard siderat și de miocard hibernat.

Rezultatele diferitor studii experimentale realizate la nivel subcelular și molecular au evidențiat elementele principale ale sistemelor intracelulare de semnalizare, cum ar fi factorul nuclear kappaB (NF-kB), factorul nuclear eritroid-2 (Nrf2), sirtuinele (SIRT 1-5), NADP(H)-oxidaza, MAPK (protein-kinaza K activată de stimuli mitogeni), micro-RNA etc. (8, 9, 10).

Conținutul cardiomiocitelor necrotizate (inclusiv ADN-ul mitocondrial) estimat drept un factor patogen derivat de injurie celulară (DAMP) activează receptorii Toll-like (cu precădere tipul 4) de pe membrana celulelor adiacente viabile (cardiomiocite,

macrofage, mastocite, fibroblaste) conducând la activarea receptorului nuclear de tip 1 al NF-kB, fapt ce rezultă în transcripția a circa 150 de gene. Drept urmare, aceste celule încep să elibereze mediatori ai inflamației (citokine și chemokine), factori de creștere, activatori ai fibroblastelor și metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare. Pe de altă parte, în celule (în primul rând în macrofage) se activează NADP(H)-oxidaza (sau NOX2) și xantinoxidaza și, respectiv, crește producția de radicali liberi de oxigen (RLO).

Dar aceste două procese, congenere prin entitatea sa fiziopatologică (răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ) atestate deja în primele ore după infarct, iau amploare odată cu infiltrarea în zona necrozei a miocardului a celulelor proinflamatoare circulante: neutrofilele și monocitele. La realizarea acestui fenomen contribuie substanțialii doi factori: chemokinele și MMP.

Metaloproteinazele activate alterează structura capilarelor din zona de necroză a miocardului – MMP2 și prioritar MMP9 scindează colagenul de tip IV din structura peretelui vascular (i.e. lamina elastică externă și internă), facilitând, prin urmare, extravazarea neutrofilelor și monocitelor, susținută și prin efectul histaminei eliberat de mastocite (aceste celule de asemenea expresează Toll-like receptor) cu efect de creștere a permeabilității vasculare (fenomenul de sfericitizare a endoteliocitelor). Chemokinele (CCL2 sau proteina chemoattractantă a monocitelor sau MCP-1) asigură pasajul activ al acestor celule în cooperare cu moleculele de adeziune intercelulară (selectinele și integrinele) expresate pe endoteliocite în debutul inflamației.

Infiltrarea maximă a neutrofilelor se notează în perioada 12-24 ore de la începutul necrozei (11). Din această stocare derivă mai multe consecințe: (I) fagocitarea materialului nerotizat, (II) eliberarea de proteaze și activatori ai MMP, precum și activatori ai fibroblastelor (III) eliberarea de radicali liberi de oxigen. Totodată, și neutrofilele sunt expuse pierii prin NET-osis, o formă de moarte celulară manifestată prin ieșirea conținutului neutrofilelor (inclusiv enzimele lizozomale) în spațiul extracelular (așa numitul fenomen de *neutrophile-trap*), care susține procesul inflamator, inclusiv prin formarea factorului de stimulare a coloniei granulocitare și a neutropoiezei, asigurând neutrocitoza inerentă pacienților cu IMA (12). În plus, fenomenul de NET-osis în asociere cu stresul oxidativ contribuie la extensiunea zonei de necroză a miocardului peste câmpul afiliat la artera coronariană obturată: cardiomiocitele hibernante intră în faza de necroză, iar cardiomiocitele siderate trec în catego-

ria miocardului hibernat. Astfel, zona de extinderea a necrozei prin acest mecanism declanșat de răspunsul inflamator, stresul oxidativ și activarea MMP după impactul ischemic poate atinge chiar cote similare cu dimensiunea inițială a miocardului necrotizat.

Răspunsul inflamator excelează prin intensitate maximă la distanța de 48-72 de ore, când se constată expresia de vârf a macrofagelor proinflamatoare de tip 1, marcate prin capacitate concludentă de eliberare a citokinelor proinflamatoare (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, CCL2, etc.), factorilor de creștere și activare a fibroblastelor și MMP, factorului de stimulare a coloniei monocitare care stimulează monocitopoieza și conduce la monocitoza (13).

IL-1 și IL-6 sunt citokinele proinflamatoare cu acțiune stimulatorie asupra sintezei hepatice a PCR (proteinei C reactive) și a altor proteine ale fazei acute a inflamației, cum ar fi fibrinogenul și amiloidul A, care elevează în sânge la niveluri superioare anume în perioada 48-72 ore de la debutul infarctului (14). Nivelul circulant al PCR în faza acută a IMA corelează robust cu gradul de expresie a macrofagelor M1, precum și cu conținutul seric al interleukinelor proinflamatoare, în primul rând, IL-6.

După o perioadă de 72 de ore, controlul răspunsului inflamator este determinat de expresia macrofagelor antiinflamatoare (M2), care atinge cote superioare la distanța de 5-7 zile cu un declin progresiv până la nivelul inițial spre ziua a 14-ea și se manifestă prin sinteza IL-4 și IL-10. Acțiunea acestor interleukine proinflamatoare se impune prin temperarea răspunsului inflamator și în afară de aceasta se soldează cu:

- micșorarea expresiei MMP datorită creșterii expresiei inhibitorilor lor tisulari specifici (TIMMP);
- activarea fibroblastelor și creșterea sintezei de colagen;
- creșterea expresiei TGF-1 $\beta$  care stimulează transformarea fibroblastelor în miofibroblaste, celule cu o capacitate de 10 ori mai mare privind sinteza țesutului conjunctiv;
- creșterea expresiei osteopontinei și galectinei 3 de către macrofagele antiinflamatoare (CD206) prin ce stimulează evoluția fibrozei reparatorii în miocardul necrotizat (15);
- inhibă expresia IL-3, care este considerată drept un factor de stimulare atât a granulocitopoiezei, cât și a monocitopoiezei.

Prin urmare, un efect cumulativ benefic crucial al creșterii ratei macrofagelor M2 în perioada acută a IMA constă în promovarea procesului reparativ al miocardului bazat pe sinteza proteinelor interstițiale pe fondalul temperării inflamației, stresului oxidativ și potențării fagocitozei materialului necrotizat.

Într-adevăr, sinteza colagenului fibrilar de tip I și tip III de către fibroblaste și, în special de miofibroblaste, reprezintă prima expresie materială a remodelării post-infarct a miocardului și începe relativ devreme de la zona de periferie spre zona de centru a necrozei (16):

- sinteza colagenului de tip III după 2-3 zile;
- sinteza colagenului de tip I după 4-6 zile.

Respectiv și finalizarea acestor procese este diferită: la distanța de 1 lună pentru colagenul de tip III și la distanța de 3 luni pentru colagenul de tip I.

Sinteza progresivă a colagenului în cadrul fibrozei reparative decurge în paralel cu procesul de degradare a acestuia de către colagenazele și gelatinazele matricei extracelulare (în primul rând MMP-1, MMP-2, MMP-8 și MMP-9). Așadar, rezultatul final al turnoverului colagenului depinde de echilibrul acestor două procese: sinteza și degradarea colagenului.

În cazul când sinteza colagenului este diminuată și/sau excedată de degradarea acestuia, atunci substituția zonei de necroză cu țesut conjunctiv este precară și conduce la: (1) riscul de dilatare a cavității VS și dezvoltare a remodelării post-infarct patologice a miocardului (paternul eccentric) asociată de riscul înalt al MACE, (2) subțierea peretelui VS și la riscul de formare a anevrismului și tamponadei cardiace.

Dacă este valabilă relația inversă, atunci se dezvoltă paternul adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului fără dilatarea cavității VS.

Calitatea remodelării post-infarct a miocardului și legată de aceasta evoluția clinico-funcțională a pacientului cu IMA depinde notabil încă de doi factori: raportul fibroblaste/miofibroblaste și raportul colagen tip I/tip III.

Creșterea ratei miofibroblastelor este benefică în contextul capacității acestora de a poseda activitate contractilă (acest fenotip expresează actină- $\alpha$  inerentă miocitului neted vascular) care reduce stiffnessul zonei post-infarct a miocardului și facilitează sistola ventriculară și astfel se minimizează riscul exacerbării insuficienței cardiace. Stimulii care influențează conversia fibroblastelor în miofibroblaste (e.g. TGF-1 $\beta$ ) au efect benefic asupra evoluției post-infarct și se conturează drept predictorii și ținte terapeutice.

Colagenul de tip III se caracterizează printr-o rigiditate diastolică mai mare comparativ cu colagenul de tip I. Astfel, dacă raportul colagen tip I/tip III se depreciază în cadrul remodelării post-infarct a miocardului, atunci de asemenea apare riscul de periclita-re a funcției lusitrope.

A doua componentă indispensabilă a remodelării post-infarct a miocardului, hipertrofia miocardului viabil (i.e. care nu menține paternul de miocard siderat sau hibernat), începe practic odată cu dezvoltarea

fibrozei substitutive, dar preia proporții concludente atunci, când activitatea contractilă a cordului revine la un platou suficient pentru realizarea acțiunii stimulatorie de creștere a cardiomiocitelor proprie stresului miocardic. Mai frecvent această perioadă începe cu luna a 2-a, deci când se finalizează sinteza colagenului fibrilar de tip III.

Hipertrofia miocardului, inclusiv hipertrofia desfășurată în cadrul remodelării post-infarct, este indusă și guvernată de mai mulți factori:

1. Raportul de transcripție a genelor pro-hipertrofie/anti-hipertrofie. Factorul Nrf2 inhibă transcripția și reduce hipertrofia, iar factorul NF-kappaB acționează în manieră opusă. Acțiunea NF-kappaB se impune și prin activarea fibrozei miocardului.

2. Factorii care facilitează sau inhibă procesul de translare a informației ARN-ului mesager privind sinteza de proteine în ribozomi. MiR-1 și miR-133 sunt cunoscuți ca inhibitori ai acestui proces și, respectiv, factori de limitare a hipertrofiei miocardului. Remarcabil că factorul de creștere Insulin-like reduce expresia miR-133 și deblochează, astfel, acțiunea lui inhibitoare asupra hipertrofiei. MAPK, miR-221, miR-388 și miR-208a, dimpotrivă, stimulează procesul de translare (16). Acțiunea ultimului factor este intermediată de endoglină, o glicoproteină care reprezintă un receptor pentru TGF-1. MiR-208a crește expresia endoglinei și la ora actuală este vizat drept o țintă terapeutică a hipertrofiei cordului hipertensiv.

3. Factorii neuroendocrini, cum ar fi catecolaminele, Ang II și ET-1. Sistemul neuroendocrin este activat deja în primele minute de la debutul IMA, iar acești factori sunt considerați primii factori trigger ai hipertrofiei miocardului viabil în cadrul remodelării post-infarct. Acțiunea stimulilor simpatici asupra hipertrofiei miocardului este mediată prin NF-kappaB și CaMK1 (protein-kinaza 1 dependentă de calmodulin), iar Ang II (inclusiv octapeptidul sintetizat nemijlocit în miocard) promovează hipertrofia prin intermediul conexiunii receptorului AT<sub>1</sub> cu MAPK și NF-kappaB. Efectul ET-1 de stimulare a hipertrofiei este legat de activarea MAPK și CaMK1 consecutiv activării receptorului ETA expresat pe sarcolema cardiomiocitelor.

4. Stimulii mecanici sau stresul de încordare a miocardului reprezintă pârghia principală de hipertrofie a miocardului și este independentă de acțiunea factorilor neuroendocrini. În studiile fundamentale s-a demonstrat că pe fondalul blocării receptorilor adrenergici, AT<sub>1</sub> și ETA aplicarea stimulilor de încordare mecanică pe cord izolat sau în cultură de cardiomiocite a produs hipertrofia miocardului. O încordare mecanică a miocardului după IMA capabilă să declanșeze hipertrofia are loc la distanța minimă de 30 de

zile. Stresul mecanic (de încordare) a matricei extracelulare dependent de forța de contracție a mușchiului cardiac este semnalizat de către proteinele interstițiale (colagenul, laminina, vitronectina) la receptorul mecanic de pe suprafața sarcolemei, reprezentat de integrine, proteine expresate ca dimeri eterogeni. Activarea integrinelor este ulterior semnalizată intracelular (în cardiomiocit) spre genele ADN-ului nuclear proto-oncogene (jun, myc, fos) prin intermediul mai multor mesageri de semnalizare intracelulară, cum ar fi MAPK, protein-kinaza legată de calmodulină, proteinele heat-shock, protein-kinaza domeniului de adeziune a sarcomerului. Drept urmare se augmentează sinteza de proteine și creșterea cardiomiocitului în dimensiuni, fapt ce impune o majorare a capacității contractile a miocardului viabil.

De asemenea activarea integrinelor este asociată de creșterea expresiei unor factori de inducere a hipertrofiei, cum ar fi TGF-1β și IGF (Insulin Like Growth Factor).

Totodată, hipertrofia miocardului în cadrul remodelării post-infarct poate fi asociată de consecințe, care nu vor asigura ameliorarea mașinării contractile a cordului.

1. Hipertrofia asimetrică (unele zone ale miocardului vor demonstra un grad de hipertrofie mai avansat, comparativ cu altele), care va acționa în detrimentul contracției sincrone a miocardului, rezultând în dischinezie și deprecierea presiunii VS dezvoltată în sistolă.

2. Dezvoltarea hipertrofiei eccentricice și a paterului eccentric de remodelare cu riscul dilatării progresive a ventriculului stâng.

3. Odată cu activarea genelor proto-oncogene se activează și genele fetale, fapt ce conduce la: (I) expresia lanțului greu de miozină-beta în loc de lanțul alpha și (II) și expresia alpha-actinei a miocitului neted vascular în loc de alpha-actina cardiacă. Aceste modificări reduc capacitatea contractilă și au riscul de agravare a insuficienței cardiace în perioada post-infarct.

Așadar, remodelare post-infarct a miocardului este un proces complex declanșat propriu zis de necroza miocardului și susținut de un număr mare de factori cu acțiuni de potențare reciproc sau opuse, care se bazează în fond pe dezvoltarea fibrozei de substituție, hipertrofia miocardului și modificării geometriei cordului.

La ora actuală, nu este coagulat încă un algoritm de markeri care să satisfacă concludent predicția RPM și demarcarea mecanismelor iminente, lucru important în conturarea țințelor de tratament patogenetic. Cei mai semnificativi predictorii utilizați în acest sens la pacienții cu IMA sunt:

1. Markerii funcționali de apreciere a paternului de remodelare post-infarct a miocardului: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS. Creșterea valorii lor peste 20% comparativ cu nivelul de admitere este un predictor al remodelării patologice, care se impune prin risc crescut al evoluției MACE.

2. Markerii circulanți ai răspunsului inflamator în faza acută a IMA: PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 și IL-10. Acești markeri au o valoare predictivă maximală dacă se estimează într-un set comun în primele 3-7 zile, la care noimă se ia în considerare raportul PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 în contiguitate cu gradul neutrocitozei și monocitozei, precum și modificării raportului neutrofile/monocite. Creșterea raportului PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 și a raportului neutrofile/monocite justifică evoluția proastă a RPM cu riscul dezvoltării remodelării patologice post-infarct a miocardului. Într-un studiu anterior, noi am demonstrat că creșterea conținutului seric al IL-4 și IL-10 de la ziua a treia la ziua a șaptea la cote de circa 50% este un predictor pentru remodelarea adaptivă a miocardului (17).

3. Markerii turnoverului colagenului și fibrozei miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (PIIITP și CIIITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de 1 lună. Reducerea raportului PIIITP/CIIITP justifică riscul dezvoltării remodelării post-infarct patologice a miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip I (PITP și CITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de trei luni. Analogic, reducerea raportului PITP/CITP este un predictor al remodelării patologice.

Nivelul seric al metaloproteinazelor matricei extracelulare are valoare predictivă mai concludentă în estimarea lor în faza acută a IMA, în special pe perioada 3-7 zile. Elevarea MMP-2 și MMP-9 semnifică riscul degradării colagenului de tip IV și creșterii permeabilității peretelui vascular, fenomen care se asociază cu NET-osis și cu riscul extinderii zonei de necroză (18). Elevarea colagenazelor (MMP-1 și MMP8) indică asupra degradării active a colagenului și se corelează cu CITP și CIIITP.

Galactina-3 (o proteină din familia lectinelor) este un marker al fibrozei miocardului dovedit în diferite patologii ale cordului, inclusiv IMA. Eliberată preponderent de macrofagele CD206 galectina-3 stimulează fibroblastele care expresează receptori specifici față de această proteină și transformarea lor în fenotipul de miofibroblaste (19).

4. Micro-ARN (miR) – noi markeri ai patologi-

ei cardiovasculare (20). Reprezintă segmente scurte de ARN (21-25 de nucleotide) derivate din catenele de ADN care nu codifică gene de expresie și ieșind din nucleu influențează translarea sintezei proteice ribosomale prin 2 mecanisme: degradarea ARN-ului mesager sau inhibiția acestuia datorită unui complementarism total. La ora actuală sunt cunoscute peste 6000 de familii de miR, din care circa 800 se referă la patologia cardiovasculară. Privind predicția RPM, se anunță importantă îndeosebi estimarea nivelului circulant al miR-1, miR-133, miR-217 și miR-208a, utilă și în aprecierea mecanismului patogenetic (21):

- reducerea miR-1 și miR-133: hipertrofia miocardului datorită activării translării sintezei proteice;
- elevarea miR217: activarea stresului oxidativ datorită reducerii SIRT-1 și activării NET-osis;
- elevarea miR-208a: hipertrofia miocardului datorită expresiei receptorului TGF-1 $\beta$ , a endoglinei (21).

### Concluzii:

1. Prin entitatea sa conceptuală, remodelarea post-infarct a miocardului consemnează un proces dinamic de reorganizare structurală, geometrică și funcțională a cordului, care *per* ansamblu se finalizează după 4-6 luni de la debutul infarctului și are menirea să adapteze inima la noi condiții hemodinamice, neuroendocrine și paracrine.

2. Având în vedere mortalitatea înaltă în primele 12 luni de la debutul IMA, această remodelare patologică a cordului necesită corectări din partea medicului, bazate pe cunoașterea mecanismelor patogenetice cruciale și a predictorilor iminenți.

3. În plan fiziopatologic se anunță că RPM începe deja în primele ore de la necroza miocardului, factorii trigger principali fiind inflamația, stresul oxidativ și activarea metaloproteinazelor interstițiale, care vor asigura evoluția componentelor de bază – fibroza substitutivă și hipertrofia miocardului viabil.

4. Markerii cu valoare predictivă sunt PCR și citokinele proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) și antiinflamatoare (IL-4, IL-10) și metaloproteinazele matricei extracelulare (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9) estimate în faza acută a infarctului, galactina-3 și markerii turnoverului colagenului estimați la distanța de 1 lună (PIIITP, CIIITP) și 3 luni (PITP, CITP), precum și diferite familii ale micro-ARN, ca mesageri de semnalizare intracelulară (miR-1, miR-133, miR-217, miR-208a).

### Abordări de tratament patogenetic al remodelării post-infarct a miocardului

Deși astăzi sunt destul de concludent elucidate unele mecanisme ce stau la baza RPM, succesele tratamentului patogenetic rămân sub așteptări. În cercetările clinice realizate pe pacienții cu IMA cu elevare de segment ST s-a studiat efectul unor remedii aplicate pentru a modula mecanisme patogenetice importante ale RPM: anticitokine (anakinra, antagonistul IL-1), inhibitorii NF-kappaB (glucocorticoizii), antiproteaze, blocatori ai sistemului complementului (52). Aceste strategii terapeutice nu s-au soldat cu beneficii notabile privind dinamica RPM sau a statusului clinico-funcțional.

Cu toate acestea, trebuie menționat efectul unor remedii care pot induce un anumit grad de reversibilitate a hipertrofiei miocardului și chiar a fibrozei interstițiale (astăzi fenomenul de regresie a fibrozei miocardului prin activarea colagenazelor și gelatinazelor este dovedit), când aceste componente ale remodelării miocardului se impun prin dezvoltare excesivă. Cele mai multe sufragii în acest context au câștigat inhibitorii enzimei de conversie a aniotensinei, antagoniștii receptorilor de aldosteron și statinele prin efectele lor pleiotrope proiectate pe mecanisme importante ale RPM, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, mitoza și migrarea celulară (11, 24, 25).

Totodată, sunt încurajatoare rezultatele studiilor experimentale, care au demonstrat beneficii morfo-funcționale privind remodelarea post-infarct proprie antagoniștilor sau agoniștilor diferiților familii de miR: antagoniști și agoniști (53). Inhibiția miR care sunt exprasați excesiv în infarct sau activarea miR care au o expresie diminuată rezultă în atenuarea unei verișii patogenetice la nivelul sistemelor de semnalizare intracelulară a procesului de remodelare și se precipită în ameliorarea arhitecturii miocardului după infarct și, respectiv, a capacității funcționale.

#### Bibliografie:

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
2. Roever L, Chagas ACP. Editorial: Cardiac Remodeling: New Insights in Physiological and Pathological Adaptations. *Front Physiol*, 2017, doi.org/10.3389/fphys.2017.00751.
3. Schirone L, Forte M, Palmero S. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative stress and Medical Longevity*, 2017, https://doi.org/10.1155/2017/3920195.
4. Toback The role of cardiac remodeling in the

progression of heart failure. *Can J Cardiol*, 2016, 32(10), doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.584.

5. Gonzalez A, Ravassa S, Lopez B et al. Myocardial Remodeling in Hypertension. Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*, 2018, 72: 549-558.

6. Bhat L, Ambrosy A, Velazquez E. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19: 71-80.

7. Westman PC, Lipinski M, Epstein S et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricle remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060.

8. Pontes H, Pontes J, Zangari A et al. Cardiac remodeling: general aspects and mechanisms. *Cur Res Cardiol*, 2016, 3(3): 70-82.

9. Wu D, Zhang K, Hu P. The Role of Autophagy in Acute Myocardial Infarction. *Front Pharmacol*, 2019, https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00551.

10. Gajarsa J, Kloner P. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: A review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Failure Reviews*, 2019, 16(1): 13-21.

11. Ferrari R, Malagu M, Biscaglia S et al. Remodeling after an infarct: crosstalk between life and death. *CArriology*, 2016, 135: 68-76.

12. Bonaventura A, Vecchie A, Abbate A et al. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells*, 2020, 9(1): 231-247.

13. O'Rourke S, Dunne A, Monaghan M. The Role of Macrophages in the Infarcted Myocardium: Orchestrators of ECM Remodeling. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6; 101-112.

14. C. Liebetrau, J. Hoffmann, O. Dörr et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circulation Research*, 2015, 116(5): 867-875.

15. Shirakawa K, Endo J, Kataola M et al. IL (Interleukin)-10-STAT3-Galectin-3 Axis Is Essential for Osteopontin-Producing Reparative Macrophage Polarization After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018;138:2021-2035.

16. Dutka M, Bobinski R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodeling and heart failure. *Heart Failure*, 2019, vol.24, p. 575-586.

17. Иванов М, Попович М, Чебану Л, Иванов В, Попович И, Кобец В. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.

18. Lindsay ML. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodeling. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, vol.15, p. 471-479.

19. Li, M., Yuan, Y., Guo, K. et al. Value of Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, https://doi.org/10.1007/s40256-019-00387-9.

20. Poller W, Dimmeler S, Heymans S et al. Non-



coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*, 2018, vol.39, nr.29, p. 2704-2716.

21. Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, Lo HM. MicroRNA-208a increases myocardial Endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 2015, vol. 31, p. 679–690.

22. Seropian IM, Toldo S, Tassell B, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1593–1603.

23. Zhou S, Jin J, Wang J et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39: 1073-1084.

24. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart* 2019, 0: 1–9. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.

25. Reilly K. Cardiac Fibrosis: New Treatments in Cardiovascular Medicine. *US Pharm*, 2015, 40(2): 32-35.

## REACTIVITATEA CARDIACĂ POST-INFARCT ȘI EFECTELE ANTAGONISTULUI TNF-A

<sup>1</sup>Mihaela IVANOV, doctorand, <sup>1</sup>Mihail POPOVICI, prof. univ., academician al AȘM,  
<sup>1</sup>Lucia CIOBANU, dr. hab. șt. med., conf. cercetător, <sup>1</sup>Ion POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. cercetător,  
<sup>1</sup>Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercetător, <sup>2</sup>Mihail TODIRAȘ, dr. hab. șt. med., conf. univ.,  
<sup>2</sup>Valeriu COBET, dr. hab. șt. med., prof. univ., <sup>2</sup>Lilia TACU - asistent univ.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,

### Rezumat

**Introducere.** Trăsăturile slab cunoscute ale recuperării funcționale post-infarct limitează dezvoltarea predictorilor prognosticului și a țintelor terapeutice.

**Scop:** Evaluarea particularităților reactivității cardiace post-infarct la efort, precum și efectele funcționale ale atenuării inflamației.

**Materiale și metode.** Infarctul miocardic experimental (IME) a fost reprodus la șobolani prin injecție dublă de izoproterenol. Pe parcursul a 7 zile de la ultima injecție a fost administrat intraperitoneal anticorpi monoclonali împotriva TNF- $\alpha$  (ma-TNF- $\alpha$ ). Starea funcțională a fost studiată într-un model de perfuzare a inimii izolate, expusă fie la creșterea volumului de umplere, cât și a rezistenței sau la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali.

**Rezultate.** Adaptarea inimii izolate în IME la volum sau la efortul de rezistență este afectată mai ales din cauza scăderii semnificative a relaxării izovolumice și a vitezei de contracție până la 31,3%, ceea ce a fost asociat cu o scădere profundă a indicilor de funcționare a pompei, cum ar fi debitul cardiac și jet aortic până la 56,5%. Mai mult decât atât, acțiunea ET-1 a indus efect inotrop negativ, manifestat prin scăderea presiunii sistolice cu 4,1% și a debitului cardiac cu 12,5%. Sub acțiunea ma-TNF- $\alpha$  inflamația a diminuat și s-a manifestat prin creșterea parametrilor de relaxare și contracție izovolumică, ceea ce a dus la îmbunătățirea reglării hetero- și homeometrice a inimii și la un efect inotrop pozitiv care apare și la ET-1.

**Concluzii:** 1. Un mecanism patogenetic pivot al evoluției insuficienței cardiace post-infarct, care se agravează la efortul cu volumul și rezistența este diminuarea relaxării izovolumice și a vitezei de contracție și efectul inotrop negativ asupra acțiunii ET-1. 2. Administrarea repetată a ma-TNF- $\alpha$  în faza acută a IME a îmbunătățit reglarea hetero- și homeometrică a inimii datorită atenuării fazelor izovolumice și apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

**Cuvinte-cheie:** Reactivitate cardiacă, Anticorp monoclonal TNF- $\alpha$ , Endotelina-1

### Summary: The post-infarction cardiac reactivity and effects of TNF- $\alpha$ antagonist

**Background.** The poorly knowing traits of post-infarction functional recovery confines the disclosure of prognosis predictors and therapeutic targets.

**Aim:** Evaluation the peculiarities of post-infarction cardiac reactivity to effort as well as the functional effects of inflammation mitigation.

**Material and methods.** Experimental myocardial infarction (EMI) was reproduced in rats by double injection of isoproterenol. During 7 days after the last injection monoclonal antibody against TNF- $\alpha$  (ma-TNF- $\alpha$ ) was i/p administered. Functional status has been studied in a model of working perfusing isolated heart, exposed to either increasing of filling volume and resistance or action of natural neuroendocrine factors.

**Results.** Adaptation of isolated heart in EMI on volume or resistance effort is impaired mostly due to significant decrease of isovolumic relaxation and contraction velocity up to 31,3%, that has been associated with a deep decline of pump function indices, such as cardiac output and aortic jet up to 56,5%. Moreover, ET-1 action induced negative inotropic effect manifested by decrease of both systolic pressure by 4,1% and cardiac output by 12,5%. Inflammation blunting by ma-TNF- $\alpha$  increased parameters of isovolumic relaxation and contraction, that led to improvement of hetero- and homeometric regulation of the heart and to positive inotropic effect appearing to ET-1 as well.

**Conclusions:** 1. A pivotal pathogenetic mechanism of post-infarction heart failure evolution which is worsening in effort with volume and resistance is diminution of isovolumic relaxation and contraction velocity, and negative inotropic effect on ET-1 action. 2. Repetitive administration of ma-TNF- $\alpha$  in acute phase of EMI improved hetero- and homeometric regulation of the heart due to alleviation of isovolumic phases and appearing of positive inotropic effect to ET-1 action.

**Key-word:** Cardiac reactivity, TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, Endothelin.

Cunoaşterea legităţilor restabilirii reactivităţii funcţionale a cordului după infarctul miocardic acut rămâne o problemă actuală a cardiologiei, dat fiind suportul notabil al acesteia în consolidarea verigilor patogenetice ale insuficienţei cardiace post-infarct (ICPI) propice evidenţierii predictorilor de prognoză, precum şi ţintelor de corectare patogenetică. Aceste legităţi demonstrează capacitatea cordului de a angrena potenţialul intrinsec al miocardului la eforturi hemodinamice şi neuroendocrine în vederea limitării gravităţii ICPI şi consemnează paternul funcţional al remodelării post-infarct a cordului, care este strâns dependent de caracterul remodelării structurale şi geometrice. Entitatea acestei legături se reduce, în fond, la fezabilitatea ventriculului stâng (VS) de a utiliza mecanismul Starling în efort cu volum şi, îndeosebi, inotropismul miocardic în efort cu rezistenţă, care este cea mai grea sarcină hemodinamică şi mecanică pentru cord.

Încercările clinice de a influenţa benefic remodelarea post-infarct a cordului s-au precipitat doar în tratamentul cu modulatori ai sistemului simpatico-adrenergic (i.e. blocantele beta-adrenergice) şi ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (i.e. inhibitorii ECA şi sartanele). Fenomenul dat are la bază evidenţe ce decelează activarea acestor sisteme neuroendocrine în impactul ischemic, necroza miocardului şi declinul post-infarct fulminant al funcţiei de pompă a VS [1, 2]. Totodată, evoluţia remodelării post-infarct a miocardului, precum şi a ICPI poate fi influenţată şi de alţi factori, atenuarea şi modularea cărora ar constitui valenţe importante ale tratamentului patogenetic, cum ar fi răspunsul inflamator, stresul oxidativ, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, etc.

Aportul răspunsului inflamator asupra extinderii zonei de necroză şi de injurie a miocardului în im-

pactul ischemic şi, respectiv, asupra paternului de remodelare post-infarct a miocardului este coroborat în plan conceptual şi susţinut prin rezultatele mai multor cercetări clinico-fundamentale [3, 4, 5]. Într-un studiu clinic anterior noi am demonstrat că caracterul răspunsului inflamator în faza acută a infarctului miocardic cu elevare de segment ST (primele 7 zile) influenţează paternul de remodelare post-infarct a miocardului [6].

Printre citokinele proinflamatoare mai importante, expresia cărora creşte concludent în infarctul miocardic, TNF- $\alpha$  se anunţă în mod pertinent, inclusiv în contextul capacităţii acesteia: (I) de a stimula reciproc metaloproteinazele interstiţiale [7] şi (II) de a exercita efect cardiodepresiv şi de afectare a endoteliului vascular şi cardiac [8, 9]. Prin urmare, reducerea expresiei TNF- $\alpha$  deja în faza acută a infarctului, când se declanşează procesul de creştere a matricei extracelulare graţie sintezei de către fibroblaste a collagenului de tip I şi tip III în contiguitate cu activarea metaloproteinazelor interstiţiale, impune plauzibil perspectiva unui beneficiu asupra restabilirii funcţionale post-infarct a cordului.

Totodată, cercetările de decelare a eficienţei atenuării acţiunii TNF- $\alpha$  asupra restabilirii funcţionale post-infarct a cordului sunt foarte puţine, inclusiv în modele experimentale de infarct miocardic. Nu au fost găsite în literatură studii fundamentale menite să estimeze eficienţa atenuării acţiunii TNF- $\alpha$  asupra reactivităţii de efort şi inotropismului cordului stimulat cu stimulatori naturali în acest sens, cum ar fi endotelina-1 (ET-1).

Atenuarea acţiunii TNF- $\alpha$  poate fi realizată prin administrarea anticorpilor monoclonali către citokină (e.g. infliximab) sau a receptorului solubil dimer al TNF- $\alpha$  endogen (e.g. etanercept), prin ce se diminuează potenţialul citokinei de a activa receptorii exprasaţi pe diferite celule (endotelioците, cardiomicoците,

fibroblaste, etc.). De menționat în acest sens experiența primei cercetări clinice privind administrarea i/v într-o priză a etanerceptului (10 mg/m<sup>2</sup>) în primele 24 ore la pacienții cu infarct miocardic acut [10]. Rezultatele acestui studiu randomizat au lăsat însă deschise multe întrebări privind pacienții cu infarct eligibili la tratamentul anticitokinic, doza și timpul de administrare, evitarea riscului de afectare a hemostazei, etc.

**Scopul studiului.** Evaluarea particularităților reactivității de efort post-infarct a cordului, precum și a eficienței atenuării inflamației prin administrarea antagonistului TNF- $\alpha$ .

**Material și metode.** Reproducerea infarctului miocardic experimental (IME) la șobolanii albi de laborator s-a realizat după metoda clasică, prin 2 administrări la un interval de 24 de ore a isoproterenolului în doza de o priză 150 mg/kg (lotul de referință, IME).

În alt lot, după 24 de ore de la a doua injecție a isoprotenerolului, s-a administrat zilnic i/p timp de 7 zile anticorpus monoclonal către TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) în doza de o priză 50 mg/kg (lotul IME+am-TNF- $\alpha$ ).

Perioada de 7 zile este considerată drept faza acută a infarctului miocardic, în cadrul căreia se produce activarea macrofagelor proinflamatoare (M1) în primele 3 zile, urmată de activarea macrofagelor antiinflamatoare (M2) în următoarele 5-7 zile, după care

răspunsul inflamației este în declin până la un nivel ce se menține cu devieri neconcludente pe o perioadă post-infarct nedefinită [11, 12].

În ambele loturi animalele au fost sacrificate după 10 zile de la prima injecție, iar cordul izolat a fost perfuzat cu soluția Krebs-Henseleit după metodele Langendorff și Neely-Rovetto. Șobolanii lotului martor au administrat soluție fiziologică.

Evaluările funcționale în cadrul perfuziei cordului izolat sunt oportune prin posibilitatea modulării unor suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine proprii condițiilor naturale *in vivo* și care nu pot fi apreciate la același calibru în condiții clinice. Proba de efort cu volum a impus creșterea presiunii în atriu stâng de la 15 până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O, iar testul cu rezistență s-a modelat prin elevarea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 120 cm col.H<sub>2</sub>O.

Testul de apreciere a inotropismului miocardului s-a efectuat prin administrarea în perfuzatul cordului izolat a norepinefrinei (NE), angiotensinei II (Ang II) și ET-1 în concentrația de 10<sup>-6</sup> M.

Valorile indicilor funcționali s-au expus ca M $\pm$ m (media și eroarea standard), iar pentru aprecierea semnificației discrepantei între loturi s-a utilizat criteriul t-Student (discrepanța cu p<0,05 a fost considerată semnificativă).

Tabelul 1

Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de perfuzie

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	22,3 $\pm$ 2,1	15,6 $\pm$ 1,5 -30% (p<0,01)
Fluxul coronarian, ml/min	17,2 $\pm$ 1,6	12,6 $\pm$ 1,3 -26,7% (p<0,01)
Debitul cardiac, ml/min	39,5 $\pm$ 3,7	28,2 $\pm$ 2,8 -28,7% (p<0,01)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	147,6 $\pm$ 9,4	96,4 $\pm$ 9,2 -34,7% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	4,4 $\pm$ 0,42	8,1 $\pm$ 0,83 +84,1% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	131,8 $\pm$ 9,2	94,7 $\pm$ 8,1 -28,1% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick	101,3 $\pm$ 8,3	78,6 $\pm$ 7,5 -22,4% (p<0,05)
FCC, min <sup>-1</sup>	288,7 $\pm$ 14,5	229,6 $\pm$ 17,6 -22,4% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8856 $\pm$ 195	6792 $\pm$ 183 -23,3% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	6689 $\pm$ 177	5493 $\pm$ 162 -17,9% (p<0,05)

**Legendă:**  $\pm\%$  – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

Tabelul 2

## Indicii cordului izolat în efortul cu presiune maximă de umplere a AS

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	29,6±2,8	18,2±2,1 -38,5% (p<0,001)
Debitul cardiac, ml/min	52,6±4,3	35,4±2,9 -32,7% (p<0,001)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	188,5±16,2	127,7±11,4 -32,3% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	6,8±0,6	17,6±1,6 +159% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	148,7±10,5	112,4±10,3 -24,4% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick, 1/sec	125,9±10,4	95,5±8,8 -24,1% (p<0,05)
Travaliul cardiac, mm Hg x ml	5244±246	3382±213 -35,5% (p<0,01)
FCC, min <sup>-1</sup>	284,7±15,5	238,3±17,2 -16,3% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8982±232	7026±215 -21,8% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	7784±211	5834±176 -25,1% (p<0,05)

Legendă: ±% – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

### Rezultate

Pentru a estima calitatea adaptării cordului în IME la impactul hemodinamic, am apreciat indicii funcționali principali ai VS în condiții fiziologice de perfuzie acceptate pentru cordul izolat de șobolan: presiune de umplere a atriei stâng (AS) – 15 cm col.H<sub>2</sub>O și presiunea de rezistență – 80 cm col.H<sub>2</sub>O (Tab.1).

Evidențele obținute indică o tulburare funcțională semnificativă a cordului izolat în IME atestată deja în regim fiziologic de perfuzie. Aceasta se impune prin periclitarea funcției contractile și relaxării diastolice, care au contribuit la diminuarea capacității de pompă a VS. Astfel, valorile parametrilor principali ai funcției de pompă, jetul aortic și debitul cardiac, sunt cu 30% și, respectiv, 28,7% sub nivelul martor.

Funcția contractilă a miocardului este estimată prin presiunea sistolică a VS (PSVS), +dP/dTmax, indicele Veragut și indicele Sonnenblick. Valorile acestor indici s-au constatat veritabil reduse cu 22,4-28,1% (p<0,05).

Afectarea relaxării diastolice a miocardului este justificată prin elevarea notabilă a presiunii telediastolice a VS (PTDVS) cu 84,1% (p<0,001), precum și prin diminuarea cu 17,9% (p<0,05) a valorii -dP/dT max.

Cordul izolat în lotul cu IME a avut o frecvență

semnificativ redusă cu 22,4% față de indicele martor (229,6±17,6 vs 288,7±14,5), fapt ce concordă inteligibil cu valorile micșorate ale indicilor +dP/dTmax și -dP/dT max. Pentru a estima capacitatea cordului de realizare a relației lungime-forță, am crescut presiunea de umplere a atriei stâng de la 15 până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O, datele obținute fiind prezentate în Tab. 2.

Proba de efort cu augmentarea presiunii de umplere a evidențiat fenomenul de perturbare a relației lungime-forță în IME, fapt ce s-a manifestat printr-o majorare mai rezervată a indicilor funcției de pompă iminentă creșterii umplerii diastolice. Astfel, jetul aortic a crescut cu 16,7%, ceea ce este un increment aproape dublu mai mic comparativ cu lotul martor în care sporul indicelui a constituit 32,7%. Drept urmare, reculul jetului aortic de 30% caracteristic regimului fiziologic de perfuzie s-a majorat până la 38,5%.

În mod analogic, s-a estimat și dinamic debitul cardiac (DC), parametrul integral al funcției de pompă a VS. În IME creșterea DC a constituit 25,5%, iar în lotul martor – 33,2%. Elevarea depreciată a debitului cardiac în IME a condus la majorarea reculului indicelui între loturi de la 28,7% în regim bazal de perfuzie până la 32,7% în condițiile creșterii presiunii de umplere a AS.

Această probă de efort angrenează predilect relaxarea diastolică, care trebuie să asigure un volum

Tabelul 3

## Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune aortică elevată

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	16,8±1,7	7,3±0,7 -56,5% (p<0,001)
Debitul cardiac, ml/min	29,4±3,1	15,8±1,6 -46,3% (p<0,001)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	194,3±18,3	120,2±12,7 -38,1% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	6,2±0,6	12,3±1,5 +98,4% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	142,6±11,3	102,8±10,7 -27,9% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick, 1/sec	119,7±10,9	90,2±8,3 -24,6% (p<0,05)
Indicele Opie, mm Hg x 1/min	33,8±3,6	24,2±2,5 -28,4% (p<0,01)
FCC, min <sup>-1</sup>	276,3±16,1	234,5±17,4 -15,1% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8242±227	5665±226 -31,3% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	7196±219	5123±164 -28,8% (p<0,05)

**Legendă:** ±% – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

de umplere a VS maximal posibil în conformitate cu capacitatea filogenetică a cordului. În studiul nostru creșterea presiunii de umplere a AS s-a impus în IME prin elevarea presiunii telediastolice a VS (PTDVS) de 2,17 ori, o creștere mult mai însemnată comparativ cu lotul martor, în care PTDVS s-a majorat doar cu 54,4%. Sub aspectul acestor modificări decalajul PTDVS între loturi a crescut în vârful probei cu volum de umplere maxim cu 89,1% față de raportul inerent regimului fiziologic de perfuzie: de la 84,1% până la 159%.

Astfel, afectarea funcției lusitrope a cordului poate fi considerată unul din mecanismele notabile privind periclitarea reglării cardiace heterometrice, iar valoarea presiunii telediastolice a VS este la această noimă un indice predictor vizavi de aprecierea riscului exacerbării insuficienței cardiace determinată de creșterea returului venos spre inimă.

Un indice integral al activității funcționale a cordului izolat este travaliul cardiac (TC), care însumează două valori importante: debitul cardiac și presiunea sistolei izotonice. În proba cu efort de volum crescut valoarea TC în infarctul miocardic experimental a demonstrat o depreciere de 35,5% față de indicele martor. Declinul substanțial al TC este în parte datorat reducerii debitului cardiac, iar în parte – diminuării presiunii sistolice a VS (PSVS) cu 32,3%, dezvoltarea

rea căreia în condițiile de creștere a umplerii VS este, conform legii lui Frank-Starling, facilitată.

Merită atenție caracterul modificării indicilor +dP/dTmax și -dP/dTmax. Valoarea acestora, ca și în lotul martor, a crescut în vârful probei. Elevarea relativă a valorii +dP/dTmax în IME nu a deviat de la sporul martor, fapt ce a determinat menținerea unui recul în vârful probei analogic regimului fiziologic de perfuzie.

Majorarea indicelui -dP/dTmax a fost însă stabilită la cote considerabil mai reduse comparativ cu incrementul martor în raport cu nivelul bazal al parametrului: 6,2% vs 16,4%. În baza acestor aranjamente funcționale diferența indicelui între loturi a devenit cu 40,2% mai mare: 25,1% vs 17,9%.

Astfel, faza relaxării izovolumice a cordului se estimează importantă și în cadrul efortului hemodinamic reprodus prin creșterea presiunii de umplere a AS.

Or realizarea relației lungime-forță este în legătură coerentă cu calitatea relaxării izovolumice a cordului, iar indicele -dP/dTmax se anunță drept un predictor de estimare veritabilă a rezervelor funcționale amorțate în cadrul reglării cardiace heterometrice în evoluția post-infarct.

Modificarea indicilor Veragut și Sonnenblick în proba cu efort de volum nu a deviat semnificativ de

la raportul indicilor între loturi atestat în regimul fiziologic de perfuzie a cordului izolat. Deci nativitatea funcțională a adaptării cordului în efort cu volum are totuși la bază performanțele relaxării diastolice.

Calitatea reglării homeometrice a cordului a fost estimată prin creșterea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 110 cm col.H<sub>2</sub>O (Tab. 3).

Testul cu elevarea rezistenței periferice cu 37,5% a demonstrat o capacitate sever alterată a cordului izolat în IME privind limitarea declinului funcției de pompă, evidență dovedită prin creșterea reculului indicilor principali între loturi:

- Jetul aortic a scăzut cu 53,2% față de decrementul martor de 25,1%, fapt ce condus la instalarea unei discrepante de 56,5% comparativ cu reculul fiziologic de 30%.

- Debitul cardiac a scăzut cu 43,97% față de decrementul martor de 25,6%, fapt ce condus la instalarea unei discrepante de 46,5% comparativ cu reculul de 28,7% în regimul fiziologic de perfuzie.

Declinul funcției de pompă se datorează reducerii PSVS cu 38,1%, fapt ce s-a asociat cu micșorarea indicelui Opie cu 28,4%. Deprecierea valorii Veragut și Sonnenblick s-a menținut la cote similare regimului fiziologic de perfuzie a cordului izolat, fenomen determinat de FCC redusă.

Important de menționat, că reglarea homeometrică a cordului este dependentă atât de faza contracției izovolumice, cât și de relaxarea izovolumică a cordului. Drept argumentare este creșterea notabilă a reculului indicelui +dP/dTmax în IME comparativ cu lotul martor odată cu declinul funcției de pompă: de la 23,3% până la 31,3%, iar a indicelui -dP/dTmax de la 17,9% până la 28,8%.

Fazele de contracție și relaxare izovolumică a cordului sunt concludent influențate de factorii endocri și determină răspunsul inotrop (Tab.4).

Cel mai pronunțat efect inotrop pozitiv în ambele loturi s-a stabilit la acțiunea norepinefrinei. Valoarea PSVS în lotul martor a crescut cu 26,1% față de nivelul bazal (premedicație), iar în IME creșterea a fost mai redusă - 17,7%.

Cât privește efectul cronotrop, trebuie de menționat că rata creșterii FCC în IME nu diferă considerabil față de martor: 11,9 vs 10,2%.

Drept urmare, stimularea cordului izolat prin NE s-a impus în lotul cu IME prin creșterea DC, care a fost însă, practic, cu 1/3 mai mică comparativ cu lotul martor: 20,1% vs 30,1%. Astfel, în vârful stimulării cordului izolat cu NE valoarea PSVS, FCC și DC în lotul cu IME a devenit și mai diminuată față de indicii martor.

Acțiunea Ang II nu a evidențiat distincții suplimentare privind răspunsul cordului izolat martor și

IME comparativ cu modificarea PSVS, FCC și DC. Totuși, rata creșterii acestor indici în vârful acțiunii Ang II este mai mică comparativ cu acțiunea stimulatorie a NE.

Merită atenție acțiunea stimulatorie a ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru. În lotul cu IME oligopeptidul a indus efect inotrop negativ, fapt ce s-a manifestat prin micșorarea PSVS cu 4,1% contrar fenomenului din lotul martor, în care PSVS a elevat cu 17,7%, demonstrând astfel efect inotrop pozitiv caracteristic acțiunii ET-1. Deși FCC a avut în IME o tendință de creștere analogic lotului martor, debitul cardiac s-a redus cu 12,5%. În lotul martor efectul inotrop pozitiv s-a impus prin creșterea DC cu 16,8%. Drept urmare diferența valorii debitului cardiac între loturi a devenit în vârful stimulării cordului izolat cu ET-1 și mai mare cu 51,6% comparativ cu paternul bazal: 43,5% vs 28,7%.

Estimarea eficienței atenuării inflamației prin administrarea repetată a am-TNF- $\alpha$  în perioada post-infarkt a IME a vizat în primul rând reactivitatea cardiacă la efort hemodinamic, precum și răspunsul inotrop la acțiunea ET-1.

Efectul am-TNF- $\alpha$  asupra indicilor funcționali principali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență este prezentat în Tab.5.

Este remarcabilă, în contextul aprecierii eficienței am-TNF- $\alpha$  asupra evoluției IME, majorarea semnificativă a indicilor funcției pompă de bază, jetul aortic (JA) și debitul cardiac, în efortul cu volum minimal și maximal și cu rezistență (presiunea în estuarul aortei - 110 cm col.H<sub>2</sub>O). Astfel, cea mai concludentă creștere a acestor indici față de lotul IME s-a constatat în efortul cu rezistență: 47,5% și 72,6%, respectiv pentru DC și JA, deși rămân veritabil subiacent valorii martor. Ameliorarea funcției pompă a VS în efortul cu rezistență s-a asociat cu creșterea semnificativă a vitezei de relaxare și contracție izovolumică a cordului: cu 22,3% și, respectiv, 30,2%.

În efortul cu volum de umplere redus, care este o sarcină grea pentru un cord cu relaxarea diastolică compromisă, acțiunea am-TNF- $\alpha$  a determinat creșterea JA și DC cu 47,8% și, respectiv, 28,1%. Ameliorarea funcției pompă a avut la bază creșterea semnificativă a valorii -dP/dTmax cu 19,6%.

În efort cu volum maxim de umplere valoarea indicelui -dP/dTmax a crescut cu 17,7%, fapt ce s-a asociat cu ameliorarea relației lungime-forță, manifestată prin majorarea JA și DC cu 36,8% și, respectiv, 20,6%.

Acțiunea am-TNF- $\alpha$  a restabilit inotropismul miocardului la ET-1 (Tab.6).

Tabelul 4

## Răspunsul cordului izolat la acțiuni neuroendocrine

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni neuroendocrine		
			NE 10 <sup>-6</sup> M	Ang II 10 <sup>-6</sup> M	ET-1 10 <sup>-6</sup> M
PSVS, mm Hg	Martor	144,7±9,7	182,5±10,8 +26,1% vs inițial	173,8±10,6 +20,1% vs inițial	170,3±10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6±9,4	105,5±10,5* +10,4% vs inițial	102,3±10,4* +7% vs inițial	91,7±9,2* -4,1% vs inițial
FCC, l/min	Martor	286,3±13,2	315,4±15,4 +10,2% vs inițial	308,5±15,1 +7,8% vs inițial	297,1±15,1 +3,8% vs inițial
	IME	233,4±12,6	261,3±13,5* +11,9% vs inițial	254,2±13,2* +8,9% vs inițial	240,2±12,7* +2,9% vs inițial
DC, ml/min	Martor	38,2±3,4	49,7±4,1 +30,1% vs inițial	46,2±4,3 +20,9% vs inițial	44,6±4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8±2,6	34,6±3,1* +20,1% vs inițial	31,8±3,3* +10,4% vs inițial	25,2±2,7* -12,5% vs inițial

Legendă: ±% – devierile vs indicele inițial; \* – semnificativ vs martor (p<0,05).

Efectul principal care a fost decelat în cadrul stimulării cordului izolat cu ET-1 în lotul IME+am-TNF- $\alpha$  a fost dezvoltarea răspunsului inotrop pozitiv, contrar lotului cu IME și analogic lotului martor. Presiunea sistolică a VS a crescut în vârful stimulării cu 10,8%, fapt ce a condiționat majorarea debitului cardiac cu 11,1%. Astfel, diferența dintre PSVS și DC din lotul IME+am-TNF- $\alpha$  față de lotul IME a fost mai mare în cadrul stimulării cordului cu ET-1 comparativ cu nivelul bazal.

**Discuție.** Datele studiului nostru experimental completează apanajul fiziopatologic privind particularitățile reactivității funcționale de efort post-infarct a cordului, întrucât modelul de perfuzie a cordului izolat (după metoda Neely-Rovetto) utilizat în cercetare permite în exclusivitate reproducerea în mod dozat nativitatea efortului hemodinamic și a stimulării inotrope a miocardului. Totodată, în premieră sunt obținute evidențe asupra eficienței atenuării inflamației prin administrarea repetată în faza acută a infarctului a anticorpului monoclonal către TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) asupra capacității cordului de reglare hetero- și homeometrică, cât și a răspunsului inotrop a miocardului la acțiunea ET-1.

După 10 zile de la reproducere, IME excelează prin micșorarea semnificativă a indicilor principali ai funcției de pompă a VS deja în regim fiziologic de perfuzie a cordului izolat. Declinul debitului cardiac și al jetului aortic este datorat periclitării funcției lusitrope și contractile a miocardului, manifestată, în primul rând, prin deprecierea semnificativă a vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fazele ciclului cardiac oportune în realizarea mecanismului Starling și reglarea homeometrică a cordului, iar pe

de altă parte strâns dependente de bioenergia fosfată înmagazinată în moleculele de ATP [13, 14].

A. Alhalak et al. (2020) consideră în acest context că contracția izovolumică a cordului poate fi un predictor independent și premergător afectării funcției de pompă a ventriculului stâng privind afectarea reglării homeometrice a cordului și dezvoltarea insuficienței cardiace în populația generală [15].

În contiguitatea micșorării vitezei contracției izovolumice a cordului cu 23,3% este de menționat și reducerea cu 28,1% a valorii indicelui Veragut, care integrează în estimarea funcției contractile a cordului și sistola izotonică. Aceasta din urmă în condiții de efort cu volum este dependentă de relaxarea diastolică, care în IME este notabil perturbată, dată fiind elevarea cu 84,1% a presiunii telediastolice. Aceste deranjamente funcționale ale cordului izolat au devenit mai accentuate în efortul cu volum și rezistență.

Astfel, în condițiile de creștere a umplerii VS cu circa 2/3, reculul debitului cardiac și al jetului aortic a crescut în medie cu 36,5% și, respectiv, 10%. Suportul fiziopatologic al agravării disfuncției de pompă în efortul cu volum are la bază, potrivit datelor obținute, accentuarea incompetenței diastolei în detrimentul realizării mecanismului Starling, dată fiind micșorarea și mai evidentă față de martor a vitezei relaxării izovolumice a cordului (25,1% vs 17,9%), iar pe de altă parte practic dublarea incrementului relativ al PTDVS (159% vs 84,1%).

Afectarea post-infarct a relaxării diastolice este datorată primordial creșterii rigidității miocardului în zona lui necrotică implicată în procesul de cicatrizare, elementul principal al remodelării post-infarct a miocardului, iar repercusiunea cheie a disfuncției

Tabelul 5

## Valoarea indicilor funcionali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență

Indice	Lot	Efort		
		Volum minimal	Volum maximal	Rezistență
JA, ml/min	Martor	5,7±0,45	29,6±2,8	16,8±1,7
	IME	2,3±0,22	18,2±2,1	7,3±0,7
	IME+am-TNF- $\alpha$	3,4±0,27* p<0,05	24,9±2,5* p<0,05	12,6±1,2* p<0,05
DC, ml/min	Martor	16,2±1,4	52,6±4,3	29,4±3,1
	IME	9,6±0,85	35,4±2,9	15,8±1,6
	IME+am-TNF- $\alpha$	12,3±1,1* p<0,05	42,7±3,9* p<0,05	23,3±2,4* p<0,05
+dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	8206±172	8982±232	8242±227
	IME	6124±167	7026±215	5665±226
	IME+am-TNF- $\alpha$	6376±189*	7487±228*	7376±219* p<0,05
-dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	6387±163	7784±211	7196±219
	IME	4836±147	5834±176	5123±164
	IME+am-TNF- $\alpha$	5783±154* p<0,05	6866±172* p<0,05	6263±169* p<0,05

**Legendă:** \* semnificativ vs martor (p<0,05); p – semnificația vs indicele IME.

diastolice, solicitată în mod ultimativ în efortul cu volum, este relaxarea izovolumică a cordului. Sub acest aspect se poate aduce la apel entitatea acesteia drept un mecanism de periclitate a reglării heterometrice, cât și drept un predictor de prognoză a insuficienței cardiace post-infarct.

Remarcabil, dar chiar în absența unor modificări structurale notabile, dereglarea relaxării izovolumice se anunță a fi un mecanism important al dezvoltării insuficienței cardiace cu fracția de ejeție prezervată [16].

Adaptarea defectuoasă a cordului cu IME la efort cu rezistență s-a manifestat prin cel mai pronunțat declin al funcției de pompă a VS, dat fiind creșterea

reculului față de martor al DC de la 28,9% până la 46,3%, iar al JA de șă 30% până la 56,5%. La această noimă trebuie de menționat rolul patogenetic al contracției izovolumice a cordului, viteza maximă a căreia s-a redus și mai mult (cu 34,3%) comparativ cu indicele martor: 31,3% vs 23,3% (inerența perfuziei cordului în regim fiziologic). Drept urmare, valoarea indicelui Opie, indicele integral de estimare a contractilității miocardului, s-a redus semnificativ în testul de efort cu rezistență cu 28,4%, iar presiunea sistolică dezvoltată de VS s-a depreciat cu 38,1%.

Așadar, afectarea reglării homeometrice a cordului cu IME are la bază diminuarea rezervelor contractile ale miocardului, expresia principală fiind perpe-

Tabelul 6

## Efectul ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni ET-1 (10 <sup>-6</sup> M)
PSVS, mm Hg	Martor	144,7±9,7	170,3±10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6±9,4	91,7±9,2 -4,1% vs inițial
	IME + am-TNF- $\alpha$	119,4±10,3	132,3±10,4 +10,8% vs inițial p<0,05 vs IME
DC, ml/min	Martor	38,2±3,4	44,6±4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8±2,6	25,2±2,7 -12,5% vs inițial
	IME+am-TNF- $\alpha$	32,5±2,9	36,1±2,8 +11,1% vs inițial p<0,05 vs IME



tuarea declinului vitezei contracției izovolumice, faza ciclului cardiac în cadrul căreia se formează încărcătura energetică mecanică necesară unei sistole izotonice adecvate presiunii periferice. Una din cauzele plauzibile ale periclității post-infarct a contracției izovolumice ar fi asincronismul sistolei care trădează fenomenul de dischinezie iminent remodelării miocardului bazată pe sinteza țesutului conjunctiv, hipertrofiei neomogene a miocardului viabil, precum și prezenței miocardului siderat și hibernat.

A. Guaricci et al. (2018) coroborează ipoteza, potrivit căreia doar prezența miocardului siderat în impactul ischemic poate fi un factor cauzal de compromitere a contracției izovolumice a cordului și adaptării cordului la efort cu rezistență [17].

Deprecierea rezervei contractile a miocardului în contextul afectării contracției izovolumice în IME este un patern fiziopatologic al cordului, care se înscrie inteligibil în entitatea altui fenomen decelat în studiu: efectul inotrop negativ al cordului izolat la acțiunea ET-1. Spre deosebire de NE și Ang II, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin reducerea în vârful stimulării a PSVD cu 4,1%, când indicii martor a crescut cu 17,7% ca un răspuns iminent acțiunii inotrope relevante a oligopeptidului. Efectul inotrop negativ s-a asociat cu micșorarea debitului cardiac cu 12,5%, indicii martor, dimpotrivă, fiind în creștere cu 16,8%. Activarea neuroendocrină în cadrul stresului cu rezistență se impune prin eliberarea excesivă și sustenabilă a ET-1, fapt ce demarcă un mecanism patogenetic important al exacerării insuficienței cardiace post-infarct.

Atenuarea în faza acută a IME a inflamației prin administrarea repetată timp de 7 zile a am-TNF- $\alpha$  a condus la efecte benefice cert dovedite în plan funcțional.

Drept confirmare este de menționat creșterea semnificativă a debitului cardiac cu 36,8% în efort cu volum și cu 47,5% în efort cu rezistență.

Importantă în plan conceptual este creșterea semnificativă a vitezei relaxării diastolice cu 22,3% în efort cu volum, precum și a vitezei contracției izovolumice cu 30,2% în efort cu rezistență.

Astfel, atenuarea inflamației în faza acută a IME a ameliorat fazele cheie ale ciclului cardiac și, totodată, a confirmat valoarea patogenetică a relaxării și contracției izovolumice a cordului la conotația unui mecanism pivot de perturbare a reglării hetero- și homeometrice post-infarct a cordului.

Mai mult ca atât, acțiunea benefică a am-TNF- $\alpha$  s-a impus și prin redresarea răspunsului inotrop a cordului la stimulare cu ET-1, componentele de bază ale cărora au fost elevarea PSVS cu 10,8% și majorarea DC cu 11,1%.

Așadar, atenuarea inflamației în faza acută a infarctului miocardic facilitează restabilirea funcțională a cordului și în acest context pot fi desemnate următoarele revendicări ale terapiei anti-TNF- $\alpha$  țintite asupra remodelării post-infarct:

1. Micșorarea fenomenului de extindere și subțiere a zonei de necroză a miocardului.
2. Reducerea zonei miocardului siderat și hibernat.
3. Facilitarea hipertrofiei miocardului viabil și optimizarea procesului de sinteză a țesutului conjunctiv pe baza unui raport adecvat al colagenului de tip I/tip III.
4. Teșirea intensității stresului oxidativ și activității metaloproteinazelor matricei extracelulare.

S. Huang și N. Frangogiannis (2018) apreciază sub acest aspect și beneficul tratamentului antiinflamator în infarctul miocardic legat de micșorarea activității neuroendocrine și a expresiei moleculelor de adeziune intercelulară, micșorarea activității protrombotice, ameliorării funcției endoteliului coronarian și cardiac, precum și răspunsului coronarian mediat prin oxidul nitric și prostacilină [18].

Așadar, rezultatele studiului nostru fundamental alimentează alerta abordărilor clinice în vederea cercetării în continuare a formulelor terapeutice bazate pe tratamentul anticitokinic, aplicate la pacienți în faza acută a infarctului miocardic.

### Concluzii:

1. Reactivitatea post-infarct a cordului se impune prin perturbarea relaxării și contracției izovolumice a cordului care afectează reglarea hetero- și homeometrică în efort cu volum și rezistență și contribuie la apariția efectului inotrop negativ la stimulare cu ET-1.

2. Atenuarea inflamației în faza acută a IME prin administrarea am-TNF- $\alpha$  conduce la ameliorarea fazelor izovolumice ale ciclului cardiac, consecințele căreia au fost prezervarea declinului față martor a indicilor funcției de pompă, precum și dezvoltarea efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

### Bibliografie:

1. De la Hoz RA, Sweszkowcki SP, Cintora FM et al. *Neuroendocrine system regulatory systems: acute coronary syndrome and stress hyperglycemia*. European Cardiology Review, 2018; 13(1): 29–34.

2. Petersen CL, Nielsen JR, Petersen BL, Kjaer A. *Catecholaminergic activation in acute myocardial infarction: time course and relation to left ventricular performance*. Cardiology, 2003; 100: 23-28.

3. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GT

et al. *Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities*. PharmacolTher, 2018; 186: 73-87.

4. Granger CB, Kochar A. *Under standing and targeting inflammation in acute myocardial infarction. An elusive goal*. J Am CollCardiol, 2018; 72(2): 88-97.

DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.006

5. Puhl SL, Steffens S. *Neutrophils in Post-myocardial Infarction Inflammation: Damage vs. Resolution?* Front Cardiovasc Med, 2019; 6:25, doi: 10.3389/fcvm.2019.00025.

6. Иванов М.В., Попович М.М., Чебан Л.М., Попович И.М., Иванов В.М., Кобец В.А. *Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(5): 17-24.

7. Murray D. *Inhibition of Matrix Metalloproteinase Activity Prevents Increases in Myocardial Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* . J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(2): 245-250.

8. Prabhu SD. *Cytokine-Induced Modulation of Cardiac Function*. Circ Research, 2004; 95: 1140-1153.

9. Urschel K, Cicha I. *TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: from physiology to therapy*. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. 2015; 7: 9-25. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>.

10. Padfield GJ, Din JN, Koushiappi E et al. *Cardiovascular effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study*. BMJ Heart, 2013; 99(18), <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303648>.

11. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. *Cardiac*

*monocytes and macrophages after myocardial infarction*. Cardiovascular Research, 2020; 116(6): 1101-1112.

12. Duncan AE, Gao S, Sarhene M et al. *Macrophage Activities in Myocardial Infarction and Heart Failure*. Cardiology Research in Practice, 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/4375127>.

13. Bajraktari G. *The clinical volume of total izovolmic time*. Department of Public Health and Clinical Medicine Umea University, 2014; 79 p., ISBN 978-91-7601-086-0.

14. Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Sogaard P et al. *Prognostic value of cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013;6:457-65.

15. Alhalak AS, Mogelvang R, Schnohr P et al. *The cardiac izovolmic contraction's an independent predictor of incident heart failure in the general population*. Cardiology, 2020; 2020DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2020.03.046>.

16. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. *Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2020; 13(1, Part2), DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.

17. Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G et al. *Current interpretation of myocardial stunning*. Trends Cardiovasc Med, 2018; 28(4): 263-271.

18. Huang S, Frangogiannis NF. *Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges*. British Journal of Pharmacology, 2018; 175: 1377-1400.

## DETERMINANTELE GENETICE CA ȘI SOLUȚII PERSONALIZATE ÎN MANAGEMENTUL HTA

<sup>1</sup>Nadejda SAPOJNIC, <sup>1</sup>Alexandru CARAUS, <sup>1</sup>Vitalie MOSCALU,  
<sup>1</sup>Valeria DABIJA, <sup>2</sup>Mihaela CARAUS.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Chisinau, Moldova

<sup>2</sup>Spitalul de Recuperare cardiovasculara, Iasi, Romania

e-mail: [sapojnic\\_nadia@yahoo.com](mailto:sapojnic_nadia@yahoo.com)

### Rezumat

Hipertensiunea arterială (HT) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. În pofida eforturilor comune aplicate de comunitatea medicală globală, HT rămâne a fi rău controlată. Între 5-30% dintre pacienți cu HT în tratament nu vor atinge obiectivele în materie de valori-țintă a TA, condiție definită ca „rezistență la tratament” (HTRT). În dezvoltarea HTRT sunt incriminați un grup heterogen de factori de risc, iar factorii genetici și de mediu ar juca roluri echiimportante. Aprecierea determinantelor genetice individuale ar facilita realizarea unui „profil individual” al acestuia și ar face posibilă alegerea unei terapii individualizate și, deci, optime pentru fiecare bolnav. Această abordare individualizată deschide calea medicinei personalizate. În hipertensiologie, existența acestui profil genetic personalizat reprezintă o

veritabilă sursă de vulnerabilitate genetică individuală pentru fiecare bolnav și constituie în egală măsură un obstacol, dar și o țintă majoră pentru modelarea unor scheme farmacoterapice personalizate în scopul atingerii cât mai eficiente a valorilor țintă a TA

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune rezistentă, eritabilitate, determinante genetice

### **Summary. Use of genetic determinants to tailor personalizing medicine in essential hypertension**

Hypertension is an important global public health issue. Despite all the efforts applied by medical community worldwide, HT remains to be poor controlled. Prevalence studies of resistant hypertension (HTRT) reported prevalence rates range from 5–30% in patients with treated HT. A heterogeneous group of risk factors are incriminated to play the role in the development of resistance to treatment and genetic determinants could be of peculiar interests. The assessment of “individual genetic profile” would facilitate to tailor an individualized and, therefore, optimal therapy for each patient. This individualized approach opens the way for personalized medicine. In hypertensiology, the existence of this „individualized genetic profile” is a source of true vulnerability for patient but, also, a major target to reach for physician, in order to achieve the best BP control.

**Key-words:** hypertension, heritability, genetic determinant

### **Резюме. Использование генетических детерминант для персонализированного подхода при эссенциальной гипертензии**

Артериальная гипертензия (АГ) является важной социально-значимой проблемой современного общества. Несмотря на совместные усилия мирового медицинского сообщества, АГ остается плохо контролируемой. От 5 до 30% пациентов с АГ не достигают целевых показателей относительно уровней АД на лечении, состояние, определяемое как «резистентность к лечению, РАГ». В патогенезе РАГ инкриминируют роль разнородной группы факторов, в том числе и генетических. Определение индивидуальных генетических детерминант позволят создание индивидуального профиля пациента и селекцию индивидуализированной, и, следовательно, и оптимальную терапию для каждого пациента. Этот индивидуальный подход открывает путь для персонализированной медицины. В гипертензиологии существование этого персонализированного генетического профиля представляет собой истинный источник индивидуальной уязвимости для пациента, но также и главной целью для моделирования более персонализированных схем фармакотерапии для достижения наиболее эффективных целевых значений ТА.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, наследственность, генетические детерминанты

Hipertensiunea arterială (HTA) este unul din factorii majori de risc cardiovasculari și concomitent afecțiunea cardiovasculară cea mai frecventă, fiind întâlnită la circa 25% din populația adultă și la 60% din persoane cu vârsta de peste 60 ani [1]. Estimativ, către 2025 1,5 mlrd de oameni vor fi hipertensivi [2, 3, 4], astfel că afirmația HTA este „necontrolată și cucerește lumea” nu este o hiperbolizare. Conform datelor statistice furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (studiul STEPS), circa 40,4% din populația Republicii Moldova suferă de HTA [5, 6]. Relația dintre HTA și riscul cardiovascular a fost demonstrată în ultimii 50 de ani și s-a dovedit că este independentă de alți factori de risc cardiovasculari și continuă pentru toate formele de modificări: cardiace - hipertrofia ventriculară stângă (HVS), disfuncție diastolică (DD) și sistolică a miocardului VS; vasculare - accident vascular cerebral, boală coronariană aterosclerotică, boală vasculară periferică; renale – microalbuminurie, proteinurie, insuficiența renală [1]. HTA sporește riscul de dezvoltare a AVC de 4 ori, în special pentru infarct ischemic decât hemoragic (aproximativ 85% din AVC sunt de tip ischemic, iar 15% - tip hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene [7]), depășind riscul de dezvoltare a IMA (riscul CPI sporește de 2 ori) [8].

Pînă la 1/3 din pacienții hipertensivi, intrați în tratament în desfășurare, nu vor atinge obiectivele în materie de țintă de valori tensionale. Cauzele acestui „eșec farmacoterapic” ar fi numeroase, iar conform taxonomiei HTA aceasta situație este clasată ca „rezistență la tratament antihipertensiv”. Etiologia și determinantele rezistenței la tratament pot fi variate, de la „veritabile” la „pseudo-rezistență”. Hipertensiunea arterială este definită ca rezistentă (HTRT) la tratament atunci când, aplicând strategia terapeutică recomandată, nu se obține reducerea valorilor TAS și TAD de cabinet <140 mm Hg și/sau <90 mm Hg și, respectiv, controlul inadecvat al TA este demonstrat prin MATA sau MDTA la pacienții cu aderență la tratament confirmată [9]. Strategia terapeutică recomandată trebuie să includă măsuri adecvate ale stilului de viață și tratament la doze optime indicate sau cel mai bine tolerate de pacienți, din trei sau mai multe clase antihipertensive, care trebuie să includă un diuretic, tipic un IECA sau un BRA și un BCC [9, 10]. Hipertensiunea pseudo-rezistentă și cauzele secundare de hipertensiune trebuie să fi fost excluse. Studii privind prevalența hipertensiunii rezistente sunt limitate de variația definițiilor utilizate, dar sunt raportate prevalențe între 5-30% la pacienții cu hipertensiune în tratament. În urma aplicării unei definiții stricte și

excluzând cauzele de HTA pseudorezistentă, adevărata prevalență este cel mai probabil <10% în rândul pacienților în tratament. Pacienții cu hipertensiune rezistentă au un risc crescut de afectare de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH), boală cronică renală și evenimente cardiovasculare premature [9, 10].

Hipertensiunea arterială esențială constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol echiimportant. Agregarea familială înaltă a HTA documentează prezența unui component genetic important. Factorului ereditar i se atribuie 30% din excesul tensional, în timp ce influențelor de ambianță – celelalte 70% [11, 12, 13]. Un istoric familial pozitiv este o caracteristică frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi, cu o rată de transmitere estimată ce variază între 35 și 50% în majoritatea studiilor [9, 10, 12]. Mai multe studii recente au estimat că ponderea eredității (numită *heritabilitate*) în etiologia HTA este cuprinsă între 31 și 68% (14, 15), iar rudele de gradul I ale bolnavilor cu HTA au un risc de trei-patru ori mai mare de a dezvolta boala comparativ cu populația generală. Deci, HTA este o interacțiune maladaptivă între genomul uman și societatea modernă.

Fiind o afecțiune înalt heterogenă, mai multe studii de asociere la nivelul întregului genom și meta-analizele lor au identificat 120 de loci care sunt asociați cu reglarea TA, dar împreună aceștia explică doar 3,5% din trăsături. Determinantele principale ale TA se intersectează într-o rețea complexă, intricată, de căi fiziologice care asigură prin numeroase mecanisme homeostazia hemodinamica, iar perturbarea oricăreia din aceste căi fiziologice – produsă de factori de mediu și de factori genetici – va avea ca efect creșterea post-sarcinii [14]. Chiar dacă aceste mecanisme reglatoare au fost studiate extensiv în ultimele decenii, rolul tuturor pieselor din aceste interacțiuni complexe rămân a fi în zona gri. Cert este că aceste procese sunt reglate de un spectru larg de molecule codificate de un set de gene, a căror expresie este dirijată de mecanisme genetice sau epigenetice, fiecare dintre ele având un grad propriu și specific de exprimare la nivel de individ. Această „individualitate” eminentă esențială a unui mecanism fiziopatogenetic față de celelalte și condiționează cuantumul propriu de aport în ponderea interacțiunilor complexe, care determină HTA și rezistența acesteia la tratament. Linkajul dintre rezistență veritabilă la tratament și determinatele genetice ar prezenta o inerență logică, dedusă contextual din obiectivele moderne ale managementul pacientului de a individualiza strategiile de tratament, configurând opțiunile existente în dotarea comunității medicale pentru a mari eficiența farmacoterapiei

pentru fiecare individ. Aprecierea determinantelor genetice individuale și de grup ar facilita realizarea unui „profil individual” al acestuia și ar face posibilă alegerea unei terapii optime pentru un anumit bolnav cu stabilirea unui prognostic mai exact.

Factorii de risc incriminați în dezvoltarea rezistenței la tratament al HT (HTRT) includ vârsta avansată, afecțiunile renale cronice, obezitatea, diabetul zaharat și rasa afroamericană (rasa afroamericană este expusă unui risc dublu de afectare) (16). Totuși, contribuția lor în dezvoltarea HTRT s-a dovedit a fi doar parțială, sugerând prezența și a altor factori determinanți. Astfel, studiile recente au sugerat rolul componente genetice în HTRT. Studiul GenHAT / ALLHAT (the Genetics of Hypertension Associated Treatment Study) a evaluat asocierea a 78 gene polimorfe și HTRT, utilizând metode de regresie logistică. După stratificarea după vârstă și alți factori potențiali de confuzie, au fost nominalizate 2 variante alele ale genei AGT (rs699, rs5051) printre non-caucazieni. Astfel, a fost determinată o asociere pozitivă între Met alelele pentru rs699 și G alelele pentru rs5051 și HTRT : OR=1,27 (1,12–1,44), p=0,0001 și OR=1,26 (1,20–1,53), p <0,0001, [19]. De menționat lipsa asocierii acestui polimorfism genetic printre afroamericani.

HTRT reprezintă un fenotip complex și multifactorial care rezidă în efectul combinat al intersectării numeroaselor mecanisme fiziopatogenetice. Hiperaldosteronismul este recunoscut ca fiind cauza cea mai frecventă determinantă a rezistenței la tratament, constituind circa 20% din numărul total de cazuri de HTRT [16, 17]. Chiar și în absența hiperaldosteronismului primar, pacienții cu HTRT demonstrează activitate plasmatică excesivă a aldosteronului și un statut hipervolemie asociat. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) ar putea efectua linkajul mecanicistic dintre hiperaldosteronemie și hiperactivarea simpatică. Inflamația vasculară și disfuncția endotelială, consecințe directe ale activării simpatică excesive și hiperaldosteronemiei, ar putea fi implicate în dezvoltarea HTRT.

Ereditatea HTA esențiale a fost mulți ani un subiect de confruntare între două ipoteze (14):

- Platt (1947) a afirmat că HTA este o boală monogenică mendeliană, produsă de o singură mutație, observând o distribuție bimodală a TA;
- Pickering (1959) a demonstrat că TA are un caracter cantitativ, complex, cu o distribuție continuă (gaussiană) și cu determinism poligenic.

Studiul sindroamelor monogenice rare ce afectează TA a permis identificarea unor mutații cu efecte

majorare în mai mult de 20 de gene (7) ce produc modificări în:

- excreția renală de sodiu și/sau potasiu (de exemplu, sindroamele Bartter și Gitelman, sindromul Gordon sau sindromul Liddle)
- sinteza steroizilor/aldosteronului (de exemplu, deficiența în 17 $\alpha$ -hidroxilază sau hiperaldosteronismul familial)
- sistemul simpatic (de exemplu, paragangliomale).

Considerând factorii genetici și clinici în optimizarea tratamentului farmacoterapic, vom putea înregistra beneficii suplimentare, comparativ cu strategia mai veche „trial and error approach”. În pofida eforturilor comune de a puncta asupra determinantelor genetice ale HTRT, nici una din dovezile acumulate nu pot fi aplicate pe larg în activitatea clinică cotidiană, pe motivul absenței unor baze de date extensive, posibilității reproducerii datelor la nivel de populație, arhitectura genetică complexă dar și prezența multiplelor variante genetice. Realizarea cu succes a câtorva proiecte internaționale, (Human Genome Project, the International HapMap Project, the 1000 Genomes) va permite catalogarea variațiilor genetice umane, inclusiv vor stabili variantele genetice în HTRT și astfel vor furniza comunității medicale un vast spectru de informații, care vor stabili bazele genetice ale afecțiunii și manifestarea lor fenotipică. În plus, disponibilitatea unor platforme genetice avansate, la un cost mai accesibil, face posibilă utilizarea tehnicilor de scanare a genomului uman (în engleză „genome wide association studies” – GWAS) pentru elucidarea conexiunii dintre variabilitatea genetică și HTRT. Analiza GWAS (de ex-răspunsul predictibil la un tip de medicație) se bazează pe principiul identificării principalelor alele de susceptibilitate, comune pentru o anumită boală, și care pot fi întâlnite la toți bolnavii cu aceeași afecțiune, dar care nu vor fi detașate în grupul de control. În pofida unei fezabilități superioare în aplicarea analizei GWAS în domeniul farmacogenomicii HT și descoperirea unor noi loci determinate ale răspunsului tensional, aplicabilitatea lor în HTRT rămâne a fi însă una limitată, determinate de prezența unei game mari de medicamente disponibile. Una din soluții ar fi crearea unei cohorte de pacienți cu HTRT dar și cu HT bine controlată (non-HTRT), urmate de GWAS analiza, evaluând efectele variantelor genetice asupra HTRT independent de clasa de agenți farmacoterapici administrați.

În perioada 2008–2011, au fost realizate, pe populații largi și cu origini etnice diferite, șapte studii GWAS care au scanat întregul pentru TA și/sau HTA (14, 18). Au fost identificate 41 de variante structurale ce interesează un singur nucleotid („single nucleotide polymorphism” – SNP), asociate semnificativ cu TA

și/sau HTA. În regiunile cromozomiale/locii definite prin aceste „semnale”, identificarea unor gene cauzale s-a dovedit a fi dificilă; numai câteva gene (NPPA, NOS3, UMOD) sunt asociate clar cu un anumit SNP, situat în secvența unei gene; majoritatea SNPs se află în regiuni bogate în gene și atunci s-a luat în calcul „gena cea mai apropiată”; alteleori, SNPs pot implica „secvențe reglatoare” (situsuri de fixare a unor factori de transcripție sau molecule de microARN) pentru gene de risc care se află mai la distanță și care urmează a fi identificate.

Analiza locilor identificați prin GWAS pentru TA și/sau HTA relevă câteva elemente surprinzătoare (1, 7, 14):

- numai două dintre genele asociate cu HTA multifactorială sunt implicate și în sindroamele monogenice cu modificări ale TA: CYP17A1 în deficiența de 17 $\alpha$ -hidroxilază și NOS3 în HTA indusă de sarcină;
- majoritatea locilor nu au conexiuni evidente cu căi patogenice cunoscute de a fi implicate în HTA; excepție fac: gena CYP17A1 – ce participă la sinteza steroizilor, inclusiv a aldosteronului; genele NPPA, NPPB și NRP3 (pentru peptidele natriuretice și receptorul lor) sau gena AGT, pentru angiotensinogen – implicate în echilibrul electrolitic renal; gena EDN3 ce codifică o endotelină – care are funcții vasculare. Restul locilor asociați cu HTA participă la alte căi patogenice, fie necunoscute, fie nou identificate;
- unii loci asociați cu TA și/sau HTA sunt înlănțuiți puternic și cu alte boli comune, de exemplu, boala cronică renală, boala coronariană, anevrismele intracraniene, schizofrenia ș.a., fapt ce impune cu necesitate efectuarea unor studii funcționale pentru a stabili rolul genelor asociate; una din explicațiile posibile ar fi implicarea lor în relee patogenice comune unor boli diferite.

În ciuda complexității bolii și dificultăților tehnice, în perioada „pregenomică” au fost identificate câteva variante genetice ce conferă susceptibilitate la HTA (14, 16, 17), în special ale genelor ce codifică diferite componente ale sistemului renină-angiotensină, canale ionice sau enzime ce participă la sinteza aldosteronului:

- gena ADD1 (a-aducină, senzor al modificărilor presiunii hidrostatice, situată pe cromozomul 4p16)
- gena AGT pentru angiotensinogen, situată pe cromozomul 1q42-q43
- gena REN pentru renină, situată pe cromozomul 1q32

- gena ACE pentru enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17q23
- gena AT1R pentru receptorul angiotensinei, situată pe cromozomul 3q21
- gena GJA5 pentru conexina 40, din structurile joncționale ale celulelor endoteliale din arteriola eferentă și aparatul juxtaglomerular
- gena SCNN1B pentru subunitatea b a canalului de sodiu non-voltaj dependent tip 1, situată pe cromozomul 16p13-p12
- gena CYP11B2 pentru aldosteron-sintetază, situată pe cromozomul 8q21.

### Determinantele genetice în echilibrul hidrosalin.

#### Canalele epiteliale de sodiu

• R563Q SNP, rs80311498 sunt două variante genetice ale canalelor epiteliale de sodiu (ENAC), cu pondere prioritară printre afro-americi și se asociază cu formele de HT tip hiporenină. Aceasta formă de HT a fost „sensibilă” la administrarea de amilorid [19, 20]. Astfel, un studiu efectuat asupra a 22 pacienți, purtători de gene alele R563Q, a demonstrat reducerea TA în mediu cu 36/17 mmHg de la valoarea medie inițială de 172/99 mmHg ( $p < 0,001$ ) [20, 21]. Acest studiu exemplifică elocvent argumentarea selecției unui agent farmacoterapic specific anumitui tip de HTRT în baza genotipul pacientului.

#### Aldosterone Synthase (Cytochrome P45011B2, CYP11B2)

• Aldosterone synthase (Cytochrome P45011B2, CYP11B2) joacă un rol crucial în biosinteza aldosteronului și inducerea HTRT. Un studiu care a inclus 62 pacienți cu HTRT, a notat asocierea polimorfismului genei CYP11B2 (variante TT) cu niveluri sporite de aldosteron plasmatic, comparativ cu purtătorii de genă sălbatică (wilde-type C allele). Pacienții purtători de TT genotip, tratați cu antagoniștii receptorilor de aldosteron (MRA), au demonstrat o creștere semnificativă a activității aldosteronului seric, comparativ cu cei care manifestau genotipurile CT sau CC. Autorii studiului au concluzionat că pacienții cu fenotip TT homozigoți ar fi mai susceptibili pentru fenomenul de hiperaldosteronemie, care e caracterizat prin majorarea activității plasmatice a aldosteronului după expunerea pacientului la MRA [22]. Aceste date ar sugera că tratamentul cu MRA ar fi de evitat la hipertensivii homozigoți purtători de varianta (TT) a CYP11B2.

#### • Cytochrome P450, Familia 4, Subfamilia A, Polypeptide 11, CYP4A11

Enzima *CYP4A11* convertește acidul arachidonic la 20-hydroxyecosatetraenoic acid (20-HETE), care este cunoscut factor de inducere a natriurezei prin inhibiția ENAC. Variațiile genetice care diminuează

expresia *CYP4A11* pot promova HTRT hipervolemică, determinate de retenția de apă și sodiu rezultată din activarea ENAC. Laffer et al. au venit cu intenția de a evalua efectele variantei genetice a *CYP4A11*, rs3890011, ca răspuns la medicația cu amilorid și spironolactonă [23]. În studiu au fost înrolați 83 pacienți, descendenți afroamericani. Criteriu de excludere a fost creșterea activității plasmatice a reninei  $> 2$  ng/mL/h. Pacienții purtători de variantă homozigotă (CC) pentru rs3890011 nu au atins ținta de TA sub tratament cu spironolactone ( $+6,8 \pm 7,9 / +4,8 \pm 8,6$  mmHg), în timp ce tratamentul cu amilorid a determinat reducerea TA ( $-6,3 \pm 7,3 / -3,2 \pm 4$  mmHg,  $p < 0,01 / < 0,05$ ). Pacienții cu GG și GC genotipuri au avut un răspuns similar la tratament cu spironolactone și amilorid ( $-9,8 \pm 9,4 / -6,3 \pm 6,5$ ,  $-10,6 \pm 8,2 / -5,9 \pm 6,4$ , respectiv,  $p = 0,41 / 0,43$ ). Aceste rezultate sugerează că pacienții homozigoți pentru această genă vor demonstra activitate sporită a ENAC și, deci, vor fi reponsivi la amilorid, dar nu și la spironolactone.

#### Variabilitatea răspunsului la restricția salină și tratament diuretic determinată de profilul genetic.

Unul din mecanismele determinante ale rezistenței la farmacoterapie în HTRT, este suprasolicitarea prin volum, iar tratamentul diuretic este considerat a fi un element esențial în managementul pacientului rezistent la tratament. Ingestia sporită de sare este un factor important de contribuție în apariția rezistenței la tratament, iar restricția alimentară de sare până la 1,1 g/zi a condiționat reducerea valorilor de TA medie/24h cu 23/9 mmHg [21]. Diferențele în răspunsul la restricția salină și tratament diuretic au condiționat supoziția unei variabilități genetice în expresia mecanismelor reglatoare a echilibrului hidro-salin, inclusiv reabsorbția renală de Natriu.

#### • $\alpha$ -Adducin

$\alpha$ -Adducin este o structură proteică, parte integrală a citoscheletului celular cu implicații directe în mecanismele de reglare a reabsorbției sodiului la nivelul tubului contort distal al glomerulului renal. Gena codificatoare a aducinelor, ADD1, este situată pe cromozomul 4p16. O variantă non-sinonimă SNP (Gly460Trp) în ADD1 determină creșterea activității  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase și astfel, mărește reabsorbția de sodiu. Purtații acestei variante genetice asociază mai frecvent HT hiperosmolară și manifestă o reducere mai exprimată a TA sub tratament cu hidrocilorotiazidă ( $-15$  mmHg) administrat timp de 2 luni, comparativ cu purtații variantei sălbatice ai ADD1 ( $-7.4$  mmHg,  $P = 0.001$ ) [21].

#### • Guanine Nucleotide-Binding Protein $\beta$ -Polypeptide 3 (GNB3)

Prin similitudine cu ADD1, genei GNB3 i-a

fost incriminată culpabilitatea în dezvoltarea HT sodiu-sensibilă și răspunsului pozitiv la tratament cu diuretice tiazidice. Prezența alelei C825T a fost asociată cu niveluri mai reduse de renină plasmatică și prerenină, un raport aldosteron/renină mai înalt și TAD mai elevată [21].

- **Neural Precursor Cell Expressed Developmentally Down-Regulated 4-Like (NEDD4L)**

Genă *NEDD4L* codifică ubiquitin ligaza cu rol de inhibiție ENAC, cauzând reabsorbție excesivă de sodiu [21, 24]. Polimorfismul pentru gena rs4149601 G>A determină răspuns diferit la tratament cu diltiazem. Astfel, în studiul NORDIL (The NORDIC Diltiazem study), purtătorii de gena alelă G au fost „mai” responderi la tratament cu diuretice tiazide și beta – blocante comparativ cu medicația cu diltiazem.

### Gene implicate în reglementarea funcției endoteliale.

Rolul inflamației vasculare și disfuncției endoteliale în dezvoltarea HTRT au catalizat derularea numeroaselor cercetări asupra polimorfismului genetic, implicat în mecanismele reglării ale TA. Oxidul nitric (NO) a servit ca obiectiv major pentru cercetările în genomica hipertensiologiei, datorită rolului pe care îl deține în homeostazia hemodinamică. NO mediază vasodilatația prin intermediul factorului de relaxare endotelială derivate de endoteliu (EDRF), iar depleția de NO are implicări în patogeneza HT. NO este sintetizat prin intermediul NO syntazei (NOS), care deține 3 isoforme: NOS neuronală (nNOS), NOS inductibilă (iNOS) și NOS endotelială (eNOS). Activarea iNOS determină interacționarea NO generat prin această cale cu radicalii superoxizi, cu formarea peoxinitriților, cu rol major în disfuncția endotelială și inflamația vasculară. NO exercită efectele sale vasodilatatoare prin stimularea guanil ciclazei, care convertește GTP la cGMP, determinând relaxarea celulei musculare netede și vasodilatație. cGMP este clivat de către o enzimă specifică, fosfodiesteraza type-5 (PDE5), care poate fi inhibată de către inhibitorii de PDE5, condiționând acumularea cGMP și relaxare celulei musculare netede. Polimorfismul genei codificatoare de eNOS afectează sinteza de NO și disponibilitatea acestuia. Administrarea PDE5 inhibitorilor determină un efect variabil în funcție de subiect, iar aceste diferențe ar putea fi explicate prin polimorfismul genei codificatoare pentru eNOS. Studiile efectuate au vizat expresia de eNOS și sensibilitatea acesteia la administrarea PDE5 inhibitori, iar diferențele în răspuns permit cuantificarea aportului diverselor aloforme în vasodilatație. Polimorfismul pentru gena T786C este asociat cu o rată de transcripție mai redusă și, respectiv, cu o concentrație mai redusă de NO.

### Concluzie

Descoperirea multitudinii de variații structurale ale genomului uman și care determină individualitatea genetică a fiecărei persoane, a condiționat posibilitatea de a adapta și optimiza terapia la profilul genetic al pacientului, ajustând-o la necesitățile sale. Corelarea unor variante structurale specifice ale genomului uman cu eficiența unor intervenții terapeutice deschide calea medicinei personalizate. Medicația personalizată poate fi definită prin sintagma „medicamentul potrivit pentru pacientul potrivit, la momentul optim și în doza adecvată”. În hipertensiologie, existența acestui profil genetic personalizat reprezintă o veritabilă sursă de vulnerabilitate genetică individuală pentru fiecare bolnav și constituie în egală măsură un obstacol, dar și o țintă majoră pentru modelarea unor scheme farmacoterapice mai personalizate în scopul atingerii cât mai eficiente a valorilor țintă a TA. Farmacogenetica focusează asupra studierii variantelor genetice care ar sta la baza variabilității răspunsului la tratament, cu stabilirea obiectivului de a personaliza tratamentul farmacologic în funcție de individualitatea fiecărui pacient. Cercetările de farmacogenomică efectuate până în prezent sunt promițătoare, justificând un optimism temperat în realizarea terapiei personalizate.

### Bibliografie:

1. Kumar J. Epidemiology of hypertension. In: Clinical Queries: Nephrology, 2013, vol. 2, nr. 2, p. 56–61.
2. Bromfield S., Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. In: Curr Hypertens Rep, 2013, vol.15, nr.3, p. 134–136.
3. Hedner T., Kjeldsen S., Narkiewicz K. State of global health - hypertension burden and control. In: Blood Press, 2012, vol. 21, supl 1, p.1-2.
4. Zanchetti A. Predictive, mechanistic, and therapeutic studies on hypertension and cardiovascular morbidity and mortality. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1549-1550.
5. Popovici M. ș.a. Prevalența HTA și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a R.M. În: Curierul Medical, 2005, vol. 4, p. 5-10.
6. World Health Organization – *Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profile, Republic of Moldova, 2014*; [http://www.who.int/nmh/countries/mda\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf) (vizitat 15.07.2015).
7. Novo S., Lunette M., Evola S. Role of ARBS in the blood hypertension therapy and prevention of cardiovascular events. În: Curr Drug Targets, 2009, vol.10, nr. 1, p. 20-25.
8. Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics -2012 update: a report from the American Heart Association. In: Circulation, 2012, vol.125, nr.1, p.200-220.
9. Ghidul ESC/ESH 2018 pentru managementul hi-

pertensiunii arteriale. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Hipertensiune (ESH). *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 28, No. 4, 2018.

10. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

11. Dahlberg J., Melander O. Genetic variation in NEDD4L, salt sensitivity, and hypertension: human NEDD4L rs4149601 G allele generates evolutionary new isoform I with C2 domain. In: *J Hypertens*, 2014, vol.32, p.1905-1906.

12. Sapojnic N. “Efectele antihipertensive și cardioprotectoare ale eprosartanului și ramiprilului”; 2016. C.Z.U:615.224+616.12-008.331.1.

13. Taal H. Et al. Genome-wide profiling of blood pressure in adults and children. In: *Hypertension*, 2012, vol. 59, p.241-248.

14. Covic M. Genomica hipertensiunii arteriale – o nouă cale pentru descifrarea patogeniei moleculare a bolii. *Viața Medicală*, 2012, nr. 24.

15. Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak AF. Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet*. 2012 Aug;28(8):397-408

16. Amy I. Lynch et al. Genetic and Adverse Health Outcome Associations with Treatment Resistant Hypertension in GenHAT. *Clinical Study | Open Access*.

Volume 2013 | Article ID 578578 | 10 pages | <https://doi.org/10.1155/2013/578578>

17. Covic M. Genomica bolilor comune ale adultului – o nouă cale pentru optimizarea prevenției și tratamentului lor. *Viața Medicală*, 2012, nr. 24

18. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1402-9.

19. Jones ESW, Owen EP, Rayner BL. The association of the R563Q genotype of the ENaC with phenotypic variation in Southern Africa. *Am J Hypertens*. 2012; 25(12):1286–91. [PubMed: 22895453].

20. Nihal El Roubi, Rhonda M. Cooper-DeHoff. Genetics of Resistant Hypertension: a Novel Pharmacogenomics Phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2015 September; 17(9): 583. doi:10.1007/s11906-015-0583-8.

21. Ubaid-Girioli S, de Souza LA, Yugar-Toledo JC, Cláudio Martins L, Ferreira-Melo S, Rizzi Coelho O, et al. Aldosterone excess or escape: treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009;11(5):245–52.

22. Laffer CL, Elijevich F, Eckert GJ, Tu W, Pratt JH, Brown NJ. Genetic variation in CYP4A11 and blood pressure response to mineralocorticoid receptor antagonism or ENaC inhibition: an exploratory pilot study in African Americans. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):475–80. A recent research evaluating the effect of variants in CYP4A11 on the effectiveness of spironolactone and amiloride.

23. Dahlberg J, Nilsson LO, von Wöhrn F, Melander O. Polymorphism in NEDD4L is associated with increased salt sensitivity, reduced levels of P-renin and increased levels of Nt-proANP. *PLoS One*. 2007;2(5):e432.

## INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJECTIE PRESERVATĂ: ASPECTE NOI IN EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE ȘI TRATAMENT

**Liuba POPESCU**, cerc. coordonator, conf. cercetător,  
**Alexandru CARAUS**, dr. hab. st. med., profesor cercetător,  
**Diana SASU**, dr. st. med.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [liubapopes2@yahoo.com](mailto:liubapopes2@yahoo.com)

### Rezumat

Circa 50% din pacienții cu semne și simptome de insuficiență cardiacă cronică au funcție sistolică normală sau aproape normală. Sunt cunoscute riscurile sporite de evenimente cardiovasculare și mortalitate crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracția de ejeție preservată. Interesul sporit pentru insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată a condus la o explozie de cercetări clinice și inițierea mai multor trialuri în ultimii 20 de ani. În acest articol au fost elucidate date epidemiologice, fiziopatologice, trialuri existente și studii clinice de perspectivă.

**Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă, disfuncție diastolică, hipertensiune arterială.

**Summary: Heart failure with preserved ejection fraction: new epidemiologic, pathophysiology and treatment aspects.**

Approximately half of the patients with signs and symptoms of heart failure have a normal or near normal left ven-



tricular ejection fraction. Recognized, heightened risks for heart failure specific major adverse events occur across the broad range of ejection fraction, including normal. The recognition of the magnitude of the problem of heart failure with preserved ejection fraction in the past 20 years has spurred an explosion of clinical investigation and growing intensity of informative outcome trials. This article addresses the historic development of this component of the heart failure syndrome, including the epidemiology, , and existing and planned therapeutic studies.

**Key-words:** heart failure, diastolic dysfunction, hypertension.

**Резюме: Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса: новые эпидемиологические, патофизиологические данные, завершённые и перспективные исследования**

Около 50% пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохранную фракцию выброса. Хорошо известны риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. За последние 20 лет возрос интерес к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, что привело к огромному количеству клинических исследований. В данной статье представлены эпидемиологические, патофизиологические данные, уже завершённые и перспективные исследования посвященные этому вопросу.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия.

## 1. Date epidemiologice:

### 1.1. Prevalența, incidența, pronosticul insuficienței cardiace.

Este cunoscut că insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată (ICFEP) continuă să rămână una din problemele importante de sănătate publică, cu o calitate a vieții redusă, o morbiditate și mortalitate ridicate, în pofida unei conduite moderne [1].

Insuficiența cardiacă afectează 900000 indivizi în Regatul Unit [2]. În ultimele decade s-a observat alături de o mortalitate mare, o creștere a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă [3]. Incidența insuficienței cardiace crește odată cu vârsta, astfel, 10% din pacienți cu vârsta peste 65 de ani au IC, 80% din pacienți internați cu IC sunt cu vârsta >65 de ani (*Figura 1*) și contribuie la 1 din 9 decese [4]. Pacienții cu diagnosticul de IC stabilit au calitatea și durata vieții reduse (supraviețuirea la 5 ani este de 50%).

Studiile populaționale și registrele la nivel mondial au estimat incidența insuficienței cardiace cu fracția de ejeție preservată (ICFEP) ca fiind de 30-

75%. Această variație largă este în funcție de modul de definire a ICFEP. Mai multe studii care au inclus pacienți cu IC, așa ca Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [5], Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in hospitalized patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) [6], EuroHeart Failure Survey II (EHFS-II) [7] au estimat o incidența a pacienților internați pentru insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată de 34-55%. Un studiu recent, din Regatul Unit, a relatat ca aproximativ 20% din pacienți spitalizați sunt cei cu ICFEP  $\geq 50\%$  [8]. Pana la momentul actual, numeroase studii au prezentat rezultatele pacienților cu ICFEP versus ICFER, care au fost controversate. Astfel, studiul din SUA, de mare amploare efectuat în Olmsted County, a raportat ca 47% din pacienți internați pentru IC sunt cei cu ICFEP. Rata pacienților cu ICFEP a crescut în intervalul de timp 1988-2001 și supraviețuirea este puțin mai buna la pacienții cu ICFEP versus ICFER (raport ajustat 0,96,  $P = .01$ ) [9]. În acest studiu, rata de supraviețuire la pacien-

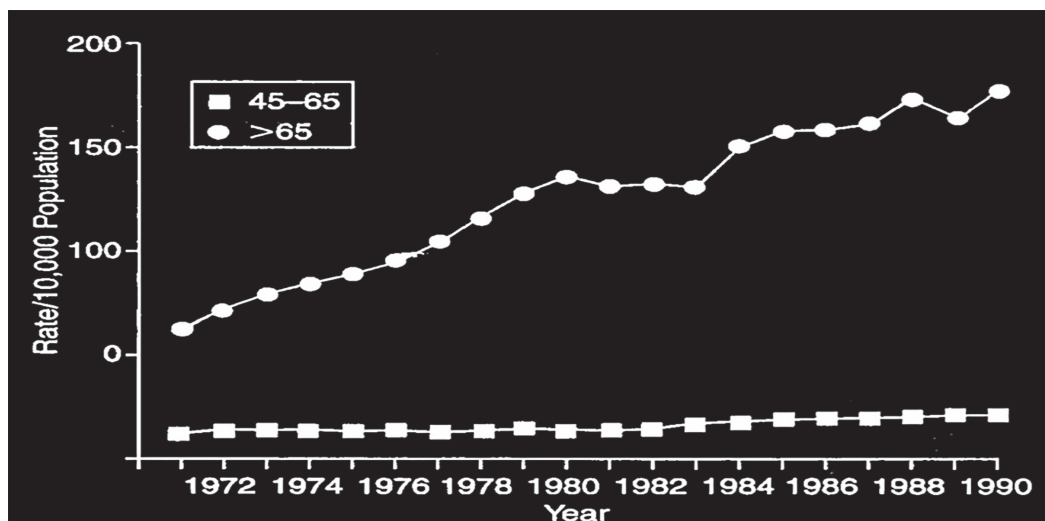


Figura 1.

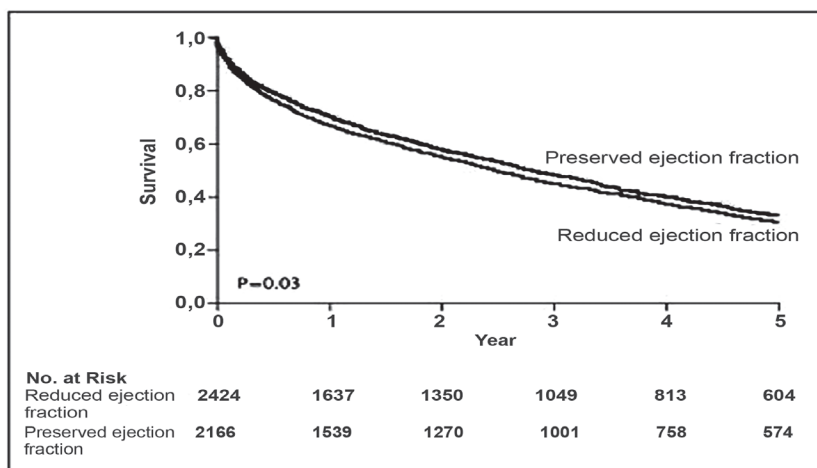


Figura 3. Curbele Kaplan-Meier – supraviețuirea pacienților cu ICFEP versus ICFER

ții cu ICFER s-a ameliorat, în schimb la pacienții cu ICFEP nu s-a modificat. Rata mortalității în ICFEP fiind similară cu mortalitatea pacienților în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă (ICFER) (Figura 3). Curbele Kaplan-Meier, din alte 2 studii recente, largi au comparat supraviețuirea pacienților cu ICFEP versus ICFER.

Supraviețuirea a fost mai mare la pacienții cu ICFER versus cei cu ICFEP [9]. Insuficiența cardiacă diastolică simptomatică, odată instalată, are o mortalitate de 50% la 5 ani [10].

Printre pacienții internați pentru IC, studiu realizat în Ontario Canada, în perioada anilor 1999-2001, 31% din pacienți au fost cei cu ICFEP și la acești pacienți mortalitatea și reinternările au fost similare celor cu ICFER [11].

Prevalența ICFEP crește în funcție de vârstă [12]. Prevalența insuficienței cardiace diastolice a fost estimată la pacienți cu IC cu o rată de 15, 33 și 50% în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani, respectiv [12].

ICFEP este mai frecventă la vârstnici, femei, cu multiple comorbidități. Printre comorbiditățile mai frecvente sunt: hipertensiunea arterială (HTA) cu hipertrofie de ventricul stâng (60-80%), cardiopatie ischemică (CPI) (35-70%), fibrilația atrială (15-65%), diabetul zaharat (20-45%), obezitatea cu sindrom metabolic (32-46%) și boala pulmonară obstructivă (24-30%).

Concomitent, la femei, odată cu vârsta, rigiditatea arterială sistemică și cea ventriculară este mult mai mult exprimată comparativ cu bărbați, aceste modificări conduc la o remodelare concentrică de ventricul stâng și dezvoltarea ICFEP. (Figura 2) [13].

## 1.2. Predictorii independenți ai mortalității la pacienții cu IC diastolică.

Conform rezultatelor din diverse studii, include: vârsta avansată, genul masculin, clasa funcțională NYHA de IC, FE redusă, afectare coronariană, boala

vaselor periferice, diabetul zaharat, afectarea funcției renale, anemie, gradul disfuncției diastolice, apreciat la examenul Doppler ecocardiografic [14, 15].

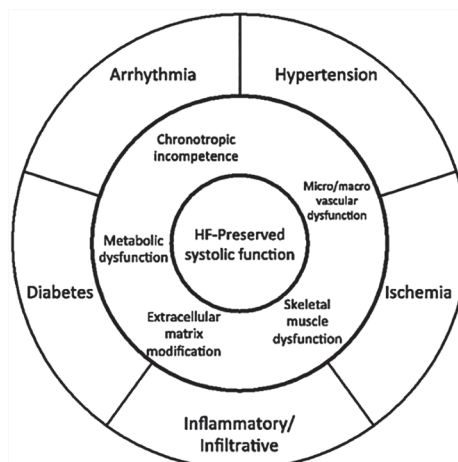


Figura 2. Cauze majore și mecanisme fiziopatologice a insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată

Mortalitatea anuală la pacienții cu ICFEP constituie 8% pe an și crește cu 10-12% pe an printre pacienții cu vârsta peste 70 de ani [16]. Pronosticul pacienților după prima spitalizare pentru ICFEP este nefavorabil cu o mortalitate anuală de 25% [17]. 30% din pacienți cu ICFEP decedază de cauze non-cardiace comparativ cu 17% din pacienți decedați cu ICFER [18].

**Cauzele de deces** au fost evaluate la pacienții simptomatici cu IC diastolică (CF NYHA II-IV, FE≥45%), înrolați în trialul I-Preserve [19]. Mortalitatea anuală a constituit 5%. 60% din decese de maladii cardiovasculare (26% moartea subită, 14% IC, 5% infarctul miocardic și 9% accidentul vascular cerebral), 30% decese de maladii non-cardiovasculare (inclusiv cancerul și infecția/sepsis) și 10% - din cauze neelucidate. Medicația cu Irbesartan n-a influențat rata de deces sau repartiția modului de deces.

### 1.3. Pronosticul insuficienței cardiace diastolice în funcție de paternul de umplere ventricular.

Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice pune în evidență informații pronostice importante la o varietate largă de pacienți. Paternul normal de umplere presupune un pronostic favorabil la subiecții investigați. În sens opus, paternele anormale de umplere cresc progresiv riscul de mortalitate. Stadiile disfuncției diastolice sunt în corelație cu alterarea toleranței la efort fizic, în lipsa ischemiei miocardului [18]. La pacienții cu insuficiență cardiacă, stadiul disfuncției diastolice, este un factor predictiv puternic al mortalității comparativ cu fracția de ejeție [19].

Reducerea timpului de decelerație precoce, indică creșterea rigidității ventriculului stâng. Paternul de umplere tip restrictiv, denotă un pronostic prost la pacienții cu infarct miocardic, cardiomiopatie dilatativă sau cardiomiopatie restrictivă [20]. Pseudonormalizarea paternului și afectarea restrictivă, crește de 4 ori riscul de deces la pacienții cu IC și boala coronariană [21]. Similar, creșterea raportului dintre fluxul mitral precoce și viteza anulară precoce indică un pronostic nefavorabil la mulți pacienți [20]. Recent, Mogelvang și colab. au raportat că viteza anulară diastolică precoce prezice mortalitatea la populația generală, majoritatea fiind fără semne de disfuncție sistolică și diastolică la examenul ecocardiografic convențional [22].

Halley și colab. au publicat recent scara de risc a pacienților cu diverse grade de disfuncție diastolică fiind estimată mortalitatea generală de 16% în perioada de supraveghere de 6,2 ani și creșterea în funcție de gradul disfuncției diastolice: 7% la pacienții cu funcție diastolică normală, 21, 24 și 39% - cu disfuncție diastolică ușoară, moderată și severă, respectiv [23]. Mortalitatea ICD estimată la 5 ani, în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani a fost de 15, 33 și 50%, respectiv și morbiditatea – readmiteri în staționar timp de un an a fost de 25, 50 și 50%, respectiv [23].

### 1.4. Mecanisme fiziopatologice în ICFEP

Disfuncția diastolică la indivizii cu ICFEP se manifestă prin rigiditate diastolică crescută de ventricul stâng (VS), aceasta afectează relaxarea ventriculului stâng și crește presiunile de umplere diastolică a VS [24]. La momentul actual, au fost lansate diverse ipoteze, mecanisme fiziopatologice, ce pot contribui la dezvoltarea disfuncției diastolice de VS la pacienții cu ICFEP. Aceste mecanisme curențe sunt: (1) hipofosforilarea tetinei din cardiomiocite; (2) inflamația celulelor endoteliale vasculare și disfuncția lor; (3) homeostazia de calciu anormală; (4) formare sporită de matrice ventriculară; și (5) obezitatea.

## 2. Diagnosticul în insuficiența cardiacă cu funcția sistolică preservată

### Diagnosticul de ICFEP cere să fie satisfăcute trei condiții:

1. Prezența semnelor și/sau simptomelor de IC cronică;
2. Prezența unei funcții sistolice VS normale sau doar ușor alterată ( $FEVS \geq 45-50\%$ );
3. Dovada disfuncției diastolice (relaxare VS anormală sau rigiditate diastolică) [23].

#### În algoritmul de diagnostic al ICFEP:

- $FE \geq 45-50\%$ ,
- $VTDVS < 97ml/m^2$

Complementar, se vor lua în considerație nivelul peptidelor natriuretice și raportul Doppler E/E':

- $NT-proBNP > 300 pg/ml$ ,
- $BNP > 100 pg/ml$ ,
- $E/E' > 15$  [25].

Raportul vitezilor precoce și tardive - E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) este în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [25].

Creșterea morbidității și a mortalității prin boli cardiovasculare impune aplicarea unor metode simple de diagnostic și de stratificare a riscului bolnavului cardiac. În algoritmul de diagnostic, peptidele natriuretice și raportul Doppler E/E' sunt parametri importanți în evaluarea prezenței disfuncției diastolice și în evaluarea presiunilor de umplere în ICFEP.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea curentă a peptidelor natriuretice și troponinelor în diagnosticul și pronosticul IC și pentru diferențierea prin dozarea BNP a dispneei acute de origine pulmonară: sensibilitate 96% și specificitate 96% pentru IC [25]. La momentul actual, recomandările au fost completate de American College of Cardiology Foundation/American Heart Association în ghidul din anul 2017 cu următorii indicatori: supresia factorului tumoral 2 - markerul inflamației sistemice, galectinei 3 - markerul fibrozei cardiace, fiind recomandate pentru stratificarea riscului adițional și prognosticului pacientului [26].

### 2.1. Examenul ecocardiografic Doppler în diagnosticul disfuncției diastolice.

Evaluarea funcției diastolice se efectuează prin coroborarea parametrilor fluxului diastolic mitral, a fluxului venos pulmonar, a vitezelor miocardice la nivelul inelului mitral prin tehnica Doppler tisular și prin evaluarea vitezei de propagare a fluxului intraventricular în regimul M-color.

Fluxul diastolic mitral este metoda Doppler de elecție în aprecierea funcției diastolice a VS și este cea mai utilizată în practica clinică. Aspectul normal al fluxului mitral este alcatuit din unda E dominantă care reflectă umplerea protodiastolică și unda A, cu viteze mai mici, din timpul contracției atriale. În mod

normal raportul vitezelor  $E/A$  este mai mare de unitate. Pe curba Doppler transmitral se măsoară timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) și timpul de decelerație a undei E (TDE).

În funcție de tipul de umplere mitral, care a fost corelat cu datele hemodinamice și cu severitatea IC, disfuncția diastolică (DD) a VS a fost clasificată de către colaboratorii din laboratorul de ecocardiografie de la Mayo Clinic în patru grade, într-un algoritm similar cu clasificarea funcțională a insuficienței cardiace NYHA. Gradul I de DD, caracterizat de tipul de umplere „relaxare ventriculară întârziată sau incompletă”, poate avea o evoluție spre forme mai severe, în care fluxul mitral este de aspect „pseudonormal” (DD grad II) și ulterior de aspect restrictiv, poate fi reversibil (DD gradul III) sau ireversibil în stadiile avansate de evoluție a IC (DD gradul IV).

Tipul de umplere pseudonormal, care este similar cu fluxul mitral normal, este ușor de diagnosticat în prezența disfuncției sistolice cu fracția de ejeție redusă. Când disfuncția diastolică se asociază cu o fracție de ejeție normală sau ușor scăzută, evaluarea fluxului diastolic mitral se face în coroborare cu alți parametri Doppler: fluxul venos pulmonar, vitezele intramiocardice la Doppler tisular sau viteza de propagare a fluxului intraventricular la Doppler color în modul M.

Fluxul venos pulmonar este alcătuit din două unde pozitive (S și D) care reflectă umplerea atrială și una negativă, retrogradă (Av) din timpul contracției atriale. Unda S este unda din timpul sistolei ventriculare și este alcătuită din două componente care pot fi distincte: umplerea din timpul relaxării atriale și din timpul sistolei ventriculare, determinată de coborârea inelului mitral în timpul sistolei. Unda D, a doua undă pozitivă, corespunde protodiastolei ventriculare și este concomitentă cu unda E mitrală. În timpul contracției atriale se înregistrează unda negativă, retrogradă în venele pulmonare (Av) care este simultană cu unda A pe fluxul mitral.

Viteza de propagare a fluxului sanguin intraventricular în protodiastola de la bază către apexul VS reflectă rata relaxării ventriculare. Propagarea fluxului în VS poate fi înregistrată prin examenul Doppler color efectuat în modul M. În relaxarea ventriculară normală, viteza de propagare este de  $>50$  cm/sec. Scăderea relaxării ventriculare reduce viteza de propagare a fluxului intraventricular diastolic sub 50 cm/sec.

Ecografia Doppler tisular (TDI) este o noua tehnică Doppler prin care se înregistrează vitezele intramiocardice, spre deosebire de Doppler-ul clasic color și spectral care măsoară vitezele fluxurilor sanguine

la nivelul valvelor și cavităților cordului. Prin TDI se înregistrează vitezele intramiocardice în sistola ( $S^1$ ) și în diastola ( $E^1$  și  $A^1$ ) la nivelul inelului mitral, septal sau lateral. Vitezele determinate prin TDI sunt relativ independente de presarcină. În toate gradele de disfuncție diastolică a VS viteza undei  $E^1$  rămâne scăzută, iar scăderea este mai mare în formele severe, avansate de disfuncție diastolică. Tehnica TDI are avantajul de a fi reproductibilă.

## 2.2. Estimarea presiunilor de umplere ventriculare

Presiunile de umplere ventriculare pot fi apreciate prin tehnica ecocardiografică Doppler. Presiunile de umplere ventriculare estimate sunt presiunea telediastolică a VS și presiunea medie în capilarul pulmonar care se obțin prin combinarea indicilor apreciați prin diverse metode Doppler.

Presiunea telediastolică crescută în VS se poate aprecia prin compararea duratei undelor A pe fluxul venos pulmonar (Av) și mitral (Am). O diferență dintre durata Av și Am de peste  $>30$  msec se corelează cu o presiune telediastolică crescută în VS și semnifică scăderea complianței ventriculare [27].

Presiunea medie în capilarul pulmonar poate fi estimată prin compararea undei E pe fluxul mitral care este dependentă de presarcină, cu parametri protodiastolici mai puțin dependenți de presarcină: viteza de propagare a fluxului intraventricular în modul M color sau viteza undei  $E^1$  la Doppler tisular.

Raportul dintre unda E mitrală și viteza de propagare în modul M color ( $E/Vp$ ) este utilizat în estimarea presiunilor din capilarul pulmonar. Un raport  $E/Vp > 1,5$  se corelează cu o presiune în capilarul pulmonar de  $>15$  mmHg când FE este scăzută. Acest indice nu se corelează când FE este normală sau când cordul este hiperdinamic și cu un volum telesistolic mic [28].

Cel mai utilizat indice combinat în estimarea presiunii medii în capilarul pulmonar este raportul dintre viteza maximă a undei E mitrală și viteza maximă a undei  $E^1$  determinată prin Doppler tisular, raportul  $E/E^1$  [28]. În timp ce viteza undei E pe fluxul mitral crește progresiv, odată cu creșterea presiunilor în atriu stâng, unda  $E^1$  rămâne scăzută în toate stadiile de disfuncție diastolică. Raportul  $E/E^1$  se corelează cu presiunile de umplere ventriculare: cu cât acest raport crește, prin creșterea undei E mitrale, cu atât presiunile de umplere ventriculare sunt mai mari. Un raport  $E/E^1 > 14$  semnifică o disfuncție de VS, un raport  $E/E^1 > 15$  se corelează cu o presiune medie în capilarul pulmonar  $>20$  mmHg, iar un raport  $E/E^1 < 8$  cu o presiune normală [29]. Când raportul  $E/E^1$  este între 8 și 15, există o zonă gri, în care nu se poate estima presiunea capilară pulmonară, dar este cel mai util în

Tabelul 1

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
<b>β-blocantele</b>						
Swedish Heart Failure Registry[34]	β-blocantele	6-ore Atenolol; 12-19 ore Nebivolol	8244	755 zile	FE49%- 50% și FE> 50%	β-blocantele reduc mortalitatea
SWEDIC Trial[35]	Carvedilol	6-10 ore	97	6 luni	FE ≥ 40%	Creșterea raportului E/A, dar nu și alți parametri ai DD
J-DHF Trial [36]	Carvedilol	6-10 ore	245	38 luni	FE ≥ 40%	Nu a îmbunătățit prognosticul, totuși doza standard ar avea un efect benefic
COHERE Registry[37]	Carvedilol	6-10 ore	4280	12 luni	EF > 40%	Carvedilol nu a redus mortalitatea, dar a scăzut rata spitalizării
SENIORS[38]	Nebivolol	2.5-20 ore	643	21 luni	EF > 35%	Nebivolol nu a redus spitalizarea CV sau mortalitatea
ELANDD Trial[39]	Nebivolol	2.5-20 ore	116	21 luni	FE ≥ 45%	Nebivolol nu a crescut capacitatea fizică
CIBIS-ELD Trial[40]	Bisoprolol vs Carvedilol	9-12 vs 6-10 ore	250	3 luni	FE ≥ 45%	Bisoprolol și Carvedilol nu au efect pozitiv asupra parametrilor funcției diastolice
El-Refai et al [41]	β-blocantele (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, labetalol, și atenolol)	6-7 ore (Atenolol); 9-12 ore (Bisoprolol)	741	25 luni	FE ≥ 50%	β-blocantele au redus mortalitatea și spitalizarea repetată la pacienții cu IC
β-PRESERVE[42]	Metoprolol succinat vs grupa de control	3-9 ore	1200	24 luni	FE ≥ 50%	Rezultatele studiului nu sunt disponibile
OPTIMIZE-HF [43]	Toate β-blocantele	6-7 ore Atenolol 12-19 ore Nebivolol	21149	3 luni	FE 40%- 49% și ≥ 50%	β-blocantele nu au efect asupra mortalității și spitalizării repetate
<b>Blocantele ale canalelor de Ca</b>						
Setaro et al [44]	Verapamil vs placebo	4.5-12 ore	20	1 luna	FE ≥ 45%	Verapamil nu a avut nici un efect asupra FE
Hung et al[45]	Verapamil vs placebo	4.5-12 ore	15	3 luni	FE in limitele normei	Verapamil a ameliorat funcția diastolică a VS
<b>Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)</b>						
Aronow et al[46]	Enalapril vs control (doar diuretic)	11 ore	21	3 luni	FE ≥ 50%	Enalaprilul a majorat FE a VS
PEP-CHF trial[47]	IECA (perindopril) vs placebo	3-10 ore cu eliminarea terminala prelungită	207	12 luni	FE ≥ 45%	Perindopril a majorat testul mers 6 min, dar nu a redus mortalitatea

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
<b>Blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA)</b>						
I-PRESERVE[48]	Irbesartan vs placebo	11-15 ore	4563	24 luni	FE ≥ 45%	Nu a redus spitalizarea sau mortalitatea
CHARM-Preserved[49]	Candesartan vs medicatia de control (IECA, b-blocante, blocante canalelor de Ca)	9 ore	3023	37 luni	FE ≥ 40%	Candesartan a redus nesemnificativ spitalizarea, dar nu și mortalitatea
<b>Blocantul receptorilor de angiotensină / inhibitorul de neprilizin</b>						
PARAMOUNT Trial[50]	Sacubitril/valsartan vs valsartan	11.5 ore	301	3 și 8-9 luni	FE ≥ 45%	Sacubitril /Valsartan a redus NT-proBNP
PARAGON-HF Governmental Trial NCT01920711	Sacubitril/valsartan vs valsartan	11.5ore	4300	57 luni	FE ≥ 45%	Sacubitril/valsartan nu e superior vs valsartan în reducerea spitalizărilor sau mortalității cardiovasculare
<b>Ivabradine</b>						
Kosmala et al[51]	Ivabradine vs placebo	11 ore	61	7 zile	FE ≥ 50%	Ivabradin a crescut capacitatea de efort, absorbția maxima de oxigen și raportul E/e'
EDIFY trial[52]	Ivabradine vs placebo	11 ore	179	8 luni	FE ≥ 45%	Nu are nici un efect asupra testului mers 6 min, raportul E/e' sau NT-proBNP
<b>Statinele</b>						
Fukuta et al[53]	Terapia standard a IC cu o statina vs fără statina	2 ore (lovastatin)-19 ore (rosuvastatin)	137	21 luni	FE ≥ 50%	Terapia asociată cu o statină a redus mortalitatea
Ouzounian et al[54]	Terapia standard a IC cu o statina vs fără statina	2 ore (lovastatin)-19 ore (rosuvastatin)	6451	38 luni	FE ≥ 50%	Statinele nu au redus mortalitatea sau morbiditatea la pacienții cu IC fără CPI
IC pe modele de animal (șobolan) [55]	Terapia standard a IC cu rosuvastatin vs fără rosuvastatin	19 ore	46	19 luni	IC-FEP	Statinele nu au nici un beneficiu
<b>Digoxin</b>						
(DIG) trial [56]	Digoxin vs placebo	36-48 ore	988	37 luni	FE ≥ 45%	Digoxin nu are nici un efect asupra mortalității cardiovasculare, IC și spitalizării
<b>Inhibitor de fosfodiesteraza 5</b>						
Trial RELAX [57]	Sildenafil vs placebo	3-4 ore	216	24 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit testul mers 6 min, starea clinica
<b>Nitrații</b>						
Triallul NEAT-HFpEF trial [58]	Isosorbide mononitrat vs placebo	2.5-5.1 ore	110	22 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit testul mers 6 min, sau NT-proBNP

Trialuri	Medicament vs grupa de control	Timp de înjumătățire	Nr. pacienților	Durata	FEVS	Rezultate
INDIE-HFpEF [59]	Nitrit anorganic inhalat vs placebo	0.7 ore	105	4 luni	FE ≥ 50%	Nu a îmbunătățit semnificativ toleranța fizică, clasele funcționale a IC (NYHA), raportul E/e', NT-proBNP
Governmental trial NCT02840799	Oral KNO <sub>3</sub> vs KCL	1.2 ore	26	1 luna	FE ≥ 50%	KNO <sub>3</sub> este in curs de testare

determinarea presiunilor de umplere în prezența fibrilației atriale.

Pentru definirea disfuncției diastolice, este recomandată aprecierea presiunii sistolice în artera pulmonară, unde o presiune sistolică în artera pulmonară peste 35 mmHg semnifică prezența hipertensiuni arteriale pulmonare.

Determinarea ecocardiografică a gradului de deformare longitudinală globală este importantă în stabilirea disfuncției diastolice, care se prezintă cu un indice redus de  $16,05 \pm 2,16$  comparativ cu valorile normale de  $19,59 \pm 1,49$ . În pofida fracției de ejeție preservate, funcția contractilă sistolică este redusă în ICFEP, astfel, viteza anulară mitrală în timpul sistolei unda S<sup>1</sup>, deformarea longitudinală globală și radială, rotația apicală sunt reduse la această categorie de pacienți.

### 2.3. Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMN)

La pacienții cu ICFEP, examenul RMN mapping poate decela matricea miocardială extracelulară. Depozitarea excesivă a matricei extracelulare duce la afectarea relaxării miocardului VS și la creșterea rigidității miocardului VS, care sunt puncte cardinale în dezvoltarea ICFEP. Detectarea matricei miocardiale extracelulare la RMN cardiac, permite stabilirea precoce a diagnosticului de ICFEP și corelează cu biopsiile miocardiale a pacienților și rata spitalizărilor pentru IC sau deces de cauza cardiovasculară [30].

### 2.4. Coronarografia și cateterismul cardiac stâng.

Majoritatea studiilor populaționale au demonstrat ca pacienții cu CPI dezvoltă ICFEP în 40-60% din cazuri [31]. Prezența CPI se asociază cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu ICFEP. Un studiu care a inclus pacienți vârstnici de 72 de ani cu ICFEP și CPI, a relatat o mortalitate de 20% la 1-2 ani [32]. La acești pacienți, procedura de revascularizare sa asociat cu reducerea mortalității comparativ cu pacienții cu ICFEP fără CPI [31, 32]. Respectiv, la pacienți cu ICFEP este recomandat excluderea CPI și la necesitate revascularizarea coronariană [31, 32].

### 3. Tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție preservată - studii clinice.

Tratamentul în ICFEP rămâne empiric, în baza trialurilor evaluate, rezultatele cărora frecvent sunt controversate. Diagnosticarea și tratamentul disfuncției diastolice necesită de efectuat cât mai precoce, până la apariția modificărilor structurale în miocard și disfuncției sistolice.

În multe studii mari, randomizate, cercetătorii au evaluat efectele benefice ale IECA, β-blocantelor și blocanților receptorilor de angiotensină II (BRA) la pacienții cu IC-FER, dar aceste efecte nu au fost stabilite la pacienții cu IC-FEP. Nicio terapie farmacologică nu a demonstrat capacitatea de a reduce mortalitatea la pacienții cu IC-FEP. Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice, pacienții cu o FE între 41-49% este definită ca IC-FEI (intermediară). Pacienții cu IC-FEI prezintă un fenotip care este mai aproape de profilul clinic al IC-FEP și prezintă un risc mai înalt de moarte subită cardiacă și deces cardiovascular decât la pacienții cu IC-FER. Trialurile clinice efectuate la pacienții cu IC-FEP și IC-FEI sunt aduse în *tabelul 1* [33].

Tratamentul IC-FEP include măsuri non-farmacologice, farmacologice și strategii invazive menite de a ameliora substratul manifestărilor IC.

Măsurile non-farmacologice includ restricția de sodiu și lichide, adaptarea activității fizice și a greutății corporale. Obiectivele tratamentului la pacienții cu IC sunt ameliorarea statusului clinic și a calității vieții, prevenirea spitalizărilor și, implicit, reducerea mortalității.

Două studii pe scară largă la pacienții cu IC-FEP au raportat rezultate nesemnificative: în trialul CHARM Preserved, BRA (candesartanul) a produs o reducere modestă a ratei spitalizării din motivul IC, dar nu a avut nici un efect asupra mortalității [49]; în studiul PEP-CHF, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - perindopril a avut efecte similare [47].

Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi au fost studiați în trialurile ALDO-DHF (aldosterona în IC diastolică) și TOPCAT (Tratament al IC-FEP

cu un antagonist de aldosteron). În ambele studii s-a utilizat spironolacton (25 mg/zi), astfel s-a observat ameliorarea structurii și funcției cardiace însă nu a fost constatat nici un beneficiu asupra capacității de efort [61].

DIG-PEF a fost un trial dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a evaluat efectele digoxinei asupra mortalității de orice cauză și a spitalizării la pacienții cu FEVS >45% și cu ritm sinusal. Studiul a relevat că 23,4% dintre pacienți cu IC-FEP au decedat în timpul monitorizării din cauze cardiovasculare (70%) și non-cardiovasculare (30%). Studiul a sugerat că digoxina a redus spitalizarea în primele 24 luni de tratament, dar nu a avut nici un efect asupra mortalității [56].

Inhibitorul 5-fosfodiesterazei (sildenafil) - a demonstrat o ameliorare a IC prin vasodilatație sistemică, ameliorarea relaxării miocardice și vasodilatație pulmonară. Trialul RELAX a arătat că sildenafilul nu se asociază cu ameliorarea capacității de efort în IC-FEP. În caz că la pacienții cu IC se asociază o boală vasculară pulmonară, sildenafilul poate avea efect benefic [57].

Reducerea frecvenței cardiace și prevenirea tahicardiei la medicația cu  $\beta$ -blocant are multiple avantaje asupra funcției diastolice, inclusiv prelungirea diastolei, a timpului de umplere a VS și ameliorarea ischemiei.  $\beta$ -blocantele au fost asociate cu scăderea simptomelor de IC la pacienții cu IC-FEP. Trialul SENIORS a demonstrat că tratamentul cu Nebivolol a scăzut riscul de morbiditate cardiovasculară și că acest efect nu diferă între pacienții cu FEVS <35% și cu cei cu o FEVS >35%. Efectele favorabile ale tratamentului cu nebivolol pe remodelarea VS, cum ar fi scăderea volumului telesistolic al VS și o creștere a FEVS au fost însă limitate la pacienții care s-au prezentat cu o FEVS >35% [38].

Studiul randomizat prospectiv cu Carvedilol (COPERNICUS) (pacienți  $\geq$  65 ani), studiul de IC cu Bisoprolol (CIBIS II) și trialul randomizat în IC congestivă cu Metoprolol (MERIT), au arătat o reducere a mortalității de orice cauză sau spitalizare pe motive cardiovasculare la pacienții vârstnici [62, 40].

Ivabradina - este un agent inhibitor al nodulului sinoatrial, acționează prin inhibarea canalelor If, care produce reducerea frecvenței cardiace. Acest medicament a demonstrat un beneficiu în IC-FEP și cu ritm sinusal. Reducerea selectivă a frecvenței cardiace îmbunătățește umplerea diastolică prin prelungirea diastolei fără efecte lusitropice sau inotropice semnificative [51, 52].

### 3.1. Noi agenți farmacologici utilizați ca tratament în IC- FEP

O nouă farmaceutică este reprezentată de cre-

area unei noi clase de agenți terapeutici care acționează atât pe sistemul RAA (renină-angiotensină-aldosteron), cât și pe sistemul endopeptidazelor neutre: inhibitorul receptorilor angiotensinei și neprilizinei. Prin inhibarea neprilizinei, este încetinită degradarea peptidelor natriuretice, a bradikininei și a altor peptide. Niveluri circulante mari de peptid natriuretic de tip A și de BNP exercită efecte fiziologice prin legarea de receptorii peptidelor natriuretice și prin argumentarea generării de GMPc, astfel accentuând diureza, natriureza, relaxarea miocardică și revers-remodelarea. În studiul PARAMOUNT s-a cercetat efectul inhibitorului receptorului angiotensinei neprilizin vs. valsartan la bolnavii cu IC- FEP. S-a constatat o reducere a NT-proBNP și a dimensiunii atriului stâng [50].

Calea anorganică ar putea oferi oxid nitric (NO) disponibil pentru IC-FEP. El ar ameliora capacitatea de efort submaximală. INDIE reprezintă trailul în care s-a demonstrat că inhalarea nitritului anorganic, comparând cu placebo nu a relevat o îmbunătățire semnificativă a capacității de efort [59].

Medicamentul hipoglicemiant de elecție la pacienții cu IC-FEI și IC-FEP trebuie să fie metformin. Empaglifozina, un antidiabetic oral care acționează ca inhibitor al co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT) a fost impusă de rezultatele studiului EMPA-REG OUTCOME 6, care a examinat efectele empaglifozinei în doza de 10 mg sau 25 mg/zi, comparativ cu placebo, pe mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la 7020 pacienți cu diabet zaharat tip 2 cu risc înalt pentru evenimente cardiovasculare, care primeau deja terapia standard. Durata medie de tratament a fost de 2,6 ani. Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu empaglifozină au avut o rată semnificativă mai mică a decesului de cauză cardiovasculară (0,49% față de 0,82%), a mortalității generale (0,57% față de 0,82%) și a spitalizării pentru insuficiență cardiacă (0,5 față de 0,85%). Riscul de infarct miocardic și de stroke non-fatal au fost mai mici în grupul cu empaglifozină față de placebo, dar pentru aceste subgrupuri, diferențele nu au fost semnificative statistic [63].

Stimulatorul guanilat-ciclazei solubile a demonstrat beneficii ameliorând activitatea guanilat-ciclazei la pacienții cu IC-FEP. S-a observat o ameliorare a funcției endoteliale și cea miocardică independent de NO. În studiul SOCRATE-Preserved s-a arătat că vericiguat a fost bine tolerat, nu a fost asociat cu ameliorarea NT-pro-BNP sau a volumului atriului stâng, dar a demonstrat o îmbunătățire a calității vieții [64]. Riociguat, care e similar cu vericiguat exceptând activitatea mai scurtă, a fost studiat în DILATE 1 trial (Acute hemodynamic effects of Riociguat in patients with pulmonary hypertension as-



sociated with diastolic heart failure). Rezultatele au demonstrat un posibil beneficiu al acestui preparat: scăderea ariei telediastolice a VD, scăderea tensiunii arteriale, creșterea volumului bătaie [65].

Studiul REDUCE LAP-HFT (The reduce elevated left atrial pressure in patient with heart failure) evaluează un nou dispozitiv de tip șunt la bolnavii cu atriul stâng mărit fără compromiterea umplerii sau debitului ventriculului stâng. S-au demonstrat, pe moment, rezultate promițătoare pentru siguranță și eficacitate, dar studiul este în curs de testare [66].

Terapiile invazive cuprind tratamente electrofiziologice – resincronizarea cardiacă, implantarea de pacemaker și de debrilatoare; proceduri de revascularizare miocardică intervențională sau chirurgicală; reparare sau înlocuire valvulară.

Principiile generale – recomandările pentru tratamentul IC diastolice au fost publicate de American College of Cardiology Foundation/American Heart Association în ghidul din anul 2017 [26, 60]. În aceste recomandări stricte au fost incluse: 1) controlul TA sistolice și diastolice cu inhibitorii enzimei de conversie (IECA), blocanții receptorilor de angiotenzinei II (BRA), antagoniștii canalelor de calciu sau beta-adrenoblocante; 2) reducerea stazei venoase în circuitul pulmonar și cel de sistem cu ajutorul diureticelor; 3) la pacienții cu ICFEP și nivelul crescut de BNP, creatinina <2,5 mg/dL, rata filtratiei glomerulare >30 mL/min și potasiu <5 mEq/L, tratamentul cu antagoniștii aldosteronei; 4) controlul ritmului cardiac și funcția atriului la pacienții cu fibrilație atrială; 5) la pacienții cu ICFEP și diabet zaharat tip 2, tratamentul cu inhibitorii SGT-2, Empaglifozin va fi luat în considerație; și 6) pacienții cu boala coronariană obstructivă și ischemia miocardului vor fi revascularizați. Terapia medicamentoasă la pacienții cu ICFEP și coronarele intacte include și reducerea masei corporale, valorilor tensionale, frecvenței contracțiilor cardiace și corecția lichidelor. 80% din pacienți cu ICFEP sunt obezi, cu supragreutate și reducerea consumului caloric, un efort fizic dozat la această categorie de pacienți, semnificativ ameliorează dispnea, consumul de oxigen și calitatea vieții.

### Bibliografie

1. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 – year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;339-47.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management. NICE clinical guideline No 108. London: NICE, 2010.
3. Stewart S, MacIntyre K, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21 st century? *Heart*. 2003;89 (1):49-53.
4. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002; 87: 235 – 41.
5. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
6. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Life saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
7. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
8. Patel HC, Hayward C, di Mario C et al. Heart failure with preserved ejection fraction: the impact of stricter definitions. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:767 – 71.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9.
10. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:320–332.
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–9.
12. M.R. Zile, D.L. Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function// *Circulation*.- 2002.-V.105.-P.1387.
13. J.A. Ezekowitz, P. Kaul, et. all. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics// *Eur J Heart Fail*.- 2012.-V.14.-P.713-715.
14. A. Ahmed, W.S. Aronow, et. all. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function// *Am heart J*.- 2006.-V.151.-P.444.
15. G.M. Felker, L.A. Allen, et. all. Red cell distribution with as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke data bank// *J Am Coll Cardiol*.- 2007.-V.50.-P.40.
16. Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol*. 2014;113:691-696. [PubMed] [DOI]
17. Doury P. Autochthonous anguilluliasis in France. *Bull Soc Pathol Exot*. 1993;86:116. [PubMed] [DOI]
18. Krittanawong C, Yue B, Ul H, Virk H, et al. Contemporary Analysis of Predictors of Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From the National Inpatient sample. *Circulation*. 2018;136:A12243.
19. M.R. Zile, W.H. Gaach, et. all. Mode of death in

patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial//*Circulation*.- 2010.- V.121.-P.1393.

20. J. Grewal, R.B. Mc Cully, et. all. Left ventricular function and exercise capacity// *JAMA*.- 2009.-V.301.-P.286-294.

21. W.C. Little, J.K.Oh. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care// *Circulation*.- 2009.-V.120.-P. 802-809.

22. S.F. Nagueh, C.P. Appleton, et. all.Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography//*Eur J Echocardiogr*.-2009.-V.10.-P.165-193.

23. J.B. Somaratne, G.A. Whalley, et. all. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies// *J Am Soc Echocardiogr*.-2009.-V.22.-P.494-498.

24. Westermann D, Kasner M, Steendijk, Tschöpe C., et all. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117:2051-2060. [PubMed] [DOI]

25. R. Mogelvang, P. Sogaard, et. all. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population// *Circulation*.- 2009.-V.119.-P.2679-2685.

26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, et all. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628-651. [PubMed] [DOI]

27. C.M. Halley, et. all. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function// *Arch Intern Med*.- 2011.- V. 171.-P.1082-1087.

28. O. Rossvoll, L. Hatle. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures// *J Am Coll Cardiol*. -1993.- V.21.-P.1687-1696.

29. W. Paulus. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology// *European Heart Journal*.-2007.-Nr.28 V.20. - P. 2539-2550.

30. Mordi IR, Singh S, Rudd A, et all. Comprehensive Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Evaluation Differentiates Among Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients, Hypertensive Patients, and Healthy Control Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:577-585. [PubMed] [DOI]

31. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617. [PubMed] [DOI]

32. P.Brun, C. Tribouilloy, et. all. Left v entricular

flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis// *J Am Coll Cardiol*.- 1992.-V.20.-P.420-432.

33. Krittanawong C, Kucin ML. Current Management and Future Directions of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Contemporary Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:28. [PubMed] [DOI]

34. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et all. Association between use of  $\beta$ -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008-2018.

35. Bergström A, Andersson B, Edner M, et all. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWED-IC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:453-461.

36. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110-118.

37. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA, et all; COHERE Participant Physicians. Comparison of outcomes and usefulness of carvedilol across a spectrum of left ventricular ejection fractions in patients with heart failure in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99:1263-1268.

38. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et all.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150-2158.

39. Conraads VM, Metra M, Kamp O, et all.. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:219-225.

40. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, et all; CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4:140-149.

41. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Spertus JA, Williams LK, Lanfear DE. Comparison of  $\beta$ -blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *J Card Fail*. 2013;19:73-79.

42. Zhou J, Shi H, Zhang J, et all; beta-PRESERVE Study Investigators. Rationale and design of the beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE) study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:181-185.

43. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Fail-

ure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-192.

44. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990;66:981-986.

45. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*. 2002;56:57-62.

46. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71:602-604.

47. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail*. 1991:211-217

48. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467.

49. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-781.

50. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, McMurray JJ et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-1395.

51. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1330-1338.

52. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, et al; prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1495-1503.

53. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112:357-363.

54. Ouzounian M, Tu JV, Austin PC, Chong A, Liu PP, Lee DS. Statin therapy and clinical outcomes in heart failure: a propensity-matched analysis. *J Card Fail*. 2009;15:241-248.

55. Gómez-Garre D, González-Rubio ML, Muñoz-Pacheco P, et al. Rosuvastatin added to standard heart failure therapy improves cardiac remodelling in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:903-912.

56. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.

57. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Braunwald E et al; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268-1277.

58. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Braunwald E et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373:2314-2324.

59. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Braunwald E, Redfield MM et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:1764-1773.

60. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2756-2768. [[PubMed](#)] [[DOI](#)].

61. Polsinelli VB, Shah SJ. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017,Mar;18(4):399-409.

62. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.

63. Zinman, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015, 373, 2117–2128.

64. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017 Apr 14;38(15):1119-1127.

65. J. Mascherbauer, E. Grünig. et al. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Study protocol for a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128(23): 882–889.

66. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, et al; REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137:364-375.

# NOI ASPECTE PRIVIND IMPLEMENTAREA BIOMARKERILOR DE NECROZĂ MIOCARDICĂ ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARD FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST

Mihaela IVANOV, doctorand,  
Carolina DUMANSCHI, dr. șt. med.,  
Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercetător.,  
Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,  
IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

## Rezumat

Definiția infarctului miocardic acut (IMA) a suferit multiple schimbări pe parcursul ultimelor decenii datorită avansării tehnologice. Consensul la care s-a ajuns păstrează ca element-cheie biomarkerul cardiac – troponina înalt sensibilă (hs-cTn). Dacă noțiunea de IMA cu elevarea segmentului ST e bine cunoscută și pe larg implementată în clinică, cu referire la diagnosticul de IMA fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) există controverse care necesită clarificate. Pentru o înțelegere mai bună e necesară aprofundarea cunoștințelor în fiziopatologia ce stă în spatele NSTEMI și utilizarea acestora pentru tratarea pacienților nu doar simptomatic, ci și prin înlăturarea cauzei.

Prezența unui biomarker ce se apropie de valoarea ideală totuși nu rezolvă toate problemele. Implementarea eficientă în profesarea zilnică e un element la fel de important. Sunt propuse algoritme de utilizare în practica clinică care trec prin schimbări constante spre perfecționare. Astfel, ultimele tendințe sugerează posibilitatea folosirii hs-cTn în algoritmul 0/1h pentru pacienții suspecți cu IMA. Pe lângă posibilitatea diagnostică înaltă și triaj, algoritmul contribuie la eficientizarea managementului pacienților care s-au adresat la secția de internare prin micșorarea timpului respectiv și a costurilor.

Cu toate că există și alți biomarkeri cardiaci care aduc valoare diagnostică suplimentară, hs-cTn la ora actuală rămâne standardul de aur în diagnosticul IMA.

**Cuvinte-cheie:** infarctul miocardic acut, NSTEMI, troponina înalt sensibilă, algoritm 0/1h

## Резюме: Новые аспекты внедрения биомаркеров некроза при остром инфаркте без подъема сегмента ST

Определение острого инфаркта миокарда (ОИМ) благодаря технологическому прогрессу прошло через множество изменений за последние десятилетия, а у достигнутого консенсуса, ключевым элементом является биомаркер сердца - высокочувствительным тропонином (hs-cTn). Если понятие ОИМ с подъемом сегмента ST, хорошо известно и свободно применяется в клинике, существуют противоречия, связанные с диагнозом ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМб ST), которые необходимо уточнить. Для лучшего понимания необходимо углубить знания в области патофизиологии, лежащие в основе ОИМб ST, и использовать их для лечения пациентов не только симптоматически, но и путем устранения причины.

Однако обладание биомаркера, который стремится к идеалу, не решает всех проблем. Эффективное внедрение в повседневную практику является не менее важным элементом. Разные алгоритмы для клиники, которые постоянно улучшаются предложены для использования, поэтому последние тенденции предполагают возможность применить hs-cTn в алгоритме 0/1 для пациентов с ОИМ. В дополнение к высокой диагностической возможности и сортировке алгоритм способствует эффективности руководство пациентов, обращающихся в стационар, за счет сокращения соответствующего времени и затрат.

Хотя существуют и другие биомаркеры сердца, которые приносят дополнительную диагностическую ценность, пока hs-cTn остается золотым стандартом в диагностике ОИМ.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, высокочувствительный тропонин,

## Summary

New aspects in implementation of Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction without ST elevation

The definition of acute myocardial infarction (AMI) has undergone multiple changes over the past decades due to technological advancement, but the reached consensus is keeping as a key element, the cardiac biomarker - highly sensitive troponin (hs-cTn). If the notion of AMI with ST elevation (STEMI) is well known and easily implemented in the clinical practice, there are controversies surrounding the diagnosis of AMI without ST-segment elevation (NSTEMI) that need to be clarified. It is necessary to deepen the knowledge in the pathophysiology behind NSTEMI, for a better understanding and use it in the treatment, removing the cause besides the symptoms. Possessing a biomarker that aspires to be ideal, however, does not solve all the problems. Effective implementation in daily practice is an equally important element. Algorithms for use are proposed, and are undergoing constant changes for improvement, so the latest trends suggest the possibility of using hs-cTn in the 0/1 algorithm for patients with AMI. In addition to the high diagnostic possibility and triage, the algorithm contributes to the efficiency of the management of the patients addressed to the admitting department by reducing the respective time and costs. Although there are other cardiac biomarkers, which bring additional diagnostic value, for now, hs-cTn, remains the gold standard in the diagnosis of AMI.

**Key-words:** acute myocardial infarction, highly sensitive troponin,

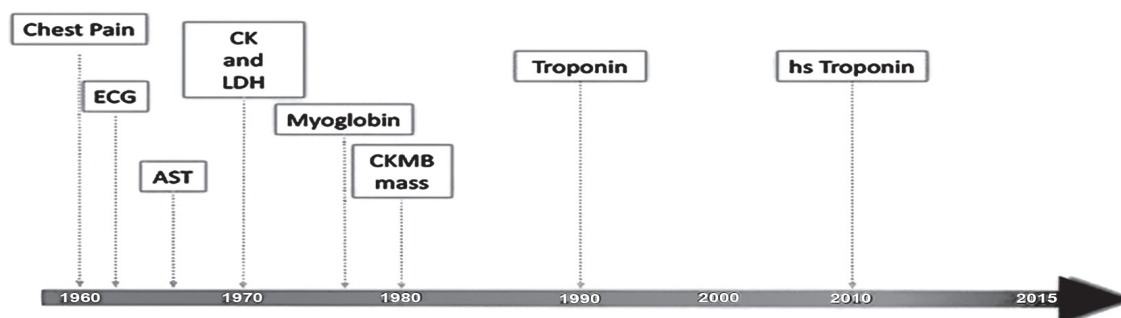


Figura 1. Cronologia dezvoltării biomarkerilor cardiaci [1]

### Definiții și cronologie.

Sindromul coronarian acut (SCA) e o cauză majoră de deces în lume. Acest termen cuprinde infarctul miocardic acut (IMA) și angina instabilă. Simptomul de bază de la care pornește suspecția SCA este durerea acută în piept, care este descrisă de pacient ca apăsătoare, arzătoare, constrângătoare, echivalentul acesteia la vârstnic poate fi dispneea. Începând cu anii '50 ai secolului trecut definiția infarctului de miocard a suportat multiple schimbări.

Modificările se datorează în special descoperirilor și dezvoltărilor biomarkerilor cardiaci (fig. 1).

Odată cu evoluția științei, definiția a ajuns (în 2018) la forma ei cea mai cizelată aprobată de toate autoritățile din științele medicale: AHA, ESC, WHF, NHLBI. Ce-a de-a patra definiție universală a IMA stipulează că diagnosticul se va stabili când va fi depistată injuria miocardică acută cu dovezi clinice ale ischemiei miocardice. Astfel, pe lângă detectarea ridicării și/sau coborârii valorilor troponinelor cardiace cu cel puțin o unitate peste a 99-a percentilă a limitei superioare de referință, pentru confirmarea diagnosticului de IMA este necesar cel puțin unul din criteriile specifice (simptome de ischemie miocardică, noi schimbări ischemice pe electrocardiogramă, apariția undei Q patologice, schimbări imagistice caracteristice ischemiei miocardice sau identificarea trombusului intracoronarian în timpul angiografiei sau autopsiei).

### Tipurile de IMA – STEMI, NSTEMI

IMA este clasificat în 5 tipuri: tipul 1 caracterizat prin leziune de placă aterosclerotică, tipul 2 specific pentru discordanța între aport și necesitate de oxigen, fără afectarea aterosclerotică coronariană, tipul 3 este stabilit pentru cazurile de deces în urma infarctului de miocard, dar fără evaluarea troponinelor, tipul 4 și 5 este asociat angioplastiei coronariene percutanate și, respectiv, intervențiile chirurgicale de by-pass arterial. În ultimul timp, interes sporit pentru știința a trezit tipul 1 de IMA. În funcție de tipul leziunii intra-

coronariene, care poate fi ruptură sau erozie a plăcii aterosclerotice, va varia și tabloul electrocardiografic, divizând IMA în infarct miocardic cu elevarea segmentului ST (STEMI) și fără elevarea segmentului ST (NSTEMI). Dacă definiția STEMI e bine cunoscută și pe larg implementată de clinicieni în toată lumea, cu referire la definiția NSTEMI mai au loc dezbateri. La un consens s-a ajuns în 2015. Potrivit Societății Europene de Cardiologie, se stipulează că schimbările electrocardiografice în NSTEMI pot include elevări tranzitorii sau subdenivelări ale segmentului ST, inversarea, aplatizarea, pseuodormalizarea undei T sau traseul electrocardiografic poate fi unul normal. Aprecierea tipului concret de infarct miocardic pentru noi este importantă în vederea timpului și tipului de intervenție.

### NSTEMI – fiziologie patologică.

Cunoașterea fiziologiei patologice care stă la baza proceselor în SCA, îndeosebi în infarctul NSTEMI, reprezintă un moment-cheie. Opinia tradițională, la acest capitol, stipulează că stenoza progresivă a lumenului coronarei aterosclerotice avansează în așa măsură încât un mic tromb ar fi capabil să închidă lumenul totalmente. De aceea, un tromb ocluziv în adăție la o stenoză progresivă ar opri fluxul sanguin și ar cauza IMA cu elevarea segmentului ST. SCA fără elevarea segmentului ST ar rezulta din cauza obstrucției incomplete sau tranzitorii a fluxului arterial. Această viziune a determinat savanții la căutarea tratamentului prin rezolvarea stenozei fie intervențional, fie prin by-pass aortocoronarian. Noi studii în domeniu au dezvăluit unele noi aspecte patofiziologice. Angiografia prin tomografie computerizată (CT) care permite studierea nu doar a lumenului, ci și a peretelui arterial a relevat caracteristica plăcilor asociate SCA de creștere intramurală și lărgirea excentrică a peretelui ca mecanism compensator, cu scopul de a minimaliza efectul asupra lumenului coronarian. Stenoza luminală are loc relativ târziu în procesul de ateroscleroză, de obicei, se întâmplă atunci când creșterea plăcii în-

trece abilitatea arterei de a se extinde. Se cunoaște că placa aterosclerotică din peretele arterial e compusă dintr-un nucleu cu celule macrofagale spumoase, celule T, fibre de colagen toate împreună acoperit cu o capsulă fibroasă. Studiile au demonstrat că prognoza evoluției plăcii (prin lezare), adică IMA va depinde de grosimea acestei acoperiri fibroase. Capsulele subțiri, mai mici de 55  $\mu\text{m}$ , erau indicatorul morfologic cel mai bun asociat cu rupturile fatale de placă. Se consideră importantă diferențierea noțiunilor „ruptură” și „eroziune” de placă. Leziunile prin „ruptură” de placă care au cauzat decesul prin IMA au fost mai vast cercetate prin studii observaționale prin autopsie, acesta explicând înțelegerea mai bună a STEMI, însă noile dovezi demonstrează că circa 20-25% din decese prin IMA sunt cauzate de eroziunea superficială a plăcilor ateromatoase mai des asociate cu NSTEMI. Concluzii similare sunt formulate în studiul PROSPECT, unde se demonstrează că cca 5% din plăcile cu capsulă fină, definite prin intermediul histologiei virtuale, au provocat evenimente cardiovasculare pe parcursul a 3-4 ani de follow-up. Cauzele de SCA, la momentul actual, se află în tranziție, predominanța trecând de la STEMI spre NSTEMI. Cu toate că acest fapt se datorează în mare parte testărilor hs-cTn, care a reclasificat multe „angine instabile” în infarcte NSTEMI ducând la declinul STEMI, inversarea balanței în favoarea NSTEMI a început mai devreme. Scăderea incidenței STEMI se asociază și cu o reducere a cazurilor fatale. Acest eveniment confirmă teoria schimbării mecanismului patofiziologic și a coincis cu începerea utilizării statinelor. Dacă această coincidență temporală de modificare a cauzei SCA și utilizării statinelor nu poate fi ușor demonstrată, studii experimentale pe animale de laborator au adus dovezile necesare. S-a arătat că în urma administrării tratamentului hipolipemiant are loc fortificarea acoperirii fibrotice a plăcilor, scăderea cantității lipidelor în sânge și micșorarea inflamației. Cercetările morfologice pe plăcile umane au confirmat teoria și au relevat modificarea structurii plăcii în ultimii douăzeci de ani. Plăcile mai recent obținute au fibrozare mai semnificativă și caracteristică noninflamatoare. Cunoștințele și noile dovezi care ne permit înțelegerea mai bună a proceselor patofiziologice ce stau în spatele SCA ne fac să revizuiem tacticile clasice de tratament prin rezolvarea „cauzei” și nu doar a „simptomelor” prin utilizarea posibilă și a preparatelor de reducere a proceselor inflamatorii. [2]

### Troponinele cardiace

Cunoașterea exactă a procesului patofiziologic ce stă în spatele infarctului fie STEMI sau NSTEMI ne întindește din nou atenția asupra biomarkerilor, mai cu

seamă asupra troponinelor cardiace (cTn). Troponinele cardiace sunt markerii injuriei cardiomiocitare mai sensibile și mai specifice decât izoenzima MB a creatinfosfokinazei și mioglobina. În contextul clinic de ischemie miocardică (durerea anginoasă, modificări de segment ST și unda T) majorarea și dinamica troponinei este indicativă pentru IMA. [3]

Complexul cTn prezintă una dintre componentele filamentului subțire și joacă un rol semnificativ în reglarea contracției musculare. Acest complex este compus din trei izoforme, și anume cTn-C, care leagă  $\text{Ca}^{2+}$ , cTn-I, care inhibă activitatea ATP-azei actomiozinei și cTn-T, care interacționează cu actomiozina. cTn mediază interacțiunea dintre actină și miozină și reglează astfel contracția cardiomiocitelor [3]. cTn-I și cTn-T sunt cele două izoforme exprimate doar în mușchiul cardiac (cTn-C este exprimat și în mușchiul scheletului) utilizate pentru diagnosticarea necrozei cardiomiocitelor [4-6].

Totuși mai sensibilă și mai specifică decât troponinele I și T pentru diagnosticarea IMA, se consideră troponina cardiacă high-sensitivity (hs-cTn). Dacă pentru stabilirea diagnosticului de patologie cardiacă, măsurarea hs-cTn în ng/L iar cu cTn în  $\mu\text{g/L}$  nu prezintă nici o diferență, la determinarea diagnosticului diferențial între normă și elevare ușoară hs-cTn sunt net superioare. Vorbind în cifre, limita detectabilă pentru cTn este cca 0,02  $\mu\text{g/L}$ , iar pentru hs-cTn practic de 4 ori mai mică 1-5 ng/L în dependență de producător. [4-8]

Se știe că elevarea hs-cTn poate fi asociată cu o serie de cauze: tahiaritmii, insuficiența cardiacă, miocardita, disecție de aortă, urgențe hipertensive, embolism pulmonar, hipertensiune pulmonară, maladia Tako-tsubo, mai nou COVID-19 și multe alte maladii. Cunoașterea valorii hs-cTn permite, pe lângă aprecierea diagnosticului IMA, stabilirea etapei specifice în evoluția acestuia, precum și tipului de IMA. De exemplu, în NSTEMI, care s-ar manifesta prin micronecroză unde hs-cTn, va fi ușor ridicată fiind proporțională cu cantitatea de țesut miocardic afectat. [1]

Prin apariția testelor de apreciere cTn-hs, astăzi suntem capabili să măsurăm concentrația troponinei de zece ori mai mici față de cele obișnuite și în consecință concentrația percentilei a 99-a continuă să scadă. (De exemplu, valoarea percentilei 99 pentru primele generații de troponine T, era 0,06 ng/L, dar actualmente el a fost redus la <0,01 ng/L, folosind testele de generația a patra de detectare a troponinei hs.)

Pe lângă valoare diagnostică, determinarea cTn, adaugă valoare prognostică a mortalității pe termen scurt și lung, alături de traseul electrocardiografic și tabloul clinic. Se consideră că anume hs-cTn-T, are acuratețe de prognostic mai mare decât celelalte hs-cTn [9-10].

Înțelegerea și utilizarea biomarkerilor cardiaci

permite clinicienilor stabilirea unor diagnostice mai exacte, și selectarea tratamentului corespunzător.

#### **Algoritm 0/1 h la pacienții suspecți cu IMA**

Selectarea strategiei de tratament a pacienților NSTEMI va depinde mult de stratificarea riscului inițial, astfel pacienții cu risc foarte înalt vor necesita strategie invazivă imediată (<2 h) asemeni celor cu STEMI, pacienților cu risc înalt se va recomanda intervenția invazivă timpurie (<24 h) și celor cu risc moderat, intervenția amânată, dar nu mai mult de 72 h.

Date din diverse studii multicentrice au arătat repetat că hs-cTn mărește acuratețea diagnosticării IMA la momentul adresării. Beneficiul cel mai mare a fost observat la pacienții care se prezentau în scurt timp de la debutul simptomelor și la subgrupele specifice, precum vârstnicii sau pacienții cunoscuți cu patologie coronariană. Mulțumită sensibilității înalte a markerilor, timpul de măsurare repetată e mai scurt (decât 3 h), contribuind la luarea deciziei terapeutice. Totodată, același algoritm ajută la trierea pacienților excluzându-i cu siguranță pe cei care nu prezintă risc de dezvoltarea IMA. La baza algoritmului de eliberare din UPU stau nu doar nivelele hs-cTn, dar și clinica pacientului (fără dureri) precum și GRACE scor mai mic de 140. Conform algoritmului conduitei pacienților cu suspexii de IMA din Ghidul ESC NSTEMI 2011, IMA poate fi exclus fără măsurarea repetată a hs-cTn în cazul în care prelevarea primei probe a avut loc la >6 h de la debutul simptomelor netrecând de valoarea normal admisibilă precum și un tablou clinic corespunzător și scorul GRACE <140.

La pacienții cu IMA nivelul troponinelor hs cresc rapid, de obicei, într-o oră de la debutul simptomelor și rămân elevate câteva zile. [7, 8] Se pune întrebarea de cercetarea continuă, când va fi posibilă aplicarea regulii de „înrolare” sau „eliberare” din UPU cu excluderea în siguranță a IMA în 2 sau chiar 1 h. [4]

Cu toate că până când algoritmul 0/3 h pentru triajul pacienților cu NSTEMI este cel mai răspândit în lume, cercetările au mers mai departe, astfel în 2015 s-a propus trecerea la algoritmul 0/1 h. Rezultatele studiului care a avut loc în două instituții din orașele Basel și Buenos-Aires au adus observații impresionante. Cercetătorii s-au condus de următorii parametri numerici: dacă pacientul prezentat în UPU avea hs-cTn < 5 ng/L cu dureri care se prelungeau >3 h sau hs-cTn <12 ng/L și diferența între măsurările 0 h și 1 h < 3 ng/L atunci IMA era exclus, iar dacă pacientul la măsurarea 0 h avea hs-cTn ≥ 52 ng/L sau diferența între măsurările 0 h și 1 h ≥ 5 ng/L, atunci el era înrolat și se considera strategia invazivă de tratament (valorile au fost calculate pentru hs-cTn-T marca Elecsys, pentru hs-cTn-I Architect și Dimension Vista valorile diferă). [1] S-a remarcat că circa 62% din pacienții care s-au adresat cu dureri în regiunea pectorală au

putut fi excluși conform algoritmului 0/1 și 95% dintre ei nu au mai avut nevoie de alte investigații suplimentare, ba mai mult, la follow-upul de 1 lună, rata MACE a acestor persoane era doar 0,2%.

Algoritmul 0/1 h se bazează pe două concepte: prima, troponina cardiacă de înaltă sensibilitate este o variabilă continuă, iar probabilitatea de IMA crește odată cu creșterea valorilor troponinei cardiace cu sensibilitate ridicată; în al doilea rând, modificările absolute timpurii ale nivelurilor în interval de 1 oră pot fi utilizate ca surrogat pentru modificări absolute peste 3 ore sau 6 ore și oferă o valoare incrementală de diagnostic evaluării troponinei cardiace la prezentare. Datele troponinei ar trebui întotdeauna să fie integrate cu o evaluare clinică detaliată și ECG, iar determinări repetate sunt obligatorii în caz de durere toracică continuă sau recurentă.

Algoritmul nou pe lângă posibilitatea diagnostică înaltă și triaj, contribuie la eficientizarea managementului pacienților adresați la secția de internare prin micșorarea timpului respectiv și a costurilor.[11]

#### **Alți biomarkeri**

Au fost cercetați o multitudine de alți marker care ar reflecta leziunea cardiomiocitelor, precum izoenzima CK-MB, proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (H-FABP), coceptina, peptidul natriuretic, pro-adrenomodulin și GDF-15.

Comparativ cu cTn, izoenzima CK-MB are un trend de scădere mai rapidă, astfel poate aduce informații adiționale cu referire la timpul injuriei miocardice și detectarea re-infarctului timpuriu. [8]

Proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (H-FABP) este eliberată în circulație în urma injuriei cardiomiocitelor. Grație dimensiunilor mici, proteina poate fi eliberată mai devreme decât molecula cTn, astfel e văzută ca un marker foarte timpuriu în diagnosticarea IMA. Utilizată alături de hs-cTn, proteina nu aduce valoare diagnostică suplimentară, însă studii privind utilizarea foarte timpurie (<1-2 h de la instalarea durerilor) necesită a fi realizate.

Copeptina, parte a hormonului vasopresinei, este biomarkerul ce reflectă nivelul endogen de stres precum și riscul mortalității în diverse patologii, inclusiv IMA. Astfel încât stresul endogen e deja prezent la debutul IMA, coceptina e capabilă să identifice infarctul foarte devreme după apariția simptomelor, chiar atunci când hs-cTn e încă negativă. Valoarea adăugată a acestui marker e utilizarea lui în tandem cu hs-cTn ca strategie de excludere timpurie a IMA, pacienții ce se prezintă la UPU cu dureri pectorale și nivele scăzute ale hs-cTn și ale coceptinei par a fi candidații potriviți pentru eliberare fără testări seriate a cTn, de fapt acest concept fiind confirmat deja de un studiu multicentric larg [8, 13, 14].

Markerii precum peptidul natriuretic, pro-adreno-

modulin și GDF-15 sunt predctori potențiali a mortalității la pacienții cu suspexții de SCA, deci ar fi util de folosit pentru stratificarea riscului.

De asemenea, știind că inflamația joacă un rol important în formarea, destabilizarea sau ruptura plăcii aterosclerotice, utilizarea markerilor de instabilitate a plăcii, precum mieloperoxidaza, proteina myeloid-related 8/14, proteina C în diagnosticul timpuriu a IMA, cu toate că pare a fi o idee oportună, studiile au demonstrat că acuratețea diagnostică e foarte mică și nu pot fi folosite în practica clinică.

Biomarkerul cardiac ideal pentru diagnosticarea IMA ar fi cel cu sensibilitate și totodată specificitate mare care poate fi rapid determinat și este accesibil. Cu toate că nu pe deplin, multe din aceste criterii sunt îndeplinite de hs-cTn, ceea ce ne oferă mari avantaje de diagnostic.

### Concluzii

Avansarea tehnologică a contribuit la modificarea definiției IMA. Astfel, astăzi, principalul biomarker cardiac cu cea mai mare valoare diagnostică și prognostică este hs-cTn. Troponina cu sensibilitate înaltă a modificat strategia evaluării riscului pacientului cu durere toracică, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic, dar simpla utilizare a unui astfel de marker nu este suficientă, e importantă aplicarea eficientă în practica clinică, iar algoritmul 0/1h ar putea fi următorul standard de conduită la pacienții cu suspexții de SCA, aducând beneficii de diagnosticare mai rapidă și rentabilizarea managementului, adică timpului și costurilor.

Totodată, deținerea informațiilor aprofundate despre mecanismele fiziopatologice care stau la baza proceselor în SCA, îndeosebi în infarctul NSTEMI, impun revizuirea tacticilor clasice de tratament, accentul fiind deplasat pe rezolvarea cauzei și nu a simptomelor, posibil prin rezolvarea consecințelor nedorite a inflamației.

### Bibliografie

- Garg, Pankaj, et al. „Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin”. *Internal and emergency medicine* 12.2 (2017): 147-155.
- Libby P., „Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy”. *N Engl J Med* 368 (2013): 2004-2013.
- Maisel A. S., Duran J. M., Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):13–25.
- Mueller C. „Biomarkers and acute coronary syndromes: an update”. *European heart journal* 35.9 (2014): 552-556
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, 3037 Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, 3038 Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary 3039 syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein 3040 IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) 3041 Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1101-6.
- Chapman AR, Shah ASV, et al., Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 3044 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation* 2018;137(12):1236-1245.
- Thygesen K., Alpert J. et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269;
- Roffi M., Patrono C., et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267–315
- Haaf P, Reichlin T, et al., Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity 3570 cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35(6):365-75. 3571
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R., et al., Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early 3575 diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(34):2303-11.
- Twerenbold, Raphael, et al., „Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction”. *Journal of the American College of Cardiology* 74.4 (2019): 483-494.
- Ibanez B., James S., et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177.
- Boeddinghaus J., Reichlin T., et al., Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(6): 457-467.
- Hillinger P, Twerenbold R, et al., Optimizing Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 3208 Utility of 1-Hour Copeptin. *Clin Chem* 2015;61(12):1466-74.



## EFFECTELE ENDOTELINEI 1 ÎN AFECȚIUNEA DOXORUBICINICĂ A CORDULUI

\*Lilia TACU, asistent univer., Mihaela IVANOV, doctorand, Lucia CIOBANU, dr. hab. șt. med., conf. cercet., Ion POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. cercet., Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercet., Ion MORARU, dr. șt. med., conf. cercet., \*Rotaru Victoria, dr. șt. med., conf. univer., \*Valeriu COBEȚ, dr. hab. șt. med., prof. univer., Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof. univer., dr. hab. șt. med.

\*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

### Rezumat

**Introducere.** Sinteza endotelinei 1 este crescută în cardiotoxicitate doxorubicinică (Dx) și poate fi un factor care influențează negativ funcționalitatea ventriculului stâng.

**Scop.** Estimarea *in vitro* a efectelor endotelinei 1 (ET-1) pe modelul cordului izolat în injurie cauzată de doxorubicină.

**Materiale și metode.** Injuria doxorubicinică a fost reprodusă la șobolani prin administrarea antraciclinei în doză cumulativă de 16 mg/kg. Inima izolată a fost expusă la acțiunea ET-1 (10<sup>-7</sup> M), inclusiv și cu 30 sec înainte de testul de rezistență cu volum și efort.

**Rezultate.** ET-1 a indus efect inotrop negativ manifestat prin presiune sistolică a ventriculului stâng și debit cardiac scăzut. Când ET-1 acționa înainte fie de umplerea cu volum sau creșterii rezistenței periferice, raportul presiunii sistolice a ventriculului stâng a fost semnificativ scăzut comparativ cu controlul. La vârful reactivității cardiace, valoarea medie a debitului cardiac era sub limita valorii de control cu 44,5% la efort cu volum și mai puțin de 55,1% la efort cu rezistență.

**Concluzii.** ET-1 a avut efect trigger și reacție inotrop negativă pe miocardul afectat de doxorubicină, și a dereglat funcția heterometrică și homeometrică, aspecte care ar putea fi mecanismele insuficienței cardiace inerent cardiomiopatiei doxorubicinice.

**Cuvinte-cheie:** endotelina 1, cardiomiopatie doxorubicinică, studiu experimental

### Резюме

Эффекты эндотелина 1 при доксорубициновом заболевании сердца

**Введение.** Синтез эндотелина 1 (ET-1) повышен при доксорубициновой (Dx)

кардиотоксичности и может быть фактором, отрицательно влияющим на функцию левого желудочка (ЛЖ).

**Цель.** Оценка влияния ET-1, *in vitro* на функцию сердца при повреждении вызванной доксорубицином.

**Материал и методы.** Dx-индуцированное повреждение было воспроизведено у крыс при администрации антрациклина, в накопленной дозе 16 мг/кг. Работающее изолированное сердце было подвергнуто воздействию ET-1 (10<sup>-7</sup> M) включая и за 30 секунд до применения нагрузочных проб объемом и сопротивлением.

**Результаты.** ET-1 индуцировал отрицательный инотропный эффект, проявляющийся снижением систолического давления ЛЖ и сердечного выброса.

При воздействии ET-1 до применения нагрузочных тестов объемом и сопротивлением увеличению коэффициента систолического давления ЛЖ был значительно меньше контрольного уровня на 44,2% в пробе с объемом и на 55,1% при пробе с сопротивлением.

**Заключение.** ET-1 оказывал отрицательный триггерный эффект инотропного воздействия на поврежденный доксорубицином миокард, и влиял на гетерометрическую и гомеометрическую регуляцию сердца, которые могут быть механизмами сердечной недостаточности, присущей доксорубициновой cardiomiopatii.

**Ключевые слова:** эндотелин 1, доксорубицин cardiomiopatia, экспериментальное исследование.

### Summary. Effects of endothelin 1 in the doxorubicin induced cardiac injury

**Background.** Endothelin 1 (ET-1) synthesis is increased in doxorubicin (Dx) cardiotoxicity and might be a factor negatively influencing left ventricle (LV) functional availability.

**Aim.** The *in vitro* estimation of ET-1 effects on heart in doxorubicin induced injury.

**Material and methods.** Dx induced injury was reproduced in rat by anthracycline administration in cumulative dose of 16 mg/kg. A working isolated heart was exposed to ET-1 action (10<sup>-7</sup> M), inclusively 30 sec before volume and resistance effort.

**Results.** ET-1 has induced negative inotropic effect manifested by decrease of LV systolic pressure and cardiac output. When ET-1 was acting before either filling volume or peripheral resistance enhancement the ratio of LV systolic pressure elevation was significantly less than control. In the peak of heart reactivity, the mean value of cardiac output was under control level by 44,2% in effort with volume and less by 55,1% in a resistance endeavor.

**Conclusion.** ET-1 triggered a negative inotropic effect of myocardium in Dx induced injury and impaired the heterometric and homeometric cardiac regulation, that could be a mechanism of heart failure inherent to doxorubicin cardiomyopathy.

**Key-word:** endothelin 1, doxorubicin cardiomyopathy, experimental study

### Introducere.

Cardiotoxicitatea doxorubicinei (Dx, remediu antineoplasic cu eficiență dovedită în leucemii, limfoame și sarcoame) excelează prin evoluția rapidă a insuficienței cardiace iminente cardiomiopatiei Dx, inclusiv la persoanele tinere, fapt ce se impune drept o cauză a decesului sau a sistării preparatului din schema terapeutică a pacienților oncologici [1, 2, 3]. Astfel, cercetarea mecanismelor patogenetice inerente afecțiunii cardiace doxorubicinice a consemnat pe parcursul a mai multor decenii o sarcină prioritară a cardiologiei și un punct de sudare a acesteia la obiectivele oncologiei. Deși la această noimă s-au realizat multe studii, în deosebi fundamentale, la ora actuală nu s-a evidențiat în plan conceptual un apanaj fiziopatologic bine consolidat, iar tentativele de elaborare a terapiei patogenetice au în fond valențe experimentale.

Merită de menționat unele succese mai importante în acest context.

1. Dezvoltarea carenței energetice a miocardului determinată de periclitarea respirației mitocondriale și a fosforilării oxidative [4]. Declinul rezervelor de ATP se corelează autentic cu severitatea disfuncției contractile a miocardului și incapacitatea acestuia de a realiza adaptarea codului la eforturi hemodinamice și neuroendocrine. A. Murabito et al (2020) consideră, că Dx se acumulează în cardiomiocit și se leagă cu unul din fosfolipidele principale ale membranei mitocondriale, cardiolipina, fapt ce rezultă în afectarea transportului de electroni și creșterea permeabilității membranare față de citocromul c propice activării caspazei 9 și declanșării procesului de apoptoză [5]. Mai mult decât atât, Dx reduce raportul Bcl2/Bax (factorii anti- și, respectiv, pro-apoptotici intracardiomiocitari).

2. Activarea stresului oxidativ datorită producției exagerate de radicali liberi de oxigen și deprecierea sistemului antioxidant. S-a constatat, că acumularea Dx în mitocondrii peste concentrația de 100  $\mu$ M reprezintă nivelul pragal de declanșare a proceselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor în cardiomiocit. Administrarea antioxidantilor, cum ar fi vitamina C și coenzima Q10, s-a manifestat în modelul de cardiomiopatie Dx reprodus la șobolani prin ameliorarea funcției ventriculului stâng în efort cu rezistență [6, 7].

3. Afectarea raportului dintre colagenul de tip I și tip III în baza activării metaloproteinazelor matricei

extracelulare se anunță o cauză a remodelării patologice a miocardului cu paternul eccentric și dilatarea ventriculului stâng (VS), responsabilă de perturbarea funcției lusitrope a cordului [8]. Evaluarea nivelurilor circulante ale diferitor tipuri de metaloproteinaze (e.g. MMP2 și MMP9) are valoare predictivă asupra riscului remodelării matricei extracelulare a miocardului și exacerbării insuficienței cardiace.

4. Activarea răspunsului inflamator este, potrivit rezultatelor mai multor cercetări fundamentale, un mecanism important de promovare a disfuncției cardiace, inclusiv a cardiotoxicității doxorubicinei [9, 10, 11]. În acest context X.Xinyong et al (2020) au demonstrat rolul receptorilor transmembranari, Toll-like, în declanșarea răspunsului inflamator al cardiomiocitului și macrofagului interstițial la acțiunea moleculelor de semnalizare derivate de epavele structurale ale celulelor cardiace alterate de Dx, DAMP (Damage Associated Molecular Pattern), activarea cărora se soldează cu producția sporită de citokine [12]. Expresia TNF- $\alpha$  în miocardul murin supus acțiunii Dx crește în raport direct cu doza cumulativă a antraciclinei. Într-un studiu fundamental anterior, noi am demonstrat că administrarea anticorpului monoclonal al TNF- $\alpha$  a atenuat cardiotoxicitatea doxorubicinei, fapt ce s-a manifestat prin ameliorarea inotropismului miocardului [13].

5. Activarea sistemului neuroendocrin, care se caracterizează prin activarea inițială sistemului simpatico-adrenergic, urmată de sinteza excesivă de endotelina 1 (ET-1). Expresia ET-1 în miocardul expus acțiunii Dx se corelează direct cu severitatea afecțiunilor structurale, remodelării și gradul disfuncției cardiace, efectele oligopeptidului, fiind mediate de receptorul ETA [14, 15].

Nativitatea funcțională a acțiunii ET-1 asupra miocardului derivă din creșterea concentrației concentrației de calciu în cardiomiocit și miocitul neted vascular, fapt ce se traduce în creșterea contracției cardiace și constricției arterelor coronariene. Evident, că stimularea inotropică a miocardului solicită și cheltuieli suplimentare de energie, care pot compromite adaptarea cordului la acțiuni stresogene și de efort, mai ales, că spre deosebire de catacolamine și, chiar Ang II, timpul de metabolizare a ET-1 este mult mai mare. În plus, în interstițiul miocardic sunt cantonate granule ce stochează ET-1 formată de endotelocitele coronariene și cardiace și care este eliberată în cantități mari la acțiuni paracrine și endocrine

declanșate de hipoxie, ischemie, penurie energetică, stres oxidativ, etc.

Prin urmare, ET-1 impune un aport patogenetic notabil în declanșarea și exacerbară insuficienței cardiace, dar particularitățile acțiunii acestui factor asupra funcționalității cordului în afectarea doxorubicinică sunt precar elucidate,

#### Scopul studiului a constat în:

Evaluarea *in vitro* a efectelor ET-1 asupra reactivității funcționale de efort a cordului în afecțiunea doxorubicinică.

#### Material și metode.

Afecțiunea Dx a miocardului s-a reprodus la șobolanii albi prin administrarea *i/p* a Dx (doza cumulativă 16 mg/kg în 2 săptămâni, 2 injecții/per săptămână în doza de o priză 4,0 mg/kg). Animalele au fost sacrificate prin eutanazie (tiopental de sodiu, 0,4 mg/kg) după 10 zile de la ultima injecție a antraciclinei, întrucât doxorubicina este un remediu care în baza *clearance*-ului redus se cumulează efectiv în organism. Cordul izolat a fost perfuzat în regim de lucru după metoda Neely-Rovetto, indicii funcționali ai VS fiind estimați prin intermediul dispozitivului tehnic de înregistrare a parametrilor în timp real „Bio-Shel” (Australia) sau inscriptorului Linearorder MARK WR3101 (Germania) conectat la senzorul mecanic. Reactivitatea de efort a cordului s-a cercetat prin creșterea presiunii de umplere a atriului stâng până la valoarea de 25 cm col. H<sub>2</sub>O (efort cu volum) sau a presiunii în estuarul aortei până la valoarea de 120 cm

col.H<sub>2</sub>O (efort cu volum). Efectele ET-1 s-au estimat în vârful acțiunii oligopeptidului în concentrația de 10<sup>-7</sup> M (mol) sau, când acțiunea ET-1 timp de 30 sec asupra cordului izolat a precedat cu 30 sec manevrele de efort cu volum sau rezistență.

Datele obținute expuse prin valoarea M±m (media și eroarea standard) au fost comparate și analizate statistic conform criteriului t-Student în raport cu evidențele din lotul martor (animalele intacte) sau cu indicii atestați înainte de proba de efort.

#### Rezultate.

Estimarea indicilor funcționali ai cordului izolat în condiții de efort fiziologic al perfuziei (presiunea în atriul stâng și estuarul aortic de 15 și, respectiv, 80 cm col.H<sub>2</sub>O) a evidențiat deja un grad pronunțat al disfuncției VS în lotul cu Dx (*tab.1*).

Astfel, indicii principali ai funcției de pompă a VS (JA și DC) sunt cu până la 40,47% micșorați față de martor, iar presiunea sistolică dezvoltată de VS atinge cote medii de 75% din valoarea martor a indicelui. De asemenea se remarcă periclitarea concludentă a relaxării diastolice a VS, dată fiind majorarea PTDVS și a stiffness-ului diastolic cu 168% și, respectiv, 109,73%.

Se atestă perturbată contracția și relaxarea izovolumică a cordului, iar indicii principali ce caracterizează aceste faze importante ale ciclului cardiac (e.g. +dP/dT max și -dP/dT max) ating valori depreciate semnificativ cu 26,21% și, corespunzător, 24,81% față de martor.

Tabelul 1

Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat perfuzat în regim fiziologic

Indici funcționali	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	P
Jetul aortic (JA), ml/min	21,5±1,4	12,8±0,8 -40,47%	<0,01
Debitul cardiac (DC), ml/min	37,4±1,9	23,6±1,3 -36,90%	<0,01
Presiunea sistolică în VS (PSVS), mm Hg	143,5±8,2	106,2±6,3 -25,99%	<0,05
Frecvența contracțiilor cardiace, 1/min	289±13	245±11 -15,22%	<0,05
Presiunea telediastolică a VS (PTDVS), mm Hg	4,7±0,26	12,6±0,78 +168%	<0,01
Stiffness-ul diastolic al VS, mm Hg/ml	29,8±1,7	62,5±4,4 +109,73%	<0,01
+dP/dT max, mm Hg/sec	8565±208	6320±165 -26,21%	<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	6710±174	5045±120 -24,81%	<0,05

Legendă: p- valoarea semnificației vs martor; ± - devierile relative de la martor

Tabelul 2

Indice/lot	Acţiunea ET-1 ( $10^{-7}$ M)	
	Inițial	Stimulare
PSVS (mm Hg)		
Martor	141,7±8,2	177,3±8,6 +25,1% vs inițial
Dx	104,9±6,4*	95,4±6,6* -9,1% vs inițial
DC (ml/min)		
Martor	36,9±1,9	42,7±2,2 +15,7% vs inițial
Dx	23,6±1,3*	21,5±1,5* -9% vs inițial
FCC (1/min)		
Martor	284±11	297±15 +4,6% vs inițial
Dx	243±10*	250±16* +2,9% vs inițial
PTDVS (mm Hg)		
Martor	4,9±0,29	6,1±0,55 +24,5% vs inițial
Dx	12,5±0,87*	17,7±1,26* +41,6% vs inițial

Legendă: \* -  $p < 0,05$  vs martor

Sunt importante datele ce reflectă răspunsul inotrop al cordului izolat perfuzat în regim fiziologic la acțiunea ET-1 (tab.2).

Rezultatele obținute aduc la apel 3 particularități importante.

În primul rând, răspunsul inotrop al cordului în afecțiunea doxorubicinică este compromis. Spre deosebire de cordul martor, care s-a manifestat prin efect inotrop pozitiv, dată fiind creșterea valorii PSVS în vârful stimulării cu 25,1%, în lotul Dx PSVS s-a redus cu 9,1%, ceea ce consemnează efectul inotrop negativ. Drept urmare, debitul cardiac a crescut în cazul efectului inotrop pozitiv cu 15,7%, iar deprecierea DC față de valoarea inițială cu 9% este inerentă efectului inotrop negativ.

În al doilea rând, ET-1 a crescut rigiditatea diastolică în ambele loturi, fapt ce ar fi o repercusiune iminentă efectului oligopeptidului de a crește concentrația de calciu în cardiomiocit, dar spre deosebire de catecolamine nu stimulează analogic funcția lusitropă a miocardului. Totuși, în lotul cu Dx valoarea PTDVS a crescut mai considerabil în vârful stimulării, cu circa 70% mai mult comparativ cu incrementul martor: 41,6% vs 24,5%.

În al treilea rând, pentru acțiunea ET-1 nu este caracteristic un efect cronotrop notabil, iar FCC a crescut până la 4,6% față de nivelul inițial, atât în lotul martor, cât și în lotul cu Dx.

Efectele detrimentală ale ET-1 s-au manifestat în

mod deosebit în contextul adaptării cordului la efort cu volum și rezistență, precedată de acțiunea oligopeptidului, întrucât ambele probe solicită de la miocard angrenarea pârghiilor intrinseci ale capacității de contracție și relaxare.

Pretratarea cordului izolat cu ET-1 a redus rata de creștere a DC în condițiile creșterii presiunii atriului stâng până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O (tab.3).

În proba de efort cu creșterea volumului de umplere a VS debitul cardiac și PTDVS sunt indicii principali de estimare a fezabilității funcționale privind adaptarea cordului. Potrivit entității fiziologice a probei cu volum valoare acestor indici a crescut în ambele loturi. Astfel, DC a crescut în lotul martor cu 47,43%, iar în lotul cu Dx rata incrementului a fost mai mică, constituind 37,71%. Pe de altă parte, elevarea PTDVS martor a măsurat 38,78%, aceasta fiind considerabil mai mare în afectarea doxorubicinică – 54,4%, fapt ce indică asupra capacității relaxării diastolice depreciate. Pe fondul pretratării cu ET-1 răspunsul cordului a fost mai limitat, cu precădere în lotul cu Dx. Rata creșterii DC s-a redus cu 43,8% (de la 37,71 până la 21,19%), pe când în lotul martor ea a urmat un declin numai de 17,73% (de la 47,43% până la 39,02%). Acest fenomen este determinat de alterarea mai pronunțată a diastolei de către ET-1 în lotul cu DX, deoarece PTDVS a elevat cu 98,4%, pe când în lotul martor sporul indicelui a constituit 53,06%. Drept consecință valoarea absolută medie a PTDVS

Tabelul 3

## Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum

Indice	Efort cu volum fără ET-1		Efort cu volum precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
DC, ml/min	54,4±3,6 +47,43%	32,5±2,9 +37,71% p<0,01	51,3±4,7 +39,02%	28,6±2,6 +21,19% p<0,001
PTDVS, mm Hg	6,8±0,52 +38,78%	19,3±1,83 +54,4% p<0,01	7,5±0,72 +53,06%	24,8±2,44 +98,4% p<0,001

**Legendă:** +% - incrementul relativ vs indicele inițial; p – semnificația vs martor

în afectarea doxorubicinică a devenit de circa 3,3 ori mai mare comparativ cu cea din lotul martor (24,8 vs 7,5 mm Hg).

Pretratarea cordului cu ET-1 a compromis esențial și capacitatea de adaptare la elevarea rezistenței periferice prin creșterea presiunii în estuarul aortei până la 120 mm Hg (tab.4).

Rata de creștere a PSVS în efortul cu rezistență fără pretratare cu ET-1 nu a diferit notabil între loturi (de la 20,4% în Dx până la 22,9% în lotul martor), deși reculul indicelui absolut față de martor a fost notabil, 28,4% (126,3±11,5 vs 176,4±11,3 mm Hg). Când proba de efort cu rezistență s-a reprodus pe fondalul acțiunii ET-1, capacitatea de contracție a miocardului în lotul cu Dx s-a redus mult mai considerabil. Astfel, rata incrementului PSVS în lotul martor s-a depreciat de la 22,9% până la 20,4%, iar în lotul cu Dx – de la 20,42% până la 6,29%. Sub acest aspect este de menționat, că decalajul valorii absolute a PSVS între loturi a crescut de la 28,4% până la 35,47%.

Periclitarea capacității de contracție sub acțiunea ET-1 în lotul cu Dx s-a manifestat prin diminuarea mult mai însemnată a DC la elevarea presiunii în aortă. Astfel, deprecierea DC în lotul martor a constituit 52,08%, iar în afecțiunea doxorubicinică – 51,7%. Drept urmare debitul cardiac în lotul cu Dx s-a estimat depreciat cu 55,12% în raport cu indicele martor.

Așadar, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin efect inotrop negativ în afecțiunea doxorubicinică a cordu-

lui și s-a impus prin epuizarea capacității de adaptare a miocardului la efort cu volum și rezistență.

**Discuție.**

Acțiunea repetată a DX în doză cumulativă de 14 mg/kg timp de 14 zile a condus în studiul nostru la pericolizarea capacității de contracție a miocardului, manifestată, în deosebi, în proba de efort cu rezistență, prin creșterea declinului față de martor a debitului cardiac și a valorii presiunii sistolice a VS. Deprecierea funcției de pompă a VS trădează fenomenul cardiotoxicității doxorubicinei.

Datele relatărilor recente aduce la apel capacitatea Dx de a induce sarcopenie grație afectării sintezei proteinelor contractile ale sarcomerului, evidentă, care în contiguitate cu efectele dăunătoare ale Dx privind sinteza de ATP, poate fi o cauză importantă a incompetenței funcționale a cordului de adaptare la eforturi hemodinamice și neuroendocrine [16, 17]. Acțiunea ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim fiziologic s-a manifestat în lotul cu Dx prin micșorarea în vârfurile stimulării a presiunii sistolice a VS asociată de reducerea debitului cardiac, fapt ce în plan fiziopatologic se tratează drept efect inotrop negativ.

Endotelina 1, ca și Ang II sau agoniștii adrenergici, este un stimulator natural important al inotropismului miocardic, fapt ce în lotul martor s-a impus inteligibil prin elevarea PSVS, urmată de creșterea jetului aortic și DC. Efectul inotrop negativ propriu

Tabelul 4

## Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu rezistență

Indice	Efort cu rezistență fără ET-1		Efort cu rezistență precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
PSVS, mm Hg	176,4±11,3 +22,9%	126,3±11,5 +20,4% p<0,05	172,8±14,7 +20,42%	111,5±10,6 +6,29% p<0,001
DC, ml/min	29,2±2,4 -21,92%	16,3±1,2 -30,93% p<0,01	25,4±2,23 -32,08%	11,4±1,22 -51,7% p<0,001

**Legendă:** +% - incrementul relativ vs indicele inițial; p – semnificația vs martor

ET-1 poate fi consemnat drept un mecanism patogenic notabil de declanşare și exacerbare a insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie doxorubicinică, întrucât efortul hemodinamic sau tulburările homeostaziei (e.g. hipoxia, ischemia, stresul oxidativ, augmentarea răspunsului imun-inflamator, hiperglicemia, acidoza, etc.) se impun prin eliberări excesive de ET-1.

A.Luu et al (2018) consideră, că limitarea disfuncției endotelului vascular este un beneficiu concludent în afecțiunea doxorubicinică a miocardului, datorită limitării factorilor ce stimulează eliberarea ET-1, iar pe de altă parte, datorită contracarării efectelor detrimentală ale ET-1, în primul rând, prin intermediul oxidului nitric, prostacilinei, enzimelor antioxidante, etc. [18]. La noima fiziopatologiei cardiomiopatiei DX endotelina 1 este coroborată drept un factor neuroendocrin cu proprietăți mitogene, de crește, prooxidante, proinflamatoare, etc.

Printre mecanismele efectului inotrop negativ al ET-1 în afecțiunea Dx putem evidenția acțiunea coronaroconstrictorie a oligopeptidului superioară reactivității cordului intact, demonstrată în cercetările noastre anterioare [19]. Micșorarea rezervei funcționale coronariene sporește deficitul energetic și majorează încărcătura cardiomiocitului cu calciu în detrimentul relaxării diastolice și realizării legii lui Starling. Efectul supraîncărcării cardiomiocitelor cu calciu inerent cardiotoxicității Dx a fost demonstrat de noi prin micșorarea toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuze indispensabilă de fezabilitatea sistemelor intrinseci de control al metabolismului energetic, oxidativ și calciu [13].

Remarcabil, că pretratarea codului izolat cu ET-1 chiar cu 30 sec înainte de efortul hemodinamic a limitat capacitatea adaptiv-compensatorie, evidențiind rolul afectării relaxării diastolice în reglarea heterometrică a cordului în efortul cu volum, precum și rolul inotropismului miocardic compromis în reglarea homeometrică la aplicarea efortului cu rezistență.

Datele obținute indică asupra mecanismelor cheie de perturbare a diastolei și sistolei în afecțiunea doxorubicinică, acestea fiind determinate de micșorarea semnificativă a vitezei relaxării ( $-dP/dT_{max}$ ) și contracției izovolumice ( $+dP/dT_{max}$ ) a cordului. Nativitatea funcțională a acestor faze cardiace este orchestrată concludent de potențialul energetic, necesar asigurării unui *turnover* adecvat al cationilor de calciu, și este dominantă în sistemul intrinsec al cordului privind: (1) creșterea debitului cardiac în efort cu volum prin formarea unui gradient de umplere propice amorsării și realizării legii lui Starling; (2) atingerea

unei „încordări mecanice” suficiente prin energia cinetică acumulată de a învinge rezistența periferică crescută în efortul cu rezistență.

În estimarea funcțională a severității și prognosticului insuficienței cardiace valorile timpului relaxării și contracției izovolumice a cordului sunt utilizate drept variabile de apreciere ecocardiografică a indicelui Tei, considerat drept un indice de evaluare precoce a disfuncției cardiace în baza reducerii timpului de ejecție a VS pe fondalul creșterii timpului relaxării și contracției izovolumice sau, altfel, spus micșorării valorii  $+dP/dT_{max}$  și  $-dP/dT_{max}$  [20].

W.Border et al (2020) consideră în acest context că indicii ecocardiografici ai relaxării și contracției izovolumice a cordului sunt niște predictorii funcționali importanți ai afectării precoce a cordului la copii oncologici care administrează antraciline [21]. Prin urmare, probele de efort care pot evidenția dereglările funcționale ale relaxării și contracției izovolumice, absente în condiții de repaos, sunt de valoare diagnostică certă a cardiotoxicității doxorubicinii.

Remediile ce modulează activitatea ET-1 (blocanțele nespecifice ale receptorilor ETA/ETB și inhibitorii enzimei de conversie a endotelinei 1) sunt aplicate în tratamentul insuficienței cardiace și, în special, al hipertensiunii arteriale pulmonare, în geneza căreia ET-1 are rol crucial în promovarea reflexului von Euler [22, 23]. Astfel, plauzibil este de admis beneficiul clinico-funcțional al modulării activității ET-1 la pacienții care administrează doxorubicină, mai ales că nivelul circulant al ET-1 elevează odată cu creșterea dozei cumulative de Dx și se corelează autentic cu severitatea leziunilor și disfuncției cardiace [24].

### Concluzie:

Cardiotoxicitatea doxorubicinei excelează prin micșorarea semnificativă a vitezei relaxării și contracției izovolumice a ventriculului stâng, precum și prin efect inotrop negativ la acțiunea *in vitro* a ET-1, care periclitează reglarea cardiacă heterometrică și homeometrică la efort cu volum și, respectiv, cu rezistență.

### Bibliografie

1. Mitry MA, Edwards JG. *Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms*. Int J Cardiol Heart Vasc, 2016; 10: 17-24.
2. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol, 2012; 52(6): 1213-1225.
3. Lemoniatis M. *Adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Med Cases, 2015; 6(5): 226-228.

4. Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration*. Scientific Reports, 2019; 202: 191-199.
5. Murabito A, Hirsh E, Ghigo A. *Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer?* Front Cardiovasc Med, 2020; <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00035>.
6. Akolkar G, Bagchi AK, Ayyappan P, et al. *Doxorubicin-induced nitrosative stress is mitigated by vitamin C via the modulation of nitric oxide synthases*. American Journal Society Physiological Cell, 2017; 312: 418-427.
7. Botelho AF, Lempek MR, Branco SE et al. *Coenzyme Q10 Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rat*. Cardiovascular Research, 2020, 20: 222-234.
8. Goetzenich A, Hatam N, Zerneck A et al. *Alteration of matrix metalloproteinases in selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig*. J Heart Lung Transplant, 2009; 28: 1087-1093.
9. Van-Linthout S, Tschöpe C. *Inflammation – cause or consequence of heart failure or both?* Curr Heart Fail Rep, 2017; 14(4): 251-265.
10. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. *Role of inflammation in heart failure*. Curr Atheroscler Rep, 2017; 19(6): 27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
11. Cocco G, Jerie P, Amiet P, Pandolfi S. *Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns*. Expert Opin Pharmacother, 2017; 18(12): 1225-1233.
12. Xinyong X, Zhiyi Z, Lang H et al. *The role of toll-like receptors in myocardial toxicity induced by doxorubicin*. Immunology Letters, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.001>.
13. Попович М.И., Чебан Л.М., Тару Л.А. et al. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 1: 52-62.
14. El-Boghdady NA. *Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity*. Ind J Biochem Biophys, 2013; 50: 202-209.
15. Bein S, Riad A, Ritter CA et al. *The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy*. Cancer Res, 2007; 67: 10428-10435.
16. Nebigil CG, Desaubry L. *Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity*. Front Pharmacol, 2018, <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01262>.
17. Renu K, Abilash VG, Tirupathi-Pichiah PV et al. *Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — an update*. Eur J Pharmacol, 2017; 818(6): 241-253.
18. Luu AZ, Chowdhury B, Hess DA et al. *Role of endothelium in doxorubicin-induced cardiomyopathy*. JACC Basic Transl Sci, 2018; 3(6): 861-870.
19. Popovici M, Cobet V, Ciobanu L, Ivanov V, Ciobanu N, Moraru I, Panfile E, Todiraș M, Tacu L. *Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului*. Buletinul AȘM. Științe medicale, 2016; 2(51): 22-27. ISSN 1857-0011.
20. Tei C. *New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function*. J Cardiol, 1995; 26(2): 135-136.
21. Border W, Sachdeva R, Stratton KL et al. *Longitudinal changes in echocardiographic parameters of cardiac function in pediatric cancer survivors*. JACC: CardioOncology, 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.016.
22. Packer M, McMurray JJ, Krum H, et al. *Long-Term effect of endothelin receptor antagonism with Bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE Trials*. JACC Heart Fail, 2017; 5: 317-326.
23. Hussain N, FaiyazZuberi F, Rehana K, et al. *Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension; a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD*. J Lung Pulm Respir Res, 2018; 5(2): 67-72. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00164.
24. Miyagawa K, Noriaki E, Hirata K. *Attenuation of doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment*. Hypertension, 2017; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141903.

## HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ LA COPII - ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT

<sup>1,2</sup>Ina PALII, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

<sup>1,2</sup>Ana-Mihaela BALANUȚA, medic rezident pediater

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

*e-mail: [inapalii@yahoo.com](mailto:inapalii@yahoo.com)*

### Rezumat

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică ce include multiple situații clinice și care poate complica majoritatea bolilor cardiovasculare și ale aparatului respirator. Managementul copiilor cu HTP necesită o echipă multidisciplinară cu experiență în domeniu. Etapizarea diagnosticului și revizuirea schemelor terapeutice contemporane ar avea un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților pediatriei cu HTP. Lucrarea de față conturează o imagine de ansamblu cu privire la managementul contemporan și ultimele recomandări actualizate, stabilite la cel de-al șaselea Simpozion mondial de hipertensiune pulmonară în Nice, 2018. Totodată articolul dat include și noutățile stipulate în cadrul ultimului Consens 2019, privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare pediatrie, aprobat de Asociația Europeană pentru Boli Vasculare Pulmonare și alți experți din domeniu.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune arterială pulmonară, copii, rezistența vasculară pulmonară

### Summary. Pulmonary hypertension in children- new insights in diagnosis and management

Pulmonary hypertension (HTP) is a pathophysiological condition that can include multiple clinical conditions and which can complicate most cardiovascular and respiratory diseases. Management of children with PH requires a multidisciplinary team with experience. Step by step diagnosis and the review of contemporary treatment approaches would have a significant impact on the prognosis of pediatric patients with PAH. This paper outlines an overview of the current implemented tactics and the latest updated recommendations established at the Sixth World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice, 2018. This article includes the latest news stipulated in the latest 2019 consensus, regarding diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension, approved by the European Association for Pulmonary Vascular Diseases and other experts in the field.

**Key-words:** pulmonary arterial hypertension, children, pulmonary vascular resistance

### Резюме. Легочная гипертензия у детей – актуальные принципы диагностики и менеджмента

Легочная гипертензия (ЛГ) является патофизиологическим состоянием, которое может включать множество клинических состояний и который может осложнить большинство сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Ведение детей с ЛГ требует мультисистемный подход с опытом работы в данной области. Поэтапная диагностика и актуализация уже имеющейся тактики лечения может оказать существенное влияние на дальнейший прогноз у детей с ЛГ. В этом документе представлен обзор современного менеджмента и последние актуализированные рекомендации, представленные на шестом Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце, 2018, а так же содержит обновленную информацию, представленную в последнем консенсусе в 2019 году, относительно диагностики и лечения детской легочной гипертензии, утвержденные Европейской ассоциацией сосудисто-легочных заболеваний и другими специалистами в данной области.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, дети, легочное сосудистое сопротивление

### Introducere.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică caracterizată prin remodelarea vasculară pulmonară care conduce la o presiune arterială pulmonară crescută și, în timp, spre repercusiuni severe precum disfuncția ventriculului drept [1]. Progresele științifice în ultimele câteva decenii au condus spre introducerea unor terapii noi, moment care a extins semnificativ alegerile terapeutice și au dus la îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții multor copii cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP). În ciuda acestui fapt persistă provocări substanțiale, în special în ceea ce privește mecanismele de înțele-

gere și abordarea remodelării structurale a hipertensiunii arteriale pulmonare severe [1, 2].

Deși există trăsături comune, hipertensiunea pulmonară pediatrică întrunește o serie de particularități fiind însoțită de provocări suplimentare care necesită abordări unice. Hipertensiunea pulmonară se poate manifesta la orice vârstă a copilăriei. Distribuția etiologiilor la copii este cu totul diferită de cea a adulților, cu predominantă a hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatice (HTPI) și HTP asociată cu boli cardiace congenitale [2, 3]. În populația pediatrică, HTPI este de obicei diagnosticată tardiv din cauza simptomelor nespecifice. Evoluția silențioasă a acestui sindrom



clinic rezultă deseori într-un diagnostic tergiversat corelat cu o morbiditate sporită. Abordările terapeutice utilizate pe larg la adulți nu sunt suficient studiate la copii, mai ales momentele ce țin de potențialul toxic și dozarea optimă la copii lipsesc [2, 3]. Perfecționarea algoritmilor de diagnostic și actualizarea continuă a strategiei terapeutice crește probabilitatea unui prognostic favorabil. Deși nu există un remediu specific pentru HTP, terapiile curente au drept scop oprirea progresiei bolii, îmbunătățind calitatea vieții multor pacienți [1, 3].

### Definiție

HTP poate fi prezentă la orice vârstă, din perioada neonatală până la vârsta adultului. HTP pediatrică prezintă o serie de caracteristici unice care nu se regăsesc la HTP a adultului, incluzând factori etiologici prenatali și anomalii parenchimotoase și vasculare postnatale implicate în dezvoltarea pulmonilor [5].

În circulația fetală normală, presiunea în artera pulmonară este similară cu presiunea sistemică și aceasta scade rapid după naștere, atingând niveluri similare cu ale adultului până la vârsta de 2-3 luni. Din cauza variabilității hemodinamicii pulmonare în timpul tranziției postnatale, HTP pediatrică a fost definită anterior pentru copii și sugari >3 luni la fel ca și la adulți, drept o creștere a presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mmHg [1, 5]. Cel de-al șaselea simpozion mondial pe HTP, Nice 2018 actualizează definiția HTAP drept presiunea medie în artera pulmonară >20 mmHg la nivelul mării și include utilizarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP), indexată la suprafața corporală pentru identificarea HP-ului pre-capilar, definită de  $RVP \geq 3 \text{ WU} \times \text{m}^2$ . În urma acestui Simpozion s-a ajuns la un acord unanim de acceptare a acestei definiții atât la adulți cât și în populația pediatrică, moment ce va facilita tranziția terapiei copiilor cu HTP la terapia adultului [1, 5].

O altă entitate clinică cu referire la vârsta pediatrică este HTP persistentă a nou-născutului (HT-PPN), cunoscută anterior sub denumirea de persistența circulației de tip fetal - un sindrom caracterizat prin rezistența crescută susținută a vascularizației pulmonare, frecvent asociată cu o rezistență vasculară sistemică scăzută. Aceasta va determina șuntarea sângelui de la dreapta la stânga prin canalul arterial și foramen ovale, generând hipoxemie [6].

### Actualizări în epidemiologia și clasificarea HTP pediatrică

Datele epidemiologice actuale privind HTP pediatrică sunt derivate din registrele naționale; ca urmare, acestea sunt afectate de modul de proiectare a studiului, logistică și sfera de practică clinică care stă la baza selecției pacienților pentru aceste registre. Aco-

perirea geografică, modelele de trimitere, criteriile de incluziune și definițiile bolii pot fi diferite de la un registru la altul, ceea ce duce la înregistrare selectivă care poate afecta incidența raportată și ratele reale de prevalență. Incidența estimată a fost raportată la 4-10 cazuri la un milion de copii pe an, cu o prevalență de 20-40 de cazuri în Europa (Spania, Olanda) și 5-8 cazuri la un milion de copii pe an și 26-33 cazuri din SUA [4]. La copii, HTP este cel mai frecvent asociată cu bolile cardiace sau pulmonare subiacente (de exemplu, displazie bronhopulmonară).

Clasificarea aprobată la cel de-al șaselea Simpozion mondial pe HTP Nice, 2018 (vezi tab.1) divizează HTP în cinci grupuri. HTP din grupul 1, cuprinde diverse boli care duc la modificări patologice similare la nivelul vascularizației pulmonare [1]. Aceasta include HTP idiopatică, familială, indusă cu droguri și toxine și forme asociate de HTP precum scleroza sistemică, hipertensiunea portală, boli cardiace congenitale și virusul imunodeficienței umane (HIV). Celelalte 4 grupe de HTP sunt secundare altor condiții și sunt de obicei denumite HTP secundare [1, 4].

Tabelul 1.

### Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare (al 6-lea Simpozion Mondial de Hipertensiune Pulmonară, Nice, 2018)

#### 1 HTP

- 1.1. HTP idiopatic
- 1.2. HTP ereditară
- 1.3. HTP indusă de droguri și toxine
- 1.4. HTP asociat cu:
  - 1.4.1. Boala țesutului conjunctiv
  - 1.4.2. Infecția cu HIV
  - 1.4.3. Hipertensiunea portală
  - 1.4.4. Boli cardiace congenitale
- 1.4.5. Schistosomiaza
- 1.5. HTP care răspund pe termen lung la blocanții canalelor de calciu
- 1.6. HTP cu caracteristici suplimentare ale implicării venoase / capilare (PVOD / PCH-hemangiomas)
- 1.7. HTP persistentă a sindromului nou-născutului

#### 2. HTP din cauza bolilor cardiace inimii stânga

- 2.1. HTP datorită insuficienței cardiace cu FEVS păstrată
- 2.2. HTP datorită insuficienței cardiace cu FEVS redusă
- 2.3. Boli cardiace valvulare
- 2.4. Afecțiuni cardiovasculare congenitale / dobândite care duc la HTP post-capilară

#### 3. HTP datorat bolilor pulmonare și / sau hipoxiei

- 3.1. Boala pulmonară obstructivă
- 3.2. Boli pulmonare restrictive
- 3.3. Alte boli pulmonare cu tipar restrictiv / obstructiv mixt
- 3.4. Hipoxie fără boli pulmonare
- 3.5. Tulburări pulmonare de dezvoltare

#### 4. HTP datorită obstrucțiilor arterei pulmonare

- 4.1. HTP cronică tromboembolică
- 4.2. Alte obstrucții ale arterei pulmonare

## 5. HTP cu mecanisme neclare și / sau multifactoriale datorită mecanismelor neclare sau multifactoriale)

5.1. Tulburări hematologice

5.2. Tulburări sistemice și metabolice

5.3. Altele

5.4. Boli cardiace congenitale complexe

*Reprodus © ERS 2019: European Respiratory Journal 53. 1801913; DOI: 10.1183 /13993003.01913-2018. Publicat 24 ianuarie 2019 [1].*

HTP din grupa I este cea mai importantă dintre toate datorită naturii sale agresive, supraviețuirii slabe și opțiunilor limitate de tratament. Odată cu eforturile din ultimele trei decenii, supraviețuirea HTP din grupul I s-a îmbunătățit, dar este încă suboptimă și continuă să fie o provocare [4, 5, 8].

HTP persistentă a sindromului nou-născutului este cea mai frecventă cauză de HTP tranzitorie cca 30,1 cazuri la un milion de copii pe an [6]. În epoca anterioară terapiei cu oxid de azot inhalat, HTPPN a apărut la aproximativ 2 la 1000 de nașteri vii [9]. Spre deosebire, între 2003 și 2012, prevalența HTPPN în rândul a 12954 sugari extrem de prematurați înmatriculați a fost de 8,1% (95% CI 7,7-8,6%), tendința crescând anual, în parte datorită creșterii supraviețuirii extrem de scăzute. Sugari cu greutate la naștere și creșterea gradului de conștientizare a PPHN în termeni prealabili. Proporția nou-născuților cu PPHN este invers legată de vârsta gestațională, cu o incidență de 18,5% (interval 15,2-22,4%) pentru sugarii născuți la 22-24 săptămâni, comparativ cu 4,4% (interval 3,8-5,2%) pentru cei născuți la 27 de săptămâni sarcină [9, 10]. Actuala grupă de lucru pediatrică WSPH a subliniat că PPHN este un sindrom cu multiple afecțiuni asociate (*tabelul 2*). Deși au origine multifactorială, studiile epidemiologice recente arată că PPHN este asociată cu evenimente antenatal, inclusiv pre-eclampsie, corioamniotită și alte evenimente perinatal, ceea ce duce la creșterea și funcția vasculară pulmonară anormală, și poate crește riscul de HTP mai târziu în viața [1, 9].

### Raționamente fiziopatogenetice

Fluxul sangvin dintr-un vas de sânge este determinat de 2 factori:

1) Diferența de presiune sangvină dintre cele două capete ale vasului numită și gradient presional de-a lungul vasului, reprezentând forța care propulsează sângele în vas.

2) Forța care se opune fluxului sangvin se numește rezistență vasculară [28]. Relația între presiune, flux și rezistența poate fi exprimată prin legea lui Ohm a hidrodinamicii - descrie relația de proporționalitate existentă între fluxul sanguin (F) printr-un vas, gradientul presional între cele două capete ale lui ( $\Delta P$ )

și rezistența la înaintare (R) întâmpinată de coloana sanguină la trecerea prin acest segment vascular:

$$\Delta P = F \times R$$

Astfel un flux mărit, o rezistență vasculară crescută sau majorarea ambelor rezultă în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea hipertensiunea pulmonară invocă constricția arteriolelor pulmonare moment ce rezultă în creșterea rezistenței venoase pulmonare și hipertrofia VD5[28].

Toate formele de HTAP au un tipar histopatologic caracteristic comun de remodelare vasculară numit arteriopatie plexogenică. Aceasta este urmată de formarea unor leziuni intimale tipice, incluzând fibroza intimală laminară concentrică și leziuni plexiforme, ducând la ocluzia arterelor mici, asociate cu boala progresivă pulmonară și ireversibilă. Leziunile nu apar în alte forme de hipertensiune pulmonară. La nou-născut, modificările biologice antrenate de HTAP sunt: probleme în deschiderea patului vascular și reducerea numărului arterelor din teritoriul retrograd. La sugari, modificările induse de HTAP sunt: hiperplazia intimei, cu ocluzia arteriolelor pulmonare și anomalii plexiforme. Sugarul mic pare să aibă un pat vascular pulmonar mai reactiv, atât în timpul vasoconstricției, cât și în timpul vasodilatației. Aceasta ar explica crizele de HTAP mai frecvente la aceasta vârstă, comparativ cu adultul și copilul mare [28].

### Considerațiuni speciale ale clasificării actualizate

Dacă anterior clasificarea HTP era comună pentru adulți și pentru copii, în 2018 aceasta a fost revizuită și adaptată mai mult pentru vârsta pediatrică. Păstrând nucleul principal aceasta a fost completată cu câteva subsecțiuni suplimentare: grupul afecțiunilor cardiovasculare congenitale/dobândite care duce la HTP post-capilară (grup 2.4), tulburări pulmonare de dezvoltare (grupa 3.5), alte obstrucții ale arterei pulmonare (grup 4.2) și grupul maladiilor cardiace congenitale complexe (grupa 5.4) [1, 11].

Grupul de lucru întrunit la acest ultim Simpozion, și-a propus să desemneze tulburările pulmonare de dezvoltare (vasculare) ca o subcategorie specială în cadrul grupului 3 HTP (grupul 3.5). Pe lângă afectării pulmonare cunoscute precum bronhodisplazia pulmonară și hernia diafragmatică congenitală, această categorie include o listă extinsă a tulburărilor pulmonare de dezvoltare genetică recent recunoscute, inclusiv glicogeneza interstițială pulmonară, displazia capilară alveolară, mutații TBX4 și altele [13, 14].

Experții din comisiile responsabile de redactare și revizuire au conturat o atenție suplimentară rolului complex al comorbidităților în HTP pediatrică, în special sindromului Down. A fost discutat fenotipul

clinic unic al nou-născuților și copiilor cu sindrom Down și rolul potențial al screeningului HTP în acest grup [1, 12].

Trisomia 21 este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară și pulmonară semnificativă la copii, inclusiv HTP, hipoxemia cronică și bolile respiratorii recurente. Nou-născuții cu sindrom Down au un risc ridicat de a dezvolta HTPN severă la naștere. Mecanismele care cresc susceptibilitatea sugarilor și copiilor cu sindrom Down de a dezvolta HTP și boala cardiorespiratorie sunt mai puțin înțelese. Studiile anterioare au arătat că sugarii care mor cu sindrom Down pot avea dovezi de hipoplazie pulmonară, așa cum s-a demonstrat prin scăderea alveolarizării, chisturilor pulmonare periferice și persistența rețelei duble capilare [15]. Aceste anomalii precoce ale dezvoltării pulmonare arestate pot contribui la creșterea sensibilității la boli cardiovasculare și respiratorii mai agresive în sindromul Down. Deși mecanismele de dezvoltare vasculară pulmonară anormală sunt incerte, lucrările recente au arătat că trei gene antiangiogene (factorul de creștere endotelial anti-vascular) sunt prezente pe cromozomul 21 și sunt supraexprimate în țesutul pulmonar fetal și infantil, inclusiv endostatina, RCAN -1 (regulator de calcineurină-1) și peptidă  $\beta$ -amiloidă [1,15].

Grupul de lucru pediatric actual a convenit că fenotipul HTP legat de sindromul Down este variabil și nu se încadrează universal într-un singur grup de clasificare, dar acesta va fi clasificat în grupul 3 în absența malformațiilor cardiace congenitale [15, 16].

### Diagnosticul HTP pediatrice

O abordare metodică și complexă a diagnosticului este crucială pentru a implementa un tratament țintit. Este important de menționat că HTPI este un diagnostic „per excludere” și poate fi stabilit numai prin excluderea cauzelor cunoscute ale HTP. În ciuda acestui fapt, registrele recente au arătat că majoritatea copiilor nu fac o evaluare completă [17]. Un algoritm complet actualizat de diagnostic pediatric este ilustrat în *figura 1*.

Suspecția clinică a unui pacient pediatric cu HTP e conturată de următoarele simptome: dispneea de efort, oboseala, sincopa, cianoza (de efort sau în repaus), falimentul creșterii, tuse, dureri în piept, semne de insuficiență cardiacă. Simptomatologia de repaus survine doar în cazurile avansate. Simptomatologia HTP poate fi diferită în funcție de cauza care generează HTP sau în funcție de patologia cu care aceasta se asociază [18].

Cînd HTP este ușoară sau moderată cursul clinic poate fi și unul silențios discret. Simptomatologia fi-

ind accentuată de unii factori trigger precum infecțiile respiratorii acute sau alte maladii intercurrente care acționează ca factori de stres [1].

Datele literaturii arată că timpul mediu de la debutul simptomelor până la diagnostic este de circa 17 luni [1, 18].

Gradul simptomelor depinde în mare măsură de cât de bine se adaptează VD la sarcina crescută de presiune [1].

Unii pacienți (în special cei cu HTP de la naștere) dezvoltă hipertrofie VD și au funcția contractilă VD păstrată. Acești pacienți pot fi relativ asimptomatici timp de mai mulți ani, în ciuda HTP avansate [19].

Semnele fizice ale hipertensiunii pulmonare includ thrill parasternal stîng, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, zgomotul 3 aparținând VD, un murmur pansistolic de regurgitare tricuspidiană și un murmur diastolic de regurgitare pulmonară. Examinarea clinică poate sugera o cauză subiacentă de HTP. Ralurile crepitante pot orienta spre o boală interstițială pulmonară. Hipocratismul digital se întâlnește în boala veno-ocluzivă pulmonară, boala pulmonară interstițială sau în boli hepatice [16].

Algoritmul de diagnostic include pe lângă un istoric, examinare fizică completă și evaluare de laborator/instrumentală. Evaluarea completă cuprinde examenul electrocardiografie (ECG), nivelul de peptid natriuretic cerebral (BNP), radiografie toracică și ecocardiografie cardiacă. Ecocardiografia are o sensibilitate ridicată la identificarea pacienților cu HTP clinic important [16, 17]. Cateterismul cardiac drept (CCD) este standardul de aur pentru diagnosticul de HTP, deoarece oferă cea mai precisă măsurare a presiunii în artera pulmonară (PAP) și oferă informații suplimentare valoroase (de exemplu, estimări ale debitului cardiac, presiuni atriale, răspunsul la vasodilatatoare pulmonare). Grupul de experți pediatrice au abordat mai multe aspecte ce țin de riscurile și beneficiile CCA în confirmarea diagnosticului de HTP și HTAP la copii și care sunt copiii cu cel mai mare risc pentru evenimente adverse în timpul CCD. Complicațiile majore asociate cu CCD la copiii cu HTP au fost raportate a fi 1-3% și sunt, în general, asociate cu starea clinică și vîrstă fragedă (nou-născuți și sugari) [14-17].

Cateterismul cardiac în HTP pediatrică este recomandat cu certitudine să fie efectuat în centre specializate pediatrice cu experiență, utilizând strategii pentru a preveni aceste potențiale complicații și avînd capacitatea de a gestiona complicațiile posibile, inclusiv criza de HTP cu intervenții agresive [19].

Indicațiile pentru cateterizarea cardiacă repetată la copiii cu HTP nu sunt bine definite, dar includ evaluarea efectului tratamentului, înrîutățirea clinică,

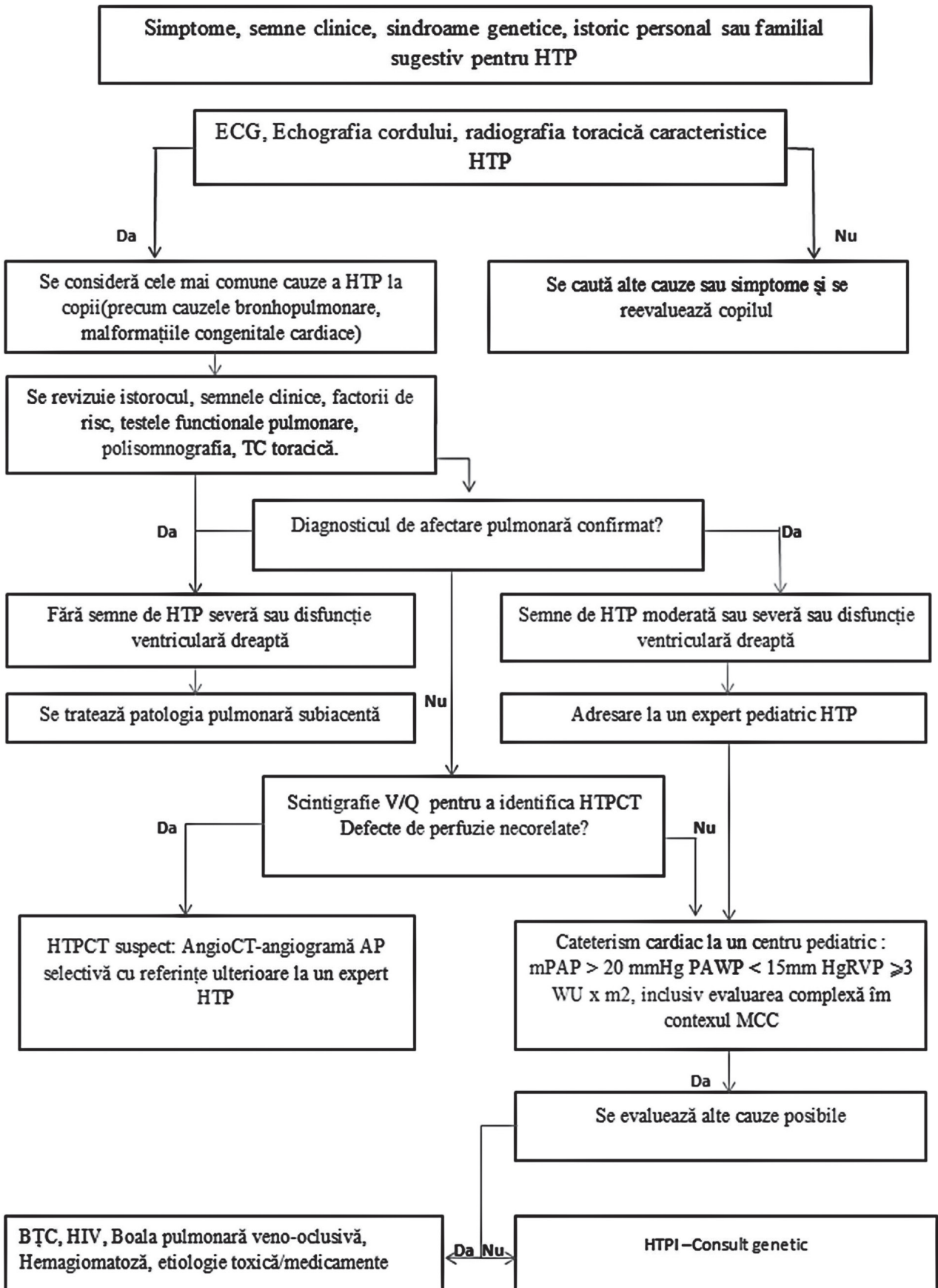


Figura 1. Algoritm de diagnostic al HTP pediatrice [1].

detectarea evoluției precoce a bolii, considerarea posibilului transplant pulmonar și predicția prognosticului. Cateterismul cardiac trebuie să includă testul vasoreactivității acute, cu excepția cazului în care există o contraindicație specifică [18,19].

Testarea vasoreactivității pulmonare cu scopul de a identifica pacienții potențiali responderi la terapia cu blocante ale canalelor de calciu (BCC) este recomandată în cazul HTPAI, a formei ereditare sau în cea indusă de medicamente. Trebuie efectuată în momentul realizării cateterismului cardiac drept [1].

Testarea genetică, pentru copiii cu HTP idiopatică trebuie discutată cu pacientul și părinții acestuia [20]. Inițial, studiile pentru identificarea mutațiilor cauzale la copilul afectat sunt efectuate prin analiza unui grup de gene selectate. Testele ulterioare pot fi oferite membrilor familiei dacă este identificată o mutație definitivă. Având în vedere progresul rapid în diagnosticarea moleculară, se recomandă urmărirea consilierii genetice pentru pacienții cu HTP și rude

în timpul îngrijirii continue. Mutațiile genei care codifică receptorul de suprafață al celulei B transformatoare (BMPR2) sunt observate la 70 la sută dintre pacienții cu HTP ereditare și de la 10 până la 40 la sută dintre cei cu HTPI. Aceste gene afișează moștenire dominantă autosomală [1].

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare presupune existența unei suspiciuni clinice bazate pe simptomatologie și pe examinarea fizică, alături de un set complex de investigații pentru a confirma criteriul hemodinamic și pentru a descrie etiologia, severitatea funcțională a acesteia. Interpretarea acestor teste necesită, experiența unui cardiolog, al unui imagist și al unui pneumolog, abordarea optimă sugerând evaluarea unui asemenea pacient în cadrul unei ședințe multidisciplinare [1, 16].

**Strategii și ținte terapeutice actualizate**

Prognosticul copiilor cu HTPA s-a îmbunătățit în ultimul deceniu datorită agenților farmaceutici noi și abordărilor terapeutice țintite. Cu toate acestea, utili-

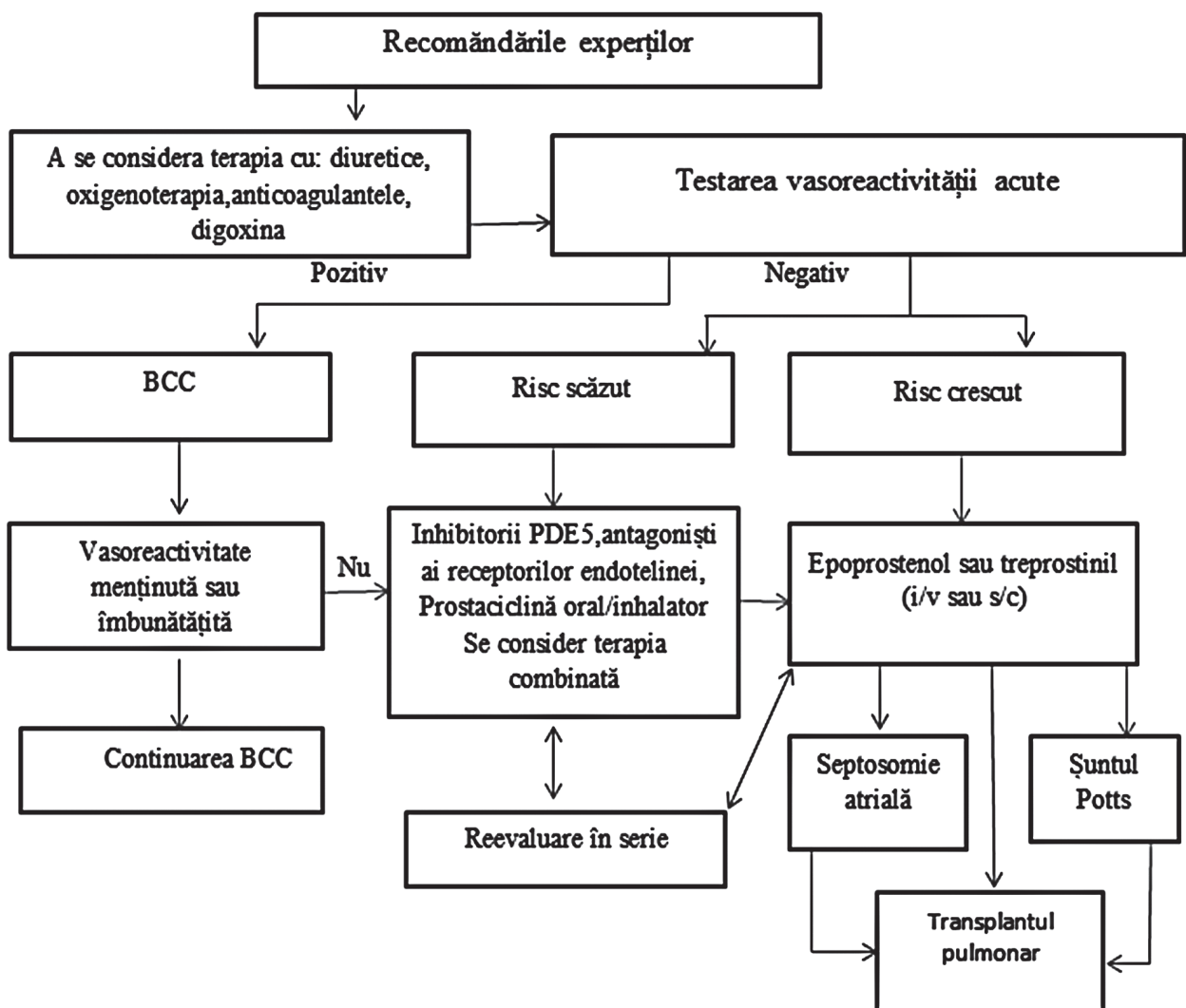


Figura 2. Algoritm de tratament al hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatic/familial [1].

Tabelul 2

**Determinanți ai prognosticului. Evaluarea riscului în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică/ereditară la copii [1].**

Risc mai mic	Determinanții riscului	Risc mai mare
Nu	Dovadă clinică a insuficienței VD	da
Nu	Progresia simptomelor	da
> 350	Testul de mers de 6 minute (TM6M) (> 6 ani ) m	<350
Normal	Creștere	Falimentul creșterii
III, IV	OMS clasa funcțională	
Minim ridicat	Ser BNP / NT-proBNP	Semnificativ crescut Creșterea nivelului
	Ecocardiografia	mărirea AD / VD Dimensiune redusă a VS Rația VD / VS crescută Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian redusă Fracția de modificare a ariei VD scăzută
Indicele cardiac sistemic > 3.0 L · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>	Hemodinamica	Lichid în cavitatea pericardică Indicele cardiac sistemic <2,5 L · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>
Saturație venoasă sistemică > 65%		Presiunea medie atrială dreaptă mRAP > 10 mmHg
Vasoreactivitate acută		PVRI > 20 WU · m <sup>2</sup>
		Saturație venoasă sistemică <60%
		PACI <0,85 mL · mmHg <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>

\*PVRI: indicele de rezistență vasculară pulmonară; WU: PACI: indice arterial pulmonar de complianță

zarea acestora se bazează aproape exclusiv pe experiență și datele din studiile adulților. Datorită etiologiei complexe și lipsei datelor concludente pentru vârsta pediatrică, selecția terapiei adecvate rămâne dificilă. Scopul tratamentului constă în îmbunătățirea ratei de supraviețuire și facilitarea activităților normale ale copilului [1, 20].

Terapia medicală convențională pentru HTP este formată din: oxigenoterapie, diuretice, anticoagulare și digoxină, aceste opțiuni trebuie analizate individual.

După evaluarea completă a tuturor cauzelor de HTP, se recomandă testarea vasoreactivității în vederea inițierii terapiei cu BCC [22].

Cel de-al șaselea simpozion propune următorul algoritm de tratament aplicat de preferință copiilor cu HTPAI [1].

Copii cu testul de vasoreactivitate pozitiv se pot iniția BCC orale [2 - 4]. La copilul cu un răspuns menținut și îmbunătățit, BCC pot fi continuate, dar

pacienții pot decompensa, necesitând evaluare repetată și terapie suplimentară [22]. Experiența clinică sugerează că acești copii rămân pe BCC pe lângă terapia cu HTP ținută. Pentru copiii cu un răspuns al vasoreactivității negativ sau la copilul cu un răspuns eșuat la BCC, stratificarea riscului ar trebui să determine terapia suplimentară (tabelul 2). Deși nu se cunoaște încă numărul specific de criterii cu risc mai mic sau mai mare pentru determinarea alegerilor terapeutice, o proporție mai mare dintre aceste două ar trebui considerată drept o justificare a terapiei. Ca și la pacienții adulți, factorii determinanți de risc mai mare la copii includ dovezi clinice de insuficiență ventriculară dreaptă, progresie a simptomelor, WHO FC III sau IV, niveluri crescute sau în creștere a BNP / NT-proBNP, mărire severă sau disfuncție ventriculară dreaptă severă și efuziune pericardică [23].

Parametrii hemodinamici suplimentari care prezic un risc mai mare includ mRAP > 10 mmHg și PVRI > 20 WU · m<sup>2</sup> [25]. Parametrii suplimentari cu

risc ridicat includ falimentul creșterii. La copilul cu un răspuns negativ la testul de vasoreactivitate acută și cu risc mai mic, se recomandă inițierea monoterapiei orale. Tratamentul la alegere este un antagonist al receptorilor endotelinei - bosentan [25], ambrisentan [22, 25] sau inhibitor al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) - sildenafil, tadalafil [1].

Copiii care decompensează aflați pe tratament cu antagoniști ai receptorilor endotelinei, sau inhibitori ai PDE5 pot beneficia de terapia combinată timpurie. Dacă copilul rămâne într-o categorie cu risc scăzut, adăugarea prostacilinei inhalate (iloprost [26], treprostinil) la terapia de fundal poate fi benefică [25, 26]. Este esențial să subliniem importanța evaluării repetate continue pentru evoluția bolii la copiii supuși acestui tratament. La pacienții cu risc mai mare trebuie luată în considerare inițierea inițiativei de epoprostenol *iv* sau treprostinil [27]. În cazul copiilor ce decompensează și manifestă caracteristici cu risc ridicat, este importantă examinarea timpurie a transplantului pulmonar și a opțiunilor paliative intervenționale [1].

### Opțiuni paliative intervenționale

#### Septostomie atrială

Septostomia atrială la copiii cu HTPI a fost efectuată pentru a trata sincopel și pentru a îmbunătăți debitul cardiac, și capacitatea de transport a oxigenului sistemic, în special în țările fără acces ușor la terapia HTP țintită sau în cazul HTPI refractare la terapia medicală sau ca o punte către transplantul pulmonar [25]. Septostomia atrială îmbunătățește simptomele și calitatea vieții în HTP la pacienții pediatrici și poate servi ca o punte către transplantul pulmonar [17].

Contraindicațiile relative pentru septostomie atrială includ 1) mRAP > 20 mmHg, 2) saturație de oxigen arterial în repaus < 90%, 3) insuficiență ventriculară dreaptă severă și 4) pacienți cu moarte iminentă [1].

#### Șuntul Potts inversat

Grupul de lucru pediatric a discutat, de asemenea, dacă șuntul Potts inversat ar trebui să fie oferit copiilor cu HTPI/HTPE severe care sunt refractari la terapia medicală [1, 22].

Crearea chirurgicală a unui șunt Potts inversat paliativ (artera pulmonară stângă până la aorta descendentă) a fost descrisă ca o nouă opțiune pentru copiii bolnavi gravi cu HTPI suprasistemică [19, 27]. Această procedură chirurgicală implică crearea unei legături între artera pulmonară stângă și aorta descendentă, care permite șuntarea de la dreapta la stânga. Avantajul acestuia în comparație cu septostomia atrială, constă în alimentarea arterelor coronare și a sistemului nervos central cu sânge saturat cu oxigen,

determinând desaturarea doar la nivelul corpului inferior. Un alt beneficiu rezultă din efectul său asupra hemodinamicii prin ușurarea supraîncărcării presiunii ventriculare drepte în sistolă și, în parte, și în diastolă, cu o reducere ulterioară a deplasării septului interventricular către ventriculul stâng, cu o îmbunătățire a performanței sistolice ventriculare stângi [1, 4, 25].

Actualul grup de lucru pediatric la cel de-al șaselea Simpozion Nice 2018, au decis să includă șuntul Potts în algoritmul de tratament, dar atenționează că acesta ar trebui să se implementeze doar la pacienții selectați dintr-un centru cu experiență [1].

### Concluzii

Hipertensiunea pulmonară este asociată cu un risc considerabil de morbiditate și mortalitate. Copiii cu HTP trebuie evaluați și gestionați în centre pediatrice cu experiență și de comun în echipe multidisciplinare. Tratamentul HTP trebuie întotdeauna individualizat în funcție de etiologie și cursul evolutiv al bolii fiecărui pacient. Promovarea recomandărilor curente specifice pentru copii presupune implementarea unui management corespunzător care prevestește posibilitatea unui prognostic favorabil.

### Bibliografie:

1. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53.
2. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatology* 2018; 57: 480–487
3. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1312–1323
4. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7: 126–136
5. Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* 2013; 77: 2639–2650.
6. Sharma, Vinay & Berkelhamer, Sara & Lakshminrusimha, Satyan. (2015). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 1. 10.1186/s40748-015-0015-4.
7. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126
8. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pedi-

atric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132:2037.

9. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546. CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

10. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14–20

11. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 Suppl 2:ii86.

12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903.

13. Zijlstra WM, Douwes JM, Ploegstra MJ, et al. Clinical classification in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ* 2016; 6: 302–312

14. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11:e001887.

15. Galambos C, Minic AD, Bush D, et al. Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11: e0159005. Google Scholar

16. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 42: 689–700

17. Jassal A, Cavus O, Bradley EA. Pediatric and adolescent pulmonary hypertension: what is the risk of un-

dergoing invasive hemodynamic testing? *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008625. FREE Full TextGoogle Scholar

18. O'Byrne ML, Kennedy KF, Kanter JP, et al. Risk factors for major early adverse events related to cardiac catheterization in children and young adults with pulmonary hypertension: an analysis of data from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008142

19. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330

20. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPRII with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med*. 2015;21:777–85.

21. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626

22. Avitabile, C.M., Vorhies, E.E. & Ivy, D.D. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Pediatr Drugs* 22, 123–147 (2020).

23. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7:551–4.

24. Shang XK, Lu R, Zhang X, et al. Efficacy of bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36: 534–540

25. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1332–1338

26. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 683–688

27. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1704–1709.

28. Myung Park Mehrdad Salamat. Park's pediatric cardiology for practitioners 6th edition. 2014. Elsevier



## STENOZA AORTICĂ: CE TĂINUIEȘTE FIZIOPATOLOGIA BOLII?

<sup>1</sup>Snejana VETRILĂ, dr. șt. med., conf. univ.,

<sup>1</sup>Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

<sup>1</sup>Cristina DODUL, studentă an. VI,

<sup>2</sup>Iuliana FEGHIU, asist. univ.,

<sup>3</sup>Vitalie MOSCALU, dr. șt. med., conf. univ.,

Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de cardiologie

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra fiziopatologie și fiziopatologie clinică

<sup>3</sup>IMSP Institutul de Cardiologie

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de medicină internă-semiologie

*e-mail: vsnejana@yahoo.com*

### Rezumat.

Acest reviu literar aduce în vizor posibile noi strategii medicamentoase pentru tratamentul stenozei aortice prin prisma mecanismelor fiziopatologice care stau la baza patogeniei bolii. Bazat pe referințe bibliografice recente, reviuul redă principalele mecanisme care stau la baza remodelării fibrocalcifice a cuspidelor valvei aortice și se axează pe rolul stresului mecanic, disfuncției endoteliale, reacției inflamatorii locale cu generarea de citokine pro-inflamatorii și pro-fibrotice, rolul fibroblaștilor și miofibroblaștilor locali. La finalul reviuului sunt prezentate noile perspective de tratament a stenozei aortice pe baza similitudinii mecanismelor fiziopatologice ale bolii cu alte entități nosologice.

**Cuvinte-cheie:** stenoza aortică, fiziopatologie, stres mecanic, inflamație, calcifiere, tratament

### Summary. Aortal stenosis: what hides the pathophysiology of the disease?

This literature review brings into view possible new drug strategies for the treatment of aortic stenosis through the pathophysiological mechanisms underlying the pathogenesis of the disease. Based on recent bibliographic sources, the review describes the main mechanisms of fibrotic remodeling of aortic valve and mainly is pointing on mechanical stress, endothelial dysfunction, local inflammatory reaction with production of pro-inflammatory and pro-fibrogenic cytokines, the role of local fibroblasts and myofibroblasts. In the end of the bibliographic review there are presented the new treatment perspectives of aortic stenosis overlapping the mechanisms of disease with other nosological entities.

**Key-words:** aortic stenosis, pathophysiology, mechanical stress, inflammation, calcification, treatment

### Резюме. Аортальный стеноз: что скрывает патофизиологию заболевания?

В этом обзоре литературы рассматриваются возможные новые лекарственные стратегии для лечения аортального стеноза с помощью патофизиологических механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания. На основании текущих библиографических ссылок, обзор описывает основные механизмы фиброзного ремоделирования створок аортального клапана и в основном указывает на роль механического напряжения, эндотелиальной дисфункции, местной воспалительной реакции с продукцией провоспалительных и профиброгенных цитокинов, роль местных фибробластов и миофибробластов. В конце библиографического обзора представлены новые перспективы лечения аортального стеноза, базирующиеся на схожести физиопатологических механизмов заболевания с другими нозологическими единицами.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, патофизиология, механический стресс, воспаление, кальцификация, лечение.

Bolile valvulare reprezintă o problema de sănătate publică în cadrul căreia în ultimele decenii s-au produs schimbări ce țin de mai mulți factori, precum creșterea numărului de injurii valvulare degenerative în detrimentul celor reumatismale, aplicarea tehnicilor de terapie intervențională. Stenoza aortica (SAo) rămâne cea mai frecventă valvulopatie, ce a înregistrat în ultimul deceniu prevalență în creștere, fiind clasată ca și a 3-a boală cardiovasculară [1]. Rezultatele unui studiu observațional de cohortă (CANHEART) a estimat o incidență de 144 cazuri la 100 000 populație pe an în grupele de vârstă peste 65 ani, iar stenoza aortică severă simptomatică este de

regulă fatală, rata mortalității anuale constituind 50% [2]. În practica medicală SAo se abordează în funcție de cele trei cauze principale: calcificarea valvei aortice congenitale bicuspidă, calcificarea valvei aortice tricuspide la vârstnic, cunoscută ca stenoza aortica degenerativă sau aterosclerotică și SAo reumatismală. Deși protezarea valvulară reprezintă un tratament crucial, iar tehnicile transcutate au evoluat rapid în ultimele decade, SAo continuă să fie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, ceea ce generează costuri colosale în sistemul de sănătate. În prezent nu există intervenții medicale capabile să întârzie sau să oprească progresia bolii, prin urmare, fiind necesă

ră reevaluarea fiziopatologiei bolii, astfel încât să se poată dezvolta noi strategii terapeutice [2].

SAo se caracterizează prin remodelare lent progresivă fibro-calcifică a cuspelor valvei aortice. În prima fază a bolii, denumită *scleroză* aortică, valva devine îngroşată şi uşor calcificată fără obstrucţia fluxului sanguin. În timp, boala evoluează spre o *calcifiere* severă a valvelor, cu o mişcare patologică a cuspelor şi obstrucţia tractului de ejecţie al ventriculului stâng [3].

**Disfuncţia endotelială.** Endoteliul valvular este un regulator important al proceselor fiziopatologice, inclusiv *aterogeneza*. Disfuncţia endotelială permite infiltrarea lipidelor, în special lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) şi lipoproteinei a (LP(a)), ceea ce declanşează recrutarea celulelor inflamatorii în valva aortică. Lezarea endotelială poate fi declanşată de mai mulţi factori, inclusiv de derivatele *lipidice*, *citokine*, *stres mecanic* şi *leziuni* prin radiaţii [3].

**Stresul mecanic.** Etapele precoce ale SAo sunt similare cu ateroscleroza, iar procesul începe cu o leziune endotelială ca răspuns la *stresul mecanic* indus de presiunea intraventriculară stângă crescută. Aceasta determină declanşarea leziunilor în interiorul valvei stenotice. Stresul mecanic al ţesuturilor este cel mai pregnant în jurul zonelor de flexie ale cuspidelor, în apropiere de ataşamentul lor la rădăcina aortică, iar 50% din leziuni au fost observate în această regiune [1]. Totodată, valva aortică bicuspidă (anomalie congenitală) poate ilustra cel mai bine rolul stresului mecanic, întrucât SAo se dezvoltă la această categorie de pacienţi în medie cu 2 decenii mai devreme decât la pacienţii cu valvă tricuspoidă [2].

**Infiltrarea şi oxidarea lipidelor în valvă.** Sunt în ascensiune dovezile care sugerează că infiltrarea valvei aortice cu lipoproteine are un rol central în promovarea inflamaţiei locale şi precedă mineralizarea patologică caracteristică SAo calcifice [7]. Prin urmare, acumularea de lipide promovează un proces inflamator local de intensitate redusă, care, la rândul său, induce un fenomen osteogen în valvele aortice. Prin urmare, lipidele degradate local de diferite enzime produc compuşi bioactivi derivaţi de lipide, cum ar fi lizofosfolipidele [8]. Luată împreună, aceste constatări sugerează că mai multe procese promovează retenţia lipidelor în valva aortică şi produc specii de lipide bioactive, care favorizează inflamaţia şi mineralizarea pliantelor de valvă aortică. Oxidarea lipidică creşte în continuare activitatea inflamatorie locală în cadrul acestor leziuni şi secreţia de citokine proinflamatorii şi profibrotice. [7].

**Reacţia inflamatorie locală.** Leziunile sau disfuncţia endoteliului permit lipidelor să penetreze en-

dotele valvular şi să se acumuleze în zonele inflamatorii. Lipoproteinele implicate în aterogeneză, inclusiv LDL şi LP(a), sunt prezente în leziunile precoce ale valvei aortice şi sunt supuse modificării oxidative [15]. Aceste lipoproteine oxidate sunt foarte citotoxice şi capabile să stimuleze activitatea inflamatorie intensă şi mineralizarea ulterioară a cuspelor. Ipoteza inflamatorie a SAo este susţinută de rezultatele studiilor, care demonstrează creşterea concentraţiilor sistemice de proteină C reactivă la pacienţii cu SAo şi hipertermie în cuspele valvei aortice stenotice. Dovezile ştiinţifice indică că infiltratul inflamator în valvele aortice excizate chirurgical conţine macrofage, mastocite, limfocite T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> şi CD<sub>8</sub><sup>+</sup> [9]. Ideea a fost confirmată şi prin studii imagistice neinvazive utilizând tomografia cu emisie de pozitroni şi tomografia computerizată [6].

**Angiogeneza şi hemoragia în valve.** Studiile histologice au sugerat că procesele inflamatorii locale sunt susţinute de angiogeneză în cuspe. Neovasele subţiri au fost descrise în zonele cu inflamaţie intensă în jurul depozitelor calcifice şi s-a constatat o corelaţie pozitivă cu densitatea limfocitelor T. Astfel, procesul vascular este important în patogenia bolii, fiind confirmat în 78% la pacienţii cu SAo severă, fiind asociată cu *neovascularizare* şi infiltrare cu macrofage şi presupune progresia bolii [9].

**Fibrozarea şi depunerea de minerale.** Valva aortică stenozată se caracterizează prin îngroşare extensivă datorată acumulării de ţesut fibros şi remodelarea matricei extracelulare. În toate cele 3 straturi ale valvei, se găsesc din abundenţă celule similare fibroblastelor [2]. O subpopulaţie acestor celule este activată de procesele inflamatorii din valvă şi se diferenţiază în miofibroblaste, considerate a fi responsabile de producerea de colagen şi fibroza accelerată la aceşti pacienţi. Producţia excesivă de colagen şi dezorganizarea fibrelor este o caracteristică importantă a SAo calcifice, prin creşterea rigidităţii valvei aortice şi joaca un rol considerabil în progresia bolii. Aceasta din urmă conduce la diferenţierea fibroblastelor în miofibroblaste care produc colagen sub influenţa angiotensinei. În acest sens, colagenul eliberat de miofibroblastele valvei serveşte ca o schelă pe care se produce sedimentarea calciului şi a fosforului. Această ipoteză a fost demonstrată *in vitro*, prin depistarea populaţiei de celule interstiţiale cu fenotip pro-calcifiant şi expresie sporită de fosfatază alcalină şi mineralizare crescută în valvele aortice excizate la pacienţii cu stenoză aortică [6]. În plus, producţia crescută a mai multor componente ale matricei extracelulare, inclusiv periostină, tenascină (numită şi tenascină-c) şi proteoglicani contribuie la remodela-

rea valvei aortice în cadrul SAo [7, 8]. Rolul exact al proteinelor necolagene în fiziopatologia SAo este mai puțin cunoscută, dar dovezi tot mai mari indică faptul că interacțiunile complexe dintre proteinele și celulele matricei extracelulare oferă semnale cruciale în timpul proceselor normale și patologice de reparare în valva aortică [9]. Sunt dovezi, că sistemul renină-angiotensină întreține acest proces fibrotic, date confirmate și prin identificarea nivelului crescut al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și al angiotensinei II în valvele aortice stenozate, iar receptorii de angiotensină au fost identificați pe miofibroblastele valvei [10].

**Susceptibilitatea genetică.** Studiile recente au evidențiat un *component genetic* implicat în dezvoltarea SAo calcifică asociată atât cu valvele aortice bicuspidă, cât și cu cele tricuspide [3]. În pofida dovezilor convingătoare privitor moștenirea unui model de valvă aortică bicuspidă, arhitectura genetică a SAo tricuspide este încă incomplet elucidată [16]. Prin urmare, este posibil ca variantele de gene care predispun indivizii să dezvolte o valvă aortică bicuspidă, de asemenea, să promoveze și mineralizarea valvei mai târziu în viață, agravând și mai mult riscul de a dezvolta SAo calcifică. Recent, într-un studiu de asociere la nivelul genomului s-a identificat, că variantele localizate în genele RUNX2 și CACNA1C, care codifică un factor de transcripție osteogen și, respectiv, o subunitate a canalului de calciu dependent de tensiune, au fost asociate cu SAo calcifică [14]. Un alt studiu a raportat o asociere puternică între predispoziția genetică pentru nivelul crescut al colesterolului LDL, măsurat prin scorurile de risc genetice ponderate, și prezența calcificării valvei aortice [16].

**Perspective de tratament.** În prezent, nu există tratamente farmacologice eficiente recomandate pentru tratamentul SAo, care ar putea tergiversa necesitatea unei intervenții chirurgicale cardiace invazive la pacienții vârstnici sau în prezența riscului chirurgical pentru o intervenție cardiacă. Demonstrarea similitudinii patogenetice între SAo și alte afecțiuni oferă o rațiune pentru posibilele strategii terapeutice noi (fig.1).

În contextul dovezilor, că statinele diminuează progresia ateromului coronarian și carotidian și reduc evenimentele cardiace majore, este lansată ipoteza că statinele ar putea să întârzie progresia SAo. Cu toate acestea, strategia s-a dovedit a fi decepționantă, având la bază 3 studii clinice prospective randomizate controlate, care nu au demonstrat impact asupra progresiei bolii sau a rezultatelor clinice [2]. În sprijinul acestui concept vin și dovezile că factorii de risc aterosclerotici și concentrațiile plasmatiche ale prote-

inei C reactive accelerează apariția SAo, însă ele nu prezic progresia bolii.

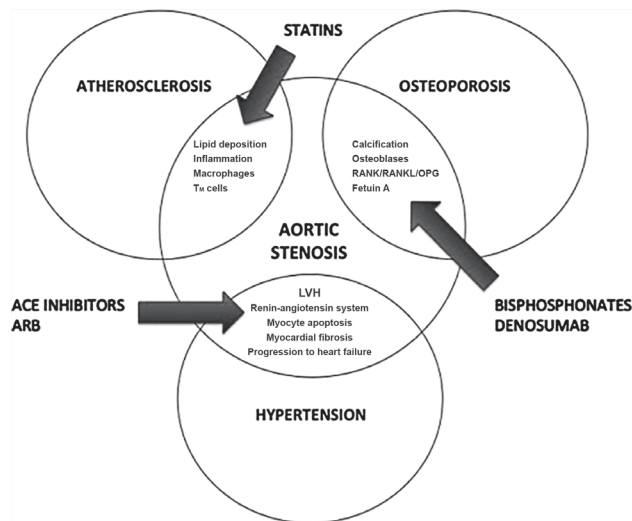


Figura 1. Asemănări între stenoza aortică și alte patologii și potențialele strategii terapeutice (1)

O altă ipoteză bazată pe sporirea activității osteoblastice și calcificarea progresivă în cuspa aortică presupune, că progresia bolii la acești pacienți este foarte probabil să fie controlată de către mediatorii care mențin homeostazia de calciu și aterogeneza. Mai probabil, progresia bolii este favorizată de procesele de calcificare valvulară. S-a demonstrat că pacienții cu osteoporoză au o incidență crescută a SAo și prezintă rate mai rapide ale progresiei bolii. Ambele condiții sunt caracterizate de anomalii ale metabolismului calciului și sunt guvernate de mecanisme sistemice comune de control care coordonează homeostazia de calciu prin acțiunea osteoblastelor și a osteoclastelor. Calcificarea este procesul critic în determinarea progresiei stenozei valvei aortice și, prin urmare, este probabil să fie o țintă de tratament crucială. Suprapunerea în patofiziologia dintre SAo și osteoporoză oferă o rațiune puternică pentru medicamente, cum ar fi *bifosfonații*, care sunt deja cunoscute ca având efecte benefice în ceea ce privește calcificarea vasculară. De asemenea, acești agenți au demonstrat că reduc calcificarea valvulară la pacienții cu insuficiență renală și valve bioprotetice. Considerăm, că intervențiile antiosteoporotice și antifibrotice reprezintă o promisiune considerabilă în ceea ce privește viitoarele strategii de tratament, iar eforturile trebuie acum să se axeze pe dezvoltarea lor [16].

În hipertensiunea arterială *inhibitorii ECA* și *blocații receptorilor de angiotensină* reduc hipertrofia ventriculului stâng, dincolo de efectele lor asupra tensiunii arteriale, cu efecte favorabile asupra fibrozei miocardice, funcției diastolice și rezultatelor clinice.

Efectul inhibitorilor ECA și al blocantelor receptorilor de angiotensină în SAo este mai puțin studiat, totuși este promițător. Studii retrospective non-randomizate au raportat că administrarea de blocanți ai receptorilor de angiotensină, dar nu și inhibitorii ECA, este asociată cu încetinirea remodelării fibro-calcifice a cuspelor aortice și progresia mai lentă a stenozei valvulare [10]. Într-un studiu observațional a fost observată o reducere a mortalității și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu SAo tratați cu inhibitori ai ECA, tratament bine tolerat chiar și de pacienții cu SAo severă [11].

### Concluzie.

Evaluarea minuțioasă a pacientului cu stenoză aortică este vitală pentru aprecierea conduitei terapeutice. Stenoză aortică la debut se prezintă asimptomatic, cu funcție sistolică a ventriculului stâng și debit cardiac păstrat în repaus, totuși efortul fizic declanșează simptomele cardiace. Ecocardiografia este principala metodă de evaluare a severității SAo, iar corecția chirurgicală reprezintă tratamentul crucial în valvulopatii. Dezvoltarea fibrozei miocardice în stenoza aortică este asociată cu un prognostic mai rezervat, astfel rămâne actuală studiarea pe viitor a noilor strategii terapeutice la această categorie de pacienți.

### Bibliografie:

- Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Bucuresti. 2010, p. 402-419
- Marc R.Dweck MD, Nicholas A.Boon MD, et al. *Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium*. Journal of the American College of Cardiology. 2012; 1855:1992.
- Brian R. Lindman, Marie-Annick Clavel, et al. *Calcific aortic stenosis*. //Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16006.
- Rattazzi M, Bertacco E, Iop L, et al. *Extracellular pyrophosphate is reduced in aortic interstitial valve cells acquiring a calcifying profile: implications for aortic valve calcification*. Atherosclerosis. 2014; 237:568–576.
- Satta J, Melkko J, Pollanen R, et al. *Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression*. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:96–101.
- Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. *Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key*. J Am Coll Cardiol. 2015; 66:561–577.
- Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. *Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study*. Atherosclerosis. 2015; 238:165–172.
- Hung MY, Witztum JL, Tsimikas S. *New therapeutic targets for calcific aortic valve stenosis: The lipoprotein(a)-lipoprotein-associated phospholipase A2-oxidized phospholipid axis*. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:478–480.
- Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. *Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease*.// J Immunol Res. 2015;2015:851945
- Cote N, Couture C, et al. *Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves*. Eur J Clin Invest. 2011; 41:1172–1179
- Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, et al. *Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis*. Eur J Clin Invest. 2013; 43:1262–1272
- Bertazzo S, Gentleman E, et al. *Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification*. Nat Mater. 2013;12:576–583
- Bouchareb R, Boulanger MC, et al. *Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism*. J Mol Cell Cardiol. 2014; 67:49–59.
- Guauque-Olarte S, Messika-Zeitoun D, Droit A, et al. *Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease*. Circ Cardiovasc Genet. 2015
- Smith JG, Luk K, Schulz CA, et al. *Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Related Genetic Variants With Aortic Valve Calcium and Incident Aortic Stenosis*. JAMA. 2014; 312:1764–1771.
- D. Messika-Zeitoun, L.F. Bielak, P.A. Peyser, et al. *Aortic valve calcification: determinants and progression in the population*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27 (2007), pp. 642-648
- Lazaros G · Benetos G · Toutouzas K · et al. *Osteoporosis and Aortic Stenosis: "Killing Two Birds with One Stone"?* Cardiology. 2015: 132:9-10

# HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ȘI DISFUNȚIA DE VENTRICUL DREPT ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PREZERVATĂ

Janna CAZACU

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [janna.cazacu@yahoo.ro](mailto:janna.cazacu@yahoo.ro)

## Rezumat.

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor consacrate corelației hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată. Mai mult de 80 % dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată dezvoltă hipertensiune pulmonară, această combinație fiind asociată cu agravarea simptomelor și majorarea mortalității. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la bolnavii respectivi este mai frecvent întâlnită la femeile vârstnice cu comorbidități, precum: hipertensiune arterială cu hipertrofie de ventricul stâng, cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, obezitate, diabet zaharat, boli renale și pulmonare. Totuși, există o discrepanță între necesitatea unui tratament specific, efectiv, sigur și lipsa unor evidențe științifice puternice în acest domeniu.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune pulmonară, disfuncție de ventricul drept, insuficiență cardiacă

## Summary. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction

This article presents the summary of the literature, which contains the results of researches devoted to the correlation of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. More than 80% of patients with heart failure with preserved ejection fraction develop pulmonary hypertension, this combination is associated with worsening symptoms and increased mortality. The development of pulmonary hypertension in these patients is most commonly seen in older women with comorbidities, such as: high blood pressure with left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, atrial fibrillation, obesity, diabetes, kidney and lung diseases. Still, there is a discrepancy between the need for specific, effective, safe treatment and the lack of strong scientific evidence in this area.

**Key-words:** pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, heart failure

## Резюме. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

В статье представлен обзор литературы, в которой приводятся результаты исследований, посвященные корреляциям между легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Более чем у 80% пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса развивается легочная гипертензия, эта комбинация связана с ухудшением симптомов и повышением смертности. Развитие легочной гипертензии у этих пациентов чаще всего наблюдается у пожилых женщин с сопутствующими заболеваниями, такими как: артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, ожирение, диабет, заболевания почек и легких. При этом, существует несоответствие между необходимостью специфического, эффективного, безопасного лечения и отсутствием убедительных научных данных в этой области.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, сердечная недостаточность

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezervată este o condiție clinică provocatoare din cauza unei vaste heterogenități fenotipice și fiziopatologice [1]. În prezent, odată cu îmbătrânirea populației la nivel global, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (IC-FEP) a devenit fenotipul cel mai frecvent de insuficiență cardiacă. Astfel, în ultimele două decenii, se observă o majorare relativă a cazurilor de IC-FEP față de cea cu fracție de ejecție redusă [2]. Jumătate din cei 6,5 milioane de pacienți adulți care suferă de insuficiență cardiacă din SUA au anume acest fenotip [9]. Rata mortalității anuale a pacienților cu

IC-FEP este de 8% pe an, dar aceasta se majorează pentru pacienții cu vârsta mai mare de 70 ani până la 10-12% [10]. Pe de altă parte, rata mortalității depășește 50% la 5 ani după stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă [2, 3]. Totuși, chiar și la momentul actual, lipsește o terapie efectivă și individualizată pentru această patologie [1].

Hipertensiunea pulmonară secundară insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată este un sub-fenotip bine cunoscut și cu o prevalență foarte mare [1]. Mai mult de 80 % dintre pacienții cu IC-FEP dezvoltă hipertensiune pulmonară, această

combinație este asociată cu agravarea simptomelor și majorarea mortalității [2]. În susținerea acestor date, un studiu care a inclus 244 pacienți cu fracție de ejeție prezervată a raportat prezența semnelor ecocardiografice de hipertensiune pulmonară la 83% dintre bolnavi, presiunea sistolică în artera pulmonară (PsAP) fiind un predictor al mortalității (riscul relativ =1,3 pentru majorarea PsAP cu 10 mmHg,  $p < 0,001$ ) [2, 4]. O altă cercetare bazată pe datele rezultate din cateterismul cardiac a 219 persoane, identifică hipertensiunea pulmonară la 77% dintre pacienții cu IC-FEP [2, 5]. De asemenea, Registrul ASPIRE raportează că modificările hemodinamice sunt calitativ similare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată și redusă, însă hipertensiunea pulmonară are o prevalență superioară în cadrul IC-FEP [12, 13].

Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng face parte din grupul II conform clasificării clinice a Hipertensiunii pulmonare după Simoneau et al [28, 27]. Pe de altă parte, din punct de vedere al modificărilor hemodinamice apreciate prin cateterism cardiac drept, aceasta constituie o formă de hipertensiune pulmonară post-capilară, definită prin majorarea presiunii medii în artera pulmonară (PmAP)  $\geq 25$  mmHg și o presiune medie de blocare a capilarului pulmonar  $> 15$  mmHg [27]. Presiunea arterială pulmonară blocată reprezintă un marker surogat al presiunii la nivelul atriului stâng [11]. Hipertensiunea pulmonară precapilară este divizată în funcție de gradientul de presiune diastolic și rezistența vasculară la nivelul circulației pulmonare în hipertensiune pulmonară izolată pre-capilară și combinată pre- și post-capilară [11, 27].

Ultimele observații raportate de către un studiu de cohortă din SUA demonstrează un risc clinic superior celui apreciat anterior cu privire la majorarea presiunii medii în artera pulmonară la pacienții cu IC-FEP [6]. Aceste date constituie motiv pentru dezbateri în vederea revizuirii valorii prag a presiunii medii în artera pulmonară pentru stabilirea diagnosticului de hipertensiune pulmonară în contextul bolilor cordului stâng. Se propune modificarea nivelului de referință de la valoarea PmAP  $\geq 25$  mmHg la PmAP  $> 20$  mmHg [1, 6, 7]. Nishihara și colegii au efectuat o cercetare în care au inclus 183 de pacienți spitalizați pentru IC-FEP, cărora li s-a efectuat ecocardiografie și cateterism cardiac drept. Autorii raportează un risc majorat pentru respitalizări din motivul insuficienței cardiace la pacienții cu PmAP  $\geq 20$  mmHg, relevând, totuși, o înrăutățire a prognosticului pacienților chiar la o valoare PmAP mai mică ( $\geq 15$  mmHg) [8].

La 21-33% dintre pacienții cu IC-FEP se determină semne de insuficiență ventriculară dreaptă, care este atribuită creșterii post-sarcinii și afectării con-

tractilității ventriculului drept. Prezența disfuncției de ventricul drept în IC-FEP este un predictor independent al mortalității, devenind, astfel, o potențială țintă terapeutică [2].

Astfel, impactul hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept asupra morbidității și mortalității pacienților cu IC-FEP solicită o atenție deosebită atât la nivel clinic, cât și la nivel de cercetare [2].

### **Factorii de risc ai dezvoltării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată**

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în cadrul IC-FEP a fost subestimată în trecut în calitate de factor important care contribuie la evoluția nefavorabilă a patologiei. Nu este elucidat definitiv dacă hipertensiunea pulmonară care complică IC-FEP este un factor de risc, sau, mai curând, un indicator care reflectă durata și gravitatea patologiei [12]. Există date insuficiente despre riscul adițional comportat de factorii de risc care duc la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu IC-FEP. În cadrul unui studiu transversal, pacienții cu IC-FEP cu și fără hipertensiune pulmonară nu au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește factorii de risc, comorbiditățile, modificările ecocardiografice ale cordului stâng sau presiunile de umplere ale acestuia [2]. Alte studii raportează că dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu IC-FEP este mai frecvent întâlnită la femeile vârstnice cu comorbidități, precum: hipertensiune arterială cu hipertrofie de ventricul stâng (60-80%), cardiopatie ischemică (35-70%), fibrilație atrială (15-65%), obezitate (32-46%), diabet zaharat (20-45%), boli renale (51-58%) și pulmonare (24-30%) [10]. Totodată, studiile relevă că două sau mai multe dintre aceste condiții au fost prezente la 94,1% dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP în comparație cu doar 34,3% la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială [11].

### **Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată.**

La baza mecanismelor fiziopatologice care explică dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în cadrul IC-FEP stă elevarea presiunii în atriul stâng, determinată de majorarea presiunilor de umplere a ventriculului stâng [11]. Presiunea din atriul stâng este transmisă retrograd prin venele pulmonare spre microcirculația pulmonară, ducând la îngroșarea intimei și hipertrofia mediei arterelor pulmonare, cu instalarea hipertensiunii pulmonare [11]. În acest mod au loc modificări funcționale și morfologice la nivelul vaselor pulmonare, care includ: muscularizarea venulelor pulmonare, proliferarea hemangiomasă a

celulelor epiteliale din capilarele pulmonare și remodelarea peretelui arterelor pulmonare, în consecință crește post-sarcina cordului drept [2].

Studiile recente demonstrează că pacienții cu IC-FEP, dezvoltă concomitent și o patologie vasculară pulmonară [14, 29, 30]. Nivelurile plasmatiche de endotelina-1 și adrenomedulina sunt majorate la pacienții cu IC-FEP. Endotelina joacă un rol crucial în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, determinând vasoconstricție, proliferarea celulelor musculare netede și remodelare vasculară pulmonară. În contrast, adrenomedulina constituie o peptidă cardioprotectivă, cu potențiale efecte contrareglatorii în circulația pulmonară, inclusiv vasodilatare și inhibarea remodelării vasculare. În studiul prospectiv, bazat pe evaluarea invazivă a 38 de pacienți cu IC-FEP și 20 de pacienți fără insuficiență cardiacă Masaru Obokata et al. anul 2019 au demonstrat că nivelurile de C-terminal pro-endotelina-1 și pro-adrenomedulina corelează strâns reciproc înregistrând valori mai mari la pacienții cu IC-FEP, atât în repaus, cât și în timpul efortului fizic [14]. Totodată s-a atestat o corelație strânsă a acestor neuro-hormoni cu presiunea medie în artera pulmonară și presiunea pulmonară blocată, dar și o corelație inversă cu complianța pulmonară. Pacienții cu valori majorate de endotelina-1 și adrenomedulina au un debit cardiac scăzut, o diminuare mai importantă a funcției ventriculului drept și o scădere a rezervei funcționale a acestuia. S-a observat că hipoxia induce expresia endotelinei-1 și adrenomedulinei, astfel încât stimularea căii endotelinei contribuie la tranziția de la forma izolată de hipertensiune pulmonară pre-capilară la cea combinată pre-post-capilară [14].

#### **Disfuncția ventriculului drept la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată.**

Semne ale disfuncției ventriculare drepte sunt descrise la 21-33% dintre pacienții cu IC-FEP și sunt atribuite majorării post-sarcinii și afectării contractilității ventriculului drept [2]. Primul mecanism compensator al ventriculului drept care se include la pacienții cu hipertensiune pulmonară este hipertrofia. Astfel, ventriculul drept se poate adapta prin majorarea de 4-5 ori a contractilității miocardului, proces care este descris fiziopatologic ca cuplarea ventricul drept-artera pulmonară. Ulterior, odată cu progresarea disfuncției ventriculare drepte, acesta începe să se dilate, se majorează stresul parietal și, în conformitate cu legea lui Laplace, apare o disbalanță între necesarul și aportul de oxigen cu diminuarea ulterioară a contractilității. Astfel, ventriculul drept nu poate asi-

gura debitul cardiac și se produce decuplarea ventricul drept-artera pulmonară. Dezvoltarea regurgitării valvei tricuspide și pulmonare determinată de dilatarea inelului valvular, conduce la o supra-sarcină cu volum a ventriculului drept cu descreșterea în continuare a volumului bătaie. Cuplarea ventricul drept-artera pulmonară poate fi estimată ecocardiografic prin raportul valorii excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian la presiunea sistolică în artera pulmonară. Valoarea  $<0,36$  s-a demonstrat a avea importanță prognostică [11]. Masaru Obokata et al. în 2019 a descris modificările structurale și funcționale ale ventriculului drept studiind 271 pacienți cu IC-FEP care au fost monitorizați în decurs de 4 ani. Autorii au constatat un declin de 10% a variației procentuale a ariei ventriculului drept și o majorare cu 21% a ariei diastolice a acestuia, modificări care depășesc cu mult parametrii corespunzători ai ventriculului stâng. Riscul de mortalitate al pacienților IC-FEP și disfuncție de ventricul drept se dublează [15].

#### **Particularitățile de diagnostic a hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată.**

Pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP prezintă cel mai frecvent simptome și semne clinice sugestive pentru insuficiența cardiacă: dispnee la efort, ortopnee și/sau dispnee paroxistică nocturnă, tuse uscată, sincopă, fatigabilitate, hepatomegalie, vene jugulare turgescente, raluri umede pulmonare, edeme periferice [16]. Totodată, pot fi relevate: accentuarea componentului pulmonar al zgomotului II, murmur pansistolic determinat de regurgitarea valvei tricuspide [11].

Alterările structurale determinate ecocardiografic la pacienții cu IC-FEP sunt: fracția de ejeție  $\geq 50\%$ , volumul atrului stâng indexat  $>34$  ml/m<sup>2</sup>, masa indexată a ventriculului stâng  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> pentru bărbați sau 95 g/m<sup>2</sup> pentru femei, pe când raportul E/e'  $\geq 13$  și e' mediu la nivelul peretelui lateral și septal  $<9$  cm/s sunt alterările funcționale de bază evidențiate [16].

Determinarea unui nivel majorat de peptide natriuretice este un alt criteriu diagnostic pentru IC-FEP, cu valori de referință: BNP  $\geq 35$  pg/ml, NT-pro BNP  $\geq 125$  pg/ml [16].

Pe traseul electrocardiografic al pacienților cu hipertensiune pulmonară și IC-FEP se determină mai frecvent devierea axei electrice a cordului spre stânga, fibrilație atrială și semne de hipertrofie ventriculară stângă, spre deosebire de hipertensiunea pulmonară pre-capilară unde axa electrică deviată spre dreapta, ritmul sinusal, unda R dominantă în derivația VI, depresia segmentului ST și inversarea undei

T sunt semnele mai caracteristice. Blocul de ramură dreaptă nu pare să fie un criteriu sigur de diferențiere a acestor patologii [11].

Ecografia cardiacă transtoracică este utilizată pentru aprecierea răsnetului hipertensiunii pulmonare asupra cordului și pentru a estima presiunea în artera pulmonară prin măsurători Doppler continuu [27]. Astfel, determinarea probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare se bazează pe aprecierea vitezei maxime a fluxului de regurgitare trans-tricuspidiană, folosind ecuația Bernoulli [27]. Parametrii ecocardiografici sugestivi pentru hipertensiune pulmonară se conturează în timpul evaluării: ventriculului drept (raportul diametrelor bazale ale ventriculului drept la cel stâng  $>1$ , aplatizarea septului interventricular cu indexul de sfericitate  $>1,1$ ), arterei pulmonare (timpul de accelerare  $<105$  msec și/sau notching mediosistolic, diametrul trunchiului arterei pulmonare  $>25$  mm), venei cave inferioare (dimensiune  $>21$  mm cu colaps inspirator  $<50\%$ ) și atriului drept (aria end-diastolică a atriului drept  $>18$  cm<sup>2</sup>) [27].

Ecocardiografia este instrumentul de elecție și pentru evaluarea funcției ventriculului drept. O valoare a excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE)  $<17$  mm, variația procentuală a ariei ventriculului drept  $<35\%$ , viteza sistolică a inelului tricuspidian lateral  $<9,5$  cm/s, strain longitudinal al peretelui liber de ventricul drept  $>-20\%$ , fracția de ejeție a ventriculului drept apreciată prin ecocardiografia 3D  $<45\%$  sunt indicatorii ecocardiografici diagnostici pentru disfuncția de ventricul drept. Determinarea unei regurgități tricuspidiene importante cu o viteză sistolică maximă  $>2,8$  m/s, a diametrului end-diastolic al ventriculului drept  $>41$  mm, a grosimii peretelui liber  $>5$  mm corelează cu instalarea unei insuficiențe ventriculare drepte [17].

Chiar dacă ecocardiografia este un instrument suficient pentru screening-ul hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept, totuși nu se recomandă stabilirea diagnosticului de hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP fără evaluarea hemodinamică prin cateterism cardiac drept, acesta fiind considerat standardul de aur pentru diagnostic. Confirmarea hipertensiunii pulmonare se face prin determinarea unei presiuni medii în artera pulmonară mai mare de 25 mmHg și o presiune pulmonară blocată mai mare de 15 mmHg [18]. Pentru diferențierea hipertensiunii pulmonare izolate pre-capilare și celei combinate pre-post-capilare se recomandă aprecierea rezistenței vasculare pulmonare și a gradientului între presiunea diastolică în artera pulmonară și presiunea pulmonară blocată [2]. Gradientul diastolic de presiune este considerat a fi mai puțin dependent de fluxul sanguin pulmonar, mai puțin sensibil la presiunile majora-

te din atriul stâng și un factor de prognostic pentru mortalitate important [2]. Se recomandă măsurarea presiunilor pulmonare la sfârșitul expirației la un pacient cu respirație spontană [11]. Pacienții cu caracteristici clinice și ecocardiografice pentru hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP pot avea uneori și un component pre-capilar, mai ales cei supuși unui tratament agresiv diuretic. Administrarea de fluide, ceea ce implică o infuzie rapidă de soluție izotonă, poate facilita demascarea hipertensiunii pulmonare oculte cu component pre-capilar și disfuncția diastolică de ventricul stâng [11]. Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie pentru Hipertensiune Pulmonară nu recomandă această tehnică din cauza lipsei de standardizare și a riscului teoretic de dezvoltare a edemului pulmonar din cauza majorării presiunii pulmonare blocate [11, 27].

În timp ce diagnosticul de hipertensiune pulmonară este stabilit în baza modificărilor hemodinamice în repaus, pacienții cu IC-FEP atestă înrăutățirea simptomelor în timpul efortului fizic din cauza diminuării rezervei cardiovasculare și a rezervei vasodilatatorii a mușchilor scheletici la efort. Astfel, testul de stres cu efort a devenit un instrument valoros pentru diagnosticarea precoce a hipertensiunii pulmonare secundare IC-FEP, în special la pacienții cu acuze la efort și parametri hemodinamici de repaus normali. În calitate de metode de investigație prin stres cu efort pot servi: testul de mers plat 6 minute și testul de efort cardio-pulmonar standard sau în combinație cu ecocardiografia. Parametrii determinați în timpul testării de efort cardio-pulmonar cu importanță sugestivă pentru hipertensiunea pulmonară secundară IC-FEP sunt: consumul de oxigen ( $VO_{2\text{ peak}} <14$  ml/kg/min), producția de bioxid de carbon și ventilația minut (cu majorarea curbei  $V_E/V_{CO_2} \geq 36$ ), pragul anaerob (instalat precoce) [18, 19].

Modificările în capilarele pulmonare și venulele post-capilare pot cauza alterări ale funcției pulmonare, mai ales ale capacității pulmonare de difuziune pentru monoxid de carbon (DLCO). Într-un studiu recent, jumătate dintre pacienții înrolați atestă reducerea DLCO  $<45\%$  din valoarea prezisă. Acești pacienți au o rată de mortalitate semnificativ mai mare decât subiecții cu valori normale, cu toate că modificările hemodinamice erau similare [2, 20].

#### **Particularitățile terapeutice la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată**

Calea terapeutică cea mai efektivă pentru hipertensiunea pulmonară secundară IC-FEP este decongestionarea patului vascular pulmonar. Decongestia la acești pacienți poate ameliora nu doar componentul



pasiv al hipertensiunii pulmonare, dar și cel pre-capilar [2]. Complianța pulmonară arterială, cuplarea ventricul drept-artera pulmonară și funcția ventriculului drept pot fi ameliorate prin stimularea  $\beta$ -adrenergică, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru confirmarea beneficiilor clinice [2, 21].

La momentul actual nu există studii randomizate care ar fi testat terapia specifică pentru hipertensiunea pulmonară arterială la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP. Răspunsul terapeutic la acești pacienți depinde de caracterizarea hemodinamică cât mai precisă și aprecierea cât mai exactă a fenotipului hemodinamic al pacientului [2]. Cercetările anterioare relevă că administrarea vasodilatatoarelor pulmonare cresc fluxul sanguin pulmonar, ceea ce, în cazul afectării funcției diastolice a ventriculului stâng, poate agrava congestia pulmonară [14, 25]. Unele studii relevă o creștere a riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP tratați cu antagoniștii de endotelina-1 [14]. Alte două cercetări care vizează preponderent hipertensiunea pulmonară izolată post-capilară nu au dovedit efecte benefice ale acestora. Studiul DILATE-1 nu relatează modificări hemodinamice importante la 6 ore după tratament cu stimulatorul de guanilat-ciclază solubilă (riociguat) la 36 pacienți cercetați [2, 22]. Un alt studiu care a inclus 52 pacienți cărora li s-a administrat inhibitorul de fosfodiesterază-5 (sildenafil) nu relevă ameliorarea parametrilor hemodinamici și de toleranță la efort după mai mult de 12 săptămâni [2, 23]. Pe de altă parte, o cercetare care a inclus pacienți cu hipertensiune pulmonară preponderent combinată pre-post-capilară tratați timp de 12 luni cu sildenafil au demonstrat o îmbunătățire a indicatorilor hemodinamici și a funcției ventriculului drept în comparație cu placebo [2, 24].

Masaru Obokata și col. au emis ipoteza beneficiului adrenomedulinei în tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP, având în vedere co-expresia endotelinei și adrenomedulinei, cu o corelare strânsă a acestor neurohormoni. Se presupune că nivelul ridicat de adrenomedulină la pacienții cu IC-FEP este, de fapt, un răspuns contrareglator [14]. Câteva studii mici care au cercetat efectul administrării intravenoase a adrenomedulinei au raportat rezultate promițătoare, inclusiv reducerea rezistenței vasculare pulmonare și majorarea fluxului pulmonar fără creșterea concomitentă a presiunii pulmonare blocate [14, 26]. Însă, timpul de înjumătățire a adrenomedulinei în sânge fiind foarte scurt, administrarea acesteia pe termen lung este imposibilă. Adrenomedulina poate fi eliminată din circulație prin intermediul neprilizinei, astfel tratamentul cu inhibitorul neprilizinei - sacubitril poate îmbunătăți calea

de semnalizare a adrenomedulinei, aducând beneficii pacienților cu hipertensiune pulmonară și IC-FEP [14].

### Concluzii.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată agravează morbiditatea și mortalitatea. În practica clinică diagnosticul și stabilirea fenotipului hipertensiunii pulmonare implică evaluarea complexă a parametrilor clinici, imagistici și hemodinamici. Există o discrepanță între necesitatea unui tratament specific, efectiv, sigur și lipsa unor evidențe științifice puternice în acest domeniu.

### Bibliografie.

1. Marc A. Simon, Bradley A. Maron, *Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Where to Draw the Line*. Boston Veterans Affairs Healthcare American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 200 Number 3 August 1 2019.
2. Marius M. Hoeper, Carolyn S.P. Lam, Jean-Luc Vachiery, et al. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research*. European Heart Journal (2017) 38, 2869–2873 doi:10.1093/eurheartj/ehw597
3. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. JAMA Intern Med 2015;175:996–1004.
4. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. J Am Coll Cardiol 2009;53:1119–1126.
5. Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, Binder T, Lang IM. *Pulmonary hypertension in heart failure. epidemiology, right ventricular function and survival*. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1234–1246.
6. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. *Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program*. Circulation 2016;133:1240–1248.
7. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. *Redefining pulmonary hypertension*. Lancet Respir Med 2018;6:168–170.
8. Taiki Nishihara, Eiichiro Yamamoto, Takanori Tokitsu, et al. *New Definition of Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0148LE> **Pub Med:** 30917008
1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 update: A report from*

- the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135, e146–e603.
2. Robert J Henning. *Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction*. *World J Cardiol* 2020 January 26; 12(1): 7-25 DOI: 10.4330/wjc.v12.i1.7 ISSN 1949-8462
  3. Athanasios Charalampopoulos, Robert Lewis, Peter Hickey, Charlotte Durrington, Charlie Elliot, Robin Condliffe, Ian Sabroe and David G. Kiely *Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease*. *Frontiers in Medicine*. 1 June 2018 Volume 5 Article 174
  4. Marco Guazzi, Mardi Gombert-Maitland, Ross Arena. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction* *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 34, No 3, March 2015
  5. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C. A., Davies C., Hill C., Wild J. M., Capener D., Sephton P., Hamilton N., Armstrong I.J., Billings C., Lawrie A., Sabroe I., Akil M., O’Toole L., Kiely D. G. *ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre*. *EurRespirJ* 2012; 39:945-55.
  6. Masaru Obokata, Garvan C. Kane, Yogesh N.V. Reddy, Wojtech Melenovsky, Thomas P. Olson, Petr Jarolim, and Barry A. Borlaug. *The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction*. *European Heart Journal*, 2019 40, 3707–3717 doi:10.1093/eurheartj/ehz626
  7. Masaru Obokata, Yogesh N.V. Reddy, Wojtech Melenovsky, Sorin Pislaru, Barry A. Borlaug. *Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. *European Heart Journal* (2019) 40, 689–698 doi:10.1093/eurheartj/ehy809
  8. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)* *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
  9. Thomas M. Gorter1, Dirk J. van Veldhuisen, Johann Bauersachs, et al. *Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *European Journal of Heart Failure* (2018) 20, 16–37 HFA POSITION PAPER doi:10.1002/ehj.1029
  10. Yen-Chun Lai1, Longfei Wang2,3 and Mark T. Gladwin2,4. *Insights into the pulmonary vascular complications of heart failure with preserved ejection fraction*. *J Physiol* 597.4 (2019) pp 1143–1156 1143
  11. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. *Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction*. *JACC Heart Fail* 6, 665–675.
  12. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. *Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction*. *JACC Heart Fail* 2016; 4:441–449.
  13. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, Borlaug BA. *Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction*. *Circ Heart Fail* 2015; 8:542–550.
  14. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, Bojic A, Lam CS, Frey R, Ochan Kilama M, Unger S, Roessig L, Lang IM. *Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double blind, placebo-controlled, single-dose study*. *Chest* 2014;146:1274–1285.
  15. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, van Veldhuisen DJ, Voors AA. *Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial*. *Eur Heart J* 2015; 36:2565–2573.
  16. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study*. *Circulation* 2011; 124:164–174.
  17. Zile MR, Bourge RC, Redfield MM, Zhou D, Baicu CF, Little WC. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercise tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction*. *JACC Heart Fail* 2014; 2:123–130.
  18. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masuda Y, Miyatake K, Kangawa K. *Hemodynamic renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure*. *Circulation* 2000; 101:498–503
  19. Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)*. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 67–119
  20. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1):S5–S12
  21. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Borlaug BA. *Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease*. *Eur Heart J* 2018;39:2825–2835.
  22. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. *Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:425–432.

## ARTICOLE ORIGINALE

**MORTALITATEA CARDIOVASCULARĂ ȘI SPERANȚĂ DE VIAȚĂ ÎN  
REPUBLICA MOLDOVA**

**Olga PENINA**, doctor în științe medicale, conf. universitar,  
**Elena RAEVSCHI**, doctor habilitat în științe medicale, conf. universitar.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

*e-mail: [olga.penina@usmf.md](mailto:olga.penina@usmf.md)*

**Rezumat**

Republica Moldova se confruntă cu o criză gravă în domeniul sănătății publice. Creșterea mortalității în rândul populației adulte care a început de la mijlocul anilor '60 ai secolului trecut a lăsat țara cu mult în urma țărilor occidentale. După 2005, există o creștere moderată a speranței de viață la naștere în Republica Moldova. Scopul acestui articol este de a evalua contribuția mortalității prin boli ale sistemului circulator la schimbările speranței de viață a adulților cu vârsta de 15 ani și peste și de a evalua dinamica mortalității prin diferite grupuri de boli cardiovasculare înainte și după 2005. Rezultatele studiului arată o scădere moderată a mortalității din cauza bolilor ischemice cronice ale inimii și a bolilor cerebrovasculare. Cu toate acestea, aceste progrese sunt insuficiente pentru a concluziona că a fost depășită criza de jumătate de secol în sănătatea publică.

**Cuvinte-cheie:** mortalitate, boli cardiovasculare, speranță de viață, Republica Moldova

**Summary. Cardiovascular mortality and life expectancy in the Republic of Moldova**

The Republic of Moldova is facing a serious crisis in the field of public health. The increase in mortality among the adult population that began from the mid-60s left the country far behind the Western countries. After 2005, there is a moderate increase in life expectancy at birth in the Republic of Moldova. The purpose of this article is to evaluate the contribution of mortality from diseases of the circulatory system to the changes in life expectancy of adults aged 15 years and over and to evaluate the dynamics of mortality from different groups of cardiovascular diseases before and after 2005. The results of the study show a moderate decrease in mortality due to chronic ischemic heart diseases and cerebrovascular diseases. However, these advances are insufficient to conclude that the half-century crisis in public health has been overcome.

**Key-words:** mortality, cardiovascular diseases, life expectancy, Republic of Moldova

**Резюме. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и продолжительность жизни в Республике Молдова**

Республика Молдова испытывает серьезный кризис в области общественного здоровья. Рост смертности взрослого населения, начавшийся с середины 60-х годов прошлого столетия, отбросил страну от стран запада на несколько десятилетий назад. После 2005 года в республике наблюдается умеренный подъем продолжительности жизни при рождении. Цель данной статьи заключается в оценке вклада смертности от болезней системы кровообращения в изменение продолжительности жизни взрослого населения старше 15 лет и оценке динамики смертности от отдельных сердечно-сосудистых заболеваний до и после 2005 года. Результаты исследования указывают на умеренное снижение смертности от хронической ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения. Однако, данный прогресс недостаточен для того, чтобы сделать вывод о преодолении полувекового кризиса в области общественного здоровья.

**Ключевые слова:** смертность, болезни органов кровообращения, продолжительность жизни, Республика Молдова

**Introducere**

Republica Moldova se confruntă cu o criză gravă în domeniul sănătății publice. Datele empirice acumulate cu privire la dinamica mortalității pe cauze de deces în Republica Moldova indică revenirea tendințelor defavorabile ale mortalității populației adulte, începând cu mijlocul anilor '60 ai secolului trecut. Aceste tendințe globale s-au intensificat sau au slăbit

în a doua jumătate a secolului XX, sub influența unor factori de conjunctură precum campania anti-alcool a lui M. Gorbaciov în 1985 și criza socioeconomică din anii '90. În pofida creșterii moderate a speranței de viață observate în Republica Moldova după 2010 la bărbați și 2005 la femei, depășirea crizei de jumătate de secol din țară încă nu a avut loc. Astfel, indicatorii speranței de viață la naștere pentru bărbați în 2018

au fost de 66,2 ani, ceea ce este cu doar 0,5 ani mai mare decât valoarea acestui indicator în 1965. Pentru femei, speranța de viață la naștere în 2018 a fost de 75,0 ani, ceea ce este cu 3,0 ani mai mare decât valoarea corespunzătoare din 1989. În același timp, în ultima jumătate de secol, țările occidentale au reușit să obțină o creștere impresionantă a speranței de viață, în principal datorită unei deplasări a mortalității prin boli cronice la cele mai avansate grupe de vârstă. În Franța, de exemplu, între 1965 și 2017, creșterea speranței de viață la naștere a fost de 11 ani pentru femei și 12 ani pentru bărbați. Progrese similare în domeniul sănătății publice au fost observate în toate țările occidentale.

Tendențele generale ale mortalității observate în Republica Moldova nu sunt ceva excepțional și sunt caracteristice majorității țărilor din fosta URSS, în special a părții sale europene. În literatura de specialitate se discută pe larg decalajul în domeniul sănătății dintre aceste țări și țările occidentale în lumina teoriei tranziției epidemiologice a lui A. Omran [1] și adepții săi. Numeroase studii ale autorilor autohtoni și străini subliniază faptul că principalul obstacol în domeniul sănătății publice în țările post-sovietice este imposibilitatea instituirii unui control național eficient asupra bolilor sistemului circulator. Numeroase studii ale autorilor autohtoni [2–4] și străini [5–8] subliniază faptul că principalul obstacol în domeniul sănătății publice în țările post-sovietice este lipsa unui control național eficient asupra bolilor sistemului circulator.

Scopul acestui studiu este de a evalua contribuția mortalității cauzate de boli ale sistemului circulator la dinamica speranței de viață a adulților cu vârsta peste 15 ani, precum și de a evalua tendințele de lungă durată ale mortalității pe cauze detaliate ale bolilor sistemului circulator. Evaluarea nivelului mortalității este prezentată ținând cont de soluția mai multor probleme metodologice importante pentru republică,

cum ar fi estimarea numărului și structurii pe sexe și vârste a populației cu reședință obișnuită pentru întreaga perioadă de observație (1965-2018) și asigurarea continuității seriilor mortalității pe cauze de deces în cadrul unei clasificări fixe a maladiilor. Aceste aspecte metodologice au fost reflectate în studiile anterioare [9, 10].

### Materiale și metode

În acest studiu, se folosește baza de date The Human Cause of Death (HCD) [11], care include seriile continue ale mortalității reconstituite printr-o tehnică specială conform unei nomenclaturi fixe a cauzelor de deces [12]. Spre deosebire de datele cu privire la mortalitate publicate oficial, datele HCD corespund criteriului de continuitate a mortalității pe cauze de deces în timp. Cu alte cuvinte, analiza acestor date exclude posibilitatea unei interpretări incorecte a dinamicii mortalității din cauza schimbării nomenclaturii cauzelor de deces. Mai mult decât atât, datele din HCD sunt prezentate ținând cont de ajustările ratelor de mortalitate la vârstele infantile și avansate pentru care calitatea înregistrării deceselor este adesea discutabilă. Pentru Republica Moldova, această problemă este deosebit de relevantă pentru anii '70 [13]. O altă caracteristică importantă a acestei baze de date este că seria mortalității este prezentată după redistribuirea deceselor din cauze de deces rău definite și nespecificate (rubricile R00-R99).

În analiza mortalității prin bolile sistemului circulator pentru țările din fosta URSS, problema creșterii deceselor din cauza senilității (rubrica R54 conform ICD-10) în anii '90 este deosebit de relevantă [14]. În Republica Moldova, creșterea mortalității din cauza senilității a ajuns la 12% pentru bărbați și 21% pentru femei pentru toate vârstele în 1993. În baza de date HCD, în cazul Republicii Moldova, a fost utilizată o metodă specială de redistribuire a deceselor din cauza

Tabela 1.

**Cauze de deces prin bolile aparatului circulator și codurile ICD-10 și HCD corespunzătoare**

Cauza decesului	Codul conform ICD-10	Codul conform HCD*
<i>Bolile aparatului circulator</i>	<i>I00-I99</i>	<i>I06-I28</i>
1. Reumatism	I00-I02, I05-I09	106, 107
2. Bolile hipertensive	I10-I15	108-112
3. Infarct miocardic acut	I21-I23	113
4. Cardiopatia aterosclerotică	I25.0, I25.1	114
5. Alte boli ischemice ale inimii	I20, I24, I25.2 – I25.9	115
6. Alte boli ale inimii	I26-I28, I30-I38, I40-I46, I47-I51	116-120
7. Bolile cerebrovasculare	I60-I69	121-124
8. Alte boli ale aparatului circulator	I70-I99	125-128

\* Rubricile corespund listei detaliate a cauzelor de deces utilizate în HCD

senilității între rubricile bolilor sistemului circulator [15]. Trebuie menționat că analiza mortalității prin boli ale sistemului circulator efectuată fără o distribuire corespunzătoare a deceselor din cauza senilității duce la o denaturare a tendinței de mortalitate în anii 1990 și la începutul anilor 2000. Pentru Republica Moldova la momentul pregătirii materialului, seriile mortalității din baza de date HCD au fost publicate pentru anii 1965-2014, conform rubricilor agregate (214 de rubrici) ale celei de-a zecea revizuirii a Clasificării internaționale a maladiilor și a cauzelor de deces (CIM). Aceste serii au fost extinse până în 2018 inclusiv (Penina O., 2020, date nepublicate). *Tabelul 1* prezintă categorii de boli ale sistemului circulator utilizate în acest studiu și codurile ICD-10 și HCD corespunzătoare.

Disponibilitatea datelor fiabile privind numărul și structura pe sexe și vârste a populației cu reședință obișnuită este o altă problemă metodologică importantă, mai ales relevantă pentru Republica Moldova. În acest studiu, ne bazăm pe estimările intercenzitare ale populației pentru anii 1965-2004, disponibile în baza de date HCD. Pentru 2004-2014, această bază de date nu conține estimări intercenzitare, ci estimări alternative ale numărului populației făcute înainte de publicarea rezultatelor recensământului din 2014 [9]. Pentru a umple acest gol, propriile estimări in-

tercenzitare ale numărului populației au fost produse pentru perioada 2004-2014 (Penina O., 2020, date nepublicate). Aceste serii au fost completate cu estimările oficiale ale numărului populației cu reședință obișnuită disponibile pentru perioada 2014-2018 ([www.statistica.md](http://www.statistica.md)).

Au fost utilizate următoarele metode de cercetare: tabelele de mortalitate, standardizarea directă a ratelor de mortalitate, metoda de descompunere a modificărilor în speranța de viață conform E.A. Andreev [16, 17].

### Rezultate

Figura 1 arată dinamica speranței de viață la vârsta de 15 ani în Republica Moldova, care în 2018 a fost 52,2 ani pentru bărbați și 60,8 ani pentru femei. Acest nivel de mortalitate la bărbați corespunde nivelului care a fost observat la mijlocul anilor 1980, când s-a desfășurat campania anti-alcool a lui M. Gorbaciov. Acest indicator pentru bărbați este în prezent mult mai mic decât rata mortalității observată la mijlocul anilor '60 ai secolului trecut, diferența fiind mai mare de 3 ani. Valorile speranței de viață la femei după o lungă perioadă de declin și stagnare au revenit la nivelul anului 1965 numai în 2016. Creșterea mortalității populației adulte la vârsta de 15 ani și peste în Republica Moldova a fost înregistrată până în 2005 la femei și până în 2010 la bărbați (*Figura 1*). Scăde-

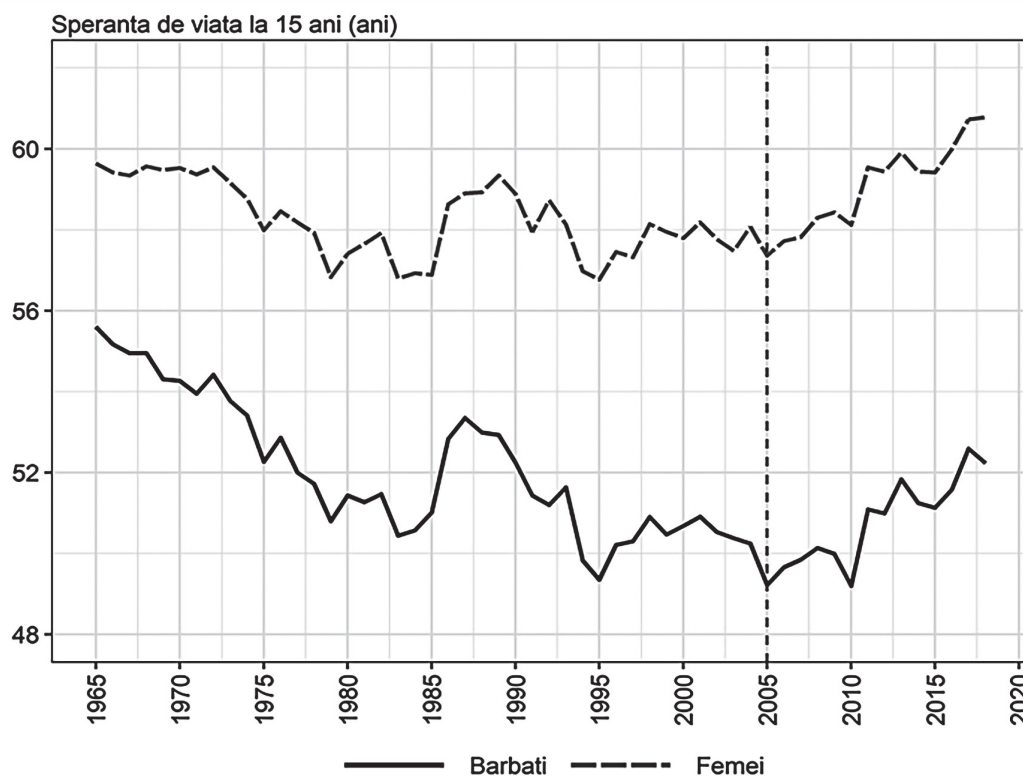


Figura 1. Speranța de viață la vârstă de 15 ani ( $e_{15}$ ) în 1965-2018, Republica Moldova, pe sexe (ani)

rea speranței de viață a adulților a fost întreruptă de o creștere pe termen scurt în a doua jumătate a anilor 1980 pe fondul campaniei anti-alcool desfășurate în acei ani (1985-1987) și intensificată în timpul crizei socioeconomice a anilor '90.

În continuare, perioada de studiu (1965-2018) a fost împărțită în două sub-perioade:

- 1) 1965-2005: etapa unei scăderi îndelungate și a stagnării speranței de viață a adulților, întreruptă de fluctuațiile pe termen scurt provocate de campania anti-alcool din 1985 și de criza socioeconomică din anii '90.
- 2) 2005-2018: etapa recentă a evoluției mortalității, caracterizată printr-o reluare a creșterii în speranța de viață a populației adulte.

Prima etapă de observare (1965-2005) s-a caracterizat printr-o degradare accentuată a sănătății adulților cu vârsta peste 15 ani, în special a bărbaților. În 2005, bărbații care au împlinit vârsta de 15 ani au trăit mai puțin cu 6,0 ani, comparativ cu bărbații de 15 ani din 1965. La femei în aceeași perioadă de timp, reducerea speranței de viață la vârsta de 15 ani a fost de aproximativ doi ani. Metoda de descompunere face posibilă estimarea în ani a contribuției fiecărei grupe

de vârstă de peste 15 ani și a cauzelor de deces (boli cardiovasculare și alte cauze) la schimbarea speranței de viață într-o anumită perioadă de timp (Figura 2). În 1965-2005, creșterea mortalității în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 45-64 de ani explică 56% din scăderea totală a speranței de viață la vârsta de 15 ani sau 3,4 ani din pierderea totală de 6,1 ani. În același timp, contribuția bolilor sistemului circulator este de 57% sau 2,2 ani din pierderea totală de 6,1 ani. La femei, cea mai mare creștere a mortalității în aceeași perioadă a fost înregistrată la vârsta de 55-74 de ani, în special la grupa de vârstă de 60-64 de ani. Aceste grupe de vârstă reprezintă mai mult de 70% din pierderile totale ale speranței de viață a femeilor adulte (-2,2 ani). La femei, contribuția bolilor sistemului circulator la pierderea totală a speranței de viață este mult mai puțin pronunțată și constituie 37%.

În perioada 2005-2018, creșterea speranței de viață la vârsta de 15 ani a fost de 3,0 ani pentru bărbați și 3,4 ani pentru femei. La bărbați, scăderea mortalității a fost cea mai accentuată la vârsta de 40-54 de ani, ceea ce a reprezentat aproximativ 40% din creșterea totală a speranței de viață la vârsta de 15 ani. În același timp, contribuția bolilor cardiovasculare la creș-

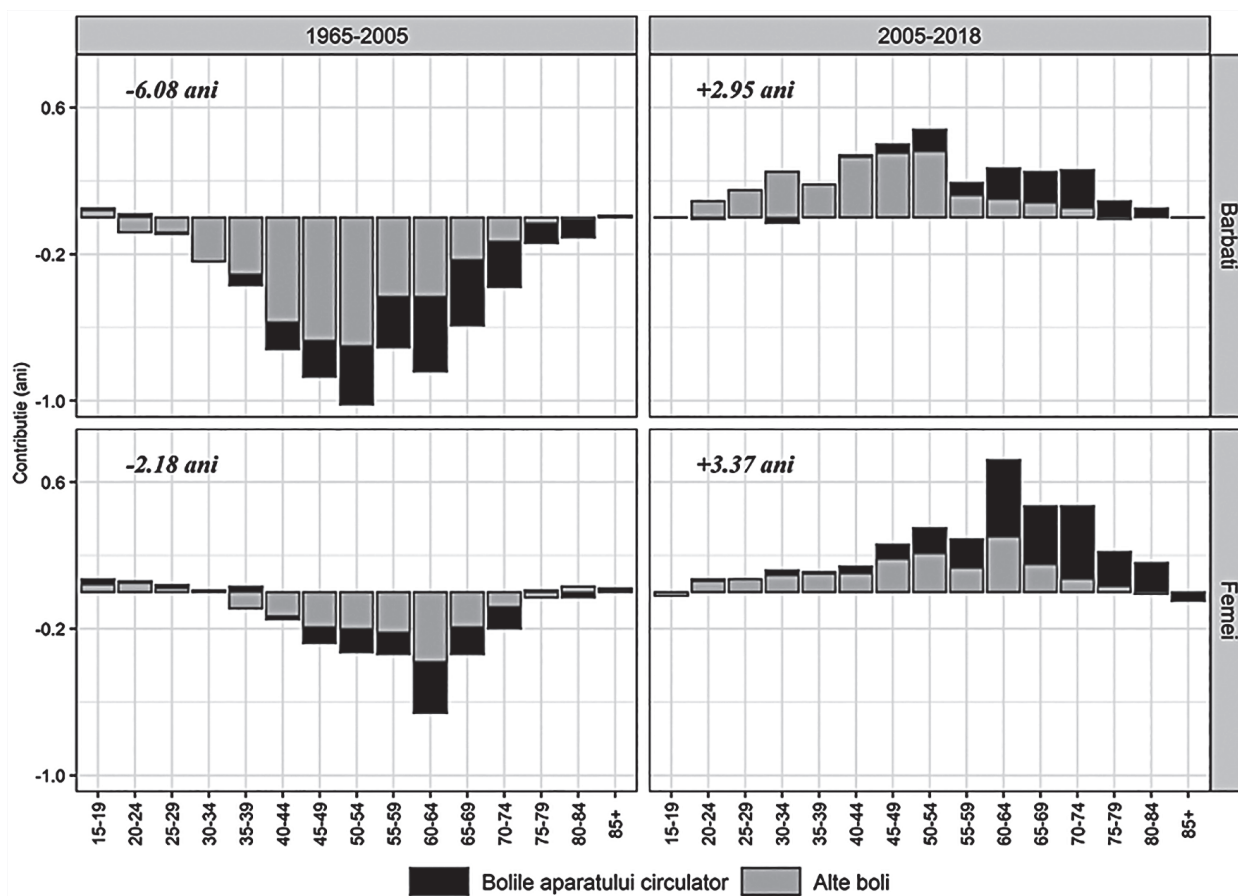


Figura 2. Contribuția mortalității prin bolile aparatului circulator și alte cauze de deces la creșterea/scăderea speranței de viață la vârsta de 15 ani ( $e_{15}$ ) în perioada anilor 1965-2005 și 2005-2018, Republica Moldova, pe sexe (ani)

terea totală a speranței de viață a fost de doar 30% și s-a remarcat mai ales la grupe de vârstă mai înaintată, în care scăderea mortalității a fost mai puțin vizibilă în comparație cu vârstele mai tinere.

La femei, situația este fundamental diferită în comparație cu bărbații în anii 2005-2018. În primul rând, a fost observată o creștere a speranței de viață la vârste mai avansate. Astfel, aproape 60% din câștiguri ale speranței de viață la vârsta de 15 ani au avut loc ca urmare a reducerii mortalității la vârsta de 60 de ani și mai mult. În al doilea rând, contribuția principală la creșterea indicatorului se datorează scăderii mortalității cauzate de boli ale sistemului circulator. Scăderea mortalității cardiovasculare s-a ridicat la 56% din creșterea speranței de viață la femei adulte sau 1,9 ani de la creșterea de 3,4 ani.

Figura 3 prezintă dinamica ratelor standardizate ale mortalității prin diferite boli ale sistemului circulator, prezentate în tabelul 1, în funcție de sex. Rata de deces cauzată de *boli ale sistemului circulator* la bărbați este de 1112 de decese la 100000 de populație, ceea ce corespunde nivelului mortalității de la începutul anilor '80. Mortalitatea minimă istorică din cauza bolilor sistemului circulator observată la bărbați în ultima jumătate de secol a fost de 969 de decese la 100000 în 1989. Această valoare minimă a coeficientului standardizat a fost înregistrată la scurt timp după încheierea campaniei anti-alcool din 1985. Maximul istoric al mortalității cauzate de boli ale sistemului circulator la bărbați a fost înregistrat în 1995, care a căzut pe criza socioeconomică severă din țară. La femei, rata mortalității prin această clasă de cauze de deces este cu 20-30% mai mică decât la bărbați și are o dinamică foarte similară. La femei, mortalitatea cauzată de boli cardiovasculare în 2018 corespunde nivelului din 1989, când valorile indicatorului, la fel ca și la bărbați, au atins cel mai mic nivel pentru prima dată de la începutul anilor '70. De remarcat că după 2005, rata mortalității cauzate de bolile cardiovasculare a scăzut la femei cu 20%, iar la bărbați cu 15%.

Mai mult de jumătate din decesele cauzate de boli ale sistemului circulator sunt atribuite bolilor ischemice cardiace cronice (I20, I24-I25 conform ICD-10). Dacă înainte de începutul mileniului actual, cauza principală a deceselor cauzate de cardiopatii ischemice cronice a fost rubrica „*Cardioscleroză aterosclerotică*” (I25,0, I25,1 conform ICD-10), atunci în anii următori „*Alte boli ischemice ale inimii*” au început să predomină, în special, rubrica I25.9 „*Cardiopatie ischemică cronică, nespecificată*”. O scădere accentuată a mortalității din cauza cardioclerozei aterosclerotice, începând din a doua jumătate a anilor 1990, este însoțită de o creștere simetrică de la alte boli ischemice ale inimii, ceea ce este o reflectare a

introducerii treptate a practicilor de codificare interschimbabile pentru aceste două grupe de cauze de deces. Acest fapt indică un diagnostic insuficient al bolilor de inimă atât în perioada sovietică, cât și în perioada de independență. Începând cu 2005, mortalitatea cauzată de boli ischemice cronice ale inimii a scăzut cu 25% pentru ambele sexe și corespunde în prezent nivelului de la începutul anilor 1990. În același timp, se observă o creștere rapidă a mortalității din „*Infarct miocardic acut*” (I21-I23 conform ICD-10) după 2000, în special la bărbați. Astfel, creșterea ratelor de mortalitate standardizate din cauza infarctului miocardic acut a crescut de peste 2 ori în 2018 față de 2000, și de mai mult de trei ori față de 1965.

Mortalitatea din cauza „*Bolilor hipertensive*” (I10-I15 conform ICD-10) din ultimul deceniu a înregistrat o creștere accentuată, ceea ce, după toate probabilitățile, este o reflecție a unei detectări îmbunătățite a cazurilor bolii pe parcursul vieții. Nivelul mortalității prin „*Bolile reumatismale ale inimii*” (I00-I09 conform ICD-10) a scăzut semnificativ pentru ambele sexe pe întreaga perioadă analizată. În sfârșit, ponderea „*Alte boli de inimă*” este extrem de scăzută în raport cu numărul total de decese cauzate de boli ale sistemului circulator (mai puțin de 2%), ceea ce este o reflecție a diagnosticului insuficient de viață a bolilor de inimă.

„*Bolile cerebrovasculare*” (I60-I69 conform ICD-10) ocupă locul doi în structura cauzelor de deces provocate de bolile cardiovasculare (25% la ambele sexe). După 2005, s-a înregistrat o scădere constantă a mortalității prin această categorie de cauze de deces. În anii 2005-2018 valorile ratelor standardizate ale mortalității au scăzut cu 30% la bărbați și 40% la femei.

### Discuții și concluzii

Creșterea speranței de viață a populației adulte, care a ajuns la 15 ani, observată în Republica Moldova după 2010 pentru bărbați și 2005 pentru femei este foarte moderată. Trebuie înțeles clar că această creștere a fost precedată de o perioadă de 40 de ani de scădere a speranței de viață. În plus, pentru bărbați, acest progres încă nu a compensat pierderea speranței de viață pe care a suferit-o populația masculină adultă în perioada sovietică și în perioada de independență. Abia acum indicatorii speranței de viață la femeile adulte au revenit la valorile de acum jumătate de secol. Astfel, concluziile referitoare la progresul în sănătatea publică ar trebui să fie destul de restrânse și să se bazeze pe contrastul tendințelor mortalității pe termen scurt cu cele pe termen lung. Mai mult decât atât, creșterea recentă a speranței de viață, în special în rândul bărbaților, pe fondul tendințelor nefavora-

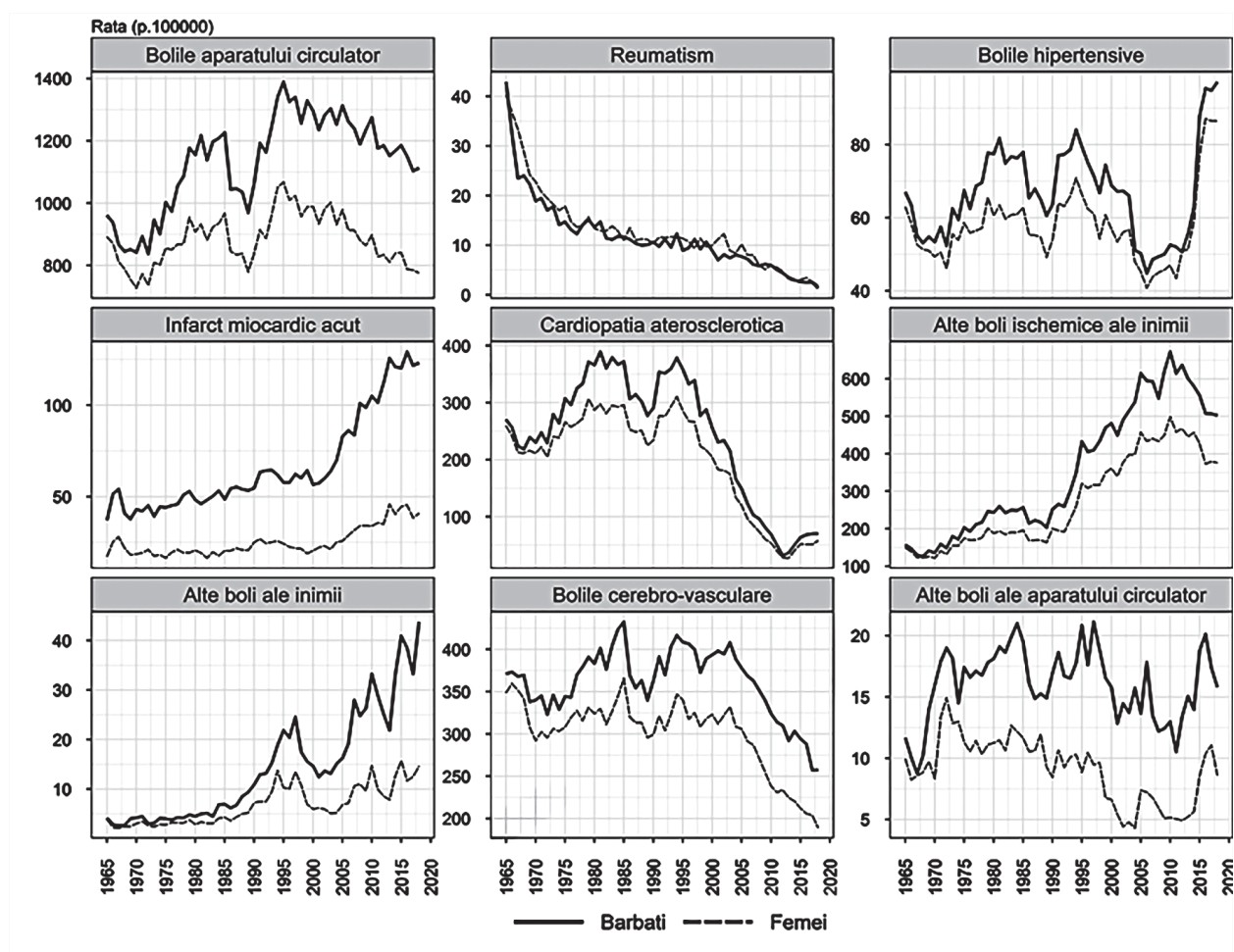


Figura 3. Ratele standardizate ale mortalității prin diferite boli ale aparatului circulator în anii 1965-2018, Republica Moldova, pe sexe (la 100000)

bile pe termen lung, poate avea un caracter temporar, care a avut loc deja în a doua jumătate a anilor '80 și '90. Acest lucru este valabil mai ales în prezent, în era revenirii bolilor infecțioase și a inevitabilei creșteri a sarcinii asupra sistemului de sănătate.

La bărbați, creșterea recentă a speranței de viață a adulților se datorează în principal scăderii mortalității la vârste tinere. Studiile anterioare indică contribuția pozitivă a bolilor asociate consumului excesiv de alcool la aceste grupe de vârstă [18]. În același timp, scăderea mortalității prin bolile sistemului circulator la vârstnici, în special din cauza bolilor ischemice ale inimii, nu este suficient de pronunțată pentru a vorbi despre crearea unui punct de cotitură în tendința nefavorabilă de lungă durată a mortalității masculine.

Situația femeilor moldovene este mai încurajatoare. În primul rând, creșterea speranței de viață a început cu cinci ani mai devreme (din 2005) decât la bărbați și este stabilă. În al doilea rând, mortalitatea scade în principal din cauza grupurilor mai în vârstă. Și, în sfârșit, în al treilea rând, îmbunătățirea este observată în principal pentru bolile sistemului

circulator. Aceste trei componente sunt cheia pentru o creștere în continuare a speranței de viață a adulților. Cel puțin, acest lucru este demonstrat de experiența țărilor occidentale care au reușit să avanseze departe pe calea tranziției epidemiologice.

Rezultatele studiului au arătat că, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, mortalitatea cauzată de boli ale sistemului circulator este destul de sensibilă la măsurile restrictive anti-alcool care au fost introduse cu forța în țară în 1985-1987, precum și la tulburările sociale și economice care au cuprins-o imediat după independență. Acest lucru este demonstrat de fluctuațiile pronunțate ale ratelor standardizate ale mortalității în anii 1980 și 1990 pentru majoritatea grupurilor de boli cardiovasculare. După 2005, au fost observate modificări pozitive la bărbați și în special la femei pentru două clase principale de boli cardiovasculare: boli ischemice cronice ale inimii și dereglările cerebrovasculare. În același timp, creșterea mortalității prin infarct miocardic acut, în special la populația masculină, este un factor constrângător.

Revoluția cardiovasculară (*cardiovascular revo-*



lution), care a dat un impuls unei creșteri constante a speranței de viață în țările occidentale, încă din anii '70 ai secolului trecut [19], nu a ajuns încă în Republica Moldova. Anumite schimbări pozitive sunt observate la vârstnici, în special la femei. Cu toate acestea, trebuie înțeles că acest progres doar a compensat creșterea de o jumătate de secol a mortalității la populația adultă și a readus Republica Moldova la nivelul anilor '60 ai secolului trecut.

### Bibliografie

1. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q* [Internet]. 1971 [citată 2015 May 21]; 49:509–38. Disponibil: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690264/>
2. Paladi G, Penina O, Dondiuc Iurie. Situația demografică în Republica Moldova: trecut, prezent și viitor. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”* [Internet]. 2015; 4:59–65. Disponibil: [http://akademos.asm.md/files/59\\_65\\_Situatia%20demografica%20in%20Republica%20Moldova\\_trecut,%20prezent,%20viitor.pdf](http://akademos.asm.md/files/59_65_Situatia%20demografica%20in%20Republica%20Moldova_trecut,%20prezent,%20viitor.pdf)
3. Penina O. Mortalitatea excesivă în Republica Moldova [Premature mortality in Moldova]. *Analele Institutului Național de Cercetări Economice*. 2014; 2:142–7.
4. Raevschii E, Penina O, Obreja G, Barbă O, Tomșa A. Mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă la populația adultă din Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2017; 2:250–9.
5. Grigoriev P. Health crisis in Belarus as reflected by cause-of-death and regional mortality trends and patterns [Internet]. *Universitat Rostock*; 2012. Disponibil: [http://www.demogr.mpg.de/publications%5C-files%5C4656\\_1350046430\\_1\\_Grigoriev%20Health%20Crisis%20in%20Belarus%20Dissertation.pdf](http://www.demogr.mpg.de/publications%5C-files%5C4656_1350046430_1_Grigoriev%20Health%20Crisis%20in%20Belarus%20Dissertation.pdf)
6. Meslé F, Vallin J. Mortality and Causes of Death in 20th-Century Ukraine [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. Disponibil: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-94-007-2433-4>
7. Васин С. Российская и „западная” структуры и календари смертности по причинам смерти. Смертность населения Тенденции, методы изучения, прогнозы: сб ст. МАКС Пресс; 2007. p. 332.
8. Вишневский АГ. Смертность в России: несостоявшаяся вторая эпидемиологическая революция. Демографическое обозрение [Internet]. 2015 [citată 2019 Jun 26]; 1:5–40. Disponibil: <https://demreview.hse.ru/article/view/1801>
9. Penina O, Jdanov D, Grigoriev P. Producing reliable mortality estimates in the context of distorted population statistics: the case of Moldova. *MPIDR Working Paper WP-2015-011* [Internet]. 2015; Disponibil: [http://www.demogr.mpg.de/en/projects\\_publications/publications\\_1904/mpidr\\_working\\_papers/producing\\_reliable\\_mortality\\_estimates\\_in\\_the\\_context\\_of\\_distorted\\_population\\_statistics\\_the\\_case\\_5498.htm](http://www.demogr.mpg.de/en/projects_publications/publications_1904/mpidr_working_papers/producing_reliable_mortality_estimates_in_the_context_of_distorted_population_statistics_the_case_5498.htm)
10. Penina O. Reconstruction of the continuity of cause-specific mortality trends for the Republic of Moldova. *Economy and Sociology: Theoretical and Scientific Journal* [Internet]. 2015 [citată 2016 May 12]; 70–7. Disponibil: <http://econpapers.repec.org/article/nosycariat/207.htm>
11. French Institute for Demographic Studies (France) and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). The Human Cause of Death Database [Internet]. Available at [www.causeofdeath.org](http://www.causeofdeath.org). 2016 [citată 2017 May 15]. Disponibil: [www.causeofdeath.org](http://www.causeofdeath.org)
12. Meslé F, Vallin J. Reconstructing Long-Term Series of Causes of Death. The Case of France. *Historical Methods: A Journal of Quantitative and Interdisciplinary History* [Internet]. 1996 [citată 2015 Jan 22]; 29:72–87. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1080/01615440.1996.10112731>
13. Penina O, Meslé F, Vallin J. Correcting for Under-Estimation of Infant Mortality in Moldova. *Population (English Edition)* [Internet]. 2010 [citată 2015 Jan 27]; 65:499–514. Disponibil: <http://www.jstor.org/stable/41061787>
14. Meslé F, Shkolnikov VM, Hertrich V, Vallin J. Tendances récentes de la mortalité par cause en Russie 1965-1994 [Современные тенденции смертности по причинам смерти в России 1965-1994]. Paris: Institut national d'études démographiques (Paris), Центр Демографии и Экологии Человека Института Народного-хозяйственного Прогнозирования РАН (Москва); 1996.
15. Penina O. About the Republic of Moldova Data on Causes of Death [Internet]. 2016. Disponibil: [http://causesofdeath.org/Data/MDA/20160121/MDA\\_bd.pdf](http://causesofdeath.org/Data/MDA/20160121/MDA_bd.pdf)
16. Andreev EM. Метод компонент в анализе продолжительности жизни [The method of components in the analysis of length of life]. *Vestnik Statistiki*. 1982;3 (March):42–7.
17. Andreev EM, Shkolnikov VM. An Excel spreadsheet for the decomposition of a difference between two values of an aggregate demographic measure by stepwise replacement running from young to old ages. *Rostock, Germany: Max Planck Institute for Demographic Research*; 2002 Aug p. 6.
18. Penina O. Alcohol-related causes of death and drinking patterns in Moldova as compared to Russia and Ukraine. *Rostock, Germany*; 2017.
19. Vallin J, Meslé F. Convergences and divergences in mortality: A new approach of health transition. *Demographic Research* [Internet]. 2004 [citată 2015 Jan 31]; S2:11–44. Disponibil: <http://www.demographic-research.org/special/2>

## REGURGITAREA MITRALĂ ISCHEMICĂ: DE LA ECOCARDIOGRAFIE LA REZOLVARE CHIRURGICALĂ

<sup>1,2</sup>Aureliu BATRINAC - dr. în şt. med., conf. cercetător, <sup>1,2</sup>Andrei URECHE - medic cardiocirurg,

<sup>1</sup>Vitalie MOSCALU - medic cardiocirurg, <sup>2</sup>Andrian ROTARU - medic cardiocirurg,

<sup>2</sup>Ion EŞANU - medic anesteziat - reanimatolog, <sup>1</sup>Nadejda CHIRILIUC - doctorandă,

<sup>1</sup>Vitalie D. MOSCALU - dr. în şt. med., conf. cercetător.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>Spitalul internaţional Medpark

e-mail: [moscaluvit@yahoo.com](mailto:moscaluvit@yahoo.com)

### Rezumat

Insuficienţa mitrală deseori este percepută ca o patologie organică cauzată de afectarea primară a foiţelor mitrale şi aparatului subvalvular, fiind ignorate cauzele de regurgitare funcţională cum ar fi *tethering-ul*. Infarctul miocardic acut şi ischemia cronică stau la baza dezvoltării remodelării cardiace cu implicarea schimbărilor structurale şi funcţionale ale complexului mitral. Regurgitarea funcţională mitrală este a doua după boala degenerativă cea mai frecventă cauza de dezvoltare a insuficienţei mitrale. În ultimii ani se atestă o creştere progresivă a prevalenţei insuficienţei mitrale ischemice. Această afecţiune are un impact major asupra supravieţuirii şi dezvoltării insuficienţei cardiace post-infarct. Prezenţa acesteia este asociată cu o mortalitate mai înaltă comparativ cu pacienţii care nu au dezvoltat această complicaţie al infarctului miocardic. Diagnosticarea precoce a regurgitării mitrale funcţionale poate fi o adevărată provocare pentru specialist. Rezolvarea chirurgicală la timp este asociată cu o rată de supravieţuire mai mare.

**Cuvinte-cheie:** infarct miocardic, tethering, remodelare cardiacă, insuficienţă mitrală.

**Summary.** Ischaemic mitral regurgitation: from the echocardiography to surgical approaches

Mitral insufficiency is often perceived as an organic pathology caused by the primary affection of the mitral leaflets and the subvalvular apparatus, ignoring the causes of functional regurgitation such as tethering. Acute myocardial infarction and chronic ischemia underlie the development of cardiac remodeling involving the structural and functional changes of the mitral complex. Functional mitral regurgitation is the second most common cause, after degenerative disease of developing mitral insufficiency. In recent years there has been a progressive increase in the prevalence of ischemic mitral insufficiency. This condition has a major impact on the survival and development of post-infarction cardiac insufficiency. Its presence is associated with higher mortality compared to patients who have not developed this complication of myocardial infarction. Early diagnosis of functional mitral regurgitation can be a real challenge for the specialist. Surgical resolution on time is associated with a higher survival rate.

**Key-words:** myocardial infarction, tethering, cardiac remodeling, mitral insufficiency.

**Резюме.** Ишемическая митральная регургитация: от эхокардиографии к хирургическому решению.

Митральная регургитация часто воспринимается в качестве органической патологии, вызванной первичным повреждением митральных клапанов и подклапанного аппарата, игнорируя причины функциональной регургитации, такие как *tethering*. Острый инфаркт и хроническая ишемия составляют основу развития ремоделирования сердца с вовлечением структурных и функциональных изменений митрального комплекса. Митральная функциональная регургитация является второй после дегенеративного заболевания причиной развития митральной регургитации. В последние годы наблюдается прогрессирующее распространение ишемической митральной недостаточности. Данное заболевание влияет на процент выживаемости а также на развитие постинфарктной сердечной недостаточности (на развитие сердечной недостаточности как следствие инфаркта). Наличие этого заболевания повышает риск смертности в сравнении с пациентами, у которых данное осложнение не развилось после инфаркта миокарда. Ранняя диагностика функциональной митральной регургитации может быть проблемой для специалиста. Своевременное хирургическое вмешательство ассоциируется с более высокой выживаемостью.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, tethering ремоделирование сердца, митральная регургитация.

### Introducere

Regurgitarea mitrală ischemică (RMI) este o complicaţie frecventă apărută în urma infarctului miocardic acut (IMA) care implică perturbarea funcţionării normale al complexului valvular mitral ca urmare a remodelării globale sau regionale al miocardului ventriculului stâng (VS) preconditionate de cardiopatia ischemică cronică [1]. Noţiunea de RMI se referă în

general la regurgitarea mitrală (RM) cronică care se declanşează în perioada de până la două săptămâni post-infarct în absenţa modificărilor structurale ale aparatului valvular mitral [2]. De-facto, RMI nu este o patologie primară al complexului mitral fiind condiţionată de modificările structurale şi funcţionale ale valvei mitrale (VM) cauzate de creşterea forţelor de ancorare (fenomen cunoscut sub denumire de „*teth-*

ering”) și reducerea forțelor de închidere al foițelor valvulare [3]. Este important de diferențiat RM primară atribuită afectării organice a unui sau mai multe componente al complexului valvular mitral și RM secundară care nu reprezintă o patologie aparte fiind o manifestare hemodinamică a remodelării miocardului VS ca urmare a unei cardiomiopatii și/sau cardiopatiei ischemice [4].

### Epidemiologia RMI

La momentul actual, RM este a doua cea mai frecventă valvulopatie dobândită afectând 31% din populația Europeană [5]. Totodată RMI este a doua cea mai frecventă cauză de dezvoltare a RM (25% cazuri) comparativ cu boala degenerativă (60% cazuri). În ultimii ani se atestă o creștere progresivă a prevalenței RMI [6]. La un număr variabil (de la 17 la 40%) de pacienți care au suferit un IMA se determină semne clinice și ecocardiografice precoce de RMI [7]. La un număr mare de examene clinice auscultative, sufluri precoce se determină după IMA care deseori sunt tranzitorii și dispar după perioada subacută de evoluție al infarctului [8]. RMI acută severă apare la 0,1% din pacienții cu boală coronariană simptomatică și la 0,4 - 0,9% din pacienții cu IMA. În aproximativ 2/3 din cazurile de RMI acută severă este implicat mușchiul papilar postero-medial.

RM este prezentă la 10-19% din pacienții cu boală coronariană simptomatică supuși angiografiei și la 3,5-7% din pacienții cu revascularizare miocardică. Majoritatea bolnavilor au RMI cronică ușoară, fără fenomene de insuficiență cardiacă. RMI se dezvoltă în aproximativ 20% de cazuri, cel mai des (38% cazuri) după un IMA inferior comparativ cu 10% infarct miocardic anterior [9].

Frecvența de apariție a RMI variază în funcție de tehnica diagnostică fiind mai des descrisă în studiile ecocardiografice decât în rapoartele angiografice. De asemenea, variază în funcție de momentul studiului post-infarct, în funcție de mărimea infarctului și de optimizarea tratamentului. Dintre pacienții explorați angiografic în primele șase ore de la debutul simptomelor de infarct, 18% prezintă RM, iar dintre aceștia 3,4% - RM severă [10].

### Aspecte anatomice și morfometrice

Anatomic valva mitrală este un aparat complex format din elemente interdependente: inel fibros, cuspid, coarde tendinoase, mușchii papilari, pereții AS și VS. Orificiul mitral ocupă partea posterioară a membranei aorto-ventriculare. Are o formă ovalizată, cu axul lung transversal. Suprafața normală al orificiului mitral este de 4-6 cm<sup>2</sup>. Orificiul nu este uniform, având forma unui hiperboloid parabolic sau aspect de „șă”. Foița mitrală anterioară este situată în

spatele rădăcinii aortice, fiind ancorată acesteia. Foița anterioară este mai mare și este dispusă semicircular. Aceasta are o margine liberă cu prelungiri limitate sau lipsa acestora. Valvula posterioară are un atașament mai larg la inelul fibros și este împărțită în trei segmente de câte două excrescențe - (eng.) „scallopuri”. Segmentul de mijloc este mai mare decât celelalte două. Pe suprafața atrială a fiecărei cuspe mitrale se determină câte o zonă rugoasă spre marginea liberă care prezintă o deosebită importanță anatomică fiind locul de inserție al cordelor tendinoase și totodată pentru că este zona „funcțională” - de cooptare valvulară. Distanța și adâncimea de cooptare sunt elemente anatomice importante în evaluarea funcției valvei mitrale. Astfel, pentru o bună caracterizare a VM trebuie să răspundem la următoarele întrebări legate de poziția zonei rugoase a foițelor mitrale anterioară și posterioară: 1. se ating? (cooptare) 2. sunt aliniate? (apozitie). Astfel, evaluarea ecocardiografică a competenței VM necesită un algoritm de analiză a funcției directe de valvă care începe cu criteriile menționate mai sus.

Membrana subvalvulară reprezintă porțiunea tendinoasă dintre membrana fibroasă aorto-ventriculară (care este situată între inserția pe miocardul contracțil) și baza de inserție a valvelor mitrale; este o fâșie îngustă de 2-2,5 mm, care înconjoară inelar orificiul mitral. Coardele tendinoase reprezintă filamente fibroase neelastice care își au baza în jurul vârfului mușchilor papilari și la celălalt capăt se inseră pe foițele VM. Valoarea funcțională a coardelor constă în asigurarea deschiderii și închiderii la timp a foițelor valvulare datorită proprietății de tensiune necătând la numărul mic de fibre elastice. Totodată ele mai exercită și funcția de susținere a valvelor mitrale în special de către corzile de ordinul I și II. Mușchii papilari (MP) în număr variabil de la 2 la 6 se prezintă ca două grupuri de mușchi: antero-medial și postero-lateral. O deosebită importanță anatomică și funcțională prezintă clasificarea morfologică a MP. Astfel, conform criteriilor M. Turina (2005), există 5 grupuri de MP în funcție de numărul de vârfuri cu care fiecare mușchi se inseră pe foița mitrală [11]. Ruperea sau deformarea a unuia sau mai multe vârfuri al MP inevitabil duce la dezvoltarea RM. MP fiind în formă de seceră repetă geometria pereților VS totodată delimitând tractul de ejecție al acestuia.

### Mecanism de producere și fiziopatologia RMI

RMI este produsul unei disbalanțe mecanice: pe de o parte tensiunea crescută a coardelor tendinoase, iar pe de alta parte un deficit de elasticitate a acestora necesar închiderii normale a VM [12]. Cu alte cuvinte, mecanismul de producere a RMI este o

combinație dintre malfuncția a „ancorării” (tethering, „întindere”) și reducere a forțelor de închidere a VM. Deoarece noțiunea de „tethering” al VM nu are echivalent lingvistic acceptabil pentru limba română, vom adopta această noțiune cu mențiunea că referirea este valabilă pentru a descrie o complexitate de concepte care se referă la fixarea și ancorarea coardelor tendinoase pentru închiderea cuspidelor VM. Din punct de vedere fiziopatologic, RM ischemică poate avea debut acut odată cu IMA (cu sau fără ruptură de mușchi papilari), fiind amenințătoare de viață, sau poate dezvolta lent în timp, asociată cu insuficiență cardiacă congestivă (ca o manifestare tardivă a remodelării ventriculare post-infarct). Apariția momentului dezvoltării și gradul RMI depind de dimensiunea și localizarea infarctului miocardic [12].

Infarctizarea miocardului situat nemijlocit la originea MP (cel mai frecvent IMA inferior și/sau lateral), determină remodelarea acestei regiuni ale VS. Remodelarea cardiacă prevede deplasarea apicală, posterioară și laterală ai MP. Repoziționarea postremodelare a coardelor tensionase condiționează deplasarea apicală a foițelor VM, respectiv și modificarea zonei de cooptare. Aceste modificări se vizualizează ecocardiografic, fiind ca patern diagnostic descrise ca „*semmul pescărușului*” - eng. „*seagull sign*”.

Inelul fibros al VM de asemenea suferă modificări - se produce dilatația anulară în special al segmentelor circulare septale și laterale al VS. Astfel apare un deficit al forțelor de închidere al foițelor mitrale - tethering.

Deficitul forțelor de apropiere al foițelor VM apare ca urmare al scăderii contractilității miocardului ischemiat al VS, afectării contractilității sistolice anulare, desincronizării activității celor două grupuri de MP și desincronizării globale al miocardului VS în special al segmentelor bazale. Astfel, mecanismul fiziopatologic devine ireversibil rezultând dilatarea ventriculară care la rândul său agravează deplasarea ulterioară a MP, lărgirea inelului fibros și ca consecința dezvoltarea RMI. Deficitul forțelor de apropiere al foițelor VM apare ca urmare al scăderii contractilității miocardului ischemiat al VS, afectării contractilității sistolice anulare, desincronizării activității celor două grupuri de MP și desincronizării globale al miocardului VS în special al segmentelor bazale. Astfel, mecanismul fiziopatologic devine ireversibil rezultând dilatarea ventriculară care la rândul său agravează deplasarea ulterioară a MP, lărgirea inelului fibros și ca consecința dezvoltarea RMI [13].

Asincronismul mușchilor papilari este descris de aproape 40 de ani, dar mai recent este intens discutată în contextul evaluării asincronismului de contracție a VS. În prezența blocului major de ramură stângă și

dilatării, activarea mecanică apare prima dată în segmentul adiacent mușchiului papilar postero-medical, fiind mult întârziată pentru mușchiul papilar anterolateral. Resincronizarea cardiacă reduce net asincronismul de contracție și timpul de activare musculară interpapilară, ducând la reducerea RM funcționale, reducerea corelându-se cu corectarea acestui timp.

**RM ischemică acută:** Mecanismele prin care IMA poate determina regurgitare mitrală acută sunt:

- ruptura de mușchi papilari;
- infarct de mușchi papilar, fără ruptură;
- regurgitarea mitrală funcțională.

Regurgitarea mitrală ischemică poate fi tranzitorie, dacă este rezultatul unei ischemii reversibile care determină disfuncție ventriculară. În acest context, după dispariția ischemiei, regurgitarea mitrală se reduce sau chiar, nefiind necesară corecția ei. Ruptura de MP apare mai frecvent în cazul infarctului localizat în zona de distribuție a arterei circumflexe sau arterei coronare drepte. MP postero-medical este implicat de 6 ori mai frecvent decât cel anterior. Ruptura complexă a mușchiului papilar apare cel mai frecvent în cursul primei săptămâni post-infarct, în timp ce ruptura parțială poate apărea în primele 3 luni.

Este des folosit termenul de „*disfuncție de mușchi papilar*” pentru a descrie mecanismul de dezvoltare al RMI. Acest termen nu este întru totul corect, întrucât atât simpla disfuncția de MP cât și nici necroza izolată a acestuia nu determină apariția RM, fiind necesară prezența modificărilor de cinetică ale peretelui VS pe care se inseră papilarul respectiv. Mecanismul RM în acest caz este discrepanța între forțele de *tethering* și cele de închidere, datorată modificărilor de geometrie locală a aparatului mitral și VS.

Dilatarea inelului mitral însoțește frecvent remodelarea VS. Caracteristica este pierderea formei specifice de „șă” a inelului mitral. Interesant este faptul că pacienții cu fibrilație atrială idiopatică și dilatare de inel mitral, dar fără anomalii VS au regurgitare mitrală mai puțin severă decât cei cu dilatare VS la același grad de dilatare anulară. Acest fapt poate fi explicat prin „rezerva funcțională de formă” a inelului, care face ca în mod normal aria valvulară să fie dublă față de aria inelului. De aceea, în condițiile păstrării formei tridimensionale e necesară o dilatare severă de inel (mai mult de 1,7 ori) pentru a ajunge la absența cooptării VM. Rolul formei inelului mitral este cu atât mai evident pentru remodelarea geometriei regionale VS în infarctele inferioare, iar dilatarea asimetrică de inel mitral este o noțiune care trebuie cunoscută de către cardiolog și chirurg.

### Clasificarea funcțională a RMI

Clasificarea după Carpentire al disfuncției valvulare este bazată pe motilitatea marginilor foițelor valvulare în raport cu planul inelului fibros [14]. Această clasificare poate caracteriza pe măsura RMI. Insuficiența mitrală tip IIIb este disfuncția restrictivă de motilitate sistolică al marginii foițelor VM. Anume această formă de insuficiență valvulară se întâlnește cel mai frecvent la pacienții cu RMI. Prin urmare, în majoritatea cazurilor de RMI diagnosticul se stabilește la prezența criteriilor: (a) anamnestical de IM recent; (b) tethering-ul preponderent al classop-ului postero-medial al foiței posterioare; (c) insuficiența mitrală tip IIIb după Carpentire (cu motilitatea redusă valvulară în sistolă) [15].

Alte forme de RMI se întâlnesc mai rar. Insuficiența mitrală tip I fără restricția motilității valvulare dar cu dilatarea anulară izolată poate apărea ca urmare al unui IMA inferior-bazal. Motilitatea excesivă al foițelor valvulare caracteristică pentru regurgitare tip II după Carpentire, la pacienții cu RMI se întâlnește mai rar și este cauzat de ruptura MP sau cardiopatia ischemică cronică care produce fibrozarea și elongarea MP [16]. Ischemia miocardică acută asociată cu disfuncția MP tranzitorie, care va dispărea după re-

vascularizare, la moment se întâlnește extrem de rar la pacienții cu RMI.

### Clasificarea fiziopatogenetică a RMI

Clasificarea RMI poate fi determinată de parametrii ecocardiografici cum ar fi: motilitatea valvulară, originea și caracterul jetului de regurgitare. Fiziopatogenetic RMI poate avea paternul simetric și asimetric. Tethering-ul RMI asimetric deseori este asociat infarctului miocardic infero-lateral și se caracterizează prin mărirea de tenting area, remodelare infero-laterală al VS și un jet regurgitant mitral care este direcționat posterior din cauza deplasării al foiței mitrale anterioare (Fig. 1-2).

Paternalul de tethering simetric este asociat cu infarctele miocardice anterioare extinse sau infarctele miocardice repetate, o remodelare sferică excentrică mai mare, tethering apical bicuspid, ventricularizarea cooptării foițelor VM, tenting area mai mare și un jet central (Fig. 3) De remarcat că dilatarea inelului mitral crește severitatea RM asociate paternelor de tethering simetric și asimetric. Cauza RM ischemice poate fi o combinație a mecanismelor simetric sau asimetric. Pentru o mai bună înțelegere trebuie să menționăm că există câteva elemente conceptuale ale clasificării tethering-ului care sunt sistematizate în (Tabelul 1).

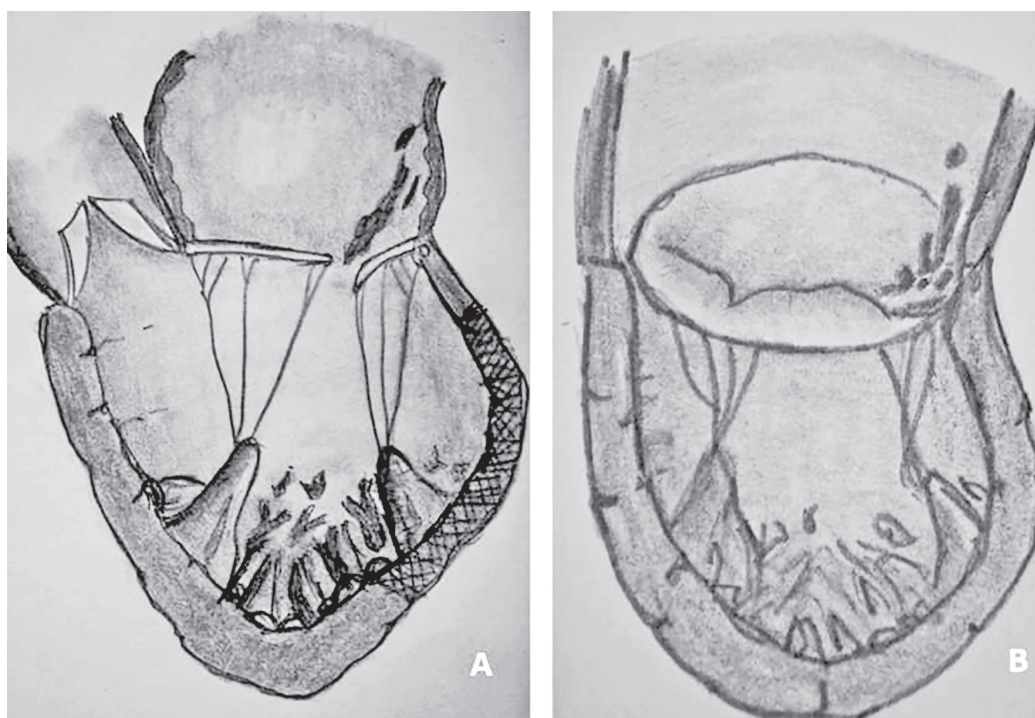


Figura 1. Paternalul de tethering asimetric- exemplificare schematică

**Legendă:** (A) Deplasarea posterioară și apicală al MP posterior-medial clasic asociat cu akinezia infero-laterală sau diskinezia segmentelor bazale al VS. Aceasta determină tethering-ul / ancorarea cuspidii mitrale posterioare cauzând deficit de cooptare și un jet de regurgitare mitrală orientat posterior. (B) Jetul de regurgitare mitrală este observat la nivelul comisurii postero-mediale. Acest patern presupune un tethering al segmentelor P2 și P3 provocând apariția de pseudo prolaps al segmentelor de A2 / A3 ale foiței mitrale anterioare [1].

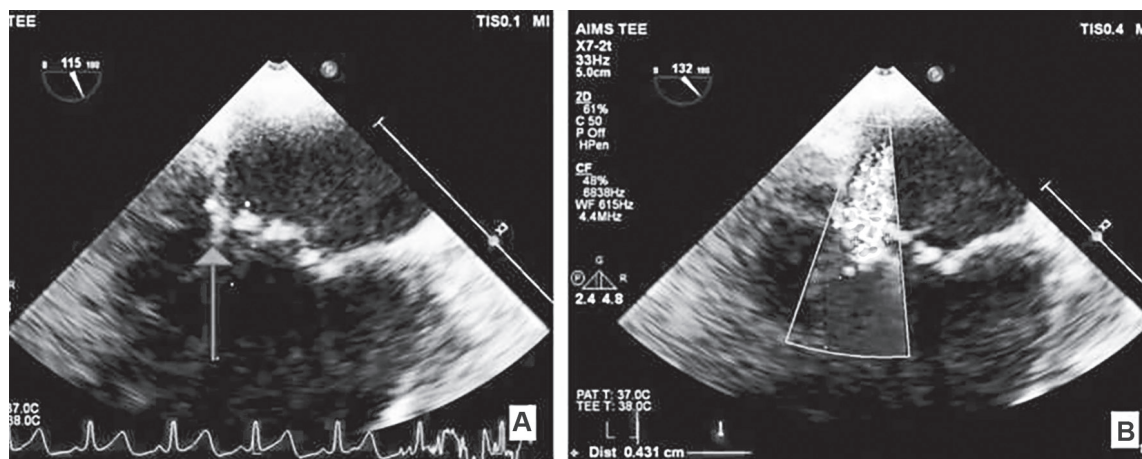


Figura 2. Paternul de tethering asimetric- vizualizare ecocardiografică

**Legendă:** (A) Ecocardiografia transesofagiană (TTE) 4 chamber view în proiecția axului lung, se vizualizează restricționarea motilității foii posterioare a VM prin tethering și formarea consecutivă a pseudoprolapsului foii anterioare. (B) Jetul mitral regurgitant este direcționat spre posterior.

Imagine originală *Annals of Cardiac Anesthesia* | Volume 20 | Issue 4 | October-December 2017



Figura 3. RMI simetrică cauzată de tethering bicuspid

**Legendă:** VS are o formă sferică ca urmare a remodelării. Patern tipic pentru IM vechi al peretelui anterior al VS.

### Tabloul clinic

Pacienții cu ruptura MP se prezintă cu o regurgitare acută, masivă, care dramatic compromise statutul hemodinamic în faza acută al infarctului miocardic. Acest fapt justifică evaluarea ecocardiografică de urgență în cazul IMA asociat cu șoc cardiogen sau edem pulmonar.

În cazul pacienților cu RMI funcțională cel mai mare risc prezintă diagnosticul greșit sau subestimarea RM, în special la pacienții în tabloul clinic al cărora predomină ischemia și la care se auscultă un suflu sistolic de intensitate scăzută.

Bolnavii cu RMI cronică deseori sunt asimptomatici. Debutul simptomelor de obicei este cauzat de patologia de bază și totodată de gradul de severitate al disfuncției ventriculare. RMI are un caracter clinic dinamic - poate fi tranzitar, declanșându-se și/sau agravându-se la episoadele ischemice. La pacienții cu ruptură de MP, suflurile caracteristice RMI pot fi

Tabelul 1

RM	ASIMETRICĂ	SIMETRICĂ
Tethering valvular	VM posterioară spre perete posterior	Ambele VM spre apex
Jet RM	Excentric, posterior	Central
Arie supralvalvulară	Crescută	Mult crescută
Inel mitral	Puțin modificat	Dilatată și aplatizată
Remodelare VS	Regională	Globală
Localizare infarct	Inferior	Anterior/multiplu
Coronara afectată	ACD/ACx	Multivascular

VM-valva mitrală, V-ventricul stâng, ACx-artera circumflexă, ACD-artera coronară dreaptă

nedetectabile. Datele statistice arată că prezența unui suflu holosistolic (tipic pentru RMI), care se auscultă mai bine la apex și prezintă tendință de a iradia spre axilă, este prezent la 4-50% pacienți [17]. La fel, intensitatea acestui suflu, necâtând la modificările RM organice, puțin corelează cu gradul de severitate. Trebuie de menționat că deseori suflurile holosistolice nu se auscultă și din motivul volumului scăzut de post-sarcină.

### Evaluarea funcțională a RMI

Evaluarea ecocardiografică este importantă la pacienții cu RMI pentru a cuantifica RM, a elucida mecanismul de dezvoltare a RM și pentru a exclude unele defecte valvulare. Evaluarea ecocardiografică transesofagiană preoperatorie prezintă o valoare diagnostică pentru că oferă date adiționale în special când rezultatele ecografice obținute transtoracic nu sunt suficient de informative.

Este necesar un raport ecocardiografic detaliat care să includă volumul VS și descrierea modificărilor de geometrie, fiind indicată includerea indicelui de sfericitate. Evaluarea cineticii și geometriei regionale VS să includă observații despre grosimea pereților, dar și despre comportamentul sistolic (îngroșarea sau subțierea). Analiza deformării (*strain/strain rate*), în repaus sau în condiții de stres poate fi adăugată pentru a detalia contractilitatea/rezerva contractilă.

Morfologia VM și direcția jetului regurgitant sunt date obligatorii a fi incluse în raportul ecocardiografic. Un jet central semnifică un mecanism predominant simetric de RM cu dilatare de inel, în timp ce un jet posterior este de obicei asociat cu un mecanism asimetric. În ciuda aspectului structural normal al VS trebuie menționate elementele definitorii pentru înțelegerea

legerea mecanismului de deplasare a inserției papilare și a punctelor de apozitie și cooptare.

Parametrii care reflectă date fiziopatologice în RM ischemică sunt:

- dimensiunea inelului mitral, în ax anteroposterior, valoare normală < mm;
- aria de sub VM până la inelul mitral, așa numita arie „*tenting*”;
- unghiul VM;
- adâncimea de cooptare;
- lungimea valvei și „*distanța de curbură*” („*bending distance*”).

Cu cât sunt mai modificați acești parametrii cu atât e mai mare probabilitatea că RM să persiste post anuloplastie. Limita prag pentru adâncimea de cooptare care deosebește pacienții cu sau fără RM persistentă posterior este 0,6 cm în timp ce pentru aria de tenting valoarea prag este de 2,5 cm<sup>2</sup>, iar pentru unghiul VM este de 450.

Există câteva tehnici pentru cuantificarea RMI îndeosebi la pacienții planificați pentru by-pass coronarian.

- Vena contracta (VC) - lățimea jetului regurgitant calculat la ieșirea acestuia din orificiul mitral. VC reflectă aria orificiului de regurgitare. În cazul RMI, VC nu are o formă rotundă, dar este alungită fiind determinată de-a lungul liniei de cooptare mitrală. Pentru RMI VC trebuie măsurată în proiecția 2ch view/4 ch view. Lățimea VC > 7mm corelează cu RM severă (fig. 4).
- Doppler volumetric, o altă metodă de cantitativă de evaluarea a severității RM care determină diferența dintre volumul-bătaie mitral și aortic.

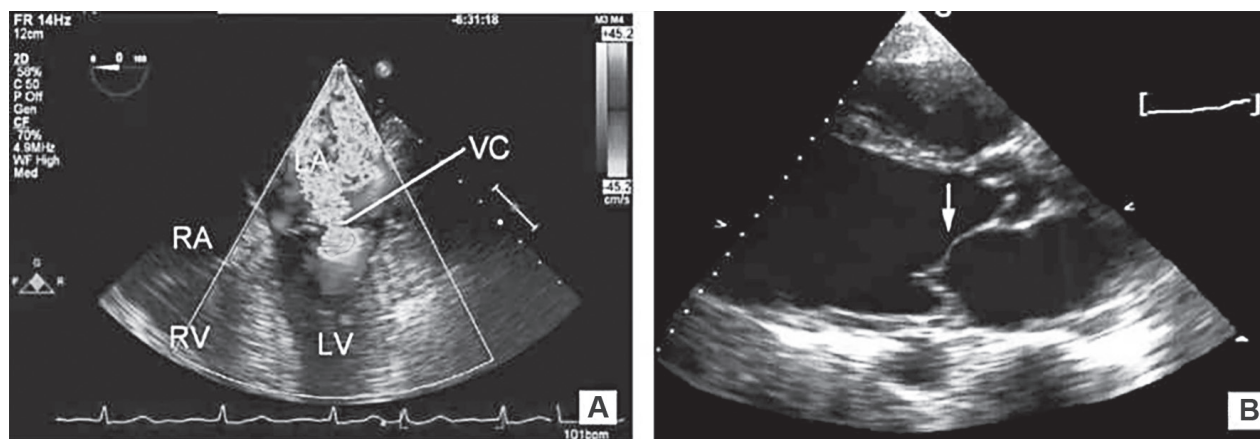


Figura 4. Evaluarea ecocardiografică (A) cuantificarea severității RM prin ecocardiografie transesofagiană (TOE) suprapusă cu Doppler color, care reprezintă regurgitare mitrală.

**Legendă:** Vena contracta (VC) descrie orificiul regurgitant. LA - Atrium stânga; RA - Atrium drept; RV - ventricul drept; LV - ventriculul stâng (B) Ecocardiografia transtoracică (TTE)- parasternal long axis view la un pacient cu RMI funcțională. Se vizualizează tenting area mitrală cu deplasarea coaptării spre apexul VS și tethering-ul cuspidului mitral anterior (săgeată).

- Metoda convergenței fluxurilor (Flow convergence) - la moment este cea mai utilă estimare recomandată pentru evaluarea cantitativă a RMI
- Suprafața ariei proximale de isovelocitate (PISA)
- Aria orificiului efectiv de regurgitare (EROA)  
Volumul de regurgitare  
Frația de regurgitare.

Cuantificarea RMI funcționale trebuie interpretată diferit de RM organică. Volumele de regurgitare de obicei sunt mai mici în RMI, iar studiile recente au determinat că RM severă este asociată cu un volum de regurgitare de 30 ml și 20 ml pentru EROA comparative cu 60 și 40 ml în RM primară [18].

Evaluarea severității RM poate fi dificilă având în vedere caracterul ei variabil în funcție de condițiile de încărcare al VS sau de momentul evaluării. De asemenea, nu trebuie neglijată aprecierea variației RM pe durata sistolei, criteriile de severitate aplicându-se nuanțat dacă RM nu este constantă. Tipic, severitatea RMI este mai mare la debutul și la sfârșitul sistolei și mai redusă în mezosistolă. Explicația este că presiunea este maximală în mijlocul sistolei (forțele de închidere sunt maximale și „împing” VM spre coaptare). Acest fenomen poate fi evidențiat în Doppler continuu sau în mod M color (*Figura 5*) și are implicații asupra calculării orificiului regurgitant ca măsură de cuantificare a RM. De asemenea, măsurarea Venei contracta sau a razei PISA poate fi eronată dacă nu se ține cont de variabilitatea RM în cursul sistolei. Utilizarea ecocardiografiei 3D pare să fie superioară în acest sens, în special pentru jeturile excentrice.

Alți factori care contribuie la apariția erorilor în evaluarea severității RM ischemice sunt: existența jeturilor multiple de morfologie complexă („în fanta” etc), imposibilitatea aprecierii razei PISA datorită geometriei nonsferice a zonei de izovelocitate. O mare atenție trebuie acordată RM moderate care implică pronostic nefavorabil în ciuda aprecierii ca non-severă la evaluarea ecocardiografică.

Nu în ultimul rând menționăm că efortul fizic este un factor uneori neglijat, dar semnificativ și important pentru variabilitatea RM, care poate fi subapreciată atât din punct de vedere al severității, cât și al importanței în economia deciziei terapeutice. Hipertensiunea și ischemia indusă de efort sau pierderea rezervei contractile pot agrava RM. Un orificiu regurgitant calculat > 15 mm a fost descris ca factor de agravare a prognosticului acestor pacienți, cu evoluție spre modelare VS și insuficiență cardiacă rapid progresivă.

**Ecocardiografia transesofagiană- TOE** (Transoesophageal echocardiography).

TOE este îndeosebi utilă atunci când calitatea

ecografică a imaginii transtoracice este suboptimă. Aceasta permite evaluarea detaliată a morfologiei VM și aparatului subvalvular. La TOE 2D, diametrul inelului mitral poate fi calculate în măsura în care permite înălțimea și creșterea tenting area. TOE 3D a fost demonstrate ca fiind net superioară 2D TOE la capitolul măsurării ariei VC, fiind totodată utilă în diferențierea RM funcționale și organice chiar și în cazul fluxului regurgitant sever [19]. Aceasta oferă date despre PISA ocolind necesitatea efectuării calculelor geometrice. Totodată 3D TOE permite calcularea mai exactă a volumului de regurgitare (R Vol) și EROA. 3D TOE realizează planimetria directă al orificiului anatomic de regurgitare într-un mod simplu [20].

Tehnici invazive. La momentul actual, ventriculografia cordului stâng ar fi tehnica invazivă de evaluare a RMI, însă din motivul influenței condițiilor de umplere al VS asupra măsurărilor efectuate, această metodă de diagnostic al RMI, fiind una de referință, oferă date limitate comparativ cu metodele cantitative ecocardiografice - Dopplerografice [21].

### **Pronosticul și evoluția bolii**

RMI are un impact major asupra supraviețuirii și dezvoltării insuficienței cardiace post-infarct. Prezența acesteia este asociată cu o mortalitate mai înaltă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat această complicație [22].

Studiile recente care au analizat corelația dintre severitatea RMI și rata de supraviețuire a pacienților care prezintă această patologie demonstrează o supraviețuire de 40% în cazul RM moderat-severe, 62% pentru pacienții cu RM moderată și 84% în cazul lipsei de regurgitare [23].

RM ischemică cronică, ușoară, decelată angiografic la pacienții cu boala coronariană simptomatică are o rată a mortalității la 1 an de aproximativ 17%. Trialurile clinice care au studiat rata mortalității post-infarct miocardic au determinat că mortalitatea la un an după IMA este de 11% la pacienții fără RMI, 22% în cazul insuficienței moderate și 52% pentru cazurile de regurgitare moderat-severă [24]. Rezultate mai puțin optimiste le prezintă rata mortalității în RMI primară acută (cum ar fi ruptura de MP), cu valori de 75% la 24 ore și 95% în primele 48 de ore [25].

Fără tratament chirurgical, supraviețuirea în cazul rupturii de mușchi papilar este de 3-4 zile. Dacă ruptura este parțială, sau dacă este afectat doar vârful mușchiului papilar, pacientul poate supraviețui neoperat câteva săptămâni sau luni. Prezența regurgitării mitrale post-infarct crește riscul apariției edemului pulmonar, a șocului cardiogen și a decesului. Chiar și o regurgitare mitrală ușoară sau moderată dublează rata mortalității la 30 de zile și la 3 luni post-infarct



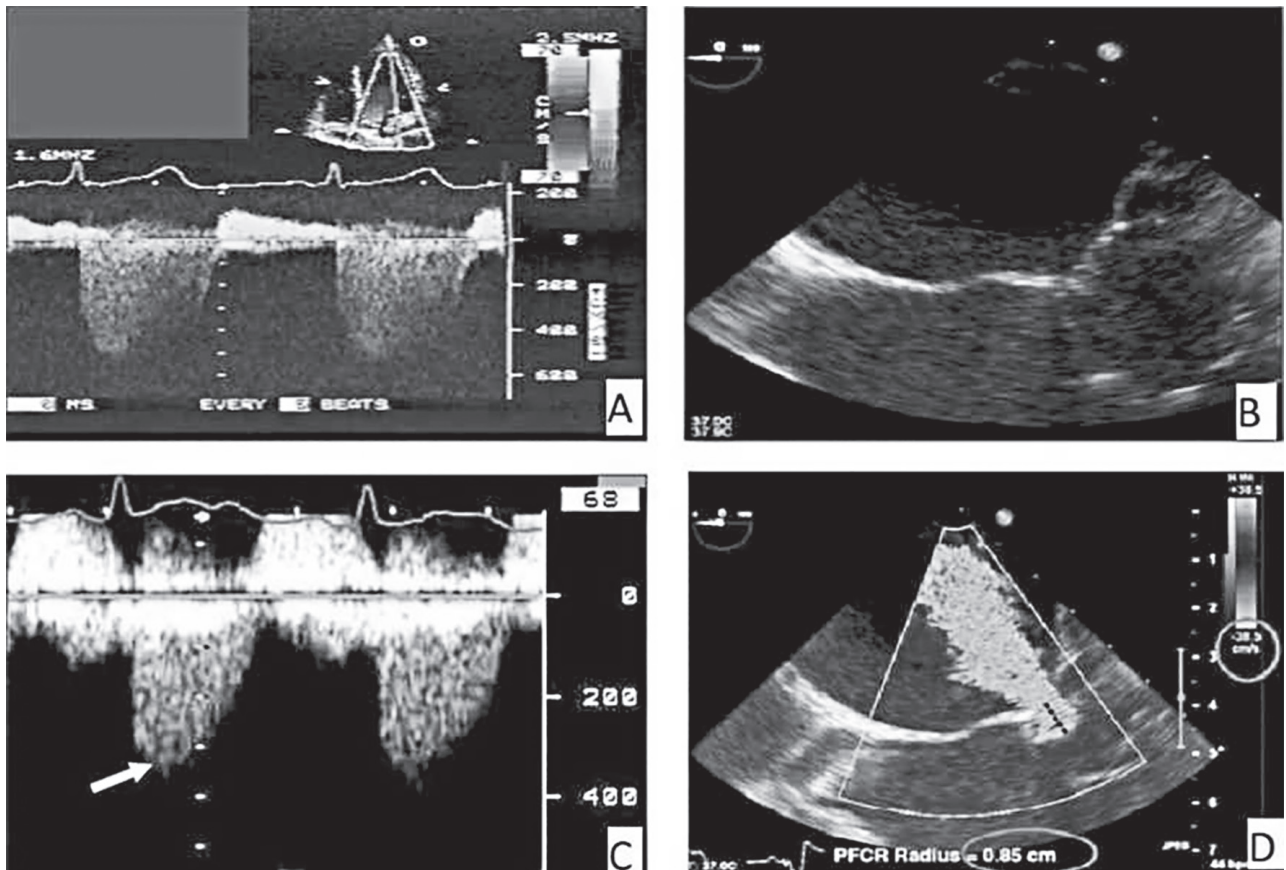


Figura 5. Evaluarea cantitativă a severității RMI

**Legendă:** (A, C) - Cuantificarea regurgitării prin Doppler continuu. În cazul RM ușoare (imaginea A) înregistrarea spectrală a jetului prezintă o densitate moale cu un contur parabolic rotunjit al vitezei de flux. În cazul RM severe, jetul este dens cu formarea picului vitezei de formă triunghiulară. (B, D) - raza suprafeței proximale a isovitezei (PISA) se măsoară de la prima viteză a suprapunerii spectrelor până la foia VM, utilizând culori.

(15%, respectiv 20%) comparativ cu pacienții fără RM. Apariția șocului cardiogen reduce rata de supraviețuire la câteva zile. RM ischemică este asociată cu o rată crescută a mortalității operatorii și cu o rată scăzută de supraviețuire comparativ cu alte valvulopatii mitrale.

#### Elemente de tratament chirurgical în regurgitarea mitrală ischemică

RMI reprezintă a treia cauză de corecție chirurgicală a VM după degenerarea mixomatoasă și RM reumatismală. Indicațiile de corecție chirurgicală valvulară este sursa pentru dezbateri și controverse, operația de by-pass aortocoronarian nefiind suficientă pentru corecția valvulopatiei funcționale. Indicația operatorie de clasa I este RMI severă cu aria orificiului regurgitant  $>20 \text{ mm}^2$ . Pentru regurgitarea mitrală de grad moderat indicația este de clasa IIa (nivel C) dacă există indicația de by-pass aortocoronarian. În absența acestuia nu se indică plastie sau înlocuirea valvulară. Practic, decizia de intervenție pe valva mitrală este în directă relație cu severitatea afectării și indicația de by-pass. Regurgitarea mitrală moderată cu aria orificiului regurgitant  $>10 \text{ mm}^2$  nu are indica-

ție operatorie. Principiul operator este păstrarea valvei native, fiind preferabilă plastia mitrală operației de înlocuire valvulară.

Predictorii preoperatorii de reușită a plastiei de valvă mitrală sunt:

- distanța de cooptare  $> 1 \text{ cm}$ ;
- arie tenting  $2,5\text{-}3 \text{ cm}^2$ ;
- unghi posterolateral  $> 45 \text{ grade}$ ;
- cicatrice au anomalie cinetică perete lateral VS;
- jet regurgitant central;
- regurgitare cu jeturi multiple;
- diametru telediastolic VS  $>65 \text{ mm}$ / telesistolice  $>51 \text{ mm}$ .

#### Regurgitarea mitrală ischemică acută

Ruptura trunchiului MP determină inevitabil dezvoltarea RM severă deseori complicată cu edem pulmonar și șoc cardiogen, necesitând intervenție chirurgicală promptă. Ruptura MP poate apărea precoce în prima zi post-infarkt, dar în medie, în primele 4-7 zile. Mai frecvent este întâlnită RMI acută fără ruptură de MP.

Indiferent de mecanismul de apariție, RMI acută severă este o entitate cu mortalitate înaltă, terapia de elecție fiind cea chirurgicală.

La majoritatea pacienților cu RM acută, severă cauzată de ruptura de MP, debutul este brusc, cu dureri toracice anterioare și dispnee marcată, dezvoltându-se rapid edemul pulmonar cu instalarea hipotensiunii arteriale sistemice. Ruptura de MP condiționează șocul cardiogen. La acești pacienți se plasează balon de contrapulsatie intraortic imediat după stabilirea diagnosticului și se practică intervenție chirurgicală de urgență. De asemenea, intervenția chirurgicală este recomandată și pentru regurgitarea mitrală severă cu fenomene de insuficiență cardiacă, apărută în situația infarctizării MP, dar fără ruptura acestora.

Tehnica chirurgicală constă fie în plastia valvei mitrale, fie în înlocuirea acesteia, la care se adaugă revascularizarea miocardică.

#### Tehnicile reparative pot fi:

- reimplantarea MP,
- plicaturarea MP,
- cordaje artificiale din politetrafluoretilen expandat (ePTFE),
- rezecție quadrangulată,
- transpoziție de cordaje,
- tehnica „edge-to-edge”, la care se adaugă, după caz,
- anuloplastia cu inel.

În cazul rupturii acute a capului mușchiului papilar (*Fig. 6A*), (cel mai frecvent fiind implicat pilierul postero-medial) sau a dezinsertiei unui cordaj de ordinul I, apare cooptarea inefficientă a porțiunii medicale a valvei anterioare. Dacă zona de infarct este limitată doar la unul din capetele mușchiului papilar, iar trunchiul și celălalt capăt al mușchiului sunt întregi, se recomandă plastia de pilier. Capul rupt și cordajele sunt reatașate la trunchiul MP folosind o sutură de prolene armată cu petic.

În cazul elongării și infarctizării MP, fără ruptură, se practică tehnica utilizată în prezența bolii mitrale degenerative și a prolapsului (*Fig. 6C*).

#### Regurgitarea mitrală ischemică cronică

**Indicații.** La pacienții cu boala coronariană simptomatică, cu leziuni coronariene care nu pot fi rezolvate pe cale intervențională minim invazivă, se va practica revascularizarea miocardică chirurgicală, criteriile fiind aceleași ca și în absența RM. Dacă RM estimată preoperator ca fiind ușoară este confirmată prin TOE intraoperator, atunci nu este necesară rezolvarea valvulopatiei.

În cazul unor RM la limita indicației de corecție, pentru stabilirea cu precizie a gradului RM, intraoperator, după inducerea anesteziei (care va scădea rezistența vasculară sistemică), se practică testul de umplere (se administrează rapid 1000 ml soluție cristaloïdă), după care se măsoară prin TOE gradul RM. Dacă gradul RM crește, pacientul necesită corecția valvulopatiei.

Prezența RM severe și a disfuncției semnificative a VS constituie indicație absolută de rezolvare chirurgicală a valvulopatiei asociată cu by-pass aorto-coronarian.

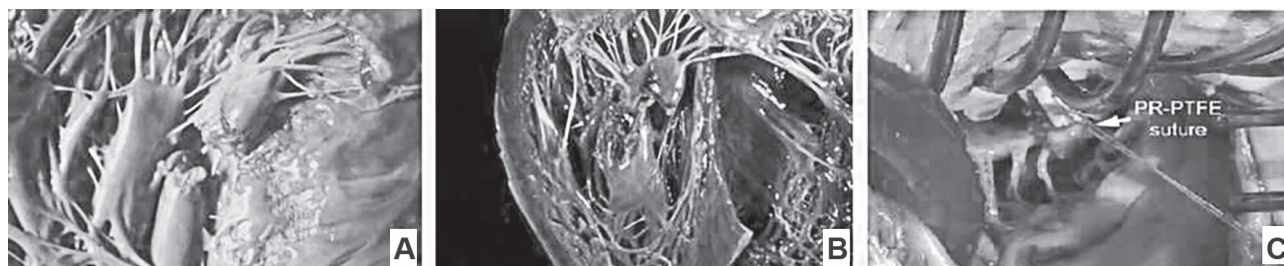
#### Tehnica chirurgicală

- Dacă se practică doar revascularizarea miocardică, atunci se utilizează tehnica standard de by-pass aorto-coronarian.

- Dacă se practică și by-pass-ul aorto-coronarian în asociere cu corecția valvulopatiei, primar se realizează anastomoza distală ale arterelor coronariene și apoi corecția RMI:

Atunci când mecanismul principal al RMI este reprezentat de „*tethering*”, tehnica chirurgicală adaptată acestui mecanism fiziopatologic constă în protezarea sau plastia VM.

În cazul rupturii acute a trunchiului MP, tehnica



*Figura 6.* Ruptura de MP

**Legendă:** (A) Ruptura capului de MP. (B) Ruptura MPP în urma IMA  
(C) Tehnica de suturare a rupturii de MP utilizând formarea de neocordaje din ePTFE

Imagini originale (A,B) Francesca V.Lobo et al. Post-infarction double papillary muscle rupture in three surgically excised mitral valves. Cardiovascular Pathology Volume 14, Issue 5, September-October 2005.

(C) Wobbe Bouma, et al. Mitral valve repair for post-myocardial infarction papillary muscle rupture. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 44, Issue 6, December 2013, Pages 1063-1069

chirurgicală optimă reprezintă înlocuirea valvei mitrale cu păstrarea, pe cât este de posibil, a integrității aparatului subvalvular (Fig. 6B). Proteza valvulară se suturează la inel cu fire separate, armate cu petic. La pacienții cu vârsta sub 65 de ani, se recomandă folosirea unei proteze mecanice dublu-disc, iar în cazul pacienților peste 65 de ani se recomandă o bio-proteză. Deși plastia valvei mitrale este superioară unei proteze, în cazul pacienților cu rezultat postoperatoriu sigur, se preferă protezarea valvulară.

**Principalele tipuri de plastie raportate corecției RMI sunt:** (Fig. 7)

- anuloplastie cu inel rigid complet subdimensionat, la care se poate adăuga, în funcție de localizarea jetului regurgitant, un fir de plastie tip Alfieri („edge-to-edge”) formând unul sau două orificii valvulare;

- extensia foței posterioare cu ajutorul unui patch din pericard fixat în glutaraldehidă;
- rezecția de cordaje secundare;
- rezecția modelantă de perete ventricular;
- plicatura de perete ventricular.

Este dificilă alegerea dintre plastie și protezare valvulară. Unii autori recomandă ca majoritatea pacienților cu RMI să beneficieze de plastie mitrală și nu de înlocuire valvulară. Protezarea valvulară este recomandată pacienților vârstnici cu disfuncție severă de VS, care nu tolerează bine *by-pass*-ul cardio-pulmonar prelungit, sau în cazul eșecului plastiei mitrale.

În cazul protezării valvulare se utilizează tehnici de conservare a cordajelor, minimizându-se astfel riscul dezvoltării disfuncției ventriculare stânga în perioada postoperatorie.

În cazul anuloplastiei, alegerea tipului de inel este controversată deși în ultima perioadă se susține ideea

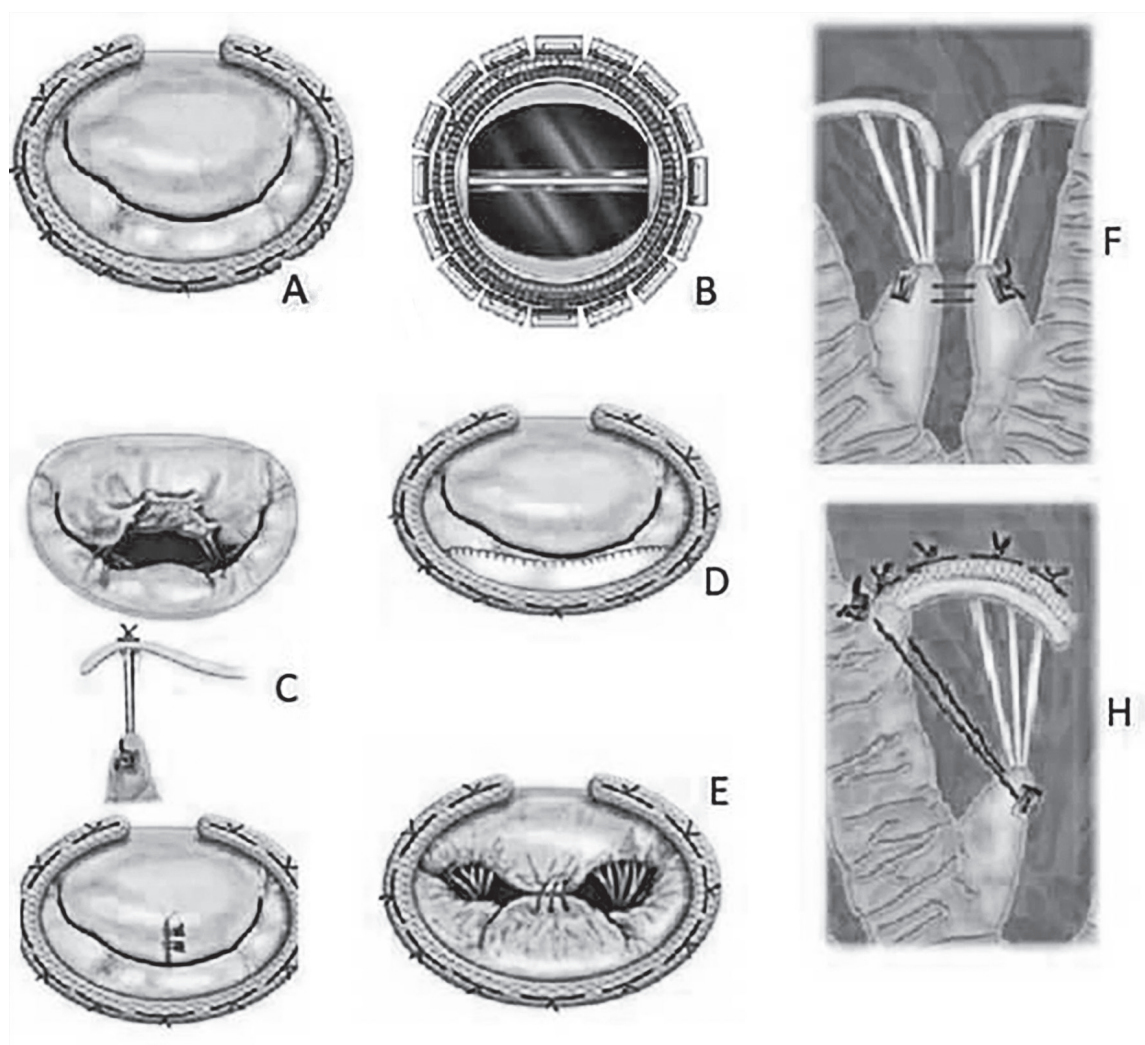


Figura 7. Principalele tipuri de plastie raportate corecției RMI

**Legendă:** (A)- anuloplastia mitrală (C)- repoziționarea cordajelor (D)- extensia foței posterioare cu ajutorul unui patch din pericard fixat în glutaraldehidă (E)- tehnica Alfieri (Edge-to-edge) (F)- aproximarea de MP (H)- rezecția modelantă de perete ventricular. (B)- protezarea valvei mitrale, a fost inclusă intenționat în această listă fiind recomandată mai mult decât tehnicile repartitive în corecția RMI.

folosirii inelului rigid complet. Există inelele flexibile și inele rigide care pot fi complete sau incomplete (Fig. 8).

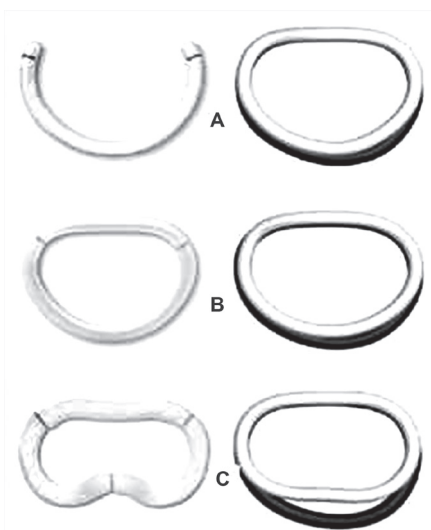


Figura 8. Inele pentru anuloplastie

**Legendă:** (A)- flexibile incomplete și complete (B)- Semi-rigide complete (C) Rigide complete

Se dezvoltă tipuri noi de inele numite tridimensionale, adaptate fiecărui tip de leziuni regurgitantă (Fig. 9). Pentru a produce un inel de anuloplastie personalizat, inițial se formează profilul tridimensional 3D al geometriei valvei mitrale utilizând mapping-ul valvular.

Dimensiunea inelului de anuloplastie depinde de aria foii anterioare și de distanța dintre cele două triunghiuri fibroase de la baza acestei foii.

Firele de sutură se plasează de la trigonul fibros stâng, de-a lungul inelului posterior până la trigonul drept.

Firele se trec prin inelul de anuloplastie într-un mod decentrat sau asimetric, realizându-se astfel pliatărea comisurii posteromediale, cu creșterea cooptării celor două foie valvulare.

În cazul RMI funcționale, principiul de bază este subdimensionarea inelului de plastic cu 1 sau 2 numere pentru a reduce dilatarea inelului și creșterea cooptării foitelor valvulare.

### Perspective

În ciuda eforturilor făcute de îmbunătățire a terapiei medicamentoase și/sau chirurgicale, în cazul insuficienței cardiace post IM, supraviețuirea la 5 ani a rămas în continuare în jur de 50%. Studii recente sugerează că IM transmural, care se extinde precoce, inițiază un proces cardiomiopatic la nivelul miocardului normal perfuzat. De asemenea, se presupune că în miocardul normal perfuzat adiacent zonei de infarct, datorită stresului parietal crescut, este inițiată producerea de radicali liberi de oxigen, procese de apoptoză și alterarea metabolismului colagenului.

Îmbunătățirea supraviețuirii în cazul RMI funcționale este strâns legată de intervenția chirurgicală precoce, prevenind remodelarea ventriculară, precum și de dezvoltarea tehnicilor de plastic valvulară. Corecția regurgitării mitrale pe cale percutantă folosind tehnica „Edge-to-edge” poate constitui o alternativă pentru cazuri selecționate, atunci este posibil ca dotare tehnică.

La momentul actual cel mai reușit dispozitiv pentru intervențiile minim invazive la pacienții cu RMI îl constituie sistemul *MitraClip* [26]. Dispozitivul *MitraClip* prezintă un cateter-ghid și un sistem care conține la capatul său un mecanism de clipare și permite delivrarea lui la nivelul foitelor VM. Clipul are două „brațe”, fiecare cu o porțiune centrală („gripper”)

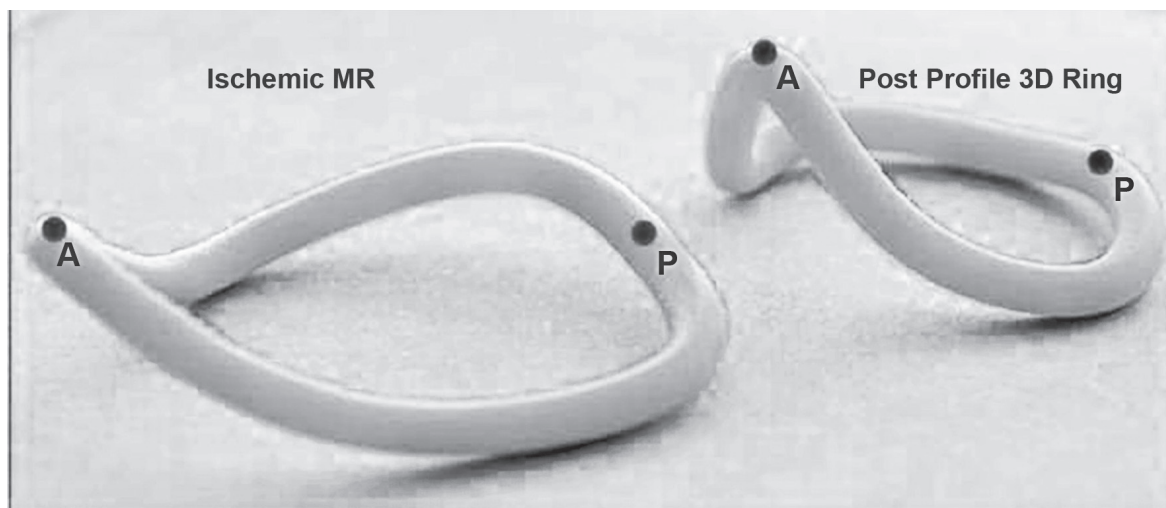


Figura 9. Inele tridimensionale

**Legendă:** Imaginea din stânga reflectă pattern-ul standardizat 3D al geometriei VM normale. De notat forma de șarpe. Din dreapta este reprezentat inelul mitral conceput după mapping-ul geometriei inelului unui pacient cu RMI.

care prin manevre speciale facilitează unirea celor două cuspidale mitrale. Tehnica chirurgicală ce prevede dispozitivul *MitraClip* constă în punctarea arterei femurale după metoda Seldinger, cu introducerea ulterioară a unei teci pe care apoi se introduce un cateter-ghid până la nivelul atrului drept. Se injectează substanța de contrast și se efectuează angiograme repetate, pentru a vizualiza regurgitarea și pentru a verifica poziția cateterului. Urmează puncția septului interatrial pentru permite dispozitivului accesul spre VM. Un nou cateter va fi introdus pe ghid și va fi fixat în una din cele 4 vene pulmonare (vena pulmonară superioară). Apoi, pe ghid va fi introdus în atrul stâng sistemul *MitraClip* și, sub imagine ecografică, va fi poziționat la nivelul valvei, astfel încât „brațele” să fie dispuse perpendicular pe foițe. Sistemul *MitraClip* alătură foițele VM după principiul „Edge-to-edge” [27]. Datele trialurilor clinice recente demonstrează eficiența acestei tehnici prin reducerea considerabilă a RM, îmbunătățirea statului funcțional ventricular și prevenirea remodelării VS. Acest dispozitiv se aplică în special la pacienții cu risc operator înalt care au suportat IMA complicat cu edem pulmonar și șoc cardiogen [28].

Cele mai recente progrese în tehnologia legată de plastia valvei mitrale sunt legate de abordarea intervențională percutană a inelului mitral prin accesul în sinusul coronar. Principiul este remodelarea inelului mitral prin „îndoirea”/”plicaturarea” sinusului coronar cu ajutorul diferitor dispozitive (stenturi adaptate/”anse” etc.) care se află în evaluare.

### Concluzii:

Regurgitarea mitrală ischemică este o afecțiune funcțională complexă a aparatului valvular mitral care trebuie diferențiată de regurgitarea primară organică. Necătând la faptul că RMI reprezintă o disfuncție valvulară secundară, la baza aceștia stau mecanisme fiziopatologice complicate care adesea determină o evoluție severă complicată cu edem pulmonar și șoc cardiogen, fapt care necesită diagnosticarea acestei patologii la etapele precoce. Tehnica de diagnostic non-invazivă - ecocardiografia, fiind o metodă accesibilă și inofensivă poate stabili la etapele inițiale modificările structurale și funcționale ale complexului mitral stabilind mecanismul și localizarea exactă a disfuncției valvulare. Deseori RMI poate avea un debut acut și necesită acțiuni prompte de corecție. Trebuie de luat în considerare riscul înalt de mortalitate al pacienților cu RMI acută. La momentul actual sunt disponibile mai multe tehnici chirurgicale de rezolvare a RMI, iar dezvoltarea metodelor minim-invazive contribuie la reducerea riscurilor preoperatorii.

### Bibliografie

1. Praveen Kerala Varma, Neethu Krishna, Reshmi Liza Jose, and Ashish Narayan Madkaiker. Ischemic Mitral Regurgitation. *Ann Card Anaesth.* 2017 Oct-Dec; 20(4): 432-439.
2. Iung B. Management of ischaemic mitral regurgitation. *Heart.* 2003 Apr;89(4):459-64.
3. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: Occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation* 2008;118:845-52.
4. Levine RA, Hung J, Otsuji Y, et al. Mechanistic insights into functional mitral regurgitation. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:125-9.
5. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation* 2000;102:1400-6.
6. Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 207-221.
7. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-1764.
8. Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47: 377-379.
9. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ, George BS, Samaha JK, Abbottsmith CW, Candela RJ, Topol EJ, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997; 133:663-673.
10. Van Dantzig JM, Delemarre BJ, Koster RW, Bot H, Visser CA. Pathogenesis of mitral regurgitation in acute myocardial infarction: importance of changes in left ventricular shape and regional function. *Am Heart J* 1996; 131: 865-871.
11. Denis Berdajs, Patonay Lajos, Marko I. Turina. A new classification of the mitral papillary muscle *Med Sci Monit* 2005; 11(1): BR18-21
12. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: Pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J* 2010;31:2996-3005.
13. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001;104 12 Suppl 1:168-75.
14. Carpentier A. Cardiac valve surgery - the “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-37.
15. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Friemark D, Matezky S, Boyko V, Mandelzweig L, Vered Z, Behar S, Sagie A. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 903-907.

16. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC, Jr, Gersh BJ, Basta L, Moye L, Braunwald E, Pfeffer MA. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 827-833.
17. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:600-1.
18. Beeri R, Otsuji Y, Schwammenthal E, Levine RA. Ischemic mitral regurgitation. In: Otto CM, Bonow RO, editors. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwalds Heart Disease*. 3rd ed., Ch. 16. Saunders Elsevier: Massachusetts; 2009;260-273.
19. Yorán C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: Effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* 1979;60:170-6.
20. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bolten BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: Continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 2004;110 11 Suppl 1:II85 90.
21. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-32.
22. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Survival and ventricular enlargement investigators. Circulation* 1997;96:827-33.
23. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):295-301.
24. Tcheng JE, Jackman JD, Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, Califf RM, Stack RS. Outcome of Patients Sustaining Acute Ischemic Mitral Regurgitation during Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 1;117(1):18-24.
25. Zeng X, Levine RA, Hua L, Morris EL, Kang Y, Flaherty M, Morgan NV, Hung J. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Sep;4(5):506-13.
26. Dal-Bianco JP, Inglessis I, Melnitchouk S, Daher M, Palacios IF. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair for degenerative mitral regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:389.
27. Young A, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:443.
28. Sorajja P, Nishimura RA, Thompson J, Zehr K. A novel method of percutaneous mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:663-72.

## SCORUL CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC SE ASOCIAZĂ CU RISCUL DE DECES LA PACIENȚII CU TAHICARDIE VENTRICULARĂ DEZVOLTATĂ TARDIV POST-INFARCT

Lilia DAVID, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,  
Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. universitar.

Laboratorul Urgențe cardiace și dereglări de ritm,  
IMSP Institutul de Cardiologie

tel.:+373 69562264, [likadav27@yahoo.com](mailto:likadav27@yahoo.com)

### Rezumat

Estimarea riscului la pacientul cu boală cardiovasculară este deosebit de importantă în luarea deciziilor cu privire la strategia terapeutică. Ne am propus să evaluăm valoarea prognostică a scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc la pacienții cu tahiaritmii ventriculare dezvoltate tardiv post – infarct.

**Material și metode.** Lotul de studiu a inclus 90 de pacienți cu istoric de infarct miocardic suportat și episod documentat de tahiaritmie ventriculară dezvoltată la 47, ±4,5 luni post-infarct, vârsta medie 63,8±1,1 ani, 90% bărbați. La toți pacienții a fost calculat scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Durata de supraveghere a constituit 20,2±1,8 luni; evoluția bolii fatală/non-fatală a fost confruntată cu valoarea estimată a scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

**Rezultate.** Valoarea medie a scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc în lotul evaluat a fost de 3,61 ± 0,1. Un scor de 2 puncte a fost înregistrat la 11,1%, un punctaj de 3 - la 37,8% și ≥4 – la 51,1% dintre pacienți. Valoarea scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc s - a dovedit a fi mai înaltă în subgrupul pacienților care au decedat comparativ cu cei rămași în viață (4,02±0,22 vs 3,30±0,12 puncte p<0,05) și a fost superioară la subiecții decedați prin moarte subită cardiacă, însumând 4,3±0,6 puncte. Analiza supraviețuirii prin metoda Kaplan-Meier a stabilit o probabilitate mult mai mică de a rămâne în viață la pacienții cu valoarea scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc peste 3 puncte (log-rank =16,2 p<0,01).

**Concluzii.** Scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ar putea fi utilizat drept un instrument clinic suplimentar pentru stratificarea riscului și predicția morții subite cardiace la pacienții cu tahiaritmii ventriculare tardive post infarct.

**Cuvinte-cheie:** scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, tahiaritmii ventriculare post infarct

**Резюме.** Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC ассоциируется с летальным исходом у больных с пост-инфарктными желудочковыми тахикардиями.

Оценка риска у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями особенно важна при принятии решений относительно терапевтической стратегии. Целью исследования было оценить прогностическую ценность шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc у пациентов с поздней пост-инфарктной желудочковой тахикардией.

**Материал и методы.** В исследование включили 90 пациентов, средний возраст 63,8±1,1 лет, 90% мужчины с перенесенным инфарктом миокарда и документированным эпизодом желудочковой тахикардии, развившейся через 47,1±4,5 месяцев после инфаркта. При включении в исследование всем больным были подсчитаны баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Продолжительность наблюдения составила 20,2±1,8 месяца; изучили соотношение исхода заболевания, фатальный / нефатальный, со значением показателя по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

**Результаты.** Среднее значение показателя CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc в исследуемой группе составило 3,61±0,1. Два балла было зарегистрировано у 11,1%, 3 балла - у 37,8% и ≥4 - у 51,1% пациентов. Значение показателя CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc было выше в подгруппе умерших пациентов по сравнению с оставшимися в живых (4,02±0,22 vs 3,30±0,12 балла p <0,05) и было самым высоким среди умерших от внезапной сердечной смерти, 4,3±0,6 балла. Кривые Каплана-Мейера указали на значительно более низкую вероятность остаться в живых у пациентов с показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc выше 3 баллов (log-rank = 16,2 p <0,01).

**Выводы.** Показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc можно использовать в качестве дополнительного клинического инструмента для стратификации риска и прогнозирования внезапной сердечной смерти у пациентов с поздними пост-инфарктными желудочковыми тахикардиями.

**Ключевые слова:** шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, пост-инфарктные желудочковые тахикардии

**Summary.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score is associated with the risk of death in patients with post-infarction ventricular tachyarrhythmias

Risk assessment is particularly important in decision-making process regarding the therapeutic strategy in patients with cardiovascular disease. We aimed to evaluate the prognostic value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score in patients with late-onset post-infarction ventricular tachyarrhythmias.

**Material and methods.** The study group included 90 patients, mean age 63.8 ± 1.1 years, 90% men, with a history of myocardial infarction and documented episode of ventricular tachyarrhythmia developed 47.1±4.5 months post-infarction. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score was calculated for all participants. Patients were followed-up for a mean period of 20.2 ± 1.8 months; the outcome fatal / non-fatal was correlated with the estimated value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score.

**Results.** The mean value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score in the evaluated group was 3.61±0.1. A 2-point score was recorded in 11.1%, a score of 3 - in 37.8% and ≥ 4 - in 51.1% of patients. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score was found to be higher in the subgroup of patients who died compared to those remaining alive (4.02±0.22 vs. 3.30±0.12 points p <0.05) and was the highest (4.3±0.6 points) in the subjects with sudden cardiac death. Survival analysis by Kaplan - Meier method showed a much lower probability of remaining alive in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score above 3 points (log-rank = 16.2 p <0.01).

**Conclusions.** The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score could be used as an additional clinical tool for risk stratification and prediction of sudden cardiac death in patients with late post-infarction ventricular tachyarrhythmias.

**Key-words:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score, post-infarction ventricular tachyarrhythmias

Scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a fost elaborat pentru a evalua riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială (FiA) non-valvulară și este recomandat de ghidurile clinice curente pentru a ghida administrarea tratamentului antitrombotic [1]. Majoritatea elementelor individuale ale scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta peste 75 ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral / atacul ischemic tranzitoriu, boala vasculară [infarct miocardic anterior, boala arterială periferică sau placă aortică], vârsta 65-74 ani, sexul feminin) au fost considerate și anterior drept factori de risc pentru accidentul vascular

cerebral indiferent de prezența FiA și au fost utilizate în alte modele predictive. Componentele acestui scor reprezintă în același timp și factori recunoscuți de risc cardiovascular. În ultimii ani mai multe studii au evaluat potențialul scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc pentru a prezice evenimentele cardiovasculare în diverse situații clinice indiferent de prezența FiA. S-a arătat interacțiunea acestui scor cu evenimentele cardiovasculare majore și mortalitatea pe termen lung la pacienții cu boală coronariană cronică, evenimente coronariene acute, după intervenții coronariene percutanate, după by-pass aorto-coronarian, în insuficiența cardiacă [2-8].

Evaluarea riscului este crucială în procesul de luare a deciziilor la pacienții cu boli cardiovasculare. Identificarea persoanelor cu risc ridicat argumentează aplicarea strategiilor agresive de tratament în vederea îmbunătățirii prognosticului.

Mai multe studii au arătat că pacienții post-infarct miocardic rămân la risc ridicat de aritmii și moarte subită cardiacă, riscul de deces fiind de 4-6 ori mai mare decât în populația generală [9-10]. Stratificarea riscului pentru aritmii ventriculare la pacienții care au suportat infarct miocardic este importantă în vederea optimizării abordării terapeutice, selectării subiecților cu indicații pentru implant de cardioverter-defibrilator. Una din analizele studiului CARISMA a arătat o corespondență bună a scorului  $CHA_2DS_2-VASc$  cu probabilitatea de apariție a aritmiilor ventriculare post-infarct [11]. Ne-am propus să evaluăm performanța scorului  $CHA_2DS_2-VASc$  în evaluarea riscului de deces la pacienții care au supraviețuit un episod de tahiaritmie ventriculară tardiv post-infarct.

### Material și metode.

Lotul de studiu a fost format din pacienți cu tahiaritmii ventriculare (TAV) dezvoltate tardiv post-infarct (nu mai devreme decât 6 săptămâni după un infarct miocardic suportat) care au fost evaluați în Clinica de Cardiologie în perioada anilor 2015-2018. În studiu nu au fost incluși subiecții cu TAV debutate în faza acută sau în primele 6 săptămâni de la accidentul coronarian acut suportat. Drept dovadă a TAV suportată a fost electrocardiograma înregistrată la momentul episodului aritmic; pacienții cu istoric de infarct miocardic și manifestări clinice de palpitații cardiace asociate cu tulburări hemodinamice, stări pre-/sincope sugestive pentru TAV, care nu erau documentate ECG, au fost înrolați în studiu după identificarea și documentarea disritmiei ventriculare la examenul HMECG și/sau în cadrul studiului electrofiziologic. Termenul de TAV s-a referit la: 1) tahicardia ventriculară susținută - ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența  $\geq 100$  b/min și durata epizoadelor  $>30$  secunde; 2) tahicardia ventriculară nesusținută – ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența  $\geq 100$  b/min și durata epizoadelor  $<30$  secunde; 3) fibrilația ventriculară – ritm de origine ventriculară, accelerat, neregulat, cu complexe QRS polimorfe. Infarctul miocardic suportat a fost confirmat prin documentația medicală, prezența undelor Q patologice la ECG, afectarea contractilității regionale a miocardului ventriculului stâng (VS) la ecocardiografie.

Hipertensiunea arterială a fost definită drept valori ale tensiunii arteriale  $>140/90$  mmHg la mai mult de 2 măsurători de birou sau în cazul utilizării tra-

tamentului antihipertensiv. Hiperlipidemia a fost stabilită conform ghidurilor actuale sau în situația când pacientul utiliza tratament hipolipemiant. Diabetul zaharat a fost considerat în cazul identificării la teste repetate a glicemiei bazale peste 7,0 mmol/l sau utilizării de către pacient a tratamentului antidiabetic. Clasa funcțională a insuficienței cardiace a fost evaluată conform definiției după New York Heart Association (NYHA). Toți pacienții au fost supuși examenului ecocardiografic transtoracic utilizând sisteme de ultrasunete Vivid E (GE) și Acuson P500 (Siemens). Pentru toți participanții lotului de studiu au fost înregistrate datele clinice, ecocardiografice, de laborator, tratamentul administrat. Pentru fiecare pacient în parte a fost calculat scorul  $CHA_2DS_2-VASc$  care include următoarele variabile: insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție ventriculară stângă (1 punct), hipertensiune arterială (1 punct), vârstă peste 75 ani (2 puncte), diabet zaharat (1 punct), accident vascular cerebral (2 puncte), boală vasculară (infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică (1 punct)), vârstă 65-74 ani (1 punct), și apartenența de sex feminin (1 punct).

Subiecții înrolați în cercetare au fost supravegheați pe o perioadă de  $20,2 \pm 1,8$  luni în medie: A fost analizată evoluția bolii fatală/non-fatală, care a fost confruntată cu valoarea scorului  $CHA_2DS_2-VASc$  estimată la intrare în studiu.

Analiza statistică: parametrii cantitativi sunt prezentați ca și media aritmetică  $M \pm m$ , variabilele categoricale – ca și frecvențe. Interrelația dintre scorul  $CHA_2DS_2-VASc$  și alte variabile a fost evaluată prin analiza corelativă și exprimată prin coeficientul de corelație Pearson. Probabilitate de supraviețuire a pacienților cu TAV post-infarct în raport cu scorul  $CHA_2DS_2-VASc$  acumulat a fost evaluată cu ajutorul curbelor Kaplan-Meier. Pentru evaluarea diferențelor de supraviețuire dintre sub-loturile cu valoarea scorului  $CHA_2DS_2-VASc \leq 3$  și  $>3$  s-a aplicat testul log-rank, la un prag de semnificație  $p < 0,05$ .

### Rezultate.

Lotul de studiu l-au alcătuit 90 de pacienți cu TAV dezvoltate tardiv ( $47,1 \pm 4,5$  luni) post-infarct, 90% bărbați, vârstă medie  $63,8 \pm 1,1$  ani (limitele de vârstă cuprinse între 36 și 80 de ani). Din totalul celor incluși în studiu 76,7% aveau hipertensiune arterială cu o durată de  $13,67 \pm 0,61$  ani în medie, 23,3% erau cunoscuți cu diabet zaharat tip 2, vechimea bolii constituind  $7,3 \pm 0,9$  ani. Dislipidemie au prezentat 73,3% de persoane, tabagism curent au indicat 13% subiecți. Antecedente de accident vascular cerebral au avut 8,9% pacienți.

Sechele post-infarct cu unda Q au fost documen-



tate la ECG la 71% din pacienți. Teritoriul de localizare a infarctului miocardic suportat a fost în peretele anterior al ventriculului stâng în 55,6% cazuri și în peretele inferior în 44,4%; Intervențiilor de revascularizare coronariană au fost supuși 80% din subiecți (prin angioplastie – 69% și prin by-pass – 11%). Structura tahiaritmiilor ventriculare înregistrate la pacienții înrolați în studiu a inclus: tahicardia ventriculară susținută - 61,1%, tahicardia ventriculară nesusținută - 25,6% și fibrilația ventriculară -13,3% cazuri. Primul eveniment aritmic ventricular documentat s-a produs la un interval de 47,1±4,5 luni post-infarct (între 3 și 220 luni), mai bine de jumătate din pacienți au dezvoltat primul episod de TAV la o distanță de peste trei ani după IMA.

Tabelul 1

## Caracteristica clinică a pacienților

	Pacienți incluși în studiu, n=90,(%)
Vârsta medie,ani	63,82±1,07 (între 36 și 86)
Bărbați	80 (88,9)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,1±0,45
Fumat	14 (15,6)
Dislipidemie	66 (73,3)
Diabet zaharat	21 (23,3)
Hipertensiune arterială	61 (67,8)
AVC	8 (8,9)
Boala arterelor periferice	11 (12,2)
Infarct miocardic: Cu unda Q/ Non-Q Peretele anterior VS/Pere- tele inferior VS	64 (71,1) / 26 (28,9) 50 (55,6)/ 40 (44,4)
Leziuni coronariene: - Monovasculare - Bivasculare - multivasculare	12 (13,3) 24 (26,7) 54 (60,0)
IC >II (NYHA)	39 (43,3)
Coronaroangioplastie	60 (66,7)
By-pass aorto-coronarian	10 (11,1)
FE VS,%	38,18 ± 1,17
Regurgitare VM >II	40 (44,5)
Aneurism VS	28 (31,1)
β - blocante	59 (65,6)
Amiodarona	43 (47,8)
IECA/BRA	76 (84,4)
Statine	66 (73,3)
Furosemida	61 (67,8)

Media valorii FEVS în lotul cercetat a constituit 38,2±1,2%, iar proporția persoanelor cu o FEVS ≤35% și >35% a fost practic similară, 45,6% și 54,4%, respectiv. Majoritatea pacienților au prezentat manifestări clinice sugestive pentru insuficiența cardiacă, care s-au încadrat în CF II în 59,7% cazuri și în CF III după NYHA – în alte 35,5% cazuri. Valoarea medie a scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc calculat la pacienții lotului de studiu a constituit 3,61±0,1 puncte. Un scor de 2 puncte au însumat 11,1% dintre pacienți, un punctaj de 3 au înregistrat 37,8% și ≥4 puncte au acumulat 51,1% din subiecți. În raport cu apartenența de sex, valoarea scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc s-a dovedit a fi superioară la femei față de bărbați (3,90±0,35 vs 3,30±0,10). Caracteristica demografică și clinică a pacienților este prezentată în tabelul 1.

Pe parcursul supravegherii au decedat 23,3% (21) subiecți. Valoarea scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc s-a dovedit a fi mai înaltă în subgrupul pacienților care au decedat comparativ cu cei rămași în viață (4,02±0,22 vs 3,30±0,12 puncte p<0,05) și a fost superioară la subiecții decedați prin moarte subită cardiacă, însumând 4,3±0,6 puncte. Rata de mortalitate a fost mai mare în rândul femeilor comparativ cu bărbații (50% vs 18,75% p<0,05), acest fapt fiind reflectat și de punctajul scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, care a fost mai înalt în subgrupul de femei față de bărbați (3,90±0,35 vs 3,30±0,10).

În lotul analizat scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a înregistrat o corelație pozitivă cu vârsta pacientului (r=0,56 p<0,01), nivelul glicemiei (r=0,41 p<0,01), volumul atriului stâng (r=0,52 <0,001) și interacțiune de sens negativ cu FEVS% (r=-0,45 <0,001), nivelul hemoglobinei (r=-0,38 <0,05).

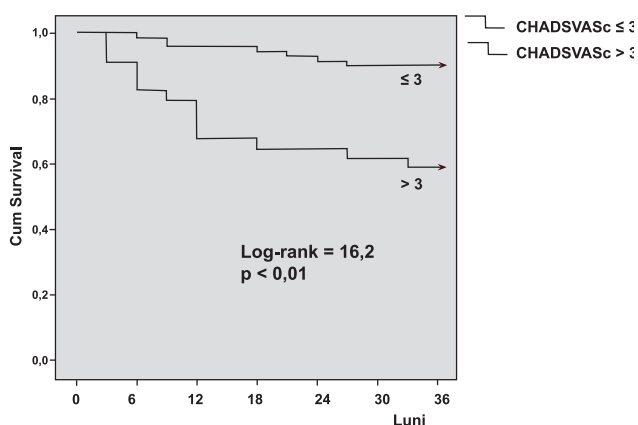


Figura 1. Curbe Kaplan-Meier la pacienții cu TAV și scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≤3 și > 3

Estimarea supraviețuirii pe durata supravegherii în raport cu scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc s-a efectuat cu ajutorul curbelor Kaplan-Meier, care au afișat o

probabilitate mult mai mică de a rămâne în viață la pacienții cu valoarea acestui scor peste 3 puncte (*Figura 1*).

### Discuții.

Rezultatele studiului realizat au arătat: 1) pacienții cu tahiaritmii ventriculare dezvoltate tardiv post-infarct prezintă în marea majoritate un scor  $CHA_2DS_2$ -VASc peste 3 puncte; 2) valoarea scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc la acești pacienți se asociază cu riscul de deces, astfel că subiecții care au decedat pe parcursul supravegherii au înregistrat la intrare în studiu un punctaj de  $4,02 \pm 0,22$ , iar cei care au decedat prin moarte subită – au însumat  $4,3 \pm 0,67$  puncte.

Scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc a fost inițial elaborat pentru stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială [1]. Totodată, studiile recente au extins utilizarea scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc la pacienții fără FiA [5-11]. A fost demonstrat, că la pacienții cu boală coronariană stabilă, cât și la cei cu sindrom coronarian acut, scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc s-a asociat cu evenimente clinice adverse, inclusiv mortalitate, în perioada de spitalizare și pe termen lung [2-8].

Un grup de autori din Japonia au publicat datele studiului multicentric care a inclus 7082 pacienți consecutivi cu boală coronariană și fără FiA revascularizați prin angioplastie. Autorii au relatat că scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc s-a asociat cu severitatea afectării patului coronarian și cu prognosticul bolnavului (evenimentele cardiovasculare survenite, mortalitatea) la un an, iar analiza multivariată Cox a identificat scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc și prezența bolii cronice de rinichi drept predictorii independenți pentru evoluția bolii [2]. Analiza retrospectivă a datelor Registrului KOR-MI (*Korean Working Group in Acute Myocardial Infarction*) realizată de Kim cu colab. pe 15681 pacienți cu infarct miocardic acut a arătat că scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc are o corelație bună cu evenimentele cardiovasculare (infarctul miocardic, mortalitatea generală) pe termen lung (HR 1,384  $p < 0,001$ ); în același timp autorii au relatat că scorul  $CHA_2DS_2$ -VASc s-a dovedit a fi un predictor mai fidel la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST față de cei cu infarct miocardic acut fără supradenivelare a segmentului ST (HR 1,298  $p = 0,048$ ) [12]. Utilizând baza de date naționale un grup de autori din Taiwan a raportat o corelație puternică a scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc cu evenimentele cardiovasculare majore, în special accidentul vascular cerebral și respitalizările pentru insuficiența cardiacă, la un an după infarct miocardic acut [3].

Creșterea scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc cu un punct s-a asociat cu sporirea riscului de accident vascular

cerebral cu 41% și majorarea ratei de mortalitate cu 23% ( $p < 0,001$  pentru ambele) în analiza publicată recent de Podolecki T. cu colegii pe un lot de 2980 pacienți cu sindrom coronarian acut și fără FiA [13]. Kalyoncuoglu M. a studiat valoarea prognostică a scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc la pacienții supuși by-passului coronarian izolat și a raportat o corelație solidă a acestuia cu evenimentele cardiovasculare adverse la un an de supraveghere, dar și o corespondență bună cu scorul SYNTAX II-CABG cu referire la sensibilitate și specificitate [7]. În câteva studii de asemenea s-a arătat valoarea predictivă a acestui scor pentru dezvoltarea nefropatiei induse de substanța de contrast la pacienții cu boală coronariană stabilă și la bolnavii cu infarct miocardic acut supuși intervenției percutanate coronariene [6, 14].

Interrelația scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc cu dezvoltarea aritmiilor cardiace în perioada post-infarct este puțin studiată. Rezultatele studiului CARISMA (*Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Myocardial Infarction*) care a inclus pacienți cu infarct miocardic recent suportat și FEVS  $\leq 40\%$ , la care a fost implantat un dispozitiv pentru monitorizare continuă a ritmului cardiac pentru o perioadă de 2 ani în vederea detectării tahii- și bradiaritmii cardiace post-infarct, a pus în evidență rate neașteptat de înalte de diverse aritmii la distanță de la accidentul coronarian. O analiză separată a acestui studiu s-a referit la evaluarea valorii scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc în predicția dezvoltării aritmiilor cardiace, inclusiv a TAV în perioada post-infarct. Autorii au stabilit că odată cu creșterea valorii numerice a acestui scor sporește considerabil riscul pentru evenimentele aritmice la distanță de la infarctul de miocard suportat ( $CHA_2DS_2$ -VASc  $\geq 3$ , HR = 3,7 (1,9-7,1)  $p < 0,001$ ). Au dezvoltat TAV 15% din subiecții care au acumulat un punctaj al scorului de  $\leq 2$ , comparativ cu 32% în grupul cu  $\geq 3$  puncte, HR = 3,7 (1,3-10,6)  $p = 0,016$ . Autorii au sugerat posibilitatea aplicării acestui scor în stratificarea riscului pentru aritmii severe la pacienții cu infarct miocardic suportat [11].

În studiul realizat am verificat ipoteza posibilității utilizării scorului  $CHA_2DS_2$ -VASc în stratificarea riscului la pacienții care au dezvoltat deja un episod de tahiaritmie ventriculară severă tardiv post-infarct. Am constatat că acești pacienți prezintă un scor  $CHA_2DS_2$ -VASc destul de înalt, cu o medie de  $3,61 \pm 0,1$  puncte, ceea ce indică asupra unui risc crescut. Totodată, subiecții care au decedat pe parcursul supravegherii au înregistrat un punctaj și mai înalt al acestui scor. Datele obținute sugerează oportunitatea utilizării sco-

rului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc alături de indicațiile pre-existente în optimizarea și eficientizarea selectării pacienților pentru implant de cardioverter-defibrilator în vederea prevenției morții subite.

### Bibliografie.

1. Kirchhof P, Benussi S., Kotecha D., et al. *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Euro H J., 2016;37: 2893–962.
2. Tabata N., Yamamoto E., Hokimoto S., et al. *Prognostic Value of the CHADS<sub>2</sub> Score for Adverse Cardiovascular Events in Coronary Artery Disease Patients Without Atrial Fibrillation – A Multi-Center Observational Cohort Study*. J Am Heart Assoc. 2017;6:e 006355.
3. Li C-Y., Chang C-J., Chang W-J., et al. *Assessment of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for predicting cardiovascular and cerebrovascular outcomes in acute myocardial infarction patients*. Medicine 2018; 97:28-35.
4. Orvin K., Bental T., Assali A., et al. *Usefulness of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score to predict adverse outcomes in patients having percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol. 2016;117 (9):1433–8.
5. Ünal S., Açar B., Yayla Ç., et al. *Importance and usage of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in predicting acute stent thrombosis*. Coron Artery Dis. 2016; 27(6):478–82.
6. Baydar O., Kilic A. *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score Predicts Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions*. Kidney Dis 2019;5:266–271.
7. Kalyoncuoglu M., Ozturk S., Sahin M. *Does CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score Predict MACE in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery?* Braz J Cardiovasc Surg 2019;34 (5):542-9.
8. Temizer O., Açar B., Çar Yayla C., et al. *The Association between CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score and Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*. Acta Cardiol Sin 2017;33:429-35.
9. Bui AH., Waks JW., *Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction*. The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 2018; 9:3035–49.
10. Ozlu M., Barsheshet A., Moss A., et al. *Time Dependence of Ventricular Tachyarrhythmias After Myocardial Infarction. A MADIT-CRT Substudy*. JACC Clin. Electrophys. 2016;2 (5):565-73.
11. Ruwald A., Gang U., Thomsen P., et al. *The predictive value of CHADS<sub>2</sub> risk score in post myocardial infarction arrhythmias - (CARISMA) substudy*. Int J Cardiol. 2014;173:441–6.
12. Kim K. H., Kim W., Hwang S. H., et al. *The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation*. J Cardiol. 2015; 65:121–7.
13. Podolecki T., Lenarczyk R., Kowalczyk J., et al. *Stroke and death prediction with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score after myocardial infarction in patients without atrial fibrillation*. J Cardiovasc Med. 2015;16:497–502.
14. Chou R. H., Huang P. H., Hsu C.Y., et al. *CHADS<sub>2</sub> score predicts risk of contrast-induced nephropathy in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary interventions*. J Formos Med Assoc. 2016;115 (7):501–9.

## PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TAHIARITMII VENTRICULARE TARDIVE POST-INFARCT

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

Tatiana CUZOR, dr. șt. med.,

Liliana CĂLDARE, dr. șt. med.

Laboratorul Urgențe cardiace și dereglări de ritm, IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +373 69562264, [likadav27@yahoo.com](mailto:likadav27@yahoo.com)

### Rezumat.

**Scop.** Evaluarea mortalității și a factorilor care se asociază cu decesul la pacienții cu tahiaritmii ventriculare (TAV) dezvoltate tardiv (nu mai devreme decât 6 săptămâni) după infarct miocardic (IM) suportat.

**Material și metode.** Lotul de studiu l-au alcătuit 90 de pacienți cu TAV dezvoltate tardiv (47,1±4,5 luni) post-infarct, vârsta medie 63,8±1,1 ani, 90% bărbați. Pacienții au fost urmăriți timp de patru ani, în medie 20,2±1,8 luni.

**Rezultate.** Pe durata studiului au decedat 23,3% (21) subiecți. Cauzele de deces au fost: IM repetat în 45%, TAV/ moartea subită în 40%, insuficiența cardiacă în 10%, accidentul vascular cerebral în 5% cazuri. Pacienții decedați au avut FEVS mai scăzută ( $p < 0,01$ ), volume mai mari ale atriului stâng ( $p = 0,03$ ), au prezentat mai des anevrism de ventricul stâng ( $p < 0,05$ ), regurgitare pe valva mitrală grad >II ( $p < 0,001$ ), disfuncție diastolică a ventriculului stâng ( $p < 0,001$ ). Curbele Kaplan-Meier au arătat o șansă de supraviețuire semnificativ mai mică la femei vs bărbați (log-rank 3,77  $p < 0,05$ ) și la pacienții cu FEVS ≤ 35% vs > 35% (log-rank 6,62  $p = 0,01$ ). Analiza statistică discriminantă a stabilit cinci variabile (apar-

tenența de sex, existența hipertensiunii arteriale, FEVS <35%, prezența undelor Q în  $\geq 4$  derivații la ECG, insuficiență cardiacă  $\geq$  III NYHA), care s-au asociază cu mortalitatea la pacienții cu TAV tardive post-infarct.

**Concluzii.** Tahiaritmiile ventriculare se pot declanșa tardiv, inclusiv peste mulți ani, după un infarct miocardic suportat. Rata de deces la pacienții cu TAV tardive post-infarct este destul de înaltă. Următorii factori (sexul feminin, existența hipertensiunii arteriale, FEVS <35%, prezența undelor Q în  $\geq 4$  derivații la ECG, insuficiență cardiacă  $\geq$  III NYHA) s-au asociat cu mortalitatea la acești subiecți și ar putea fi considerați în evaluarea riscului la pacienții care au suportat episod de TAV post-infarct contribuind la optimizarea selectării persoanelor pentru implant de cardioverter-defibrilator cardiac.

**Cuvinte-cheie:** tahiaritmii ventriculare, infarct miocardic suportat, pronostic

### Summary. Prognosis of patients with late post-infarction ventricular tachyarrhythmias

**Aim.** To assess mortality and factors associated with death in patients with ventricular tachyarrhythmias (VTA) developed late (no earlier than 6 weeks) after myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The study group consisted of 90 patients with late post-infarction VTA ( $47.1 \pm 4.5$  months), mean age  $63.8 \pm 1.1$  years, 90% men. Patients were followed up for four years, on average  $20.2 \pm 1.8$  months.

**Results.** During the follow-up period 23.3% (21) subjects died. The causes of death were: repeated MI in 45%, VTA/sudden death in 40%, heart failure in 10%, stroke in 5% cases. Deceased patients had lower LVEF ( $p < 0.01$ ), larger left atrial volumes ( $p = 0.03$ ), more often had left ventricular aneurysm ( $p < 0.05$ ), severe mitral valve regurgitation ( $p < 0.001$ ), left ventricular diastolic dysfunction ( $p < 0.001$ ). Kaplan-Meier curves showed a significantly lower survival in women vs men (log-rank 3.77  $p < 0.05$ ) and in patients with LVEF  $\leq 35\%$  vs  $> 35\%$  (log-rank 6.62  $p = 0.01$ ). Discriminant statistical analysis established five variables (gender, hypertension, LVEF <35%, presence of Q waves in  $\geq 4$  ECG leads, heart failure  $\geq$  III NYHA), which were associated with mortality in patients with late post-infarction VTA.

**Conclusions.** Ventricular tachyarrhythmias may develop late, including many years, after a MI. The death rate in patients with late-onset post-infarction TAV is quite high. Five variables (female sex, hypertension, FEVS <35%, presence of Q waves in  $\geq 4$  ECG derivatives, heart failure  $\geq$  III NYHA) were associated with mortality in these subjects and could be considered in risk assessment of patients who survived an episode of post-infarction VTA for optimizing selection of candidates for ICD treatment. cardioverter- defibrillator implant.

**Key-words:** ventricular tachyarrhythmia, myocardial infarction, prognosis

### Резюме. Прогноз пациентов с поздними пост-инфарктными желудочковыми тахикардиями

**Цель.** Оценка смертности и ассоциированных с ней факторов у пациентов с поздними желудочковыми тахикардиями (ЖТА), развившимися (не ранее, чем через 6 недель) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** Группу наблюдения составили 90 пациентов с поздними ( $47,1 \pm 4,5$  месяца) пост-инфарктными ЖТА, средний возраст  $63,8 \pm 1,1$  года, 90% мужчин. Пациентов наблюдали в течение четырех лет, в среднем  $20,2 \pm 1,8$  месяца.

**Результаты.** За время наблюдения умерли 23,3% (21) пациентов. Причинами смерти были: повторный ИМ в 45%, ЖТА / внезапная смерть в 40%, сердечная недостаточность в 10%, инсульт в 5% случаев. В группе умерших отметили более низкий показатель ФВЛЖ ( $p < 0,01$ ), большие объемы левого предсердия ( $p = 0,03$ ), выше процент аневризмы левого желудочка ( $p < 0,05$ ), регургитации на митральном клапане  $> II$  ст. ( $p < 0,001$ ), диастолической дисфункции левого желудочка ( $p < 0,001$ ). Кривые Каплан-Мейера указали на значительно меньшую вероятность выживания у женщин по сравнению с мужчинами (log-rank 3.77  $p < 0,05$ ) и у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 35\%$  в сравнении с ФВЛЖ  $> 35\%$  (log-rank 6,62  $p = 0,01$ ). Дискриминантный анализ выделил пять переменных (пол, артериальная гипертензия, ФЛЖВ <35%, наличие зубцов Q в  $\geq 4$  ЭКГ отведениях, сердечная недостаточность  $\geq III$  класса по NYHA), которые ассоциировались со смертностью у пациентов с поздними пост-инфарктами ЖТА.

**Выводы.** Желудочковые тахикардии могут развиваться поздно, в том числе через много лет, после перенесенного ИМ. Уровень смертности у пациентов с поздними пост-инфарктными ЖТА достаточно высок. Пять параметров (женский пол, артериальная гипертензия, ФВЛЖ <35%, наличие зубца Q в  $\geq 4$  ЭКГ отведение, сердечная недостаточность  $\geq III$  класса по NYHA) ассоциировались со смертностью у этих субъектов и могли бы учитываться при оценке риска у пациентов которые пережили эпизод ЖТА после ИМ в целях оптимизации отбора лиц для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

**Ключевые слова:** поздние желудочковые тахикардии, перенесенный инфаркт миокарда, прогноз

Realizările din ultimul deceniu în îngrijirea pacienților cu infarct miocardic (IM) acut au dus la o reducere importantă a mortalității pe termen scurt și lung ajustate după vârstă. Cu toate acestea, mortalitatea totală după IM la un an, cinci și zece ani rămâne ridicată conform datelor raportate, atingând 7-20%, 24-38% și, respectiv, 40-56% [1]. Moartea subită

cardiacă (MS) este responsabilă pentru o treime sau jumătate din decesele post-IM [1, 2] și, prin urmare, constituie o problemă importantă de sănătate publică. Cele mai multe evenimente subite se datorează tahicardiei ventriculare (TV) sau fibrilației ventriculare (FV). Tahiaritmiile ventriculare (TAV) se pot declanșa la diferită distanță de la infarctul de miocard

suportat, mai frecvent pe fondal de leziuni extinse și fracție de ejeție a ventriculului sting redusă. Datele literaturii indică o incidență destul de stabilă de-a lungul anilor pentru TV post-infarct, care se menține la nivelul de 3–5%. În pofida ameliorării prognosticului pacienților cu infarct miocardic acut, riscul pentru evenimentele aritmice ventriculare și MS post-infarct rămân neschimbate datorită creșterii proporției supraviețuitorilor unui IM, îmbătrânirii progresive a populației și posibilității apariției TAV la intervale mari de timp după IM inițial. Supraviețuirea pacienților care suferă stop cardiac în afara spitalului este joasă (mult sub 20% în majoritatea publicațiilor). Datele literaturii cu privire la prognosticul pacienților care au supraviețuit unui episod de tahiaritmie ventriculară sunt sărace. Ne am propus să analizăm intervalului de timp la care pot apare TAV la pacienții cu IM suportat și să evaluăm prognosticul la această categorie de bolnavi.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși pacienți cu TAV dezvoltate tardiv post-infarct (nu mai devreme decât 6 săptămâni după un IM suportat) care au fost evaluați în Clinica de Cardiologie în perioada anilor 2015- 2018. Au fost excluși subiecții cu TAV debutate în faza acută sau în primele 6 săptămâni de la debutul IM. Drept dovadă pentru TAV suportată a fost episodul aritmic documentat ECG. Pacienții cu istoric de IM și manifestări clinice de palpitații cardiace sugestive pentru TAV, dar care nu erau documentate ECG, înainte de fi înrolați în studiu au fost evaluați prin HM-ECG și/sau studiul electrofiziologic în vederea identificării și înregistrării disritmiei ventriculare.

Termenul de TAV s-a referit la: 1) TV susținută - ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența  $\geq 100$  b/min și durata epizoadelor  $>30$  secunde; 2) TV nesusținută – ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența  $\geq 100$  b/min și durata epizoadelor  $<30$  secunde; 3) FV – ritm de origine ventriculară, accelerat, neregulat, cu complexe QRS polimorfe. Infarctul miocardic suportat a fost confirmat prin documentația medicală, prezența undelor Q patologice la ECG, afectarea contractilității regionale a miocardului ventriculului stâng (VS) la echocardiografie. Hipertensiunea arterială (HTA) a fost definită drept valori ale tensiunii arteriale  $>140/90$  mm Hg la mai mult de 2 măsurători de birou sau în cazul utilizării tratamentului antihipertensiv. Hiperlipidemia a fost apreciată conform ghidurilor clinice curente și în situația când pacientul utiliza tratament hipolipemiant. Diabetul zaharat (DZ) a fost considerat în prezența istoricului medical pozitiv și/sau utilizării de către pacient a tratamentului antidiabetic și în cazul depistării glicemiei bazale

peste 7,0 mmol/l la examinări repetate. Clasa funcțională (CF) a insuficienței cardiace (IC) fost estimată după criteriile New York Heart Association (NYHA).

Pacienții au fost evaluați clinic, prin testări de laborator, supuși examenului ecocardiografic transtoracic utilizând sistemul de ultrasunete Acuson P500 (Siemens), investigați prin coronaroangiografie. Datele sunt prezentate în *tabelul 1*.

Lotul format a fost urmărit pe o perioadă de patru ani, durata medie de supraveghere a constituit  $20,2 \pm 1,8$  luni. Am analizat mortalitatea și factorii care s-au asociat cu prognosticul fatal în lotul cercetat.

Analiza statistică: parametrii cantitativi sunt prezentați ca și media aritmetică  $M \pm m$  pentru variabilele continue și procente pentru variabilele categoricale. Testul  $\chi^2$  a fost utilizat pentru testarea diferențelor dintre proporții, testul t-Student - pentru compararea variabilelor continue. Semnificația statistică a fost confirmată prin  $p < 0,05$ . Probabilitate de supraviețuire a pacienților cu TAV post-infarct a fost evaluată cu ajutorul curbelor Kaplan-Meier. Diferențele de supraviețuire dintre subloturi s-au evaluat prin testul log-rank, la un prag de semnificație  $p < 0,05$ .

### Rezultate.

În studiu au fost incluși 90 de pacienți cu TAV tardive post-infarct, vârsta medie  $63,8 \pm 1,1$  ani (limite de vârstă între 36 și 80 de ani), 90% bărbați. HTA au prezentat 76,7%, DZ - 23,3%, dislipidemie - 73,3%, tabagism curent -15,6%, istoric de accident vascular cerebral (AVC) au indicat 8,9% din subiecți.

Teritoriul de localizare a IM suportat s-a situat în peretele anterior al VS în 55,6% cazuri și în peretele inferior în 44,4%; sechele post-infarct cu unda Q la ECG au prezentat 71% din pacienți. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a constituit în medie pe grup  $38,2 \pm 1,2\%$ . Insuficiență cardiacă în limitele CF II (NYHA) au prezentat 59,7% pacienți și CF III – alți 35,5%. Intervențiilor de revascularizare miocardică au fost supuși 90% din subiecți (prin angioplastie –79% și prin by-pass – 11%). Caracteristica demografică și clinică a pacienților este prezentată în *tabelul 1*.

În structura TAV înregistrate la pacienții înrolați în studiu 61,1% a revenit TV susținută, 25,6% - TV nesusținută și 13,3% - FV. Primul eveniment aritmic ventricular documentat s-a produs peste  $47,1 \pm 4,5$  luni post-infarct (între 3 și 220 luni), mai bine de jumătate din pacienți au dezvoltat primul episod de TAV mai târziu de trei ani după IM.

Pe durata studiului au decedat 23,3% (21) subiecți. Cauzele de deces au fost: IM repetat în 45%, TAV/ MS în 40%, IC în 10%, AVC în 5% cazuri.

Tabelul 1.

## Caracteristica clinică a pacienților lotului de studiu

Parametru	Lotul de studiu, n=90,(%)
Vârsta medie,ani	63,82 ± 1,07 (între 36 și 86)
Bărbați	80 (88,9)
Fumat	14 (15,6)
Dislipidemie	66 (73,3)
Diabet zaharat	21 (23,3)
Hipertensiune arterială	61 (67,8)
AVC	8 (8,9)
IM: Cu unda Q/ Non-Q Perete anterior /Peretele inferior VS	64 (71,1) / 26 (28,9) 50 (55,6)/ 40 (44,4)
Leziuni coronariene: Mono-/ Bi- / Multivasculare	12 (13,3)/ 24 (26,7)/ 54 (60,0)
IC >II (NYHA)	39 (43,3)
FE VS,%	38,18 ± 1,17
Regurgitare VM >II	40 (44,5)
Aneurism VS	28 (31,1)
β - blocante	77 (85,5)
Amiodarona	60 (66,7)
IECA/BRA	76 (84,4)
Statine	66 (73,3)
Furosemida	61 (67,8)

**Legendă:** AVC – accident vascular cerebral; IM – infarct miocardic; IC – insuficiență cardiacă; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; VM – valva mitrală

Am comparat subgrupurile persoanelor decedate și rămași în viață. Vârsta medie a pacienților în cele două grupuri a fost comparabilă (64,2±2,5 vs 63,7±1,2 ani). Printre decedați au predominat clar bărbații, ceea ce reflectă pe deplin structura după sexe a lotului general de studiu. Totodată, a decedat fiecare a doua femeie comparativ cu 18,75% dintre bărbați, fapt ce semnaleză asupra unei vulnerabilități mai pronunțate a sexului feminin în contextul clinic respectiv. Caracteristica clinică a pacienților decedați și rămași în viață este prezentată în tabelul 2.

Tipul IM suportat (cu unda Q/ non-Q) și teritoriul de localizare a acestuia nu s-au deosebit în cele două grupuri. În același timp, FEVS a fost net inferioară în grupul subiecților decedați (31,7±2,17% vs 40,02±1,3%, p<0,01), 75% din acestea au prezentat FEVS sub 35% (vs 37,1% în celălalt grup, p=0,003). Volume considerabil mai mari ale atrului stâng (p=0,03), prezența aneurismului de VS (p<0,05), regurgitării pe valva mitrală grad >II (p<0,001), disfuncției diastolice a VS (p<0,001), manifestărilor clinice de IC ≥ III (după NYHA) (p=0,001) au distins din punct de vedere statistic grupul persoanelor de-

cedate. Nu s-a observat discrepanță între grupuri cu privire la tratamentul administrat cu excepția IECA/BRA care au fost utilizați mai frecvent în grupul de supraviețuitori (p=0,02).

Structura după tipul TAV nu a discriminat cele două grupuri analizate. Totodată, TAV a debutat comparativ mai devreme după IM la pacienții care au decedat (37,9±5,3 vs 49,7±5,5 luni, p=0,05), ei de asemenea înregistrând mai frecvent recidive multiple de evenimente ventriculare aritmice (p=0,01).

Curbele Kaplan-Meier trasate în raport cu apartenența de sex reflectă șansa de supraviețuire semnificativ mai redusă la femei față de bărbați (log-rank test 3,77 p<0,05); diferența se instalează din primele 6 luni de la apariția TAV și se păstrează pe toată perioada de supraveghere (Figura 1). Rata de evenimente per persoană-timp a fost semnificativ mai înaltă la femei față de bărbați (0,02 vs 0,009 deces per persoană-lună, respectiv, p<0,05) și denotă un prognostic mult mai rezervat pentru femeile cu TAV tardive dezvoltate post-infarct.

Datele din studiu au scos în evidență asocierea FEVS cu mortalitatea, acest parametru dovedindu-se a fi net inferior la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii. Astfel, rata de deces în subgrupul cu FEVS ≤35% a fost semnificativ mai înaltă față de indicatorul respectiv în cel cu FEVS >35% (36,6% vs 10,2%, p=0,003); un tablou similar s-a conturat și pentru decesul prin MS cardiacă (19,5% vs 2%, p=0,01). Riscul relativ de deces la pacienții cu TAV tardive post-infarct și FE VS ≤35% a fost de peste două ori mai înalt față de subiecții cu FEVS mai mare (RR 2,18 (95% CI 1,17 – 2,51 p=0,017). Curbele actuale trasate în raport cu nivelul FEVS ≤35% și >35% au afișat o probabilitate mult mai mică de a rămâne în viață la urmărire de durată la pacienții cu afectare mai severă a FEVS, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic (Figura 2). Rata de decese per persoană-timp a constituit 0,02 în subgrupul cu FEVS ≤ 35% și a fost de 0,005 în subgrupul cu FEVS peste 35%, ceea ce denotă o densitate mai înaltă de evenimente fatale la primii.

Decesul prin MS și/sau TAV s-a înregistrat la 10% din subiecții înrolați în studiu și a reprezentat 42,8% în structura mortalității în grupul analizat. Riscul relativ de MS/moarte aritmică a fost de șase ori mai mare la femei [RR=6,0; CI 95% (1,56–17,43, p=0,006)]. Analiza frecvenței MS în raport cu FE VS a arătat că fiecare al cincilea pacient din subgrupul cu FE VS sub 35% (vs 2% în grupul cu FEVS >35%) a decedat prin moarte aritmică sau subit și fiecare al doilea caz de deces în acest subgrup s-a produs prin MS (vs 20% în celălalt grup, p<0,01). Riscul relativ de MS/ moarte

Tabelul 2.

## Caracteristica clinică a pacienților decedați vs supraviețuitori

Parametru	Sublot decedați, n=21	Sublot supraviețuitori, n=69	p
Vârsta medie, ani	64,2± 2,5	63,7 ± 1,2	NS
Bărbați/Femei	75/25	93/7	NS
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,12±0,65	29,0±0,54	NS
HTA,%	47,6	73,0	p<0,05
Dislipidemie, %	76,0	82,0	NS
Diabet zaharat, %	19,0	30,4	NS
Fumat,%	0	20,0	NS
AVC,%	4,8	9,2	NS
IM: Cu unda Q/ Non-Q Perete anterior/inferior VS	70/30 62,4/37,6	71,4/28,6 58/42	NS
Leziunile coronariene, %			
Monovasculare	16,7	16,70	NS
Bivasculare	16,7	23,30	
Multivasculare	66,7	60,0	
APC, by-pass coronarian,%	52,3	72,5	p<0,05
Volumul AS, mm <sup>3</sup>	76,85 ±6,25	60,82 ±2,67	p<0,05
VTD VS, mm <sup>3</sup>	64,50 ±2,35	58,46 ±1,02	NS
FEVS, %	31,70±2,17	40,02±1,30	p<0,01
Aneurism VS, %	55	24,3	p<0,05
Insuficiența VM >II, %	70	37,1	p<0,001
IC> II NYHA,%	60	38,6	p=0,001
Creatinina serică, mmol/l	117,95±7,12	99,08 ± 3,76	NS
Potasiu seric, mmol/l	4,99±0,13	4,58 ± 0,07	NS
Colesterol LDL, mmol/l	3,07±0,21	2,46 ± 0,10	p<0,05

**Legendă:** APC – angioplastie percutanată coronariană; AS – atriu stâng; AVC – accident vascular cerebral; HTA – hipertensiune arterială, IM – infarct miocardic; IC – insuficiență cardiacă; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; VM – valva mitrală; VTD VS – volum telediastolic ventricul stâng

aritmică la pacienții cu FEVS sub 35% a fost de 2,18 [CI 95% (1,17–2,51, p=0,02)].

Analiza statistică discriminantă pas cu pas a evidențiat cinci variabile (apartenența de sex, existența hipertensiunii arteriale, FEVS <35%, prezența undelor Q în ≥4 derivații la ECG, insuficiență cardiacă ≥ III NYHA), care se asociază cu riscul de deces la pacienții cu TAV debutate tardiv post-infarct și ar putea prezice prognosticul fatal la această categorie de bolnavi cu o probabilitate de 85%.

### Discuții.

Studiul realizat a pus în evidență următoarele:

1) pacienții cu antecedente de IM pot dezvolta TAV, inclusiv FV, la diverse intervale de timp post-infarct. În lotul analizat de noi episodul de aritmie a debutat în medie la 47,1±4,5 luni post-infarct, distanța maximă de la IM suportat pînă la primul eveniment aritmie ventricular a constituit 220 luni, totodată la

marea majoritate a pacienților primul paroxism de TAV s-a declanșat mai târziu de 3 ani după IM.

2) prognosticul pacienților cu TAV tardive post-infarct se asociază cu o mortalitate înaltă, 23,3% pe parcursul a 4 ani de supraveghere, aproape jumătate de decese fiind de cauză aritmică. Riscul de deces s-a dovedit a fi mai mare la femei și la pacienții cu FEVS sub 35%.

3) analiza discriminantă a separat cinci factori: sexul feminin, existența hipertensiunii arteriale, FEVS <35%, prezența undelor Q în ≥4 derivații la ECG, insuficiență cardiacă ≥ III NYHA, care s-au asociat statistic semnificativ cu mortalitatea și care ar putea servi drept instrument în prognozarea riscului de deces la pacienții cu TAV tardive post-infarct.

Datele literaturii cu privire la prognosticul pacienților cu TAV tardive post-infarct sunt sărace. Am întâlnit doar câteva relatări la acest subiect în contextul unor studii observaționale care au inclus pacienți

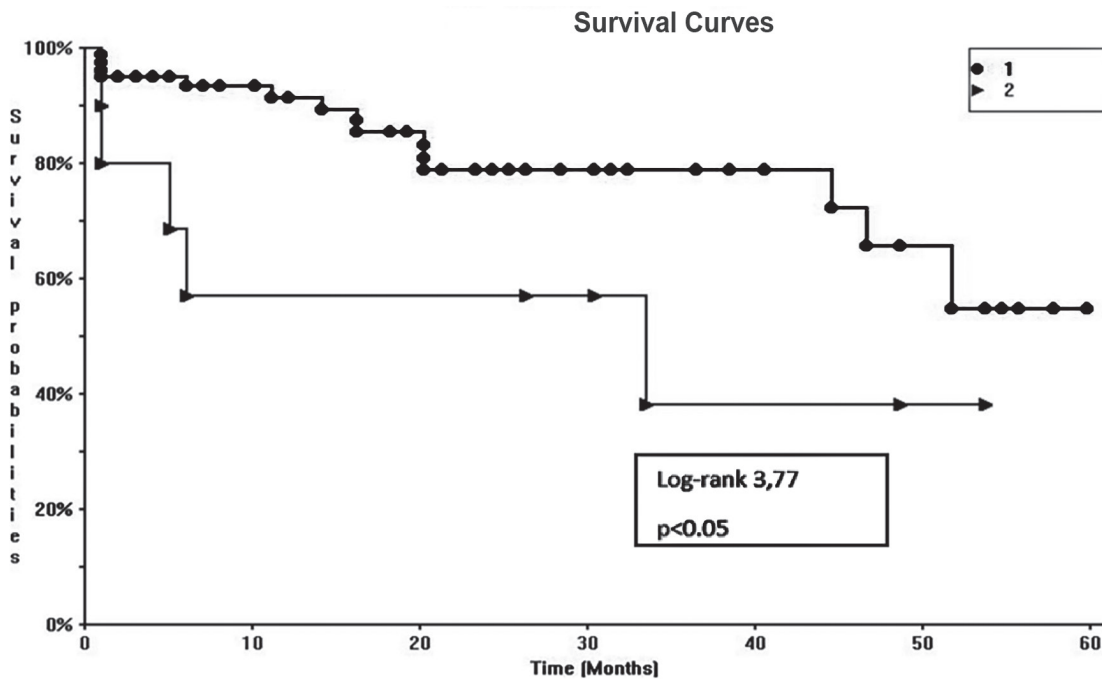


Figura 1. Curbele actuariale de supraviețuire în raport cu apartenența de sex; (1. bărbați; 2. femei)

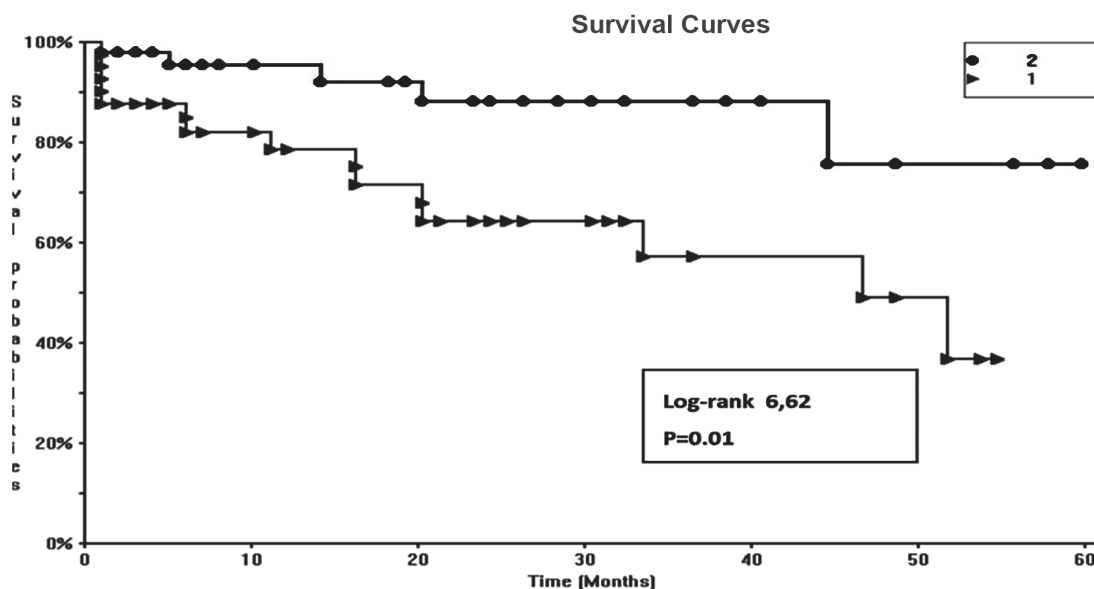


Figura 2. Curbele actuariale de supraviețuire în grupurile de pacienți cu FEVS  $\leq 35\%$  și  $>35\%$ . (1. FEVS  $\leq 35\%$ ; 2. FEVS  $>35\%$ )

cu TAV de etiologie diversă. Unele date pot fi extrapolate din studii, care au urmărit pacienți post-infarct cu FEVS redusă considerați la risc sporit pentru TAV și supuși implantului de cardioverter-defibrilator cardiac în vederea prevenirii morții subite aritmice. [3, 4, 5]

Willems A. cu colab. au urmărit timp de 1,9 ani (între 1 și 4 ani) un grup din 390 pacienți cu TAV debutate în contextul unui infarct miocardic acut sau

pe fondal de sechele post-infarct, 205 din aceștia au dezvoltat TAV peste 6 săptămâni după IM (subgrup similar lotului nostru). În 52% cazuri episodul aritmic ventricular a apărut peste mai mult de un an după IM suportat. Mortalitatea cardiovasculară la 1 și 2 ani a constituit 14% și 23%, respectiv, cauzele majoritare de deces fiind reprezentate de moartea subită (11%), TV/FV (8%) și insuficiența cardiacă avansată (6%). Printre factorii independenți care s-au asociat cu mor-



talitatea în studiul respectiv autorii au indicat IM cu unda Q, șocul cardiogen, insuficiența cardiacă III-IV după Killip, istoricul de IM repetat. [3]

Analiza mortalității pe marginea datelor din studiul MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) care a inclus 1232 pacienți cu IM suportat și FEVS  $\leq 30\%$  randomizați la două strategii terapeutice (tratament convențional sau implant de cardioverter defibrilator) și urmăriți în medie timp de 20 luni (maximal 56 luni), a raportat o mortalitate generală de 19,8% în primul grup vs 14,2% în cel de al doilea, imoralitatea de cauză cardiacă constituind 14,5% vs 9,8%, respectiv; decesul prin moarte subită (presupusă a fi aritmică) a fost stabilit la 10% dintre pacienții din brațul cu tratament convențional vs 3,8% - în brațul purtătorilor de cardioverter-defibrilator. În lumina acestor date se poate presupune că fiecare al zecelea bolnav care supraviețuiește un infarct de miocard complicat cu disfuncție sistolică ventriculară stângă marcată are riscul de a dezvolta aritmii ventriculare fatale și moarte subită [5].

În studiul realizat de noi, pe un lot de pacienți cu TAV dezvoltate tardiv, după 6 săptămâni, post-infarct urmărit timp de patru ani (în medie  $20,4 \pm 1,8$  luni), rata de mortalitate a constituit 23,3%; în structura cauzelor de deces au predominat IM acut - 45% și MS/TAV - 40%, urmate de IC - 10% și AVC - 5% cazuri. Femeile au decedat în procent mai mare. Subiecții care au decedat au prezentat mai frecvent unda Q patologice în peste 4 derivații ECG ( $p < 0,05$ ), FEVS semnificativ mai redusă ( $p < 0,01$ ), volume atriale stângi superioare ( $p < 0,05$ ), anevrism ventricular stâng ( $p < 0,05$ ), regurgitare importantă pe valva mitrală ( $p < 0,01$ ), au fost mai rar supuși intervențiilor de revascularizare ( $p < 0,05$ ), în proporție mai mare au avut insuficiență cardiacă CF >II după NYHA ( $p = 0,001$ ). Riscul relativ de deces la pacienții cu TAV post-infarct și cu FEVS  $\leq 35\%$  a fost dublu față de pacienții cu FEVS  $> 35\%$  (RR 2,18 (95% CI 1,1–2,51  $p < 0,01$ )). Curbele Kaplan-Maier au demonstrat o probabilitate de supraviețuire mult mai redusă pentru femei și pentru pacienții cu FEVS  $< 35\%$ .

Moartea subită, cel mai frecvent aritmică, datorată TV /FV se estimează a fi responsabilă de 30-50% din cauzele de deces la pacienții cu IM suportat. [1, 2]. Frecvența MS în perioada post-infarct a fost analizată în mai multe studii, inclusiv în câteva care au urmărit pacienți cu FEVS redusă și implant de cardioverter-defibrilator pentru prevenție primară [5, 6, 7].

Decesul prin MS și/sau TAV s-a înregistrat la 10% din subiecții înrolați în studiu și a reprezentat 42,8% în structura mortalității în grupul analizat. În raport cu apartenența de sex MS s-a produs statistic semnificativ mai frecvent la femei vs bărbați,

riscul relativ constituind 6,0 [95% CI: 1,56 – 17,43;  $p = 0,006$ ]. Analiza frecvenței MS și TAV în raport cu FEVS mai mare sau mai mică de 35% a arătat că fiecare al cincilea pacient din subgrupul cu FEVS sub 35% (vs 2% din celălalt grup) a decedat prin moarte aritmică sau subită și fiecare al doilea caz de deces în acest subgrup s-a produs prin MS (vs 20% în celălalt grup,  $p < 0,01$ ). Riscul relativ de MS/ moarte aritmică la pacienții cu FEVS sub 35% a fost de 2,18 [95% CI: 1,17–2,51;  $p = 0,02$ ]. În așa fel, la pacienții cu TAV debutate tardiv după IM suportat poate fi remarcată asocierea decesului prin MS și TAV cu sexul feminin, și FEVS  $\leq 35\%$ .

Investigatorii studiului MUSTT (*Multicenter unsustained tachycardia trial*) care au evaluat mortalitatea pe parcursul a doi ani pe un grup din 767 pacienți cu boală coronariană, inclusiv IM suportat, FEVS  $< 40\%$  și TV inductibilă (în studiul electrofiziologic) au dezvoltat un model multivariabil de prognozare a riscului de deces aritmic/stop cardiac în baza a patru factori (TV inductibilă, insuficiență cardiacă manifestă, FEVS, întârzierea conducerii intraventriculare/ bloc de ramura stângă fascicular) care s-au asociat statistic semnificativ cu moartea aritmică. Modelul MUSTT demonstrează în mod clar limitele utilizării FEVS în mod separat pentru stratificarea riscului post-IM. [6] În baza analizei datelor studiului MADIT II Goldenberg I cu colegii au studiat factorii, care pe lângă FEVS, corelează cu mortalitatea și sporesc beneficiul clinic a strategiei de implantare a cardioverterului-defibrilator. Autorii au identificat cinci variabile care s-au asociat cu decesul de cauză aritmică: vârsta  $> 70$  ani, clasa NYHA  $> II$ , urea  $> 26$  mg/dl, durata complexului QRS  $> 20$  ms și prezența fibrilației atriale. [8] Rezultate similare au fost raportate și de Bilchick cu colab., care au evaluat datele din mai multe registre a pacienților purtători de cardioverter-defibrilator; totodată, ei au identificat diabetul zaharat, disfuncția renală și boala cronică pulmonară printre factorii de risc pentru mortalitate la această categorie de bolnavi. [7]

În baza datelor din studiul realizat de noi analiza discriminantă a separat cinci factori (sexul feminin, existența hipertensiunii arteriale, FEVS  $< 35\%$ , prezența undelor Q în  $\geq 4$  derivații la ECG, insuficiență cardiacă  $\geq III$  NYHA), care au demonstrat din punct de vedere statistic interrelație strânsă cu mortalitatea și ar putea prezice cu o probabilitate destul de înaltă riscul de deces la pacienții cu TAV tardive post-infarct. Considerarea variabilelor respective în evaluarea pacienților cu TAV post-infarct ar putea optimiza selectarea subiecților pentru implant de cardioverter-defibrilator cardiac alături de alte criterii cunoscute și validate.

**Concluzie.** Tahiaritmiile ventriculare se pot declanşa tardiv, inclusiv peste mulţi ani, după un infarct miocardic suportat. Rata de deces la pacienţii cu TAV tardive post-infarct este destul de înaltă. Următorii factori (sexul feminin, existenţa hipertensiunii arteriale, FEVS <35%, prezenţa undelor Q în  $\geq 4$  derivaţii la ECG, insuficienţă cardiacă  $\geq$  III NYHA) s-au asociat cu mortalitatea la aceşti subiecţi şi ar putea fi consideraţi în evaluarea riscului la pacienţii care au supravieţuit unui episod de TAV post-infarct contribuind la optimizarea selectării persoanelor pentru implant de cardioverter-defibrilator cardiac.

#### Bibliografie.

1. Waks J., Buxton A., *Risk stratification for sudden cardiac death after myocardial infarction*. Annu. Rev. Med., 2018; 69:147–64
2. Bui A.H., Waks J.W. *Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction*. The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 2018; 9:3035–49
3. Willems A.R., Tijssen J.P., van Capelle F.J., et al. *Determinants of prognosis in symptomatic ventricular tachycardia, ventricular fibrillation late after myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol. 1990; 16 (3):521-30
4. Trappe H., Brugada P., Talajic M., *Prognosis of patients with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation: role of the underlying etiology*. J Am Coll Cardiol., 1988;12:166-74
5. Greenberg H., Case R., Moss A., et al., *Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II)*, J Am Coll Cardiol., 2004; 43 (8):1459-65
6. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. *Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease. Lessons from the MUSTT study*. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1150–1157.
7. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, et al. *Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death*. J Am Coll Cardiol. 2012;60(17):1647–1655.
8. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. *Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 2007;51(3):288–296.

## SPECTRUL MODIFICĂRILOR ELECTROCARDIOGRAFICE LA PACIENŢII CU TAHIARITMIILE VENTRICULARE POST-INFARCT

<sup>1,2</sup>Liliana CĂLDARE, doctor în ştiinţe medicale,

<sup>1</sup>Lilia DAVID, doctor habilitat în ştiinţe medicale, conferenţiar cercetător,

<sup>1,2</sup>Tatiana CUZOR, doctor în ştiinţe medicale,

<sup>1,3</sup>Nadejda DIACONU, doctor în ştiinţe medicale, conferenţiar cercetător.

<sup>1</sup>Laboratorul Tulburări de Ritm şi Urgenţe Cardiace,

IMSP Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>Centrul Medical CardioPrima

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Cancelariei de Stat

tel.: +37369061155, primasecund@yahoo.com

#### Rezumat

Scopul studiului a vizat studierea particularităţilor examenului electrocardiografic la pacienţii cu tahiaritmiile ventriculare dezvoltate tardiv după suportarea unui infarct miocardic. S-a stabilit că cel mai des aceşti pacienţii au suportat o tahicardie ventriculară (72,2%) pe un fondal de modificări cicatriciale (72,2%) localizate anterior (71,1%) şi de unde T negative (70%). Printre pacienţii decedaţi în perioada de supraveghere au predominat cei cu unde Q patologice în peste 4 derivaţii, cu unde T negative în peste 4 derivaţii şi cu valori majorate ale intervalului QT corectat.

**Cuvinte-cheie:** disritmiile ventriculare post-infarct, electrocardiografie, factori prognostici.

#### Summary. Electrocardiographic changes in patients with ventricular arrhythmias after myocardial infarction.

The aim was to study ECG changes in patients with late ventricular arrhythmias after myocardial infarction. The most common ventricular arrhythmias was sustained ventricular tachycardia (72,2%) with Q-wave modifications (72,2%) in the anterior wall (71,1%) and negative T waves (70%). Most of dead patients during follow-up had Q-waves in more than 4 leads, negative T waves in more than 4 leads and prolonged corrected QT interval.

**Key-words:** ventricular arrhythmias, electrocardiography, prognostic factors

**Резюме.** Особенности электрокардиографического исследования у постинфарктных больных с желудочковыми нарушениями ритма.

Целью исследования было выявление особенностей электрокардиографического исследования у больных с

желудочковыми нарушениями ритма после перенесенного инфаркта миокарда. Было установлено что чаще всего у этой категории больных встречается желудочковая тахикардия (72,2%), которая возникает на фоне рубцовых изменений (72,2%) в передней области (71,1%) и отрицательных зубцов Т (70%). Среди умерших во время наблюдения преобладали пациенты с зубцом Q и отрицательными зубцами Т более чем в 4 отведения и с удлинненным QT-интервалом.

**Ключевые слова:** желудочковая аритмия, электрокардиография, прогноз.

## Introducere

Moartea subită cardiacă (MSC), în special în prezența unei patologii cardiace pre-existente, este una din principalele probleme ale cardiologiei contemporane și rămâne o prioritate în cercetare [1]. Conform datelor literaturii, cea mai frecventă cauză a MSC (85%) o constituie aritmiile ventriculare, iar spectrul acestora variază de la tahicardia ventriculară ne-susținută (TVn) și susținută (TVs) la fibrilația ventriculară (FV), care apar preponderent pe fondalul cardiopatiei ischemice, în special a infarctului de miocard (IM) [2]. Disritmiile ventriculare sunt markerii unei instabilități electrice a miocardului și în asocieră cu alți factori contribuie la identificarea pacienților cu risc majorat de MSC [3].

Examenul electrocardiografic (ECG) standard este examinarea indispensabilă a pacienților cu disritmii ventriculare post-infarct, care furnizează informații despre modificările precedente (prezența undelor Q, gradul lor de dispersie, caracteristica undelor T) și curente (contrații ventriculare premature) și servește la identificarea unor factori de risc cu impact prognostic negativ [2, 4, 5, 6, 7].

**Material și metode.** Lotul de studiu a fost alcătuit din 90 de pacienți cu antecedente de IM și evenimente ventriculare – FV, TVs sau TVn, dezvoltate post-infarct. Datele anamnestice și cele ale examenului

lui obiectiv au fost colectate conform chestionarului elaborat. Examenul ECG în 12 derivații standard a fost efectuat la aparatul FUKUDA DENSHI CARDIMAX FC-326U, fiind analizate: ritmul cardiac, caracteristica evenimentului ventricular, prezența dereglărilor de ritm, a dereglărilor de conductibilitate intraventriculară, prezența și gradul de răspândire a modificărilor cicatriceale (unda Q) ale miocardului ventriculului stâng (VS), a modificărilor de undă T, durata anumitor componente ale complexului PQR-ST. Informația colectată a fost codificată cu prelucrarea ulterioară statistică aplicând metodele Student testul t, testul chi pătrat, analiza discriminantă și analiza „pas cu pas”.

## Rezultate și discuții.

**Caracteristica electrocardiografică a evenimentului ventricular.** Majoritatea bolnavilor din lotul cercetat au suportat TVs (65 pt. (72,2%). Rata atestării FV și TVn a fost comparabilă – 12 (13,3%) și, respectiv, 13 (14,4%) subiecți. În 2/3 de cazuri evenimentul ventricular a prezentat aspect de bloc de ram stâng His (64,6%), care a survenit la o distanță de  $47,1 \pm 4,5$  luni de la ultimul accident coronarian.

Dar în același timp evenimentul ventricular a prezentat anumite particularități corespunzător anumitor co-morbidități sau a evoluției dinamice de durată, prezentate în figura 1.

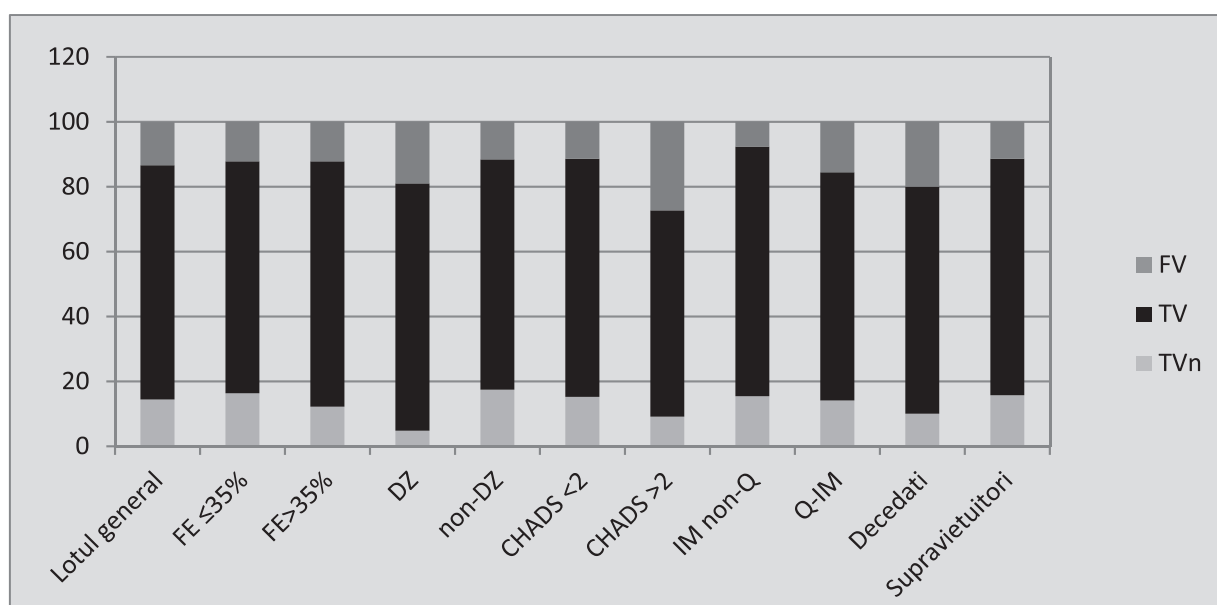


Figura 1. Particularitățile tahiaritmiei ventriculare

Aşa dar, s-a dovedit că cea mai mare rată a atestării FV a fost printre pacienții cu un scor CHADSVASC >2 (27,3%), fiind urmați de cei cu diabet zaharat (DZ) (19%) și de persoanele care au suportat în antecedente un IM cu unda Q (15,6%). În cazul divizării pacienților corespunzător fracției de ejeție (FE) ( $\leq 35\%$  și  $>35\%$ ) procentajul atestării FV a fost practic similar (14,3% vs 12,2%). Diabeticii au suportat FV în 19% de cazuri comparativ cu 11,6% pentru persoanele non-diabetice. Cei cu un scor CHADSVASC  $\leq 2$  au dezvoltat FV de 2,5 ori mai rar decât cei cu un punctaj redus (11,4% vs 27,3%). FV a survenit de 2 ori mai frecvent după un IM cu unda Q comparativ cu cel fără unda Q (15,5% vs 7,7%).

Analiza comparativă a cazurilor de deces înregistrate în perioada de supraveghere a demonstrat că printre cei decedați au fost înregistrate mai multe cazuri de FV (20% vs 11,4%) cu aspect de bloc de ram drept (45% vs 32,9%).

Cazurile de TV au fost cel mai frecvent întâlnite la toate aceste categorii de pacienți, procentajul acestora variind de la 63,6% pentru persoanele cu scor  $CHA_2DS_2VAS_C > 2$  la 76,9% pentru cei cu IM non-Q în anamnezic.

**Caracteristica examenului electrocardiografic.** După evenimentul aritmie majoritatea pacienților erau în ritm sinusal (RS) (74 pt. - 82,2%), doar 15 dintre ei fiind în fibrilație atrială (FA) (16,7%), iar la 1 persoană (1,1%) a fost înregistrat ritm captat de la pacemaker cardiac.

Deregări de conductibilitate intra-ventriculară au fost înregistrate la 19 (21,1%) dintre cei re-examinați, majoritatea fiind de ram stâng His (82,2%). Prezența undei Q a fost atestată la 65 (72,2%) bolnavi, iar la

peste jumătate dintre subiecții identificați cu unda Q (40 pts – 61,5%) aceasta a vizualizată în 2-3 derivații standard, la o treime dintre ei (23 pts -35,4%) – în 4-5 derivații și doar pe 2 trasee ECG (3,1%) a fost prezentă în peste 6 derivații. Supradenivelarea segmentului ST a fost evidențiată la a patra parte (25,6%) dintre cei testați.

Modificări de undă T, manifestate prin inversia acestora cu peste 1 mm, au fost vizualizate pe 63 (70%) trasee ECG, care au fost prezente mai frecvent în 2-3 derivații (37 pts – 58,7%), urmate de atestare în 4-5 derivații (22 pts – 34,9%).

Diapazonul intervalului QT corectat s-a încadrat în limite de 350 – 535 ms, media parametrului constituind  $454,3 \pm 4,47$  ms. Un interval QT corectat de peste 500 ms a fost înregistrat la 11 (12,2%) persoane.

**Particularitățile examenului ECG la pacienții diabetici.** Persoanele cu DZ au fost ceva mai frecvent în RS (90,5% vs 79,7%,  $p > 0,05$ ), iar rata prezenței la ei a FA a fost de 2 ori mai mică (9,5% vs 18,8%,  $p > 0,05$ ). Procentajul dereglărilor de conductibilitate intra-ventriculară (19% vs 21,7%) a fost similar, la diabetici fiind atestate doar cele de ram stâng His (100%). Prezența undelor Q patologice a fost practic identic manifestată (76,2% vs 76,8%), dar gradul de răspândire a acestora (peste 4 derivații) a fost mai majorat printre cei cu DZ (43,7% vs 35,2%,  $p > 0,05$ ). Similară a fost și prezența undelor T negative (66,7% vs 69,6%,  $p > 0,05$ ), în timp ce rata traseelor cu modificările date în peste 4 derivații a fost mai mare printre diabetici (50% vs 39,6%,  $p > 0,05$ ).

**Particularitățile electrocardiografice corespunzător FE VS.** sun expuse în tabelul 1.

Tabelul 1.

Caracteristica comparativă a examenului ECG în dependență de FE VS

Caracteristica	Lotul general (90 pt. / %)	Pacienți cu FE $\leq 35\%$ (41 pt. / %)	Pacienți cu FE $> 35\%$ (49 pt. / %)	p
Evenimentul ventricular				
FV	12 (13,3)	5 (12,2)	7 (14,3)	
TV susținută	65 (72,2)	31 (75,6)	34 (69,4)	
TV ne-susținută	13 (14,4)	5 (12,2)	8 (16,3)	
RS	74 (82,2)	31 (75,6)	43 (87,8)	>0,05
Prezența undei Q	69 (76,5)	36 (87,8)	33 (67,3)	<0,05
Unda Q în peste 4 derivații	26 (37,1)	18 (50)	8 (23,5)	<0,05
Supradenivelarea ST	23 (25,6)	12 (29,3)	11 (22,4)	>0,05
Prezența undelor T	62 (68,9)	31 (75,6)	31 (63,3)	>0,05
Prezența undelor T -în 2-3 derivații	36 (58,1)	16 (51,6%)	20 (64,5)	>0,05
-peste 4 derivații	26 (41,9)	15 (48,5)	11 (35,5)	
Intervalul QT corectat (ms)	$459,3 \pm 4,36$	$468,6 \pm 7,5$	$446,3 \pm 7,3$	<0,05

Tabelul 2.

## Particularitățile ECG la supraviețuitori comparativ cu decedați

Caracteristica	Lotul general (90 pts)	Decedați (20 pts.)	Supraviețuitori (70 pt.)	P
RS	74 (82,2)	16 (80,0)	58 (82,9)	>0,05
Prezența dereglărilor de conductibilitate intra-ventriculară	19 (21,1)	6 (30)	13 (18,6)	>0,05
Prezența undei Q	69 (76,5)	17 (85)	52 (74,3)	>0,05
Unda Q în peste 4 derivații	26 (37,1)	10 (58,8)	16 (30,2)	p<0,05
Supradenivelarea ST	23 (25,6)	6 (30,0)	17 (24,3)	
Prezența undelor T	62 (68,9)	18 (90,0)	44 (62,9)	p<0,05
Prezența undelor T				
- în 2-3 derivații	36 (58,1)	6 (33,3)	30 (68,2)	
- peste 4 derivații	26 (41,9)	12 (66,7)	14 (31,8)	p<0,05
Durata undei P (ms)	103,2±1,8	101,25±2,7	103,7±2,1	>0,05
Intervalul QT corectat (ms)	454,3±4,47	472,9±6,9	449,2±5,2	p<0,05

Indiferent de FE rata pacienților în RS a fost similară – 75,6% vs 87,8%, p>0,05). Pacienții cu o FE mai compromisă (sub 35%) au prezentat mai frecvent modificări cicatriciale – 87,8% vs 67,3% (p<0,05). Tot printre ei a fost mai marcat și gradul de răspândire a acestora, ele fiind atestate mai frecvent în peste 4 derivații – 50% vs 23,5% (p<0,05). Grupurile analizate nu au atestat diferențe statistice semnificative vizavi de prezență supradenivelării segmentului ST (29,3% vs 22,4%, p>0,05) și a undelor T negative (75,6% vs 63,3%, p>0,05). Cei cu FE sub 35% s-au caracterizat printr-o durată statistic semnificativ mai mare a intervalului QT corectat, media acestuia atingând 468,6±7,5 vs 446,3±7,3 ms (p<0,05).

**Particularitățile ECG în dependență de scorul CHADSVASC.** Analiza comparativă a examenului ECG a pacienților divizați în dependență de valoarea scorului CHADSVASC ( $\leq 2$  și  $> 2$ ) a evidențiat că rata atestării FA a fost similară (18,2% vs 17,7%). Undele Q au fost vizualizate în mod similar (81,8% vs 75,9%), ele fiind totuși mai răspândite (peste 4 derivații) la cei cu un punctaj majorat (39,3% vs 22,2%, p>0,05). Ceva mai mulți pacienți cu un scor mic au prezentat dereglări de conductibilitate intra-ventriculară (27,3% vs 20,3%, p>0,05) și o supradenivelare de segment ST (36,4% vs 24,1%). Pacienții nu s-au deosebit referitor la atestarea undelor T negative (72,2% vs 68,4%), dar prezența difuză a acestora (peste 4 derivații) a fost statistic semnificativ mai mare printre cei cu un scor mic (75% vs 37%, p<0,05).

**Particularitățile electrocardiografice la supraviețuitori comparativ cu pacienții decedați** sunt prezentate în tabelul 2.

Analiza traseelor ECG a pacienților decedați (20 pt.) în perioada de supraveghere și a supraviețuitori-

lor (70 pt.) a confirmat faptul, că majoritatea dintre ei au fost în RS (80% vs 82,9%), dar printre primii au fost înregistrate mai multe cazuri de dereglări de conductibilitate intra-ventriculară (30% vs 18,6%, p>0,05). Tot ei au prezentat dereglări de conductibilitate intra-ventriculară atât de ram stâng His (66,7%) cât și de ram drept (33,3%), în timp ce printre supraviețuitori au predominat cele de ram stâng (92%). Unda Q a fost înregistrată mai frecvent pe traseele celor decedați (85,0% vs 74,3%, p>0,05), tot la ei aceasta fiind atestată în 4 derivații și mai mult (58,8% vs 30,2%, p<0,05). Supradenivelarea segmentului ST a fost prezentă în mod similar în ambele grupuri (30,0% vs 24,3%, p>0,05). Modificări de unda T (inversia acesteia) a fost confirmată practic la toți cei decedați (90,0% vs 62,9%, p<0,05), la 2/3 dintre ei ea fiind răspândită în peste 4 derivații (66,7% vs 31,8%, p<0,05). Intervalul QT corectat s-a dovedit a fi mai mare printre cei decedați - 472,9±6,9 vs 449,2±5,2 ms (p<0,05).

### Concluzii

Cea mai frecventă formă de disritmie ventriculară atestată în perioada tardivă post-infarct s-a dovedit a fi tahicardia ventriculară (72,2%). Analiza comparativă a traseelor ECG a pacienților decedați comparativ cu supraviețuitorii a identificat o serie de factori cu impact prognostic negativ cum ar fi prezența undelor Q patologice în peste 4 derivații, prezența undelor T negative în asociere cu atestarea acestora în peste 4 derivații, valori superioare ale intervalului QT.

### Bibliografia

1. Priori S., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti N., et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden car-

diac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *European Heart Journal*, 2005; 36 (41): 2793-2867.

2. Pedersen C.T., Nel Kay G., Kalman J., et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*, 2014; 16 (9): 1257-1283.

3. Khairy P., Thibault B., Talajic M., et al. Prognostic significance of ventricular arrhythmias post-myocardial infarction. *Can J Cardiology*, 2003; 19 (12): 1393 – 1404.

4. Gomes J.A., Cain M.E., Buxton A.E., et al. Yokokawa M., Liu T.Y., Yoshida K., et al. Automated analysis of the 12-lead electrocardiogram to identify the exit site

of post-infarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 330 – 334.

5. Park K.M., Kim Y.H., Marchlinski F.E., et al. Using the surface electrocardiogram to localize the origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012; 35: 1516 – 1527.

6. Das M.K., Suradi H., Maskoun W., et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008; 1:258 – 268.

7. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2001; 104: 436 – 441.

## EVALUAREA COMPLEXĂ ECOCARDIOGRAFICĂ A PACIENȚILOR CU TAHIARITMIILE VENTRICULARE DEZVOLTATE TARDIV POST-INFARCT

**Tatiana CUZOR**, dr. în medicină,  
**Nicolai CIOBANU**, doc. hab. în medicină,  
**Veronica ȚURCANU**, dr. în medicină,  
**Lilia DAVID**, doc. hab. în medicină.

IMSP Institutul de Cardiologie  
*e-mail: [tts64@yahoo.com](mailto:tts64@yahoo.com)*

### Rezumat

Aprecierea funcției sistolice a VS are un rol central în evaluarea pacienților cu complicații aritmogene maligne în perioada post-infarctică tardivă. Pentru pacienții cu FE afectată, GLS și FE VS au o relație liniară. Analiza statistică a demonstrat o valoare mai importantă a metodei STE (cu GLS ≤ - 9%) în explorarea pacienților cu complicații aritmogene în perioada post-infarctică tardivă, cu sensibilitatea 84% și specificitatea 65,7%. Analiza statistică a sensibilității FEVS a demonstrat că FE ≤ 38% a fost cea mai sensibilă pentru dezvoltare tahicardii ventriculare după IM, cu o probabilitate de 88%. Rezultatele au demonstrat că la pacienții cu tulburări de ritm ventriculare, cu FE < 38% au predominat evident volumele AS, VS și micșorare indicilor MAPSE, vitezei sistolice tisulare.

**Cuvinte-cheie:** moarte subită, străin, aritmia

### Summary. Complex echocardiographic assessment of patients with late-onset post-infarction ventricular tachyarrhythmia

Evaluation of left ventricular (LV) systolic function has a central role in the assessment of patients with malignant arrhythmic complications (AC) after myocardial infarction (MI), guidance that management and forecasting long lasting. For patients with impaired systolic function global longitudinal strain (GLS) and ejection fraction (EF) have a linear relationship. Statistical analysis demonstrated a more important value of the STE method (with GLS ≤ - 9%) in the exploration of patients with AC in the late post-infarction period, with sensitivity of 84% and specificity of 65.7%. Statistical analysis of sensitivity EF for arrhythmic complications in patients after MI demonstrated that the value EF ≤ 38% was the most sensitive for development of ventricular tachycardia, with probability 88%. The results demonstrated that in patients with impaired ventricular rhythm, with EF < 38% prevails expansion of left atrial, LV volumes, reduction of values MAPSE and the speed of systolic tissue.

**Key-words:** sudden cardiac death, strain, arrhythmia

### Резюме. Комплексная эхокардиографическая оценка пациентов с желудочковыми тахиаритмиями в позднем постинфарктном периоде.

Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) играет центральную роль в оценке прогноза пациентов с желудочковыми аритмиями, возникшими после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Для пациентов с систолической дисфункцией параметры фракции выброса (ФВ) и глобальный продольный стрейн (GLS) имеют

линейную зависимость. Статистический анализ показал, что значение  $ФВ \leq 38\%$  было наиболее чувствительным в плане развития желудочковой тахикардии (ЖТ) после ИМ, с вероятностью 88%. При обследовании пациентов с желудочковыми тахикардиями в позднем постинфарктном периоде методика speckle tracking (при  $GLS \leq -9\%$ ) статистически была более достоверной, продемонстрировав высокую чувствительность (84%) и специфичность (65,4%). У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, с  $ФВ \leq 38\%$  преобладало расширение объема левого предсердия, систолического объема ЛЖ, снижение индекса MAPSE, систолической скорости тканевого доплера.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, стрейн, аритмия

## Introducere

Moartea subita cardiacă (MSC) reprezintă o problemă majoră a sănătății publice la nivel mondial. Conform datelor literaturii, MCS este cel mai frecvent cauzată de aritmii ventriculare maligne, în 85% ca urmare de tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară, celelalte 15% revin bradiaritmii și asistolie [1].

O categorie de pacienți care prezintă un risc înalt pentru apariția tulburărilor de ritm ventriculare sunt cei care au suportat în antecedente un infarct miocardic (IM). Aprecierea predictorilor MSC are un rol important în evaluarea pacienților cu complicații aritmogene maligne dezvoltate post-infarct, pentru stabilirea prognosticului și ghidarea managementului de lungă durată [2]. Studii multicentrice mari, inclusiv Multicenter Post-infarction Research Group [3], Coronary Artery Surgery Study Registry [4], GISSI-3 trial [5], au evidențiat relația strânsă dintre afectarea funcției sistolice a VS și prognosticul nefavorabil, cu dezvoltarea MCS la pacienții post infarct miocardic.

Numeroase tehnici ecocardiografice, inclusiv metode de apreciere a fracției de ejeție (FE) VS, sunt utilizate în practica clinică pentru a evalua funcția sistolică a VS [6]. Evoluția tehnicilor imagistice și anume a Dopplerului tisular și speckle tracking (STE) au determinat progrese semnificative în evaluarea non-invazivă a contractilității miocardului, în deosebi în cazurile cu FEVS relativ prezervată [7]. Strain ecocardiografia permite a depista disfuncția sistolică subclinică a miocardului VS înainte de diminuarea FE în perioada post-infarctică [8].

**Scopul studiului:** estimarea particularității a unor parametrii ecocardiografici în evaluarea pacienților cu tahiaritmii ventriculare dezvoltate tardiv post-infarct.

## Material și metode

În studiu au fost incluși 51 de subiecți după un infarct miocardic (IM) suportat, repartizați în două loturi. Primul lot I-au alcătuit 30 pacienții cu vârstă medie de  $63,6 \pm 1,83$  ani, cu paroxisme de TV documentate nu mai devreme de 40 zile după IM suportat. Al doilea lot, de control, a inclus 21 bolnavi după IM, cu vârstă medie de  $61,86 \pm 1,63$  ani, fără tulburări de ritm ventriculare. Distribuția după sexe a evidențiat

o dominanță a bărbaților în ambele grupe de studiu (93,3% în lotul I și 85,7% - în al II-lea lot).

Protocolul investigațiilor imagistice a prevăzut ca pacienții incluși în studiu să fie supuși examinări ecocardiografice transtoracice (EcoCG) cu ajutorul unor sisteme de ultrasunete contemporane Vivid E (GE) și Acuson, P500 (Siemens), cu sonda cu frecvența de 2,0–4,0 mHz, în conformitate cu un protocol standardizat.

Evaluarea funcției sistolice a VS a inclus: calcularea fracției de ejeție VS (%) - după metoda Teicholtz și biplană Simpson, aprecierea vitezei de mișcare a inelului fibros al valvei mitrale (MAPSE), calcularea scorului cineticii parietale (SCP) efectuată prin aprecierea gradului de anomalie a cineticii pe fiecare din cele 17 segmente parietale ale VS. Raportul dintre suma scorurilor fiecărui segment și numărul de segmente examinate a definit SCP, a cărei valoare normală este egală cu 1, valorile de peste 1 indică disfuncție sistolică regională. Prin metoda Doppler tisular cu ajutorul Doppler pulsativ s-au înregistrat vitezele sistolice ( $S'$ ) ale peretelui septal și lateral la nivelul inelului mitral din poziția apicală patru camere [7].

Funcția sistolică a VS a fost evaluată și prin metoda speckle tracking (STE), cu aprecierea indicilor de deformare a miocardului VS. Analiza deformării longitudinale a VS a fost efectuată din 3 poziții apicale, iar strain-ul longitudinal global (GLS) a fost calculat ca medie a picului sistolic global a strainul de la fiecare din cele 3 poziții [8].

## Rezultate

În lotul general a determinat prezența dislipidemie în anamneză mai frecvent la pacienții din grupa cu aritmii ventriculare (76,7% vs 40%),  $p < 0,05$ . HTA a fost semnalată frecvent la pacienții lotului de studiu, dar mai des totuși la pacienții din grupa I (90% vs 76,2%). Diabetul zaharat (DZ) a predominat în grupa pacienților cu tulburări de ritm ventriculare (23,3% vs 14,3%),  $p < 0,05$ . Numai la subiecții cu TV s-a determinat prezența în antecedente a AVC (3,3% vs 0%) (tabelul 1).

Diagnosticul clinic de IM cu unda Q a predominat la pacienții ambelor loturi de studiu (73,3% vs

71,04%). Analiza localizării IM a evidențiat predominarea în lotul I a IM inferior (46,7% vs 28,6%), iar la pacienții lotului al doilea IM anterior (36,7% vs 57,1%).

Tabelul 1.

**Caracteristica clinică a pacienților din studiu**

Parametrii	Lotul I	Lotul II
Vârsta (ani)	63,6 ± 1,83	61,86 ± 1,63
Bărbați	28 (93,3%)	18 (85,7%)
Femei	2 (6,7%)	3 (14,3%)
Diabet zaharat	7 (23,3%)	3 (14,3%)*
Durata DZ:- 1-5 ani	4 (57,1%)	3 (100%)
- 5-10 ani	2 (28,6%)	-
- >10 ani	1 (14,3%)	-
Hpertensiune arteriala	27 (90%)	16 (76,2%)
Ictus suportat	1 (3,3%)	-
Dislipidemie	23 (76,7%)	8 (40%)*
IM: -non Q	8 (26,7%)	6 (28,6%)
-cu unda Q	22 (73,3%)	17 (71,04%)
IM: -anterior	11 (36,7%)	12 (57,1%)
-inferior	14 (46,7%)	6 (28,6%)
- circular	1 (3,3%)	-
- combinat	4 (13,3%)	3 (14,3%)

Notă: \*<0,05; DZ – diabet zaharat, IM – infarct miocardic

Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși examinării ECOCG conform protocolului sus prezentat. În **lotul I** examenul ECOCG a confirmat prezența alterărilor de cinetică parietală la 28 pacienți (91%), prin apariția zonei de akinezie miocardului - 14 pts (43,3%), la 9 pacienți (30%) s-a înregistrat formare de anevrism al VS. În **lotul II** s-a determinat mai des zone de hipokinezie - 12 bolnavi (57%), akinezie - la 6 pts (28,5%), prezența anevrismului - la 3 pts (14,5%).

Analiza generală a funcției sistolice a miocardului VS a stabilit în **lotul I** diapazonul valorilor FE

(prin metoda Simpson) între 22 și 56%, media fiind 35,5±1,63% și FE între 34 și 50%, o valoare medie mai înaltă - 41,76±1,07% în lotul II, p<0,01.

S-a analizat și relația FE cu indicele MAPSE, care s-a dovedit a fi mai redus ≤11 mm pentru ambele loturi: în **lotul I** - a constituit 6,73±0,33 mm și în cel al doilea - 9,05±0,33mm, p<0,05.

Examenul Doppler tisular a demonstrat o legătură directă dintre FE și indicii tisulari sistolici. La pacienții cu TV parametrii tisulari sistolici au fost mai reduși: Sm septala a atins 6,0±0,22 mm/sec pentru **lotul I** vs 8,29±0,14 mm/sec (**lotul II**) și Sm lateral 7,24±0,34 mm/sec (**lotul I**) vs 8,67±0,27 mm/sec (**lotul II**), p<0,05.

Suplimentar am evaluat funcția sistolică a VS prin metoda STE, cu aprecierea indicilor de deformare a miocardului VS. Indicele GLS a variat de la -3,2% până la -13,2% în **lotul I** și a fost mai înalt la pacienții fără TV - de la -6,2% până la -15%. Diapazonul valorilor FE apreciată prin STE a variat în **lotul I** între 14% și 50%, media fiind 29,3±1,85%; în **lotul II** a constituit între 19% și 43%, cu o valoare medie -32,81±1,31%.

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că SCP a variat în **lotul I** de la 1,0 până la 2,4, media fiind de 1,7±0,07 și în **lotul II** - în limitele 1,2 - 2,0 (cu o medie 1,5±0,06) în funcție de cantitatea segmentelor implicate și gradul de severitatea afectării: diskinezia, akinezia, hipokinezia.

S-a realizat și analiza unui spectru variat de parametrii ecocardiografici care au un anumit rol în stratificarea riscului la pacienții post-infarct miocardic complicat cu TV și fără disritmii. Rezultatele studiului au demonstrat relația statistic semnificativă a dezvoltării complicațiilor aritmogene cu unii parametrii așa ca: dimensiunile medii a volumului AS, VTD și VTS VS (tabelul 2).

Analiza statistică a sensibilității FEVS în apariția complicațiilor aritmogene post-infarct miocardic a

Tabelul 2.

**Rezultatele analizei comparative a datelor ecocardiografice**

Parametrii VS	LOT I media +/- ds	LOT II media +/- ds	P
Volumul AS,ml	72,7±3,21	63,67±2,71	<0,05
Volumul indexat AS,ml/cm2	36,47±0,84	32,9±0,69	<0,01
VTDVS, ml	196,87±11,29	153,9±1,21	<0,01
VTSVS, ml	121,56±8,76	56,9±1,14	<0,001
Scor cinetic parietal	1,7±0,07	1,5±0,057	>0,05
FEVS%(Simpson)	35,5±1,63	41,76±1,07	<0,01
Sm septal, mm/sec	6,0±0,22	8,29±0,14	<0,05
Sm lateral, mm/sec	7,24±0,34	8,67±0,27	<0,05
MAPSE, mm	6,73±0,33	9,05±0,33	<0,05
GLS VS %	-8,75±0,61	-11,14±0,02	<0,01

Notă: VS – ventricul stâng, AS – atricul stâng, VTS – volumul telesistolic, VTD- volumul telediastolic, FE – fracția de ejeecție, MAPSE- mișcare sistolică a inelului fibros valvei mitrale, GLS – străin-ul longitudinal global



demonstrat că valoarea  $FE \leq 38\%$  este cea mai sensibilă pentru dezvoltare TV, cu o probabilitate de 88%.

Analiza statistică a sensibilității indicelui GLS pentru dezvoltare TV în perioada tardivă post-infarct a permis divizarea acestui parametru după grad de severitate în 2 grupe:  $\leq -9\%$  și  $> -9\%$ , cu probabilitatea apariției TV 90%. În studiul s-a constatat că în **lotul I** 21 (70%) de pacienți au avut  $GLS \leq -9\%$  și 9 persoane (30%) au demonstrat  $GLS > -9\%$ , dar în **lotul II** – valoare  $GLS \leq -9\%$  s-a observat la 4 (19%) bolnavi și  $GLS > -9\%$  - la 17(81%) persoane.

Rezultatele obținute au arătat o relație liniară între parametrii funcției sistolice a miocardului VS, GLS și FE, în lotul general. În același timp analiza statistică a demonstrat o valoare mai importantă în acest sens a metodei STE (cu  $GLS \leq -9\%$ ) în explorarea pacienților cu complicații ventriculare tardive post-infarct, cu sensibilitatea 84% și specificitatea 65,7%. Date comparative sunt prezentate în *tabelul 3*.

Analiza discriminantă, folosind variabilele GLS și FE, divizate în 2 grupe conform gradului severității a permis obținerea doi parametrii:  $GLS \leq -9\%$  și  $FE \leq 38\%$ , care permite precizarea corectă a dezvoltării TV după IM suportat în 93,1% și evitarea apariției acestora în 86,4%.

### Discuție

Ghidurile contemporane indică că disfuncția sistolică a VS apreciată ecocardiografic este un predictor important de MCS pe termen scurt și lung în IM [9]. Studiile au demonstrat ca valoarea  $FE \leq 35\%$  poate fi considerată drept criteriu în selectarea persoanelor ilegibile pentru prevenție primară a MSC prin implant de defibrilator-cardioverter [10]. Metaanalizele din studiile CASS [4], GISSI-3 [5] au evaluat riscul de deces la 45 zile post-infarct miocardic, în funcție de FE, care dacă este sub 35% are o valoare predictivă pozitivă de 14%, cu o sensibilitate de 40% și specificitate de 78%. Analiza generală a pacienților din studiu a evidențiat semne ale afectării funcției sistolice a miocardului VS, cu valorile FE mai reduse în **lotul I**, media fiind  $35,5 \pm 1,6\%$  comparativ cu FE în **lotul II** -  $41,76 \pm 1,07\%$ ,  $p < 0,01$ .

Cu toate că FE este un parametru care ajută în selectarea pacienților cu risc crescut pentru MCS și TV, posibilitățile acestuia în predicție disritmii maligne sunt relativ limitate. O mare parte din pacienți decedează brusc după IM având  $FE > 35\%$ , ceea ce reflectă sensibilitatea relativ redusă a acest parametru pentru stratificarea riscului [11]. Indicele GLS

reprezintă o analiză a deformării miocardului care reflectă predominant afectarea fibrelor longitudinale subendocardice, cele mai predispușe pentru leziuni ischemice și pentru creșterea stresului parietal [12]. Studiile contemporane ale lui Cho și aut., Stanton T. au demonstrat rolul prognostic al parametrului GLS în dezvoltarea evenimentelor aritmogene în perioada post-infarctică. Pentru pacienții cu FE afectată, valorile GLS și FE VS au o relație liniară, parametru GLS de -11% sau -12% corespunde unei FEVS 35%, dar valoarea GLS - 10% este asociată cu riscului crescut de MCS [13]. Rezultatele studiului nostru au depistat o relație liniară GLS și FE, cu valorile  $GLS \leq -9\%$  și  $FE \leq 38\%$ , care s-au asociat cu dezvoltarea tardiv TV după un infarct miocardic suportat.

În contextul evaluării funcției sistolice a VS studiile au stabilit că parametrul MAPSE, valorile sistolice tisulare, SCP, VTS VS, volumul AS prezintă unii markeri prognostic independenți ai disfuncției sistolice precece după IM suportat, cu o valoare importantă pentru precizarea MCS. Parametru MAPSE  $\geq 11$  mm corespunde  $FE > 55\%$ , dar valoarea acestuia  $< 6$  mm asociată cu  $FE < 30\%$  [14]. O valoare undei Sm septal  $< 8$  cm/sec și Sm lateral  $< 10$  cm/sec corelează cu o valoare  $FE < 50\%$ , cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 92% [15]. Se apreciază că SCP  $> 1,5$  se corelează cu disfuncția sistolică moderată, dar valoarea SCP este  $> 2$  se corelează cu FEVS  $< 30\%$  [14]. Unii autorii se indică că parametrii ecocardiografici ca VTSVS  $> 60$  ml, volumul AS  $> 32$  ml/cm<sup>2</sup> au fost cel mai frecvent asociate cu episoade de TV survenite la distanță [14]. Datele obținute în studiu au demonstrat că pacienții cu aritmii ventriculare în perioada post-infarctică au prezentat indicii MAPSE ( $6,73 \pm 0,33$  mm), valorile Doppler-lui tisular Sm septal ( $6,0 \pm 0,22$  mm/sec) și Sm lateral ( $7,24 \pm 0,34$  mm/sec) mai reduse; SCP ( $1,7 \pm 0,07$ ), VTSVS ( $121,56 \pm 8,76$  ml) și volumul AS ( $36,47 \pm 0,84$  ml/cm<sup>2</sup>) mai înalte comparativ cu datele pacienților fără dereglări de ritm ventricular.

### Concluzii

1. Evaluarea funcției sistolice a VS prin diferite metode ecocardiografice (FE și GLS) poate facilita precizarea dezvoltării TV la pacienții cu infarct miocardic suportat. Studiu a demonstrat că pentru această categorie de pacienții este caracteristică diminuare mai evidentă a GLS ( $\leq -9\%$ ), comparativ cu reducerea relativ moderată a FE ( $\leq 38\%$ ). Valorile  $GLS \leq -9\%$  și  $FE \leq 38\%$  s-au asociat cu apariția complicațiilor aritmogene maligne după infarct miocardic în 93,1%.

Tabelul 3.

Compararea metodelor de evaluare funcției sistolice VS

INDICII	GLS $\leq -9\%$	FE $\leq 38\%$
Sensibilitatea	84 % (IC 95% ,43,4 – 97,7%)	76,5% (IC 95% ,38,0- 95,2%)
Specificitatea	65,7%(IC 95% ,28,9 -90,1%)	60,0% (IC 95% , 24,5- 87,6%)

Notă: GLS – strain-ul longitudinal global, FE – fracția de ejeție

2. Evaluarea ecocardiografică complexă a funcției sistolice VS a evidențiat asociere de parametrii FE (după Simpson) <38%, GLS <-9%, MAPSE <11 mm, scorul cinetic parietal >1,7, volumul AS >32 ml/cm<sup>2</sup>, volumul telesistolic VS >60ml, indicii tisulari sistolici <8 mm/sec care corelează cu dezvoltarea tahiaritmiilor ventriculare tardiv post-infarct.

### Bibliografie

1. Flachskampf A, Schmid M, Rost C, Achenbach, DeMaria S. *Cardiac imaging after myocardial infarction*, European Heart Journal, 2011.; 32, p.272–283
2. Scott D. Solomon, M.D., Steve Zelenkofske, D.O., John J.V, et al. *Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both*, The New England Journal of Medicine. 2005., vol.352, no.25
3. Multicenter Post-infarction Research Group. *Risk stratification and survival after myocardial infarction*. N Engl J Med. 1983;309(6):331-336.
4. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. *Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry*. Circulation, 1994;90(6):2645-2657.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza, nell'Infarto Miocardico. *Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together with drawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial*. J Am Coll Cardiol., 1996;27(2):337-344.
6. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. *The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable out patients with heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2003.;42(4):736-742.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiography. 2015;28(1):1-39.e14.
8. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. *Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function*. J Ultrasound Med. 2011;30(1):71-83.
9. Sushil A. Luis, Jonathan Chan. *Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography*. Mayo Clin Proc. 2019; 94(1):125-138
10. Marwick TH. *Techniques for comprehensive two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function*. Heart. 2003; 89 (suppl 3)1122-1118.
11. Murray J, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2012;33:1787—847.
12. Sigve K, Dahlslett T, Grenne B, Sjolli T, Smiseth O. *Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8(8):1175-1189.
13. Cho GY, Marwick TH, Kim HS. *Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure*. J Am Coll Cardiol 2009;54:618—24.
14. Sushil A. Luis, Jonathan Chan, MBBS, Patricia A. Pellikka. *Echo Assessment of LV systolic function*. Mayo Clin Proc. in January 2019;94(1):125-138.
15. Abraham TP, Dimano VL, Liang HY. *Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice*. Circulation. 2007;116(22):2597-2609.

## SPECTRUL ARITMIILOR CARDIACE LA PACIENTII CU SINDROM DE APNEE ÎN SOMN

<sup>1</sup>Ion DRAGAN, cardiolog,

<sup>1</sup>Cristina GRATII, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător,

<sup>1,2</sup>Aurel GROSU, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

<sup>1,2</sup>Liliana CĂLDARE, doctor în științe medicale,

<sup>1</sup>Centrul Medical CardioPrima

<sup>2</sup>Laboratorul Tulburări de ritm și Urgențe cardiace,  
IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +37378363222, itdragan@gmail.com

### Rezumat

Studiul dat a vizat elucidarea spectrului și caracteristicilor disritmiilor cardiace la pacienții cu apnee obstructivă în somn (AOS), rata căreia este de 81,6% în cohorta totală. A fost stabilit că subiecții cu AOS prezintă atât extrasistolii supraventriculare (92,8%) cât și ventriculare (65,8%). Ectopiile supraventriculare complexe (bigeminia, trigeminia, cvadrigeminia și extrasistolia în grup) au fost mai frecvent întâlnite la acest grup de pacienți. În structura bradiaritmiiilor au predominat pauzele de peste 2000 ms, de origine sinusală (42,95%) sau cauzate de bloc atrioventricular (35,7%).

**Cuvinte-cheie:** disritmii ventriculare, apnee obstructivă în somn, bradiaritmii, extrasistolie.

**Summary. Cardiac arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea.**

The aim was to study the variety of cardiac arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea (OSA), with rate was 81,6% in general group. The patients with OSA has both supraventricular (92,8%) and ventricular (65,8%) events. The complex supraventricular ectopy (bigeminy, trigeminy, quadrigeminy or non-sustained supraventricular tachycardia) was more frequent in the presence of sleep apnea. The most common bradyarrhythmias were pauses more than 2000 ms caused by sinoatrial (42,95%) or atrioventricular block (35,7%).

**Key-words:** cardiac arrhythmias, obstructive sleep apnea, bradyarrhythmias, extrasystole.

**Резюме. Нарушения ритма у больных с обструктивным апноэ сна.**

Целью исследования было выявление спектра и характеристик нарушений ритма у больных с обструктивным апноэ сна (ОАС), которое было диагностировано у 81,6% пациентов из общей группы. Было установлено что у больных с ОАС встречаются как наджелудочковые (92,8%) так и желудочковые экстрасистолы (65,8%). У этих же больных чаще встречаются моменты наджелудочковой аллоритмии (бигеминия, тригеминия, квадригеминия и групповая экстрасистолия). Среди брадиаритмий нужно отметить наличие пауз более чем 2000 мс, обусловленных нарушениями синоатриальной (42,95%) и атриовентрикулярной проводимости (35,7%).

**Ключевые слова:** нарушения ритма, обструктивное апноэ сна, брадиаритмия, экстрасистолия.

**Introducere.**

Maladiile cardiovasculare ocupă un rol important în structura mortalității și morbidității din lume [1]. Apnee obstructivă în somn (AOS) este o afectare de respirație din perioada somnului care afectează până la 56% din populația de vârstă medie a Europei de Vest, prevalența căreia crește concomitent înaintării în vârstă, fiind mai frecvent întâlnită la bărbați [2, 3]. AOS este cauzată de întreruperea tranzitorie a fluxului de aer prin căile respiratorii superioare, care poate fi completă (apnee) sau incompletă (hipopnee). Ghidurile contemporane au stabilit că prezența AOS este confirmată în cazul prezenței unui indice de apnee-hipopnee (AHI – apnea-hypopnea index)  $\geq 5$  [3, 4, 5].

S-a dovedit că AOS este des întâlnită printre pacienții cu hipertensiune arterială (>30%), insuficiența cardiacă (~40%) și cei cu diverse forme de aritmii (~30%) [6, 7]. Asocierea dintre AOS și aritmiile cardiace este confirmată de mai multe studii clinice, care au evidențiat prezența lor în până la 60% dintre pacienții cu un grad sever de AOS, precum și creșterea prevalenței acestora corespunzător înaintării cu vârsta [8]. Gradul de severitate a AOS corelează și cu media frecvenței cardiace din monitorizarea Holter, iar o frecvență cardiacă majorată este asociată evenimentelor cardiovasculare nefaste [9].

Pacienții cu afectarea respirației în somn prezintă un spectrul larg al disritmiilor supraventriculare, rata cărora poate atinge 25% în cazul AOS de grad ușor și chiar 98% printre cei primar diagnosticați cu AOS comparativ cu 20% de evenimente supraventriculare (ESV) la cei fără AOS [2, 10].

Mai multe studii au cercetat asocierea dintre dereglările somnului cu predictorii electrocardiografici ai aritmiilor ventriculare cum ar fi extrasistolia ventriculară (EV), alungirea intervalului QT corectat, alternanța undelor T, turbulența ritmului cardiac în

contextul lipsei insuficienței cardiace. În cazul prezenței insuficienței cardiace prevalența disritmiilor ventriculare și a morții subite cardiace este mult mai mare printre pacienții care au concomitent și AOS. Studiul lui Raghuram A. și colaboratorii a evidențiat că AOS este asociată în mod independent cu un risc major de moarte cardiacă subită și tahicardie ventriculară susținută [2, 11].

**Material și metode.**

Cercetarea dată reprezintă un studiu caz-control efectuat pe un eșantion de 136 de pacienți cu acuze de palpitații și suspexie de dereglări de respirație în timpul somnului. Examenul instrumental au inclus: **examenul de monitorizare ambulatorie de durată (Holter) a ECG**, efectuat utilizând sistemul BTL CARDIOPOINT-HOLTER H600, 12 canale cu software avansat. Înregistrarea ECG a fost efectuată în mod continuu, pe parcursul a 22-24 ore. Datele cercetate au vizat: durata monitorizării; ritmul de bază; frecvența cardiacă medie / minimă / maximă; prezența dereglărilor de conductibilitate sino-atrială și atrioventriculară cu evidențierea pauzelor de peste 2000 ms; prezența tulburărilor de ritm supraventricular și ventricular și caracteristica acestora; durata intervalului PQ și QT corectat. **Dereglările de respirație** în timpul somnului au fost cercetate utilizând sistemul de diagnosticare ambulatorie a sindromului de apnee în somn (Home Sleep Apnea Testing, SleepDoc Porti 7, Dr. Fenyves und Gut Deutschland GmbH), cu înregistrarea fluxului aerian nazal, efortului respirator toracic și abdominal, unui canal electrocardiografic, pulsoximetriei, poziției corpului și sforăitului. Evenimentele respiratorii au fost validate manual conform recomandărilor Academiei Americane de Medicină a Somnului (v 2.4) pentru studiile de diagnostic a apneei în somn utilizând fluxul respirator și / sau parametrii de efort. Apneea a fost scorată la reducerea flu-

Tabelul 1.

## Bradiaritmile cardiace

Parametru	Lotul general (N- 136 pts)	Lotul I- AHI < 5 (N- 25 pts)	Lotul II - AHI ≥5 (N – 111 pts)
Pauze peste 2000 ms	17 (12,7%)	3 (12%)	14 (12,6%)
Originea pauzelor			
-Sinusala	6 (35,3%)	0	6 (42,9%)
-bloc atrioventricular	5 (29,4%)	0	5 (35,7%)
-FA	6 (35,3%)	3 (12%)	3 (21,4%)
% bradicardie	19 (76%)	81 (72,9%)	100 (73,6%)
Media numărului total al pauzelor	292,4 ± 962,4	59,33 ± 101,04	342,36 ± 1059,8

xului aerian nazal cu  $\geq 90\%$  pe o durată  $\geq 10$  secunde. Apneea a fost marcată ca obstructivă dacă efortul respirator a fost prezent pe toată durata absenței fluxului aerian, centrală dacă efortul respirator a lipsit pe toată durata absenței fluxului aerian și mixtă dacă în prima parte a absenței fluxului aerian a lipsit efortul respirator și s-a restabilit în a doua parte. Hipopneea a fost scorată la reducerea fluxului aerian respirator cu  $\geq 30\%$ , pe o durată  $\geq 10$  secunde însoțită de reducerea saturației arteriale a oxigenului cu  $\geq 3\%$ .

Analiza statistică a datelor a fost efectuată utilizând programele IBM SPSS Statistics 20 și Microsoft Excel. Variabilele cantitative sunt prezentate utilizându-se media și deviația standard. Variabilele calitative sunt prezentate prin prezență și procentaj. Diferențele dintre loturi au fost evaluate prin testul t-Student.

**Rezultate și discuții.**

În lotul de cercetare au fost incluși 136 de pacienți, care în perioada anilor 2014-2019 au fost examinați prin poligrafie cardio-respiratorie și monitorizare Holter ECG la Centrul Medical CardioPrima.

Din cohorta analizată s-a stabilit că prezența unui indice de apnee-hipopnee  $\geq 5$  a fost atestată la 111 (81,6%) dintre subiecții cercetați. Această caracteristică a stat la baza divizării lotului general în lotul I – constituit din 25 pacienți cu AHI <5 și lotul II – 111 bolnavi cu AHI  $\geq 5$ .

Vârsta medie a tuturor pacienților înrolați în studiu a fost 50,3 ani  $\pm$  12,6 ani (limitele de vârstă 19 și 77 de ani), dintre care 91 (66,9%) bărbați și 45 (33,1%) femei. Persoanele din lotul I s-au dovedit a fi mai tinere comparativ cu cele din lotul II – 41,6 $\pm$ 12,7 ani vs 52,3 $\pm$ 11,8 (p=0,001), rata bărbaților fiind similară în ambele grupe (64% vs 67,6%). Referitor la indicele masei corporale (IMC) ar trebui să menționăm că puțini dintre subiecți au avut o greutate normală (16% vs 2,7%), majoritatea depășind valoarea de 25 pentru IMC. Dar, în lotul I rata persoanelor obeze și supraponderale a fost comparabilă - 48% și, respectiv, 36%, iar în lotul II – au predominat cert cele cu obezitate 76,6% vs 20,7%.

Examenul Holter ECG a stabilit că majoritatea pacienților cercetați erau în ritm sinusal (RS) (88,0% vs 91%), în celelalte cazuri fiind înregistrată fibrilația atrială (FA) pe toată durata de monitorizare sau în alternanță cu RS. Datele referitor la spectrul frecvențelor cardiace (medie/minima/maximă) nu au prezentat diferențe statistice semnificative, atestând valori comparabile. Astfel, media frecvenței cardiace a fost de 74,5 $\pm$ 9,4 b/minut în lotul I comparativ cu 74,5 $\pm$ 10,3 b/minut pentru lotul II, cea minimă a fost de 46,4 $\pm$ 5,8 vs 49,9 $\pm$ 9,2 b/minut, iar cea maximă - 137,4 $\pm$ 26,3 vs 127,8 $\pm$ 19,8 b/minut.

Structura bradiaritmilor cardiace atestate la pacienții cercetați este prezentată în tabelul 1.

Datele prezentate ne indică o rată de prezență a pauzelor cu durata de peste 2000 ms similară în ambele loturi (12% vs 12,6%), dar cu o medie a numărului absolut de pauze mai mare la cei cu AHI  $\geq 5$  (342,36  $\pm$ 1059,8 vs 59,33 $\pm$ 101,04) și cu o structură diferită. În I lot au predominat pauzele din contextul FA, iar în lotul II aproape jumătate dintre ele sunt de origine sinusală (42,9%), fiind urmate de cele cauzate de dereglări de conductibilitate atrioventriculară (35,7%) și doar în 21,4% de cazuri – din FA.

Este cunoscut faptul că bradiaritmii, manifestate prin bradicardie, pauze sinusale, bloc atrioventricular se întâlnesc aproximativ până la 18% dintre pacienții cu AOS, chiar și în cazul lipsei afecțiunilor de conducere cardiacă [2]. În studiul dat am evaluat și % de bradicardie, care s-a dovedit a fi similar în ambele loturi, ceea ce poate fi explicat prin numărul relativ mic de subiecți din I lot și necesită detalizări ulterioare.

Spectrul dereglărilor supraventriculare de ritm este reflectat în tabelul 2.

Prezența ESV în lotul cercetat este documentată la 122 (89,7%) dintre pacienții cohorței generale. Important este faptul, că această indice este statistic semnificativ mai mare printre subiecții cu AOS – 92,8% vs 76,0% (OR 4,07- 95% CI 1,27-13,05). De asemenea în acest lot a fost mai mare și procentajul ESV

Tabelul 2.

## Dereglările supraventriculare de ritm

Caracteristica	Lotul general (N- 136 pts)	Lotul I- AHI < 5 (N- 25 pts)	Lotul II - AHI ≥5 (N – 111 pts)
Prezența ESV	122 (89,7%)	19 (76%)	103 (92,8%)*
% ESV	0,52 ± 1,97	0,05 ±0,1%	0,6±2,1%
Media ESV / oră			
- 0,01-4,9 ESV / oră	71,3%	94,7%	67%
- 5-29,9 ESV / oră	16,4%	0	19,4%
- > 30 ESV / oră	12,3%	5,3%	13,6%
Evenimentele ESV			
- bigeminie	40,1%	10,5%	45,6%**
- trigeminie	37,7%	10,5%	42,7%**
- cvadrigeminie	35,3%	10,5%	39,8%**
Cuplele SV	51,6%	52,6%	51,45%
Triplete SV	37,7%	21,05%	40,8%
ESV în grup (<30 sec)	38,5%	21,05%	41,7%**
Media numărului de ESV în grup (<30 sec)	3,49	1,75	3,65
ESV în grup (≥30 sec)	2,45%	0	2,9%

\* OR 4,07- 95% CI 1,27-13,05; \*\* p < 0,05.

atestate în perioada de monitorizare - 0,6%±2,1% vs 0,05%±0,1%. Media ESV/oră a fost mai mică în lotul I, aproape toți subiecții având mai puțin de 5 ESV/oră (94,7%). În lotul II de asemenea au predominat cei cu media ESV/oră <5, dar ei au alcătuit doar 2/3 (67%) din total. Referitor la evenimentele de repetitivitate a ESV menționăm că ele au fost statistic semnificativ mai frecvente printre bolnavii cu AHI ≥5, astfel încât rata bigeminiei a fost de 45,6% în lotul II vs 10,5% în al II (p< 0,05), a trigeminiei - 42,7% vs

10,5%(p<0,05) și a cvadrigeminiei – 39,8% vs 10,5% (p<0,05). Doar cupletele supraventriculare s-au întâlnit la fel de frecvent în ambele loturi (52,6% vs 51,45%), în timp ce procentajul tripletelor supraventriculare și a salvelor de ESV a fost mai mare la cei din lotul II – 40,8% vs 21,05% (p< 0,05) și, respectiv 6,55% vs 1,75%.

Aritmiile ventriculare de asemenea au fost prezente în lotul cercetat, iar caracteristica acestora este expusă în tabelul 3.

Tabelul 3.

## Spectrul dereglărilor ventriculare de ritm

Caracteristica	Lotul general (N- 136 pts)	Lotul I- AHI < 5 (N- 25 pts)	Lotul II - AHI ≥5 (N – 111 pts)
Prezența EV	84 (61,8%)	11 (44%)	73 (65,8%)*
% EV	0,8 ± 4,32	0,08 ±4,6%	0,9 ± 4,63%
Media EV / oră			
- 0,01-4,9 EV / oră	72,6%	81,8%	71,2%
- 5-29,9 EV / oră	10,7%	9,1%	10,96%
- > 30 EV / oră	16,7%	9,1%	17,8%
Evenimentele EV			
- bigeminie	33,3%	27,3%	34,3%
- trigeminie	29,8%	27,3%	30,1%
- cvadrigeminie	35,7%	27,3%	37%
Cuplele SV	19,05%	9,1%	20,6%
Triplete SV	3,6%	0	4,1%
EV în grup (<30 sec)	2,4%	0	2,7%

\* OR 2,44- 95% CI 1,01-5,9.

Ca și în cazul ESV, prezența EV este cert mai înaltă printre pacienții cu AOS atingând valoarea 65,8% vs 44% în lotul I (OR 2,44 - 95% CI 1,01-5,9), la fel ca și procentajul EV -  $0,9 \pm 4,63\%$  vs  $0,08 \pm 4,6\%$ . Majoritatea subiecților din ambele loturi au avut o medie a EV/oră de 0,01-4,9 (81,8% vs 71,2%). Vizavi de repetitivitatea EV s-a observat doar o ușoară tendință a majorării acestor indici în lotul II, astfel încât referitor la bigeminism acest raport a fost de 34,3% vs 27,3%, trigeminism – 30,1% vs 27,3%, cvadrigeminism – 37% vs 27,3%, cuplete – 9,1% vs 20,6%. De menționat că evenimente solitare de triplete și salve ventriculare au fost înregistrate doar printre cei cu AOS.

### Concluzii

În lotul cercetat rata apneei obstructive în somn documentată prin poligrafie cardiorespiratorie a atins 81,6%. În structura pauzelor atestate la subiecții cu AOS au predominat cele de origine sinusală (42,9%) și cauzate de bloc atrioventricular (35,7%). Printre pacienții cu AHI  $\geq 5$  au fost înregistrate mai multe cazuri de extrasistolie supraventriculară (92,8% vs 76,0% (OR 4,07- 95% CI 1,27-13,05)) și ventriculară (65,8% vs 44% (OR 2,44- 95% CI 1,01-5,9)). În prezența dereglărilor somnului ectopiile supraventriculare complexe - bigeminia, trigeminia, cvadrigeminia și extrasistolia în grup s-au întâlnit statistic semnificativ mai frecvent.

### Bibliografie.

1. Tietjens J.R., Claman D., Kezirian E.J., et al. *Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy*. DOI: 10.1161/JAHA.118.010440.
2. Rossi V.A., Stradling J.R. and Kohler M. *Effects*

*of obstructive apnoea on heart rhythm*. European Respiratory Journal, 2013; 41: 1439-1451.

3. Patel Avani R., Patel Amar R., Singh S.S., et al. *The association between obstructive sleep apnea and arrhythmias*. Cureus, DOI:10.7759/cureus.

4. Filgueiras-Rama D., Arias M.A., Iniesta A., et al. *Atrial arrhythmias in obstructive sleep apnea: underlying mechanisms and implications in the clinical setting*. Pulmonary Medicine, 2013, article ID 426768.

5. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E., et al. for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2.4. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.

6. Jordan A.S., McSharry D.G., Malhotra A. *Adylt obstructive sleep apnoea*. Lancet, 2014; 383: 736-747.

7. Geovanini G.R., Lorenzi-Filho G. *Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea*. Journal of Thoracic Disease, 2018; 10(Suppl 34): 4221-4230.

8. Namtvedt S.K., Randby A., Einvik G., et al. *Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the akershus sleep apnea project)*. The American Journal of Cardiology, 2100; 108: 1141-1146.

9. Kawano Y., Tamura A., Watanabe T., et al. *Influence of the severity of obstructive apnea on heart rate*. Journal of Cardiology, 2010; 56: 27-34.

10. Craig S., Pepperell J.C., Kohler M., et al. *Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial*. J Sleep Res, 2009; 18: 329-336.

11. Raghuram A., Ryan C., Kumbam A., et al. *A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2014; 10 (10): 1155-1160.

12. Collop N.A., McDowell Anderson W., Boehlecke B., et al. *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients*. Journal of clinical sleep medicine, 2007; 3(7): 737-747.

## DETERMINAREA PARAMETRILOR PROGNOSTICI PENTRU MORTALITATE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ DUPĂ REVASCULARIZARE CORONARIANĂ

**Dorin LÎȘÎI**, doctor în științe medicale, conf. cercetător, **Janna CAZACU**, cercetător științific, **Daniela BURSACOVSKI**, cercetător științific, **Marta DOGOT**, cercetător științific, **Anna DRAGANIUK**, cercetător științific, **Victor MUCOVOZOV**, cercetător științific, **Constanțin JUCOVSKI**, matematic-statistic, **Eleonora VATAMAN**, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar.

Laboratorul Insuficiență cardiacă cronică, IMSP Institutul de Cardiologie

*e-mail: [drlisii@yahoo.com](mailto:drlisii@yahoo.com)*

### Rezumat

Scopul acestui studiu a fost în identificarea parametrilor clinici și paraclinici, care determină mortalitatea pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) cronică după revascularizare coronariană.

În studiu au fost incluși 180 pacienți cu IC cronică, CF II și III NYHA, după revascularizare coronariană. Tot lotul de pacienți a fost divizat în 2 grupuri: grupul 1 – 166 pacienții, care au supraviețuit pe perioada de supraveghere și grupul 2 – 14 pacienți decedați. Durata medie de supraveghere a pacienților a constituit  $28,8 \pm 0,6$  luni.

În urma analizei statistice discriminante s-a selectat asocierea a 13 parametri, care a demonstrat cea mai înaltă sensibilitate prognostică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană: rata pacienților cu insuficiență avansată (gr. III – IV) a valvei tricuspide și valvei mitrale, anemie, accident vascular cerebral în antecedente, bronhopneumopatie cronică obstructivă și hipertensiune arterială, diametrul atriului stâng, clasa funcțională NYHA, genul pacientului, rata pacienților fumători, numărul leucocitelor în ser și rata de pacienți, care au administrat spironolactonă și statine, cu puterea de precizie pentru supraviețuire de 93,6% și pentru mortalitate de 78,6%.

**Cuvinte-cheie:** prognoza, mortalitatea, insuficiență cardiacă, revascularizare coronariană

### Summary. Identification of prognostic parameters for mortality in patients with chronic heart failure after coronary revascularization

The aim of this study was to identify clinical and instrumental parameters, which determine the mortality of patients with chronic heart failure (HF) after coronary revascularization.

A total of 180 patients with chronic HF, NYHA Class II and III, after coronary revascularization were evaluated and were divided into two groups: group 1 – 166 patients who survived and group 2 – 14 patients which died during median follow-up period for  $28.8 \pm 0.6$  months.

Following the discriminant statistical analysis, a combination of 13 parameters was selected, which demonstrated the highest prognostic sensitivity for patients with chronic heart failure after coronary revascularization with a predictive power for survival of 93.6% and mortality of 78.6%. These parameters are: rate of patients with severe mitral and tricuspid regurgitation, anaemia, history of stroke, chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, left atrium size, NYHA functional class, patient gender, rate of smoking patients, serum leukocyte count and rate of patients who use spironolactone and statins.

**Key-words:** prognosis, mortality, heart failure, coronary revascularization

### Резюме. Выявление показателей для прогнозирования смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарной реваскуляризации

Целью данного исследования было выявление клинических и инструментальных параметров, определяющих смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью (CH) после коронарной реваскуляризации.

В исследование были включены 180 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, II и III функциональный класс NYHA, после коронарной реваскуляризации. Все пациенты была разделены на 2 группы: 1 группа - 166 выживших пациентов и 2 группа - 14 умерших. Средняя продолжительность наблюдения составила  $28,8 \pm 0,6$  мес.

После дискриминантного статистического анализа была выбрана комбинация из 13 параметров, которые продемонстрировали наибольшую прогностическую чувствительность для пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарной реваскуляризации: наличие у пациентов выраженной недостаточности (III – IV ст.) трикуспидального и митрального клапана, анемии, инсульта в анамнезе, хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии, диаметр левого предсердия, функциональный класс NYHA, пол пациента, частота курящих пациентов, количество лейкоцитов в сыворотке крови, частота пациентов принимающих спиронолактон и статины, с прогностической силой для выживаемости 93,6% и для смертности - 78,6%.

**Ключевые слова:** прогноз, смертность, сердечная недостаточность, коронарная реваскуляризация

Tabelul 1.

## Caracteristica pacienților în grupurile de studiu la etapa inițială

Parametri		Grup 1	Grup 2	p
Vârsta, ani (M±m)		62,9±0,6	67,1± 2,4	ns
Genul	Masculin, %	77,1	57,1	ns
	Feminin, %	22,9	42,9	
Mediu de viață	Urban, %	55,4	61,5	ns
	Rural, %	44,6	38,5	
Indicele masei corporale (IMC), kg/m <sup>2</sup> (M±m)		28,9±0,3	27,3±1,1	ns
Obezitate conform IMC	Nu,%	63,0	71,4	ns
	Da,%	37,0	28,6	
Fumatul	Nu, niciodată, %	75,6	50,0	ns
	Da, prezent, %	6,3	21,4	
	Ex-fumător, %	18,1	28,6	
Infarct miocardic vechi	Nu, %	52,4	57,1	ns
	Da, %	47,6	42,9	
Insuficiență cardiacă, CF NYHA	CF II,%	62,7	28,6	<0,05
	CF III, %	32,3	71,4	
Fibrilație/flutter atrial	Nu, %	77,1	85,7	ns
	Da, permanent, %	7,8	7,1	
	Da, persistent, %	4,2	-	
	Da, paroxismal, %	10,8	7,1	

Insuficiența cardiacă este o pandemie globală, care afectează cel puțin 26 de milioane de oameni în întreaga lume și crește în prevalență. Cheltuielile atribuite acestui sindrom sunt considerabile și vor crește dramatic odată cu îmbătrânirea populației. În pofida progreselor semnificative obținute în tratamentul și prevenirea insuficienței cardiace, mortalitatea și morbiditatea rămân să fie înalte, iar calitatea vieții pacienților redusă (1).

Aproximativ în 60% de cazuri insuficiență cardiacă este de origine ischemică, ca urmare a afectării coronariene cu dezvoltarea fibrozei post-infarctice și hibernării - un proces adaptiv și potențial reversibil al miocardului sub influența episoadelor repetate de ischemie (2). Aceste condiții patofiziologice sunt deseori concomitente și induc dezvoltarea remodelării și disfuncției ventriculului stâng (VS). Hibernarea miocardului este un termen inventat cu 40 de ani în urmă, pentru a descrie procesul reversibil de remodelare și ameliorare a funcției de pompă a VS în urma revascularizării coronariene prin by-pass aorto-coronar (3).

Ghidul de revascularizare a miocardului al Societății Europene de Cardiologie și Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracală recomandă în mod clar revascularizarea prin by-pass aorto-coronar ca prima alegere la pacienții cu afectare coronară multivasculară și disfuncție a VS pentru ameliorarea prognosticului lor (4). Totodată, rezultatele studiului STICH, în

care au fost incluși pacienți cu cardiomiopatie ischemică și cu disfuncție sistolică severă a VS (FE ≤35%), au arătat că rata de mortalitate totală pe o durată medie de timp (4,1 ani) nu diferă semnificativ în grupul de pacienți, care au beneficiat de revascularizare prin by-pass aorto-coronar și tratament medicamentos optim (TMO) vs cei numai cu TMO (5).

Este cunoscut faptul, că pacientul cu insuficiență cardiacă cronică este complex, se prezintă prin fenotipuri diferite în funcție de vârstă, sex, comorbidități, aspecte fiziopatologice și prognostice (6). Prezicerea cât mai exactă a prognozei poate fi în beneficiul pacienților cu insuficiență cardiacă, deoarece la cei cu prognoza nefavorabilă se va putea aplica un tratament mai agresiv, individualizat și de o supraveghere mai strânsă (7).

Astfel, scopul acestui studiu a fost în identificarea parametrilor clinici și instrumentali, care determină mortalitatea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană.

**Materiale și metode.**

În studiu au fost incluși 180 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, cu clasa funcțională II și III NYHA, care au fost internați în Clinica de Insuficiență cardiacă cronică a IMSP Institutul de Cardiologie pentru reabilitare cardiacă. După revascularizare co-



Tabelul 2.

## Co-morbiditățile în grupurile de studiu

	Parametri	Grup 1	Grup 2	p
<b>Hipertensiune arterială</b>	Nu este, %	28,9	57,1	ns
	Gradul I, %	0,6	-	
	Gradul II, %	32,5	14,3	
	Gradul III, %	38,0	28,6	
<b>AVC suportat</b>	Nu, %	92,1	71,4	<0,05
	Da, fără consecințe importante, %	5,5	14,3	
	Da, cu consecințe ce limitează activitatea, %	2,4	14,3	
<b>Diabet zaharat</b>	Nu, %	68,6	71,4	ns
	Da, corectat cu dieta, %	3,7	14,3	
	Da, tratat cu antidiabetice orale, %	13,9	7,1	
	Da, tratament cu insulină, %	13,9	7,1	
<b>Bronhopneumopatie cronică obstructivă</b>	Nu, %	89,1	64,3	<0,01
	Da, %	10,9	35,7	
<b>Insuficiență renală cronică</b>	Nu, %	80,1	85,7	ns
	K/DOQI II, %	2,4	-	
	K/DOQI III, %	15,7	14,3	
	Hemodializă, %	1,8	-	
<b>Anemie</b>	Nu, %	89,2	57,1	<0,01
	Da, %	10,8	42,9	
<b>Tromboembolia ramificațiilor arterei pulmonare</b>	Nu, %	95,2	85,7	ns
	Da, %	4,8	14,3	

ronariană prin by-pass aorto-coronar au fost 77,2%, cu infarct miocardic acut și angiopalstie primară - 16,7% și cu infarct miocardic acut fără vascularizare - 6,1%. Tot lotul de pacienți a fost divizat în 2 grupuri: grupul 1 – 166 pacienții, care au supraviețuit pe perioada de supraveghere și grupul 2 – 14 pacienți decedați.

Durata medie de supraveghere a pacienților din studiu a constituit  $28,8 \pm 0,6$  luni. La momentul includerii în studiu la toți pacienții s-a efectuat examenul clinic, ECG, Ecocardiografia, radiografia cutiei toracice, testul cu efort fizic dozat mers plat 6 minute, investigații de laborator, inclusiv determinarea nivelului de NT pro-BNP în ser.

La toți pacienții a fost aplicat programul de reabilitare cardiacă complexă, care a inclus antrenamentele fizice sub supravegherea kineoterapeutului, măsurile de profilaxie secundară (tratamentul medicamentos și combaterea factorilor de risc) și consilierea psihologică (pacienții au fost consultați de psihoneurolog). La externare a fost recomandat un program de reabilitare individualizat. Evoluția clinică ulterioară a fiecărui pacient a fost evaluată prin vizite repetate de control și contact telefonic.

**Rezultate.**

La etapa inițială nu s-au evidențiat diferențe semnificative între grupurile de pacienți cu și fără decedați după vârstă medie, ratei de bărbați și femei, valorii indicelui masei corporale, ratelor de fumători, de prezență a infarctului miocardului vechi și de fibrilație atrială (tabelul 1). Totodată, s-a depistat că în grupul pacienților decedați (grupul 2), rata celor cu insuficiență cardiacă CF III NYHA a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul de pacienți supraviețuitori pe perioada de supraveghere (grupul 1).

În urma analizei prezenței co-morbidităților la etapa inițială a studiului s-a constatat, că rata pacienților cu AVC suportat, bronhopneumopatie cronică obstructivă și anemie a fost semnificativ mai mare în grupul celor decedați comparativ cu grupul 1 (tabelul 2). Nu au fost diferențe concludente între grupuri a ratelor de pacienți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, boală cronică renală și tromboembolism pulmonar.

La majoritatea pacienților incluși în studiu revascularizarea coronariană s-a efectuat prin by-pass aorto-coronar: 82,6% în grupul 1 și 71,5% în grupul 2 (tabelul 3). La momentul includerii în studiu mai mult de 90% din pacienți nu au avut angină pectorală,

Tabelul 3.

## Rezultatele coronaroangiografiei și revascularizarea coronariană în grupurile de studiu

	Parametri	Grup 1	Grup 2	p
Rezultatul coronaroangiografiei	Afectare monovasculară, %	11,9	-	ns
	Afectare bivasculară, %	8,4	8,3	
	Afectare trivasculară, %	68,5	75,0	
	Afectarea trunchiului comun, %	3,5	16,7	
	4 artere și mai mult, %	7,7	-	
Indicațiile pentru reabilitare	După by-pass aorto-coronarian, %	43,4	35,7	ns
	După corecție valvulară, %	0,6	-	
	După by-pass și corecție valvulară, %	31,9	35,7	
	După by-pass și anevrismectomie, %	2,4	-	
	După by-pass, corecție valvulară și anevrismectomie, %	4,2	-	
	IM acut cu angioplastie primară, %	10,2	14,3	
	IM acut cu revascularizare farmacologică, %	1,8	7,1	
	IM acut fără revascularizare, %	5,4	7,1	
Tipul de infarct miocardic acut	Nu, %	76,5	71,4	ns
	Da, cu unda Q, %	19,9	28,6	
	Da, fără unda Q, %	3,6	-	
Angor pectoral după revascularizare sau periinfarct	Nu, %	95,2	92,9	ns
	CF II, %	4,2	-	
	CF III, %	0,6	7,1	

atât în grupul celor decedați, cât și la cei din grupul ce au supraviețuit.

La etapa inițială a studiului valoarea medie a NT-proBNP în ser a fost majorată în ambele grupuri, fără diferențe semnificative între ele (tabelul 4). În grupul de pacienți, care au decedat, valoarea medie

a hemoglobinei în ser a fost semnificativ mai mică comparativ cu grupul pacienților supraviețuitori.

Nu s-a depistat diferențe concludente între grupuri ale valorilor medii ale parametrilor cantitativi, determinați prin EcoCG la etapa de includere în studiu (tabelul 5). Dar, în grupul de pacienți decedați

Tabelul 4.

## Investigațiile de laborator în grupurile de studiu

Parametri	Grup 1	Grup 2	p
NT-proBNP, pg/ml (M±m)	1677±261	1699±672	ns
Hemoglobina în ser, g/l (M±m)	121±1,3	110±4,4	<0,05
Leucocite, 10 <sup>9</sup> /l (M±m)	8,6±0,2	9,1±0,4	ns
Glucosa sângelui, mmol/l (M±m)	5,7±0,12	5,7±0,36	ns
Colesterolul total, mmol/l (M±m)	4,8±0,1	4,2±0,29	ns
HDL - colesterol, mmol/l (M±m)	1,2±0,01	1,1±0,06	ns
LDL - colesterol, mmol/l (M±m)	2,8±0,08	2,4±0,19	ns
Trigliceride, mmol/l (M±m)	1,8±0,06	1,8±0,26	ns
Proteina "C" reactivă, mg/ml (M±m)	53,7±6,5	63,0±20,4	ns
ALAT, mkmol/oră/l (M±m)	44,6±3,3	70,3±23,4	ns
ASAT, mkmol/oră/l (M±m)	31,2±1,7	53,4±14,2	ns
Creatinina, μmol/l (M±m)	103±2,6	106±10,2	ns
Acidul uric în ser, mmol/l (M±m)	6,4±0,3	6,7±2,0	ns
Potasiu, mmol/l (M±m)	5,3±0,04	5,0±0,16	ns
Sodiu, mmol/l (M±m)	141±0,9	141±0,8	ns

Tabelul 5.

## Rezultatele EcoCG în grupurile de pacienți la etapa inițială a studiului

Parametrul	Grup1 M±m	Grup 2 M±m	p
Diametrul VD, mm	27,7±0,3	29,4±1,1	ns
Diametrul VS în sistolă, mm	39,7±0,8	41,3±3,2	ns
Diametrul VS în diastolă, mm	52,9±0,5	53,4±1,9	ns
Grosimea SIV, mm	11,5±0,1	11,2±0,6	ns
Grosimea PPVS, mm	10,5±0,2	10,8±0,5	ns
Diametrul transversal al AS, mm	43,0±0,3	41,9±1,0	ns
Diametrul transversal al AD, mm	42,6±0,3	42,1±1,2	ns
Volumul telesistolic al VS, ml	71,5±3,2	83,3±13,0	ns
Volumul telediastolic al VS, ml	138±3,9	148±15,9	ns
Presiunea în artera pulmonară, mmHg	36,2±1,0	37,9±3,6	ns
FE a VS, %	48,0±0,8	44,5±3,1	ns
Gradul de insuficiență mitrală	Nu, %	1,2	7,1
	Gr. I, %	36,6	35,7
	Gr. II, %	58,5	35,7
	Gr. III, %	3,7	21,4
Gradul de insuficiență tricuspida	Gr. I, %	33,7	28,6
	Gr. II, %	62,6	35,7
	Gr. III - IV, %	3,7	35,7

(grupul 2) rata prezenței regurgitărilor severe (gr. III - IV) pe valvele mitrală și tricuspida a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul de pacienți, care au supraviețuit (grupul 1).

Rezultatele testului cu efort fizic dozat "mers plat 6 minute", efectuat la toți pacienții la etapa de includere în studiu, au indicat, că valoarea medie a distanței parcurse în acest test a fost semnificativ mai mică în grupul de pacienți decedați (tabelul 6). Valorile medii ale tensiunii arteriale (TA) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) până și după efort fizic nu au avut diferențe concludente între grupuri.

Evaluarea tratamentului administrat de către pacienții incluși în studiu a evidențiat, că în grupul celor decedați rata pacienților, care au administrat nitrați cu durată prelungită de acțiune a fost mai mare, iar rata celor care au administrat statine – mai mică, com-

parativ cu grupul de pacienți supraviețuitori pe perioada de supraveghere, ambele diferențe fiind concludente (tabelul 7). Rata pacienților, care au administrat inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei II (IECA II) sau antagoniștii receptorilor de angiotenzină, beta-adrenoblocante, spironolactonă, diuretice de ansă, tratament antiplachetar și anticoagulant a fost similară în ambele grupuri de studiu.

Pentru determinarea parametrilor clinici și paraclinici cu cea mai mare putere de precizie a supraviețuirii și mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană s-a efectuat analiza discriminantă a tuturor variabililor determinate la etapa inițială a studiului. În urma acestei analize statistice s-a evidențiat asocierea a 13 parametri cu puterea de precizie pentru supraviețuire de 93,6% și pentru mortalitate de 78,6%. Valorile lor

Tabelul 6.

## Rezultatele testului "mers plat 6 min" la etapa inițială în grupurile de studiu

Parametrul	Grup1 M±m	Grup 2 M±m	p
TA sistolică inițială, mmHg	119±0,9	114±3,4	ns
TA diastolică inițială, mmHg	74,9±0,6	72,3±2,6	ns
FCC inițial, b/min	76,3±0,6	79,7±3,6	ns
Distanța parcursă, m	186±3,4	159±9,9	<0,05
TA sistolică după efort, mmHg	125±1,0	119±3,3	ns
TA diastolică după efort, mmHg	77,4±0,6	75,5±2,1	ns
FCC după efort, b/min	83,1±0,8	85,7±3,8	ns

Tabelul 7.

## Tratamentul medicamentos administrat de pacienții din grupurile de studiu

Medicamentul		Grup 1	Grup 2	p
Beta-adrenoblocante	Nu, %	13,9	7,1	ns
	Da, %	86,1	92,9	
IECA II	Nu, %	41,6	50,0	ns
	Da, %	58,4	50,0	
Antagoniștii receptorilor angiotenzinei	Nu, %	89,8	92,8	ns
	Da, %	10,2	7,1	
Spironolactona	Nu, %	17,5	28,6	ns
	Da, %	82,5	71,4	
Digoxina	Nu, %	97,0	92,1	ns
	Da, %	3,0	7,9	
Nitrați cu durată prelungită de acțiune	Nu, %	85,5	64,3	<0,05
	Da, %	14,5	35,7	
Furosemid/Torasemid	Nu, %	27,7	14,3	ns
	Da, %	72,3	85,7	
Tratament antiagregant	Nu, %	10,2	28,6	ns
	Acid acetilsalicilic, %	38,6	14,3	
	Clopidogrel, %	6,6	7,1	
	Tratament dual antiplachetar, %	44,6	50,0	
Tratament anticoagulant oral	Nu, %	56,4	57,1	ns
	Warfarina, %	43,6	42,9	
Tratament hipolipemiant cu statine	Nu, %	33,7	64,3	<0,05
	Da, %	66,3	35,7	

la etapa inițială și diferențele între grupurile de studiu sunt prezentate în *tabelul 8*.

### Discuții

Rezultatul principal al studiului efectuat a fost în determinarea parametrilor clinici și paraclinici, care pot fi considerați ca predictorii importanți pentru mortalitatea pacienților cu insuficiență cardiacă după revascularizare coronariană.

Diferențele specifice sexului au fost recunoscute în ceea ce privește prevalența, etiologia și prognosticul cardiopatiei ischemice și insuficienței cardiace de origine ischemică. În pofida unei rate mai mici de afectări obstructive coronariene și fracției de ejeție a ventriculului stâng mai bună în comparație cu bărbații, femeile cu insuficiență cardiacă de origine ischemică sunt de obicei mai simptomatice, au o capacitate funcțională mai mică, calitatea vieții mai redusă, o rată mai mare de mortalitate post infarct miocardic. În plus, sexul feminin este considerat ca un factor de risc pentru intervenții chirurgicale la cord și a fost inclus ca un factor prognostic nefavorabil în scorurile de risc pentru chirurgia cardiacă (de exemplu, EuroScore II, STS score, etc) (8, 9). În studiul nostru rata de femei a fost mai mare în grupul de pacienți decedați comparativ cu grupul pacienților supraviețuitori, 42,9% vs 22,9%, respectiv, însă diferența nu a fost concludentă. Cu toate acestea, analiza discriminantă efectuată a

evidențiat, că genul pacientului este unul din parametrii, care influențează prognoza mortalității.

Rata fumătorilor este un alt factor, care s-a constatat, că are valoare predictivă pentru mortalitatea pacienților incluși în studiu și care a fost mai mare în grupul pacienților decedați: 21,4% vs 6,3% în grupul celor rămași în viață (această diferență nu a fost semnificativă). Este cunoscut faptul, că fumătorii cu cardiopatie ischemică au o incidență mai mare de decese și alte evenimente cardiovasculare (10). Totuși, rezultatele unor studii au sugerat existența paradoxului fumătorilor, deoarece rata evenimentelor cardiovasculare după infarct miocardic sau revascularizare coronariană la fumători a fost aceeași sau mai mică comparativ cu cei nefumători (11, 12). Dar, ulterior a fost demonstrat faptul, că rata evenimentelor cardiovasculare majore (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral) pe o perioadă îndelungată de timp (până la 5 ani) după revascularizare coronariană este semnificativ mai mare la pacienții, care au continuat să fumeze pe perioada de supraveghere (13), ceea ce s-a confirmat și în studiul nostru.

Regurgitarea mitrală este o complicație frecventă a cardiomiopatiei ischemice și care are o implicare prognostică nefavorabilă (14). Iar, severitatea gradului de regurgitare mitrală este un predictor independent pentru supraviețuire la pacienții după revascularizare coronariană (15). De asemenea, s-a demonstrat o corelație puternică între creșterea severității regur-

Tabelul 8.

## Parametrii ce determină prognoza pacienților incluși în studiu și diferențele lor între grupuri la etapa inițială

Parametrul		Grup 1	Grup 2	p
Genul	Masculin, %	77,1	57,1	ns
	Feminin, %	22,9	42,9	
Fumatul	Nu, niciodată, %	75,6	50,0	ns
	Da, prezent, %	6,3	21,4	
	Ex-fumător, %	18,1	28,6	
Insuficiență mitrală	Nu, %	2,4	14,3	<0,05
	Gr. I-II, %	93,4	71,4	
	Gr. III-IV, %	4,2	14,3	
Insuficiență tricuspida	Nu, %	3,0	-	<0,001
	Gr. I-II, %	92,2	64,3	
	Gr. III-IV, %	4,8	35,7	
Insuficiență cardiacă, CF NYHA	CF I, %	-	-	<0,05
	CF II, %	62,7	28,6	
	CF III, %	32,3	71,4	
Hipertensiune arterială	Nu este, %	28,9	57,1	ns
	Gradul I, %	0,6	-	
	Gradul II, %	32,5	14,3	
	Gradul III, %	38,0	28,6	
AVC suportat	Nu, %	92,1	71,4	<0,05
	Da, fără consecințe importante, %	5,5	14,3	
	Da, cu consecințe ce limitează activitatea, %	2,4	14,3	
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	Nu, %	89,1	64,3	<0,01
	Da, %	10,9	35,7	
Anemie	Nu, %	89,2	57,1	<0,01
	Da, %	10,8	42,9	
Leucocite în ser, 10 <sup>9</sup> /l (M±m)		8,6±0,23	9,1±0,34	ns
Diametrul transversal al AS, mm (M±m)		43,0±0,3	41,9±1,0	ns
Administrarea spironolactonei	Nu, %	17,5	28,6	ns
	Da, %	82,5	71,4	
Tratament hipolipemiant cu statine	Nu, %	33,7	64,3	<0,05
	Da, %	66,3	35,7	

gitării tricuspide și rata de mortalitate a pacienților cu insuficiență cardiacă (16). În studiul nostru rata pacienților cu insuficiență mitrală și tricuspida severă (gr. III – IV) a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților decedați pe parcursul perioadei de supraveghere. Totodată, analiza discriminantă efectuată a evidențiat, că acești parametri au o valoare predictivă pentru prognozarea mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă după revascularizare coronariană.

Rezultatele studiilor efectuate au demonstrat faptul, că clasa funcțională (CF) NYHA este un predictor puternic al prognosticului. De asemenea, s-a constatat că clasele funcționale III și IV NYHA la pacienții recent externați sunt predictori independenți pentru

mortalitate pe perioada de 12 luni (17). Rezultate similare au fost obținute și în studiul nostru, deoarece CF NYHA a fost evidențiată ca unul din parametrii predictivi pentru mortalitatea pacienților cu insuficiență cardiacă după revascularizare coronariană. Concomitent, s-a constatat că rata pacienților cu CF III NYHA a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților decedați: 71,4% vs 32,3% în grupul pacienților, ce au supraviețuit pe perioada de supraveghere.

Analiza discriminantă efectuată a evidențiat următoarele co-morbidități: rata pacienților cu hipertensiune arterială, cu accident vascular cerebral suportat, cu bronhopneumopatie cronică obstructivă și anemie, ca factori ce influențează prognoza mortalității paci-

enţilor incluşi în studiu. Totodată, s-a constatat o rată mai mare de AVC suportat, de bronhopneumopatie cronică obstructivă şi anemie în grupul de pacienţi, care au decedat pe parcursul perioadei de supraveghere, comparativ cu grupul de pacienţi, care au supravieţuit. Rezultatele cercetărilor efectuate confirmă faptul, că co-morbidităţile sunt predictorii puternici pentru mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (18, 19).

Inflamaţia joacă un rol crucial în patogeneza şi evoluţia bolilor cardiovasculare. Numeroşi biomarkeri inflamatorii sunt corelaţi cu severitatea bolii şi prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Numărul celulelor albe din sânge şi subtipurile sale sunt markeri clasici ai inflamaţiei în bolile cardiovasculare, iar leucocitoza creşte incidenţa spitalizărilor şi mortalităţii din cauza insuficienţei cardiace (20, 21). În studiul nostru numărul leucocitelor în ser a fost evidenţiat ca unul din parametri, care are valoare predictivă pentru mortalitatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă după revascularizare coronariană.

Diametrul atriului stâng este un alt parametru, care în urma analizei discriminante efectuate a fost evidenţiat ca unul din factorii predictivi pentru mortalitatea pacienţilor incluşi în studiu. Ceea ce este în conformitate cu rezultatele cercetărilor efectuate, în care s-a constatat, că dilatarea atriului este asociată cu un prognostic nefavorabil pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă (22).

Rata pacienţilor, care au administrat spironolactonă şi statine sunt variabilele, care au fost evidenţiate printre parametrii cu putere predictivă pentru prognoza mortalităţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă după revascularizare coronariană. Iar, în grupul pacienţilor decedaţi pe parcursul perioadei de supraveghere rata celor, care au administrat statine, a fost semnificativ mai mică comparativ cu grupul de pacienţi rămaşi în viaţă: 35,7% vs 66,3%, respectiv. Rezultatele studiului naţional de cohortă efectuat în Taiwan au demonstrat efectele protective ale statinelor la pacienţii după revascularizare coronariană, deoarece rata evenimentelor cardiovasculare majore (infarct miocardic şi deces) a fost semnificativ mai mare la pacienţii, care au abandonat administrarea tratamentului hipolipimeant cu statine (23).

### Concluzii

În studiul efectuat s-a constatat, că în grupul pacienţilor decedaţi rata prezenţei a insuficienţei cardiace CF III NYHA, insuficienţei avansate (gr. III – IV) a valvelor mitrală şi tricuspida a fost semnificativ mai mare, iar distanţa parcursă în testul „mers plat 6 minute” mai mică, comparativ cu grupul de pacienţi ce au supravieţuit pe parcursul perioadei de supraveghere.

Evaluarea prezenţei co-morbidităţilor în grupurile de studiu a evidenţiat o rată mai mare de pacienţi cu accident vascular cerebral suportat, cu anemie şi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă în grupul de pacienţi, care au decedat pe parcursul perioadei de supraveghere.

Rata pacienţilor care au administrat tratament hipolipimeant cu statine a fost mai înaltă în grupul pacienţilor supravieţuitori pe parcursul perioadei de supraveghere. În grupul pacienţilor decedaţi s-a evidenţiat o rată mai mare de administrare a nitraţilor cu durată prelungită de acţiune, ceea ce se explică printr-o prezenţă mai mare a celor cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă.

În urma analizei statistice discriminante s-a selectat asocierea parametrilor clinici şi paraclinici, factorilor de risc şi co-morbidităţilor cu cea mai înaltă sensibilitate prognostică pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică după revascularizare coronariană, cu puterea de prezicere pentru supravieţuire de 93,6% şi pentru mortalitate de 78,6%.

### Bibliografie

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1):7–11. Epub 2017/08/09. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.25.2>
2. Gheorghiu M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202-13
3. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-95
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al., ESC scientific document group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
5. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary - artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16
6. Kajimoto K, Sato N, Takano T, et al. Relation of left ventricular ejection fraction and clinical features or co-morbidities to outcomes among patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2015;115:334–40
7. Ana C. Alba, et al., Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6:881-889
8. Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:491–8
9. Pina IL, Zheng Q, She L, et al. Sex Difference in Patients with Ischemic Heart Failure Undergoing Surgical Revascularization: Results from the STICH Trial. *Circulation.* 2018 February 20; 137(8): 771–780. doi:10.1161
10. Erzati M, Henley SI, Thun MJ, et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112:489-97
11. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveros PE, et

al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; "the smoker's paradox" in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001;22:776-84.

12. Violaris AG, Thury A, Cegar E, et al. Influence of a history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. *Heart* 2000;84:299-306

13. Zhang YJ, Iqbal J, van Klaveren D, et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularisation with PCI or CABG. The SYN-TAX Trial at 5-year follow-up. *JACC* vol.65, no.11, 2015 march 24, 2015:1107-15.

14. Báez-Ferrer N, Izquierdo-Gómez MM, Marí-López B, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of ischemic mitral regurgitation: a review. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6969-6986

15. Pastorius CA, Henry TD, Harris KM, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Mitral Regurgitation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2007; **100**: 1218-1223

16. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2020) 21, 157–165 doi:10.1093/ehjci/jez216

17. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C and Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J.* 2002 Dec;23(23):1861-6.

18. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *JACC* Vol. 59, No. 11, 2012 March 13, 2012:998-1005.

19. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e411–22

20. Horne, BD, Anderson JL, John JM, et al. Inter-mountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 45, 1638–1643.

21. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009, 2, 217–222

22. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeERGE Heart Failure). *European Journal of Heart Failure* (2009) 11, 929–936 doi:10.1093/eurjhf/hfp112

23. Feng WH, Chu CY, Hsu PC, et al. The effects of secondary prevention after coronary revascularization in Taiwan. *PLoS ONE* 2019. 14(5): e0215811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215811>.

## EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE VERSUS TRATAMENT FARMACOLOGIC LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ

**Anna MOISEEVA** – cercetător științific,

**Alexandru CARAUȘ** – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

**Nicolae CIOBANU** - dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

**Liuba POPESCU** – dr. șt. med., conferențiar cercetător,

**Nadejda SAPOJNIC** – dr. șt. med., cercetător științific,

**Angela BÎTCA** – dr. șt. med., cercetător științific,

**Aliona DURNEA** - dr. șt. med., cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

*e-mail: annamoiseeva1983@mail.ru*

### Rezumat

Controlul valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă rămâne a fi o problemă globală cu care se confruntă cardiologia contemporană. În acest context, desimpatizarea arterelor renale s-a poziționat recent ca o metodă minim invazivă eficientă și inofensivă. Articolul prezintă datele unui studiu clinic original desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale, dedicat evaluării comparative a efectului antihipertensiv al DSAR versus tratament farmacologic. Datele obținute au demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor tensionale atât a tratamentului farmacologic, cât și cel intervențional, DSAR însă având un impact net superior.

**Cuvinte-cheie:** desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

### Summary. The antihypertensive effect of renal artery denervation versus pharmacological treatment in patients with resistant hypertension

The blood pressure control in patients with resistant HTN remains a global problem facing contemporary cardiology. In this context, renal artery denervation has recently been positioned as an effective and harmless minimally invasive method. This article represents the data of an original clinical study conducted in the Department of Arterial Hypertension and dedicated to comparative evaluation of the antihypertensive effect of RDN versus pharmacological treatment. The data obtained have shown the effectiveness in reducing the blood pressure values for both pharmacological and interventional treatment, RDN expressing a higher net effect.

**Key-words:** denervation of renal arteries, resistant hypertension.

### Резюме. Сравнительное исследование влияния денервации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление у пациентов с резистентной гипертензией.

Контроль артериального давления у пациентов с резистентной АГ остается глобальной проблемой, стоящей перед современной кардиологией. В этом контексте денервация почечных артерий недавно была позиционирована как эффективный и безвредный минимально инвазивный метод.

В данной статье представлены данные оригинального клинического исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий. Одной из его основных целей стала сравнительная оценка антигипертензивного эффекта РДН с фармакологическим лечением.

Полученные данные продемонстрировали эффективность в снижении артериального давления как фармакологического, так и интервенционного лечения, РДН проявив более значимый антигипертензивный эффект.

**Ключевые слова:** денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия.

### Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalență sporită la nivel mondial [1, 2]. Persistența valorilor tensionale majorate crește riscul apariției mai multor evenimente cardiovasculare, precum boală coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă, iar reducerea tensiunii arteriale are ca rezultat o scădere semnificativă a riscului de a dezvolta astfel de complicații [3, 4, 5].

HTA rezistentă este definită ca persistența valorilor tensionale majorate în pofida administrării a cel puțin trei remedii antihypertensive din diverse clase farmacologice, unul dintre care fiind diuretic [6]. Conform datelor unor trialuri clinice incidența acesteia variază între 10 și 20% [7]. În condițiile când modificări ale stilului de viață și remedii antihypertensive sunt ineficiente în controlul valorilor tensionale, desimpatizarea arterelor renale (DSAR) reprezintă o metodă terapeutică adițională potentă în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore [8]. Multiple trialuri clinice randomizate care au evaluat eficacitatea DSAR în HTA rezistentă au demonstrat rezultate promițătoare, dar și inofensivitatea acesteia pe termen scurt și lung [9, 10, 11, 12].

### Scopul studiului

Evaluarea comparativă a impactului DSAR versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă.

### Material și metode

În studiu au fost înrolați 75 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități. Pe parcursul a trei săptămâni

toți pacienții au administrat tratament standardizat cu Losartan, Amlodipin și Indapamid. După confirmarea HTA rezistente subiecții au fost randomizați în trei loturi egale a câte 25 pacienți în funcție de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I M – Moxonidină, lotul II B – Bisoprolol, lotul III D – DSAR. Pentru aprecierea complianței la tratamentul administrat a fost utilizat chestionarul Morisky (versiunea MMAS-8). MAATA a fost realizată cu utilizarea aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia). Evaluarea pacienților a fost efectuată inițial, la 3 și 6 luni.

### Rezultate

Valorile TAS de birou apreciate prin metoda convențională la fiecare etapă de monitorizare au demonstrat o reducere statistic autentică începând cu 3 luni de tratament continuu, cu o dinamică comparabilă în toate trei loturi de evaluare. În acest mod, TAS de birou s-a redus cu  $13,4 \pm 2,7$  mmHg în lotul de tratament cu Moxonidină, constituind  $174,6 \pm 3,68$  mmHg, cu  $17,72 \pm 3,97$  mmHg în lotul de tratament cu Bisoprolol, constituind  $175,6 \pm 3,53$  mmHg, și cu  $19,48 \pm 1,16$  mmHg în lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale, constituind o valoare medie de  $170,36 \pm 0,88$  mmHg la această etapă de evaluare,  $p < 0,001$ . Dinamica pozitivă asupra reducerii valorilor TAS de birou s-a menținut în toate grupele de tratament până la finele perioadei de supraveghere: -  $19,84 \pm 1,9$  mmHg în lotul I M, cu o valoare medie de  $168,16 \pm 2,87$  mmHg, versus -  $23,32 \pm 4,2$  mmHg, alcătuind  $170,0 \pm 3,58$  mmHg în lotul II B și -  $26,6 \pm 1,41$  mmHg, valoarea medie fiind  $163,2 \pm 0,82$  mmHg în lotul III D,  $p < 0,001$ .



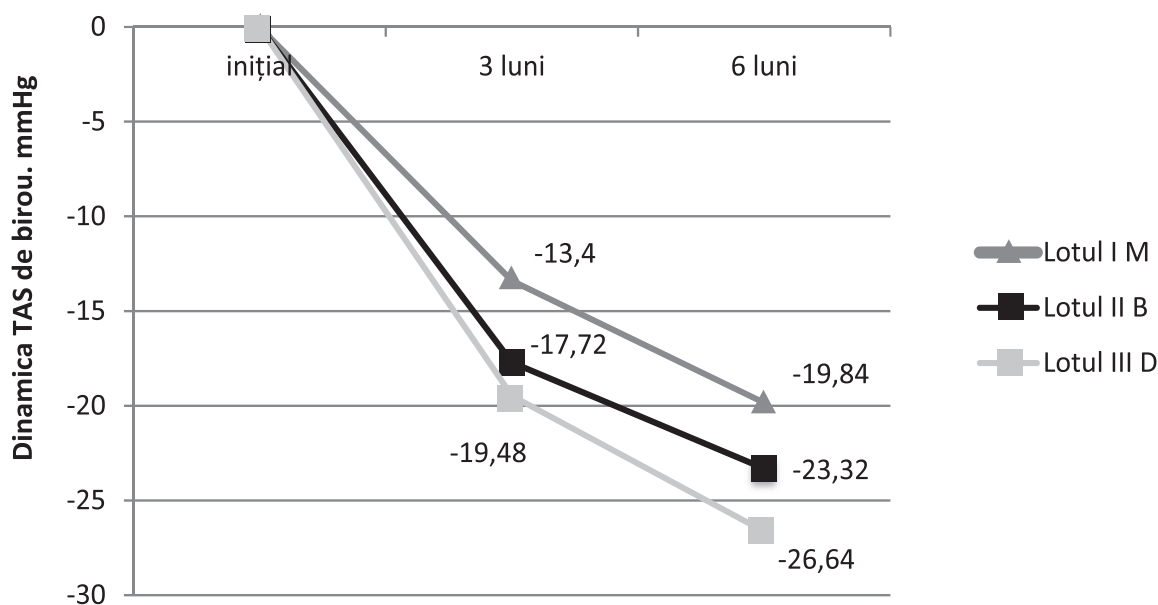


Figura 1. Dinamica valorilor TAS de birou în funcție de medicația administrată

Deși analiza comparativă a dinamicilor între loturi nu a notat diferențe statistice semnificative ale acestora, lotul pacienților de tratament prin denervarea arterelor renale demonstrează o potență superioară în reducerea valorilor TAS de birou față de tratament farmacologic cu Moxonidină și Bisoprolol (Fig. 1).

Analiza reducerii TAD de birou de asemenea a demonstrat o dinamică statistic veridică deja de la 3 luni de monitorizare în toate loturile:  $-8,76 \pm 1,45$  mmHg în lotul I M versus  $-10,0 \pm 2,06$  mmHg în lotul II B și  $-16,32 \pm 0,75$  în lotul III D,  $p < 0,001$ . Analiza comparativă a dinamicilor între loturi evidențiază un efect net superior al tratamentului prin desimpatizarea arterelor renale în reducerea TAD de birou, ceea

ce duce la apariția diferenței statistice între valorile absolute ale acesteia:  $102,48 \pm 1,87$  mmHg în lotul I M versus  $104,6 \pm 2,02$  mmHg în lotul II B și  $95,8 \pm 0,68$  mmHg în lotul III D,  $p < 0,01$ ,  $F = 7,85$ . Acest efect se menține până la finele studiului, astfel încât la 6 luni de tratament crește diferența statistică între valorile absolute a TAD de birou:  $99,44 \pm 1,47$  mmHg în lotul I M versus  $100,2 \pm 2,07$  mmHg în lotul II B și  $91,56 \pm 0,61$  mmHg în lotul III D,  $p < 0,001$ . Tratamentul cu Moxonidină a indus reducerea valorilor TAD de birou cu  $11,8 \pm 1,75$  mmHg, în grupul de tratament cu Bisoprolol aceasta a constituit  $14,4 \pm 2,07$  mmHg și la desimpatizarea arterelor renale  $-20,56 \pm 0,67$  mmHg,  $p < 0,01$ ,  $F = 7,79$  (Fig. 2).

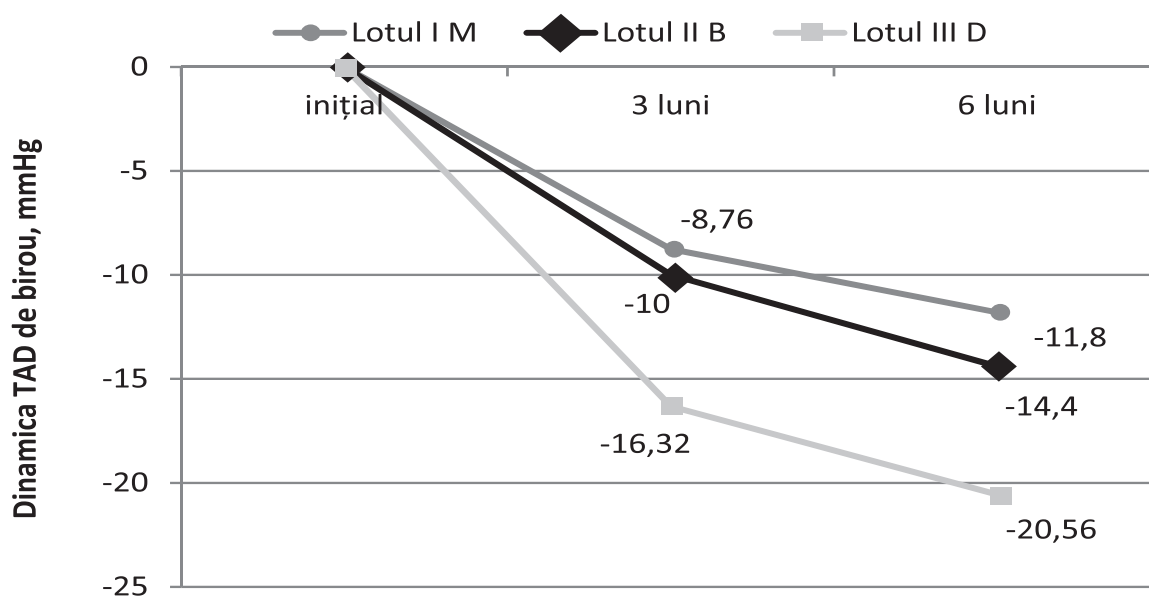


Figura 2. Dinamica valorilor TAD de birou în funcție de medicația administrată

Tabelul 1.

## Evoluția parametrilor TAS m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		p (ANOVA)	F
	M	m	M	m	M	m		
Inițial	179,0	2,88	178,0	3,49	176,9	1,97	> 0,05	0,13
3 luni	172,52	2,73	171,76	2,87	153,64	2,51	< 0,001	15,58
6 luni	158,64	3,59	166,96	2,84	145,4	2,32	< 0,001	13,48
Dinamica 3 luni	- 6,48***	1,16	- 6,2***	1,26	- 23,28***	1,9	< 0,001	43,96
Dinamica 6 luni	- 20,36***	4,59	- 11,0***	1,42	- 31,52***	1,92	< 0,001	11,83

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

La etapa inițială TAS m/24 ore a fost majorată în toate loturile de cercetare:  $179,0 \pm 2,88$  mmHg în lotul I M versus  $178,0 \pm 3,49$  mmHg în lotul II B și  $176,9 \pm 1,97$  mmHg în lotul III D, nefiind înregistrată diferența statistică la analiza comparativă între loturi ( $p > 0,05$ ). O ameliorare statistic veridică a acestui parametru a fost notată deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului ( $p < 0,001$ ). Astfel, la 3 luni TAS m/24 ore a înregistrat următoarele valori: în lotul I M –  $172,52 \pm 2,73$  mmHg (cu o reducere de  $-6,48 \pm 1,16$  mmHg), în lotul II B –  $171,76 \pm 2,87$  mmHg (cu o reducere de  $-6,2 \pm 1,26$  mmHg) și în lotul III D –  $153,64 \pm 2,51$  mmHg (cu o reducere de  $-23,28 \pm 1,9$  mmHg),  $p < 0,001$ . Datorită efectului net superior al DSAR versus tratament farmacologic în reducerea valorilor TAS m/24 ore, manifest deja la 3 luni de observație, apare o diferență statistică semnificativă

între valorile absolute ale loturilor. Loturile de tratament I M și II B la această etapă au înregistrat o dinamică similară. Către luna a 6-a de evaluare lotul I de tratament cu Moxonidină demonstrează o micșorare aproape dublă a valorilor TAS m/24 ore față de lotul II de tratament cu Bisoprolol, însă această reducere rămâne inferioară celei din lotul de tratament cu DSAR:  $-20,36 \pm 4,59$  mmHg în lotul I M versus  $-11,0 \pm 1,42$  mmHg în lotul II B și  $-31,52 \pm 1,92$  mmHg în lotul III D,  $p < 0,001$ . Valorile TAS m/24 ore la această etapă au constituit  $158,64 \pm 3,59$  versus  $166,96 \pm 2,84$  și  $145,4 \pm 2,32$  mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv,  $p < 0,001$  (Tab. 1).

Evaluarea parametrului TAD m/24 ore a notat o dinamică pozitivă, statistic autentică în toate loturile de cercetare, în ameliorarea acestui parametru la 3 luni de evaluare. În lotul I M media acestui parametru a constituit  $100,72 \pm 1,73$  mmHg, cu o reducere

Tabelul 2.

## Evoluția parametrilor TAD m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		p (ANOVA)	F
	M	m	M	m	M	m		
Inițial	105,5	1,83	108,6	2,28	107,2	0,92	> 0,05	0,76
3 luni	100,72	1,73	104,96	2,27	95,16	0,83	< 0,01	8,20
6 luni	99,48	3,97	101,04	2,13	89,36	0,46	< 0,01	5,88
Dinamica 3 luni	- 4,8**	1,37	- 3,64***	0,67	- 12,08***	0,63	< 0,001	23,17
Dinamica 6 luni	- 6,04	3,38	- 7,56***	0,78	- 17,88***	0,89	< 0,001	9,71

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

de  $-4,8 \pm 1,37$  mmHg comparativ cu inițial,  $p < 0,01$ . În lotul II B s-a înregistrat o medie de  $104,96 \pm 2,27$  mmHg, cu o scădere de  $-3,64 \pm 0,67$  mmHg, aceasta având o veridicitate statistică înaltă,  $p < 0,001$ . Lotul de tratament supus desimpatizării arterelor renale a demonstrat o dinamică cert superioară de reducere a valorilor TAD m/24 ore față de loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol, acest efect fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la 3 luni după desimpatizarea arterelor renale au fost înregistrate următoarele valori ale acestui parametru:  $95,16 \pm 0,83$  mmHg comparativ cu  $107,2 \pm 0,92$  mmHg la etapa inițială (preprocedural), reducerea la această etapă fiind  $-12,08 \pm 0,63$  mmHg,  $p < 0,001$ . Analiza comparativă a valorilor absolute ale TAD m/24 ore în loturile I M, II B și III D la această etapă a notat diferența statistică între loturi, care se menține până la finele studiului ( $p < 0,01$ ). Analiza dispersională a dinamicilor de asemenea a demonstrat o diferență statistică semnificativă între loturi, care se menține pe toată durata de monitorizare ( $p < 0,001$ ). La 6 luni de evaluare valorile TAD m/24 ore au constituit: în lotul I M  $99,48 \pm 3,97$  mmHg, reducerea fiind de  $-6,04 \pm 3,38$  mmHg ( $p > 0,05$ ); în lotul II B  $-101,4 \pm 2,13$  mmHg, reducerea fiind cu  $-7,56 \pm 0,78$  mmHg ( $p < 0,001$ ); lotul III D a înregistrat valori medii de  $89,36 \pm 0,46$  mmHg, cu reducere de  $-17,88 \pm 0,89$  mmHg față de inițial ( $p < 0,001$ ) (Tab. 2).

### Concluzii

Toate trei scheme de tratament au demonstrat un efect antihipertensiv începând cu 3 luni de medicație continuă, cu reducerea atât a valorilor TA de birou, cât și celor apreciate prin MAATA 24 ore, efectul benefic fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Această ameliorare a valorilor tensionale a fost comparabilă în grupurile de tratament farmacologic cu o potență superioară a Moxonidinei față de Bisoprolol. Totodată, DSAR a avut un impact

antihipertensiv cert superior față de tratamentul medicamentos.

### Bibliografie

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet. 2005; 365, p. 217–223.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. *US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008*. JAMA. 2010; 303, p. 2043–2050.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. *Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet. 2002; 360, p. 1903–1913.
4. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. *Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2008; 336, p. 1121–1123.
5. Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. *SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control*. N Engl J Med. 2015; 373, p. 2103–2116.
6. Calhoun DA, et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 2008; 51, p. 1403–1419.
7. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. Circulation. 2012; 125(13), p. 1635–1642.
8. Krum H, et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet. 2009; 373, p. 1275–1281.
9. Schmieder RE, et al. *Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension - WAVE IV*. Journal of hypertension. 2018; 36, p. 680–689.

## CORELAȚIA REDUCERII VALORILOR TENZIONALE CU AMELIORAREA GRADULUI DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ LA PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Anna MOISEEVA – cercetător științific,

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

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

*e-mail: annamoiseeva1983@mail.ru*

### Rezumat

În articol sunt prezentate datele unui studiu clinic original desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale al Institutului de Cardiologie. Scopul principal al studiului a fost analiza corelativă între valorile tensionale și gradul de insuficiență cardiacă, apreciat prin nivelul plasmatic al NTpro-BNP și distanța parcursă la test „mers 6 minute” la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată.

**Cuvinte-cheie:** desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, insuficiența cardiacă.

**Summary. The correlation of the reduction of blood pressure values with the improvement of degree of heart failure in patients with resistant hypertension.**

The article presents the data of an original clinical study conducted in the Department of Arterial Hypertension of the Institute of Cardiology. The main purpose of the study was the correlative analysis between blood pressure values and degree of heart failure, appreciated by the plasma level of NTpro-BNP and the distance walked in the 6-Minutes Walk Test in patients with resistant hypertension and the heart failure with preserved ejection fraction.

**Key-words:** denervation of renal arteries, resistant hypertension, heart failure.

**Резюме. Сравнительное исследование влияния денервации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление у пациентов с резистентной гипертензией.**

В статье представлены данные оригинального клинического исследования, проведенного в отделении Артериальных Гипертензий Института Кардиологии. Основной целью исследования был корреляционный анализ между уровнем артериального давлением и степенью сердечной недостаточности, оцененной при помощи плазматического уровня NTpro-BNP и расстоянием, пройденным в тесте 6-минутной ходьбы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

**Ключевые слова:** денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

### Introducere

Conform datelor unor trialuri clinice recente desimpatizarea arterelor renale (DSAR) la pacienții hipertensivi contribuie la reducerea autentică a valorilor tensionale [1]. Ghidul revizuit al Societății Europene de Cardiologie privind managementul și tratamentul hipertensiunii arteriale recomandă utilizarea tratamentului minim invaziv prin DSAR în cazurile ineficienței în controlul valorilor tensionale a tratamentului farmacologic în hipertensiune arterială (HTA) rezistentă [2]. Dat fiind faptul că majoritatea subiecților cu HTA rezistentă sunt și cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (ICFep), un interes deosebit prezintă corelația efectului antihipertensiv cu gradul de insuficiență cardiacă la această categorie de pacienți [3, 4].

Activitatea sporită a sistemului nervos simpatic (SNS) are un rol crucial în patogenia atât HTA, cât și a insuficienței cardiace [5]. Astfel, modularea activității acestuia cu blocantele centrale și periferice

ale SNS sau prin metoda intervențională, precum ar fi DSAR, producând distrugerea neselectivă a fibrelor nervilor simpatici eferenți și aferenți, condiționează reducerea valorilor tensionale, dar și ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă [6].

Primar, DSAR a fost efectuată pacienților cu HTA rezistentă la tratament. Pe lângă reducerea valorilor tensionale la acești pacienți a fost constatată micșorarea rigidității vasculare periferice și hipertrofiei miocardice, evenimente apărute cel puțin parțial independent de valorile tensionale. Aceste studii clinice la pacienți hipertensivi au furnizat dovezi că reducerea activității SNS poate crește performanța miocardică prin scăderea hipertrofiei acestuia, stabilind astfel temelia pentru cercetări ulterioare privind DSAR la pacienții cu insuficiența cardiacă. Un prim studiu – pilot REACH a evaluat desimpatizarea arterelor renale la pacienții cu IC și fracția de ejeție redusă cu valorile TAS peste 120 mmHg [7]. Acest studiu a demonstrat că valorile tensionale înainte și post-procedural

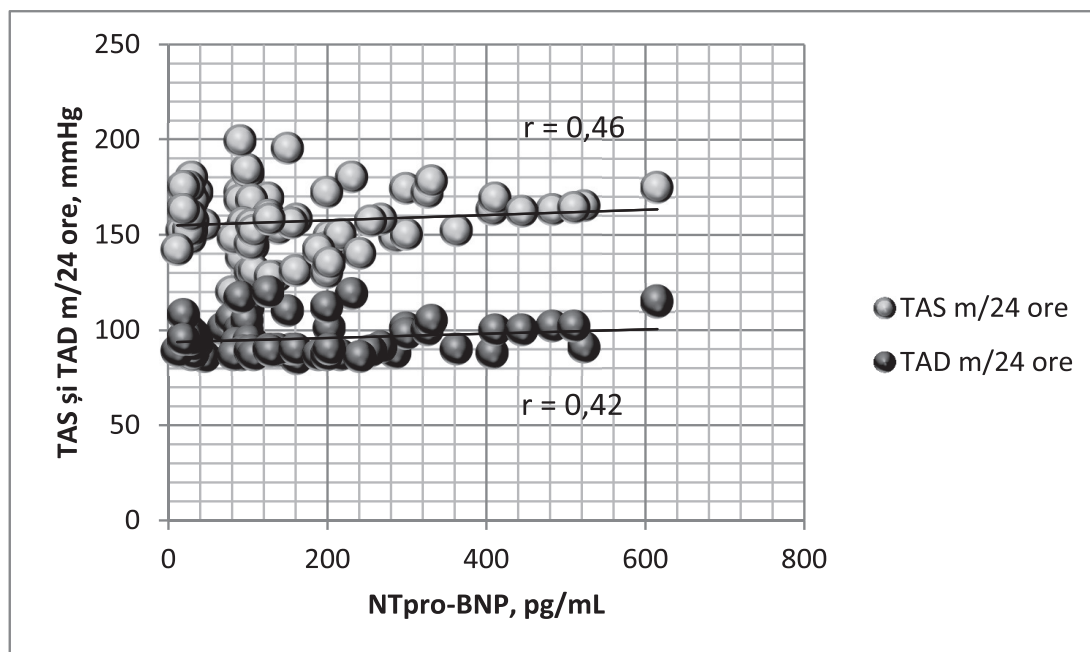


Figura 1. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul NTpro-BNP

au rămas stabile pe parcurs a 6 luni de monitorizare. Interesant a fost faptul creșterii distanței parcurse la test „mers 6 minute” în pofida lipsei modificărilor ale TA. Explicația poate consta din faptul că DSAR poate produce redistribuirea fluxului sangvin în urma reducerii activității simpatice și contrabalansa reducerea rezervorului venos și a retenției de apă, astfel micșorând congestia [8].

Reducerea activității adrenergice intracardiace în urma DSAR pare a fi o abordare promițătoare în ameliorarea evoluției a diverse patologii cardiovasculare asociate cu activitatea sporită a SNS, inclusiv a insuficienței cardiace. Acest fapt a servit drept motiv de inițiere a multiplelor trialuri clinice, iar rezultatele acestora sunt mult așteptate de comunitatea științifică [9].

#### Scopul studiului

Analiza corelativă a efectului antihipertensiv cu gradul de insuficiență cardiacă apreciat prin nivelul plasmatic al NTpro-BNP și testul „mers 6 minute”, la pacienți cu HTA rezistentă supuși tratamentului farmacologic și în asociere cu DSAR.

#### Material și metode

În studiu clinic au fost înrolați 75 pacienți cu HTA rezistentă care pe parcursul a trei săptămâni au administrat tratament standardizat cu Losartan, Amlodipin și Indapamid, ulterior fiind randomizați în trei loturi egale a câte 25 pacienți în dependență de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I M – Moxonidină, lotul II B – Bisoprolol, lotul III D – DSAR. Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) a fost realizată cu utilizarea

aparaturii „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia). Pentru aprecierea gradului de exprimare a insuficienței cardiace a fost determinat nivelul plasmatic al NTpro-BNP și apreciată distanța parcursă la test „mers 6 minute”. Analiza corelativă a fost efectuată la 6 luni de tratament continuu.

#### Rezultate

Reducerea valorilor tensionale la aplicarea a toate trei scheme de tratament a determinat ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă apreciată prin nivelul plasmatic de NTpro-BNP și distanța parcursă la test „mers 6 minute”.

Analiza corelativă între valorile TAS și TAD m/24 ore a relevat o corelație statistic semnificativă de intensitate medie directă cu nivelul NTpro-BNP ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$  și  $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ) (Fig. 1).

Figura prezentată denotă odată cu reducerea valorilor tensionale și scăderea nivelului NTpro-BNP la majoritatea pacienților. Excepția o reprezintă un punct îndepărtat care se evidențiază clar de celelalte și corespunde datelor unui pacient care a fost supus tratamentului minim invaziv prin DSAR, dar în pofida tratamentului administrat a rămas rezistent la tratament cu valori majorate atât TAS și TAD 24/ore, cât și nivelul NTproBNP.

Totodată, reducerea valorilor medii nictemirale ale TAS și TAD au corelat indirect cu creșterea distanței parcurse la test „mers 6 minute”, înregistrând intensitate înaltă de corelare atât pentru TAS m/24 ore ( $r = -0,73$ ,  $p<0,001$ ), cât și pentru TAD m/24 ore ( $r = -0,71$ ,  $p<0,001$ ) (Fig. 2).

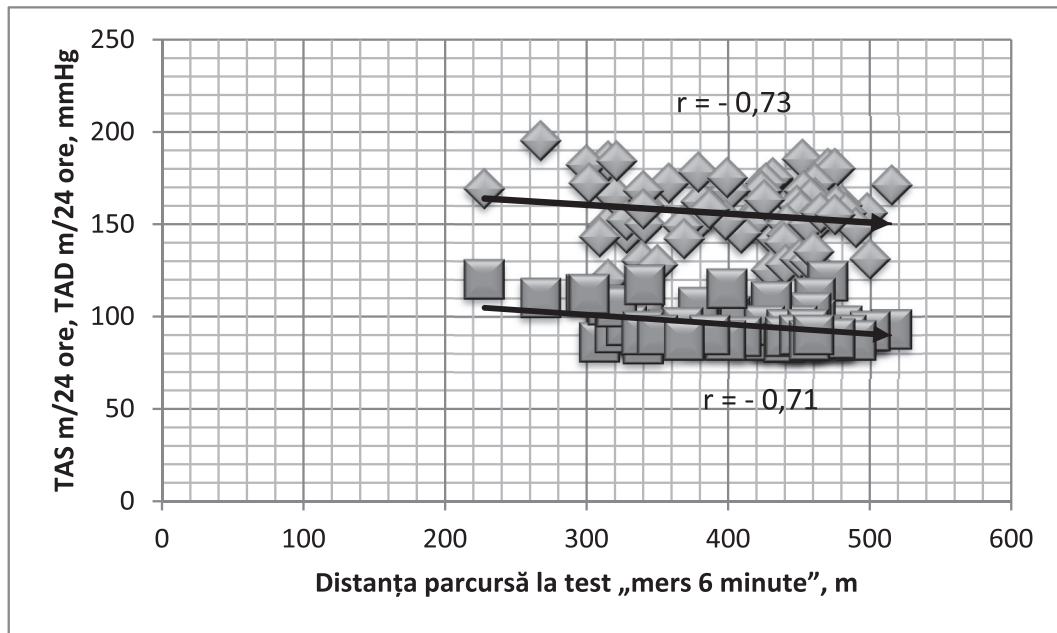


Figura 2. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu distanța parcursă la test „mers 6 minute”

Blocarea sistemului nervos simpatic la nivel central cu agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină, la nivel periferic prin administrarea  $\beta$ 1- adrenoblocantului cardioselectiv Bisoprolol, sau prin metoda minim invazivă de desimpatizarea arterelor renale s-a soldat cu regresia progresivă a gradului de IC, apreciat prin testul „mers 6 minute”, începând cu 3 luni de monitorizare în toate trei loturi. Astfel, la această etapă CF III (NYHA) de insuficiență cardiacă a fost înregistrată la 3 (12%), 5 (20%) și 3 (12%) pacienți din lotul I M, II B și III D, respectiv; CF II (NYHA) a fost notată la a câte 15 (60%) pacienți din loturile I M și II B și 14 (56%) pacienți din lotul III D; nefiind prezenți la etapa de înrolare în studiu, pacienți cu CF I (NYHA) au constituit la 3 luni de evaluare 7

(28%) în lotul I M, 5 (20%) în lotul II B și 8 (32%) în lotul III D, fiind constată omogenitatea loturilor la această etapă ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2 = 1,47$ ) (Tab. 1).

Către finele studiului au dispărut pacienții cu CF III (NYHA), iar numărul pacienților cu CF I (NYHA) a constituit 12 (48%) în lotul I M, 10 (40%) în lotul II B și 16 (64%) în lotul III D. CF II (NYHA) a fost înregistrată la 13 (52%) pacienți din lotul I M, 15 (60%) din lotul II B și 9 (36%) din lotul III D,  $p > 0,05$ .

### Concluzii

Valorile medii ale TA apreciate la MAATA au corelat cu o putere medie statistic autentică de corelație cu nivelul NTpro-BNP, și o putere înaltă de corelație cu distanța parcursă la test „mers 6 minute”. Astfel,

Tabelul 1.

#### Ponderea pacienților după clasa funcțională de insuficiență cardiacă (NYHA) în funcție de medicație aplicată

	CF (NYHA)	Lotul I M N (%)	Lotul II B N (%)	Lotul III D N (%)	X <sup>2</sup>	p
Inițial	I	-	-	-	0,37	> 0,05
	II	17 (68%)	18 (72%)	16 (64%)		
	III	8 (32%)	7 (28%)	9 (36%)		
3 luni	I	7 (28%)	5 (20%)	8 (32%)	1,47	> 0,05
	II	15 (60%)	15 (60%)	14 (56%)		
	III	3 (12%)	5 (20%)	3 (12%)		
6 luni	I	12 (48%)	10 (40%)	16 (64%)	2,99	> 0,05
	II	13 (52%)	15 (60%)	9 (36%)		
	III	-	-	-		

reducerea valorilor tensionale la aplicarea atât tratamentului medicamentos, cât și cel intervențional a contribuit la ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă la pacienți cu HTA rezistentă.

Totodată, toate trei scheme de tratament au demonstrat eficacitatea în ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă, efectul benefic fiind comparabil în loturile pacienților tratați cu Moxonidină și Bisoprolol, lotul pacienților supuși DSAR prezentând în acest context o superioritate absolută.

#### Bibliografie

1. Giuseppe Coppolino, Anna Pisano et al. *Renal denervation for resistant hypertension*. Cochrane Database Syst Rev. 2017; CD 011499.
2. Bryan Williams, Giuseppe Mancia et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. European Heart Journal. 2018; 39 (33), p. 3021 – 3104.
3. Fadl Elmula FEM, et al. *Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis*. Blood pressure. 2017; 26, p. 195–203.
4. Krum H, et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet (London, England) 2009; 373, p. 1275–1281.
5. Floras JS. *Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model*. J Am Coll Cardiol. 2009; 54, p. 375–385.
6. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: *Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management*. J Appl Physiol. 2010; 108, p. 227–237.
7. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study*. Int J Cardiol. 2013;162, p. 189–192.
8. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. *Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation*. Circ Heart Fail. 2011; 4, p. 669–675.
9. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, et al. *Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension*. Clin Res Cardiol. 2016; 105, p. 364–371.

## REMODELAREA CARDIACĂ ÎN HTA REZISTENTĂ – IMPACTUL TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC VERSUS INVAZIV

Angela BÎTCĂ, doctor în științe medicale,  
Alexandru CARAUȘ, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător,  
Nadejda SAPOJNIC, doctor în științe medicale,  
Anna MOISEEVA, cercetător științific, Natalia NACU, medic cardiolog,  
Mihaela CARAUȘ, cercetător științific, Alina SÎRBU, medic rezident.

IMSP Institutul de Cardiologie  
e-mail: [anbitca@gmail.com](mailto:anbitca@gmail.com)

#### Rezumat

Asocierea hipertrofiei VS este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio-vasculară, fiind un biomarker al leziunilor multiple de organe-țintă. Remodelarea miocardului VS este manifestarea cea mai frecventă a afectării de organ-țintă, iar denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovativă în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente care prezintă interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții rezistenți la terapia standard cu antihipertensive, dar atestă impact și asupra indicilor remodelării miocardului VS. Articolul este o sinteză a studiului desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale ale IMSP Institutului de Cardiologie, scopul căreia a fost elucidarea modificărilor structural-geometrice a cordului în contextul manifestărilor clinice. Acest studiu a demonstrat că sub influența ambelor scheme de tratament farmacologic s-a atestat o dinamică statistic semnificativă începând cu 6 luni, neatingând însă valorile normale de referință în comparație cu tratamentul minim invaziv prin DASAR, care a indus o superioritate absolută în revers-remodelarea miocardului VS.

**Cuvinte-cheie:** remodelarea miocardului, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, denervarea simpatică al arterelor renale, risc cardiovascular.

**Резюме:** Ремоделирование сердца при резистентной HTA - влияние фармакологического по сравнению с инвазивным лечением

Ассоциация гипертрофии ЛЖ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, являясь биомаркером множественных поражений органов-мишеней. Ремоделирование миокарда ЛЖ является наиболее распространенным проявлением повреждения органа-мишени, а денервация почечных артерий представляет собой инновационный метод лечения резистентной гипертонии, который представляет интерес не только как метод снижения артериального давления у пациентов, устойчивых к стандартной антигипертензивной терапии, но это также влияет на показатели ремоделирования миокарда ЛЖ. Статья представляет собой синтез исследования, проведенного в Департаменте артериальной гипертонии МСМ Института кардиологии, целью которого было выяснить структурно-геометрические изменения сердца в контексте клинических проявлений. Это исследование показало, что под влиянием обеих схем фармакологического лечения наблюдалась статистически значимая динамика, начиная с 6 месяцев, но не достигающая нормальных значений по сравнению с минимально инвазивным лечением DASAR, которое доказало абсолютное превосходство в обратном ремоделировании миокарда ЛЖ.

**Ключевые слова:** ремоделирование миокарда, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, гипертония, симпатическая денервация почечных артерий, сердечно-сосудистый риск.

#### **Summary: Cardiac remodeling in resistant HTA - the impact of pharmacological versus invasive treatment**

The association of LV hypertrophy is an independent risk factor for cardio-vascular mortality and morbidity, being a biomarker of multiple target organ lesions. Remodeling of the LV myocardium is the most common manifestation of target organ damage, and denervation of the renal arteries represents an innovative method of treating resistant hypertension that is of interest not only as a method of further reducing blood pressure in patients resistant to standard antihypertensive therapy, but it also shows impact on LV myocardial remodeling indicis. The article is a synthesis of the study carried out in the Department of Hypertension of the IMSP of the Cardiology Institute, the purpose of which was to elucidate the structural-geometrical changes of the heart in the context of clinical manifestations. This study showed that under the influence of both pharmacological tartar schemes, there was a statistically significant dynamics starting from 6 months, but not reaching the normal values of refraction compared with the minimal invasive treatment with DASAR, which induced an absolute superiority in the reverse-remodeling of the LV myocardium.

**Key-words:** myocardial remodeling, left ventricular hypertrophy, heart failure, high blood pressure, sympathetic denervation of renal arteries, cardiovascular risk.

#### **Introducere:**

Remodelarea miocardului VS este manifestarea cea mai frecventă a afectării de organ-țintă. Asocieria hipertrofiei VS (HVS) este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio-vasculară, fiind un biomarker al leziunilor multiple de organe-țintă [1, 2]. Riscul dezvoltării infarctului miocardic, accidentului cerebrovascular și insuficienței cardiace cronice (ICC) la pacienții cu HTA și HVS este de 2-6 ori mai mare comparativ cu pacienții hipertensivi și masă normală a miocardului VS (Karram T., 2005). În procesele de remodelare patologică a miocardului VS sunt implicate miocitele. Hormonii eliberați local, ca angiotensina, noradrenalina și endotelina contribuie inițial la o hipertrofie miocitară. Aceste miocite hipertrofice nu sunt funcțional competente. Ele sunt înconjurate de fibroblaști și collagen, stimulate de același ambient hormonal local, ceea ce le sporește incompetența funcțională. Uneori, în insuficiența cardiacă congestivă apar mici cantități de troponină în absența ischemiei, ceea ce arată că deteriorarea miocitelor este continuă. În acest context, ireversibilitatea leziunilor pare certă [3, 4, 5].

În anul 1995, Kass a introdus conceptul de revers-remodelare, pe care l-a revizuit amplu în 2012 împreună cu Koitabashi. Revers-remodelarea poate

fi un fenomen clinic, observat, de exemplu, prin reducerea volumului telesistolic în aceleași condiții de solicitare mecanică, dar el a fost demonstrat și histologic. Astfel, apar reducerea volumului miocitar, creșterea densității capilare, creșterea răspunsului beta-adrenergic, creșterea eficienței folosirii calciului endocelular și chiar reducerea fibrozei interstițiale. Fenomenul poate persista pe termen lung [6, 7].

Ecocardiografia are o sensibilitate înaltă în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi și în predicția riscului cardiovascular și poate ajuta în stratificarea mai exactă a riscului global ca și stabilirea terapiei. O evaluare adecvată include măsurarea dimensiunilor septului interventricular, a grosimii peretelui posterior al ventriculului stâng și a diametrului telediastolic ventricular stâng, cu calcularea masei ventriculare stângi conform formulelor în vigoare. Deși relația dintre indicii masei ventriculului stâng și riscul cardiovascular este continuă, sunt larg utilizate valorile prag de 125 g/m<sup>2</sup> la bărbați și 110 g/m<sup>2</sup> la femei pentru estimările hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertrofia concentrică (raport perete/rază >0,42 cu masa ventriculară stângă crescută), hipertrofia excentrică (raport perete/rază <0,42 cu masa ventriculară stângă crescută) și remodelarea concentrică (un raport perete/rază >0,42 cu masa ventriculară stângă normală), sunt factori predictivi pentru incidența crescută a afecți-



unilor cardiovasculare, dar s-a arătat că hipertrofia concentrică este condiția care crește cel mai mult riscul. Concomitent, ecocardiografia permite evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng; fracția de ejeție, ca și scurtarea fracționată endocardială și medio-parietală au fost acceptate ca posibili predictorii suplimentari ai evenimentelor cardiovasculare.

### Material și metode

Studiul a respectat întocmai Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983, și a avut avizul Comisiei de Etică a IMSP Institutului de Cardiologie. Pacienții au semnat benevol acordul de înrolare în studiu. Selectarea pacienților s-a efectuat conform următoarelor criterii eligibile de includere: hipertensiunea arterială esențială gradul III (rezistentă la tratament) TAs  $\geq 160$  mmHg. Pe fondal de administrare a cel puțin 3 preparate antihipertensive în doze maximal tolerate, unul dintre care fiind diuretic pe o perioadă de cel puțin 28 zile înainte de a fi incluși în studiu, ritm sinusal, vârsta 18-60 ani. Criterii de excludere: Stenoza arterei renale ( $>30\%$ ), prezența multiplelor artere renale principale, arteră renală principală cu diametrul  $<4$  mm sau lungimea acestea  $<20$  mm, prezenta Diabetului zaharat tip I și II, eGFR  $<45$  mL/min pe 1,73m, HTA secundară confirmată, prezența fibrilației sau flutterului atrial cronic, AVC în ultimele 6 luni, Angor pectoral, Infarct miocardic suportat, Obezitate cu IMC  $>29,9$ .

Toți pacienții au urmat ambulatoriu timp de 1 luna Tab. Indapamid 1,5 mg/zi, Tab. Losartan 100 mg./zi, Tab. Amlodipin 10 mg./zi. La saptamâna 5 pacienții în mod aleatoriu au fost împărțiți în 3 loturi:

- I lot (23 pacienți) Indapamidă 1,5 mg + Tab. Amlodipină 10 mg. + Tab. Losartan 100 mg. + Tab. Moxonidină 0,6 mg.
- II lot (24 pacienți) Indapamidă 1,5 mg+ Tab. Amlodipină 10 mg.+ Tab. Losartan 100 mg. + Tab. Bisoprolol 10 mg.
- III lot ( 12 pacienți) tratamentul standard + DSAR.

EcoCG a fost investigația de bază pentru monitorizarea parametrilor remodelării cordului în dinamică și s-a efectuat la toate etapele de monitorizare cu ace-

lași aparat (General Electric 96, cu sonda 3,5 MHz) de către un singur observator.

### Rezultate obținute:

În urma examenului ecocardiografic transtoracic s-a constatat prezența hipertrofiei miocardului VS de diferit grad la toți pacienți înrolați, valoarea medie a indicelui masei miocardului VS (IMMVS) fiind  $163,97 \pm 4,9$  g/m<sup>2</sup>. Astfel, în lotul I M acest parametru a constituit  $170,96 \pm 8,18$  g/m<sup>2</sup>, în lotul II B –  $156,5 \pm 7,76$  g/m<sup>2</sup> și  $164,94 \pm 9,61$  g/m<sup>2</sup> în lotul III D ( $p > 0,05$ ), fără diferență statistică între loturi.

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcarea cu volum a rezultat în modificarea geometriei acestuia la toți (100%) pacienți, și anume: prevalența pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică – 26 (52%) în lotul I M versus 30 (60%) în lotul II B și 14 (56%) în lotul III D, remodelarea concentrică a fost înregistrată la 20% pacienți din loturile I M și II B și la 16% din lotul III D și hipertrofia excentrică – la 14 (28%), 10 (20%) și 7 (28%) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. Repartiția pacienților între loturi a fost omogenă, fără diferențe statistice înregistrate (Tab. 1).

La etapa de înrolare în studiu toți pacienți au fost diagnosticați cu un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS, grosimea SIV în lotul I M având valoarea de  $14,20 \pm 0,34$  mm versus  $13,84 \pm 0,23$  mm în lotul II B și  $13,96 \pm 0,28$  mm în lotul III D, grosimea PPVS constituind  $13,40 \pm 0,25$  mm în lotul I M versus  $13,20 \pm 0,21$  mm în lotul II B și  $13,52 \pm 0,27$  mm în lotul III D, loturile fiind comparabile după acești parametri ( $p > 0,05$ ). Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat în asocierea cu blocantele SNS sau DSAR la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă a demonstrat eficiență asupra reducerii grosimii SIV și PPVS în mod comparabil, cu o potență superioară a Moxonidinei și DSAR față de Bisoprolol. Astfel, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a grosimii SIV începând cu 6 luni de monitorizare cu -  $0,52 \pm 0,08$  mm (de la  $14,20 \pm 0,34$  la  $13,68 \pm 0,29$  mm) în lotul I M, -  $0,36 \pm 0,07$  mm (de la  $13,84 \pm 0,23$  la  $13,48 \pm 0,22$  mm) în lotul II B și -  $0,76 \pm 0,11$  mm (de la  $13,96 \pm 0,28$  la  $13,2 \pm 0,26$  mm) în lotul III D de

Tabelul 1.

Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS

Variabile	Remodelare concentrică	Hipertrofie concentrică	Hipertrofie excentrică	VS cu aspect normal	X <sup>2</sup>	p
Lotul I M	10 (20%)	26 (52%)	14 (28%)	-	1,23	$> 0,05$
Lotul II B	10 (20%)	30 (60%)	10 (20%)	-		
Lotul III D	4 (16%)	14 (56%)	7 (28%)	-		

Evoluția parametrilor funcției diastolice și hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în funcție de medicație la supraveghere de durată

## Evoluția grosimii SIV

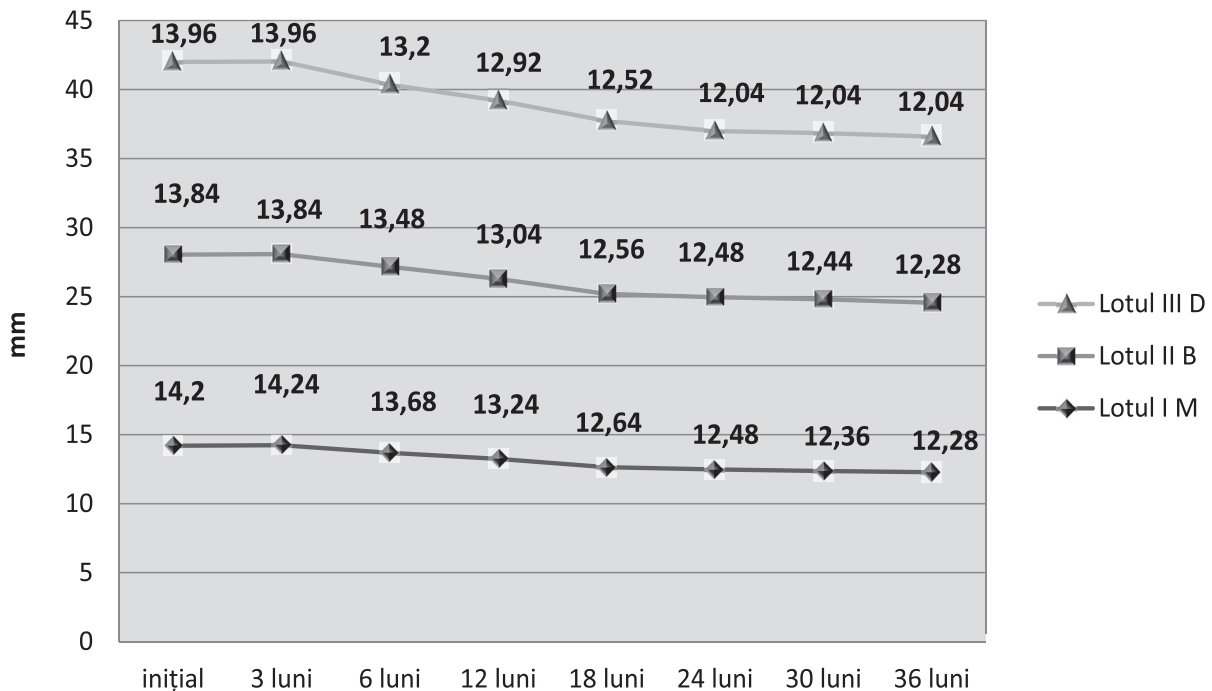


Figura 1. Evoluția grosimii septului interventricular în funcție de medicație la supraveghere de durată

observație, fiind înregistrată o reducere statistic mai semnificativă în loturile de tratament suplimentat cu Moxonidină și DSAR versus Bisoprolol,  $p < 0,05$ .

Medicația ulterioară a ameliorat progresiv acest indicator, statistic autentic la administrarea a toate trei scheme de tratament, ajungând la 24 luni de observație la o valoare a SIV de  $12,4 \pm 0,19$  mm ( $-1,72 \pm 0,20$  mm comparativ cu inițial) în lotul I M,  $12,48 \pm 0,19$  mm ( $-1,36 \pm 0,11$  mm de la inițial) în lotul II B și  $12,04 \pm 0,25$  mm ( $-1,92 \pm 0,37$  mm de la inițial) în lotul III D,  $p > 0,05$ . La această etapă de evaluare lotul pacienților supuși DSAR a exprimat maximă reducere a grosimii SIV, aceasta fiind constantă până la finele studiului. Micșorarea grosimii septului interventricular a continuat în mod lent în loturile I M și II B până la 36 luni de monitorizare, reducerea totală la această etapă constituind  $-1,92 \pm 0,21$  mm ( $12,28 \pm 0,18$  mm) în lotul de tratament cu Moxonidină și  $-1,56 \pm 0,12$  mm ( $12,28 \pm 0,17$  mm) în lotul cu Bisoprolol ( $p > 0,05$ ), fără diferență statistică între loturi (Fig. 1).

Efectul analogic a fost înregistrat și în regresia grosimii PPVS. La 6 luni de monitorizare a fost documentată micșorarea statistic semnificativă cu  $-0,28 \pm 0,10$  mm (de la  $13,40 \pm 0,25$  la  $13,12 \pm 0,25$  mm) în lotul I M,  $-0,24 \pm 0,09$  mm (de la  $13,20 \pm 0,21$  la  $12,96 \pm 0,20$  mm) în lotul II B și  $-0,48 \pm 0,12$  mm (de la  $13,52 \pm 0,27$  la  $13,04 \pm 0,22$  mm) în lotul III D, cu o semnificație statistică mai înaltă în lotul pacienților supuși DSAR, însă comparabilă cu loturile de trata-

ment farmacologic ( $p > 0,05$ ). Micșorarea progresivă a continuat până la 24 luni, când valoarea PPVS în lotul I M a constituit  $12,24 \pm 0,16$  mm ( $-1,16 \pm 0,17$  mm comparativ cu valoarea inițială), în lotul II B  $-12,36 \pm 0,17$  mmHg ( $-0,84 \pm 0,11$  mm comparativ cu valoarea inițială) și  $11,92 \pm 0,24$  mm ( $-1,60 \pm 0,31$  mm față de valoarea inițială) în lotul III D ( $p < 0,05$ ), după care pe parcursul următoarelor etape scade lent în loturile I M (până la  $12,20 \pm 0,17$  mm) și II B ( $12,16 \pm 0,16$  mm), rămânând constant în lotul III D ( $11,92 \pm 0,24$  mm) la 36 luni de tratament ( $p > 0,05$ ). Nu s-a notat prevalența a unui tip de tratament față de altul, astfel loturile fiind omogene și comparabile după efectul obținut, DSAR însă manifestând o potență superioară față de loturile de tratament medicamentos (Fig. 2).

Odată cu regresia grosimii SIV și a PPVS a fost înregistrată și reducerea IMMVS și GRPPVS.

Tendința în micșorarea IMMVS apare începând cu 3 luni de monitorizare și devine statistic autentică la 6 luni:  $-11,94 \pm 1,63$  g/m<sup>2</sup> (de la  $170,96 \pm 8,18$  g/m<sup>2</sup> la etapa de înrolare în studiu la  $159,02 \pm 7,23$  g/m<sup>2</sup>) în lotul I M versus  $-6,0 \pm 1,71$  g/m<sup>2</sup> (de la  $156,50 \pm 7,76$  g/m<sup>2</sup> la  $150,50 \pm 7,36$  g/m<sup>2</sup>) în lotul II B și  $-13,32 \pm 11,30$  g/m<sup>2</sup> (de la  $164,94 \pm 9,61$  g/m<sup>2</sup> la  $151,62 \pm 8,93$  g/m<sup>2</sup>) în lotul III D de observație, loturile fiind comparabile atât după valori absolute, cât și după dinamica modificărilor înregistrate ( $p > 0,05$ ). Începând cu 12 luni de evaluare lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioritate absolută în reducerea IMMVS compara-

### Evoluția grosimii PPVS

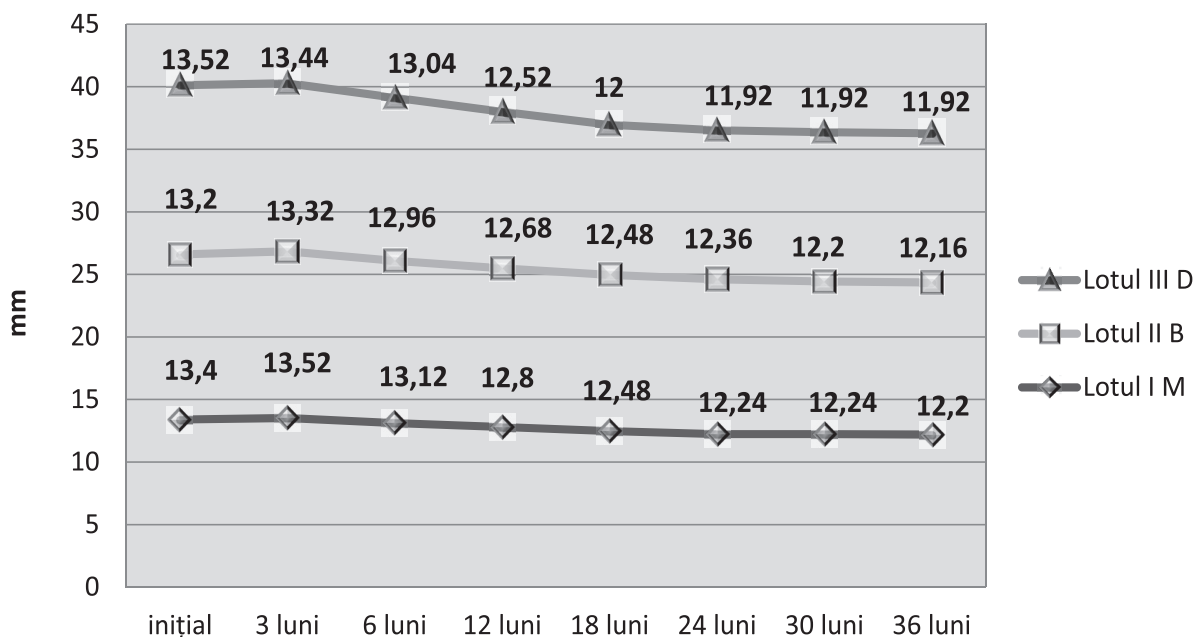


Figura 2. Evoluția grosimii peretelui posterior al VS în funcție de medicație la supraveghere de durată

tiv cu loturile de tratament cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, aceasta fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Reducerea progresivă a IMMVS continuă până la 36 luni, când acesta atinge valoarea de  $128,57 \pm 4,91 \text{ g/m}^2$  ( $- 42,39 \pm 4,44 \text{ g/m}^2$  de la inițial) în lotul I M,  $126,0 \pm 5,34 \text{ g/m}^2$  ( $- 30,50 \pm 3,66 \text{ g/m}^2$  de la valoarea inițială) în lotul II B și  $94,44 \pm 3,90 \text{ g/m}^2$  ( $- 70,50 \pm 11,33 \text{ g/m}^2$  de la valoarea inițială),  $p < 0,001$  (Tab. 2).

Astfel, toate trei scheme de tratament au redus statistic semnificativ IMMVS de la 6 luni de monitoriza-

re, analiza comparativă a dinamicilor demonstrând o inferioritate a Bisoprololului față de Moxonidină, iar DSAR – o superioritate certă în ameliorarea acestui parametru comparativ cu tratamentul farmacologic.

GRPPVS are o dinamică de descreștere mai lentă, dar devine statistic semnificativă comparabilă la 6 luni în loturile II B ( $- 0,01 \pm 0,003 \text{ mm}$ ) și III D ( $- 0,02 \pm 0,01 \text{ mm}$ ). Către a 12-a lună de monitorizare în lotul de tratament cu Moxonidină dinamica reducerii GRPPVS devine statistic autentică și comparabilă cu lotul de tratament cu Bisoprolol, lotul de

Tabelul 2.

#### Evoluția indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) în funcție de medicație, $M \pm m$ (mm)

	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	P
Inițial	170,96±8,18	156,50±7,76	164,94±9,61	0,87	>0,05
3 luni	170,60±7,88	157,67±7,98	149,15±9,31	1,47	>0,05
6 luni	159,02±7,23	150,50±7,36	151,62±8,93	0,40	>0,05
12 luni	151,54±6,12	141,52±6,82	100,78±4,54	12,42	<0,001
18 luni	140,60±5,09	132,41±6,44	101,24±3,34	9,42	<0,001
24 luni	134,59±4,75	131,34±5,86	100,75±4,63	8,42	<0,001
30 luni	132,11±4,64	127,44±5,68	93,96±4,0	11,31	<0,001
36 luni	128,57±4,91	126,0±5,34	94,44±3,90	9,63	<0,001
Dinamica 3 luni	-0,36±1,33	1,17±1,63	-15,79±11,17	3,78	<0,05
Dinamica 6 luni	-11,94±1,63***	-6,0±1,71**	-13,32±11,30**	0,85	>0,05
Dinamica 12 luni	-19,42±2,81***	-14,98±2,16***	-64,15±10,71***	27,30	<0,001
Dinamica 18 luni	-30,36±4,30***	-24,09±2,55***	-63,70±8,98***	15,34	<0,001
Dinamica 24 luni	-36,38±4,62***	-25,16±2,78***	-64,19±11,71***	10,13	<0,001
Dinamica 30 luni	-38,85±4,74***	-29,06±3,58***	-70,98±11,04***	11,40	<0,001
Dinamica 36 luni	-42,39±4,44***	-30,50±3,66***	-70,50±11,33***	10,32	<0,001

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

Tabelul 3.

## Evoluția GRPPVS în funcție de medicație, M±m (mm)

	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	P
Inițial	0,51±0,01	0,52±0,01	0,51±0,01	0,24	>0,05
3 luni	0,51±0,01	0,52±0,01	0,51±0,01	1,10	>0,05
6 luni	0,50±0,01	0,50±0,01	0,49±0,01	0,03	>0,05
12 luni	0,49±0,01	0,50±0,01	0,47±0,01	21,4	<0,001
18 luni	0,49±0,01	0,50±0,01	0,46±0,01	6,72	<0,01
24 luni	0,48±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	7,29	<0,01
30 luni	0,49±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	9,93	<0,001
36 luni	0,49±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	9,74	<0,001
Dinamica 3 luni	0,01±0,003	0,004±0,004	0,01±0,02	1,08	>0,05
Dinamica 6 luni	-0,003±0,004	-0,01±0,003*	-0,02±0,01**	0,38	>0,05
Dinamica 12 luni	-0,02±0,01**	-0,02±0,01**	-0,04±0,01***	22,46	<0,001
Dinamica 18 luni	-0,02±0,01**	-0,01±0,01*	-0,05±0,01***	5,16	<0,01
Dinamica 24 luni	-0,03±0,01***	-0,02±0,01**	-0,05±0,01***	3,41	<0,05
Dinamica 30 luni	-0,02±0,01*	-0,02±0,01**	-0,05±0,01***	7,91	<0,01
Dinamica 36 luni	-0,02±0,01	-0,03±0,01***	-0,05±0,01***	7,44	<0,01

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

Tabelul 4.

## Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS (N, %)

Etapa	Tipul remodelării	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		X <sup>2</sup>	P
		N	%	N	%	N	%		
Inițial	Remodelare concentrică	10	20,0	10	20,0	4	16,0	1,23	>0,05
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	30	60,0	14	56,0		
	Hipertrofie excentrică	14	28,0	10	20,0	7	28,0		
	VS aspect normal	-	-	-	-	-	-		
3 luni	Remodelare concentrică	8	16,0	14	28,0	5	20,0	3,46	>0,05
	Hipertrofie concentrică	28	56,0	28	56,0	15	60,0		
	Hipertrofie excentrică	14	28,0	8	16,0	5	20,0		
	VS aspect normal	-	-	-	-	-	-		
6 luni	Remodelare concentrică	6	12,0	14	28,0	4	16,0	7,96	>0,05
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	26	52,0	14	56,0		
	Hipertrofie excentrică	16	32,0	10	20,0	7	28,0		
	VS aspect normal	2	4,0	-	-	-	-		
12 luni	Remodelare concentrică	8	16,0	20	40,0	17	68,0	28,63	<0,001
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	20	40,0	8	32,0		
	Hipertrofie excentrică	12	24,0	10	20,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	-	-		

Tabelul 4 (continuare).

## Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS (N, %)

Etapa	Profil diurn	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		X <sup>2</sup>	P
		N	%	N	%	N	%		
18 luni	Remodelare concentrică	17	34,0	20	40,0	13	52,0	17,96	<0,01
	Hipertrofie concentrică	18	36,0	24	48,0	10	40,0		
	Hipertrofie excentrică	11	22,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	2	8,0		
24 luni	Remodelare concentrică	17	34,0	20	40,0	14	56,0	17,57	<0,01
	Hipertrofie concentrică	21	42,0	22	44,0	7	28,0		
	Hipertrofie excentrică	8	16,0	8	16,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	4	16,0		
30 luni	Remodelare concentrică	18	36,0	20	40,0	17	68,0	21,17	<0,01
	Hipertrofie concentrică	21	42,0	24	48,0	1	4,0		
	Hipertrofie excentrică	7	14,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	7	28,0		
36 luni	Remodelare concentrică	16	32,0	20	40,0	17	68,0	20,76	<0,01
	Hipertrofie concentrică	23	46,0	24	48,0	1	4,0		
	Hipertrofie excentrică	6	12,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	5	10,0	-	-	7	28,0		

pacienți supuși DSAR înregistrând la această etapă o dinamică mai progresivă, cea ce determină apariția diferenței statistice atât între valorile absolute, cât și în dinamicile loturilor, tendința fiind menținută până la finele studiului. În acest mod, la 12 luni de evaluare au fost înregistrate următoarele valori ale GRPPVS:  $0,49 \pm 0,01$  mm versus  $0,50 \pm 0,01$  mm și  $0,47 \pm 0,01$  mm în loturile I M, II B și III D, respectiv,  $p < 0,001$ . După 12 luni GRPPVS scade lent și rămâne în platou până la 36 luni. Spre finele studiului reducerea totală a GRPPVS a constituit  $- 0,02 \pm 0,01$  mm (de la  $0,51 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,49 \pm 0,01$  mm) în lotul I M versus  $- 0,03 \pm 0,01$  mm (de la  $0,52 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,49 \pm 0,01$  mm) în lotul II B și  $- 0,05 \pm 0,01$  mm (de la  $0,51 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,46 \pm 0,01$  mm) în lotul III D,  $p < 0,01$  (Tab. 3).

Administrarea tratamentului de durată cu Amlodipină, Indapamidă, Losartan, completat cu Moxoni-

dină în lotul I M, Bisoprol în lotul II B și DSAR în lotul III D de observație, odată cu regresia hipertrofiei miocardului VS a dus și la îmbunătățirea geometriei acestuia. Conform GRPPVS și IMMVS repartiția pacienților după geometria miocardului VS a fost următoarea: la inițierea studiului toate tipurile de remodelare ventriculară stângă au avut o incidență comparabilă între loturi. În acest context, s-a remarcat prevalarea pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică: 26 pacienți (52%) în lotul I M, 30 (60%) în lotul II B și 14 (56%) în lotul III D,  $p > 0,05$ . Mal-adaptarea miocardului VS la suprasolicitarea cu presiune a determinat dezvoltarea remodelării concentrice la a câte 10 (20%) pacienți în lotul I M și II B și la 4 (16%) pacienți în lotul III D. Paternul de remodelare tip hipertrofie excentrică a fost notat la 14 (28%) pacienți în lotul I M, 10 (20%) pacienți în lotul II B și 7 (28%) în lotul III D. Pe parcursul

tratamentului, numărul de pacienți care exprimau pattern patologic de remodelare progresiv s-a redus, dar cu obținerea unei consemnări statistice autentice către luna a 12-a de evaluare. Către această perioadă, ponderea pacienților care manifestau cea mai nefavorabilă geometrie de remodelare - HVS concentrică, a constituit 25 (52%) pacienți în lotul I M, 20 (40%) pacienți în lotul II B și 8 (32%) pacienți în lotul III D, determinându-se o reducere semnificativă ( $p < 0,001$ ) a numărului de pacienți în lotul de tratament cu Bisoprolol și DSAR (Tab. 4).

De menționat, că către această perioadă în lotul supus DSAR a crescut semnificativ numărul de pacienți care exprimau remodelare concentrică: 17 (68%) pacienți versus 8 (16%) pacienți în lotul I M și 20 (40%) în lotul II B. Concomitent, nu a fost notat nici un pacient cu patternul de remodelare tip HVS excentrică în lotul III D. Acest fenomen poate fi explicat prin „migrarea” unor pacienți dintr-o categorie „mai patologică” în una „mai fiziologică”.

La 18 luni de monitorizare s-a constatat reducerea numărului de pacienți cu remodelare concentrică în cele 3 loturi de pacienți, dar și creșterea numărului de pacienți care au manifestat pattern geometric normal al VS, constituind 8 % din lotul I M și III D, ( $p < 0,01$ ). Către finele perioadei de evaluare, tratamentul cu Moxonidină și DSAR au favorizat revers-remodelarea la 5 (10%) pacienți din lotul I M și la 7 (28%) pacienți din lotul III D, cu notarea unui pattern geometric fiziologic al VS,  $p < 0,01$  (Tab. 4).

### Concluzii:

1. Hipertrofia ventriculară stângă la pacienți cu HTA rezistentă regresează lent sub influența ambelor scheme de tratament cu reducerea progresivă a SIV, PPVS, IMMVS și GRPPVS și o dinamică statistic semnificativă începând cu 6 luni, neatingând însă valorile normale de referință.

2. Utilizarea tratamentului combinat cu blocanțele SNS, cât și cu DSAR au influențat pozitiv inducerea revers-remodelării miocardului VS indiferent de pattern-ul geometric ventricular inițial, însă, administrarea  $\beta$ -adrenoblocantului Bisoprolol a demonstrat o eficiență inferioară față de agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină

3. Tratamentul minim invaziv prin DSAR – a indus o superioritate absolută în revers-remodelarea miocardului VS față de schemele farmacoterapeutice în regresia HVS, eveniment notabil spre finele perioadei de cercetare.

4. Evaluarea remodelării cardiace și a hipertrofiei ventriculare stângi concentrice reprezintă un fac-

tor determinant în predicția riscului cardiovascular și poate ajuta în stratificarea riscului cardiovascular global și în stabilirea terapiei ulterioare.

### Bibliografie:

1. Cohn J.N, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. În: J Am Coll Cardiol., 2000, vol 3, p. 569-582.
2. Paula S. Azevedo et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. În: Arg. Bras. Cardiol, 2016, vol. 106, nr.1, p. 62-69.
3. Galli A. and Lombardi F. Post-infarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure În: Cardiology Research and Practice, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2579832> (vizitat 19.08.16).
4. Marvin A.Konstam, et al. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. În: JACC Journals, January, 2011, vol .4, nr.1, p. 98-108
5. Douglas L.Man et al. Myocardial Recovery and the Failing Heart. Myth, Magic, or Molecular Target? În: Am J Cardiol, 2012, vol, 60, nr. 24, p. 2465-2472.
6. Gaash W.H, Michael R.Zile. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. În: IACC, 2011 October, vol.58, nr.17, p. 1733-1740.
7. Koitabashi N, Kass D. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. În: Nature Reviews Cardiology, 2012 March, vol. 9, p. 147-157.
8. Hellawell G.L., Margulies K.B. Myocardial Reverse Remodeling. În: Cardiovascular Therapeutics, 2012, vol. 30, p.172-182.
9. Hoshikawa E et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. În: Am J Cardiol, 2011, vol.107, nr.7, p. 1065–1070.
10. Kramer D.G et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a Meta-Analytic approach. În: J Am Coll Cardiol, 2010, vol.56, nr. 5, p. 392–406. 25
11. Lang R.M et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. În: European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2015, vol. 16, p. 233–271.
12. Minicucci M.F. et al. Echocardiographic predic-

tors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. În: Arq. Bras. Cardiol., 2011, vol. 97, nr.6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000117>. (vizitat 12.10.1015).

13. McMurray J.J. et al. ESC Guidelines for the diag-

nosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. În: European Heart Journal, 2012, vol. 33, p. 1787-1847.

14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016, March. În: European Heart Journal, 2016, vol. 18, nr.8, p.891-975.

## PROVOCĂRI ÎN TERAPIA ANTIPLACHETARĂ LA PACIENȚII CORONARIENI DUPĂ ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ

<sup>1,2</sup>Marta DOGOT – studentă doctorandă an. III,  
<sup>2</sup>Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
<sup>1,2</sup>Andrei GRIB – student doctorand an. II,  
<sup>1</sup>Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

*e-mail: [dogotmarta2@gmail.com](mailto:dogotmarta2@gmail.com)*

### Rezumat

O valoare importantă în prevenirea și progresia proceselor trombotice la pacienții coronarieni ocupă utilizarea agenților antiplachetari. Terapia antiplachetară dublă include acidul acetilsalicilic și blocantul receptorilor P2Y<sub>12</sub> – adenosin 5'-difosfat pentru pacienții cu intervenție coronariană percutană, utilizată în scopul scăderii ratei evenimentelor cardiace majore sau prevenirii reapariției a complicațiilor trombotice. În acest articol a fost studiată rata evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care administrează terapia antiplachetară dublă după 6 luni de la intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic.

**Cuvinte-cheie:** tratament dublu antiplachetar, evenimente ischemice și hemoragice.

### Summary. Challenges in antiplatelet therapy in coronary patients after percutaneous coronary intervention

An important value in the prevention and progression of thrombotic processes in coronary patients involves the use of antiplatelet agents. The double antiplatelet therapy includes acetylsalicylic acid and the P2Y<sub>12</sub> receptor blocker - adenosine 5'-diphosphate for patients with percutaneous coronary intervention, used to reduce the rate of major cardiac events or thrombotic complications. In this article, ischemic and haemorrhagic events have been studied in patients receiving double antiplatelet therapy after 6 months after percutaneous coronary intervention with pharmacological stent implantation.

**Key-words:** double antiplatelet treatment, ischemic and hemorrhagic events.

### Резюме. Вызовы антиагрегационной терапии у коронарных пациентов после стентирования коронарных артерий

Важное значение в профилактике и прогрессировании тромботических процессов у пациентов с ишемической болезнью, включает использование антиагрегантов. Двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловая кислота и блокатор рецепторов P2Y<sub>12</sub> - 5'-дифосфат аденозина для пациентов с чрескожным коронарным вмешательством, которые используются для снижения частоты сердечных тромботических событий. В этой статье изучались ишемические и геморрагические явления у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию через 6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией фармакологического стента.

**Ключевые слова:** двойное антитромбоцитарное лечение, ишемические и геморрагические явления.

### Introducere:

Baza tratamentului medical al pacienților coronarieni după intervenția coronariană percutană (PCI) în prevenția trombozei de stent și a complicațiilor cardiovasculare, o reprezintă dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor

lor plachetari P2Y<sub>12</sub> pentru adenosin 5'-difosfat [1].

Clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat și cel mai frecvent prescris inhibitor al receptorilor P2Y<sub>12</sub>, eficacitatea fiind dovedită în mai multe studii clinice mari [4]. Ghidurile actuale recomandă pacienților DAPT pe o perioadă de 6 și 12 luni după PCI cu im-

plantare de stent farmacologic [1,9]. Numărul estimat de pacienți care necesită DAPT după intervenția coronariană sau respectiv infarctul miocardic este considerabil și a crescut la 2 200 000/an în Europa [9]. În ciuda eficacității clinice dovedite, unii pacienți nu prezintă răspuns antiplachetar adecvat și reapar evenimente ischemice recurente [2]. De asemenea, riscul de sângerare crește, odată cu expunerea continuă la DAPT. Ca urmare durata optimă a DAPT trebuie să fie determinată de echilibrarea riscurilor pe termen lung atât pentru tromboză coronariană, cât și pentru sângerare majoră [6].

**Scopul lucrării:** Studiarea evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care administrează DAPT după 6 luni de la intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic.

**Materiale și metode:** În acest studiu au fost incluși 56 pacienți colectați din Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Institutul de Cardiologie din Chișinău, în perioada octombrie 2018 – mai 2019 cu diagnosticul de angină pectorală instabilă și infarct miocardic care au fost urmăriți în dinamică pe o perioadă de 6 luni de tratament cu DAPT (aspirină 75-100 mg și 75 mg clopidogrel pe zi, și administrată după doză de încărcare de 600 mg clopidogrel și 300 mg aspirină).

Scorul de predicție DAPT a fost estimat în baza a nouă factori: vârsta, insuficiența cardiacă congestivă/fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), infarct miocardic la prezentare, infarct miocardic sau PCI anterioară, diabet zaharat, diametrul stentului <3 mm, fumat și stent cu eluție de paclitaxel.

Pentru algoritmul de predicție a hemoragiei a fost calculat scorul PRECISE-DAPT, ce include cinci criterii: vârsta, clearance-ul creatininei, hemoglobina, leucocitele în sânge și hemoragii în antecedente.

**Rezultate:** Studiul prospectiv a inclus 56 pacienți, majoritatea 37 (67%) au fost bărbați ( $p < 0,001$ ). Vârsta medie a bărbaților a constituit  $60,58 \pm 1,28$  ani, iar femeile au fost mai în vârstă:  $63,88 \pm 1,2$  ani,  $p < 0,05$ . Din cei 56 pacienți incluși în studiu, 39 pacienți (69,6%) au beneficiat de intervenție coronariană percutană în primele 48 ore de la suportarea infarctului miocardic, iar 17 (30,4%) pacienți pentru angină pectorală instabilă.

Estimarea scorului DAPT a evidențiat 16 (28,5%) din pacienți cu un punctaj crescut pentru apariția de evenimente ischemice, ce a predominat comparativ cu 6 (10,71%) pacienți cu scorul PRECISE-DAPT cu un risc crescut de evenimente hemoragice.

Pe parcursul a 6 luni de tratament antiplachetar au fost înregistrate 9 (16,07%) evenimente ischemice: 5 (8,92%) au prezentat acces repetat de angor instabil

cu spitalizare repetată, 3 (5,35%) infarct miocardic non-fatal și un caz (1,78%) de moarte cardiacă. Pe parcursul a 6 luni de tratament antiplachetar au fost 4 (7,14%) cazuri înregistrate și evenimente de sângerare. S-a determinat epistaxis frecvent în 3 (66,6%) cazuri din totalul evenimentelor de sîngerare și în un caz (33,4%) de hematurie (Tab.1).

Tabelul 1.

**Evenimentele ischemice și hemoragice înregistrate la pacienții care au administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni.**

Evenimentele ischemice înregistrate n=9	Evenimentele hemoragice înregistrate n=4
Acces repetat de angor instabil cu spitalizare repetată - 5 (8,9%)	Epistaxis frecvent - 3 (66,3%)
Infarct miocardic non-fatal - 3 (5,35%)	Hematurie - 1 (33,4%)
Moarte cardiacă - 1 (1,78%)	-

S-a evidențiat că majoritatea pacienților care au suportat atât evenimente ischemice, cât și hemoragice pe parcursul administrării DAPT după PCI pe o perioadă de 6 luni, au prezentat factori de risc care au favorizat apariția acestor evenimente (Tab.2). S-a determinat o corelație puternică ( $p < 0,0001$ ) între apariția evenimentelor recurente ischemice la pacienții cu DAPT după PCI (angor pectoral instabil repetat, infarct miocardic non-fatal, moarte cardiacă) și factorii de risc pentru evenimente ischemice: diabetul zaharat tratat cu insulină – în 66,7%, obezitatea – 44,4%, FEVS <30% - 33,4%, tratament neregulat cu DAPT - în 55,6% cazuri și între apariția evenimentelor de sângerare și factorii de risc: vârsta mai înaintată ( $p < 0,001$ ), FEVS <30% - în 75% cazuri, boala cronică renală st.II-III K/DOKI - 12 % cazuri (Tab.3).

**Discuții:** Administrarea DAPT pe un termen mai lung necesită un echilibru riscul de apariție a evenimentelor ischemice și de sângerare. Ghidurile europene (2017) actuale recomandă cu insistență personalizarea duratei DAPT în funcție de riscul relativ individualizat pentru fiecare pacient cu scopul reducerii acestor evenimente [5].

Factorii recunoscuți care contribuie la creșterea riscului de sângerare includ: vârsta înaintată (>75 de ani), antecedente de sângerare, insuficiența cardiacă, boală arterială periferică, hipertensiunea arterială, funcție renală sau funcție hepatică anormală și accident vascular cerebral în antecedente. Alți factori contributivi sunt: administrarea îndelungată de steroizi, fumatul, consumul de alcool, anemia și malignitatea [6].



Tabelul 2.

**Repartizarea pacienților după evenimentele de sângerare înregistrate pe durata a 6 luni de administrare a DAPT și prezența factorilor de risc**

Parametri	Pacienți cu evenimente de sângerare (n=4)	Pacienți fără evenimente de sângerare (n=52)	p
<b>Vârsta medie</b>	<b>68.2± 9.8</b>	<b>64.1±9.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diabet zaharat	2 (50%)	22 (42.3%)	0>0.5
Hipertensiune arterială	3 (75%)	38 (73.0%)	0>0.5
Dislipidemie	2 (50%)	38 (73.0%)	0>0.5
<b>FEVS &lt;30%</b>	<b>3 (75%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>BCR st.II-III K/DOQI</b>	<b>3 (75%)</b>	<b>2 (3.8%)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabelul 3.

**Repartizarea pacienților după evenimentele ischemice înregistrate și prezența factorilor de risc**

Parametri	Pacienți cu evenimente ischemice (n=9)	Pacienți fără evenimente ischemice (n=42)	p
Supraponderabilitate	6 (66.7%)	34 (72.3%)	p<0.01
<b>Diabetul zaharat</b>	<b>6 (66.7%)</b>	<b>3 (4.3%)</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
Hipertensiune arterială	7 (77.8%)	41 (87.2%)	p<0.001
Dislipidemie	5 (55.6%)	15 (31.9%)	p<0.001
<b>FEVS &lt;30%</b>	<b>3 (33.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Obezitate</b>	<b>4 (44.4%)</b>	<b>1 (2.1%)</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
Infarctul miocardic în antecedente	4 (44.4%)	7 (14.8%)	p<0.001
<b>Tratament neregulat cu DAPT</b>	<b>5 (55.6%)</b>	<b>4 (8.5%)</b>	<b>p&lt;0.0001</b>

Cauzele apariției evenimentelor ischemice sunt multiple și diverse, depind de tehnica implantării, de leziunile coronariene, dar și de tipul stentului. Aceste evenimente nedorite sunt mai frecvente la pacienții diabetici, cu boală cronică renală, cu disfuncție de ventricul stâng, complianță redusă la DAPT, în leziuni aterosclerotice lungi și complexe cu calcificate arteriale [10].

Conform conceptelor noi din Ghidul ESC *Focused update on DAPT in coronary artery disease* (2017) utilizarea scorurilor PRECISE-DAPT/DAPT poate fi utilă pentru a adapta durata DAPT pentru a maximiza protecția ischemică și pentru a minimiza riscul de sângerare la fiecare pacient [9].

Scorul DAPT a fost dezvoltat în baza studierii a 11 648 de pacienți înrolați în studiul DAPT și a fost validat inițial la 8136 pacienți, înscriși în studiul *Patient-Related Results with Endeavor vs. Cypher Stenting* (PROTECT) [8]. Acest scor de predicție a identificat nouă factori [vârsta, insuficiență cardiacă congestivă/ FEVS redusă, infarct miocardic la prezentare, infarct miocardic sau PCI anterioară, diabet zaharat, diametrul stentului <3 mm, fumat și stent cu eluție de paclitaxel cu un scor rezultând de la 2 + 10 [8, 11].

Studiul PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*) a inclus un număr total de 14 963 de pacienți cu boala coronariană care au beneficiat de PCI, și a generat

cinci criterii (vârsta, clearance-ul creatininei, hemoglobina, leucocite și sângerare în antecedente) pentru algoritmul de predicție a hemoragiei la pacienții tratați cu DAPT [3].

Având în vedere compromisul între riscurile ischemice și hemoragice pentru o anumită durată DAPT, aplicarea acestor scoruri de risc pentru a decide durata DAPT este utilă stratificarea pacienților în grupuri de risc pentru prevenirea evenimentelor ischemice și de sângerare [5].

### Concluzii

Pe durata administrării tratamentului dublu antiplachetar (aspirina + clopidogrel) după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic, pacienții prezintă atât evenimente ischemice cât și hemoragice, corelate cu factorii de risc prezenți la acești pacienți. Regimul personalizat de terapie antiplachetară, cu evaluarea scorurilor de risc PRECISE-DAPT/DAPT sunt utile în echilibrarea raportului risc/beneficiu, care ar garanta eficacitatea și siguranța individuală a pacienților cu DAPT.

### Bibliografie

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. Ghidul privind revascularizarea miocardică ESC/EACTS 2018. Grupul de Lucru pentru Revascularizarea Miocardică al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS). *Romanian Journal of Cardiology*. 2019;29:2.

2. Brown Sh.A., Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of Personalized Medicine* 2018;8:1, doi:10.3390/jpm8010008.

3. Costa F., van Klaveren D., James S. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025–1034

4. Elliott J, Kelly SE, Bai Z, et al. Dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9:e022271. doi:10.1136/bmjopen-2018-022271.

5. Kikkert WJ., Damman P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2018;26(6):321-333. doi: 10.1007/s12471-018-1113-5.

6. Niteen V. Deshpande, Parag Admane, Harshawardhan M. Mardikar. Bleeding on dual antiplatelet therapy: real-life challenges. *European Heart Journal Supplements* 2018; 20:Supplement B. doi:10.1093/eurheartj/sux041.

7. Shang-He-Lin Yin, Peng Xu, Bian Wang et al. Du-

ration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l2222. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2222>.

8. Ueda P, Jernberg T, James S et al., External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1069-1078.

9. Valgimigli M., Bueno H., A Byrne R. et al.: 2018 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260.

10. Wada H., Mattson PC., Iwata H. Stent or scaffold thrombosis: past, current, and future perspectives. *EMJ Int Cardiol*. 2017;5(1):55-61.

11. Witberg G., Zusman O., Yahav D. et al. Meta-analysis of the efficacy of the DAPT score to decide on treatment duration. *Eur heart j cardiovascular pharmacother*. 2019 <https://doi.org/10.1093/ejvcp/pvz075>.

## EVOLUȚIA ECOCARDIOGRAFICĂ LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST SUPUȘI REVASCULARIZĂRII MIOCARDICE PERCUTANE

<sup>1,2</sup>Artiom SUREV – doctorand, as. univ.,

<sup>1,3</sup>Lucia CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

<sup>1</sup>Nicolae CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

<sup>1,2</sup>Marcel ABRAȘ – dr. șt. med., conf. univ.,

<sup>1,2</sup>Andrei GRIB – doctorand, as. univ.

<sup>1</sup>Institutul de Cardiologie

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie N. Testemițanu

<sup>3</sup>Spitalul polivalent NOVAMED

*e-mail: [surev@inbox.ru](mailto:surev@inbox.ru)*

### Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea evoluției ecocardiografice a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) la 6 luni după revascularizarea miocardică percutană în funcție de timpul de reperfuție. Au fost examinate ecocardiografic două loturi a câte 126 de pacienți cu NSTEMI. Pacienții din primul lot au fost supuși revascularizării în primele 72 de ore de la debutul simptomelor, din lotul doi – de la 72 de ore până la 30 de zile. Ecocardiografia (ECOCG) a fost efectuată a doua zi după intervenție și la 6 luni. A fost depistată evoluția ecocardiografică mai favorabilă la pacienți care au fost supuși revascularizării amânate.

**Cuvinte-cheie:** infarct miocardic fără elevarea segmentului ST, ecocardiografie, timpul de reperfuție, reperfuție amânată.

### Summary. Ecocardiographic evolution in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation after percutaneous myocardial revascularization

The aim of the study was to evaluate the echocardiographic evolution of patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) at 6 months after percutaneous myocardial revascularization depending on the reperfusion time. Two groups of 126 patients with NSTEMI were examined echocardiographically. Patients in the first group underwent revascularization in the first 72 hours after the onset of symptoms, in the second group in the range of

72 hours to 30 days. Echocardiography was performed the day after the operation and at 6 months. The most favorable echocardiographic evolution was detected in patients who underwent delayed revascularization.

**Key-words:** myocardial infarction without ST-segment elevation, echocardiography, reperfusion time, delayed reperfusion.

**Резюме. Эволюция эхокардиографических параметров у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST перенесших чрезкожную ревазуляризацию миокарда.**

Целью исследования была оценка эхокардиографической эволюции пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на протяжении 6 месяцев после чрезкожной ревазуляризации миокарда в зависимости от времени реперфузии. Две группы из 126 пациентов с NSTEMI были обследованы эхокардиографически. Пациенты в первой группе подвергались ревазуляризации в первые 72 часа после появления симптомов, во второй группе в интервале от 72 часов до 30 дней. Эхокардиография была выполнена на следующий день после операции и через 6 месяцев. Наиболее благоприятная эхокардиографическая динамика была выявлена у пациентов, перенесших отсроченную ревазуляризацию.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, эхокардиография, время реперфузии миокарда, отсроченная реперфузия миокарда.

## Introducere

În Republica Moldova, conform ultimelor date prezentate în 2015, numărul bărbaților care suferă de boala ischemică a cordului depășește 71 de mii, iar a femeilor – 52 de mii. Această patologie anual în Republica Moldova provoacă peste 14 mii de decese [1]. În structura mortalității de cardiopatie ischemică pe primul plan e decesul provocat de sindroamele coronariene acute, inclusiv de infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI). Din registrele naționale ale țărilor UE și SUA și din trialurile publicate, deducem că incidența anuală a spitalizărilor pentru NSTEMI se rădică la 3 cazuri la 1 000 de locuitori [2]. Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu NSTEMI este mai mică decât cea a pacienților cu STEMI (5% vs. 7%), la 6 luni ea devine practic aceeași (12% vs. 13%), dar pe termen lung chiar depășește cea de la STEMI [3].

Aplicarea de rutină a strategiei invazive de management la pacienți cu NSTEMI a demonstrat ameliorarea rezultatelor clinice și reducerea recurenței epizoadelor anginoase, numărului de respitalizări și revascularizări repetate [4,5].

Alegerea perioadei optime pentru obținerea unei revascularizări miocardice eficiente se bazează pe stratificarea riscului după criterii bine stabilite. Pe baza acestor criterii pacienții se împart în patru grupe: grup cu risc foarte înalt, cu risc înalt, risc intermediar și mic [6].

În cazul pacienților din grupurile de risc intermediar și mic în prezența semnelor clinice și paraclinice de ischemie miocardică este recomandată aplicarea strategiei invazive cu revascularizarea miocardică ulterioară în caz de necesitate în primele 72 de ore de la primul contact medical [7,8].

Este important de menționat că în metaanalizele și studiile clinice citate pe care se bazează recomandarea pentru pacienți din grupul de risc intermediar a

fost demonstrată superioritatea strategiei invazive de rutină față de cea selectivă, ce a fost și scopul de bază a acestor analize, iar concomitent a fost demonstrată și lipsa beneficiilor abordării precoce a pacienților cu risc intermediar și mic. Cercetări care să aibă ca obiectiv studierea țintită a acestui grup de pacienți în vederea timpului optim de reperfuție în literatura de specialitate la momentul de față practic nu sunt.

Este discutabil și unul din criteriile care atribuie pacienților un risc înalt – infarctul miocardic confirmat prin nivelul ridicat de enzime cardiace. Prezența enzimelor de necroză ca troponina și fracția MB a createninkinazei vorbește despre faptul ca necroza miocardică s-a produs, dar nu răspunde la întrebarea când ea a început și dacă ea s-a terminat, ori mai continuă. Mai informativă poate fi dinamica acestor enzime. Creșterea enzimelor cardiace vorbește de o ischemie persistentă care duce la o necroză miocardică continuă. Acest parametru cu siguranță este alarmant și crește riscul pacientului. Dar în caz că enzimele cardiace sunt la o concentrație patologică, dar în dinamică concentrația scade, sau nu crește atunci putem vorbi de perfuzia miocardică adecvată la momentul investigației și că necroza miocardică nu mai are loc. În aceste condiții riscurile pacientului sînt mai mici.

## Material și metode

În această cercetare au fost incluși două loturi a câte 126 de pacienți cu NSTEMI care, conform criteriilor de stratificare a riscului, se încadrau în grupurile de risc intermediar și mic. În lotul de control (lotul I) pacienții au fost supuși revascularizării miocardice percutane (PCI) în primele 72 de ore de la debutul simptomelor, iar în lotul de cercetare (lotul II) în intervalul de 72 de ore – 30 de zile de la debutul bolii. Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată în ambele loturi a doua zi după PCI și la 6 luni după intervenție.

La explorarea ECOCG, în conformitate cu protocolul standard, s-au analizat zonele cu afectarea contractilității regionale (hipokinezie, akinezie, diskinezie). Au fost măsurate diametrele și volumele telediastolice și telesistolice ale ventriculului stâng (VS). Evaluarea funcției sistolice globale a VS a prevăzut estimarea fracției de ejeecție (FE) după metoda Simpson. Au fost măsurate și diametrul aortei ascendente (Aoasc.), atriului stâng (AS), grosimea septului interventricular (SIV) și a peretelui posterior al VS (PPVS), parametrele compartimentelor drepte a inimii (atriul drept – AD și ventriculul drept – VD), presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP).

Dinamica acestor parametri în 6 luni de la intervenția de revascularizare miocardică percutană a fost comparată între loturi.

### Rezultate și discuții

La 6 luni de evidență după PCI în ambele loturi s-a observat dinamica ECOCG pozitivă. Rata pacienților care nu prezentau dereglări de cinetică regională a crescut în lotul general de la 12,7% la 31,6%. Frația de ejeecție în mediu a crescut de la 47,909±0,543% până la 51,512±0,541%. Dar evoluția a fost diferită în lotul de control și în cel de studiu. Dinamica ecocardiografică în ambele loturi este prezentată în *tabelul 1*.

Se observă diferența statistică în dinamica diametrului AS. La pacienții din lotul II a fost marcată

scăderea diametrului cu 0,341±0,135 mm în timp ce la pacienții din lotul I diametrul AS a crescut cu 0,484±0,191 mm ( $p<0,01$ ).

Recuperarea fracției de ejeecție a fost mai semnificativă în lotul de cercetare unde acest parametru a crescut cu 5,238±036% când recuperarea în lotul de control a fost una mai modestă, unde FE a crescut numai cu 1,734±058% ( $p<0,001$ ). Dar este important de remarcat că angioplastia a fost favorabilă și a cauzat remodelarea pozitivă a ventriculului stâng cu creșterea fracției de ejeecție globale în ambele loturi. În mediu în lotul general acest parametru a crescut timp de 6 luni de supraveghere cu 3,5±0,36%.

Creșterea FE sa produs în mare parte din contul evoluției parametrilor telesistolici al VS. Diametrul telesistic în mediu în lotul general a scăzut cu 0,736±0,208 mm. La pacienții din lotul de cercetare DTS VS a scăzut în mediu cu 1,960±0,243mm pe când la pacienții supuși revascularizării imediate acest indice a crescut cu 0,508±0,303mm ( $p<0,001$ ). Corespunzătoare a fost și evoluția volumului telesistic, care în lotul general în mediu a scăzut cu 2,280±0,652 ml. La pacienții din lotul I s-a observat o creștere a VTS VS în mediu cu 1,048±1,08ml., iar în lotul II invers – o scădere considerabilă cu 5,556±0,615ml. ( $p<0,001$ ).

Diferența statistic semnificativă a fost marcată și

*Tabelul 1*

**Dinamica ecocardiografică la 6 luni după revascularizarea miocardică percutană**

Parametru	Lot I		Lot II		P
	M	m	M	m	
Δ Aoasc., mm	+0,637	0,142	+0,333	0,117	>0.05
Δ AS, mm	+0,484	0,191	-0,341	0,136	<0.01
Δ DTD VS, mm	+1,097	0,210	+1,103	0,434	>0.05
Δ VTD VS, ml	+2,742	1,028	+0,944	1,128	>0.05
Δ DTS VS, mm	+0,508	0,302	-1,960	0,243	<0.001
Δ VTS VS, ml	+1,048	1,080	-5,556	0,615	<0.001
Δ SIV, mm	-0,121	0,09	-0,159	0,05	>0.05
Δ PPVS, mm	-0,085	0,06	+0,071	0,05	>0.05
Δ FE, %	+1,734	0,58	+5,238	0,36	<0.001
Δ VD, mm	-0,177	0,18	-0,683	0,23	>0.05
Δ AD, mm	+0,637	0,24	-0,175	0,19	<0.01
Δ PSAP, mm Hg	-7,113	0,65	-9,873	0,48	<0.01
Δ zonelor de hipokinezie	+1,135	0,12	+1,397	0,12	>0.05
Δ zonelor de akinezie	-0,095	0,1	+0,159	0,07	<0.05
Δ zonelor de diskinezie	-0,325	0,09	-0,04	0,04	<0.01
Δ zonelor implicate în anevrism	-0,294	0,08	-0,048	0,05	<0.01

**Notă:** Δ – dinamica, Ao asc. – aorta ascendentă, AS – atriul stâng, VS – ventricul stâng, DTD – diametru telediastolic, VTD – volum telediastolic, DTS – diametru telesistic, VTS – volum telesistic, SIV – sept interventricular, PPVS – perete posterior al ventriculului stâng, FE – fracția de ejeecție, VD – ventricul drept, AD – atriul drept, PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară.

la parametrii inimii drepte. În ambele loturi s-a observat scăderea presiunii sistolice în artera pulmonară (în mediu cu  $8,504 \pm 0,410$  mm Hg la pacienții din lotul general), dar dinamica a fost mai evidentă în lotul de cercetare, unde PSAP a scăzut în mediu cu  $9,873 \pm 0,480$  mm Hg, iar în lotul I scăderea a fost cu  $7,113 \pm 0,650$  mm Hg ( $p < 0,01$ ). Ventriculul drept s-a micșorat în diametru în mediu cu  $0,432 \pm 0,150$  mm în lotul general (cu  $0,177 \pm 0,180$  mm în lotul de control vs. cu  $0,683 \pm 0,230$  mm în lotul de cercetare) ( $p > 0,05$ ). Diametrul atrului drept timp de 6 luni de supraveghere a evaluat diferit în ambele loturi, dar la pacienții din lotul general în mediu a crescut cu  $0,228 \pm 0,150$  mm (creștere cu  $0,637 \pm 0,240$  mm în lotul I vs. scădere cu  $0,175 \pm 0,190$  mm în mediu la pacienții din lotul de cercetare) ( $p < 0,01$ ).

Dacă analizăm cinetica regională, observăm că remodelarea pozitivă s-a produs din contul zonelor care inițial au fost akinetice sau chiar cu diferite grade de diskinezie care la evaluarea peste 6 luni de la revascularizare s-au prezentat ca hipokinetice, dar și din contul zonelor de hipokinezie care au revenit la cinetica normală. Numărul pacienților la care nu se observau dereglări de cinetica regională, în timpul ecocardiografiei la 6 luni a crescut. Dacă în prima zi după revascularizare numărul acestor pacienți a fost 14 (11,1%) vs. 18 (14,3%), ( $p > 0,05$ ), atunci la 6 luni după revascularizare: 31 (25,0%) de pacienți în lotul I vs. 48 (38,1%) de pacienți în lotul II ( $p < 0,05$ ).

Numărul zonelor de hipokinezie în lotul general în mediu a crescut cu  $1,266 \pm 0,09$  ( $+1,135 \pm 0,120$  vs.  $+1,397 \pm 0,120$  zone în lotul de cercetare) ( $p > 0,05$ ).

Aria descrisă ca akinizie nu atestă dinamica semnificativă în lotul general ( $+0,032 \pm 0,06$  zone) ( $p > 0,05$ ). În lotul de cercetare aria akinetikă s-a lărgit cu  $0,159 \pm 0,07$  zone ( $p > 0,05$ ), pe când în lotul I nu se observă schimbarea volumului miocardului akinetic ( $-0,095 \pm 0,1$  zone ( $p > 0,05$ )) ( $p < 0,05$ ).

Revascularizarea miocardică a contribuit la fel și la delimitarea ariei de diskinezie și micșorarea ei în mediu la pacienții din lotul general cu  $0,183 \pm 0,05$  zone. În lotul de cercetare această arie a rămas practic neschimbată ( $-0,04 \pm 0,04$  zone ( $p > 0,05$ )) când în lotul de control sa micșorat cu  $0,325 \pm 0,09$  zone ( $p < 0,01$ ).

Numărul zonelor implicate în formarea anevrismului VS s-a micșorat la pacienții din lotul general în mediu cu  $0,171 \pm 0,05$  zone. Dinamica respectivă s-a creat preponderent din contul pacienților revascularizați imediat la care în mediu numărul zonelor implicate în anevrism s-a micșorat cu  $0,294 \pm 0,08$  zone, pe când la pacienții din lotul II la parametrul dat nu se observă o dinamică ( $-0,048 \pm 0,05$  zone ( $p > 0,05$ )) ( $p < 0,01$ ).

## Concluzii

1. Revascularizarea miocardică percutană la pacienții cu NSTEMI duce la ameliorarea funcției sistolice a VS pe termen mediu (6 luni).

2. Creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng se obține preponderent prin scăderea parametrilor telesistolici (VTS, DTS).

3. Reperfuzia miocardică amânată (72 de ore – 30 de zile) la pacienții cu NSTEMI din grupurile de risc intermediar și mic are un impact mai favorabil asupra funcției sistolice a VS în comparație cu PCI aplicat în primele 72 de ore de la debutul simptomelor.

4. La pacienți supuși revascularizării amânate recuperarea funcției contractile preponderent se produce din contul zonelor cu hipokinezie care trec spre normokinezie, dar zonele afectate sever rămân practic neschimbate, pe când la pacienți supuși revascularizării în primele 72 de ore remodelarea pozitivă se produce preponderent din contul zonelor cu akinizie și diskinezie care trec în hipokinezie, dar zonele hipokinetice mai rar se recuperează complet.

5. Evoluția parametrilor inimii drepte la fel este mai favorabilă la pacienți supuși revascularizării amânate. Scăderea PSAP și diametrului AS este mai evidentă în acest grup de pacienți.

## Bibliografie

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Eur Heart J. 2017;39(7):508–79.

2. Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, et al. *Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN)*. Am J Med. 2016/10/14. 2017;130(3):317–27.

3. Zhang Q, Zhao D, Xie W, Xie X, Guo M, Wang M, et al. *Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in Beijing: Increasing Overall Burden and a Transition From ST-Segment Elevation to Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a Population-Based Study*. Medicine (Baltimore). februarie 2016;95(5):e2677.

4. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. *Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol. 3 octombrie 2006;48(7):1319–25.

5. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. *Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis*. JAMA. 2008;300(1):71–80.

6. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J. 2018;40(2):87–165.

7. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. *Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome A*

*Meta-Analysis of Individual Patient Data*. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2435–45.

8. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. *Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med. 2013;158(4):261.

## PARTICULARITĂȚILE CLINICO-IMAGISTICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE ASOCIATE CU AFECTAREA NEOPLAZICĂ A PERICARDULUI

<sup>1</sup>Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Sergiu MATCOVSCHI - dr. hab. șt. med., prof. univ., director de departament,

<sup>1</sup>Ion SÎRBU - student-doctorand, <sup>1</sup>Virginia CAȘCAVAL - student-doctorand,

<sup>1</sup>Iuliana ROMANCIUC - student-doctorand, <sup>2</sup>Grigore DUMITRAȘ - dr. șt. med. vet., conf. univ.,

<sup>1</sup>Ana POPA - student-doctorand, <sup>1</sup>Tatiana DUMITRAȘ - dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,

<sup>2</sup>Catedra histologie, citologie și embriologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: [tatiana.dumitras@usmf.md](mailto:tatiana.dumitras@usmf.md)

### Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele studiului retrospectiv al fișelor de observație și al rapoartelor morfopatologice a 29 pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă asociată tumorilor primare sau metastatice ale pericardului. Insuficiența cardiacă congestivă a fost cea mai frecventă manifestare a tumorilor primare și metastatice ale pericardului, fiind refractară la tratament și cu evoluție nefavorabilă. Tumorile metastatice ale pericardului au fost diagnosticate în 96,5% de cazuri. Dintre localizările primare au prevalat cancerul glandei mamare și cancerul pulmonar. Diagnosticul definitiv a necesitat o abordare multimodală care a inclus atât studii imagistice, cât și evaluarea histopatologică.

**Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă, tumori pericardiale

**Summary:** Clinical and imagistic peculiarities of the heart failure associated with neoplastic lesion of the pericardium

The article reflects the results of the retrospective study of the case histories and the morphopathological reports of 29 patients diagnosed with heart failure and primary or metastatic tumors of the pericardium. Congestive heart failure was the most frequent manifestation of the primary and metastatic tumors of the pericardium, which was refractory to treatment and had unfavorable outcome. Metastatic tumors of the pericardium were diagnosed in 96.5% of cases. Breast cancer and lung cancer were the most prevalent primary localizations. The definitive diagnosis required a multimodal approach that included both imaging studies and histopathological evaluation.

**Key-words:** heart failure, pericardial tumors

**Резюме:** Клинико-инструментальные особенности сердечной недостаточности ассоциированной с опухолевым поражением перикарда

Данная статья отражает результаты ретроспективного исследования 29 историй болезни и протоколов анато-мо-патологического исследования пациентов, у которых был выявлена сердечная недостаточность, ассоциированная с первичными или метастатическими опухолями перикарда. Застойная сердечная недостаточность была наиболее частым проявлением первичных и метастатических опухолей перикарда, при этом отмечалась рефрактерность к проводимому лечению и неблагоприятный исход. Метастатические опухоли перикарда были диагностированы в 96,5% случаев. Среди первичных локализаций преобладали рак молочной железы и рак легких. Окончательный диагноз требовал многостороннего подхода, который включал как инструментальные, так и гистопатологические исследования.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, опухоли перикарда

**Actualitatea temei.** Insuficiența cardiacă cronică (ICC) reprezintă un sindrom clinic cauzat de o anomalie structurală sau funcțională ce duce la scăderea debitului cardiac cu presiuni intracardiace crescute în repaus sau la stres suplimentar. Prevalența ICC este de aproximativ 2-3% din populația adultă, crescând până la 10% în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 70 de ani și constituie cauza principală a decesului de origine cardiacă [1].

Indiferent de multitudinea lor, factorii cauzali primari ai ICC acționează prin trei mecanisme principale: 1) suprasolicitarea pompei cardiace, prin rezistență crescută (post-sarcina) sau prin volum crescut (pre-sarcina); 2) scăderea contractilității și/sau eficienței contracției; 3) perturbări ale umplerii cordului (de origine cardiacă). Lista bolilor cardiace ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului de insuficiență cardiacă acută, întâlnite mai frecvent, include afectarea miocardului începând cu disfuncția endotelială, mecanisme ischemice/non-coronarogene cu tulburări de ritm/conducere, valvulopatii, boli pericardice, hipertensiune arterială, hipertensiune arterială pulmonară și malformații congenitale [2].

Bolile pericardice sunt secundare inflamației pericardice infecțioase sau non-infecțioase (cu sau fără revărsat pericardic) sau survin în urma reducerii reabsorbției din cauza creșterii presiunii sistemice venoase. Pericarditele infecțioase mai frecvent întâlnite sunt provocate de viruși, bacterii, mai rar de fungi și paraziți. Patologia non-infecțioasă a pericardului include mai des bolile metabolice și autoimune, traumatice și iatrogene, iar cauzele neoplazice sunt reprezentate de tumori primare (mai frecvent mezoteliomul pericardic) și tumori metastatice secundare (cancerul pulmonar și mamar, limfoame) [3].

**Scopul studiului.** Evidențierea particularităților clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu tumorile primare sau metastatice ale pericardului.

**Material și metode.** Studiul a fost retrospectiv, au fost analizate fișele de observație și rapoartele morfopatologice ale pacienților decedați în anul 2019 în Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Criteriile de includere în studiu au fost: vârsta pacienților mai mare de 18 ani, insuficiența cardiacă confirmată intravital clinic și paraclinic, diagnosticul tumorilor primare sau metastatice ale pericardului stabilit intravital sau post-mortem (inclusiv prin examenul histopatologic).

**Rezultate.** Criteriilor de includere în studiu au corespuns 29 de fișe de observații și rapoarte morfopatologice ale pacienților decedați în anul 2019, ceea ce a constituit 4,2% din numărul total al deceselor în spital în anul respectiv. Vârsta medie a pacienților din

studiu a constituit  $67,3 \pm 9,9$  ani; raportul bărbați/femei a fost de 1:1,9.

Conform ghidurilor europene și protocoalele naționale în vigoare, diagnosticul de cardiopatie ischemică a fost stabilit în 24 cazuri (82,8%), hipertensiune arterială – în 12 (41,4%) și valvulopatii cardiace – în 4 cazuri (13,8%). Internare sau transfer în secția Terapie intensivă a fost necesară în 12 cazuri: cu sindrom coronarian acut – 2 cazuri (6,9%), edem pulmonar acut – 8 cazuri (27,6%), șoc cardiogen – 4 cazuri (13,8%), tromboembolism pulmonar – 1 caz (3,5%), pneumonie comunitară severă – 2 cazuri (6,9%). Clasa insuficienței cardiace conform clasificării NYHA s-a repartizat în felul următor: clasa II – 10 cazuri (34,5%), clasa III – 17 (58,6%) și clasa IV – 2 cazuri (6,9%).

Comorbiditățile asociate pacienților studiați au inclus: boala renală cronică – 11 cazuri (37,9%), diabetul zaharat – 7 (24,1%), ciroza hepatică – 3 (10,3%), bronhopneumopatia cronică obstructivă – 3 (10,3%), obezitatea – 2 (6,9%) și astmul bronșic – 1 caz (3,5%).

În marea majoritate a cazurilor (96,5%) afectarea tumorală a pericardului a fost cea metastatică. Astfel, cancerul glandei mamare a fost diagnosticat în 7 cazuri (25%), cancerul pulmonar – în 5 cazuri (17,6%), limfomul non-Hodjkin – în 3 cazuri (10,7%), leucemia – în 2 cazuri (7,1%), mielomul multiplu – în 2 cazuri (7,1%), cancerul gastric – în 2 cazuri (7,1%), cancerul colonului – în 2 cazuri (7,1%), cancerul uterin – în 2 cazuri (7,1%), melanomul malign – 1 caz (3,6%), cancerul glandei tiroide – 1 caz (3,6%) și cancerul renal – 1 caz (3,6%). Într-un singur caz a fost diagnosticată tumoarea primară a pericardului – mezoteliomul pericardial malign. Diagnosticul intravital al afectării tumorale a pericardului a fost efectuat în 2 cazuri (6,9%).

Deregările de ritm și conducere observate pe electrocardiogramă au cuprins: fibrilație atrială – 5 cazuri (17,2%), extrasistolii – 2 (6,9%), tahicardie supraventriculară paroxistică – 2 (6,9%), bloc de ram drept – 2 (6,9%) și bloc de ram stâng – 1 caz (3,5%). Supra- sau sub-denivelarea segmentului ST la internare a fost prezentă în 8 cazuri (27,6%). Ecocardiografia a furnizat următoarele date: îngroșare pericardică și calcificări – în 5 cazuri (17,2%), prezența epanșamentului pericardic – 5 (17,2%), tamponadă cardiacă – 2 (6,9%), afectarea relaxării diastolice ventriculare tip restrictiv – 4 (13,8%), dilatarea cavitaților cordului – 7 cazuri (24,1%), fracția de ejeție redusă – 3 (10,3%), hipertensiune pulmonară – 4 (13,8%) și hipertrofia ventriculului stâng – 11 cazuri (37,9%).

Radiografia toracelui a pus în evidență prezența epanșamentului pleural în 17 cazuri (58,6%), metastazelor pulmonare – 8 cazuri (27,6%), a infiltratelor

pneumonice – 10 cazuri (34,5%), iar indicele cardiotoracic mai mare de 0,5 a fost atestat în 7 cazuri (24,1%).

Dintre modificările biologice cel mai frecvent a fost observată leucocitoza – 51,7% (15/29), urmată de viteza de sedimentare crescută a hematiilor – 14 cazuri (48,3%), anemie – 11 (37,9%), elevarea markerilor de necroză a miocardului – 6 (20,7%) și leucopenie – în 4 cazuri (13,8%).

**Discuții.** Insuficiența cardiacă congestivă este cea mai frecventă manifestare inițială a tumorilor primare și metastatice ale pericardului. Majoritatea pacienților cu tumori cardiace se prezintă cu manifestări cardiovasculare cauzate de revărsatul pericardic, tamponada cardiacă sau pericardita constrictivă. Tabloul clinic este nespecific și include: ortopnee, fatigabilitate, disfagie, sincopă, palpitații, frecătură pericardică, sughiț, diminuarea zgomotelor cardiace, revărsat pleural, hepatomegalie, oligurie și edeme [4, 5].

Revărsatul pericardic poate fi în cantitate mică sau mare cu recurențe frecvente și iminență de tamponadă sau constricție. Majoritatea pacienților cu revărsat pericardic malign în cantitate mică sunt asimptomatici, mai ales atunci când acumularea lichidului pericardic se produce treptat. Apariția simptomelor – dispnee, tuse, durere toracică, tahicardie, turgescență jugulară se observă atunci când volumul de lichid este mai mare de 500 ml. Pulsul paradoxal, hipotensiunea, șocul cardiogenic și mișcarea paradoxală a pulsului venos jugular sunt semne importante de tamponadă cardiacă [6]. Conform rezultatelor obținute de noi, epanșamentul pericardic a fost prezent în 17,2% de cazuri și nici unul din aceste cazuri nu s-a complicat cu tamponadă [3].

De multe ori, pacienții sunt fie oligosimptomatici, fie prezintă simptome nespecifice care pot mima alte boli. Sunt descrise manifestări sistemice, secundare secreției și/sau necrozei tumorale (febră, astenie fizică, scădere ponderală, erupții cutanate, artralгии, mialgii, fenomen Raynaud) care pot întârzia diagnosticul de boală. Este posibilă prezentarea inițială ca embolie sistemică și/sau pulmonară, tumorile maligne având deseori suprafață luminală necrotică și friabilă [3].

Diagnosticul definitiv necesită, de obicei, o abordare multimodală care include studii imagistice și histologice. Examenul radiologic toracic poate evidenția lărgire mediastinală, mase hilare și revărsat pleural. Radiografia toracică simplă nu este suficient de sensibilă pentru a permite diagnosticul de tumori pericardice. Volumele mici ale revărsatului pleural sau pericardic pot fi nedecelabile [7].

Ecocardiografia transtoracică, cea mai folosită tehnică de diagnostic, furnizează imagini de calitate

înaltă în timp real, evidențiază localizarea anatomică și extensia tumorii, consecințele fiziologice (regurgitarea valvulară, obliterarea cavității) și manifestările asociate (efuziune pericardică, îngroșarea pericardului sau semne de tamponadă). În cazurile analizate de noi, ecografia a pus în evidență disfuncția ventriculului stâng, predominant diastolică (13,8%), și prezența efuziunii pericardice (17,2%). În situația în care ecografia transtoracică oferă imagini suboptimale, ecografia transesofagiană aduce informații suplimentare. Aceasta poate oferi indici de malignitate a leziunii, arătând infiltrarea intramiocardică sau invazia venelor cave [8]. Totuși, sensibilitatea și specificitatea ecocardiografiei este scăzută, în special în tumorile care se infiltrează difuz, reprezentând 12% și, respectiv, 44% [9].

Rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată sunt examene imagistice mult mai utile în diagnosticarea modificărilor tumorale. Localizarea și întinderea tumorii pot fi mai bine delimitate prin rezonanță magnetică. Aceasta relevă prezența epanșamentului pericardic și a formațiunilor tumorale pericardice, precum și îngroșarea pericardului [10]. Dificultățile întâmpinate în cazul prezenței epanșamentului pericardic se datorează faptului că, la aproximativ două treimi dintre pacienții cu neoplasm documentat, revărsatul pericardic este produs de cauze non-maligne, de exemplu pericardita secundară iradierii sau infecțiilor oportuniste [11].

Conform *Ghidului ESC pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice*, analiza lichidului pericardic, precum și biopsiile pericardice sunt esențiale pentru a confirma patologia malignă pericardică. Semnele discriminative ale efuziunilor pericardice/pleurale neoplazice sunt nivelele înalte ale markerilor tumorali. Citologia și evaluarea culturilor bacteriene din lichid, evaluarea histologică/imunohistologică a specimenelor bioptice, precum și analiza moleculară (PCR pentru agenții microbieni din lichid și țesut) permit un diagnostic etiologic definitiv în multe cazuri, ceea ce poate defini viitoarea cale terapeutică [10].

În studiul nostru marea majoritate a cazurilor a fost reprezentată de metastazele pericardice și doar într-un singur caz a fost diagnosticată tumoarea primară a pericardului – mezoteliomul malign, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate [3]. Cu aproximativ 150 de cazuri în studiile publicate și o incidență rezultată de 0,0022%, mezoteliomul pericardic primar (MPP) este extrem de rar [12]. Doar patru cazuri de MPP au fost raportate în literatura engleză în ultimii 30 de ani [13]. Diagnosticul de MPP necesită, în principal, afectarea pericardului sau absența bolii pleurale cu excepția metas-



tazelor limfonodulare. Într-o serie de 120 de cazuri publicate de Nambiar și colab., 75% din diagnosticul de MPP au fost făcute post-mortem, ceea ce indică natura insidioasă a acestei tumori [14].

Absența unui tablou clinic specific induce deseori un diagnostic greșit, iar stabilirea diagnosticului intravital se reușește în aproximativ 25% din cazuri [15]. Astfel, și în studiul nostru diagnosticul de mezoteliom pericardic primar a fost stabilit post-mortem prin examenul imunohistochimic. Pericardiocenteza sau fenestrarea pericardică poate fi efectuată pentru a atenua debutul insuficienței cardiace și se poate face un examen histopatologic din exemplarele obținute în acest mod. Cu toate acestea, este dificil să distingem morfologic mezoteliomul malign de celulele mezoteliiale reactive, iar randamentul de diagnostic antemortem este raportat la doar 20% [16].

**Concluzii.** În studiul nostru insuficiența cardiacă congestivă a fost cea mai frecventă manifestare a tumorilor primare și metastatice ale pericardului, fiind refractară la tratament și cu evoluție spre deces. Tumorile metastatice ale pericardului au fost diagnosticate în 96,5% de cazuri. Dintre localizările primare au prevalat cancerul glandei mamare și cancerul pulmonar. Diagnosticul intravital al tumorilor pericardiale a fost o provocare datorită variabilității tabloului clinic de insuficiență cardiacă, datelor imagistice nespecifice și extrem de polimorfe. Diagnosticul definitiv necesită o abordare multimodală care include atât studii imagistice, cât și evaluarea histopatologică.

### Bibliografie

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>. (accesat 20.01.2019)
2. Braunwald's Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th edition, edited by Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow, Eugene Braunwald: Heart Failure. Volume I, Chapters 19-26, 2005; p.457-652.
3. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R., Link K. M. *Metastatic Involvement of the Heart and Pericardium: CT and MR Imaging.* RadioGraphics 2001; 21:439-449.
4. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C.L. *Tumors of the heart: a 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies.* Arch Pathol Lab Med 1993; 117:1027-1031.
5. Fernandes R., Nosib S., Thomson D., et al. *A rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: primary pericardial mesothelioma masquerading as pericardial constriction.* BMJ Case Rep. 2014; doi: 10.1136/bcr-2013-203194).
6. Hancock E.W. *Neoplastic pericardial disease.* Cardiol Clin 1990; 8:673-682.
7. Vataman E., Lîsîi D., Manolache G. și al. *Bolile pericardului. Protocol clinic național.* Chișinău, 2016,40 p.
8. Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., et al. *American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography.* J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 965-1012.e15.
9. Cosyns B., Plein S., Nihoyanopoulos P. on behalf of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and European Society of Cardiology Working Group (ESC WG) on Myocardial and Pericardial diseases. *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 16: 12-31.
10. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., et al. *2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal, 2015; 36: 2921-2964 <https://doi.org/10.1093/eurheartj>.
11. Sardar M.R., Kuntz C., Patel T., et al. *Primary pericardial mesothelioma unique case and literature review.* Tex Heart Inst J 2012; 39: 261-4.
12. Suman S., Schofield P., Large S. *Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction: a case report.* Heart 2004; 90:e4.
13. Muta H., Sugita Y., Ohshima K., et al. *Primary malignant pericardial sarcomatoid mesothelioma: an autopsy report.* Pathol Int 2017; 67(6): 311-315.
14. Nambiar C.A., Tareif H.E., Kishore K.U., et al. *Primary pericardial mesothelioma: One-year event-free survival.* Am Heart J 1992;124:802-3.
15. Eryilmaz S., Sirlak M., Inan M. *Primary pericardial mesothelioma.* Cardiovasc Pathol 2001;10 (3):147-9.
16. Maleszewski J., Bois M., Bois J., et al. *Neoplasia and the Heart. Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlation.* Journal of the American College of Cardiology 2018; 72 (2). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.026.

# HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPII - PARTICULARITĂȚI DE AFECTARE SUBCLINICĂ DE ORGAN ȚINTĂ

Nelea MĂTRĂGUNĂ – conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [nellymatraguna@gmail.com](mailto:nellymatraguna@gmail.com)

## Rezumat

Odată ce hipertensiunea arterială (HTA) se confirmă, este necesar de evaluat afectarea subclinică de organ. Hipertrofia ventriculară stângă, îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină se numără printre markerii cei mai valoroși.

**Scopul studiului:** Aprecierea afectării subclinice de organ la copiii cu hipertensiune arterială esențială.

## Material și metode:

Lotul de cercetare a constituit 115 copii hipertensivi, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară.

Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016]. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, complexul intimei medii a arterei carotide și s-a calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng.

Modificările morfologice ale peretelui arterial, îngroșarea complexului intimă-medie au fost identificate prin ultrasunete de înaltă rezoluție. S-au efectuat câte 5 determinări pentru fiecare perete arterial, atât pentru artera carotidă comună dreaptă cât și pentru cea stângă și s-a operat cu valoarea medie a măsurătorilor efectuate [Empar Lurbea et. al., 2016].

Indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) s-a calculat din raportul: masa ventriculului stâng (MVS)/(h) înălțimea (m)<sup>2.7</sup>, iar valoarea obținută s-a comparat cu tablele percentilice. Hipertrofia ventriculară stângă s-a stabilit în cazul în care valorile IMMVS raportat la înălțime<sup>2.7</sup> a fost  $\geq 95^{\text{th}}$  în funcție de sex și vârstă [Empar Lurbea et. al., 2016].

Microalbuminuria s-a apreciat prin metoda imunofermenativă.

**Rezultate:** Copiii hipertensivi obezi au prezentat valori mai înalte ale IMMVS față de copii hipertensivi normoponderali ( $10,08 \pm 0,894$  vs  $9,92 \pm 1,00$ ;  $p < 0,01$ ). Îngroșarea cIMT, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ( $0,39 \pm 0,27$ ) și hipertensivi supraponderali ( $0,10 \pm 0,027$ ) vs copiii hipertensivi normoponderali ( $0,06 \pm 0,011$ ). Valorile cIMT, s-au corelat pozitiv semnificativ statistic cu TNF  $\alpha$  ( $r = +0,20$ ,  $p < 0,05$ ), GRPPVS ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,01$ ) și negativ cu adiponectina serică ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ). Valori mai înalte ale microalbuminuriei, în raport cu lotul martor, deși nesemnificativ statistic, s-au constatat la copiii hipertensivi obezi ( $17,95 \pm 2,72$  vs  $16,23 \pm 2,17$ ) și copiii hipertensivi normoponderali ( $17,32 \pm 2,057$  vs  $16,23 \pm 2,167$ ).

**Concluzii:** Determinarea microalbuminuriei, cIMT și calcularea IMMVS vor completa și subtiliza diagnosticul oportun (la etape preclinice) al afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi.

**Cuvinte-cheie:** copii, hipertensiune arterială, afectare subclinică de organ

## Summary: Essential hypertension in children - features of subclinical target organ impairment

Once the hypertension (HT) is confirmed, it is necessary to evaluate the subclinical organ damage. The left ventricular hypertrophy, the thickening and stiffening of the large arteries, and the urinary albumin excretion are among the most valuable markers.

**Purpose of the study:** Evaluation of subclinical organ impairment in children with high blood pressure.

**Material and methods:** The research group consisted of 115 hypertensive children, aged between 10 and 18 years. The control group was selected from normal weight normotensive children of similar age. The diagnosis of HT has been established according to the latest recommendations of the European guideline for HT in children [Empar Lurbea et. al., 2016]. For the diagnosis at preclinical stages of the subclinical organ damage, microalbuminuria was evaluated, the complex of the IMT of the carotid artery and the mass index of the left ventricular myocardium was calculated. Morphological changes of the arterial wall, thickening of the IMT were identified by high-resolution ultrasound. Five determinations were performed for each arterial wall, for both the right and left common carotid arteries, and the mean value of the measurements was also performed [Empar Lurbea et. al., 2016].

The left ventricular myocardial mass index (IMMVS) was calculated from the following ratio: left ventricular mass (MVS) / (h) height (m) 2.7, and the value obtained was compared with the percentile tables. Left ventricular hypertrophy was established if the IMMVS values at 2.7 height were  $\geq 95^{\text{th}}$  depending on sex and age [Empar Lurbea et. al., 2016].

Microalbuminuria was determined by enzyme linked immunoassay method (ELISA).

**Results:** Obese hypertensive children showed higher values of IMMVS compared to normal-ponderous hypertensive children ( $10.08 \pm 0.894$  vs  $9.92 \pm 1.00$ ;  $p < 0.01$ ). CIMT thickening was observed in obese hypertensive ( $0.39 \pm 0.27$ ) and overweight hypertensive ( $0.10 \pm 0.027$ ) versus normal-weight hypertensive ( $0.06 \pm 0.011$ ) children. CIMT values

were statistically significantly positively correlated with TNF  $\alpha$  ( $r = +0.20$ ,  $p < 0.05$ ), GRPPVS ( $r = +0.45$ ,  $p < 0.01$ ) and negative with serum adiponectin ( $r = -0.28$ ,  $p < 0.01$ ). Higher values of microalbuminuria, compared to the control group, although statistically insignificant, were found in obese hypertensive children ( $17.95 \pm 2.72$  vs  $16.23 \pm 2.17$ ) and normal-ponderous hypertensive children ( $17.32 \pm 2.057$  vs.  $16.23 \pm 2.167$ ).

**Conclusions:** The determination of microalbuminuria, the CIMT and the calculation of IMMVS will complete and subtilize the appropriate diagnosis (at preclinical stages) of subclinical organ damage in hypertensive children.

**Key-words:** children, high blood pressure, subclinical organ damage

### Резюме. Особенности поражения органов мишеней у детей с эссенциальной артериальной гипертензией

Подтвержденная артериальная гипертензия (АГ), обяывает к проведению оценки поражения органов мишеней. Гипертрофия левого желудочка, утолщение за счет пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда и ригидность крупных артерий, а также микроальбуминурия являются одними из наиболее важных маркеров в определении субклинического поражения органов мишеней.

**Цель исследования:** Оценка субклинического поражения органов мишеней у детей с артериальной гипертензией.

**Материал и методы:** В исследовании были включены 115 детей с АГ в возрасте от 10 до 18 лет. Контрольная группа была выбрана из детей с нормальным артериальным давлением аналогичного возраста. Диагноз был установлен в соответствии с последними рекомендациями по АГ у детей Европейского общества кардиологов [Empar Lurbea et al., 2016]. Для определения на доклинических стадиях повреждения органов мишеней была оценена микроальбуминурия, рассчитан комплекс толщины интима-медии (кТИМ) сонной артерии, а также индекса массы миокарда левого желудочка. Морфологические изменения артериальной стенки, утолщение комплекса интима-медии были установлены с помощью ультразвука высокого разрешения. Было выполнено пять определений для каждой артериальной стенки как для правой, так и для левой общих сонных артерий, с расчетом среднего значения [Empar Lurbea et al., 2016].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был рассчитан из отношения: масса левого желудочка (МЛЖ) / (h) рост ( $m$ )<sup>2.7</sup>, а полученное значение сравнивалось с процентильными таблицами. Гипертрофия левого желудочка считалась в случае если соотношения (ИММЛЖ) к полу и возрасту превышали  $\geq 95^{\text{th}}$  процентилю [Empar Lurbea et al., 2016]. Микроальбуминурия была определена иммуноферментативным методом.

**Результаты:** Более высокие значения ИММЛЖ были у детей с АГ и ожирением по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением ( $10,08 \pm 0,894$  против  $9,92 \pm 1,00$ ;  $p < 0,01$ ). Утолщение кТИМ наблюдалось у детей с АГ и ожирением ( $0,39 \pm 0,27$ ) и у детей с АГ и избыточной массой тела ( $0,10 \pm 0,027$ ) по сравнению с детьми с АГ и нормальным весом ( $0,06 \pm 0,011$ ). Значения кТИМ статистически значимо положительно коррелировали с ФНО  $\alpha$  ( $r = +0,20$ ,  $p < 0,05$ ), с относительной толщиной задней стенки левого желудочка ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,01$ ) и отрицательно с сывороточным адипонектином ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Определение микроальбуминурии, кТИМ и расчет ИММЛЖ дополняют и завершат соответствующий диагноз (на доклинических стадиях) с установлением субклинического поражения органов мишеней у детей с АГ.

**Ключевые слова:** дети, артериальная гипертензия, субклиническое поражение органов мишеней.

### Introducere

Există suficiente dovezi că creșterea tensiunii arteriale în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și contribuie la dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără. În plus, normalizarea valorilor tensionale în copilărie scade riscul de arterioscleroză prematură. Astfel, ambii factori susțin argumentul atât pentru depistarea precoce cât și pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în copilărie.

Inima (hipertrofia de ventricul stâng) rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de hipertensiunea arterială la copii. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este cunoscută a fi un factor de risc indepen-

dent pentru evenimente cardiovasculare la adulți, de aceea este prudent să se identifice precoce la copii, pentru a facilita prevenirea bolilor cardiovasculare. Ecocardiografia este un instrument suficient de sensibil pentru a evalua prezența sau absența HVS, care poate fi apreciată prin calcularea masei ventriculului stâng și indicelui masei miocardului ventriculului stâng. Conform recomandărilor ESC privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii (anul 2016), hipertrofia ventriculară stângă este stabilită în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime <sup>2,7</sup> este  $\geq 95^{\text{th}}$  în funcție de sex și vârstă [1]. Aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng este de mare ajutor în procesul de luare a deciziei clini-

ce, deoarece prezența hipertrofiei ventriculare stângi poate fi un indiciu pentru inițierea sau intensificarea tratamentului farmacologic antihipertensiv [2].

Numeroase alte studii experimentale, clinice și epidemiologice la adulți indică faptul că microalbuminuria prezintă un factor important de risc independent pentru complicații cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv letale. Microalbuminuria apare atunci când albumina din urină este semnificativ mai mare decât cea normală și este diagnosticată atunci când excreția urinară a albuminei este între 30 și 300 mg pe zi, sau când raportul microalbumină/creatinină este între  $30 \pm 300$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  în urina aleatorie [3].

Mecanismele care fac microalbuminuria un predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare rămân insuficient înțelese, se consideră că principala cauză este legată de disfuncția endotelială. Această legătură causală potențială este explicată că rezultată din creșterea permeabilității sistemice a albuminei cauzată de disfuncția endotelială și că anomaliile hemodinamice interacționează cu factori suplimentari, cum ar fi anomalii lipidice, inflamații sistemice, activitate crescută a sistemului renin-angiotensin-aldosteron și factorii de protrombină, care împreună pot duce la o răspândire largă a leziunii de organe [3]. Este posibil ca disfuncția endotelială să fie înăscută, deoarece excreția albuminei crescută a fost observată la nou-născuții și copiii cu o variabilitate ridicată a individului [3]. Nu există totuși nici un consens cu privire la faptul că disfuncția endotelială inerentă poate provoca afecțiuni renale și/sau cardiovasculare sau dacă un factor de risc dobândit, cum ar fi obezitatea, joacă un rol major în dezvoltarea microalbuminuriei și a afectării organelor. Mai multe studii la copiii obezi au stabilit factori de risc specifici, care sunt asociați cu microalbuminurie. Acestea includ indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei (CA), trigliceridele (TG), sexul și sindromul metabolic la copii [4-6]. Asocierea dintre obezitate și microalbuminurie la copiii din studiile anterioare, totuși, rămâne neclară și lipsește o analiză aprofundată la populația pediatrică generală. În plus, studiile anterioare, care au susținut o asociere pozitivă între microalbuminurie și factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiunea arterială la copii, au ajuns uneori la concluzii contradictorii și rămâne discutabilă dacă microalbuminuria este un predictor independent al bolilor cardiovasculare la populația pediatrică.

Prin urmare, evaluarea deteriorării precoce a organelor, ca măsurătoare a consecințelor clinice ale creșterii TA, este esențială pentru gestionarea HTA la vârsta tânără.

**Scopul studiului:** Aprecierea afectării subclinice de organ la copiii cu hipertensiune arterială esențială.

## Material și metode

Lotul de cercetare la constituit 115 copii hipertensivi, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară.

Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016]. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, complexul intimei medii a arterei carotide și s-a calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng.

Microalbuminuria s-a apreciat prin metoda imunofluorescentivă.

Inima (hipertrofia de ventricul stâng) rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de HTA la copii. Ecocardiografia este un instrument suficient de sensibil pentru a evalua prezența sau absența HVS, care poate fi apreciată prin calcularea masei ventriculului stâng și indicelui masei ventriculului stâng.

Masa ventriculului stâng s-a determinat prin măsurări ecografice a următorilor parametri: grosimea diastolică a septului interventricular (mm), grosimea diastolică a peretelui posterior (mm), diametrul telediastolic a ventriculului stâng (mm). Din aceste măsuri, masa ventriculară stângă s-a calculat cu ajutorul ecuației Devereux și standardizată la înălțime ( $\text{m}^{2.7}$ ) pentru a minimiza efectul schimbării în dimensiunea corpului în timpul copilăriei [Empar Lurbea et. al., 2016].

### Ecuația Devereux:

$\text{MSV} = 0.8 \cdot [1.04 \cdot (\text{SIV} + \text{PPVS} + \text{DDVS})^3 - \text{DDVS}^3] + 0.6\text{g}$   
/suprafață corporală, unde:

**SIV** - grosimea diastolică a septului interventricular (mm);

**PPVS** - grosimea diastolică a peretelui posterior (mm);

**DDVS** - diametrul telediastolic VS (mm).

Apoi s-a calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng din raportul: masa ventriculului stâng (MVS)/(h) înălțimea ( $\text{m}^{2.7}$ ) (Empar Lurbea et. al., 2016), iar valoarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng s-a comparat cu tabelele percentilice. Conform recomandărilor ESC privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii (anul 2016), hipertrofia ventriculară stângă s-a stabilit în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime<sup>2.7</sup> a fost  $\geq 95^{\text{th}}$  în funcție de sex și vârstă [Empar Lurbea et. al., 2016].

Primele modificări morfologice ale peretelui arterial, îngroșarea complexului intimă-medie, pot fi identificate prin ultrasunete de înaltă rezoluție. Măsurările s-au efectuat cu ajutorul unui transductor liniar,

Criteriile de definire a afectării de organ țintă

<b>HVS</b>	IMMVS sau GRPVS > 95 <sup>th</sup> după vârstă și sex
<b>GICM</b>	Grosimea intimei carotide medii ≥ 95 <sup>th</sup> după vârstă și sex
<b>VUP</b>	Viteza undei pulsului ≥ 95 <sup>th</sup> după vârstă și sex
<b>Rinichi</b>	Albuminuria (măsurată prin albumina urinară/coeficientul creatininei > 30 mg/g sau > 3 mg/mmol creatinină) sau proteinurie (măsurată prin albumina urinară/ coeficientul creatininei > 300 mg/g creatinină sau > 30 mg/mmol creatinină) sau cu excreție proteică urinară în 24 de ore (> 200 mg/m <sup>2</sup> /zi)

Sursa: [Empar Lurbea et. al., 2016]

**Notă:** GICM - grosimea intimei carotide medii; HVS - hipertrofie ventriculară stângă; IMMVS - Indexul masei miocardului ventricular stâng; VUP - viteza undei pulsului; GRPVS - grosime relativă a peretelui VS.

într-o cameră liniștită, cu pacientul în decubit dorsal cu capul rotit la 45° spre partea opusă zonei examinate. Cu ajutorul acestei tehnici s-a pus în evidență la nivelul arterei carotide comune 2 linii hiperecogene paralele separate de un spațiu hipoecogen. Ele reprezintă interfața sânger-intimă și medie-advenție, în timp ce distanța dintre cele două linii reprezintă grosimea complexului intimă-medie. Măsurătorile s-au efectuat la 1 cm de bulbul carotidian, atât pentru peretele anterior, cât și pentru cel posterior arterial. S-au efectuat câte 5 determinări pentru fiecare perete arterial, atât pentru artera carotidă comună dreaptă cât și pentru cea stângă și s-a operat cu valoarea medie a măsurătorilor efectuate [Empar Lurbea et. al., 2016].

Proteinuria este un marker al afectării glomerulare în glomerulopatii primare și secundare. Totodată, aceasta poate crește ca urmare a valorilor elevate ale tensiunii arteriale. Un coeficient ridicat al excreției urinare de albumină sau proteine - semnifică o filtrare glomerulară afectată. Microalbuminuria (20-300mg/g creatinină, 2-30 mg/mmol creatinină, 30-300 mg/zi, 20-200 mg/min) prezice dezvoltarea nefropatiei diabetice, întrucât prezența proteinuriei cu semnificație clinică (>300 mg/zi) indică existența unui prejudiciu stabilit a parenchimului renal [Empar Lurbea et. al., 2016].

### Rezultate:

Hipertrofia de ventricul stâng rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de HTA la copii. În cercetarea noastră semne de hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografică s-au remarcat la 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ( $p < 0,05$ ), iar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă au avut 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali și un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal ( $p > 0,05$ ).

Cât privește parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ( $< 0,01$ ) s-au constatat numai pentru dimensiunile

atriului stâng (AS): cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ( $34,15 \pm 0,715$ ) sau supraponderalitatea ( $33,22 \pm 0,658$ ) vs copii normoponderali ( $30,60 \pm 0,761$ ) și copiii lotului martor ( $32,62 \pm 0,499$ ).

Diametrul telediastolic (DTD), în raport cu lotul martor a fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mare la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate ( $48,32 \pm 0,784$  vs  $45,83 \pm 0,775$ ;  $p < 0,05$ ) s-au supraponderabilitate ( $48,44 \pm 0,699$  vs  $45,83 \pm 0,775$ ;  $p < 0,05$ ). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la diametrul telesistolic (DTS) – valori mai înalte, în raport cu lotul martor, s-a constatat la copiii hipertensivi obezi ( $30,30 \pm 0,669$  vs  $26,51 \pm 0,493$ ;  $p < 0,001$ ) și cei hipertensivi supraponderali ( $29,75 \pm 0,597$  vs  $26,51 \pm 0,493$ ;  $p < 0,001$ ), precum și la copiii hipertensivi normoponderali ( $30,83 \pm 1,083$  vs  $26,51 \pm 0,493$ ;  $p < 0,001$ ), ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri. Dimensiunile septului interventricular (SIV) și dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) au fost fără diferențe semnificative între loturi și în raport cu lotul martor.

Deși, ne semnificativ statistic în funcție de loturile de cercetare, atât copiii hipertensivi normoponderali, cât și cei hipertensivi supraponderali sau obezi, au avut valori ale fracției de ejeție (FE) și fracției sistolice (FS) a ventriculului stâng mai mici semnificativ statistic față de lotul martor. Aceste date sunt stipulate în tabelul 1.

Deoarece atât obezitate cât și hipertensiunea arterială pot crește dimensiunile ventriculului stâng, la aprecierea indicelui IMMVS – nu am constatat diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate. Diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ( $p < 0,01$ ): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte ale IMMVS, față de copii hipertensivi normoponderali ( $10,08 \pm 0,894$  vs  $9,92 \pm 1,00$ ;  $p < 0,01$ ) (tab.2).

Tabelul 1

## Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii ecocardiografici

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
DTD	35	45,83	0,775	35	47,371	0,625	36	48,44	0,699	44	48,32	0,784	0,621	>0,05
DTS	35	26,51	0,493	35	30,83	1,083	36	29,75	0,597	44	30,30	0,669	0,43	<0,001
SIV	35	9,26	0,21	35	9,429	0,198	36	9,444	0,244	44	9,602	0,191	0,22	>0,05
PPVS	35	9,31	0,212	35	9,429	0,202	36	9,639	0,246	44	9,702	0,243	0,366	>0,05
AS	35	32,62	0,499	35	30,60	0,761	36	33,22	0,658	44	34,15	0,715	6,526	<0,01
VD	35	17,0	0,514	35	19,314	0,713	36	19,389	0,711	44	19,084	0,528	0,065	<0,05
AD	35	31,03	0,459	35	33,771	0,552	36	32,871	0,733	44	33,434	0,662	0,443	<0,05
FE	35	73,54	0,864	35	68,71	1,107	36	69,42	0,965	44	70,27	0,812	0,693	<0,01
FS	35	44,17	0,477	35	39,029	0,886	36	39,861	0,694	44	40,773	0,836	1,168	<0,001

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
DTD	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
DTS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
SIV	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PPVS	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
AS	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
VD	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
AD	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FE	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

La analiza grosimii relative a peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) am constatat valori ale acestuia de aspect normal ( $\leq 0,44$ ) în toate loturile de cercetare ( $p > 0,05$ ) (tab.3).

Grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng a corelat pozitiv, semnificativ statistic,

cu complexul intimei-medii a arterei carotide ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ) și media TAS/zi ( $r=0,19$ ;  $p < 0,05$ ) (tab. 4).

Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ( $0,39 \pm 0,27$ ) și hipertensivi supraponde-

Tabelul 2

## Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de IMMVS

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Indicele IMMVS	35	9,92	1,00	36	10,43	0,717	44	10,08	0,894	0,082	>0,05

Notă: IMMVS-indicele masei miocardului ventriculului stâng

	p1,2	p1,3	p2,3
	>0,05	<0,01	>0,05

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grppvs	35	0,41	0,007	35	0,40	0,008	36	0,40	0,01	44	0,41	0,011	0,105	>0,05

Notă: Grppvs-grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

p0,1    p0,3    p1,2    p1,3    p2,3  
>0,05   >0,05   >0,05   >0,05   >0,05

rali ( $0,10 \pm 0,027$ ) vs copiii hipertensivi normoponderali ( $0,06 \pm 0,011$ ), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ( $p > 0,05$ ) (tab. 5).

Tabelul 4

Cele mai semnificative corelații ale grosimii relative a peretelui posterior al ventriculului stâng

		Grosimea intimei medii a arterei carotide	media TAS/zi
Grppvs	r	0,45	0,19
	p	<0,01	<0,05

Notă: Grppvs-grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

Valorile grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF  $\alpha$  ( $r = +0,20$ ,  $p < 0,05$ ), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,01$ ) și negativ cu adiponectina serică ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) (Fig. 1).

Totodată, prin intermediul metodei de regresie am constatat că complexul intimei medii a arterei carotide, a fost influențat în ordine descrescătoare de următorii factori: adrenalina serică, microalbuminuria, insulina serică, noradrenalina serică, colesterolul total, homocisteina serică, 25 OH vit D, trigliceride serice, LDL - C, PCR hs, TNF $\alpha$  și adiponectina serică (tab. 6).

Valorile microalbuminuriei s-au obținut fără semnificație statistică, în funcție de loturile cercetate ( $p > 0,05$ ). În pofida acestui fapt cele mai înalte valori, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi obezi ( $17,95 \pm 2,72$  mg/l vs  $16,23 \pm 2,17$  mg/l) și copiii hipertensivi normoponderali ( $17,32 \pm 2,057$  vs  $16,23 \pm 2,167$ ) (fig. 2.).

### Discuții

Prevalența în creștere a HTA la copii devine o problemă tot mai mare de sănătate publică. Studiile longitudinale arată că copiii, și în special adolescenții cu HTA, sunt foarte susceptibili de a deveni adulți hipertensivi. Adulții cu hipertensiune arterială realizează

Tabelul 5.

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările morfologice ale peretelui arterial

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grosimea complexului intimei medii a arterei carotide	33	0,06	0,011	28	0,10	0,027	42	0,39	0,27	0,948	>0,05

Notă:

p1,2    p1,3    p2,3  
>0,05   >0,05   >0,05

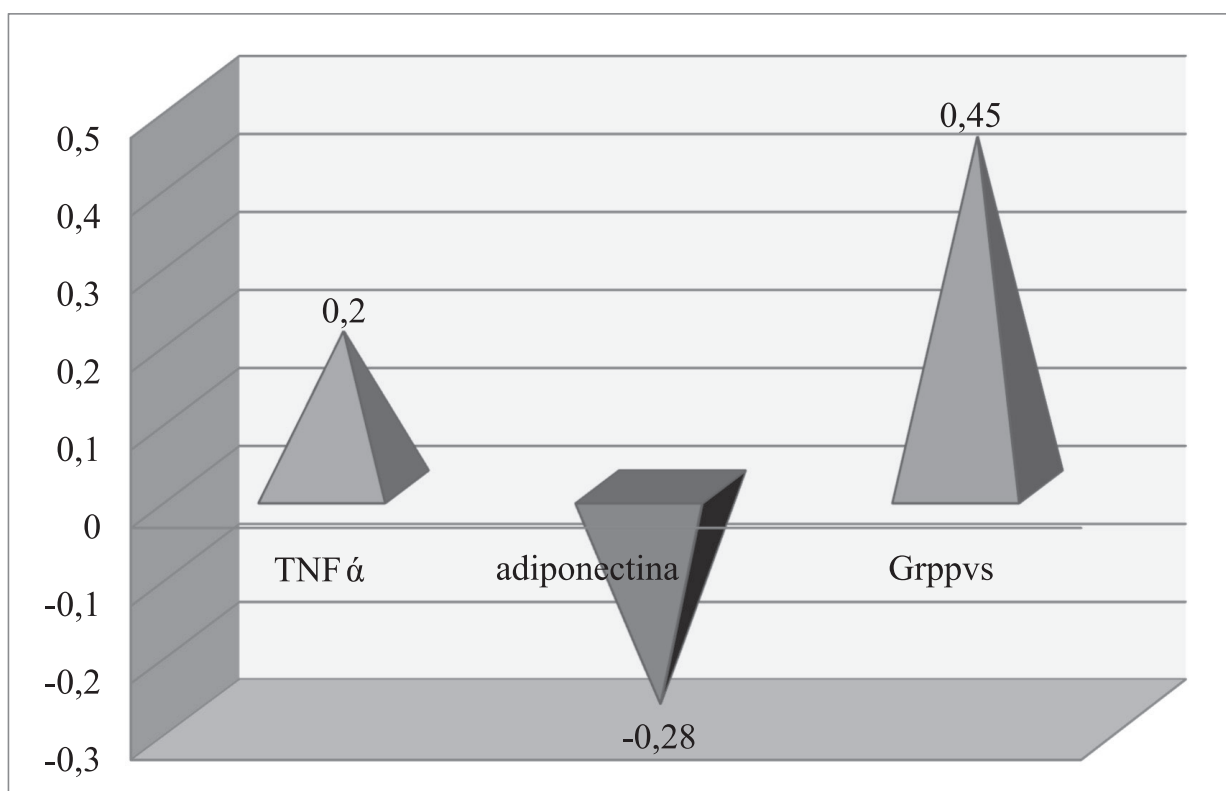


Figura 1. Corelațiile cu semnificație statistică ale grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide

**Notă:** Grppvs-grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

ză AVC, infarct miocardic, boală renală în stadiu final sau mor la rate mai mari decât cei fără. La copii, HTA conduce la afectarea organelor țintă, care include rinichii, creierul, ochii, vasele de sânge și inima.

Hipertrofia ventriculară stângă sau o creștere patologică a masei miocardului ventriculului stâng ca răspuns la HTA este un marker pediatric surogat pentru morbiditatea și mortalitatea indusă de HTA la adulți [7]. Din aceste considerente hipertrofia ventriculară stângă este o leziune a organelor țintă, care este căutată cel mai frecvent în hipertensiunea pediatrică.

Mai multe studii au raportat o corelație pozitivă între tensiunea arterială și indicele de masă al miocardului ventriculului stâng, în timp ce prevalența hipertrofiei ventriculare stângi la copiii cu HTA a fost de 8-41% [8].

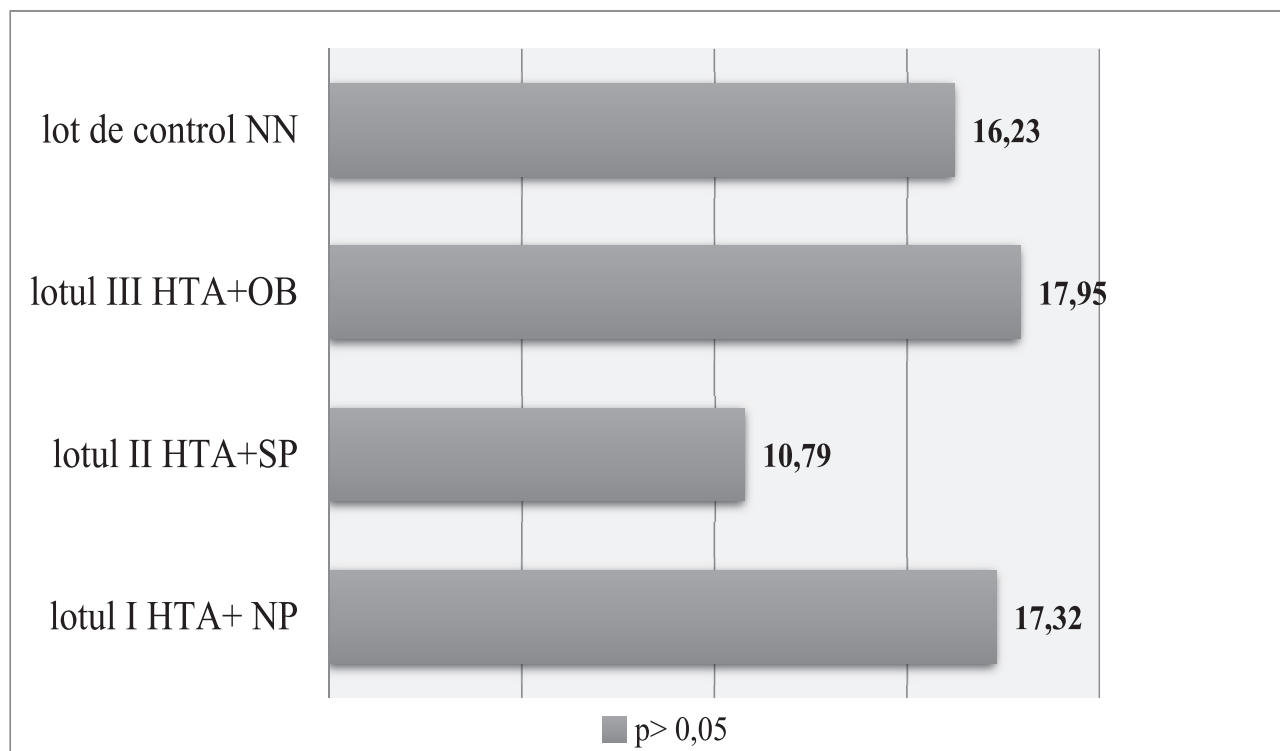
Ventriculul stâng hipertrofiat are o valoare prognostică la pacienții cu HTA, care se corelează puternic cu efecte cardiovasculare adverse. Prezența hipertrofiei de ventricul stâng se asociază cu o creștere a riscului de deces cardiac subit, infarct miocardic, aritmii, progresia insuficienței cardiace congestive,

Tabelul 6

**Factorii care au influențat complexul intimei medii a arterei carotide, apreciați prin analiza de regresie**

Variabilele	R <sup>2</sup>	F	p
Adrenalina serică	0.3441	52.9811	0.0001
Microalbuminuria	0.1017	18.3488	0.0001
Insulina serică	0.0496	9.7221	0.0024
Noradrenalina serică	0.0326	6.7708	0.0107
Colesterolul total	0.0107	2.2451	0.1373
Homocisteina serică	0.0126	2.6981	0.1037
25 OH vit D	0.0090	1.9421	0.1667
Trigliceride serice	0.0071	1.5477	0.2166
LDL-C	0.0055	1.1942	0.2773
PCR hs	0.0061	1.3335	0.2512
TNF $\alpha$	0.0024	0.5225	0.4716
Adiponectina serică	0.0023	0.5030	0.4800





#### Notă

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05

Figura 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul microalbuminuriei (mg/l)

Microalbuminuria s-a corelat pozitiv cu homocisteina serică ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ).

accident vascular cerebral *etc.* La copii, s-a constatat o asocieră a HTA cu rigiditatea arterială, grosimea intimei medii a carotidei și alte riscuri cardiovasculare [9].

Definiția hipertrofiei ventriculare stângi indusă de HTA pediatrică pivotează o evaluare corectă a masei miocardului ventriculului stâng și determinarea a ceea ce este normal față de anormal pentru un anumit individ. Aceasta, la rândul său, depinde de precizia măsurărilor masei ventriculului stâng și de metoda de detecție și de referință folosită pentru aprecierea hipertrofiei ventriculare.

Nu există un predictor ECG explicit care să prezică hipertrofia ventriculară. În schimb, există o serie de anomalii electrice care sunt asociate cu hipertrofia ventriculară stângă. Cele mai utilizate în mod obișnuit sunt criteriile Sokolow-Lyon. Cu toate acestea, hipertrofia ventriculară stângă indusă de HTA ar putea fi ușor clasificată greșit prin utilizarea ECG. Prin urmare, ECG nu ar trebui să fie utilizat singur în determinarea prezenței sau absenței hipertrofiei ventriculare stângi. La copiii cu HTA în pofida faptului că ECG are o specificitate ridicată (>90%), constituie un test screening slab, având o sensibilitate scăzută

(<35%) în evaluarea hipertrofiei ventriculare stângi [10]. În cercetarea noastră, electrocardiografic semne de hipertrofie ventriculară stângă s-au remarcat la 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ( $p<0,05$ ).

În timp ce la adulți, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este considerată „standardul de aur” pentru determinarea hipertrofiei de ventricul stâng, datele pediatrice sunt limitate. ECHO are costuri mai mici și este un test mai accesibil în comparație cu rezonanța magnetică cardiacă. Pentru adulți, un indice IMMVS  $\geq 51$  g/m<sup>2,7</sup> este utilizat pentru a defini hipertrofia ventriculară stângă, pe baza unui studiu efectuat de către Simone et al., care a arătat că masa miocardului ventriculului stâng deasupra acestui prag este asociată cu risc crescut de peste patru ori de morbiditate și mortalitate [11]. Când privește populația pediatrică încă în cel de-al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți s-a stipulat valoarea de 51 g/m<sup>2,7</sup> ca valoare limită a masei miocardului ventriculului stâng, pentru a defini hipertrofia ventriculară stângă la copii [12]. Însă, această valoare nu justifică perioadele de creștere și alți fac-

tori potențial confuzi. Studiul Bogalusa a demonstrat că, creșterea somatică este cel mai puternic predictor al masei miocardului ventriculului stâng [13]. Khorury și colab. au observat o variație mică după vârsta de 9 ani, sugerând că tabelele lor de referință ar fi necesare doar pentru copiii mai mici. Ei au definit hipertrofia ventriculară stângă ca masa ventriculului stâng / înălțimea<sup>2.7</sup> mai mare de percentila 95 pentru sex și vârstă. Conform calculelor efectuate după vârsta de 9 ani, o valoare constantă a 95-a percentilă de 40 g / m<sup>2.7</sup> (fetețe) și 45 g / m<sup>2.7</sup> (băieți) definește hipertrofia ventriculară stângă [14]. Foster și colab. au generat curbele masei miocardului ventriculului stâng pentru copii cu vârste cuprinse între 5-18 ani și au definit hipertrofia ventriculară stângă la copii, când indicele masei miocardului ventriculului stâng este > de percentila 95 [15]. În cercetarea noastră la aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) – nu s-au constatat diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate. Diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării (p<0,01): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte ale IMMVS, față de copii hipertensivi normoponderali (10,08±0,894 vs 9,92±1,00; p<0,01). Cât privește alți parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate (p<0,01) noi am constatat numai pentru dimensiunile atriului stâng (AS): cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (34,15±0,715) sau supraponderalitatea (33,22±0,658) vs copii normoponderali (30,60±0,761) și copiii lotului martor (32,62±0,499). Diametrul telediastolic (DTD), în raport cu lotul martor a fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mare la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate (48,32±0,784 vs 45,83±0,775; p<0,05) s-au supraponderabilitate (48,44±0,699 vs 45,83±0,775; p<0,05). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la diametrul telesistolic (DTS) – valori mai înalte, în raport cu lotul martor, s-a constatat la copiii hipertensivi obezi (30,30±0,669 vs 26,51±0,493; p<0.001) și cei hipertensivi supraponderali (29,75±0,597 vs 26,51±0,493; p<0.001), precum și la copiii hipertensivi normoponderali (30,83±1,083 vs 26,51±0,493; p<0.001), ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri. Dimensiunile septului interventricular (SIV) și dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) au fost fără diferențe semnificative între loturi și în raport cu lotul martor. La analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS noi am primit valori de aspect normal (GRPP VS ≤0,44) în toate loturile de cercetare (p>0,05). Totodată, grosimea relativă a

PPVS a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi (r=0,19; p<0,05), precum și cu complexului intimă-medie a arterei carotide (r=0,45; p<0,01). Un studiu similar, care a avut ca scop de a determina factorii de risc asociați cu hipertrofia ventriculară stângă în rândul a 89 de copii cu HTA netratați a constatat că 32 din copii au avut hipertrofie ventriculară stângă, definită ca indicele masei miocardului ventriculului stâng > percentila 95. Atât obezitatea, cât și TAS au fost asociate independent cu hipertrofia ventriculară stângă, cu o contribuție mai mare a indicelui de masă corporală. Obezitatea a contribuit semnificativ, cu un risc de aproape nouă ori mai mare la hipertrofia ventriculară stângă. Cât privește relația dintre TAS și hipertrofia ventriculară stângă, această relație a existat în principal în rândul copiilor obezi, față de cei obezi [16].

Prin urmare, pentru a realiza regresia hipertrofiei ventriculare stângi, clinicienii ar trebui să țină cont atât de controlul TA, cât și de gestionarea greutateii.

În plus față de indicele de masă corporală, etnia contribuie la diferențe în prevalența hipertrofiei ventriculare stângi. Există și unele dovezi privind influența genetică asupra prevalenței hipertrofiei ventriculare stângi. Cu toate acestea, influențele genetice specifice asupra prevalenței hipertrofiei ventriculare stângi asociate cu HTA sunt în prezent necunoscute.

Alte cercetări au constatat că la copiii hipertensivi prezența microalbuminuriei este un predictor al hipertrofiei ventriculare stângi, iar coborârea microalbuminuriei poate opri progresia și chiar regresa hipertrofia ventriculară [17]. Într-un studiu Monfared și colegii săi au constatat corelarea microalbuminuriei și hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții cu HTA. Totodată, ei au găsit că frecvența microalbuminuriei la pacienții hipertensivi cu hipertrofie de ventricul stâng este mai mare decât la cei fără hipertrofie [18].

Microalbuminuria și hipertrofia de ventricul stâng reflectă diferite aspecte ale leziunilor cardiovasculare și sunt factori de risc cardiovasculari. Acestea pot fi consecințe sau cauze ale leziunii de organe la pacienții hipertensivi. Sunt descrise diferite ipoteze: microalbuminuria și hipertrofia de ventricul stâng pot fi semne ale leziunilor organelor țintă și reflectă severitatea și complicațiile hipertensiunii arteriale sau rezultatele unei cauze patologice comune. Persoanele cu microalbuminurie și HTA prezintă dovezi de ateroscleroză și inflamație. Într-un studiu, nivelul TNF-α la pacienții hipertensivi fără microalbuminurie și hipertrofie de ventricul stâng a fost mai mare decât în grupul de control sănătoși, în timp ce pacienții cu hipertrofie de ventricul stâng au avut nivele mai ridicate de PCR și TNF-α. În studiu realizat de Cottone S. și colegii săi, microalbuminuria a fost semnificativ asociată

cu HTA, hipertrofia de ventricul stâng, precum și cu valori majorate ale PCR-hs TNF- $\alpha$  [19]. Acest fapt sugerează că inflamația poate juca un rol important în leziunile de organ țintă la persoanele cu hipertensiune arterială [20, 21]. Mai multe studii epidemiologice la adult au arătat că proteinuria și microalbuminuria sunt predictorii independenți ai morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Prevalența microalbuminuriei în hipertensiunea esențială a fost studiată variabil și este cotelată între 10 și 40%. Această variație se datorează, probabil, diferențelor de vârstă, rasă, severitate a HTA și a bolii renale coexistente în populațiile de studiu. În studiul realizat de Gopalraju Manickam Marudhaiveeran și colegii săi microalbuminuria a fost asociată cu valori ale TA mai mari, cu o durată mai lungă a hipertensiunii arteriale și cu leziuni ale organelor țintă, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă și retinopatie. Acest lucru arată că o rată crescută de excreție a albuminei ar putea fi un marker valoros al afectării vasculare și un indicator de risc al morbidității și mortalității cardiovasculare premature [20]. Au fost propuse două mecanisme pentru explicarea creșterii excreției albuminei urinare la unii pacienți cu hipertensiune arterială esențială: creșterea presiunii hidrostatice glomerulare sau creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare [20]. În pofida acestui fapt, mecanismele care fac microalbuminuria un predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare rămân slab înțelese. Totodată, se stipulează că principala cauză este legată de disfuncția endotelială, care împreună cu factori suplimentari, cum ar fi anomalii lipidice, inflamația sistemică, activitatea crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot conduce la daune pe scară largă la nivelul organelor. Este posibil ca disfuncția endotelială să fie și înăscută, deoarece excreția albuminei crescută a fost observată și la nou-născuți [21,22].

Deoarece hipertensiunea arterială și obezitatea își au rădăcinile în copilărie și sunt deja prezente la vârsta de copil, influențând morbiditatea la vârsta adultă, rolul microalbuminuriei trebuie investigat pe scară largă și la copii. Totodată, dacă definiția cea mai acceptată pentru microalbuminuria la un adult este excreția albuminei urinare de la 30 până la 299 mg / 24 h, atunci definiții pediatrice specifice microalbuminuriei nu au fost stabilite din cauza lipsei de date robuste privind rata de excreție a microalbuminei urinare în normală la copiii sănătoși [21]. Studii pe bază de populație, cum ar fi *Sondajul național de evaluare a sănătății și nutriției* (NHANES) au adoptat, în general, definiții similare ca la adulți pentru pacienții pediatrici [23]. Un alt studiu amplu realizat pe 2000 de copii sănătoși a stabilit limite superioare de 14,7

mg / g creatinină pentru băieți și de 19,8 mg / g creatinină pentru fete, sugerând, de asemenea, că este rezonabil să se utilizeze definițiile adulților pentru microalbuminurie la pacienții pediatrici [24].

Conform literaturii disponibile prevalența microalbuminuriei la copii obezi variază de la 0,3% la 23,9% [25]. Scopul unui studiu, care a inclus 1976 de participanți cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani (băieți 1128 și fete 848) a fost de a evalua prevalența microalbuminuriei și asocierea dintre microalbuminurie și obezitate la copii. Prevalența microalbuminuriei s-a dovedit a fi de 3,0%. În urma unei analize multiple de regresie logică, microalbuminuria a fost asociată cu hiperglicemie (OR 2,62, 95% CI 1,09-6,30) și hemoglobină A1c (OR 3,34, 95% CI 1,09-10,17) în grupul non-obezi și hipertensiune (OR 14,10, 95% CI 1,12-177,98) și HbA1c (OR 6,68, 95% CI 1,87-23,95) în grupul obezi [3]. Rezultatele unui alt studiu a stabilit că prevalența microalbuminuriei la tinerii obeze din Spania a fost de 2,4% [4]. Goknar și colab. au raportat, de asemenea, că microalbuminuria nu a fost diferită între copiii obezi și controalele sănătoase [6]. În schimb Nguyen și colab. au raportat că există o asociere semnificativă între hipertensiune arterială și microalbuminurie la adolescenții obezi [26]. Rezultate similare s-au obținut și într-o cohorta de studiu, care a cuprins 52 de copii (39 băieți) cu hipertensiune arterială. Microalbuminuria (>3,2 mg/mmol creatinină) a fost prezentă la 20% dintre copiii cu HTA [27]. În cercetarea noastră cele mai înalte valori ale microalbuminuriei, în raport cu lotul martor, s-au obținut la copiii hipertensivi obezi (17,95±2,72mg/l vs 16,23±2,17mg/l) și copiii hipertensivi normoponderali (17,32±2,057mg/l vs 16,23±2,167mg/l), ceea ce indică asupra faptului că atât obezitatea cât și HTA influențează valorile microalbuminuriei.

Prin urmare, rezultatele studiului nostru susțin în mare măsură concluziile studiilor anterioare citate aici. Astfel TA ar putea fi controlată pentru a preveni dezvoltarea bolilor renale și cardiovasculare la copiii obezi. Totodată, deși s-a demonstrat în mai multe studii că detectarea microalbuminuriei este un instrument de primă linie pentru identificarea pacienților hipertensivi, care prezintă un risc cardiovascular ridicat, în prezent nu există dovezi bine susținute care să indice măsurarea de rutină a microalbuminuriei la populația pediatrică care prezintă obezitate sau factori de risc cardiometabolici.

Ateroscleroza este un alt factor, care își poate avea rădăcinile în copilărie. Copiii și adolescenții cu obezitate și hipertensiune arterială au un risc crescut de a dezvolta ateroscleroză la vârsta adultă. În timp ce, grosimea complexului intimă-medii a carotidei (cIMT) corelează cu prezența aterosclerozei la adulți,

la copii, după unii autori, modificările cIMT ar putea reflecta răspunsurile non-aterosclerotice. cIMT pare să coincidă cu dezvoltarea normală a copiilor și să crească odată cu vârsta. Un studiu pentru a evalua influența sexului, vârstei și indicele de masă corporală (IMC) asupra cIMT la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani a inclus 280 de copii sănătoși (băieți,  $n=175$ , vârsta medie,  $7,49\pm 3,57$  ani, media IMC,  $17,94\pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>). Aceștia au fost împărțiți în 3 grupe în funcție de vârstă: Gr. I, de la 1-5 ani [ $n=93$  (33,2%); băieți-57; media IMC,  $16\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>]; Gr. II, de la 6-10 ani [ $n=127$  (45,4%); băieți - 78; media IMC -  $17,9\pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>] și Gr. III, de la 11-15 ani [ $n=60$  (21,4%); băieți - 40; media IMC -  $20,9\pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>]. Nu au existat diferențe semnificative în valorile cIMT între băieți și fete ( $0,43\pm 0,06$  mm față de  $0,42\pm 0,05$  mm, respectiv,  $p=0,243$ ). S-a constatat că cIMT este constant la copiii sănătoși cu vârsta mai mică de 10 ani, indiferent de sex sau de IMC, însă crește după vârsta de 10 ani [28]. Alte cercetări, însă, au concluzionat că peretele arterial carotidic normal nu este afectat de vârstă sau de sex până la vârsta de 18 ani, după care există o îngroșare intimă progresivă difuză. Aceste constatări ar putea fi legate de faptul că în perioada de pubertatea, atât băieții cât și fetele suferă modificări hormonale, care determină o creștere semnificativă a procentului total de grăsimi corporale. O altă explicație posibilă este că cIMT crește ca reacție fiziologică a vasului pentru a adapta creșterea dependentă de vârstă a tensiunii arteriale. De fapt, modificările cIMT ar putea reflecta răspunsurile non-aterosclerotice și adaptive la stresul mecanic [29]. Totodată, sunt cunoscuți și factori tradiționali de risc cardiovascular prezenți în copilărie, care prezic apariția aterosclerozei carotide preclinice la vârsta adultă.

Obezitatea este corelată cu o creștere a grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide (cIMT), care, la rândul ei, este legată de inițierea și progresia proceselor inflamatorii cronice implicate în boala cardiovasculară. Un studiu efectuat de Dawson și colab., care a implicat 635 adolescenți, a arătat că cIMT este semnificativ corelată cu scorurile de risc pentru arterele coronare. Prin urmare, evaluarea timpurie a acestui parametru prin metode neinvazive poate ajuta la identificarea persoanelor care prezintă risc majorat pentru boli cardiovasculare [30]. Într-un alt studiu efectuat de Claudio Andrade și colegii săi valorile medii a cIMT ale arterelor carotide comune și interne a grupului obezi ( $0,47$  și respectiv  $0,43$  mm) au fost semnificativ crescute ( $p<0,001$ ), comparativ cu cele ale grupului martor ( $0,42$  și, respectiv,  $0,40$  mm) [31]. Acest rezultat este în concordanță cu alte cercetări. Beauloye și colegii săi, în studiul efectuat, care a implicat copii cu vârsta între 8 și 18 ani, valoarea

medie a IMT carotidă a grupului obez ( $0,470$  mm) a fost semnificativ mai mare, decât cea a grupului de control non-obezi ( $0,438$  mm), chiar dacă vârsta medie a celor două grupuri nu a fost semnificativ diferită [32]. Astfel, aceste constatări indică faptul că acest grup prezintă un profil de risc pentru ateroscleroza timpurie. Aceste date obținute au fost confirmate de o metaanaliză, care a inclus douăzeci și două de studii transversale ( $n=7\ 366$  copii). Treisprezece din cele nouăzeci de studii efectuate la populațiile adolescente (vârsta medie  $\geq 12$  ani,  $n=5\ 986$ ) au raportat asocieri pozitive între măsurile cIMT și adipozitate (coeficienți de corelare  $0,13-0,59$ ) [33]. Într-un alt studiu, care a inclus 133 copii hipertensivi (băieți,  $n=69$ , vârsta medie,  $10,5\pm 4$  ani) și 121 copii normotensivi (băieți,  $n=64$ , vârsta medie,  $9,8\pm 4,1$  ani), prezența hipertensiunii arteriale a crescut cIMT indiferent de vârstă, sex și IMC. Subiecții din grupul hipertensiv au avut valorile cIMT mai mari comparativ cu grupul martor ( $0,46\pm 0,05$  față de  $0,42\pm 0,05$  mm, respectiv,  $p<0,001$ ) [34]. Prin urmare, prezența hipertensiunii arteriale crește în mod semnificativ valorile cIMT datorită hipertrofiei peretelui vascular. În cercetarea noastră primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ( $0,39\pm 0,27$ ) și hipertensivi supraponderali ( $0,10\pm 0,027$ ) vs copiii hipertensivi normoponderali ( $0,06\pm 0,011$ ), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ( $p>0,05$ ). Valorile grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu markerii proinflamatorii - TNF  $\alpha$  ( $r=+0,20$ ,  $p<0,05$ ), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ( $r=+0,45$ ,  $p<0,01$ ) și negativ cu adiponectina serică ( $r=-0,28$ ,  $p<0,01$ ), care are proprietăți antiinflamatorii.

Prin urmare, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune este un marker al aterosclerozei subclinice. La copii, grosimea complexului intima-media crescută este asociată cu obezitatea și riscul evenimentelor cardiovasculare la vârsta adultă. Prin urmare, menținerea nivelurilor normale de adipozitate și a altor variabile de risc poate fi utilă în prevenirea modificărilor precoce asociate cu ateroscleroza preclinică.

## Concluzii

1. Semne de hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografic s-au remarcat la 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ( $p<0,05$ ). Cât privește parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ( $p<0,01$ ) s-au constatat pentru dimensiunile atriului stâng: cele mai înalte valori s-au

remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ( $34,15 \pm 0,715$ ) sau supraponderalitatea ( $33,22 \pm 0,658$ ) vs copii normoponderali ( $30,60 \pm 0,761$ ) și copiii lotului martor ( $32,62 \pm 0,499$ ). Diametrul telediastolic (DTD) și telesistolic (DTS), în raport cu lotul martor, de asemenea, au fost semnificativ statistic mai mari la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate, ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri.

2. Deși la analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS s-au constatat valori de aspect normal ( $GRPP\ VS \leq 0,44$ ) în toate loturile de cercetare, acesta a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi ( $r=0,19$ ;  $p<0,05$ ) și grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide ( $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ). Cât privește IMMVS diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ( $p<0,01$ ): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte, față de copii hipertensivi normoponderali ( $10,08 \pm 0,894$  vs  $9,92 \pm 1,00$ ;  $p<0,01$ )

3. Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ( $0,39 \pm 0,27$ ) și hipertensivi supraponderali ( $0,10 \pm 0,027$ ) vs copiii hipertensivi normoponderali ( $0,06 \pm 0,011$ ), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică. Valorile complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF  $\alpha$  ( $r=+0,20$ ,  $p<0,05$ ), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ( $r=+0,45$ ,  $p<0,01$ ) și negativ cu adiponectina serică ( $r=-0,28$ ,  $p<0,01$ ), ceea ce nu exclude implicarea inflamației cronice în procesul patofiziologic

4. Valorile mai înalte ale microalbuminuriei, deși ne semnificativ statistic, în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi ( $17,95 \pm 2,72$  vs  $16,23 \pm 2,17$ ) și copiii hipertensivi normoponderali ( $17,32 \pm 2,057$  vs  $16,23 \pm 2,167$ ), precum și corelația pozitivă a microalbuminuriei cu homocisteina serică ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ), nu exclud prezența unei disfuncții endoteliale la acești copii.

### Bibliografie

1. EMPAR, Lurbe et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *Journal of Hypertension* 2016, 34:000–000. ISSN: 0263-6352. Disponibil: DOI:10.1097/HJH.0000000000001039
2. CHINALI, M. et al. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy

in clinical practice. In: *J Pediatr.* 2016, vol.170, pp.193–198. ISSN: 0022-3476.

3. HEEYEON, Cho, JAE, Hyun Kim. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in Korean youth: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. In: *PLOS ONE*, 2017, vol.12(6): e0178716, pp.1-13 ISSN:1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178716>

4. LURBE, E., TORRO, MI., ALVAREZ, J., AGUILAR, F., FERNANDEZ-FORMOSO, JA., REDON, J. Prevalence and factors related to urinary albumin excretion in obese youths. In: *J Hypertens.* 2013, vol.31, pp. 2230-2236. ISSN: 0263-6352. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328364bcbf> PMID: 24096259.

5. DING, W., MAK, RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. In: *Pediatr Nephrol.* 2015, vol.30, pp.1-4. ISSN:1432-198X. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2976-3> PMID: 25322907.

6. GOKNAR, N. et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. In: *Pediatr Nephrol.* 2015, vol. 30, pp.139-144. ISSN:1432-198X. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2829-0> PMID: 24801174.

7. WORONIECKI, Robert P., KAHNAUTH, Andrew, PANESAR, Laurie E., SUPE-MARKOVINA Katarina. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. In: *Frontiers in Pediatrics.* 2017, vol.5, pp.1-7. ISSN:2296-2360. Disponibil:DOI:10.3389/fped.2017.00101.

8. HERCEG-ČAVRAK, Vesna. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. In: *Cardiologia Croatica.* 2017, vol. 12, No. 7-8, pp. 302-306. ISSN:1848-5448.

9. GHAHRODI, Mohsen Sadeghi, EINOLLAHI, Behzad. Microalbuminuria and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension Consequence or Cause. In: *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2013, vol.7, pp.169-77. ISSN:1735-8582.

10. BACHAROVA, L., SCHOCKEN, D., ESTES, EH., STRAUSS, D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. In: *Curr Cardiol Rev.* 2014, vol.10(3), pp.257–261. ISSN:1875-6557. Disponibil:doi: 10.2174/1573403X10666140514103220

11. DE SIMONE, G., DEVEREUX, RB., DANIELS, SR., KOREN, MJ., MEYER, RA., LARAGH, JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. In: *J Am Coll Cardiol.* 1995, vol. 25(5), pp.1056–1062. ISSN:0735-109 Disponibil:doi:10.1016/0735-1097(94)00540-7.

12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. In: *Pediatrics.* 2004, vol. 114(2 Suppl 4th Report), pp. 555–576. ISSN:0031-4005. Disponibil:doi:10.1542/peds.114.2.S2.555.

13. URBINA, EM., GIDDING, SS., BAO, W., PICKOFF, AS., BERDUSIS, K., BERENSON, GS. Effect of

body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. In: *Circulation*. 1995, vol. 91(9), pp.2400–2406. ISSN:0009-7322. Disponibil: doi:10.1161/01.CIR.91.9.2400.

14. KHOURY, PR., MITSNEFES, M., DANIELS, SR., KIMBALL, TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. In: *J Am Soc Echocardiogr*. 2009, vol.22(6), pp.709–714. ISSN:0894-7317. Disponibil:doi:10.1016/j.echo.2009.03.003

15. FOSTER, BJ., KHOURY, PR., KIMBALL, TR., MACKIE, AS., MITSNEFES, M. New reference centiles for left ventricular mass relative to lean body mass in children. In: *J Am Soc Echocardiogr*. 2016, vol. 29(5), pp.441–447. ISSN:0894-7317. Disponibil: doi:10.1016/j.echo.2015.12.011

16. SETHNA, CB., LEISMAN, DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. In: *Curr Hypertens Rep*. 2016, vol.18(8), p.65. ISSN:1522-6417. Disponibil: doi: 10.1007/s11906-016-0672-3.

17. ASSADI, F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. In: *Pediatr Cardiol*. 2007, vol.28, pp.27-33. ISSN:2187-2988.

18. MONFARED, A., SALARI, A., MIRBOLOK, F et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. In: *Iran J Kidney Dis*. 2013, vol.7, pp.192-197. ISSN:1735-8582.

19. COTTONE, S., MULÈ, G., NARDI, E. et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. In: *J Hum Hypertens*. 2006, vol.21, pp.167-172. ISSN:0950-9240.

20. GOPALRAJU, Manickam, MARUDHAIVEERAN, Shankar, RADHAKRISHNAN, Filson Alphonse. Prevalence of microalbuminuria among patients with essential hypertension. In: *Trop J Med Res*. 2014, vol 17, issue 2, pp.76-80. ISSN: 1119- 0388. Disponibil: 10.4103/1119-0388.140417.

21. FLYNN, Joseph T. Microalbuminuria in Children With Primary Hypertension. In: *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016, vol 18, pp. 962-965. ISSN:1751-7176.

22. SIERRA-DIAZ, Erick et al. Non-Traditional Risk Factors of Albuminuria in the Pediatric Population: A Scoping Review. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017, vol.14(10), pp.1-11. ISSN: 1661-7827. Disponibil: doi:10.3390/ijerph14101231.

23. JONES, CA., FRANCIS, ME., EBERHARDT, MS. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Am J Kidney Dis*. 2002, vol.39, pp.445–459. ISSN: 0272-6386.

24. WU, DQ., YANG, HP., LUO, J et al. Age- and gender-specific reference values for urine albumin/creatinine ratio in children of southwest China. In: *Clin Chim Acta*. 2014, vol.431, pp.239–243. ISSN: 0009-8981.

25. SAVINO, A et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. In: *Pediatr Nephrol*. 2011, vol.26, pp.749–758. ISSN:0931-041X.

26. NGUYEN, S., MCCULLOCH, C., BRAKEMAN, P., PORTALE, A., HSU, CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. In: *Pediatrics*. 2008, vol.121, pp.37–45. ISSN:0031-4005.

27. SEEMAN, Tomáš, POHL, Michael, PALYZOVA, Daniela, ULRIKE, John. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. In: *Pediatr Nephrol*. 2012, vol. 27, pp.461–467. ISSN:0931-041X.

28. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro, PECOITS, Filho Roberto. Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. In: *Arq Bras Cardiol*. 2016, vol.106(4), pp.327–332. ISSN:0066-782X.

29. BÖHM, B., HARTMANN, K., BUCK, M., OBERHOFFER, R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. In: *Atherosclerosis*. 2009, vol.206(2), pp.458–463. ISSN:0021-9150.

30. DAWSON, JD., SONKA, M., BLECHA, MB., LIN, W., DAVIS, PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring study. In: *J Am Coll Cardiol*. 2009, vol.53(24), pp.2273-2279. ISSN:0735-109.

31. ANDRADE, Claudio, BOSCO, Adriana, SANDRIM, Valeria, SILVA, Francisco. MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(3), pp.198-203. ISSN:0066-782X.

32. BEAULOYE, V., ZECH, F., TRAN, HT., CLAPUYT, P., MAES, M., BRICHARD, SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, vol.92(8), pp.3025-32. ISSN:0021-972X.

33. MIN HAE, Park et al. Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. In: *BMC Pediatrics*. 2015, vol.15(161), pp.1-10. ISSN:0031-4005.

34. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro, VAROTTO BARONCINI, Camila, PECOITS FILHO, Roberto. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage in Hypertensive Children. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(5), pp.452–457. ISSN:0066-782X.

# IMPLICĂRI GENETICE LA COPIII HIPERTENSIVI CU DEREGLĂRI METABOLICE SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

Svetlana COJOCARI – doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

*e-mail: [cojocarismetlana@gmail.com](mailto:cojocarismetlana@gmail.com)*

## Rezumat

Hipertensiunea arterială esențială (HTA) constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol important. Studiarea markerilor molecular-genetici este argumentată la copil, deoarece cu vârsta factorul genetic poate fi influențat de factorii de mediu.

**Scopul:** Estimarea relațiilor posibile dintre portajul alelelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR, NOS cu riscul de apariție a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice la copiii supraponderali și obezi.

**Materiale și metode:** Cercetarea a inclus 120 de copii supraponderali/obezi (dintre care: n=62 (51,67%) - hipertensivi, iar n=58 (48,33%) - normotensivi), cu vârsta 10-18 ani și părinții acestora. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Produsele de restricție s-au separat în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu etidiu bromid. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul informat scris pentru participarea în studiu.

**Rezultate:** SM (*după IDF, 2007*) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii supraponderali/obezi incluși în cercetare. Copiii cu SM au fost preponderent purtători ai genotipului DD (70,97%) al ECA și al genotipului CC (51,6%) al AGTR1. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS atât la copiii hipertensivi, cât și la părinții copiilor hipertensivi a asociat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, valori serice mai elevate ale insulinei și indicelui HOMA IR.

**Concluzie.** Identificarea copiilor supraponderali/obezi homo/heterozigoți după alela D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS ar putea facilita detectarea precoce a copiilor cu risc sporit de realizare a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune arterială, obezitate, polimorfism genetic, genotip, gene candidate

## Summary: Genetic implications in hypertensive children with overweight/obese and metabolic disorders

Essential hypertension is a multifactorial pathology in which genetic and environmental factors play an important role. The study of molecular-genetic markers is argued in the child, because with age the genetic factor can be influenced by environmental factors.

**Purpose:** To estimate the possible relationships between the carrying of polymorphic alleles of the ACE, AGTR, NOS genes with the risk of hypertension and metabolic disorders in overweight and obese children.

**Materials and methods:** The research included 120 overweight / obese children (of which: n = 62 (51.67%) - hypertensive, and n = 58 (48.33%) - normotensive), aged 10-18 years and their parents. The polymorphism of the candidate genes was identified by the method of analyzing the length of the amplified fragments and the restriction polymorph fragments. The restriction products were separated on 2% agarose gel and stained with ethidium bromide. The study protocol was approved by the Medical Ethics Commission and a written informed consent was obtained for participation in the study.

**Results:** MS (after IDF, 2007) was diagnosed in 21.10% of the overweight / obese children included in the research. Children with MS were predominantly carriers of the DD genotype (70.97%) of the ACE and the CC genotype (51.6%) of the AGTR1. Homo/heterozygous carryover of ECA D, C of AGTR1 and G of NOS3, both in hypertensive children and in parents of hypertensive children, has associated a higher degree of obesity, especially abdominal, dyslipidemia, higher serum insulin values and the HOMA IR index.

**Conclusion.** The identification of overweight/obese homo/heterozygous children after allele D of ACE, C of AGTR1 and G of NOS<sub>3</sub> may facilitate the early detection of children at increased risk for high blood pressure and metabolic disorders.

**Key-words:** high blood pressure, obesity, genetic polymorphism, genotype, candidate genes.

## Резюме. Генетические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у детей с избыточным весом и метаболическими нарушениями

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, в которой важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды. Изучение молекулярно-генетических маркеров АГ аргументировано у детей, так как с возрастом, на генетические факторы могут влиять факторы окружающей среды.

**Цель исследования:** Определение взаимосвязи между полиморфными аллелями генов АПФ, AGTR, NOS с

riscom dezvoltării arteriale hipertenzii și metaboliцеских нарушений у детей с избыточной массой тела и ожирением.

**Материалы и методы.** В исследовании были включены 120 детей в возрасте 10-18 лет с избыточным весом/ожирением (из них: 62 (51,67%) - с АГ и 58 (48,33%) - с нормальным артериальным давлением) и их родители. Полиморфизм генов-кандидатов был определен методом анализа длины амплифицированных фрагментов и рестрикционных полиморфных фрагментов. Анализ продуктов рестрикции был реализован путем их визуализации в 2%-ном агарозном геле и окрашен бромидом этидия. Протокол исследования был одобрен Комиссией по медицинской этике, а также было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты:** Метаболический синдром (МС) (по *IDF*, 2007 г.) был диагностирован у 21,10% детей с избыточной массой тела/ожирением, включенных в исследование. Дети с МС были носителями преимущественно DD-генотипа АПФ (70,97%) и CC-генотипа AGTR1 (51,6%). Гомо/гетерозиготное носительство аллели D АПФ, C AGTR1 и G NOS<sub>3</sub>, как у детей с АГ, так и у их родителей - ассоциировалось с более высокой степенью ожирения, особенно абдоминального, дислипидемией, более высокими значениями сывороточного инсулина и индекс НОМА IR.

**Заключение.** Выявление детей с избыточной массой тела/ожирением, гомо/гетерозиготных по D аллели АПФ, C AGTR1 и G NOS<sub>3</sub> может способствовать раннему обнаружению детей с повышенным риском АГ и метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, генетический полиморфизм, генотип, гены-кандидаты.

## Introducere

Se estimează, că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi este atribuită factorului genetic. Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cu rol important în apariția HTA. În favoarea acestei afirmații pledează agregarea pacienților cu HTA esențială în familii, incidența mare a acesteia în rândul gemenilor monoziгоți, precum și dezvoltarea HTA la rudele apropiate.

Cel mai mare progres în înțelegerea rolului factorului genetic a fost atins prin studierea polimorfismului unor gene cu implicații în HTA (cca 150 la număr). Deoarece nu se exclude rolul sistemului renină angiotenzină (SRA) și al disfuncției endoteliale în realizarea HTA, polimorfismul acestor gene poate fi implicat în controlul tensiunii arteriale. Unul dintre primele a fost descris polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (localizat pe cromozomul 17 (17q23), determinat de prezența sau absența (Inserția/Deleția (I/D)) unui bloc constituit din 287 pb, în intronul 16. ECA transformă angiotensina I din inactivă în forma activă - angiotensina II, principala peptidă efector al SRA [1].

Efectele celulare ale angiotensinei II sunt mediate de receptorii de tip 1 al angiotensinei II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA. Stimularea receptorului AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, retenție de sodiu și apă, vasoconstricție, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede vasculare și ca consecință creșterea tensiunii arteriale [2]. Polimorfismul genei în cauză (AGTR1) este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A (adenina) și genotipul AA slăbește riscul [3].

Unii factori, însă, indică la asocierea dintre polimorfismul genei ECA I/D și riscul apariției obezității. ECA fiind exprimată în țesutul adipos poate fi implicată în creșterea și metabolismul adipocitelor. Se consideră că angiotensina II inhibă diferențierea adipocitelor, promovează depunerea ectopică a lipidelor ceea ce duce la lipotoxicitate [4].

Disfuncția endotelială intervine în patogenia HTA prin influența rezistenței vasculare periferice din punct de vedere paracrin (secreția de endotelină, oxid nitric, prostaglandine), alături de reglarea neurogenă (sistemul nervos simpatic) și hormonală (SRA, catecolamine, insulină). Cel mai important dintre substanțele vasodilatatoare este oxidul nitric (NO). NO acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregabilitatea, adezivitatea plachetară și proliferarea miointimală vasculară. NO se sintetizează constitutiv NO prin conversia L-argininei în L - citrulină, care implică transferul de cinci electroni furnizați de NADPH. La om, NO se este codificată de gena NOS<sub>3</sub> localizată pe cromozomul 7q35-36. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Au fost identificate câteva polimorfisme ale genei NOS<sub>3</sub>. O mare atenție la adult a fost axată pe varianta Glu298Asp [5].

Studiile existente la copii care au cercetat implicarea acestor gene în realizarea HTA deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația, fiind necesare cercetări suplimentare. Acest fapt ne-a determinat în inițierea acestui studiu având ca **scop:** Estimarea relațiilor posibile dintre portajul



alelelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR, NOS cu riscul de apariție a hipertensiunii arteriale și a dereglărilor metabolice la copiii supraponderali și obezi.

**Material și metode**

Studiul a inclus 120 de copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani din familii complete (dintre care: n=62 (51,67%) - hipertensivi, iar n=58 (48,33%) - normotensivi) și părinții naturali ai acestora. Examinările molecular-genetice s-au efectuat atât la copii, cât și la părinții acestora.

Pentru identificarea genei de risc am selectat și un lot martor din 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară - 26 băieți și 24 fete, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără antecedente de patologii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II.

Pentru aprecierea gradului de obezitate s-a calculat indicele masei corporale (IMC), valorile obține s-au comparat cu harta centilelor. Tensiunea arterială (TA) s-a apreciat prin metoda auscultativă, datele obținute au fost comparate cu harta centilelor.

Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Produsele de restricție s-au separat în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu etidiu bromid.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul în scris pentru participarea în studiu.

**Rezultate**

Lotul general de cercetare constituit din 120 de

*Tabelul 1*

**Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> la copii și părinți în funcție de loturile studiate**

Genotipul apreciat			Supraponderali/obezi (N=120)				Lot martor (N=50)		χ <sup>2</sup>	P
			cu HTA		fără HTA		N	%		
			N	%	N	%				
ECA	copil	DD	32	51,61	9	15,52	-	-	72,08	<0,001
		II	4	6,45	11	18,97	31	62,00		
		ID	26	41,94	38	65,52	19	38,00		
	mamă	DD	15	24,19	11	18,97	1	2,00	32,37	<0,001
		II	9	14,52	16	27,59	31	62,00		
		ID	38	61,29	31	53,45	18	36,00		
	tată	DD	14	22,58	10	17,24	-	-	33,66	<0,001
		II	6	9,68	13	22,41	27	54,00		
		ID	42	67,74	35	60,34	23	46,00		
AGTR1	copil	AA	6	9,68	12	20,69	31	62,00	63,94	<0,001
		CC	28	45,16	7	12,07	-	-		
		AC	28	45,16	39	67,24	19	38,00		
	mamă	AA	10	16,13	21	36,21	31	62,00	28,90	<0,001
		CC	12	19,35	8	13,79	-	-		
		AC	40	64,52	29	50,00	19	38,00		
	tată	AA	5	8,06	9	15,52	27	54,00	43,52	<0,001
		CC	11	17,74	3	5,17	-	-		
		AC	46	74,19	46	79,31	23	46,00		
NOS <sub>3</sub>	copil	GG	16	25,81	6	10,34	1	2,00	34,20	<0,001
		AA	5	8,06	9	15,52	23	46,00		
		AG	41	66,13	43	74,14	26	52,00		
	mamă	GG	12	19,35	10	17,24	4	8,00	21,00	<0,001
		AA	6	9,68	12	20,69	23	46,00		
		AG	44	70,97	36	62,07	23	46,00		
	tată	GG	6	9,68	5	8,62	-	-	20,79	<0,001
		AA	10	16,13	7	12,07	22	44,00		
		AG	46	74,19	46	79,31	28	56,00		

Tabelul 2

**Relația dintre portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate**

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	33,3	1,13	9	28,9	0,86	-	-	-	*510,88	<0,001*
	II	4	27,9	0,37	11	28,6	0,99	31	21,2	0,14	**332,48	<0,001**
	ID	26	27,7	0,37	38	28,4	0,31	19	21,0	0,21		
mamă	DD	15	34,6	2,19	11	28,6	0,76	1	21,5	-	*182,52	<0,001*
	II	9	28,2	0,25	16	28,8	0,71	31	21,1	0,16	**65,76	<0,001**
	ID	38	29,6	0,59	31	28,3	0,34	18	21,1	0,19		
tată	DD	14	31,4	1,56	10	28,1	0,75	-	-	-	*142,93	<0,001*
	II	6	27,4	0,70	13	29,2	0,82	27	21,1	0,15	**33,60	<0,001**
	ID	42	30,8	0,87	35	28,4	0,34	23	21,1	0,19		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	DD	32	102,8	2,43	9	94,0	5,10	-	-	-	*118,58	<0,001*
	II	4	85,5	2,06	11	85,6	3,03	31	75,3	0,71	**112,80	<0,001**
	ID	26	87,7	1,71	38	89,1	1,72	19	74,3	0,97		
mamă	DD	15	104,9	3,99	11	92,4	3,62	1	78,0	-	*75,15	<0,001*
	II	9	88,0	2,68	16	86,6	2,62	31	74,5	0,79	**41,28	<0,001**
	ID	38	93,3	2,01	31	89,5	2,09	18	75,4	0,82		
tată	DD	14	97,1	3,12	10	87,5	3,64	-	-	-	*57,87	<0,001*
	II	6	89,0	3,53	13	90,9	2,59	27	74,9	0,80	**12,81	<0,001**
	ID	42	95,7	2,30	35	89,4	2,06	23	74,8	0,84		

Notă: \*F<sub>lot</sub>, p<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>ECA I/D</sub>, p<sub>ECA I/D</sub>

copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani, a fost divizat în 2 loturi de cercetare, în funcție de valorile tensionale: lotul copiilor cu HTA, constituit din 62 (51,67%) copii și lotul copiilor fără HTA, constituit din 58 (48,33%) copii. Examinările molecular-genetice s-au efectuat atât la copii, cât și la părinții acestora.

Pentru identificarea genelor de risc am selectat și un lot martor constituit din 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără antecedente de patologii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II.

**Studiul frecvenței variantelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> la copii și părinți în funcție de loturile cercetate**

Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială a genotipului DD la copiii hipertensivi (51,61%), a genotipului ID (65,52%) - la copiii normotensivi și a genotipului II (62,00%) - la lotul martor ( $\chi^2=72,08$ ;

$p<0,001$ ). Analizând frecvența genotipurilor aceleiași gene la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului ID la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului II - la părinții lotului martor ( $p<0,001$ ).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166, au relevat o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC (a câte 45,16%) vs AA (9,68%) - la copiii hipertensivi și a genotipului AC (67,24%) vs AA (20,69%) și CC (12,07%) - la copiii normotensivi. Copiii lotului martor s-au remarcat printr-un portaj preponderent al genotipului AA (62,00%) vs AC (38,00%) ( $\chi^2=63,94$ ;  $p<0,001$ ). Comparând frecvențele genotipurilor genei AGTR1 la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului AC la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului AA - la părinții copiilor din lotul martor ( $p<0,001$ ) (Tabelul 1).

Analizând repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS<sub>3</sub> Asp298Glu, am obținut o predominare a genotipului AG atât la copiii hipertensivi (66,13%), cât și la cei normotensivi (74,14%) și lotului martor

Tabelul 3

Relația dintre portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

AGTR1		Supraponderali sau obezi N=120 copii						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	27,5	0,39	12	28,7	0,90	31	21,1	0,16	*245,97	<0,001*
	CC	28	32,5	1,18	7	28,1	0,82	-	-	-	**117,30	<0,001**
	AC	28	29,4	0,87	39	28,5	0,33	19	21,1	0,18		
mamă	AA	10	28,1	0,26	21	28,5	0,56	31	21,1	0,16	*154,14	<0,001*
	CC	12	33,5	2,45	8	28,1	0,92	-	-	-	**42,71	<0,001**
	AC	40	30,4	0,75	29	28,6	0,38	19	21,1	0,18		
tată	AA	5	28,2	0,98	9	29,8	1,10	27	21,1	0,17	*143,57	<0,001*
	CC	11	30,7	1,09	3	28,0	1,20	-	-	-	**34,12	<0,001**
	AC	46	30,9	0,89	46	28,3	0,30	23	21,2	0,17		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	AA	6	86,0	2,25	12	84,3	3,02	31	74,8	0,77	*88,62	<0,001*
	CC	28	101,1	2,62	7	90,3	5,58	-	-	-	**63,45	<0,001**
	AC	28	91,6	2,40	39	90,6	1,74	19	75,1	0,87		
mamă	AA	10	86,2	2,60	21	84,9	2,30	31	74,5	0,79	*74,83	<0,001*
	CC	12	103,0	4,83	8	91,9	3,82	-	-	-	**40,75	<0,001**
	AC	40	95,4	2,01	29	91,6	2,14	19	75,6	0,79		
tată	AA	5	89,8	4,36	9	93,7	3,27	27	74,6	0,88	*58,52	<0,001*
	CC	11	97,6	3,36	3	84,7	7,67	-	-	-	**13,89	<0,001**
	AC	46	95,4	2,16	46	88,7	1,70	23	75,2	0,72		

Notă: \*F<sub>lot, p<sub>lot</sub></sub>; \*\*F<sub>AGTR1 A/C, P<sub>AGTR1 A/C</sub></sub>

(52,00%), însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și copiii lotului martor (2,00%), totodată, ponderea copiilor homozigoți după alela A a fost mai mare în lotul martor (46,00%) ( $\chi^2=34,20$ ;  $p<0,001$ ). Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat printr-un portaj mai frecvent al genotipului AG, iar părinții copiilor din lotul martor - printr-un portaj al genotipului AA ( $p<0,001$ ) (Tabelul 1).

#### Studiul polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> la copii și părinți relaționat cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate.

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului ECA DD, s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi, printr-un IMC mai mare ( $33,3\pm 1,13$  vs  $28,9\pm 0,86$ ;  $p<0,001$ ), precum și o valoare mai elevată a CA ( $102,8\pm 2,43$  vs  $94,0\pm 5,10$  cm;  $p<0,001$ ). Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, s-a diagnosticat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD (IMC- $34,6\pm 2,19$ ; CA-

$104,9\pm 3,99$  cm), precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost homo/heterozigoți după alela D (IMC - DD- $31,4\pm 1,56$ , ID- $30,8\pm 0,87$ ; CA - DD- $97,1\pm 3,12$ , CA - ID- $95,7\pm 2,30$ ). Diferențele intergenotipice și de lot au avut semnificație statistică (Tabelul 2).

Cât privește relația dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu indicii obezității am constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, au avut un grad mai avansat de obezitate (IMC- $32,5\pm 1,18$ ), în special abdominală (CA- $101,1\pm 2,62$  cm), față de copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor AC și AA, precum și față de polimorfismul genei de interes decelat la copiii normotensivi și lotului martor. Aceste diferențe au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de apartenența de lot. Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, au prezentat și copiii hipertensivi, părinții cărora au fost homo/heterozigoți după alela C, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (Tabelul 3).

Tabelul 4

Relația dintre portajul polimorfismului genei NOS<sub>3</sub> la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

NOS <sub>3</sub> A/G		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	GG	16	31,6	1,54	6	28,2	0,82	1	20,9	-	*144,53 **34,90	<0,001* <0,001**
	AA	5	27,3	0,86	9	28,8	1,24	23	21,2	0,17		
	AG	41	30,6	0,85	43	28,5	0,30	26	21,1	0,17		
mamă	GG	12	32,6	1,78	10	29,6	0,72	4	21,3	0,64	*129,32 **22,55	<0,001* <0,001**
	AA	6	28,0	0,45	12	29,1	0,90	23	21,3	0,20		
	AG	44	30,4	0,83	36	28,0	0,31	23	20,9	0,13		
tată	GG	6	41,1	3,96	5	28,9	0,97	-	-	-	*184,35 **67,24	<0,001* <0,001**
	AA	10	29,7	1,08	7	30,0	1,43	22	21,1	0,14		
	AG	46	29,4	0,51	46	28,2	0,29	28	21,1	0,18		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	GG	16	97,0	3,51	6	89,2	3,66	1	78,0	-	*59,24 **15,08	<0,001* <0,001**
	AA	5	92,2	3,47	9	86,7	3,77	23	75,0	0,94		
	AG	41	95,1	2,24	43	89,8	1,80	26	74,7	0,73		
mamă	GG	12	101,7	4,23	10	96,8	3,35	4	75,0	1,23	*65,24 **24,95	<0,001* <0,001**
	AA	6	84,3	3,47	12	85,5	3,03	23	74,7	0,99		
	AG	44	95,2	2,00	36	88,4	1,87	23	75,0	0,76		
tată	GG	6	114,3	6,55	5	89,0	6,58	-	-	-	*59,02 **14,70	<0,001* <0,001**
	AA	10	97,5	4,43	7	95,0	5,67	22	75,4	0,86		
	AG	46	92,4	1,69	46	88,4	1,54	28	74,5	0,77		

Notă: \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>NOS3 A/G</sub>, P<sub>NOS3 A/G</sub>

La analiza relației dintre polimorfismul genei NOS<sub>3</sub> Asp298Glu cu indicii obezității s-a constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor GG și AG, s-au prezentat cu un IMC (31,6±1,54 și 30,6±0,85) și o CA (97,0±3,51 cm și 95,1±2,24 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor. Aceste diferențe au avut veridicitate statistică intergenotipică și de lot (p<0,001). Tendințe similare s-au înregistrat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G - un IMC (GG-32,6±1,78; AG-30,4±0,83) și o CA (GG-101,7±4,23 cm; AG-95,2±2,00 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele atestate au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic (p<0,001), cât și de lot (p<0,001). Însă, necesită remarcat faptul că cel mai avansat grad de obezitate (IMC-41,1±3,96; p<0,001), în special abdominală (CA-114,3±6,55 cm; p<0,001), s-a regăsit la copiii hipertensivi tații cărora au deținut genotipul GG (Tabelul 4).

#### Studiul polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> la copii și părinți relaționat cu parametrii metabolici în funcție de loturile cercetate

Cât privește polimorfismul genelor de interes relaționat cu parametrii metabolici am constatat următoarele:

##### • Polimorfismul genei ECA I/D

Dislipidemii mai importante s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. Astfel, copiii hipertensivi cu genotipul DD s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi și lotului martor prin valori serice mai înalte de C-T (5,30±0,140 mmol/l), LDL-C (2,99±0,129 mmol/l), TG (1,97±1,320 mmol/l), precum și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,052 mmol/l). Copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD, de asemenea, au prezentat valori mai înalte de C-T (5,18±0,172 mmol/l), LDL-C (2,93±0,183 mmol/l), TG (1,83±0,208 mmol/l) și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,065 mmol/l), față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri

Tabelul 5

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m		
		N	M	m	N	M	m					
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	DD	32	5,30	0,140	9	4,78	0,301	-	-	-	*10,62	<0,001*
	II	4	4,71	0,388	11	5,10	0,247	31	4,44	0,058	**1,75	>0,05**
	ID	26	4,89	0,125	38	4,87	0,126	19	4,55	0,084		
mamă	DD	15	5,18	0,172	11	4,78	0,278	1	4,20	-	*11,64	<0,001*
	II	9	5,09	0,234	16	5,05	0,205	31	4,43	0,059	**1,83	>0,05**
	ID	38	5,05	0,131	31	4,86	0,135	18	4,58	0,083		
tată	DD	14	5,67	0,203	10	4,86	0,264	-	-	-	*12,66	<0,001*
	II	6	4,67	0,268	13	5,03	0,258	27	4,45	0,061	**9,28	<0,001**
	ID	42	4,95	0,103	35	4,86	0,127	23	4,52	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	1,19	0,052	9	1,39	0,103	-	-	-	*76,58	<0,001*
	II	4	1,27	0,197	11	1,34	0,099	31	1,83	0,023	**19,76	<0,001**
	ID	26	1,35	0,054	38	1,43	0,044	19	1,81	0,040		
mamă	DD	15	1,19	0,065	11	1,41	0,105	1	1,73	-	*84,43	<0,001*
	II	9	1,34	0,090	16	1,38	0,078	31	1,83	0,023	**20,06	<0,001**
	ID	38	1,28	0,052	31	1,42	0,046	18	1,82	0,041		
tată	DD	14	1,27	0,074	10	1,37	0,057	-	-	-	*83,14	<0,001*
	II	6	1,36	0,160	13	1,37	0,095	27	1,84	0,024	**18,48	<0,001**
	ID	42	1,25	0,046	35	1,43	0,050	23	1,81	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	2,99	0,129	9	2,25	0,335	-	-	-	*27,54	<0,001*
	II	4	2,50	0,350	11	2,84	0,247	31	1,70	0,042	**3,51	<0,001**
	ID	26	2,57	0,122	38	2,42	0,147	19	1,78	0,091		
mamă	DD	15	2,93	0,183	11	2,22	0,271	1	1,46	-	*33,77	<0,001*
	II	9	2,77	0,203	16	2,63	0,213	31	1,70	0,041	**5,05	<0,01**
	ID	38	2,73	0,119	31	2,49	0,170	18	1,79	0,097		
tată	DD	14	3,28	0,214	10	2,46	0,316	-	-	-	*36,83	<0,001*
	II	6	2,47	0,310	13	2,82	0,293	27	1,67	0,036	**13,00	<0,001**
	ID	42	2,66	0,092	35	2,35	0,138	23	1,80	0,083		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	DD	32	1,97	1,320	9	1,66	0,303	-	-	-	*25,58	<0,001*
	II	4	1,92	0,220	11	1,75	0,203	31	1,01	0,050	**3,57	<0,05**
	ID	26	1,43	0,097	38	1,51	0,094	19	0,91	0,062		
mamă	DD	15	1,83	0,208	11	1,68	0,250	1	1,10	-	*27,05	<0,001*
	II	9	1,75	0,154	16	1,72	0,130	31	1,02	0,051	**4,67	<0,05**
	ID	38	1,70	0,111	31	1,47	0,115	18	0,89	0,061		
tată	DD	14	1,89	0,182	10	1,66	0,195	-	-	-	*28,91	<0,001*
	II	6	1,56	0,167	13	1,41	0,183	27	0,99	0,055	**10,68	<0,001**
	ID	42	1,71	0,110	35	1,62	0,112	23	0,96	0,057		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>ECA I/D</sub>, P<sub>ECA I/D</sub>

Tabelul 6

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m		
		N	M	m	N	M	m					
		Insulina ( $\mu$ U/ml)			Insulina ( $\mu$ U/ml)							
copil	DD	32	30,62	2,92	9	15,38	2,95	-	-	-	*36,97 **26,39	<0,001* <0,001**
	II	4	14,25	2,75	11	20,05	3,258	31	10,58	0,676		
	ID	26	21,65	2,389	38	16,68	1,363	19	10,47	1,131		
mamă	DD	15	32,09	5,23	11	15,68	2,348	1	8,00	-	*32,28 **12,58	<0,001* <0,001**
	II	9	17,21	1,696	16	17,65	2,349	31	10,03	0,676		
	ID	38	25,35	2,195	31	17,35	1,666	18	11,55	1,151		
tată	DD	14	26,74	3,375	10	14,21	2,642	-	-	-	*29,86 **5,44	<0,001* <0,01**
	II	6	16,72	3,09	13	21,20	2,491	27	10,15	0,662		
	ID	42	26,79	2,537	35	16,43	1,486	23	11,00	1,040		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	DD	32	6,57	0,74	9	3,16	0,595	-	-	-	*36,53 **24,60	<0,001* <0,001**
	II	4	3,41	0,715	11	4,17	0,768	31	1,81	0,118		
	ID	26	4,49	0,494	38	3,66	0,355	19	1,87	0,212		
mamă	DD	15	6,97	1,310	11	3,34	0,579	1	1,35	-	*32,09 **11,57	<0,001* <0,001**
	II	9	3,90	0,386	16	3,89	0,549	31	1,71	0,117		
	ID	38	5,29	0,508	31	3,69	0,416	18	2,06	0,215		
tată	DD	14	5,75	0,795	10	3,38	0,731	-	-	-	*30,46 **6,81	<0,001* <0,01**
	II	6	3,64	0,901	13	4,34	0,647	27	1,73	0,113		
	ID	42	5,67	0,605	35	3,52	0,357	23	1,95	0,193		

Notă: \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>ECA I/D</sub>, P<sub>ECA I/D</sub>

similare. Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost homoziгоți după alela D - un nivel majorat de C-T (5,67±0,203 mmol/l), LDL-C (3,28±0,214 mmol/l), TG (1,89±0,182 mmol/l) și diminuat de HDL-C (1,27±0,074 mmol/l) (Tabelul 5).

Cât privește parametrii de metabolism glucidic am constatat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD cele mai înalte valori ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR (30,62±2,92  $\mu$ U/ml; 6,57±0,74), valori intermediare s-au consemnat la purtătorii genotipului ID (21,65±2,389  $\mu$ U/ml; 4,49±0,494), iar cele mai mici - la purtătorii genotipului II (14,25±2,75  $\mu$ U/ml; 3,41±0,715). La copiii normotensivi s-au înregistrat nivele mai inferioare ale insulinei serice și indicelui HOMA IR, în comparație cu valorile obținute la copiii hipertensivi, însă mai înalte față de lotul martor. Diferențele atestate, atât la nivel intergenotipic, cât și de lot au avut semnificație statistică (p<0,001). Copiii hipertensivi, cu

părinți homo/heterozigoți după alela D, de asemenea, au prezentat valori mai înalte ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR, față de copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul II și față de valorile obținute la copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au avut genotipuri similare (p<0,001) (Tabelul 6).

- **Polimorfismul genei AGTR1 A1166C**

La copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, s-au diagnosticat valori mai înalte de C-T (5,34±0,156 mmol/l), LDL-C (2,99±0,151 mmol/l) și TG (1,90±0,138 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Indiferent, însă, de polimorfismul deținut, copiii hipertensivi au prezentat nivele serice mai mici de HDL-C, față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Valori serice mai elevate de C-T au fost diagnosticate și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipurile CC (5,30±0,099 mmol/l) și AC (5,06±0,134 mmol/l). Indiferent, însă,

Tabelul 7

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	AA	6	4,61	0,255	12	4,98	0,236	31	4,44	0,058	*11,01	<0,001
	CC	28	5,34	0,156	7	4,67	0,383	-	-	-	**3,01	>0,05**
	AC	28	4,94	0,116	39	4,91	0,122	19	4,55	0,084		
mamă	AA	10	4,94	0,217	21	4,98	0,184	31	4,43	0,059	*11,80	<0,001*
	CC	12	5,30	0,099	8	4,78	0,253	-	-	-	**3,05	>0,05**
	AC	40	5,06	0,134	29	4,87	0,149	19	4,56	0,081		
tată	AA	5	4,77	0,269	9	4,90	0,309	27	4,47	0,062	*12,66	<0,001*
	CC	11	5,60	0,241	3	4,93	0,433	-	-	-	**9,25	<0,001**
	AC	46	5,00	0,105	46	4,90	0,117	23	4,49	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	1,24	0,148	12	1,39	0,089	31	1,83	0,023	*58,93	<0,001*
	CC	28	1,24	0,064	7	1,46	0,117	-	-	-	**11,88	<0,001**
	AC	28	1,29	0,047	39	1,40	0,045	19	1,81	0,040		
mamă	AA	10	1,29	0,086	21	1,42	0,067	31	1,83	0,023	*79,47	<0,001*
	CC	12	1,29	0,095	8	1,51	0,127	-	-	-	**14,02	<0,001**
	AC	40	1,25	0,048	29	1,36	0,046	19	1,8	0,039		
tată	AA	5	1,13	0,101	9	1,29	0,083	27	1,85	0,024	*78,69	<0,001*
	CC	11	1,36	0,092	3	1,26	0,010	-	-	-	**13,08	<0,001**
	AC	46	1,25	0,045	46	1,44	0,044	23	1,80	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	2,29	0,328	12	2,49	0,269	31	1,70	0,042	28,20*	<0,001*
	CC	28	2,99	0,151	7	1,97	0,362	-	-	-	5,5**	<0,01**
	AC	28	2,68	0,097	39	2,56	0,142	19	1,79	0,091		
mamă	AA	10	2,64	0,247	21	2,52	0,209	31	1,70	0,041	*34,23	<0,001*
	CC	12	2,97	0,218	8	2,15	0,344	-	-	-	**6,26	<0,01**
	AC	40	2,76	0,108	29	2,53	0,161	19	1,77	0,093		
tată	AA	5	2,85	0,291	9	2,79	0,349	27	1,67	0,035	*37,65	<0,001*
	CC	11	3,26	0,234	3	2,82	0,217	-	-	-	**15,11	<0,001**
	AC	46	2,66	0,097	46	2,39	0,133	23	1,80	0,084		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	AA	6	1,69	0,228	12	1,76	0,185	31	1,01	0,050	*19,74	<0,001*
	CC	28	1,90	0,138	7	1,50	0,313	-	-	-	**2,2	>0,05**
	AC	28	1,58	0,119	39	1,53	0,100	19	0,91	0,062		
mamă	AA	10	1,73	0,140	21	1,60	0,110	31	1,02	0,051	*26,43	<0,001*
	CC	12	1,71	0,230	8	1,45	0,199	-	-	-	**2,70	>0,05**
	AC	40	1,75	0,112	29	1,59	0,143	19	0,90	0,059		
tată	AA	5	2,02	0,317	9	1,41	0,270	27	0,97	0,056	*28,19	<0,001*
	CC	11	1,94	0,201	3	1,47	0,117	-	-	-	**8,35	<0,001**
	AC	46	1,66	0,100	46	1,62	0,094	23	0,98	0,055		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG -trigliceride; \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>AGTR1 A/C</sub>, P<sub>AGTR1 A/C</sub>

Tabelul 8

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR 1 A/C		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m		
		N	M	m	N	M	m					
		Insulina (μU/ml)			Insulina (μU/ml)							
copil	AA	6	15,98	2,061	12	19,24	3,139	31	10,23	0,675	*33,85	<0,001*
	CC	28	28,69	3,230	7	14,93	3,030	-	-	-	**17,21	<0,001**
	AC	28	25,02	2,608	39	16,85	1,366	19	11,05	1,124		
mamă	AA	10	16,88	1,686	21	15,57	2,052	31	10,03	0,676	*33,83	<0,001*
	CC	12	32,45	6,545	8	16,80	2,474	-	-	-	**17,16	<0,001**
	AC	40	26,04	2,080	29	18,32	1,696	19	11,36	1,105		
tată	AA	5	21,01	3,767	9	20,80	3,055	27	10,04	0,685	*30,13	<0,001*
	CC	11	26,41	3,978	3	12,93	3,563	-	-	-	**6,25	<0,01**
	AC	46	26,18	2,391	46	16,67	1,320	23	11,13	1,013		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	AA	6	3,70	0,490	12	4,06	0,751	31	1,75	0,116	*33,19	<0,001*
	CC	28	5,97	0,787	7	3,16	0,664	-	-	-	**14,82	<0,001**
	AC	28	5,41	0,620	39	3,65	0,344	19	1,97	0,212		
mamă	AA	10	3,82	0,382	21	3,36	0,487	31	1,71	0,117	*33,44	<0,001*
	CC	12	7,07	1,621	8	3,61	0,680	-	-	-	**15,55	<0,001**
	AC	40	5,44	0,489	29	3,93	0,419	19	2,02	0,207		
tată	AA	5	4,67	1,097	9	4,38	0,786	27	1,71	0,115	*30,39	<0,001*
	CC	11	5,49	0,874	3	3,17	1,224	-	-	-	**6,60	<0,01**
	AC	46	5,58	0,573	46	3,57	0,321	23	1,97	0,190		

Notă: \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>, \*\*F<sub>AGTR1 A/C</sub>, P<sub>AGTR1 A/C</sub>

de portajul genotipurilor genei AGTR 1 la mame, copiii hipertensivi au prezentat nivele mai reduse de HDL-C și valori serice mai înalte de LDL-C și TG, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Valori mai înalte de C-T s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile CC (5,60±0,241 mmol/l) și AC (5,00±0,105 mmol/l). Copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC s-au remarcat și prin valori mai elevate de LDL-C (3,26±0,234 mmol/l). Hipertrigliceridemie s-a diagnosticat la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile AA (2,02±0,317 mmol/l) și CC (1,94±0,201 mmol/l). La copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul AA s-au consemnat și cele mai reduse valori de HDL-C (1,13±0,101 mmol/l), față de copii normotensivi și cei ai lotului martor, tații cărora au deținut genotipuri similare (Tabelul 7).

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC și AC, au prezentat valori mai elevate ale insulinei serice, față de copiii hipertensivi cu genotipul AA (28,69±3,230 și 25,02±2,608 vs 15,98±2,061 μU/ml), precum și față de copiii normotensivi și lotului

martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (p<0,001). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicii HOMA IR (5,97±0,787 și 5,41±0,620 vs 3,70±0,490). Valori mai înalte ale insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi cu părinți homo/heterozigoți după alela C. Diferențele de lot și intergenotipice au fost concludente statistic (p<0,001) (Tabelul 8).

#### • Polimorfismul genei NOS<sub>3</sub> Asp298Glu.

Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G, au prezentat valori mai înalte de C-T (GG-5,09±0,191 mmol/l; AG-5,10±0,120 mmol/l), precum și de TG serice (GG-1,88±0,189 mmol/l; AG-1,70±0,105 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor cu genotipuri similare. Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela A, au avut valori mai elevate de LDL-C (AA-2,99±0,240 mmol/l; AG-2,81±0,112 mmol/l), iar purtătorii genotipului AA - un nivel mai mic de HDL-C (1,07±0,102 mmol/l), față de copiii normotensivi și cei din lotul martor (Tabelul 9).



Tabelul 9

Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei NOS<sub>3</sub> la copil și părinți în funcție de loturile studiate

NOS <sub>3</sub> A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50) normotensivi, normoponderali			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m		
		N	M	m	N	M	m					
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	GG	16	5,09	0,191	6	4,49	0,324	1	4,20	-	*11,75 **2,67	<0,001* >0,05**
	AA	5	4,97	0,311	9	4,95	0,235	23	4,41	0,069		
	AG	41	5,10	0,120	43	4,94	0,124	26	4,55	0,068		
mamă	GG	12	5,17	0,126	10	5,03	0,236	4	4,68	0,189	*11,67 **2,06	<0,001* >0,05**
	AA	6	4,82	0,287	12	5,16	0,239	23	4,43	0,072		
	AG	44	5,10	0,125	36	4,77	0,133	23	4,49	0,070		
tată	GG	6	5,28	0,203	5	4,76	0,232	-	-	-	*11,55 **1,24	<0,001* >0,05**
	AA	10	4,98	0,182	7	4,97	0,222	22	4,52	0,074		
	AG	46	5,09	0,120	46	4,90	0,126	28	4,45	0,065		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	1,27	0,099	6	1,52	0,142	1	1,73	-	*73,62 **6,92	<0,001* <0,01**
	AA	5	1,07	0,102	9	1,29	0,086	23	1,83	0,027		
	AG	41	1,28	0,040	43	1,41	0,043	26	1,83	0,032		
mamă	GG	12	1,24	0,069	10	1,26	0,071	4	1,82	0,068	*77,12 **11,18	<0,001* <0,001**
	AA	6	1,36	0,104	12	1,33	0,091	23	1,83	0,028		
	AG	44	1,26	0,048	36	1,47	0,046	23	1,82	0,034		
tată	GG	6	1,09	0,096	5	1,24	0,067	-	-	-	*78,43 **12,77	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,18	0,077	7	1,33	0,135	22	1,84	0,028		
	AG	46	1,31	0,046	46	1,43	0,042	28	1,82	0,030		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	2,65	0,186	6	1,97	0,339	1	1,46	-	*32,75 **2,41	<0,001* >0,05**
	AA	5	2,99	0,240	9	2,75	0,168	23	1,73	0,054		
	AG	41	2,81	0,112	43	2,49	0,148	26	1,74	0,068		
mamă	GG	12	2,81	0,154	10	2,70	0,364	4	1,85	0,273	*33,59 **4,58	<0,001* <0,05**
	AA	6	2,31	0,317	12	2,79	0,219	23	1,72	0,051		
	AG	44	2,84	0,110	36	2,31	0,144	23	1,72	0,068		
tată	GG	6	3,10	0,316	5	2,60	0,431	-	-	-	*33,33 **3,90	<0,001* <0,05**
	AA	10	2,79	0,152	7	2,94	0,393	22	1,73	0,068		
	AG	46	2,74	0,109	46	2,39	0,130	28	1,73	0,057		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	GG	16	1,88	0,189	6	1,29	0,409	1	1,10	-	*26,75 **3,70	<0,001* <0,05**
	AA	5	1,56	0,236	9	1,73	0,252	23	1,04	0,058		
	AG	41	1,70	0,105	43	1,59	0,087	26	0,90	0,053		
mamă	GG	12	1,75	0,163	10	1,59	0,213	4	0,91	0,108	*26,14 **1,74	<0,001* >0,05**
	AA	6	1,50	0,060	12	1,78	0,168	23	1,03	0,062		
	AG	44	1,76	0,113	36	1,51	0,111	23	0,93	0,055		
tată	GG	6	2,02	0,420	5	1,95	0,329	-	-	-	*27,89 **7,38	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,73	0,187	7	1,49	0,298	22	0,98	0,059		
	AG	46	1,70	0,096	46	1,55	0,092	28	0,97	0,054		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>NOS3 A/G</sub>, P<sub>NOS3 A/G</sub>

Tabelul 10

Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei NOS<sub>3</sub> la copil și părinții în funcție de loturile cercetate

NOS <sub>3</sub> A/G	Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p	
	cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m			
	N	M	m	N	M	m						
	Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)								Insulina serică (μU/ml)
copil	GG	16	24,25	3,207	6	11,12	1,977	1	13,00	-	*28,97	<0,001*
	AA	5	21,41	3,232	9	21,11	3,387	23	10,78	0,846	**2,84	<0,05**
	AG	41	26,94	2,604	43	17,11	1,339	26	10,23	0,869		
mamă	GG	12	27,99	3,506	10	18,67	2,121	4	14,50	2,327	*30,08	<0,001*
	AA	6	16,47	2,635	12	18,28	2,998	23	10,74	0,885	**6,10	<0,01**
	AG	44	26,48	2,471	36	16,29	1,513	23	9,65	0,795		
tată	GG	6	44,15	11,615	5	12,42	3,783	-	-	-	*30,40	<0,001*
	AA	10	26,81	4,173	7	24,04	3,842	22	11,23	0,987	**7,03	<0,01**
	AG	46	23,19	1,706	46	16,57	1,238	28	10,00	0,722		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	GG	16	4,96	0,771	6	2,14	0,337	1	2,25	-	*29,03	<0,001*
	AA	5	4,75	0,941	9	4,75	0,852	23	1,87	0,152	**2,60	<0,05**
	AG	41	5,79	0,615	43	3,67	0,326	26	1,78	0,159		
mamă	GG	12	6,14	1,038	10	3,90	0,505	4	2,53	0,484	*30,18	<0,001*
	AA	6	3,50	0,458	12	4,00	0,695	23	1,85	0,161	**5,99	<0,01**
	AG	44	5,59	0,570	36	3,51	0,381	23	1,69	0,142		
tată	GG	6	10,29	2,813	5	2,67	0,857	-	-	-	*31,22	<0,001*
	AA	10	5,98	1,210	7	5,10	0,903	22	1,99	0,184	**9,05	<0,001**
	AG	46	4,76	0,353	46	3,57	0,314	28	1,70	0,125		

Notă: \*F<sub>lot</sub>, P<sub>lot</sub>; \*\*F<sub>NOS3 A/G</sub>, P<sub>NOS3 A/G</sub>

Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G (GG-24,25±3,207; AG-26,94±2,604), s-au remarcat prin valori mai elevate ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR (GG-4,96±0,771; AG-5,79±0,615), în comparație cu copiii normotensivi și ai lotului martor. Diferențele atestate au fost valide statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de lot (p<0,05). Valori mai înalte ale insulinei serice (GG-27,99±3,506 μU/ml; AG-26,48±2,471 μU/ml) și indicelui HOMA IR (GG-6,14±1,038; AG-5,59±0,570) s-au atestat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică intergenotipică (p<0,01) și de lot (p<0,001). De remarcat și faptul că cele mai înalte valori ale insulinei serice (44,15±11,615 μU/ml) și indicelui HOMA IR (10,29±2,813 μU/ml) s-au obținut la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG (p<0,001) (Tabelul 10).

#### Relaționarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> cu sindromul metabolic

SM s-a diagnosticat la 21,10% din copiii incluși în cercetare. Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de

287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială ( $\chi^2=26,421$ ; p<0,001) a genotipului DD la copiii cu SM (DD-70,97% vs ID-29,03%), iar a genotipul ID la cei fără SM (ID-61,80% vs DD-21,35%, II-16,85%). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile DD (41,94%) și ID (48,39%), față de genotipul II (9,68%). Iar la mamele copiilor fără SM mai frecvent s-a atestat genotipul ID (60,67%), față de genotipurile DD (14,6%) și II (24,72%). Aceste diferențe au avut veridicitate statistică ( $\chi^2=11,026$ ; p<0,01). Însă, repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D la tați s-a atestat fără semnificație statistică (p>0,05).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 s-au distribuit astfel: AA-3,23%, CC-51,61%, AC-45,16% - la copiii cu SM și AA-19,10%, CC-21,35%, AC-59,55% - la copiii fără SM, fiind atestată o acumulare preferențială a genotipului CC la copiii cu SM, iar a genotipului AC - la copiii fără SM ( $\chi^2=11,936$ ; p<0,01). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile AC (64,52%) și CC (29,03%) vs AA (6,45%), de vreme ce, la mamele copiilor fără SM - genotipurile AC (55,06%) și AA (32,58%) vs CC (12,36%) ( $\chi^2=10,271$ ; p<0,01). Diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic (p>0,05).

Tabelul 11

Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS<sub>3</sub> la copii și părinții în funcție de loturile cercetate

Genele			Supraponderali/obezi (N=120)				$\chi^2$	p
			fără SM N=89		cu SM N=31			
			N	%	N	%		
ECA I/D	copil	DD	19	21,35	22	70,97	26,421	<0,001
		II	15	16,85	-	-		
		ID	55	61,80	9	29,03		
	mamă	DD	13	14,61	13	41,94	11,026	<0,01
		II	22	24,72	3	9,68		
		ID	54	60,67	15	48,39		
	tată	DD	16	17,98	8	25,81	3,111	>0,05
		II	17	19,10	2	6,45		
		ID	56	62,92	21	67,74		
AGTR1 A/C	copil	AA	17	19,10	1	3,23	11,936	<0,01
		CC	19	21,35	16	51,61		
		AC	53	59,55	14	45,16		
	mamă	AA	29	32,58	2	6,45	10,271	<0,01
		CC	11	12,36	9	29,03		
		AC	49	55,06	20	64,52		
	tată	AA	11	12,36	3	9,68	0,200	>0,05
		CC	10	11,24	4	12,90		
		AC	68	76,40	24	77,42		
NOS <sub>3</sub> A/G	copil	GG	13	14,61	9	29,03	3,764	>0,05
		AA	12	13,48	2	6,45		
		AG	64	71,91	20	64,52		
	mamă	GG	11	12,36	11	35,48	10,750	<0,01
		AA	17	19,10	1	3,23		
		AG	61	68,54	19	61,29		
	tată	GG	5	5,62	6	19,35	5,651	>0,05
		AA	12	13,48	5	16,13		
		AG	72	80,90	20	64,52		

Repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS<sub>3</sub> Asp298Glu, în loturile cercetate, s-a constatat fără discrepante statistice ( $p > 0,05$ ). Tendințe similare s-au consemnat și în raport cu polimorfismul genei de interes detectat la tați ( $p > 0,05$ ). Mamele copiilor cu SM au deținut mai frecvent genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%) vs AA (3,23%), iar mamele copiilor fără SM - genotipul AG (68,54%) vs AA-19,10% și GG-12,36% ( $\chi^2=10,750$ ;  $p < 0,05$ ) (Tabelul 11).

**Estimarea informativității riscului genetic (odds ratio).**

Pentru a verifica gradul de severitate și asociere între portajul homo/heterozigot al alelei patologice D al ECA (DD+ID) și portajul homozigot al alelei normale I (genotipul II), s-a trasat o comparație între acestea la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor. S-a constatat, că purtătorii genotipurilor DD și ID sunt

mai predispuși de a dezvolta HTA, față de purtătorii genotipului II, cu un OR de 23,66 (95% CI: 6,74-91,51;  $p < 0,001$ ), sensibilitate de 75%, specificitate de 89%, valoare predictivă pozitivă - 94%, valoare predictivă negativă - 62%. Această asociere înaltă poate fi explicată prin faptul că genotipul DD este asociat cu cel mai înalt nivel seric al ECA, responsabilă pentru conversia Ang I în Ang II. Un nivel intermediar este regăsit la purtătorii genotipului ID, iar cele mai mici nivele - la purtătorii genotipului II. Ang II este un puternic vasoconstrictor și un stimulator al sintezei de aldosteron, care provoacă creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, copiii homo/heterozigoți după alela C (CC+AC) al AGTR1 au avut șanse mai mari de a dezvolta HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 15,23; 95 % CI: 5,04-48,45;  $p < 0,001$ ) - sensibilitate de 75%, specificitate de 84%, valoare predictivă pozitivă de 90% și valoare predictivă negativă de

Tabelul 12

Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de realizare a hipertensiunii arteriale

Genotipul		Lotul copiilor hipertensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	4	6,45	31	62,00	23,66 (6,74-91,51)
	DD+I/D	58	93,55	19	38,00	
AGTR1	AA	6	9,68	31	62,00	15,23 (5,04-48,45)
	CC+AC	56	90,32	19	38,00	
NOS <sub>3</sub>	AA	5	8,06	23	46,00	9,71 (3,05-32,98)
	GG+AG	57	91,94	27	54,00	

Notă: ECA:  $\chi^2=37,21$ ;  $p<0,001$ ; AGTR1:  $\chi^2=31,928$ ;  $p<0,001$ ; NOS<sub>3</sub>:  $\chi^2=19,269$ ;  $p<0,001$

Tabelul 13

Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de dezvoltare a excesului ponderal

Genotipul studiat		Lotul copiilor normotensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	11	18,97	31	62,00	6,97 (2,70-18,41)
	DD+I/D	47	81,04	19	38,00	
AGTR	AA	12	20,69	31	62,00	6,25 (2,46-16,20)
	CC+AC	46	79,31	19	38,00	
NOS <sub>3</sub>	AA	9	15,52	23	46,00	4,64 (1,73-12,69)
	GG+AG	49	84,48	27	54,00	

Notă: ECA:  $\chi^2=19,153$ ;  $p<0,001$ ; AGTR1:  $\chi^2=17,438$ ;  $p<0,001$ ; NOS<sub>3</sub>:  $\chi^2=10,549$ ;  $p<0,01$

62%. Copiii deținători ai genotipurilor GG și AG al NOS<sub>3</sub> au fost, de asemenea, la cote mai mari de dezvoltare HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98;  $p<0,001$ ), sensibilitate 68%, specificitate 82%, valoare predictivă pozitivă 92%, valoare predictivă negativă 46% (Tabelul 12).

Pornind de la premisa, că polimorfismul genelor analizate poate fi implicat și în realizarea excesului de greutate, ne-am propus să analizăm în comparație gradul de severitate și asociere între genotipul DD+ID vs II al ECA, GG+AG vs AA al AGTR1 și GG+AG vs AA al NOS<sub>3</sub> la copiii normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor. Deși raportul cotelor a fost mai mic, față de cel consemnat pentru HTA, totuși, copiii deținători ai genotipurilor DD+ID au fost mai susceptibili de a dezvolta supraponderabilitate sau obezitate, față de purtătorii genotipului II al ECA (OR 6,97; 95% CI: 2,70-18,41;  $p<0,001$ ) - sensibilitate de 71%, specificitate de 74%, valoare predictivă pozitivă de 81%, valoare predictivă negativă de 62%. Tendințe similare s-au obținut și la deținătorii genotipurilor GG+AG vs AA al AGTR1 (OR 6,25;

95% CI: 2,46-16,20;  $p<0,001$ ), sensibilitate - 71%, specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 79%, valoare predictivă negativă - 62% și la purtătorii genotipurilor GG+AG vs AA al NOS<sub>3</sub> (OR 4,64; 95% CI: 1,73-12,69;  $p<0,01$ ), sensibilitate - 65%, specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 85%, valoare predictivă negativă - 46% (Tabelul 13).

### Discuții

Sistemul renină angiotensină joacă un rol important în homeostazia tensiunii arteriale și echilibrului hidrosalin, iar polimorfismul genetic al componentelor sale codale poate fi implicat în predispoziția față de HTA, obezitate și dereglări metabolice. Aceste asocieri au constituit subiectul de cercetare a mai multor studii. Totodată, în timp ce unele au raportat genotipul D/D al ECA și genotipul CC al AGTR1 drept un factor de risc independent pentru realizarea acestor patologii, alte cercetări nu au obținut nici o dovadă de asociere [4,6-11]. Wu și colegii săi au constatat următoarele genotipuri în grupul copiilor cu valori majorate ale tensiunii arteriale: DD-30,5%, ID-

47,6% și II-21,9%, vs. lotul de control (DD-14,3%, ID-46,7% și II-39,1%). Totodată, frecvența alelei de tip D a fost semnificativ mai mare în grupul copiilor cu HTA (54,3% vs. 37,6%), însă frecvența alelei de tip I a fost semnificativ mai mică față de grupul de control (45,7% vs. 62,4%) ( $p < 0,01$ ) [6]. Camci și colab. într-un alt studiu, la care au participat 376 copii normotensivi cu vârste de 7-17 ani, au constatat frecvențele alelice ale genotipului DD al ECA mai mari la copiii cu un istoric pozitiv de HTA în gradul I de rudenie (36,2%) și gradul II - 38,3%, față de control (30,7%) ( $p < 0,05$ ). Totodată, copiii cu un istoric familial pozitiv pentru HTA și un genotip DD au avut valori ale tensiunii arteriale semnificativ mai mari ( $p < 0,05$ ), față de copiii cu genotipul ID sau II [7].

Este de remarcat faptul că, identificarea factorului genetic de risc cardiovascular are o importanță mai mare la copiii cu obezitate la care prevalența HTA este mult mai înaltă, iar prezența acesteia multiplică considerabil riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare. O meta-analiză a 14 studii ( $n=3371$  obezi,  $n=4490$  control) a constatat o asociere semnificativă între genotipul ECA DD și riscul realizării obezității [4]. Într-un alt studiu, la care au participat 148 copii obezi (98,0% cu obezitate abdominală) și 46 copii normoponderali, purtătorii homo sau heterozigoți după alela D al genei ECA au avut HTA în 57,0% [8]. Rezultate similare s-au obținut și în studiul realizat de Eisenmann și colegii săi ( $n=152$  copii) [9]. Însă, Siklar și colab. realizând un studiu similar, la care au participat 199 copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), nu au obținut diferențe în prevalența HTA la subiecții obezi în conformitate cu polimorfismul ECA I/D decelat [10]. Lemes V. et. al. în studiul efectuat, care a inclus 320 copii (64% fete) cu vârsta de 7-16 ani, au constatat o asociere a alelei D cu HTA la băieți (OR 2,44, 95% CI 1,34-4,68,  $p=0,005$  pentru un model dominant). După autori, alela D, rezistența la insulină și țesutul adipos au avut efecte independente și aditive, explicând 14% din variația HTA, iar IMC, CA au fost semnificativ mai mari la băieții cu genotipurile DD/ID, față de băieții cu genotipul II ( $p < 0,005$ ) [11]. În cercetarea noastră care a inclus 120 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani  $n=62$  (51,67%) - hipertensivi,  $n=58$  (48,33%) - normotensivi), dintre variantele polimorfe ale genei ECA genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat mai frecvent la copiii hipertensivi, genotipul ID - la copiii normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%). Astfel, copiii homo/heterozigoți după alela D fiind mai predispuși de a dezvolta HTA și obezitate, decât copiii homozigoți după alela I. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA la copiii hipertensivi, părinții cărora au avut genotipuri

similare, a asociat în cercetarea efectuată, un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală. Dislipidemiile mai importante s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. În concordanță cu aceste constatări au fost și rezultatele obținute de Kotaska și colegii săi au constatat în studiul efectuat că alela ECA D și genotipul ECA DD au fost variantele genetice cele mai frecvente în grupul pacienților cu dislipidemie [12]. Într-o meta-analiză efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), s-a constatat polimorfismul ECA I/D asociat cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1,39, 95% CI, 1,22-1,60,  $p < 0,001$ ). Folosind acest model, rezultate similare au fost demonstrate și în studiile, care au inclus diferite populații etnice, diferite definiții ale SM, precum și în studiile cu mai mult de 100 de cazuri [13]. În cercetarea noastră copiii diagnosticați cu SM au comportat mai frecvent genotipul DD al ECA (70,97%), iar mamele acestor copii - genotipurile DD și ID al ECA, deținători acestor genotipuri fiind mai susceptibili de a dezvolta SM.

Un alt potențial factor de risc genetic pentru HTA, obezitate și SM - constituie polimorfismul genei AGTR 1 A1166C. În cascada SRA, Agt este despicat de renină pentru a produce Ang I, care este convertită ulterior la Ang II, prin acțiunea ECA. Ang II, care este una dintre cele mai puternice vasoconstrictoare, oferă creșterea tonusului vascular și stimulează producția de aldosteron de către suprarenale. Aldosteronul, la rândul său stimulează reabsorbția de sodiu în rinichi, rezultând o creștere a volumului de sânge circulant. Ang II își exercită acțiunea legându-se de mai multe tipuri de receptori. Receptorii de tip 1 mediază vasoconstricția și acțiunea proliferativă a Ang II, în timp ce receptorii de tip 2 inhibă proliferarea celulelor și mediază apoptoza. Efectele celulare ale Ang II sunt în principal mediate de receptorii de tip 1 al Ang II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA [1-3].

Gena receptorilor Ang II determină nu numai acțiunea constrictivă, dar, de asemenea, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede. Polimorfismul genei în cauză este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină (A) și citozină (C) în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A și genotipul AA slăbește riscul. Alela de risc C se asociază cu formarea disfuncției endoteliale vasomotorii și risc crescut de complicații. Polimorfismul, care rezultă din adenzin-citozin transversia la poziția 1166 a genei a fost subiect de cercetare a mai multor studii la adult. Studiile sub

acest aspect în populația de copii sunt limitate, cu implicarea unui număr mic de copii și, deseori, cu rezultate controversate. Lee J. et. al. a obținut în studiul realizat o frecvență a genotipului AA de 87,5%, a genotipului AC - de 12,5%, iar genotipul CC - nu a fost detectat. Totodată, grosimea complexului intimei medii a carotidei (CIMT) la subiecții cu genotipul AA a fost mai mare *vizavi* de subiecții cu genotipul AC ( $5,0 \pm 0,1$  mm față de  $8,0 \pm 0,2$  mm) [14]. Într-un alt studiu, la care au participat 250 pacienți hipertensivi și 250 sănătoși, s-a găsit o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu HTA ( $\chi^2=22,48$ ,  $p=0,0001$ ). Persoanele cu genotipurile CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ( $p=0,0001$ ) de a dezvolta HTA, față de persoanele cu genotipurile AC și AA. Variația intergenotipică, semnificativă statistic, a TAS s-a găsit mai mare la pacienții cu genotipul CC ( $169,4 \pm 36,3$  mmHg), decât la pacienții cu genotipurile AA ( $143,5 \pm 28,1$  mmHg) și AC ( $153,9 \pm 30,5$  mmHg) ( $p=0,0001$ ) [15]. În cercetarea noastră, pentru frecvența genotipurilor genei AGTR1 A1166C s-a urmărit o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la cei normotensivi (67,24%) și a genotipului AA - la lotul martor (62,00%), ceea ce determină o probabilitate mai înaltă pentru copiii homo/heterozigoți după alela C de a realiza HTA și obezitate. Totodată, distribuția frecvenței genotipurilor genei AGTR1 A1166C a înregistrat o pondere mai mare a genotipului CC (51,61%) la copiii cu SM, iar a genotipului AC (59,55%) la copiii fără SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent homo/heterozigote după alela C, iar diferențele intergenotipice înregistrate la tați au fost neconcludente statistic. Alavi-Shahri cu echipa sa în cercetarea efectuată, care a inclus 350 copii cu vârsta 15-17 ani, dintre care 101 au fost diagnosticate cu SM (definit prin criteriile NCEP-ATP III), au constatat că alela C a genei AGTR1 a asociat un risc scăzut de SM (AA-65,9%, AC-32,1% și CC-2,0%), față de grupul de control ( $n=249$ ) - genotipul AA-78,2%, AC-19,8% și CC-2,0% [16].

Disfuncția endotelială constituie o altă verigă, ce poate intervine în patogenia HTA. Cel mai important rol dintre substanțele vasodilatatoare îi revine oxidului nitric (NO). El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregarea plachetară, adeziunea leucocitelor și proliferarea miointimală vasculară [17]. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Câteva polimorfisme ale genei NOS<sub>3</sub> au fost identificate. Într-un studiu, care a înrolat 175 copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 copii hipertensivi și obezi genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronu-

lui 4 mai frecvent s-a înregistrat la copiii obezi normotensivi și obezi hipertensivi ( $p<0,01$ ). Genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi ( $p<0,02$ ). Cu toate acestea, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfisme ale sintetazei endoteliale (eNOS) a fost mai frecventă la hipertensivii obezi, față de obezii normotensivi sau copiii din grupa de control (odds ratio=2,28 și, respectiv, 2,79, intervalul de încredere 95%:1,31-4,31 și, respectiv, 1,39-5,64, ambele  $p<0,00625$ ) [18]. În cercetarea noastră portajul polimorfismului genei NOS<sub>3</sub> Asp298Glu a înregistrat o frecvență mai mare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homoziigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98;  $p<0,001$ ) și obezitate (4,64; 95% CI: 1,73-12,69;  $p<0,01$ ), față de deținătorii homoziigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA.

Din evidențele noastre, coroborate cu informațiile raportate sub acest aspect pe mapamond, rezultă că identificarea factorilor de risc genetic implicați în modularea tensiunii arteriale ar permite o înțelegere mai complexă a mecanismelor bolii, iar găsirea unor marcheri predictivi, care să poată fi translați în măsuri preventive, ar contribui substanțial la reducerea numărului de copii hipertensivi.

### Concluzii:

1. Dintre variantele polimorfe ale genei ECA I/D genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat mai frecvent la copiii supraponderali/obezi hipertensivi, genotipul ID - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%). Părinții copiilor atât hipertensivi, cât și supraponderali/obezi s-au remarcat prin portajul predilect al genotipului ID, iar părinții copiilor din lotul martor - prin portajul genotipului II. Astfel, copiii homo/heterozigoți după alela D, părinții cărora au deținut genotipuri similare au fost mai predispuși de a dezvolta HTA și obezitate, decât copiii homoziigoți după alela I.

2. Pentru frecvența genotipurilor genei AGTR1 A1166C s-a urmărit o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii supraponderali/obezi hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la cei supraponderali/obezi normotensivi (67,24%) și a

genotipului AA - la lotul martor (62,00%). La părinții copiilor atât hipertensivi, cât și supraponderali/obezi s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor - genotipul AA. Acest fapt determină o probabilitate mai înaltă pentru copiii homo/heterozigoți după alela C, părinții cărora au deținut genotipuri similare de a realiza HTA și obezitate, față de copiii homozigoți după alela A.

3. Portajul polimorfismului genei NOS3 Asp298Glu a înregistrat o frecvență mai mare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA. Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA și obezitate, decât deținătorii homozigoți după alela A.

4. SM (după IDF,2007) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii supraponderali și obezi incluși în cercetare. Copiii diagnosticați cu SM au fost preponderent purtători ai genotipului DD (70,97%) al ECA și al genotipului CC (51,6%) al AGTR1.

5. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS<sub>3</sub> atât la copiii hipertensivi, cât și la părinții copiilor hipertensivi, în cercetarea realizată, a asociat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, valori serice mai elevate ale insulinei și indicelui HOMA IR

#### Bibliografie:

1. Dhanachandra Singh K. et. al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. Hindawi Publishing Corporation. In: BioMed Research International, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053>
2. Herichova I, Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul* 2013;47(1):39-52.
3. Sudhir C, Rajiv N, Vishnubhatla S et al Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101502.
4. Song M, Songming H. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System*. 2013;1-8.
5. Siriporn C, David G, Leila Kheirandish-Gozal et al. Genetic variance in Nitric Oxide Synthase and Endothelin Genes among children with and without Endothelial Dysfunction. *Journal of Translational Medicine* 2013;11:227.
6. Wu F, Li GL, Song XH et al Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011;13(11):883-5.
7. Camci L. et. al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. In: *J Paediatr Child Health*, 2009, vol.45, p.742-746.
8. Shcherbakova M. et. al. Correlation of metabolic syndrome clinical signs and genetic determinants at children with obese. In: *Eksp Klin Gastroenterol*, 2010, vol.7, p.6-11.
9. Eisenmann J. et. al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. In *Cardiovascular Diabetology*, 2009, vol.8, p.14-22.
10. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdevce S et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(1-2):21-4.
11. Lemes V. et. al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with increased adiposity and blood pressure in obese children and adolescents. In: *Gene*, 2013, vol.532, p.197-202.
12. Kotaska K, Kolarova J, Kotrcova K, et al. Correlation between common genetic variants and risk factors associated with prediction of cardiovascular diseases in dyslipidemic patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:210-214.
13. Xi B. et. al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. In: *Metabolism*, 2012, vol.61, p.891-897.
14. Lee J. et. al. Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor A1166C in korean hypertensive adolescents. In: *Korean Circ J*, 2008, vol.38, p.405-410.
15. Chandra S. et. al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. In: *PLoS ONE*, 2014, vol.9, p.e101502
16. Alavi-Shahri J. et. al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. In: *Arch Med Res*, 2010, vol.41, p.343-349.
17. Chatsuriyawong S. et. al. Genetic variance in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with and without endothelial dysfunction. In: *Journal of Translational Medicine*, 2013, vol.11, p.227-241.
18. Souza-Costa D. et. al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. In: *Int J Obes*, 2011, vol.35, p.387-392.

## ASPECTE A UNOR PARAMETRI DE STRES OXIDATIV LA COPII HIPERTENIVI CU EXCES PONDERAL ŞI ISTORIC FAMILIAL AGRAVAT

Lilia BICHR-THOREAC – cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie,  
Laboratorul științific de „Cardiologie pediatrică”

*email: [lilia110976@rambler.ru](mailto:lilia110976@rambler.ru)*

### Rezumat

Hipertensiunea arterială este recunoscută a fi o problemă majoră în pediatrie, concomitent cu creșterea ponderii obezității. Istoricul familial agravat reprezintă unul din factorii de risc nemodificabili cu influență asupra evoluției HTA la copii.

Ultimul deceniu a fost remarcabil prin multiple cercetări realizate în vederea depistărilor markerelor noi în determinarea precoce a HTA, printre care, este de menționat parametrii stresului oxidativ, ca și verică etiopatogenică în dezvoltarea acesteia.

**Scopul studiului** a fost evaluarea unor markeri prooxidanți și parametrilor sistemului antioxidant enzimatic la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară.

**Material și metode.** În cercetare au fost incluși 75 de copii cu vârsta medie de 14,7 ani divizați în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat la rudele de generația I cu vârsta pînă la 45 de ani (lotul I- 35 de copii hipertensivi supraponderali/obezi, fără istoric agravat; lotul II-40 de copii hipertensivi supraponderali/obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară).

**Rezultatele cercetării:** S-a determinat prezența HTA în generația I (tată- 70%; mamă-20%; ambii părinți 10%) precum și în generația II atît pe linia parentală, cît și pe cea maternă, urmat de un istoric familial agravat prin obezitate la copii lotului II de cercetare. Prin urmare copiii cu istoric familial agravat prin HTA și obezitate formează un grup ușor de identificat cu posibilitatea de aplicare a unor măsuri eficiente de diagnostic și prevenție. De asemenea a fost constata un dezechilibru între sistemul prooxidant și antioxidant determinat cu predilecție la copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

**Concluzie:** Identificarea istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară, precum și determinarea parametrilor de stres oxidativ ar putea facilita diagnosticul precoce al hipertensiunii arteriale la copiii cu exces ponderal, precum și a preveni complicațiile care pot surveni în urma acesteia.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune arterială, copii, stres oxidativ, istoric familial

### Summary. Aspects of some parameters of oxidative stress in hypertensive and ponderal children with aggravated family history by cardiovascular pathology

High blood pressure is recognized to be a major problem in pediatrics, along with increasing obesity. The aggravated family history is one of the immutable risk factors for the evolution of HTA in children. The last decade has been remarkable through multiple researches performed in order to detect new markers in the early determination of HTA, among which, it is worth mentioning the parameters of oxidative stress. The aim of the study was to evaluate prooxidant markers and parameters of the enzyme antioxidant system in hypertensive children with overweight and family history aggravated by cardiovascular pathology. The research included 75 children with an average age of 14.7 years divided into two research groups according to the presence of aggravated family history in the relatives of the first generation up to the age of 45 (group I- 35 hypertensive, overweight children, obese, without aggravated history; group II-40 of hypertensive, overweight and obese children with aggravated family history through cardiovascular pathology). The results of the research determined the presence of HTA in generation I (father - 70%; mother - 20%; both parents 10%) as well as in generation II both on the parental and the maternal lines, followed by a family history aggravated by obesity at children of research group II. Therefore, children with a family history aggravated by HTA and obesity form an easy-to-identify group with the possibility of applying effective diagnostic and prevention measures. There was also an imbalance between the prooxidant and antioxidant system determined with predilection in hypertensive, overweight and obese children with an aggravated family history.

**Conclusion:** The identification of the aggravated family history by cardiovascular pathology, as well as the determination of the parameters of oxidative stress could facilitate the early diagnosis of high blood pressure in children with overweight, as well as prevent the complications that may follow.

**Key-words:** high blood pressure, children, oxidative stress, aggravated family history

### Резюме. Некоторые аспекты оксидативного стресса у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощённым семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям

Артериальная гипертензия является одной из важных проблем современной педиатрии, наряду с увеличе-



нием распространенности ожирения. Отягощенный семейный анамнез является одним из немодифицированных факторов риска развития АГ у детей. В последнем десятилетии были проведены многочисленные исследования, с целью выявления новых маркеров в раннем определении АГ, среди которых и параметры окислительного стресса. Целью исследования было определение прооксидантных маркеров и параметров антиоксидантной системы у детей с АГ, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистой патологией. В исследование были включены 75 детей (средний возраст 14,7 лет) разделенных на две группы в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза у родственников первого поколения в возрасте до 45 лет (I группа - 35 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением без отягощенного анамнеза; II группа - 40 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением с отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистой патологией). Результаты исследования определили наличие АГ в I поколении (отец - 70%; мать - 20%; оба родителя - 10%), а также во II поколении - как по отцовской, так и по материнской линии, а также отягощенный семейный анамнез по ожирению у детей из второй группы исследования. Таким образом, дети с отягощенным семейным анамнезом, по АГ и ожирению, образуют легко идентифицируемую группу с возможностью применения в их отношении своевременных эффективных диагностических и профилактических мер. Также самые большие изменения в прооксидантной и антиоксидантной системой, были определены у детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением и отягощенным семейным анамнезом.

**Заключение.** Выявление отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистой патологией, а также определение параметров окислительного стресса может способствовать ранней диагностики АГ у детей с избыточным весом, а также предотвратить возможные осложнения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дети, окислительный стресс, отягощенный семейный анамнез

## Introducere

Hipertensiunea arterială reprezintă una din cauzele importante de dizabilitate și mortalitate la nivel mondial, prevalența acesteia fiind susținută de obezitate. Există suficiente dovezi care afirmă că creșterea TA în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și promovează dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără, totuși mecanismele patogenetice de apariție și dezvoltare a acesteia sunt insuficient elucidate pentru populația pediatrică.

Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară este un factor de risc nemodificabil puternic asociat cu hipertensiunea arterială și pare să joace un rol relevant în dezvoltarea anomaliilor metabolice. Mecanismele explicabile prin care istoricul familial agravat ar fi asociat cu hipertensiunea arterială este creșterea reabsorbției proximale renale de sodiu, hiperinsulinemia, reducerea precoce a elasticității vasculare și rigiditate crescută a vaselor. [1,2].

În cadrul hipertensiunii arteriale se petrec mai multe modificări la nivel vascular, endotelial și celular, cum ar fi stresul oxidativ. Stresul oxidativ reprezintă dezechilibrul dintre sistemul prooxidant și cel antioxidant în favoarea primului, cu formarea în exces a radicalilor liberi. Cercetările efectuate la adulți demonstrează convingător implicarea stresului oxidativ în realizarea hipertensiunii arteriale [9, 10]. În pofida dovezilor suficiente în literatura de specialitate a adultului, această problemă rămâne în continuare puțin elucidată la copii și deschisă în continuare cercetărilor având o valoare deosebită în diagnosticul și evaluarea prognostică a copiilor cu hipertensiune arterială. În scopul depistării biomarkerilor noi în stabilirea precoce a hipertensiunii arteriale în ultimul

deceniu au fost realizate cercetări multiple. Printre acești markeri putem evidenția și parametrii de stres oxidativ. Aplicând aceste cunoștințe ne-am propus să realizăm o cercetare care, a avut ca scop evaluarea unor markeri prooxidanți (DAM, PPOA) și parametrilor sistemului antioxidant enzimatic (SOD, sistemului glitacionic, CAT, AAT) la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de prima generație cu vârsta de până la 45 ani.

## Material și metode

Cercetarea a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalului Municipal de copii „Valentin Ignatenco” și au fost incluși 75 de copii cu vârsta de 10-18 ani. În funcție de prezența anamnezelor ereditare agravate prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani s-au format două loturi de cercetare: lotul I-35 (vârsta medie 14,8 ani) de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric agravat (AEC-); lotul II-40 (vârsta medie 14,6 ani) de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară (AEC+) la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani. Concomitent a fost format lotul de control constituit din 35 de copii sănătoși, fără antecedente ereditare agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate. Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând **IMC** (indicele masei corporale). Gradul excesului ponderal a fost apreciat utilizând metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA) [11]. Diagnosticul și gradul HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți

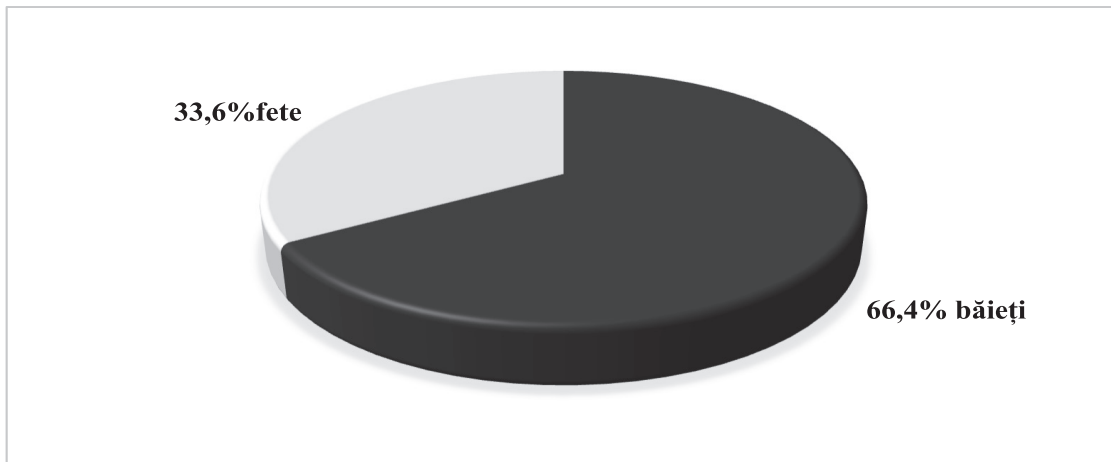


Figura 1. Caracteristica lotului general în funcție de gen.

[12]. Producții proteice de oxidare avansată (PPOA) și dialdehida malonică (DAM) au fost apreciate prin utilizarea reagenților de PBS (tampon de fosfat salin 0,1M, pH7,4), soluție de acid acetic 10%, soluție 1,16 M de iodură de potasiu (KJ), soluție standard de cloramină 0,1 mM/l. Sistemul antioxidant enzimatic: Superoxid dismutaza (SOD), Glutacion peroxidaza (GPO), Glutacion reductaza (GR) a fost determinată prin metoda imunoenzimatică; Catalaza (CAT), a fost apreciată prin metoda spectrofotometrică, iar activitatea antioxidantă totală (AAT) s-a evaluat prin metoda colorimetrică.

### Rezultate

Din totalul pacienților incluși în cercetare în funcție de gen am obținut că 66,4% au fost băieți și doar 33,6% au constituit fetele ( figura.1)

Gradul hipertensiunii arteriale la copii cercetați a fost stabilit conform recomandărilor Ghidului Societății Europene de Cardiologie în managementul Hipertensiunii Arteriale la copii și adolescenți (ESC

2016). Astfel am determinat că HTA gr I au avut 22 copii (62,8%) din lotul HTA, supraponderali, obezi, AEC-, și 25 copii (62,5%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC+. Cît privește HTA gr. II a fost stabilită la 13 copii (37,2%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC- și la 15 copii (37,5%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC+ ( $p>0,05$ ) (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladiei

Severitatea maladiei	HTA, supraponderali, obezi, AEC-	HTA, supraponderali, obezi, AEC+
HTA gradul I	22 (62,8%)	25 (62,5%)
HTA gradul II	13 (37,2%)	15 (37,5%)

Notă:  $p>0.05$

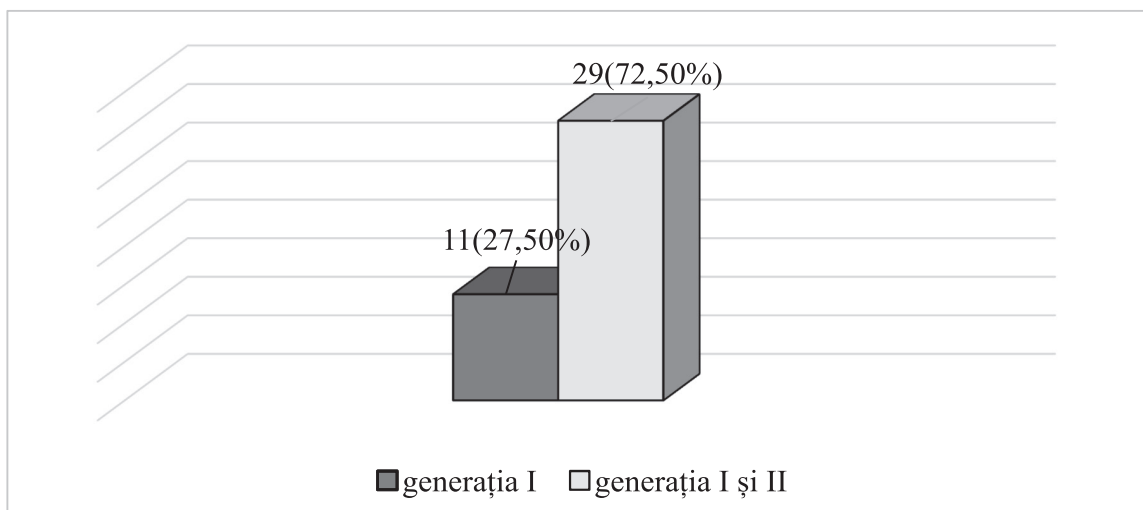


Figura 2. Prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară

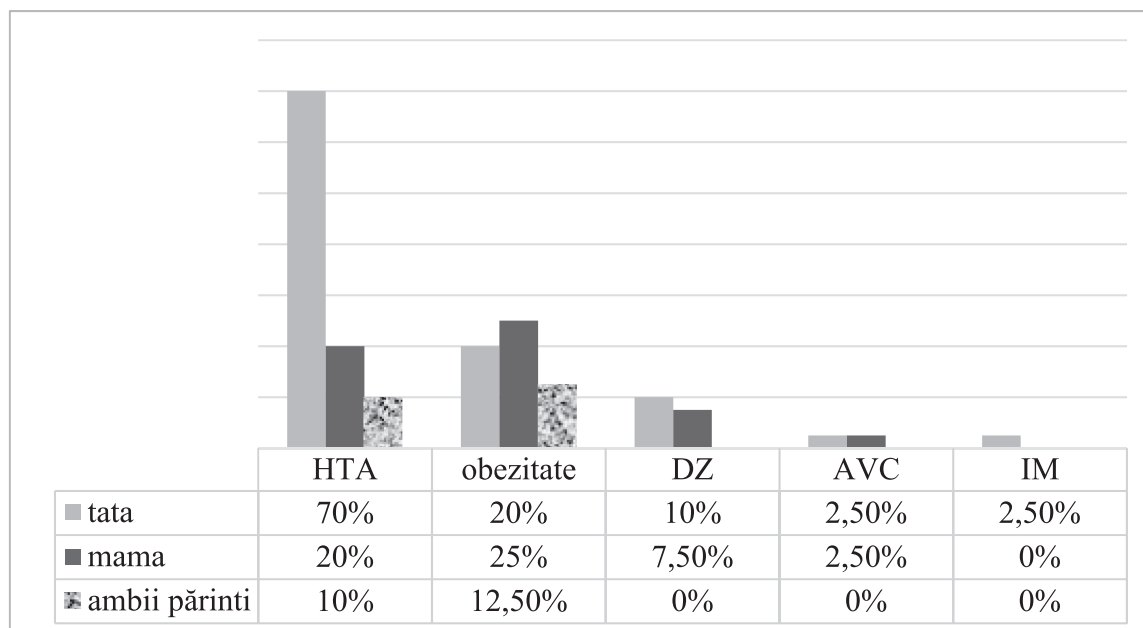


Figura 3. Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de generația I

Notă: HTA- hipertensiune arterială; AVC- accident cerebral vascular; IM- infarct miocardic; DZ- diabet zaharat.

Utilizând metoda anchetării, la copiii lotului II de cercetare au fost selectate date privind prezența istoricului familial agravat prin: hipertensiune arterială (HTA), obezitate, accident vascular cerebral (AVC), infarct miocardic (IM) și diabet zaharat (DZ), datele fiind confirmate prin documentația medicală respectivă. Un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost determinată la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un anamnezic familial agravat in două generații de rudenie (figura 2).

Un istoric familial agravat prin HTA la rudele de generația I pe linia paternă a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă s-a constatat la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4(10%) copii.

Cît privește obezitatea, am constatat prezența eredocolaterală a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) au avut doar 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame ale copiilor incluși în cercetare (figura 3).

Un istoric heredocolateral agravat la rudele de generația II pe linia tatălui prin HTA a fost determinată la 5 (12,5%) bunici, 10 (25%) bunici, iar în 3 (7,5%) cazuri a fost stabilită la ambii bunici. Obezitatea a fost definită la 8 (20%) bunici și doar la 1 (2,5%) bunel, iar AVC au suportat 2(5%) dintre bunici. Cît privește IM, am stabilit că, 3(7,5%) din bunici și 1 (2,5%) bunică a suportat această maladie. Diabetul zaharat a

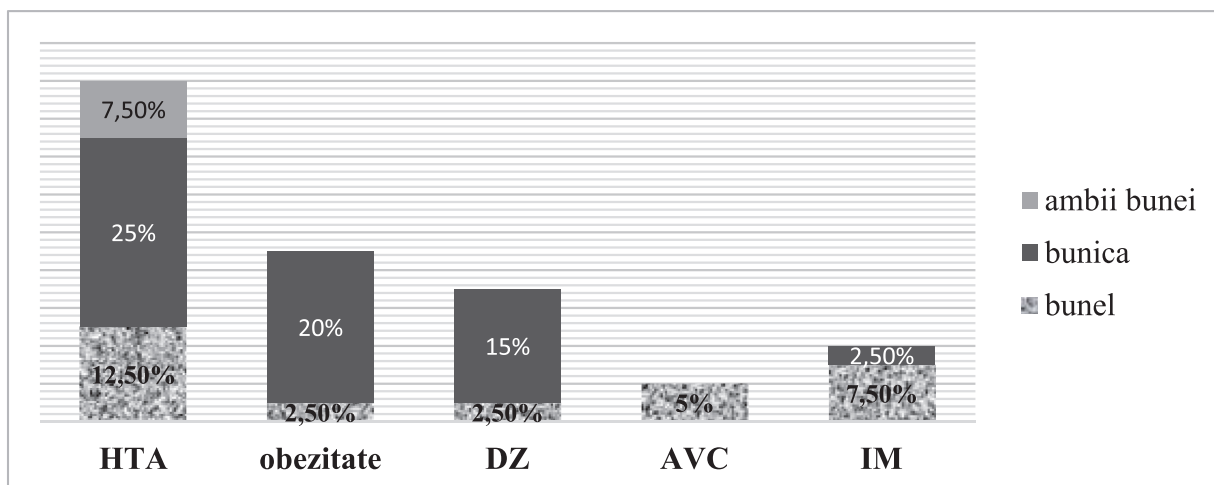


Figura 4. Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii paterni

Notă: HTA- hipertensiune arterială; AVC- accident cerebral vascular; IM- infarct miocardic; DZ- diabet zaharat.

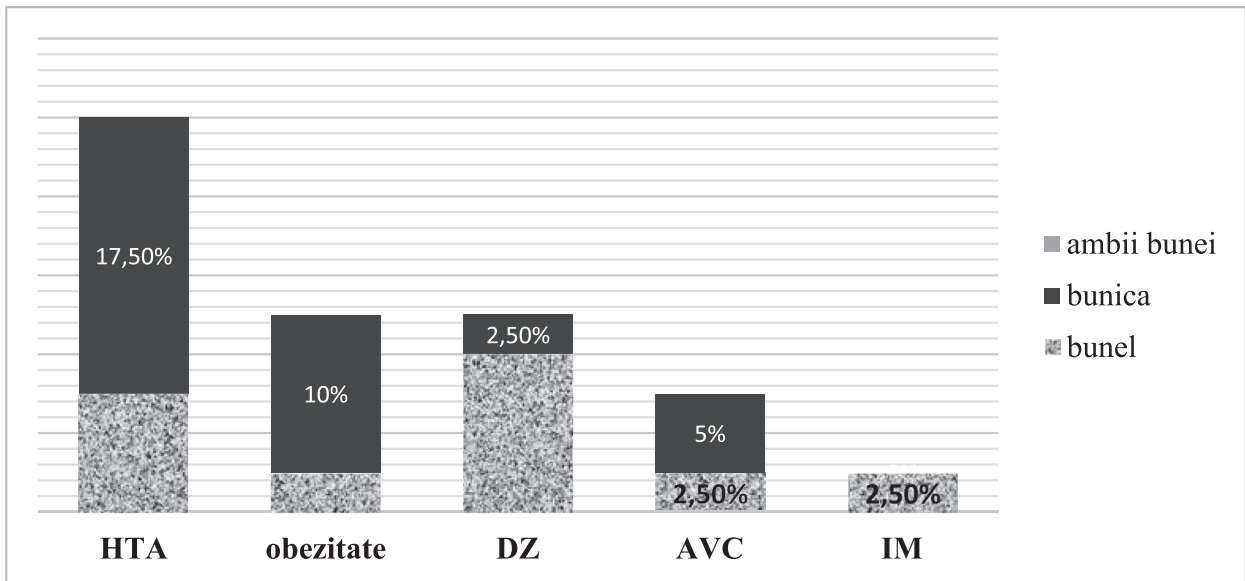


Figura 5. Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii materni

fost constatat la 6 (15%) dintre bunici și la 1 (2,5%) bunel (Figura 4).

Cercetarea istoricului familial agravat la rudele de generația II din partea mamei a definit prezența HTA la 3 (7,5%) bunici și la 7 (17,5%) bunici, obezitatea s-a constatat la 4 (10%) bunici și 1 (2,5%) bunel.

De asemenea, un bunel (2,5%) a suportat IM, iar DZ a fost stabilit la 4 (10%) din bunici și doar la 1 (2,5%) bunică (Figura 5).

#### Evaluarea sistemului prooxidant

Dintre parametrii sistemului prooxidant au fost evaluați: Dialdehida malonică (DAM), produși proteici de oxidare avansată (PPOA). Paralela tasată în-

tre parametrii sistemului prooxidant față de lotul de control a arătat următoarele: copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+ au avut un nivel seric al DAM de 28,05  $\mu\text{mol/l}$ , față de 6,01  $\mu\text{mol/l}$  în lotul de control ( $p < 0,001$ ); PPOA -89,45  $\mu\text{M/l}$  față de 31,48  $\mu\text{M/l}$  în lotul de control ( $p < 0,001$ ). Tendințe similare au fost observate și în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC-: DAM a fost de 27,52  $\mu\text{mol/l}$  față de 6,01  $\mu\text{mol/l}$  în lotul de control ( $p < 0,001$ ); PPOA a fost de 84,58  $\mu\text{M/l}$  față de 31,48  $\mu\text{M/l}$  în lotul de control ( $p < 0,001$ ). Comparând loturile de cercetare între ele am obținut nivele mai ridicate ale DAM și PPOA la copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+, însă fără semnificație statistică. (Figura 6, 7)

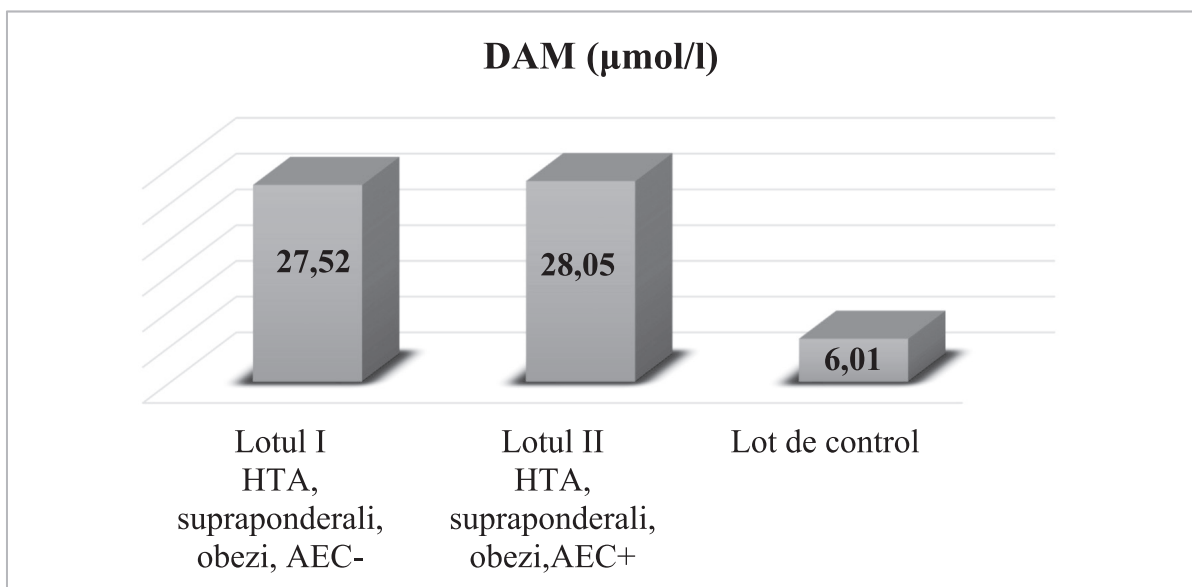


Figura 6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul DAM

Notă:  $p_{1,2} > 0,05$ ;  $p_{1,3} < 0,001$ ;  $p_{2,3} < 0,001$

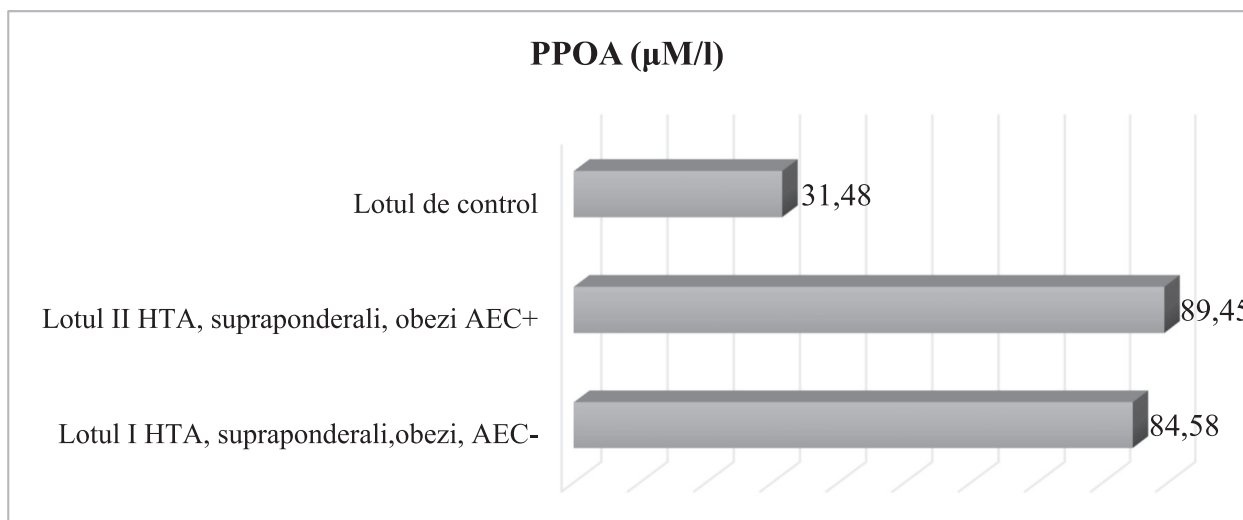


Figura 7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de PPOA

Notă: p1,2>0.05; p1,3<0.001; p2,3<0.001

### Evaluarea sistemului antioxidant

Drept reprezentanți al sistemului enzimatic antioxidant endogen au fost evaluați: glutatión reduc-taza (GR), glutatión peroxidaza (GPO), Glutatión S transferaza (GST), superoxid-dismutaza (SOD), cata-laza (CAT), de asemenea a fost determinată activita-tea antioxidantă totală (AAT).

Analizând poziția sistemului enzimatic antioxi-dant la copiii cercetați, am constatat că copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+ sau remarcant semnifi-cativ față de cei AEC -și lotul martor prin valori se-ricice diminuate al GPO- 6,77 nmol/s/L, GR-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s. L. Copiii HTA, suprapon-derali, obezi, AEC-, de asemenea au deținut nivele serice micșorate al GPO (7,73 nmol/s/L), GR (1,7 ng/

ml), GST(30,25 nMol/s. L.), față de lotul de control (GPO- 17,57 nmol/s/L; GR- 2,26 ng/ml; GST- 37,41 nMol/s. L.), datele purtând un caracter semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ), (figura 8).

Superoxid-dismutasa (SOD) aparține grupului oxido-reductazelor și contribuie semnificativ la protejarea organismului de efectele toxice ale anionului de superoxid ( $O_2^-$ ). Activitatea SOD la copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+ au avut un nivel cel mai ridicat (1296,68 u/g. Prot), comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi, AEC- (1281,76 u/g. Prot) și lo-tul de control (878,8 u/g. Prot) ( $p < 0,001$ ) (figura 9).

Cît privește nivelul seric al CAT am constatat că, aceasta a fost cea mai diminuată la copiii HTA, supra-

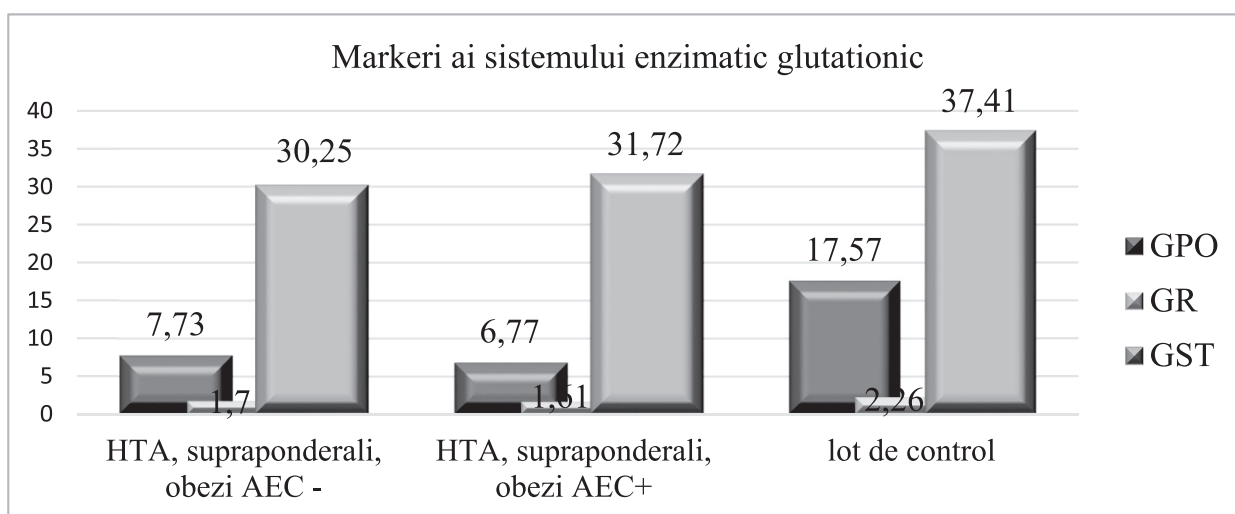


Figura 8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sistemului enzimatic antioxidant endogen

Legendă: GPO- glutatiónperoxidaza nmol/s/L; GR-glutatiónreductaza ng/ml; GST-glutatión S transferaza nMol/s. L

Notă: GPO- p1,2 >0.05; p1,3 <0.001; p2,3 <0.001; GR- p1,2 >0.05; p1,3 <0.001; p2,3 <0.001; GST- p1,2 >0.05; p1,3 <0.01; p2,3 <0.05.

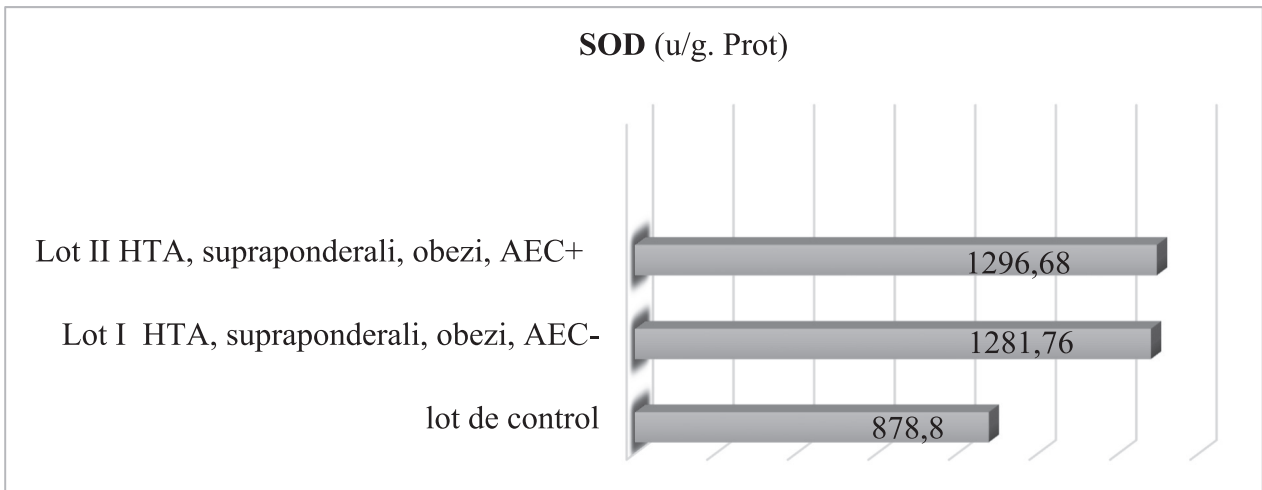


Figura 9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul SOD

Notă:  $p_{1,2} > 0.05$ ;  $p_{1,3} < 0.001$ ;  $p_{2,3} < 0.001$

ponderali, obezi, AEC+ și a constituit 15,69 mmol/s.l, vis a vis de cei HTA, supraponderali, obezi, AEC- (15,83 mmol/s.l) și lotul martor (25,29 mmol/s.l) (figura 10).

Activitatea antioxidantă totală (AAT) reprezintă

un parametru, care reflectă capacitatea organismului de a neutraliza speciile reactive de oxigen. Analizând capacitatea AAT am constatat că, aceasta a fost cea mai diminuată în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC+ (0,43 ABTS) comparativ cu cei din lo-

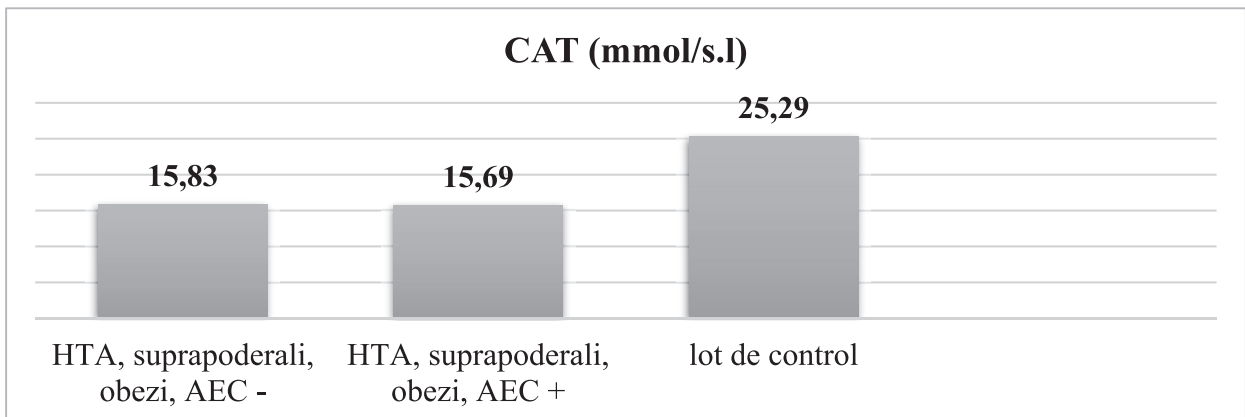


Figura 10. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul Catalazei

$p_{1,2} > 0.05$ ;  $p_{1,3} < 0.001$ ;  $p_{2,3} < 0.001$

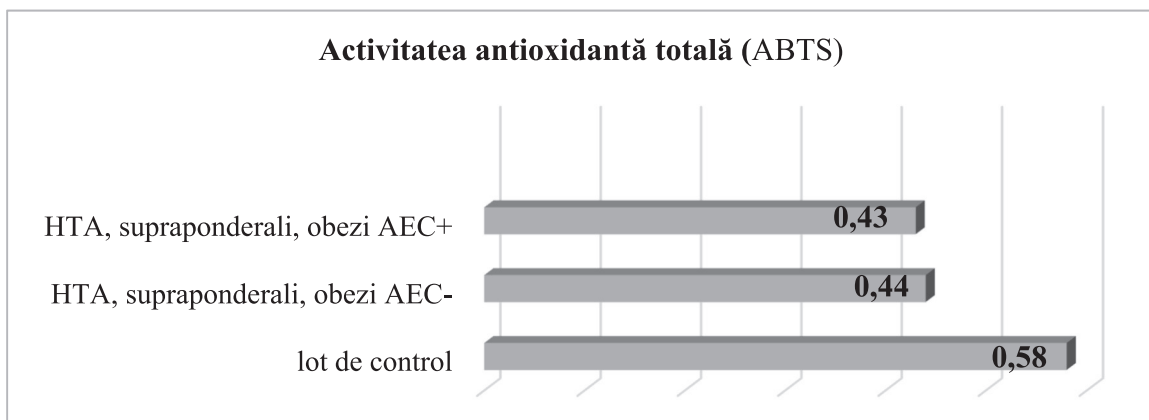


Figura 11. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul AAT

$p_{1,2} > 0.05$ ;  $p_{1,3} < 0.001$ ;  $p_{2,3} < 0.001$

tul HTA, supraponderali, obezi, AEC- (0,44 ABTS) ( $p > 0,05$ ). Comparând AAT cu lotul martor am determinat că, acesta a avut nivele important mai înalte (0,58 ABTS) și a purtat un caracter semnificativ statistic ( $< 0,001$ ) (Figura 11).

### Discuții.

Hipertensiunea arterială în contextul excesului ponderal reprezintă o importantă problemă de sănătate, iar cercetările în domeniu dovedesc importanța istoricului familial agravat pentru prevalența, apariția, evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale. Este dovedit faptul că pacienții cu istoric familial agravat prin hipertensiune arterială, preponderent la rudele de gradul I au un risc de 2-4 ori mai mare de a realiza această maladie [3, 13, 14, 15]. De asemenea s-au constatat o creștere graduală a modificărilor metabolice, proinflamatorii, de stres oxidativ și severitatea HTA, odată cu numărul mai mare de membri afectați într-o familie [16]. Studiul realizat în Sri Lanka (2015) pe un număr de peste 5000 de pacienți, utilizând analiza de regresie logistică, a demonstrat o puternică asociere a istoricului familial agravat cu HTA (OR: 1,29; 95% CI: 1,13-1,47), obezitatea (OR: 1,36; 95% CI: 1,27-1,45) și sindromul metabolic (OR: 1,19; 95% CI: 1,08-1,30) [3].

Studiul EHUH realizat în Croația pe un eșantion de 1267 pacienți, care a avut drept scop analiza valorilor tensiunii arteriale și stilului de viață la subiecții cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială, accident vascular cerebral și boli coronariene, a demonstrat că subiecții cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială, au asociat valori semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale [4].

Cercetările în populația pediatrică privind rolul istoricului familial agravat asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale sunt puține, pe un număr limitat de respondenți, totuși un studiu realizat de către savanții din Mexic asupra 358 de copii în vârstă de 6-10 au demonstrat o puternică asociere al istoricului familial agravat prin HTA cu hiperinsulinemia și hipertrigliceridemia [5]. Studiul observațional brazilian pe un eșantion de 157 de școlari (10-19 ani), a determinat o corelație semnificativ statistică dintre istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară și hipertensiune arterială ( $p < 0,05$ ), precum și cu prezența obezității ( $p < 0,001$ ) [6]. Cercetarea realizată în SUA (2018) care a cuprins un număr de 153 de familii și a avut drept scop determinarea agregării familiale a hipertensiunii arteriale esențiale printre rudele de gradul întâi ale copiilor cu HTA, a determinat un risc de peste 3 ori mai mare de a realiza hipertensiune arterială la copii cu istoric familial agravat prin HTA în cazul ambilor părinți și de două ori în cazul când de HTA

suferă un părinte. (OR: 3,63, IC 95%: 1,85-7,12) [7]. În cercetarea noastră un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost determinată la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un anamnesic familial agravat în două generații de rudenie. Iar istoricul familial agravat prin hipertensiune arterială și obezitate la generația II de rudenie (bunei) s-a constatat atât pe linia maternă cât și pe cea parentală. Cât privește severitatea maladiei am constatat că în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, AEC+ au fost mai mulți copii cu HTA gr II, care au constituit 37,5% comparativ cu cei fără anamnesic familial agravat care au constituit 37,2%.

Reacțiile de oxidoreducere în celulă reprezintă un proces fiziologic, strict reglementat și consecutiv, iar dezechilibrul acestui proces poartă denumirea de stres oxidativ [17]. Studiile experimentale au demonstrat o puternică asociere dintre hipertensiunea arterială și parametri stresului oxidativ [1, 18]. Chiar dacă se discută în continuare dacă producția excesivă de specii reactive (SRO) de oxigen este cauza sau consecința hipertensiunii arteriale, mai multe dovezi *in vitro* și *in vivo* sugerează că acestea declanșează activarea mecanismelor moleculare specifice care, la rândul lor, crește nivelul tensiunii arteriale [19]. În hipertensiunea arterială, SRO afectează mai multe procese care, la rândul lor, declanșează disfuncția endotelială (apoptoză, angieneză, inflamație). De asemenea la pacienții hipertensivi există o asociere puternică între tensiunea arterială și biomarkerii de stres oxidativ cum ar fi superoxid dismutaza, dialdehida malonică, sistemul glutationic (GSSG) [20]. Studiul nostru a demonstrat valori majorate ale DAM ca și efect a peroxidării lipidice cu predilecție la copii hipertensivi, supraponderali, obezi și istoric familial agravat, precum și valori majorate ale SOD, fiind un mecanism compensator a formării în exces a speciilor reactive de oxigen. De asemenea valorile serice ale markerilor sistemului enzimatic antioxidant și CAT sunt semnificativ diminuate la copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu istoric familial agravat, urmat de lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi fără istoric familial agravat, comparativ cu lotul de control, precum și scăderea AAT, ceea ce indică asupra unui dezechilibru semnificativ în sistemul de oxidoreducere în favoarea stresului oxidativ la această categorie de copii.

### Concluzii

1. La copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+ s-a determinat prezenta HTA în generația I (tată - 70%; mamă - 20%; ambii părinți 10%) precum și în generația II atât pe linia parentală, cât și pe cea maternă, urmat de un istoric familial agravat prin obezitate.

Astfel copiii cu istoric familial agravat prin HTA și obezitate formează un grup ușor de identificat fiind posibilă aplicarea unor măsuri eficiente de diagnostic și prevenție a HTA.

2. În cercetarea noastră valori majorate ale PPOA și a DAM s-au constatat cu predilecție la copiii HTA, supraponderal, obezi, AEC + (PPOA- 89,45 μM/l; DAM-28,05 μmol/l), vs copiii HTA, supraponderal, obezi, AEC- (PPOA- 84,58 μM/l; DAM-27,52 μmol/l), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ( $p > 0,05$ ), ceea ce vorbește despre prezența în exes a speciilor reactive de oxigen și instalarea unui dezechilibru pro-antioxidant.

3. Nivelele serice ale sistemului glutatonic (GPO- 6,77 nmol/s/L, GR-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s. L.) precum și al activității antioxidante totale (AAT-0,43 ABTS) s-au determinat diminuate preponderent la copiii HTA, supraponderal, obezi, AEC + versus lotul de control (GPO- 17,57 nmol/s/L; GR- 2,26 ng/ml; GST- 37,41 nMol/s. L.; AAT-0,58 ABTS), datele purtând un caracter semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ). ceea ce indică asupra afectării semnificative a sistemului de protecției antioxidant la această categorie de copii.

4. Cele mai mari valori ale SOD au fost determinate la copiii HTA, supraponderal, obezi, AEC + (1296,68 u/g. Prot) urmat de lotul copiilor HTA, supraponderal, obezi, AEC- (1281,76 u/g. Prot) versus lotul de control (878,8 u/g. Prot), ca și mecanism compensator de neutralizare al efectelor toxice al anionului de superoxid ( $O_2^-$ ) ( $p < 0,001$ ).

### Bibliografie

- Jaime González, Nicolás Valls, Roberto Brito, Ramón Rodrigo. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol* 2014 June 26; 6(6): 000-000.
- Thomas Senoner and Wolfgang Dichtl. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients* 2019, 11, 2090; doi:10.3390/nu11092090
- Priyanga Ranasinghe, Dilini N. Cooray, [...], and Prasad Katulanda. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health* (2015) 15:576 DOI 10.1186/s12889-015-1927-7.
- Krtalic, B et al. Family history, blood pressure and life style. results from EHUH study. *Journal of Hypertension*: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e230 doi: 10.1097/01.hjh.0000572956.60503.d4.
- Rodríguez-Moran M<sup>1</sup>, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, Monreal-Escalante E, de la Cruz Mendoza E, Dávila Esqueda ME, Guerrero-Romero F. Family History of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. *American Journal of Hypertension*, Volume 23, Issue 3, March 2010, Pages 299–304.
- Flavio Figueirinha Gesmar Volga Haddad Herdy. High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* vol.30 no.3 Rio de Janeiro May/June 2017.
- Gupta-Malhotra M<sup>1</sup>, Hashmi SS<sup>2</sup>, Barratt MS<sup>3</sup>, Milewicz DM<sup>4</sup>, Shete SF. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. *Blood Press.* 2018 Oct;27(5):289-296. doi: 10.1080/08037051.2018.1463818. Epub 2018 Apr 26.
- Xu R<sup>1</sup>, Zhang X<sup>1</sup>, Zhou Y<sup>1</sup>, Wan Y<sup>1</sup>, Gao X<sup>2</sup>. Parental overweight and hypertension are associated with their children's blood pressure. *Nutr Metab (Lond)*. 2019 May 27;16:35. doi: 10.1186/s12986-019-0357-4. eCollection 2019.
- Ramón Rodrigo, Roberto Brito and Jaime González. Oxidative Stress and Essential Hypertension. 2016. <http://dx.doi.org/10.5772/64079>
- B.K. AGARWAL et al. Study of Oxidative Stress in Essential Hypertension. *Biomedical & Pharmacology Journal* Vol. 8(1), 463-466 (2015)
- Centers for Disease Control and Prevention. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- E. Lubre et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents 2016.
- Winnicki M, Somers VK, Dorigatti F, et al. Life-style, family history and progression of hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1479–1487.
- Goldstein IB, Shapiro D, Weiss RE. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. *J Hypertens* 2008; 26:276–283.
- Liu M<sup>1</sup>, He Y, Jiang B, Wang J, Wu L, Wang Y, Zhang D, Zeng J, Yao Y. Association Between Family History and Hypertension Among Chinese Elderly. *Medicine* Baltimore. 2015 Dec;94(48):e2226
- Liu J, Sekine M, Tatsuse T, et al. Family history of hypertension and the risk of overweight in Japanese children: results from the Toyama Birth Cohort Study. *J Epidemiol* 2014; 24:304–311.
- Gabriele Pizzino et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, Article ID 8416763, 13 pages, <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:135-142
- Baradaran, A., Nasri, H., and Rafeian-Kopaei, M. (2014). Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J. Res. Med. Sci.* 19, 358–367.
- Brown, D. I., and Griendling, K. K. (2015). Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 116, 531–549. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303584.



# DETERMINAREA VALORII PROGNOSTICE A MARKERILOR DE AFECTARE RENALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJECTIE INTERMEDIARĂ SAU REDUSĂ

<sup>1</sup>Elena BIVOL, dr. șt. med.,

<sup>2</sup>Livi GRIB, dr. hab. în med., profesor universitar,

<sup>1,2</sup>Boris SASU, dr. șt. med., conferențiar universitar.

<sup>1</sup>IMSP SCM "Sfânta Treime";

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

e-mail: [bivol.e@gmail.com](mailto:bivol.e@gmail.com)

## Rezumat

În pofida progresului în managementul insuficienței cardiace, prognosticul rămâne rezervat. Estimarea riscului este dificilă din cauza spectrului larg de comorbidități din această populație. Cea mai importantă co-morbiditate, asociată cu creșterea mortalității este afectarea funcției renale. În acest studiu, ne-am propus evaluarea performanței prognostice a markerilor de afectare renală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

**Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă, cardiorenal, funcție renală.

## Summary: Determination of renal markers prognostic performance in chronic heart failure patients

Despite modern progress in heart failure therapy, the prognosis remains poor. Risk estimation is difficult because of wide spectrum of co-morbidities in this population. The most important co-morbidity, which poses excess mortality risk, is renal impairment. In the present analysis, we analyzed the prognostic performance of renal markers in chronic heart failure patients.

**Key-words:** heart failure, cardiorenal, renal function.

## Резюме: Определение прогностической ценности маркеров нарушения почечной функции у пациентов с хронической сердечной

Несмотря на современный прогресс в лечении сердечной недостаточности, прогноз остается неблагоприятным. Оценка риска затруднена из-за широкого спектра сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Наиболее важной сопутствующей патологией, которая увеличивает риск смертности, является нарушение функции почек. В этом исследовании мы проанализировали прогностическую ценность маркеров нарушения почечной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, кардиоренальный, функция почек.

## Introducere

Datele din literatura existentă au descris impactul negativ al afectării funcției renale asupra evoluției ICC indiferent de parametrul prognostic studiat (end point) [1]. Disfuncția renală în ICC determină nu doar creșterea mortalității generale, dar și a mortalității CV [1, 2], mortalității intra-spitalicești [3], mortalității la 30 de zile, ratei de respitalizare [4] și duratei spitalizării [5]. Coca și col. în 2007 [4] au observat că chiar creșteri mici, tranzitorii ale creatininei serice (cu până la 10-24%) la pacienți cardiaci spitalizați duc la creșterea mortalității la 30 de zile (RR de 1,8 - 2,3).

Este dificil de comparat datele diverselor studii, din cauza utilizării diferitor markeri și valori de referință pentru definirea rolului afectării renale în ICC, însă a fost stabilit că severitatea afectării renale este direct proporțională cu prognosticul nefavorabil al pacienților respectivi [6].

Există și studii care au pus la îndoială această relație. Verdiani și col. [7] au constatat că afectarea renală nu crește rata respitalizării, durata spitalizării sau mortalitatea în ICC. Un alt studiu axat pe rata

afectării renale în ICC cu fracție de ejecție redusă a notat creșterea prevalenței disfuncției renale în ICC, însă prognosticul a fost agravat doar la comorbiditățile grave (sepsis, sindrom coronarian, stop cardiac sau șoc circulator) [8].

## Material și metode

Studiul prospectiv a inclus 170 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu fracția de ejecție (FE) redusă și intermediară, spitalizați în perioada 2016-2017 în Clinica Cardiologie, SCM „Sfânta Treime”. Scopul studiului a fost determinarea valorii prognostice a markerilor de afectare renală în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție intermediară sau redusă. Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea ratei estimative a filtrării glomerulare (RFG) conform formulelor: Ecuția CKD-EPI în baza Creatininei (RFG<sub>epi</sub>); Ecuția CKD-EPI în baza Cistatinei C (GFR<sub>cys</sub>); Ecuția Modification of Diet în Renal Disease - MDRD (RFG<sub>m</sub>); Ecuția Cockcroft Gault clasică (RFG<sub>CG</sub>); Formula simplă în baza Cistatinei C (RFG<sub>100/cys</sub>). Formula etalon pentru analiza com-

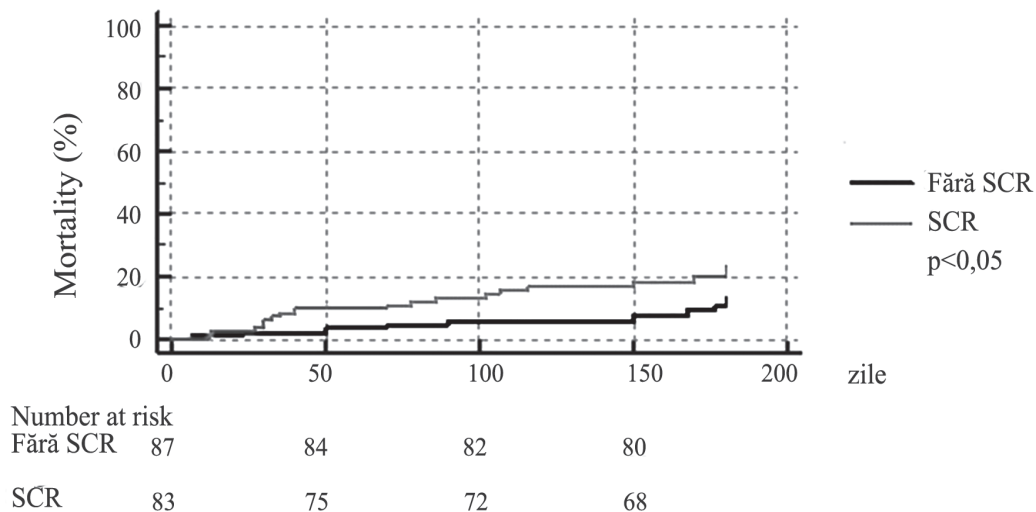


Figura 1. Curba Kaplan-Meier – mortalitatea la 6 luni la pacienții cu sau fără SCR

parativă a fost utilizată aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustată în baza cistatinei C și creatininei ( $RFG_{cyscr}$ ). Am monitorizat subiecții timp de 6 luni, obiectivul principal fiind mortalitatea la 6 luni.

### Rezultate

La prima etapă a cercetării, ne-am propus aprecierea ratei afectării renale (sindrom cardiorenal tip 2, SCR 2, cu  $RFG < 60$  ml/min/m<sup>2</sup>). După aprecierea  $RFG_{cyscr}$  am identificat 83 cazuri cu afectare renală și 87 cazuri fără afectare renală. Atât în lotul cu SCR (51,8%), cât și în lotul fără afectare renală (69,9%), au predominat bărbații ( $p < 0,01$ ). Valoarea medie a  $RFG_{cyscr}$  pentru lotul cu SCR2 a fost de  $43,40 \pm 1,29$  ml/min/m<sup>2</sup> (95% CI 40,82-45,98,  $p < 0,05$ ) cu variații în intervalul 14 -59 ml/min/m<sup>2</sup>. În lotul fără SCR2 RFGe a avut valoarea medie  $78,29 \pm 1,34$  (95% CI

$75,63-80,94$ ,  $p < 0,05$ ) în intervalul 60-113 ml/min/m<sup>2</sup>.

RFG a fost estimată prin diferite ecuații, ce prezintă o variabilitate înaltă a rezultatelor cât și a aprecierii ratei afectării renale. Astfel rata SCR2 apreciată prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei a fost 48,82%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei, neajustată - 32,94%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C - 66,47%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C, neajustată - 48,24%, prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei - 28,82%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei, neajustată, va fi 21,18%, prin ecuația MDRD - 30,59%, iar prin ecuația MDRD, neajustată - 22,94%, prin ecuația în baza cistatinei-100 - 36,47% și 20,59% prin ecuația Cockcroft Gault clasică ( $p < 0,001$ ).

În studiul nostru, 29 (16,2%) pacienți au decedat

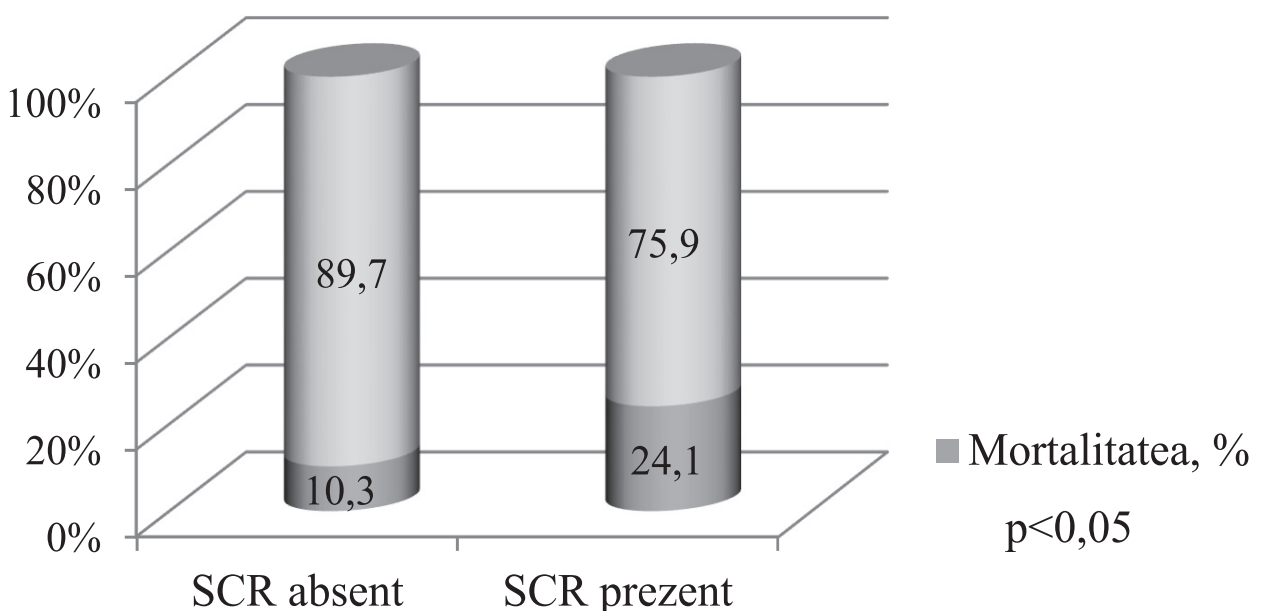


Figura 2. Rata mortalității survenite până la 6 luni la pacienți cu SCR

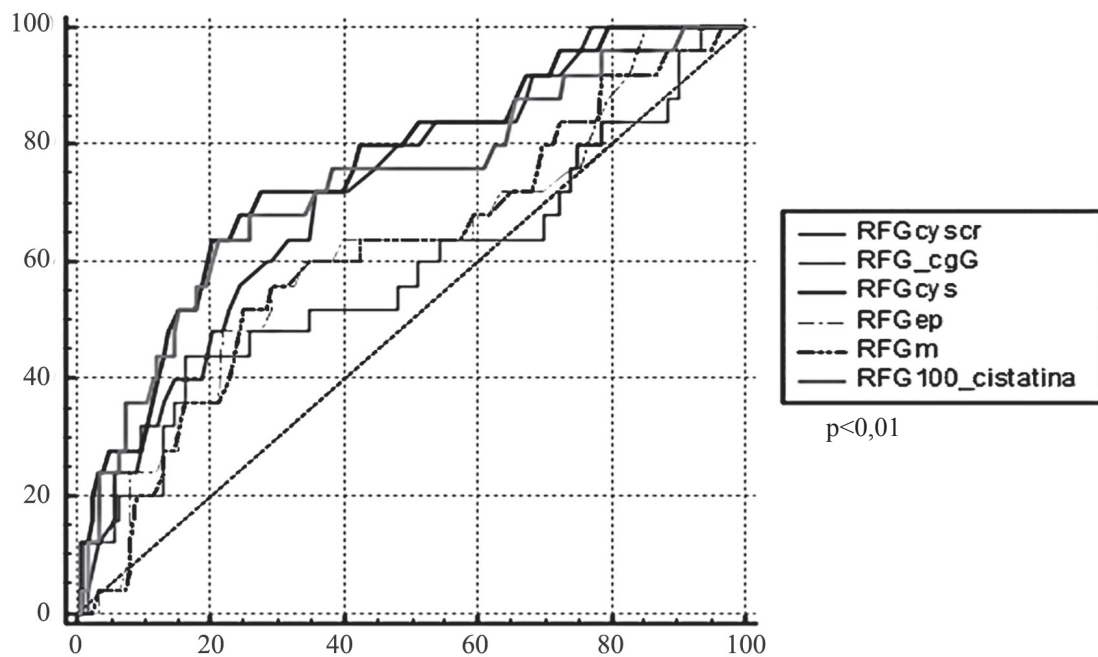


Figura 3. Curba ROC comparativă pentru RFG estimată prin diferite formule ( $p<0,01$ ).

pe parcursul monitorizării (6 luni) deși am mai înregistrat 14 decese (6 cazuri cu SCR și 8 cazuri fără SCR) ce au survenit după 7-8 luni – până la 11 luni (Figura 1). Deoarece nu ne-am propus o monitorizare mai îndelungată, standardizată a întregului eșantion, acești pacienți nu au fost incluși în studiul mortalității.

Comparativ cu pacienții fără afectare renală, la pacienții cu SCR decesul la termenul de 6 luni a fost înregistrat mai frecvent: 20 (24,1%) vs. 9 (10,3%) cazuri, respectiv ( $p<0,05$ ) (Figura 2).

Pacienții decedați au avut vârsta mai avansată –  $66,66\pm 1,69$  ani vs.  $64,82\pm 0,84$  ani pentru supraviețuitori, însă fără diferențe statistice semnificative ( $p>0,05$ ). Diferențe statistice nu au fost observate nici pentru genul sau mediul de reședință. Durata bolii CV a fost mai scurtă la pacienții decedați –  $11,21\pm 1,64$  ani vs.  $15,59\pm 1,08$  ani, respectiv ( $p<0,05$ ), ceea ce sugerează o evoluție mai agresivă a bolii la ei. Nivelul stresului apreciat prin fiecare dintre chestionarele utilizate a fost mai înalt la pacienții la care s-a înregistrat decesul după 6 luni ( $p<0,01$ ). Insuficiența cardiacă conform clasificării NYHA a fost mai severă cu nivelul hemoglobinei serice mai redus –  $119,41\pm 4,86$  vs.  $130,60\pm 1,59$  g/l ( $p<0,05$ ) și nivele mai scăzute pentru RFG<sub>cyscr</sub> –  $48,79\pm 3,42$  vs.  $63,82\pm 1,77$  ml/min ( $p<0,001$ ) pentru cei cu prognostic nefavorabil.

Aria de sub curba ROC a fost 0.58 (95% ÎI: 0.47-0.69,  $P=0.05$ ) pentru creatinina serică, și 0.67 (95% CI: 0.56-0.79,  $P<0.05$ ) pentru cistatina C.

Din datele prezentate în figura 3 și tabelul 1 putem observa că RFG estimată prin diferite ecuații are sensibilitate și specificitate diferită pentru identificarea cazurilor cu risc crescut de deces. La analiza comparativă a curbelor ROC, RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C s-a dovedit a fi cel mai eficient parametru cu aria de sub curba ROC (AUC) de  $0,756\pm 0,05$  (95% ÎI 0,67 - 0,82;  $p<0,01$ ); urmată de RFG estimată prin formula simplă cu utilizarea Cistatinei C cu AUC de  $0,728\pm 0,06$  (95% ÎI 0,65 - 0,79) și RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C și a creatininei cu AUC de  $0,717\pm 0,05$  (95% ÎI 0,64-0,79). Valoarea cea mai redusă a fost determinată pentru RFG estimată prin ecuația Cockcroft-Gault cu AUC de  $0,581\pm 0,07$  (95% ÎI 0,49 - 0,66) (Tabelul 1).

Tabelul 1

**Valoarea comparativă a estimării RFG prin diferite ecuații ( $p<0.001$ )**

Ecuția de estimare	AUC, M±m	Interval de încredere 95%
RFG <sub>cys</sub>	0,756±0,05	0,67 - 0,82
RFG <sub>100/cistatina</sub>	0,728±0,06	0,65 - 0,79
RFG <sub>cyscr</sub>	0,717±0,05	0,64- 0,79
RFG <sub>epi</sub>	0,617±0,06	0,53 - 0,69
RFG <sub>m</sub>	0,615±0,06	0,53 - 0,69
RFG <sub>CG</sub>	0,581±0,07	0,49 - 0,66

### Concluzii

RFG este factor predictor independent al mortalității în sindromul cardiorenal tip 2. Formulele de estimare în baza Cistatinei C sunt cele mai eficiente în monitorizarea evoluției SCR și riscului de evenimente fatale, iar ecuațiile de estimare a RFG ce utilizează doar nivelul creatininei serice nu pot fi utilizate ca markeri predictivi în sindromul cardiorenal tip 2.

Monitorizarea de 6 luni a demonstrat creșterea duratei cumulate a spitalizărilor în SCR; dublarea ratei accidentelor vasculare determinate de prezența situațiilor stresante și a AVC în anamneză, scăderea RFGmrd și dilatarea AS. SCR a fost asociat cu dublarea mortalității CV. Riscul de deces al pacienților cu SCR a crescut odată cu progresarea afectării renale determinate prin RFGe în baza Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului psihosomățional, scăderea hemoglobinei serice și gradului de mobilitate al pacientului.

### Bibliografie

1. HILLEGE, H.L., NITSCH, D., PFEFFER, M.A. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. In: *Circulation*. 2006; vol. 113, no. 5, pp. 671–678. ISSN:1524-4539.
2. SMITH, G.L., VACCARINO, V., KOSIBOROD, M., LICHTMAN, J.H., CHENG, S., WATNICK, S., KRUMHOLZ, H.M. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? In: *Journal of Cardiac Failure*. 2003. 9(1):13–25. ISSN:1751-7133.

3. AMSALEM Y, GARTY M, SCHWARTZ R, SANDACH, A., BEHAR, S., CASPI, A., GOTTLIEB, S., EZRA, D., LEWIS, B.S. et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. In: *Eur Heart J*. 2008. 29:1029–1036. ISSN: 1522-9645.

4. ROSA, G.M., SCAGLIOLA, R., GHIONE, P., VALBUSA, A., BRUNELLI, C., CARBONE, F. et al. Predictors of cardiovascular outcome and rehospitalization in elderly patients with heart failure. In: *Eur J Clin Invest*. 2019. 49(2):e13044. ISSN:1365-2362

5. FORMAN, D.E., BUTLER, J., WANG, Y., ABRAHAM, W.T., O'CONNOR, C.M., GOTTLIEB, S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:61–67. ISSN: 1558-3597.

6. MAEDER, M.T., RICKLI, H., PFISTERER, M.E., MUZZARELLI, S., AMMANN, P., FEHR, T., et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy In: *Am Heart J*. 2012. 163: 407-14, 414. ISSN: 1097-6744.

7. VERDIANI, V., LASTRUCCI, V., NOZZOLI, C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. In: *Int J Nephrol*. 2010;. 2011:785974. ISSN: 2090-2158.

8. COWIE, M.R., KOMAJDA, M., MURRAY-THOMAS, T., UNDERWOOD, J., TICHO, B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). In: *Eur Heart J*. 2006;. 27:1216–1222. ISSN:1522-9645.

## PARTICULARITĂȚI DE APRECIERE A FUNCȚIEI RENALE ÎN SINDROMUL CARDIORENAL TIP 2

<sup>1</sup>Elena BIVOL, dr. șt. med.,

<sup>2</sup>Livi GRIB, dr. hab. în med., profesor universitar,

<sup>1,2</sup>Boris SASU, dr. șt. med., conferențiar universitar.

<sup>1</sup>IMSP SCM “Sfânta Treime”;

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

e-mail: [bivol.e@gmail.com](mailto:bivol.e@gmail.com)

### Rezumat

Prevalența afectării cardiorenale este în continuă creștere și este însoțită de mortalitate și morbiditate înaltă, iar diagnosticul sindromului cardiorenal este o adevărată provocare. Eficientizarea aprecierii și stratificării riscului cardiorenal este crucială. Clasificăm, de obicei, pacienții în funcție de RFG estimată și nu distingem între moleculele utilizate pentru măsurători, presupunând ca vom avea același rezultat pentru oricare dintre markeri.

**Cuvinte-cheie:** cardiorenal, funcție renală.

### Summary. Particularities of renal function assessment in type 2 cardiorenal syndrome

The prevalence of cardiorenal impairment is increasing constantly and is accompanied by high mortality and morbid-

ity. The cardiorenal syndrome diagnosis is a real challenge. The cardiorenal assessment and risk stratification efficiency is crucial. We usually classify patients according to the estimated glomerular filtration rate and do not distinguish between the molecules used for estimations, assuming we will have the same result for any of the markers.

**Key-words:** cardiorenal, renal function.

### Резюме. Особенности оценки функции почек при кардиоренальном синдроме 2 типа

Распространенность кардиоренальных нарушений постоянно увеличивается и сопровождается высокой смертностью и заболеваемостью, а диагностика кардиоренального синдрома является реальной проблемой. Эффективность оценки и стратификации кардиоренального риска имеет решающее значение. Мы обычно классифицируем пациентов в соответствии с оценкой скорости клубочковой фильтрации и не различаем молекулы, используемые для измерений, предполагая, что у нас будет одинаковый результат для любого из маркеров.

**Ключевые слова:** кардиоренальный, функция почек.

### Introducere

Există definiții și acorduri internaționale în privința stadializării bolii renale cronice, acute și, respectiv, a leziunii renale. Aceste definiții sunt în continuă revizuire. BCR a fost definită ca un RFGe  $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ , acest prag a fost identificat ca reprezentând jumătate din valoarea normală a RFG pentru adulții tineri. De asemenea, este punctul la care există creștere a prevalenței și severității mai multor factori de risc cardiovasculari și apariția modificărilor de laborator caracteristice bolii cronice renale [1]. Acest punct critic a fost utilizat într-o serie de studii în IC (Chew și colab., 2006, de Silva et al., 2006, Khan și colab. 2006) și registre (Heywood et al., 2007; Heywood et al., 2010) pentru investigarea afectării renale semnificative și a valorii prognostice în raport cu morbiditatea, mortalitatea și ratele de res-pitalizare.

Rata de filtrare a glomerulului (GFR) este recunoscută la nivel internațional drept cel mai bun indice global al rinichiului [2]. Deși ecuațiile se ajustează pentru unii parametri care influențează creatinina, cum ar fi vârsta, sexul și rasa, estimările RFG ar trebui interpretate cu prudență [3]. O preocupare suplimentară este validarea ecuațiilor în populații. Aceste probleme ar trebui să fie luate în considerare atunci când investighează afectarea funcției renale în IC, unde majoritatea participanților au vârsta de peste 65 de ani [4] și RFG de obicei scade odată cu înaintarea în vârstă.

### Material și metode

Studiul prospectiv a inclus 170 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu fracția de ejeție (FE) redusă și intermediară, 83 pacienți cu SCR și 87 fără SCR, spitalizați în perioada 2016 - 2017 în Clinica Cardiologie, SCM „Sfânta Treime”. Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea ratei estimative a filtrării glomerulare (RFG) conform formulelor descrise și determinarea gradului de afectare renală conform clasificării K/DOQI. Formula etalon, pentru

aprecierea prevalenței SCR, pentru divizarea loturilor și analiza comparativa a fost utilizată aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustată în baza Cistatinei C și creatininei (RFG<sub>cyscr</sub>).

### Rezultate

Am constatat că valoarea medie a RFG<sub>cyscr</sub> pentru lotul de studiu a fost de  $43,40 \pm 1,29 \text{ ml/min/m}^2$  (95% CI 40,82-45,98,  $p < 0,05$ ) cu variații în intervalul 14 -59 ml/min/m<sup>2</sup>. În lotul control RFGe a avut valoarea medie  $78,29 \pm 1,34$  (95% CI 75,63-80,94,  $p < 0,05$ ) în intervalul 60-113 ml/min/m<sup>2</sup>.

Concomitent a fost determinată RFG și prin alte formule: Ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (RFG<sub>epi</sub>); Ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (GFR<sub>cys</sub>); Ecuația Modification of Diet în Renal Disease - MDRD (RFG<sub>m</sub>); Ecuația Cockcroft Gault clasică (RFG<sub>CG</sub>); Formula simplă în baza Cistatinei C (RFG<sub>100/cys</sub>).

În tabelul 1 am reprezentat valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații. La analiza comparative am observat o variabilitate înaltă între valorile obținute: de la 37,77 ml/min/m<sup>2</sup> prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C până la 70,37 ml/min/m<sup>2</sup> prin ecuația Cockcroft Gault clasică pentru lotul de studiu; și de la 67,64 ml/min/m<sup>2</sup> prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C până la 125,6 ml/min/m<sup>2</sup> prin ecuația Cockcroft Gault pentru lotul de control.

În ambele loturi valorile extreme au fost obținute prin aceste două formule, pe când rezultatele obținute prin utilizarea ecuației CKD-EPI în baza Cistatinei C neajustată a avut cele mai apropiate valori raportat la rezultatele obținute prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei:  $44,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vs.  $43,39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  în lotul de studiu și  $79,22$  vs.  $78,29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  în lotul control. În studiul nostru, ecuațiile ce au utilizat doar nivelul creatininei serice au supraestimat valoarea RFG comparative cu ecuațiile ce au utilizat nivelul seric al Cistatinei C.

**Tabelul 1**  
**Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații la**  
**subiecți cu SCR și fără afectare renală.**

RFG esti- mata	SCR Medie±SEM	nonSCR Medie±SEM	p
RFG <sub>cyscr</sub>	43,39±1,29	78,29±1,34	<0,0001
RFG <sub>cyscrG</sub>	50,92±1,63	91,91±1,89	<0,0001
RFG <sub>cys</sub>	37,77±1,41	67,64±1,79	<0,0001
RFG <sub>cysG</sub>	44,34±1,72	79,22±2,17	<0,0001
RFG <sub>epi</sub>	55,39±2,34	91,93±1,62	<0,0001
RFG <sub>epiG</sub>	64,74±2,78	108,1±2,51	<0,0001
RFG <sub>m</sub>	54,27±2,28	94,85±2,49	<0,0001
RFG <sub>mG</sub>	62,62±2,74	111,19±3,44	<0,0001
RFG <sub>100/cistatina</sub>	60,51±1,79	92,14±2,15	<0,0001
RFG <sub>CG</sub>	70,37±3,25	125,6±5,06	<0,0001

Multiple studii și evaluări au apreciat răspunsul întârziat al majorării Creatininei în patologia cardiacă acută. Un studiu elaborat de Kervella D și Co. a comparat nivelul RFG apreciat prin diferite metode la o cohortă de subiecți cu sindrom cardiorenal tip 2. Rezultatele obținute confirmă supraestimarea valorilor prin utilizarea ecuației RFGepi comparativ cu RFGcys, RFGcyscr sau RFGm [5]. Am examinat curbele ROC pentru formulele de estimare a RFG pentru aprecierea valorii diagnostice a fiecărui test în raport cu RFG<sub>cyscr</sub> în mod ideal, eficacitatea unui test de estimare a RFG trebuie comparat cu RFG măsurată prin clearance-ul plasmatic și urinar al unor markeri exogeni (metoda complexă și dificil de aplicat).

Analizând datele din *tabelul 2* comparativ cu RFG<sub>cyscr</sub> constatăm că AUC (aria sub curba ROC) are valoare maximă pentru formulele RFG<sub>cys</sub> (0,94) și RFGepi (0,92), iar pentru ecuația Cockroft Gault clasică s-a înregistrat valoarea minimă (0,87). Sensibilitatea maximă a fost apreciată pentru RFG<sub>epi</sub> (84,34%) și pentru RFG<sub>cys</sub> (84,15%), însă pentru criteriu diferit RFG<sub>cys</sub> ≤ 73 ml/min/m<sup>2</sup> vs. RFG<sub>cys</sub> ≤ 50 ml/min/m<sup>2</sup>. Specificitatea maximă o are RFG<sub>100-cys</sub> (89,39%), însă, în

cazul RFG apreciată în baza cistatinei (RFG100-cys) a fost constatată cea mai mică sensibilitate (78,05%) în raport cu RFG<sub>cyscr</sub>. Valoarea predictivă pozitivă maximă a fost stabilită pentru RFG<sub>100-cys</sub> (73,9%) și RFG<sub>cys</sub> (73,8%), în cazul utilizării RFG estimate în baza ecuației Cockroft Gault clasice a identificată cea mai mică valoare predictivă pozitivă (59,3%). Lipsa afectării renale a fost cel mai exact apreciată prin estimarea RFG în baza cistatinei C (valoarea predictivă negativă -93,7%, p<0,001) și RFGepi (valoarea predictivă negativă -93,6%, p<0,001). Formulele de estimare a RFG sunt ajustate la aria suprafeței corporale standard (1,73m<sup>2</sup>). Am fost motivați să verificăm valoarea diagnostică a testelor ajustate și neajustate la suprafața corporală, A fost evaluată estimarea RFGe, fără ajustarea la aria suprafeței corporale, prin ecuațiile MDRD, CKD-EPI în baza Creatininei, ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei: RFGe (ml/min) x ASC (m<sup>2</sup>) / 1,73, unde aria suprafeței corporale ASC (m<sup>2</sup>) = (G0.425 x T 0,725) x 0.007184.

La compararea metodelor de estimare a RFG ajustate și neajustate pentru suprafața ariei corporale observăm eficiență crescută pentru formulele ajustate: 0,906 vs. 0,901 pentru RFGm și RFGmG respectiv; 0,915 vs. 0,905 pentru RFGepi și RFGepiG; 0,936 vs. 0,928 pentru RFGcys și RFGcysG. Diferența se poate datora și selecției ecuației la care s-a făcut raportarea RFGcyscr *ajustată*.

Datele prezentate în *tabelul 2* demonstrează că toate modelele examinate sunt eficiente pentru diagnosticul afectării renale la pacienți cu IC. Toate metodele de estimare s-au dovedit a fi modele excelente de diagnostic cu excepția metodei de estimare prin ecuația Cockroft Gault clasică (AUC 0,87, p<0,001) care a fost apreciat ca model bun de estimare, date susținute și analiza valorii p = 0,0001. Valoarea diagnostică maximă a fost stabilită pentru ecuațiile CKD-EPI în baza Cistatinei și creatininei, neajustate; ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei (ajustată) și ecuația CKD-EPI în baza creatininei (ajustată).

*Tabelul 2.*

**Evaluarea comparativă a formulelor de estimare a RFG**

Parametru statistic	RFG <sub>m</sub>	RFG <sub>epi</sub>	RFG <sub>cys</sub>	RFG <sub>100-cys</sub>	RFG <sub>CG</sub>
AUC	0,91	0,92	0,94	0,9	0,87
Criteriul optim	≤70	≤73	≤50	≤71,94	≤91,1
Sensibilitate, %	80,7	84,34	84,15	78,05	83,1
Specificitate, %	86,0	87,36	84,34	89,39	78,2
Valoarea Predictivă pozitivă (VPP), %	68,9%	71,9%	73,8%	73,9%	59,3%
Valoarea Predictivă Negativă (VPN), %	92,1%	93,6%	93,7%	91,5%	92,4%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Eficientizarea aprecierii și stratificării riscului cardiorenal este crucială. Rareori este posibilă măsurarea RFG cu un marker exogen în viața reală. Astfel, continuăm să ne bazăm pe aprecierea RFG prin markeri endogeni, necostisitori precum creatinina și cistatina C. Clasificăm, de obicei, pacienții în funcție de RFG estimată și nu distingem între moleculele utilizate pentru măsurători. Practic, presupunem ca vom avea același rezultat pentru oricare dintre markeri.

Am continuat cercetarea prin evaluarea nivelului cistatinei serice. Valoarea medie a cistatinei C a fost de  $1,79 \pm 0,06$  mg/dl (95% CI 1,67-1,91) pentru pacienții cu SCR și de  $1,12 \pm 0,02$  mg/dl (95% CI 1,09-1,19) la cei fără SCR ( $p < 0,001$ ). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea -89,39%. La examinarea curbei ROC pentru aprecierea valorii diagnostice a cistatinei C în SCR, am obținut AUC 0,9 (95% CI 0,84-0,94,  $p < 0,001$ ), deci nivelul cistatinei C este un model excelent pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFG. În studiile existente, Cistatina C a fost evaluată preponderent în calitate de marker pentru diagnosticul precoce și diagnosticul diferențial al leziunii renale acute, dar și ca parametru prognostic la acești pacienți [6]. Ca biomarker renal de rutină, în comparație cu creatinina serică, Cistatina C este dezavantajat prin costuri mai ridicate. Creatinina serică a rămas ca fiind un „standard de aur” în practica clinică fiind accesibil și cost-eficient [7]. Valoarea medie a creatininei serice în loturi a fost de  $1,38 \pm 0,07$  mg/dl (95% CI 1,24-1,52) pentru pacienții cu SCR și de  $0,79 \pm 0,02$  mg/dl (95% CI 0,75-0,84) la cei fără SCR ( $p < 0,001$ ). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea -86,36%. La examinarea curbei ROC am obținut AUC 0,877 (95% CI 0,81-0,93,  $p < 0,001$ ), deși nivelul creatininei este un model bun pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin eficient comparativ cu nivelul cistatinei C și al RFG estimate prin majoritatea ecuațiilor, cu excepția ecuației Cockcroft Gault care are valoare diagnostică similară (AUC-0,87).

## Concluzii

1. Aprecierea RFG deține rol primordial în diagnosticul SCR, comparativ cu RFGcysc valoare diagnostică maximă a fost constatată pentru formulele RFGcys (AUC ROC 0,94) și RFGepi (AUC ROC 0,92), sensibilitatea maximă a fost apreciată pentru RFGepi (84,34%) și pentru RFGcys (84,15%), iar specificitatea maximă a avut-o RFG100/cys (89,39%).

2. Cu scop de screening sau diagnostic precoce al SCR ar putea fi utilizată estimarea RFG prin ecuația Epi în baza cistatinei C sau ecuația EPI în baza cistatinei C și a creatininei.

3. Estimarea ratei filtrării glomerulare prin ecuația Cockcroft Gault clasică a înregistrat valoarea diagnostică minimă (AUC ROC 0,87) și cea mai mică valoare predictivă pozitivă (59,3%).

## Bibliografie

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culeton B., Hamm L.L. et al. *Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease*. Clinical Cardiology, Epidemiology and Prevention. 2003;108:2154–2169.
2. Eknayan G., Levin N.W. *Impact of the New K/DOQI Guidelines*. Blood Purif. 2002;20:103–108.
3. Michels WM1, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. *Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size*. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(6):1003-9.
4. Rácz O., Lepej J., Fodor B., Lepejová K., Jarčuška P., Kováčová A. *Pitfalls in the Measurements and Assessment of Glomerular Filtration Rate and How to Escape them*. EJIFCC. 2012; 23(2): 33–40.
5. Kervella D., Lemoine S., Sens F., Dubourg L., Sebbag L. *Cystatin C Versus Creatinine for GFR Estimation in CKD Due to Heart Failure*. Am J Kidney Dis. 2017;69(2):320-323.
6. Lee S.H., Youn Y.N., Choo H.C., Lee S., Yoo K.J. *Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting*. Heart. 2015; 101(19):1562–1568.
7. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S. et al. *Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2004;43:61–67.

## EVALUAREA MODIFICĂRILOR MARKERILOR OCT ÎN RETINOPATIA HIPERTENSIVĂ

<sup>1</sup>**Ecaterina PAVLOVSKI** - asist. univ., doctorand,

<sup>1</sup>**Silvia STRATULAT** - conf. univ., dr. şt. med.,

<sup>1</sup>**Ala AMBROS** - conf. univ., dr. şt. med.,

<sup>2</sup>**Djina Borovic** - dr. şt. med.,

<sup>1</sup>**Olga TAGADIUC** - conf. univ., dr. hab. şt. med.

<sup>1</sup>Catedra de biochimie și biochimie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>Centrul Medical „Ovisus”

tel.: +373 79571092, [ecaterina.pavlovschi@usmf.md](mailto:ecaterina.pavlovschi@usmf.md)

### Rezumat

Hipertensiunea este un factor etiologic important în dezvoltarea maladiilor vasculare atât sistemice, cât și oculare. Modificările în circulația retiniană cauzate de elevarea tensiunii arteriale, duc la apariția unor schimbări patobiochimice, cunoscute sub numele de retinopatie hipertensivă (RH). Avansările de ultimă oră în domeniul tomografiei în coerență optică (OCT) au permis o apreciere mult mai detaliată a structurii retiniene, asigurând o reproductibilitate înaltă, astfel diagnosticul devenind mult mai fiabil, iar aprecierea apariției complicațiilor mult mai precoce. Scopul studiului a constat în aprecierea modificărilor retiniene, mai exact determinarea indicilor RNFL (stratul fibrelor nervoase retiniene), complexului celulelor ganglionare (GCC) și modificările grosimii maculare la pacienții cu retinopatie hipertensivă de diferit grad, cât și identificarea complicațiilor potențiale (cum ar fi edemul macular). Ulterior s-a constatat o micșorare în dependență de grad a indicilor, cu localizarea predilectă a modificărilor în zonele superioare și temporale ale retinei și diagnosticarea în unele cazuri a edemului macular.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune, retinopatie hipertensivă, tomografia prin coerență optică

### Summary. Assessment of OCT marker changes in hypertensive retinopathy

Hypertension is an important etiologic factor in the development of both systemic and ocular diseases. Retinal circulation undergoes a series of pathobiochemical changes in response to elevated blood pressure, these changes being known as hypertensive retinopathy. The latest advances in the field of optical coherence tomography (OCT) have allowed a much more detailed assessment of the retinal structure, ensuring a high reproducibility, thus making the diagnosis much more reliable, and increasing the possibility of identification of much earlier complications. The purpose of the study was to assess retinal changes, more precisely determine RNFL (retinal nerve fiber layer) indicis, ganglion cell complex (GCC) and macular thickness changes in patients with hypertensive retinopathy of different degrees, as well as to identify potential complications (such as macular edema). Later on was found a gradual decrease of the indicis, with a predilect location in the temporal and upper part areas and detection and quantification of the macular edema, that allowed the analysis of its evolution under treatment.

**Key-words:** hypertension, hypertensive retinopathy, optical coherence tomography

### Резюме. Анализ маркеров оптической когерентной томографии (ОКТ) при гипертонической ретинопатии.

Гипертония является важным этиологическим фактором развития как системных, так и глазных заболеваний. Изменение кровообращения в сетчатке, вызванное повышением кровяного давления провоцирует ряд патобioхимических изменений, известных как гипертоническая ретинопатия. Последние достижения в области оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяют проводить детальную оценку структуры сетчатки за счет высокой разрешающей способности оборудования, создающей условия для точной диагностики и выявления ранних осложнений. Цель нашего исследования состояла в оценке изменений в сетчатке, таких, как определение показателей RNFL (слоя нервных волокон сетчатки), ганглиозно-клеточного комплекса (GCC), изменения толщины макулы у пациентов с гипертонической ретинопатией различной степени, а также в выявлении потенциальных осложнений (макулярный отек). Было выявлено постадийное снижение показателей, наличие структурных изменений преимущественно в верхней и височной зонах макулы, диагностировано в некоторых клинических случаях развитие макулярного отека, проведена его качественная оценка и проанализирована эволюция в процессе лечения.

**Ключевые слова:** гипертония, гипертоническая ретинопатия, оптическая когерентная томография

### Introducere.

Organizația Mondială a Sănătății afirmă că hipertensiunea arterială (HTA) afectează 1 bilion de oameni pe tot globul. Creșterea presiunii arteriale sis-

temice și a rezistenței vasculare periferice cauzează modificări microvasculare ce pot fi examinate direct în cadrul fundoscopiei ochiului [9, 10].

Circulația retiniană trece printr-o serie de modi-



ficări patobiochimice ca răspuns la elevarea tensiunii arteriale. Aceste schimbări sunt cunoscute sub numele de retinopatie hipertensivă (RH) și includ un spectru larg de semne clinice, printre care se enumeră: îngustarea generalizată cât și focală a arteriolelor, încrucișările arteriovenoase, hemoragiile retiniene, microanevrisme, exudate tari, exudate vătoase și mai rar edemul macular și edemul discului nervului optic [4, 9, 14].

HTA duce la depozitarea de colesterol în tunica intimă a arterelor de calibru mare și mediu, ce ulterior reduce semnificativ dimensiunea lumenului vascular. Obturarea focală a vaselor mici are drept consecință producerea unor micro infarcte, care se vizualizează fundoscopic drept exudate vătoase și hemoragii superficiale. Aceste manifestări ne demonstrează abolirea mecanismului autoreglator și des apar atunci când presiunea diastolică este mai mare de 110 mmHg. HTA este de asemenea un factor de risc ce favorizează dezvoltarea unor complicații retiniene cu impact negativ marcant. Cea mai des utilizată clasificare a RH este cea conform Keith-Wagner-Barker, bazată pe modificările vasculare retiniene secundar HTA, ce în paralel reflectă și modificările în circulația craniană și renală, având o semnificație prognostică semnificativă. Este și primul sistem care corelează semnele retiniene cu starea maladiei hipertensive. E necesar de luat în considerație faptul că pacienții cu HTA sunt aproape întotdeauna vizual asimptomatici, excepție făcând doar cazurile în care este prezent edemul macular, iar modificările patologice și complicațiile pot fi apreciate doar la examinarea fundoscopică sau cu ajutorul OCT sau OCT-A (angiografia asociată tomografiei în coerență optică) [4, 7, 8].

OCT este o tehnică de înaltă rezoluție, capabilă să obțină o scanare obiectivă, cantitativă a papilei nervului optic, a maculei și regiunii din jurul papilei, folosind principiul interferometriei în coerență joasă. OCT-ul a permis analiza cantitativă detaliată a microvasculaturii retiniene, având avantajul segmentării retiniene automate în diferite straturi [3].

Există puține cercetări ce ar identifica parametrii OCT la pacienții cu HTA primar depistată cu diferite grade de RH.

**Material și metode.** Studiul prospectiv, observațional a fost efectuat pe parcursul anului 2019, în cadrul Centrului Medical „Ovisus”, pe un eșantion de 32 de pacienți. A fost primit acceptul pentru utilizarea datelor din fișele medicale a pacienților, semnându-se anterior un acord informat, unde a fost explicată natura studiului.

Pacienții cu HTA primar depistată, care s-au adresat pentru un consult în clinică în perioada menționată

au fost incluși în studiu. Fiecărui subiect i s-a determinat TA. Nici un pacient nu a urmat anterior un tratament antihipertensiv. Inițial au fost excluși pacienții cu un istoric de intervenții chirurgicale intraoculare, traumatisme și alte maladii oculare ce ar putea periclita fezabilitatea studiului.

Pacienții au fost divizați în 4 grupe, în dependență de gradul retinopatiei hipertensive. În toate grupurile, un ochi a fost selectat aleator în dependență de rezultatele examinării standard. Pe lângă examinarea OCT, a fost efectuat un examen oftalmologic de rutină, evaluându-se acuitatea vizuală, lungimea axială (prin ultrasonografie), presiunea intraoculară (tonometria Goldmann), fundoscopia cu lentila 90D.

Indicii OCT au fost măsurati de către un singur examinator cu ajutorul Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, după o dilatare prealabilă a pupilei cu Tropicamid 1%, efectuându-se determinarea valorii medii a indicilor de interes în toate cadranele. Au fost apreciate modificările retiniene prin determinarea indicilor RNFL (stratul fibrelor nervoase retiniene), complexului celulelor ganglionare (GCC) și modificărilor grosimii maculare la pacienții cu retinopatie hipertensivă de diferit grad, cât și identificarea complicațiilor potențiale (cum ar fi edemul macular).

**Rezultate.** A fost realizat un studiu prospectiv, observațional pe 32 de persoane (32 de ochi), 21 de femei și 11 bărbați, cu vârsta medie de  $67,09 \pm 3,69$  ani (47-83 ani). Durata medie a HTA  $4,56 \pm 0,64$  ani (interval 2-10 ani). Diferențele în presiune intraoculară, IMC, lungimea axială determinate la pacienți au fost ne semnificative. S-au identificat 6 ochi cu RH grad I, 10 ochi cu RH gr. II, 10 ochi cu RH gr. III și 6 ochi cu RH gr. IV.

Valoarea medie a grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) a constituit în RH de gr.I –  $98,2 \pm 6,7$   $\mu\text{m}$ , a stratului celulelor ganglionare  $79,125 \pm 2,4$   $\mu\text{m}$  și a grosimii maculare  $257,97 \pm 21,8$   $\mu\text{m}$ .

Valoarea medie a grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) a constituit în RH de gr.II –  $97,75 \pm 7,814$   $\mu\text{m}$ , a stratului celulelor ganglionare  $77,125 \pm 2,78$   $\mu\text{m}$  și a grosimii maculare  $252,25 \pm 22,30$   $\mu\text{m}$ .

Valoarea medie a grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) în cazul RH de gr.III a fost de  $87,22 \pm 4,91$   $\mu\text{m}$ , a stratului celulelor ganglionare  $73,75 \pm 12,96$   $\mu\text{m}$  și a grosimii maculare  $249 \pm 7,54$   $\mu\text{m}$ , cu o tendință de afectare preponderent a zonei superioare și temporale [11, 12].

Grosimea medie a stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) pentru categoria de vârstă studiată este de  $99,4 \pm 12,7$   $\mu\text{m}$ , a stratului celulelor ganglionare

re  $82,1 \pm 6,2 \mu\text{m}$  și a grosimii maculare  $262,8 \pm 13,34 \mu\text{m}$  [1, 6, 13].

Valoarea numerică elevată a indicatorului grosimii maculare  $426,5 \pm 131,26 \mu\text{m}$  în cazul RH de gr.IV este explicată prin prezența edemului macular. Însă anume acest indicator ulterior ne-a permis un follow-up cantitativ a efectelor tratamentului.

Conform rezultatelor OCT, se constată o micșorare progresivă în dependență de gradul RH a grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL), a stratului celulelor ganglionare și potențial a grosimii maculare, cu o localizarea predilectă a subțierii în zonele superioare și temporale.

OCT a permis în 6 cazuri diagnosticarea edemului macular (Gr. IV de RH), dar și cuantificarea acestuia, permițând astfel analiza evoluției acestuia sub tratament.

Retinopatia hipertensivă de gradul I și eventual gradul II ne-a demonstrat rezultate neconcludente.

Rezultatele OCT în grupul cu retinopatie hipertensivă gradul III ne-au sugerat că ar fi necesar de suspectat prezența HTA de lungă durată atunci când grosimea maculară este semnificativ mai mică la pacienții cu HTA sistemică în comparație cu pacienții fără această maladie.

Studii efectuate de către alți cercetători au demonstrat rezultate similare pentru parametrii caracterizați anterior [2, 3, 8, 11, 12].

**Discuții.** HTA este al 4-lea cel mai important factor de risc a mortalității pe glob și un major factor de risc cardiovascular. O elevare a presiunii arteriale sistemice, cât și rezistența vasculară periferică constituie un factor trigger atât funcțional cât și structural, al alterărilor macro și microvasculare în creier, inimă, rinichi și ochi.

Avansările de ultimă oră în domeniul tomografiei în coerență optică (OCT) au permis o apreciere mult mai detaliată a structurii retiniene, asigurând o reproductibilitate înaltă. Astfel diagnosticul a devenit mult mai fiabil, iar aprecierea complicațiilor mult mai precoce.

Studiul a demonstrat o serie de modificări ce au fost raportate la gradul de retinopatie hipertensivă, rezultatele obținute fiind într-o concordanță cu studiile efectuate de către alți cercetători [2, 3, 8].

Retinopatia hipertensivă de gradul I și eventual gradul II ne-a demonstrat rezultate neconcludente statistic. Reproductibilitatea retinopatiei de grad I și II, chiar și între investigatorii cu experiență rezultă într-o variabilitate crescută inter- și intra-observațională (spre deosebire de retinopatia hipertensivă de grad III și IV). În cazul retinopatiei hipertensive de grad III, HTA a cauzat o reducere a grosimii stratului de fibre

nervoase retiniene, a stratului celulelor ganglionare și ne semnificativ a grosimii maculare.

Rezultatele studiului efectelor HTA asupra micro-circulației retiniene la pacienții incluși în studiu sunt neconcludente statistic posibil numărului mic de observații. Totuși, OCT-ul vine ca un potențial instrument de apreciere a modificărilor apărute în gr. III de RH și a apariției și evoluției complicațiilor în gr.IV a RH, extinderea lotului de studiu fiind necesară pentru validarea rezultatelor.

**Concluzie.** Este dificil chiar și pentru oftalmologii cu experiență să identifice și să evalueze cantitativ și calitativ cu reproductibilitate maximă modificările microvasculare oculare și să anticipeze sau să aprecieze apariția riscului complicațiilor retiniene.

Existența multitudinilor de rapoarte ce atestă modificările microvasculare retiniene cauzate de către HTA și rolul important predictiv al riscului și al mortalității datorate maladiilor CV, ar explica necesitatea utilizării unor markeri obiectivi ai afectării oculare în HTA, care să se contureze ca o metodă promițătoare de diagnostic și prognostic.

Cu toate că pe moment nu este un instrument standardizat pentru examinarea retiniană, rezultatele OCT-ului ar putea fi aplicate în aprecierea evoluției modificărilor retiniene și complicațiilor, conturându-se ca o tehnică diagnostică rapidă, cantitativă, non-invazivă și ușor aplicabilă.

#### Bibliografia:

1. Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(5):e37638.
2. Akay F, Gundogan F, Yolcu FC, Teyran U, Uzuns S., Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.*, 2016;20:152-157.
3. Akay F, Gundogan F, Yolcu FC, Toyran U, Uzun S., Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. *Eur J Ophthalmol.*, 2016;26(5):436-441.
4. Barar A., Apatachioaie I.D., Apatachioaie C., Opinii critice privind aprecierea retinopatiei hipertensive. *Oftalmologia*, 2008;1:3-12.
5. Born B.J.H., Hulsman C.A., Hoekstra J.B., Schlingemann R.O., Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ.*, 2005;331(7508):73.
6. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*, 2008;115(3):472.
7. Dogan B., Akıdan M., Erol M.K., Coban D., Optical coherence tomography angiography findings in malignant hypertensive retinopathy. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2019;82(1):72-77.
8. Gok M, Karabas VL, Emre E, Aksar AT, Aslan

MS, Ural D., Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol.*, 2015;63:239-243.

9. Grosso F., Porta M, Grignolo F.M., Wong T.Y., Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *British Journal of Ophthalmology*, 2005;89:1646-1654;

10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J., Worldwide prevalence of hypertension: a systemic review. *J Hypertens.*, 2004; 22:11-19.

11. Kong M, Kwun Y, Sung J, Ham DI, Song YM., Association between systemic hypertension and macular thickness measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2015; 56:2144-2150.

12. Lee SH, Lee WH, Lim H Bin, Jo YJ, Kim JY., Thicknesses of central macular, retinal nerve fiber, and ganglion cell inner plexiform layers in patients with hypertension. *Retina*, 2019;39(9):1810-18.

13. Mwanza JC., Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK., Profile and Predictors of Normal Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness Measured with Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(11):7872-7879.

14. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ., Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol.*, 2001;46(1):59-80.

## CAZURI CLINICE

**PARTICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI MANAGEMENT ALE  
ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA TINERI.  
CAZ CLINIC**

<sup>1</sup>Alexandra GREJDIERU - dr. șt. med.,  
<sup>1</sup>Romeo GRĂJDIERU - dr. șt. med.,  
<sup>1</sup>Livi GRIB - dr. hab. șt. med.,  
<sup>1</sup>Silvia FILIMON - dr. șt. med.,  
<sup>1</sup>Elena SAMOHVALOV - dr. șt. med.,  
<sup>1</sup>Lucia MAZUR-NICORICI - dr. hab. șt. med.,  
<sup>2</sup>Irina CARDANIUC,  
<sup>2</sup>Lucia GÎRBU.

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă,

<sup>2</sup>IMSP SCM „Sfânta Treime”,

*e-mail: al7jc@yahoo.com*

**Rezumat**

Endocardita infecțioasă (EI) este o maladie microbiană a structurilor cardiovasculare care evoluează cu complicații severe și prezintă o mortalitate înaltă: 16-20% în EI comunitare și 24-50% pentru EI nosocomiale [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. Incidența anuală a EI este de 1,5-11,6 cazuri la 100000 populație, iar la copii și adulți tineri constituie 5-12 cazuri la 100000 persoane [Baltimore R., 2015]. Cei mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea EI la tineri sunt: cardiopatiile congenitale, valvulopatiile dobândite și utilizarea drogurilor intravenos (UDIV). Conform datelor contemporane, UDIV sunt expuși riscului de a dezvolta EI în 5-20% [Wulcer A, 2016]. În acest articol prezentăm cazul clinic al pacientului Y., de 32 de ani cu EI activă, cu afectarea valvelor mitrală, aortică și tricuspidadă, cu hemoculturi negative, complicată cu efuzie pleurală, glomerulonefrită septică, embolii splenice și renale. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor DUKE și Jennifer S. Li, utilizând în dinamică EcoCG, hemoculturi, Ro-grafia cutiei toracice, TC organelor interne și teste de laborator, fapt ce a permis un management corect și administrarea tratamentului adecvat. Pe fondalul tratamentului antimicrobian, antifungic și antiplachetar starea pacientului s-a ameliorat, dar pentru eradicarea definitivă a infecției a necesitat tratament chirurgical.

**Cuvinte-cheie:** endocardita infecțioasă, tineri, vegetații, hemoculturi

**Summary: Particularities of evolution and management of Infective Endocarditis in young people. Clinical case.**

Infective endocarditis (IE) is a microbial disease of cardiovascular structures that develops with severe complications and has a high mortality rate: 16-20% in community IE and 24-50% for nosocomial IE [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. The annual incidence of IE is 1.5 - 11.6 cases per 100000 population, and in children and young adults it is 5-12 cases per 100000 persons [Baltimore R., 2015]. The most common risk factors for the development of IE in young people are: congenital heart disease, acquired valvulopathy and intravenous drug use (IVDU). According to the contemporary data, IVDUs are at risk of developing IE by 5-20% [Wulcer A, 2016]. In this article we present the case of patient Y., 32 years old with active Infective Endocarditis, with affected mitral, aortal and tricuspid valves, with negative hemocultures, complicated by pleural effusion, septic glomerulonephritis, splenic and renal emboli. The diagnosis was established according to DUKE and Jennifer S. Li criteria, using in EcoCG dynamics, hemocultures, chest radiography, internal organs CT and laboratory analysis, which allowed a correct management and administration of the appropriate treatment. Against the background of antimicrobial, antifungal and antiplatelet treatment, the patient's condition improved, but it required surgical treatment for the definitive eradication of the infection.

**Key-words:** Infective Endocarditis, young, vegetation, hemocultures.

**Резюме: Особенности течения и менеджмент инфекционного эндокардита у молодых. Клинический случай.**

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - это инфекционное заболевание сердечно-сосудистых структур, которое протекает с тяжелыми осложнениями и имеет высокий уровень смертности: 16-20% при комунитарном ЭИ и 24-50% при нозокомиальном ИЭ [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. Ежегодная заболеваемость ИЭ составляет 1,5-11,6 случая на 100 000 населения, а у детей и молодых людей – 5-12 случаев на 100 000 человек [Baltimore R., 2015]. Наиболее распространенными факторами риска развития ИЭ у молодых людей являются: врожденные и приобретенные пороки сердца, и внутривенное употребление наркотиков (ВВНС). Согласно данным литературы,

последнии подвержены риску развития ИЭ в 5-20% случаев [Wulcer A, 2016]. В этой статье мы представляем клинический случай пациента Y., 32 лет с активным инфекционным эндокардитом, с поражением митральных, аортальных и трёхстворчатых клапанов, с отрицательной гемокультурой, осложненный плевральным выпотом, септическим гломерулонефритом, селезеночной и почечной эмболиями. Диагноз был установлен в соответствии с критериями DUKE и Женнифер С. Ли, используя исследования ЭхоКГ в динамике, гемокультуры, рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию внутренних органов и лабораторные анализы, что позволило обосновать правильное ведение пациента и назначение адекватного лечения. На фоне противомикробного, противогрибкового и антиагрегантного лечения состояние пациента улучшилось, но для окончательной эрадикации инфекции потребовалось хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, молодые, вегетации, гемокультуры.

## Introducere

Endocardită infecțioasă (EI) - infecție microbiană a structurilor cardiovasculare relevată în fluxul sanguin, descrisă în premieră de William Osler în 1885, rămâne, și în secolul XXI, o problemă medicală complexă și gravă cu o mortalitate înaltă. Cu toate că în ultimele decenii a fost realizat un progres semnificativ în studiul acestei patologii: propusă clasificarea de lucru, validarea criteriilor de diagnostic, modificarea metodelor de tratament și profilaxie, incidența anuală a EI este de 1,5-11,6 cazuri la 100000 populație [5]. Conform Ghidului European de Prevenție, Diagnostic și Tratament a EI din 2015, EI afectează preponderent cordul stâng (valva mitrală sau/și valva aortică) în 85-90% cazuri și numai în 5-10% - cordul drept (valva tricupidă sau/și valva arterei pulmonare) [4]. Condițiile cardiace predispozante ale EI de cord stâng sunt: valvulopatiile reumatismale, congenitale și degenerative, prolapsul de valvă mitrală, cardiomiopatia hipertrofică, iar circumstanțele de bacteriemie: procedurile stomatologice, igiena dentară precară, infecțiile respiratorii și stările imunocompromise [4]. Afectarea cordului drept în EI se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu cardiopatii congenitale (CPC) și la utilizatorii de droguri intravenoase [7, 8]. Clinicienii versați în domeniu recunosc modificarea paternului maladiei în ultimele decenii: factorii de risc, agenții etiologici cauzali și vârsta pacienților [2, 8]. În țările occidentale afecțiunile valvulare degenerative, prolapsul de valvă mitrală, protezele valvulare au înlocuit cardiopatiile reumatismale, cea mai răspândită predispunere cardiacă în trecut [6]. În decursul ultimilor ani au apărut noi factori de risc: utilizarea drogurilor intravenos, hemodializa de durată, implantarea pacemaker-ului, defibrilatorului intracardiac, etc. [4].

Un aspect important în epidemiologia EI prezintă creșterea vârstei medii a pacienților cu această patologie, care la începutul anilor 40 a secolului trecut constituia 35 de ani, și doar 10% din cazuri erau raportate la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, actualmente datele literaturii prezintă o vârstă medie de 55 de ani, cu ~50% din cazuri apărute la pacienții cu vâr-

sta peste 60 de ani [5, 8]. Cercetătorii versați în domeniu argumentează acest fapt prin creșterea numărului de persoane expuse riscului dezvoltării EI: majorarea numărului purtătorilor de proteze intra-cardiace, creșterea speranței la viață în țările dezvoltate, majorarea numărului persoanelor vârstnice expuse riscului de EI, creșterea numărului de toxicomani și narcomani, mai cu seamă la tineri [6, 7]. Conform datelor contemporane, persoanele care injectează droguri intravenos sunt expuse riscului de a dezvolta EI în 5-20%. Deși există mai mulți factori de risc pentru EI la tineri, inclusiv anomaliiile congenitale (15%) și dobândite (12%), aproximativ 16% din EI în America de Nord este atribuită injectării directe a bacteriilor intravenos sau prin răspândirea de pe abcese ale pielii și a țesuturilor moi în fluxul sanguin la UDIV [6, 7, 8]. Datele literaturii de specialitate relevă faptul că la nivel mondial EI prezintă o mortalitate excedentă după protezarea valvei afectate și o frecvență crescută a recidivelor de EI [8]. Un studiu recent din SUA, conform datelor proiectului național de asistență medicală, în care au fost analizate spitalizările atribuite EI la UDIV a constatat că proporția spitalizărilor la aceștia a crescut de la 7% la 12,1% între anii 2000 și 2013, cu prevalența la tinerii cu vârsta cuprinsă între 15 și 34 de ani – 27,1-42%, mai frecvent la femei (53%) comparativ cu bărbații (40,9%) [8].

Studiile prospective de cohortă efectuate în SUA și Europa relatează faptul că la tinerii CPC au un impact semnificativ în dezvoltarea EI, 22,9% în India, 18% în Spania, 10% în SUA și 6,7% în Turcia. Un studiu multicentric a evaluat 2935 de adulți tineri cu CPC și au prezentat o incidență de 0,9 cazuri la 1000 de pacienți cu CPC, fiind mai frecventă în CPC complexe (1,4 cazuri/1000) și defectele septale ventriculare (1,9 cazuri/1000). Materialul protetic a fost cauza bacteriemiei în 47% cu predominarea afectării cordului stâng în 66%. Incidența EI în urma chirurgiei valvelor aortice bicuspidă după înlocuirea acestora a fost semnificativ mai mare decât la valvele neoperante, fiind de 1,8 și, respectiv, 1,1 cazuri la 1000 de pacienți. *Streptococcus aureus* a fost cel mai frecvent

agent patogen cauzal (37%). Emboliile s-au dezvoltat în 34% din cazuri cu predilecție cerebrală, iar 46% dintre pacienți internați cu EI au necesitat intervenție chirurgicală, cel mai frecvent pentru a înlocui o valvă aortică bicuspidă cu regurgitare severă. Mortalitatea timpurie a EI la pacienții cu CPC a fost de 15%, mai frecvent asociată cu embolii cerebrale și insuficiență renală acută [7].

*Trigger*-ul microbial actual diferă de cel din deceniile precedente. *Streptococul viridians*, agentul patogen predominant al EI în anii 50-80 a secolului trecut, ce declanșa o variantă subacută a patologiei, actualmente a fost înlocuit prin tulpini microbiene mai agresive: *Staphylococcus aureus*, bacilii gram negativi, fungii, ce cauzează evoluția acută a EI [1, 3]. La pacienții tineri agenții patogeni cauzali predominant sunt: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clebsiela pneumoniae*, bacilii gram negativi [2, 8]. Savanții spanioli, care au efectuat un studiu multicentric pe 600 de pacienți cu EI au demonstrat că odată cu creșterea vârstei, se majorează procentul de femei care dezvoltă EI, crește numărul maladiilor cardiace asociate și comorbiditățile (diabetul zaharat și cancerul), agenții patogeni cauzali fiind enterococii (12% vs 3%) și *Streptococcus bovis* (7% vs 1%), iar la pacienții tineri prevalează insuficiența cardiacă progresivă (59% vs 40%), perforația valvulară (21% vs 8%), emboliile sistemice (33% vs 24%), *stigmat*-ul periferic (18% vs 4%), *trigger*-ul predominant fiind *Staphylococcus aureus* 26% comparativ cu 15% [6]. Tehnicile expres de recoltare a hemoculturilor au facilitat identificarea agentului patogen și sensibilitatea acestuia la antibiotice într-un termen mai scurt, ceea ce permite stabilirea diagnosticului de EI precoce și inițierea timpurie a tratamentului etiopatogenetic, prevenind complicațiile maladiei și influențând pozitiv prognosticul acestei patologii severe [3].

Examinările ecocardiografice, în special ecocardiografia transesofagiană, a permis depistarea promptă a vegetațiilor și a altor modificări specifice EI (abcese cardiace, rupturi de cordaje, fistule paraproterice, dehiscență de proteză, etc.) [9]. Clinicienii spanioli relevă faptul că la tineri predomină afectarea VAo (54% vs 39%) și VTs, ultima mai frecvent la UDIV, complicațiile perivalvulare (32% vs 25%), perforațiile de valvă (21% vs 8%), regurgitări nou apărute (77% vs 62%), iar la vârstnici hipertensiunea pulmonară (49% vs 34%) [6].

Până la descoperirea antibioticelor EI era fatală, dar la începutul anilor 50 a secolului trecut, când s-a inițiat tratamentul acestor pacienți cu penicilină supraviețuirea lor s-a majorat considerabil, în ultimele decenii atingând 80-94% în EI comunitare și 76-50% pentru EI nosocomiale [3].

Managementul terapeutic al pacienților cu EI diferă în funcție de vârsta lor, astfel, pacienții tineri mai frecvent (67% vs 40%) necesită o intervenție chirurgicală urgentă sau electivă cauzată de perforația de valvă cu insuficiență cardiacă progresivă, datorată germenilor cauzali agresivi *Staphylococcus aureus*, bacilii gram negativi, iar rata înaltă a comorbidităților în rândul pacienților vârstnici duce la respingerea intervenției chirurgicale datorită riscului ridicat implicat, care cauzează o mortalitate intra-spitalicească postoperatorie ridicată (20% vs 36%). Din aceste considerente vârsta a fost identificată ca un predictor al mortalității în chirurgia cardiacă și este întotdeauna inclusă ca o variabilă independentă atunci când se calculează riscul în chirurgia cardiacă [3, 4, 6].

#### Caz clinic.

Pacientul Y, bărbat 32 ani, antrenor de fotbal, domiciliat în orașul Chișinău, internat pe 5 noiembrie 2019 în secția de cardiologie a IMSP, SCM „Sfânta Treime” cu următoarele acuze: dispnee inspiratorie pronunțată în repaus cu accentuare la efort fizic minimal, subfebrilitate, ortopnee, palpitații cardiace, fatigabilitate, mialgii, tuse umedă chinuitoare cu expectorații de culoare albă, vâscoasă, dureri periodice în hipocondrul drept, inapetență. Maladia a debutat insidios din septembrie 2019, când după injectarea drogurilor intravenos s-a dezvoltat un flegmon în regiunea antebrațului drept. A fost spitalizat în secția chirurgie septico-purulentă a Institutului de Urgențe Medicale unde a fost efectuată incizia cu necrectomie și drenajul flegmonului, terapie antimicrobială, durata spitalizării - 7 zile. La sfârșitul lunii octombrie a reapărut febra până la 39°C și pacientul a fost internat în secția pneumologie a SCM „Arhanghelul Mihail” cu diagnosticul: Endocardită infecțioasă forma activă. A efectuat tratament antimicrobial timp de 10 zile cu Sol. Meropenem 2 g intravenos perfuzie și Sol. Gentamicin 160 mg intravenos cu externarea pentru prelungirea medicației ambulator. Peste o săptămână în stare gravă a fost internat în secția cardiologie a SCM „Sfânta Treime” cu acuzele menționate anterior. Comorbidități: Hepatită cronică de etiologie virală (HCV) cu evoluție în ciroză hepatică. Pancreatită cronică.

Datele obiective la internare: starea generală gravă, conștiința clară, poziție forțată (ortopnee), față hipocratică, cașexie, subponderal, IMC-13,1. Tegumentele palide, elasticitatea și umiditatea scăzută. Pastozitatea gambelor, leziuni Janeway în regiunea plantelor. Ortopnee, FR - 22r/min, în plămâni percutor pe dreapta de la coasta IV matitate, auscultativ: respirație veziculară, absența pe dreapta bazal. Zgo-

motele cardiace ritmice cu FCC – 104 b/min. Șocul apexian - deplasat spre stânga și în jos. Auscultativ la apex: zg. I diminuat, suflu sistolic, la aortă suflu sistolo-diastolic cu propagarea pe arterele carotide. TAs – 90/60 mmHg, TAd – 90/50 mmHg. Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul simetric, participă la actul de respirație, lipsa colateralelor venoase și a cicatricilor. Marginea inferioară a ficatului este netedă, omogenă, proeminează cu 6 cm sub rebordul costal, marginea splinei este netedă, omogenă, proeminează cu 2 cm sub rebordul costal. Simptomul tapotamentului lombar Giordano a fost negativ bilateral.

Pacientul a fost investigat paraclinic la internare

și în dinamică, conform protocolului clinic național [10].

#### Rezultatele obținute:

Primul criteriu major după Duke - hemoculturile din 3 vene periferice – negative.

Al 2-lea criteriu major – pozitiv, examenul ecocardiografic la internare (*figura 1*) prezintă: valva mitrală (VM) indurată, îngroșată, pe cuspele VM se determină multiple vegetații mobile cu dimensiunile 15,0 x10 mm cu pericol de decolare. Regurgitare pe VM gr. IV. Valva aortică (VAo) indurată, îngroșată cu prolabarea cuspelelor până la 10 mm. Pe cuspa coronariană stângă – vegetații multiple mici și medii

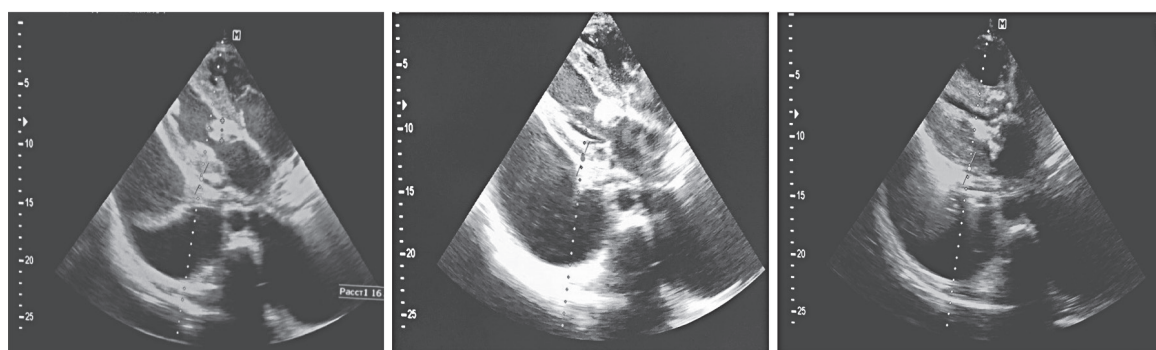


Figura 1. Ecocardiografia la internare

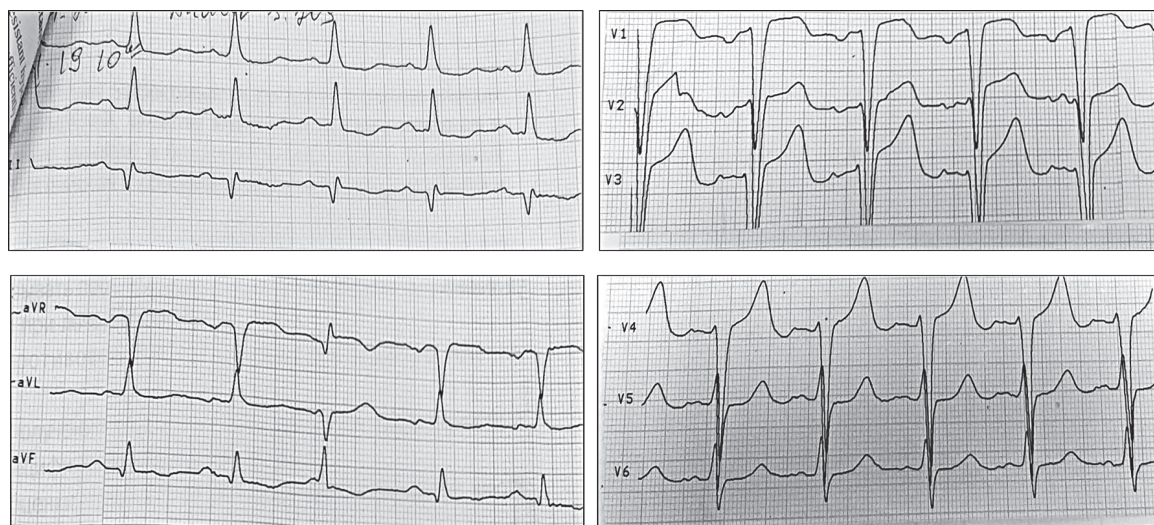


Figura 2. Electrocardiograma la internare

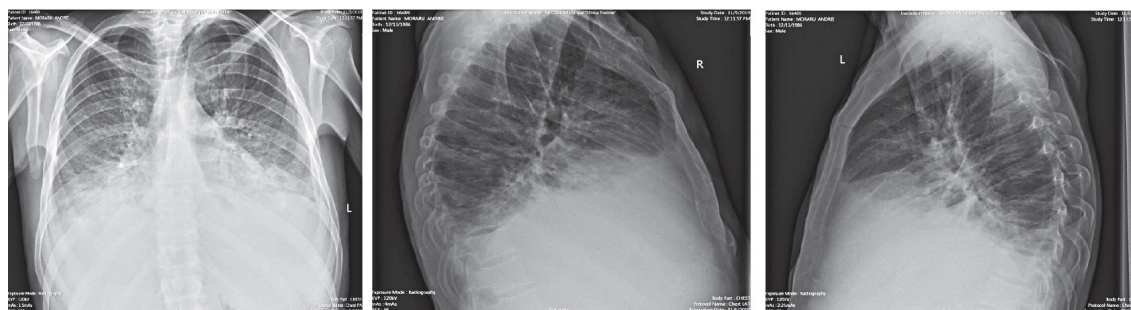


Figura 3. Radiografia cutiei toracice la internare

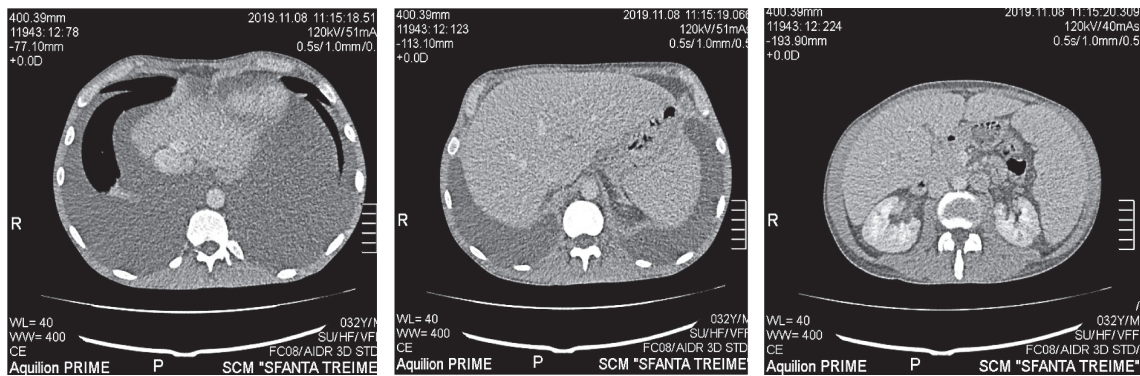


Figura 4. Tomografia computerizată a organelor interne.

de 7,5x13 mm. Regurgitare pe VAo gr. III. Dilatarea considerabilă a AS, moderată a AD și VD. Funcția de pompă a VS este în normă, FE-70%. Hipertrofie concentrică a VS. Regurgitare pe VTs gr. III. Regurgitare pe VAp gr. I. HTP severă. PSAP – 86 mmHg. Pleurezie bilaterală cu aderențe pleurale pe dreapta 2000 ml pe stânga – 1200 mm, cu fibrină.

ECG la internare (figura 2): Tahicardie sinusală cu FCC 120 b/min, întreruptă de extrasistole ventriculare unice. AEC – orizontală. Hipertrofie VS. Modificări de repolarizare în regiunea anterioară a VS, posibil sechele post-infarct.

Radiografia cutiei toracice la internare (figura 3), evidențiază infiltrație pulmonară bazală bilaterală pe fondal de congestie venoasă pronunțată, pleurezie bilaterală moderată, cordul de dimensiuni normale, efuzie pericardică.

Tomografia computerizată a organelor interne (figura 4) relevă hepatosplenomegalie, hipertensiune portală incipientă. Semne sugestive pentru infarct splenic și infarct renal pe stânga.

Pacientului s-a stabilit diagnosticul: Endocardită infecțioasă forma activă, pe valve intacte, cu hemo-

culti negative, cu vegetații multiple mobile pe valva mitrală și valva aortică coronariană. Tahicardie sinusală. Extrasistole ventriculare unice. Hidrotorax pe dreapta. Efuzie pericardică. Infarct lienal și renal pe stânga IC III NYHA. Glomerulonefrită septică indusă de EI. IR II KDOQI. Hepatită virală C. Carie dentară răspândită.

Analiza urinei prezintă proteinurie, hematurie, cilindurie, cu dinamică pozitivă. Glicemia și lipidograma în limitele normei.

Pacientul a administrat tratament antibacterian cu Sol. Vancomicină 2 g intravenos perfuzie timp de 4 săptămâni și Sol. Amicacin 150 mg intravenos 2 săptămâni, Miconazol 150 mg de 2 ori în săptămână.

Pe parcursul tratamentului, rezultatele hemoculturilor au ieșit negative, tabloul radiografic cu îmbunătățire semnificativă, analizele de laborator cu dinamică pozitivă, dar modificările ecocardiografice au relevat micșorarea nesemnificativă (7,5x13mm) a formațiunilor flotante de ecogenitate crescută pe VM cu creșterea gradului de regurgitare (gr. IV), iar pe valva aortică, pe toate 3 cuspe se determină structuri masive neomogene, mobile de 8,4x9,3mm și

Tabela 1.

Hemograma în dinamică

Data/	5.11.2019	6.11. 2019	11.11.2019	19.11.2019
<b>Indicii</b>				
Hemoglobina (g/l)	97	94	91	112
Eritrocite ( $10^{12}$ )	3,09	3,09	3,26	3,52
IC	0,84	0,84	0,82	0,81
Leucocite ( $10^9$ )	14,3	11,1	9,14	7,55
Nesegmentate (%)	5	10	8	5
Segmentate (%)	68	70	58	70
Eozinofile (%)	1	1	2	0
Limfocite (%)	7	13	16	20
Monocite (%)	6	5	13	2
Trombocite ( $10^9$ )	158	163	147	139
VSH (mm/oră)	66	52	46	30



Tabelul 2.

## Biochimia în dinamică

Data/ Indicii	5.11.2019	6.11	11.11	19.11
Uree (mmol/l)	6,5	9,1	6,8	11,2
Creatinina (mmol/l)	85	66	58	63
Bilirubina totală	5,4	10,6	35,8	10,4
Bilirubina conjugată	0	2,3	10,6	2,2
Bilirubina liberă	5,4	8,3	25,2	8,2
AlAT (un/l)	41,8	40	52	54
AsAT (un/l)	41,3	35	48	48
Protrombina (%)	70	70	87	62
PCR (un/ml)	96	96	24	6
FR (un/ml)	256	128	64	32
Na	140	140	136	139
K	4,7	4,1	4,6	4,6
D-dimerii	6,1			

7,8x8,7mm cu prolabarea în lumenul aortei în sistolă, cu pericol de decolare. Regurgitare pe VAo gr. II. HTP rămâne severă. PSAP – 49 mmHg. Pleurezie pe dreapta a diminuat până la 77 ml, aderențe pleurale, pe stânga – 90 mm, cu fibrină. A fost solicitată consultația cardio-chirurgului și transferarea pacientului în secția de cardiocirurgie pentru eradicarea completă a infecției.

### Concluzii

Endocardita infecțioasă la tineri se dezvoltă mai frecvent la utilizatorii de droguri intravenos și la pacienții cu cardiopatii congenitale, se asociază cu insuficiență valvulară congestivă progresivă cauzată de perforație de valve, prezintă un profil microbiologic mai agresiv cu o evoluție severă a maladiei, cu embolii cerebrale, dar cu o mortalitate chirurgicală mai scăzută decât la vârstnici, datorată numărului mai mic de comorbidități. În acest articol am prezentat un caz clinic al pacientului Y., 32 ani, internat în secția de cardiologie a IMSP „Sfânta Treime” cu diagnosticul de: Endocardită infecțioasă, stabilit conform criteriilor Duke și Jennifer S. Li, cu prelevarea hemoculturilor, efectuarea EcoCG, Ro-grafiei cutiei toracice, TC. Conform recomandărilor protocolului clinic național Endocardita infecțioasă la adult, respectarea tratamentului antimicrobian, antifungic, starea generală a pacientului s-a ameliorat dar pentru eradicarea completă a infecției pacientul a fost supus chirurgiei valvulare.

### Bibliografie

1. Baltimore R., Gewitz M., Baddour L., et all. Infective Endocarditis in Childhood. A Scientific Statement From the American Heart Association. // *Circulation.*, v. 132, 15, 2015.
2. Gara E., Abraham P., Merkely B. Prophylaxis of Infective Endocarditis: current views and indications in children and young adults. // *E-Jurnal of Cardiology Practice.* v. 16, Nr 34 - 09 Jan 2019.
3. Dayer M., Jones S., Prendergast B., et all. Incidence of Infective Endocarditis in England, 2000-2013: a secular trend, interrupted time-series analysis. // *The Lancet* v.385: 1219-1228, 2015.
4. Habib G., Lancellotti P., et all. Infective Endocarditis. Guidelines for the management of Infective Endocarditis. // *European Heart Journal* (2015) 36, 3075-3123, ESC GUIDELINES. 2015.
5. Holland T., Baddour L., et all. Infective Endocarditis. // *Nature Reviews Disease Primers* 2, 16059 (2016)
6. Lopez J., Revilla A., Vilacosta I. et all. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis. A 3-Center Experience. // *Circulation.* 2010;121:892-897.
7. Moore B., Cao J., et all. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. // *Elsevier.* v. 249, 15 December 2017 : 171-172.
8. Wurcel A., Anderson J., et all. Increasing Infectious Endocarditis Admissions Among Young people who inject drugs. // *Open Forum Infectious Diseases*, v. 3, Issue 3, Summer 2016.
9. Yuan X.C, Liu M. Hu J. Diagnosis of Infective Endocarditis using echocardiography. // *Medicine: September 2019 – v. 98 - Issue 38 - p e17141.*
10. Știrbul A., Grejdieru A., Mazur M. et all. Endocardita infecțioasă la adult. PCN-80. Chișinău, 2017. 42 p.

## PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ALE REVĂRSATULUI PERICADIC MASIV. CAZ CLINIC.

Romeo GRĂJDIERU, Alexandra GREJDIERU,  
Liviu GRIB, Elena SAMOHVALOV,  
Silvia FILIMON, Andrei GRIB, Doina TOLICI.

USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă,  
IMSP SCM „Sfânta Treime”

*e-mail: romeo.grajdieru@usmf.md*

### Rezumat

Bolile pericardului reprezintă grupul de afecțiuni care pot fi izolate sau parte componentă a unor boli de sistem, astfel deosebim pericardite infecțioase și non-infecțioase. Formele infecțioase mai frecvent sunt produse de infecții virale. În pericarditele și efuziile pericardice de etiologie virală sau idiopatică – prognosticul e favorabil pe termen lung. Principalele sindroame pericardice includ: pericardita (acută, subacută, recurentă și cronică), efuzia pericardică, tamponada pericardică și pericardita constrictivă. Acest articol reprezintă cazul pacientei N., cu pericardită exudativă idiopatică incesantă și revărsat pericardic masiv, subacut, fără semne clinice și instrumentale de tamponadă cardiacă. Confirmarea diagnosticului a fost realizată prin aplicarea în dinamică a ecocardiogramelor, Ro-grafiilor cutiei toracice, investigarea markerilor inflamatori, în special a proteinei C - reactive și tomografiei computerizate, fapt ce a permis aplicarea medicației de elecție. Pe fondal de tratament empiric cu antiinflamatoare nesteroidiene și colhicină starea pacientei s-a ameliorat și revărsatul pericardic a regresat.

**Cuvinte-cheie:** pericardită, efuzie pericardică, ecocardiografie, Rg-grafia cutiei toracice, proteina C - reactivă, tomografie computerizată, antiinflamatoare nesteroidiene, colhicină;

### Summary: Particularities of the diagnosis and treatment of the massive pericardial effusion. Clinical case.

Pericardial diseases may be either isolated diseases, or part of systemic diseases. Thus, we distinguish infectious and non-infectious pericarditis. The infectious forms are more frequently produced by viral infections. In pericarditis and pericardial effusion of viral or idiopathic etiology, the prognosis is favorable in the long term. The main pericardial syndromes include: pericarditis (acute, subacute, recurrent and chronic), pericardial effusion, cardiac tamponade and constrictive pericarditis. This article presents the case of patient N., with incessant idiopathic exudative pericarditis and massive pericardial subacute effusion, without clinical and instrumental signs of cardiac tamponade. The diagnosis was confirmed by in-dynamic echocardiograms and chest X-rays, investigation of inflammatory markers, especially of the C-reactive protein, and by computerized tomography, which allowed the application of the election medication. Based on empirical treatment with non-steroidal anti-inflammatories and colchicine, the patient's condition has improved, and the pericardial effusion regressed.

**Key-words:** pericarditis, pericardial effusion, echocardiography, chest X-ray, C-reactive protein, computed tomography, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine.

### Резюме: Особенности диагностики и лечения массивного перикардального выпота. Клинический случай.

Болезни перикарда представляют собой группу заболеваний, которые могут быть первичными, или следствием некоторых патологий. Соответственно, мы дифференцируем инфекционные и неинфекционные перикардиты. Инфекционные формы чаще всего вызваны вирусными инфекциями. При перикардите вирусной или идиопатической этиологии - прогноз благоприятный в долгосрочной перспективе. Основные перикардальные синдромы включают: перикардит (острый, подострый и рецидивирующий), экссудативный, констриктивный перикардит и тампонаду перикарда. В данной статье представлен клинический случай больного Н. с идиопатическим подострым экссудативным перикардитом, без клинических и инструментальных признаков тампонады сердца. Подтверждение диагноза было установлено путем исследования в динамике эхокардиограмм, рентгенограмм грудной клетки, маркеров воспаления, С-реактивного белка и компьютерной томографии, что позволило применять адекватное лечение с использованием препаратов выбора. На фоне эмпирического лечения нестероидными противовоспалительными средствами и колхицином состояние больного улучшилось, а выпот в перикарде полностью рассосался.

**Ключевые слова:** перикардит, выпот в перикарде, эхокардиография, рентгенография грудной клетки, С-реактивный белок, компьютерная томография, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин;

## Introducere

Pericardul reprezintă un țesut fibro-elastic format din stratul visceral și parietal separate printr-un spațiu, definit ca cavitatea pericardică. La indivizii sănătoși, cavitatea pericardică conține 15 - 50 ml de ultrafiltrat de plasmă. Bolile pericardului reprezintă grupul de afecțiuni care pot fi izolate sau parte componentă a unor boli de sistem [1]. Pericardita acută (PA) este diagnosticată la aproximativ 0,1% - 0,2% din pacienții spitalizați și la 5% din pacienții internați în secțiile de urgență pentru dureri toracice neischemice [2, 3]. Societatea Europeană de Cardiologie estimează o incidență anuală a PA de 2,27 cazuri per 100000 populație. La 18 luni de monitorizare după un prim episod de PA au fost constatate recurențe în 15-30% din cazuri. Este confirmat faptul că 30% - 50% din bolnavii cu PA idiopatică, care nu au fost tratați și cu colhicină dezvoltă ulterior pericardite recurente sau incesante (subacute). Din aspect etiologic deosebim pericardite infecțioase și non-infecțioase [20]. Formele infecțioase mai frecvent sunt produse de infecții virale, urmate de tuberculoză, asociată adesea cu HIV infecția. Formele non-infecțioase sunt influențate de boli sistemice autoimune ca lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sclerodermia etc., urmate de neoplasme, hipotiroidism, insuficiență cardiacă cronică etc. În țările dezvoltate, majoritatea cazurilor de PA sunt considerate de origine virală posibilă sau confirmată, deși etiologia exactă a majorității cazurilor rămâne nedeterminată după o abordare tradițională de diagnostic [5-7]. În pericarditele și efuziile pericardice de etiologie virală sau idiopatice prognosticul e favorabil pe termen lung. De menționat faptul că o proporție mare de pacienți cu efuzie pericardică sunt asimptomatici, iar revărsatul pericardic adesea se confirmă doar la Ro-grafia toracelui și/sau ecocardiografia (ECO) de rutină. Principalele sindroame pericardice includ: pericardite (acute, subacute, recurente și cronice), efuzie pericardică, tamponada pericardică și pericardita constrictivă.

Evaluarea bolnavilor cu pericardite impune stabilirea riscului p/u a estima necesitatea spitalizării. Pacienții cu PA și risc înalt vor fi internați pentru a fi evaluați și adecvat tratați. Pacienții cu PA ce se prezintă cu risc crescut p/u complicații pe termen scurt, de obicei au o probabilitate mai mare p/u etiologie specifică a bolii [11, 12]. În schimb, pacienții cu risc scăzut pot fi evaluați și tratați în condiții de ambulator, monitorizarea ulterioară a eficacității tratamentului fiind obligatorie [6, 11-13]. Caracteristicile pacienților cu risc înalt, la care sunt prezenți factorii majori și/sau minori de prognostic nefavorabil, includ: febra (>38°C), debut subacut, tamponada cardiacă, revărsat pericardic masiv (>20 mm), ineficiența tratamentului

cu Aspirină sau AINS în doze adecvate administrate timp de 7 zile, miopericardita, imunosupresia, trauma și tratament anticoagulant de durată [11, 12, 16].

Investigațiile de elecție în toate cazurile de pericardită sunt: hemograma cu markerii inflamatorii (PCR, VSH, Le); teste p/u precizarea funcției renale, ficatului și tiroidei; markerii de leziune a miocardului (i.e. troponine, CK-MB); electrocardiograma (ECG), ECO și Ro-grafia toracică. Investigațiile de linia II-a sunt: tomografia computerizată (TC) și/sau rezonanța magnetică (RMN); analiza revărsatului pericardic obținut după pericardiocenteză, biopsie pericardică sau drenaj chirurgical și teste adiționale la necesitate (p/u etiologii specifice și prezența criteriilor de risc înalt).

În cazul excluderii pericarditei de etiologie infecțioasă specifică (bacteriană, fungică, etc.) sau de cauză non-infecțioasă, tratamentul de elecție va fi axat pe aplicarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene în doze mari (Aspirină, Ibuprofenă etc.) în asociere cu Colhicină. În prezența contraindicațiilor p/u aceste medicamente vom recurge la corticosteroizi în doze mici. În cazul ineficienței tratamentului de mai sus la bolnavii cu pericardite recurente se vor aplica preparate de linia a treia: imunoglobulină i/v, citostatice (azatioprină) sau antagoniști ai receptorilor de interleukină -1 (anakinra).

Abordarea clinică, criteriilor de diagnostic și de tratament privind bolile pericardice, sunt în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie [20].

## Prezentare de caz

Acest articol reprezintă cazul pacientei N., cu pericardită exudativă idiopatică recurentă și revărsat pericardic masiv, subacut, fără semne clinice și instrumentale de tamponadă cardiacă. Pacienta N., în vârstă de 69 de ani, a fost internată pe data de 06.02.2019 în IMSP „Sfinta Treime”, secția Cardiologie, cu acuze la dispnee de tip mixt la efort fizic mic-moderat, disconfort precordial independent de efortul fizic cu ușoară ameliorare la înclinarea anterioară a toracelui, palpitații cardiace periodice, slăbiciune generală marcată.

**Istoricul bolii.** Starea pacientei cu agravare de aprox. 4 săptămâni, când s-au accentuat dispneea la efort fizic mic-moderat, a apărut disconfort precordial independent de efortul fizic, palpitații cardiace și slăbiciune generală. Din anamnezic constatăm ca în perioada anului 2018 și începutul anului 2019 pacienta a suportat 2-3 recurențe de infecții respiratorii acute tratate desinestător, ultimul fiind cu 2 săptămâni până la apariția simptomelor de mai sus. Se află la evidența medicului de familie cu hipertensiune arterială, asociată cu fibrilație atrială permanentă de câțiva ani.

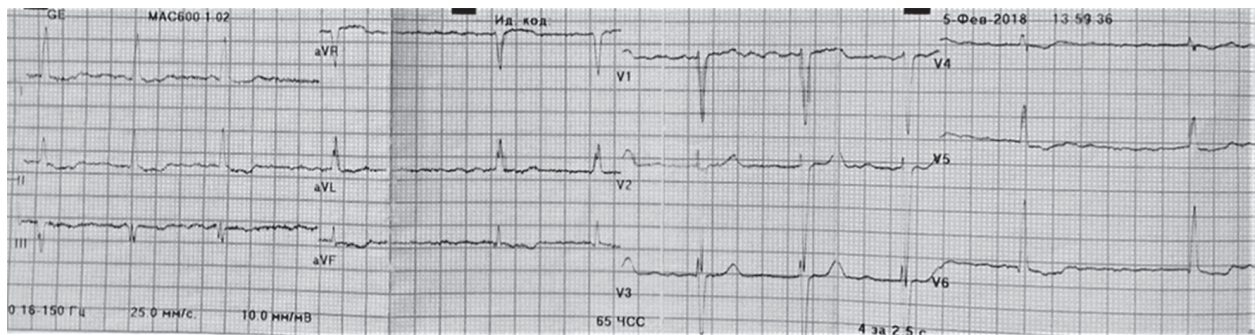


Figura 1. ECG la momentul internării

Examenul clinic: tegumentele de culoare roz pală, calde, de elasticitate normală, fără edeme periferice sau erupții cutanate, s-a depistat turgescența fără pulsații a venelor jugulare. La percuție, deplasarea limitelor matității relative ale cordului cu 1,5 cm spre dreapta și 2 cm spre stânga. Ascultativ în pulmoni murmur vezicular înăspriț bazal bilateral, cu atenuarea respirației bazal pe stânga, zgomotele cardiace aritmice, diminuate, cu frecvența contracțiilor cardiace (FCC) 65-90 bătă/min și tensiunea arterială 170/90 mmHg. Sistemul musculo-scheletal bine dezvoltat. Limitele ficatului normale. Glanda tiroidă în limitele normei.

**Investigații paraclinice.** Testele de laborator au evidențiat abateri de la normal a IP 77 %, INR 1.23 și markerilor pentru inflamație: VSH 20 mm/h, PCR 96 μg;

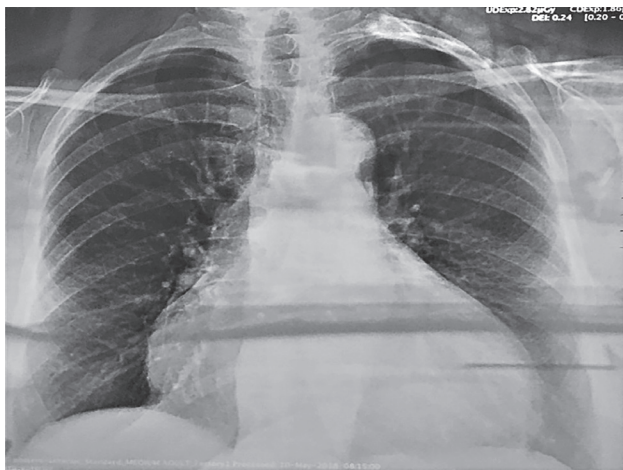


Figura 2. Ro-grafia toracelui la internare

Alți parametri biochimici, în special, ASLO 200, troponina negativă, CK-MB 9 U/l, fosfotaza alcalină 204 U/l, hormonii tiroidieni au fost în limitele normei și a fost exclusă tuberculoza.

La momentul internării la ECG se atestă Fibrilație atrială cu FCC 65-130/min, axa electrică a cordului orizontală. Subdenivelare ST orizontală cu 0,5 mm și

unde T bifazice în derivațiile I,II,III,aVF, V4-V6, date prezentate în figura 1.

Pacienței s-a efectuat Ro-grafia cutiei toracice: aria pulmonară cu semne de stază venoasă. Semne de hipertensiune pulmonară. Pneumofibroză postinflamatorie S3 pe stânga. Revărsat pleural minim pe stânga. Cordul mărit transversal.

În figura 3 prezentăm investigația ecocardiografică a pacienței la internare.

Concluzia EcoCG: Aorta ascendentă 37 mm, cu pereții indurați, inel fibros 20 mm, ventricul drept (VD) 26 mm, atriu drept (AD) 42 mm, atriu stâng (AS) 43 mm, ventricul stâng (VS): diametru telediastolic (DTD) 49 mm, diametru telesistolic (DTS) 36 mm, volum telediastolic (VTD) 111 ml, volum telesistolic (VTS) 55 ml; FE VS - 48 %, septul interventricular (SIV) 14 mm, peretele posterior ventricul stâng (PPVS) 13 mm, hipertensiune pulmonară (HTP), vena cavă inferioară (VCI) 27 mm. Concluzie: Indurația Ao ascendente, Vao, VM. Dilatarea ușoară AS, AD. Hipertrofia moderată VS. Funcția de contracție a VS este difuz ușor redusă, fracție de ejecție (FE) 48%. Lichid pericardic considerabil cu fibrină fără semne de tamponadă: Perete lateral VS (PLVS) 25 mm, perete posterior VS (PPVS) 36 mm, AD bazal 25 mm, perete anterior VD (PAVD) 4 mm, apex 7 mm. Insuficiență valvă mitrală (VM) gr. II, valvă tricuspidă (VT) gr. II, valva pulmonară (VP) gr. I. HTP moderată.

Pacienta a fost evaluată prin TC a cutiei toracice, MIP, MPR, metoda rezoluție înaltă la internare. Epanșament lichidian în cavitatea pericardului cu grosimea stratului până la 44 mm. Lichid în cavitatea pleurală pe stânga până la 23 mm. Pneumofibroză locală S3 pe stânga de origine post-inflamatorie. Cord mărit în sens transversal, imaginea este prezentată în figura 4.

Consultație pulmonolog cu stabilirea următorului diagnostic: Pneumofibroză post-inflamatorie S3 pe stânga. Revărsat pleural minim pe stânga etiologie neprecizată. Revărsat masiv pericardial.

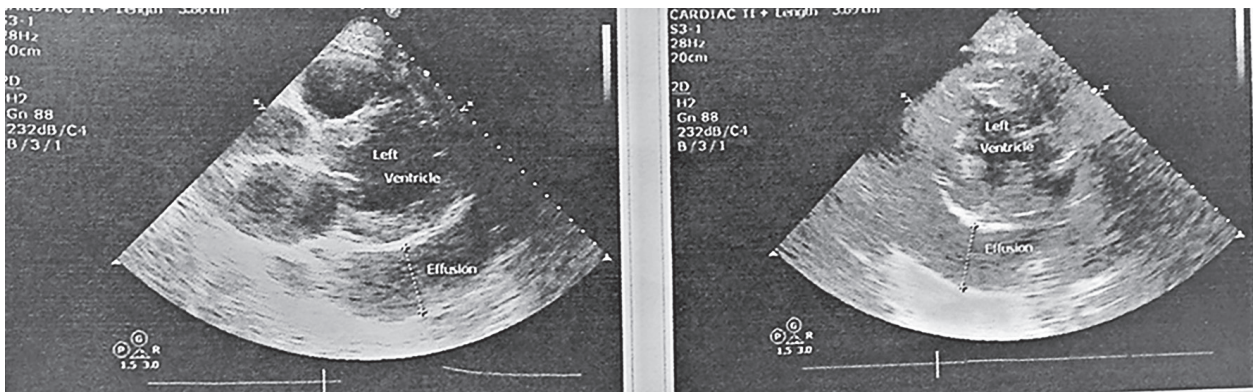


Figura 3. ECOCG la internare.

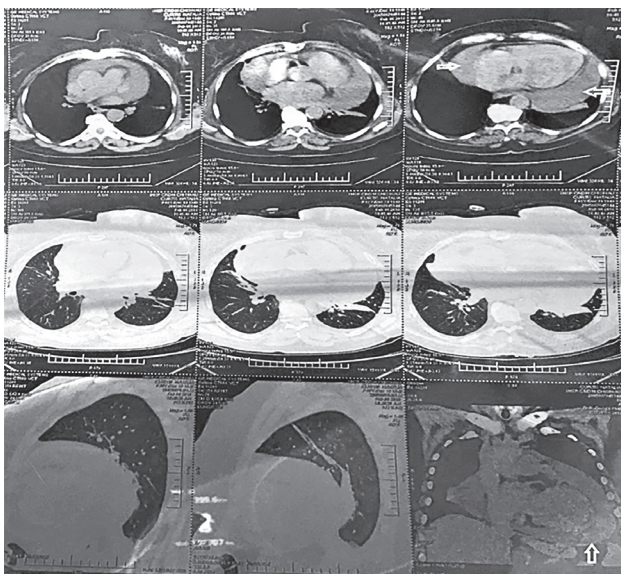


Figura 4. Tomografia computerizată a cutiei toracice în regim pulmonar și mediastinal.

Luând în considerație datele clinice și paraclinice am stabilit următorul diagnostic clinic: Cardiopatie subcompensată pericardică, aritmică și hipertensivă. Pericardită exudativă idiopatică incesantă. Revărsat pericardic masiv, subacut, fără semne de tamponadă. Fibrilație atrială permanentă, tahisistolică, risc thromboembolic înalt (CHA2DS2VASc-3p.), risc hemoragic moderat (HASBLED-2 p.), EHRA IIb. Regurgitare de valvă mitrală și valvă tricuspida, gr.

II. Hipertensiune arterial, gr. II, risc adițional foarte înalt, st.2. Hipertrofie moderată a VS. IC CF II NYHA. Stadiul C ACC/AHA. Hipertensiune pulmonară moderată. Pneumofibroză post-inflamatorie S3 pe stânga. Revărsat pleural minim pe stânga, etiologie neprecizată.

Conform algoritmului p/u efuziunea pericardică, în cazul pacientei N., indicația de elecție este pericardiocenteza, fapt care sa adus la cunoștința bolnavei. Însă, luând în considerație absența semnelor clinice și instrumentale p/u tamponada cordului, lichidul pericardic poziționat pe peretele posterior a VS, fapt ce impunea o abordare dificilă p/u eliminarea acestuia și refuzul pacientei p/u intervenția respectivă s-a decis inițierea tratamentului empiric cu antiinflamatoare nesteroidiene și Colhicină timp de 7-10 zile. La administrarea Ibuprofeni în doza de 1800 mg /24 ore s-a constatat o dinamică pozitivă cu tendința de micșorare a nivelului de lichid în pericard. Ulterior, la externare, au fost date recomandații privind continuarea tratamentului timp prelungit în condiții de ambulator cu AINS și Colhicină, conform schemei elaborate de Societatea Europeană a Cardiologilor, cu monitorizarea eficacității tratamentului prin ECOCG și Ro-grafii repetate în următoarele săptămâni/luni.

**Evaluarea în dinamică la 7 zile:** Indicele protru-

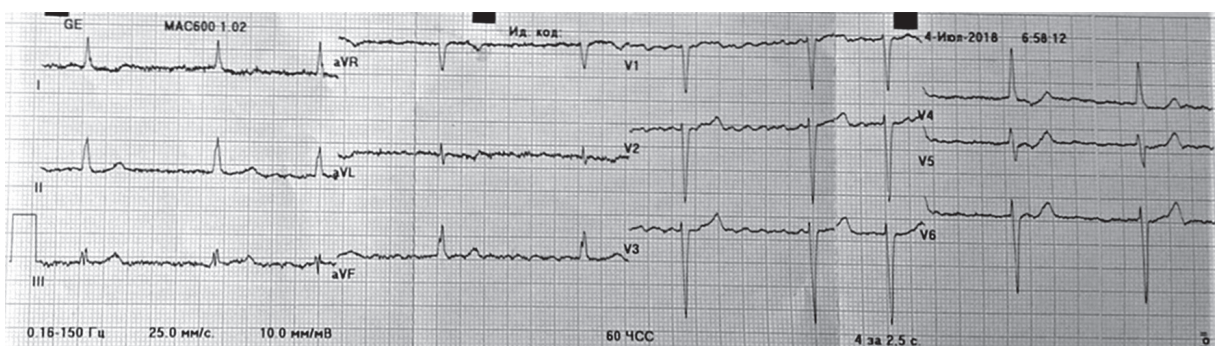


Figura 5. ECG în dinamică

mbinic 70 %, INR 1.4. Marcherii pentru inflamație: VSH- 17 mm/h, PCR- 10 µg.

**ECOCG:** Lichid pericardic cu fibrină în cantitate considerabilă fără semne de tamponadă cardiacă: PPVS- 34 mm, PLVS- 30 mm, AS- 25 mm, PAVD- 8 mm.

Pacienta cu ameliorare a stării generale și acuzelor de la internare, stabilă hemodinamic - TA-130/75 mmHg, FCC- 70-90/min, se externează la domiciliu pentru a continua tratamentul conform recomandărilor : 1. tab. Ibuprofen 400 mg, 1,5 tab de 3 ori/zi timp de 7 zile, cu reducerea ulterioară a dozei cu câte 200 mg/săptămână în următoarea 1,5 lună; 2. tab. Colhicină 0,5 mg de 2 ori/zi timp de 6 luni; 3. tab. Warfarini 3 mg, ½ tab seara permanent cu control în dinamică a IP și INR; 4. tab. Bisoprolol 5 mg dimineața permanent cu monitorizarea FCC; tab. Valsartan 160 mg, ½ tab dimineața și 1 tab seara permanent cu monitorizarea TA; tab. Moxonidina 0,3 mg de 2 ori/zi; tab. Lercanidipina 20 mg seara; tab. Spironolactonă 25 mg dimineața; tab. Torasemid 10 mg de 2 ori/săptămână, timp de 1-2 luna.

**ECOCG la o lună:** Ao ascendentă 36 mm, inel fibrin 21 mm, VD 30 mm, AD 44 mm, AS 46 mm; FE Vs 54 %, SIV 13 mm, PPVS 12 mm, VCI 24 mm. **Concluzie:** Indurația Ao ascendente, Vao, VM. Dilatarea moderată AS, ușoară AD. Hipertrofia moderată a mușchiului VS. Funcția de contracție a VS este suficientă. Regurgitare VM și VT de gr. I-II; VP gr. I; HTP moderată. Îngroșarea foștelor pericardului. Lichid cu fibrină în cantitate considerabilă în cavitatea pericardului fără semne de tamponadă: PLVS 17 mm, PPVS 29 mm, AD lateral 22 mm, PAVD 4 mm. De menționat dinamica pozitivă cu reducerea nivelului de lichid pericardic și creșterea contractilității miocardului (FE 54%);

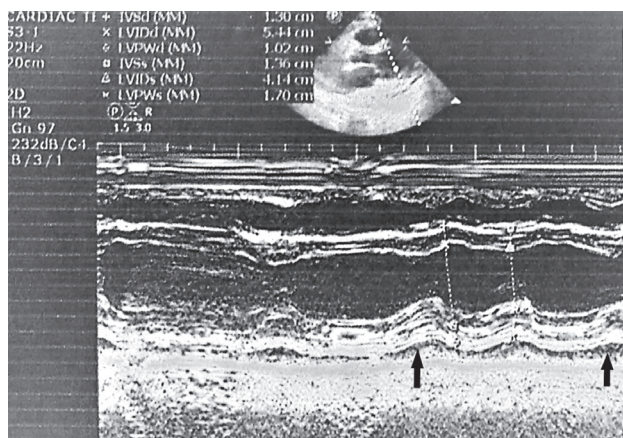


Figura 6. ECOCG la 5 luni de la externare pe fondal de Colhicină.

**ECOCG la trei luni:** datele ECOCG aceleași. Lichid în cavitatea pericardului PPVS 13 mm, perete lateral AD 7 mm, PAVD 5 mm. De evidențiat reducerea semnificativă a lichidului pericardic .

#### Evaluarea la cinci luni.

Starea generală satisfăcătoare, hemodinamic stabilă, TA - 125/75 mmHg, FCC - 76/min, acuze nu menționează. Toate analizele biochimice au fost în limitele normei: PCR- 7 µg, FR- negativ, ASLO- negativ, VSH- 5 mm/h, IP- 58 %, INR- 2.

Pacientei i s-a efectuat ECG în dinamică, prezentată în figura 5. Concluzie ECG: Ritm de fibrilație atrială cu FCC 58-96/min. Axa electrică a cordului normală. Semne de hipertrofie VS. Dereglarea difuză a procesului de repolarizare. Tulburarea procesului de conducere interventriculară.

Ecocardiografia cu dinamică pozitivă la 5 luni de la externare pe fondal de tratament cu Colhicină, date prezentate în figura 6. De menționat resorbția marcată a lichidului pericardic. Conținut de lichid pe PPVS - 7 mm, PAVD - 4 mm. Foștele pericardului ușor îngroșate.

Rezultatele radiografice, de asemeni prezintă o dinamică pozitivă, date ilustrate în figura 7.

**Concluzie Ro-grafica:** Desen pulmonar deformat. Hilii structurați. Sinusul costo-diafragmal stâng obliterat. Pneumofibroză postinflamatorie S3 pe stânga. Cordul ușor mărit transversal.

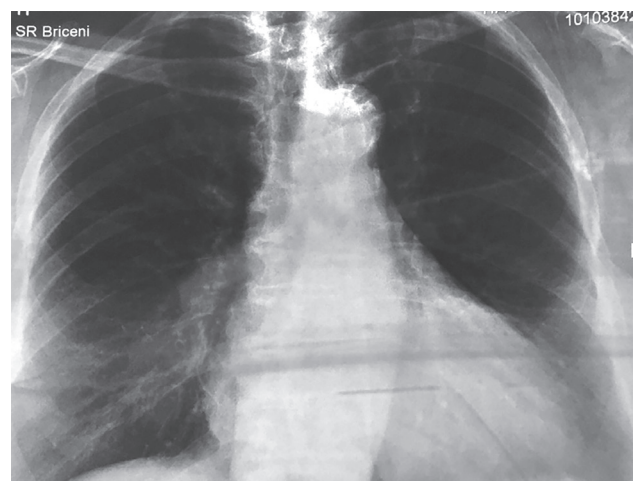


Figura 7. Ro-grafia cutiei toracice la 10 luni de la externare.

După 10 luni de la externare, pacienta a efectuat EcoCG de control, unde s-a constatat resorbția totală a efuziunii pericardice după 10 luni. Conținut de lichid pe PPVS - 5 mm, PAVD - 4 mm. Frația de ejeție 57 %. Foștele pericardului ușor îngroșate, date prezentate în figura 8.

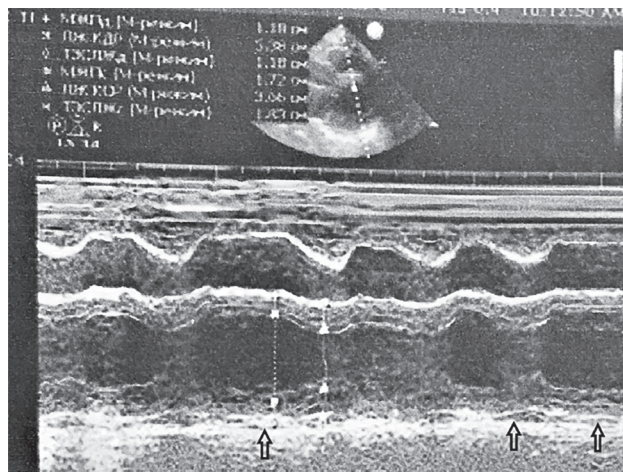


Figura 8. EKO la 10 luni după externare.

### Concluzii.

În acest articol a fost abordat cazul pacientei N., 69 ani, care a fost internată în secția de cardiologie a IMSP „Sfânta Treime” cu diagnosticul de: Pericardită exudativă idiopatică incesantă. Revărsat pericardic masiv, subacut, fără semne de tamponadă. Diagnosticul a fost confirmat prin TC, EKO, Ro-grafia cutiei toracice, și a markerilor inflamatori, în special a proteinei C – reactive, fapt ce a permis aplicarea medicației de elecție. Pe fondal de tratament cu Ibuprofenă timp de 1,5 lună și Colhicină timp de 6 luni, starea pacientei s-a ameliorat și revărsatul pericardic a regresat. Monitorizarea regresiei revărsatului pericardic a fost realizată prin dinamica EKO, Ro-grafiilor și markerilor inflamatorii, în special a proteinei C-reactive.

### Bibliografie

1. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27:308.
2. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003; 349:684.
3. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014; 130:1601.
4. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart* 2008; 94:498.
5. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004; 363:717.
6. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004; 351:2195.
7. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006; 113:1622.
8. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation* 1995; 92:3229.
9. Chen Y, Brennessel D, Walters J, et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J* 1999; 137:516.
10. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314:1498.
11. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1042.
12. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007; 115:2739.
13. Imazio M, Trincherò R. Clinical management of acute pericardial disease: a review of results and outcomes. *Ital Heart J* 2004; 5:803.
14. Spodick DH. Acute pericarditis: current concepts and practice. *JAMA* 2003; 289:1150.
15. Updates in diagnosis and treatment of acute pericarditis. Romeo GRAJDIERU1, \*Daniela BURSACOVSCHI1, Department of Cardiology, Chisinau, USMF, July 04, 2016
16. Spodick DH. Pericardial rub. Prospective, Multiple observer investigation of pericardial friction in 100 patients. *Am J Cardiol* 1975; 35:357.
17. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical application of echocardiography [www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm](http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm) (Accessed on August 24, 2006).
18. Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985; 56:623.
19. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112:2012.
20. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36:2921.

## VARIA

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ALE CANCERULUI GLANDEI TIROIDE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Gh. ȚÎBÎRNĂ, dr. hab, prof. univ.,  
A. ȚÎBÎRNĂ, conf. univ. dr în medicină,  
N. LISIȚA, șef secție oncologie pediatrică,  
L. BEJENARU, medic-rezident specialitatea oncologie.

Universitatea de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”  
IMSP Institutul Oncologic

*e-mail: androstab@yahoo.com, tel 0693346536*

### Rezumat:

Ideea lucrării date reiese din programul științific de stat sub denumirea „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. În prima jumătate a anului 2020 în cadrul proiectului executorii au efectuat cercetări statistice în privința incidenței, mortalității și prevalenței cancerului glandei tiroide la copii și adulți în RM. În paralel au fost menționate raspândirea procesului în dependență de sex, mediul de trai, vârstă. Din punct de vedere epidemiologic s-a constatat incidența vădită înaltă la nordul republicii în comparație cu centrul și sudul, ceea ce dovedește impactul accidentului de la Cernobil. Deși cancerul glandei tiroide este o formă vizuală sunt comise erori în diagnostic de medicii specialiști: medici de familie, endocrinologi, interniști, chirurgi, stomatologi și ORL-iști.

**Cuvinte-cheie:** cancerul glandei tiroide, incidența, prevalența, mortalitatea, evoluția clinică.

### Summary. Particularities of the clinical evolution of thyroid cancer in the Republic of Moldova.

The idea of this article it follows from the state scientific program under the name „Modern personalized surgery in the diagnosis and complex treatment of tumors in children”. In the first half of 2020, statistical research was conducted on the incidence, mortality and prevalence of thyroid cancer in children and adults in the Republic of Moldova. At the same time, the spread of the process depending on sex, living environment, age. From epidemiological view there was found the high incidence at the north of the Republic comparing of central and south, proving the consequence of Chernobyl Catastrophe. In spite of thyroid gland cancer is a visual form, they are committed some errors in diagnosis by physicians: family doctors, endocrinologists, internists, surgeons and otorhinolaryngologists.

**Key-words:** thyroid gland cancer, incidence, prevalence, mortality, clinical evolution.

### Резюме. Особенности клинической эволюции рака щитовидной железы в Республике Молдова.

Идея данной статьи исходит из государственной научной программы под названием «Современная персонализированная хирургия в диагностике и комплексном лечении опухолей у детей». В первой половине 2020 года были проведены статистические исследования по заболеваемости, смертности и распространенности рака щитовидной железы у детей и взрослых в Республике Молдова. В то же время было упомянуто распространение процесса в зависимости от пола, среды обитания, возраста. С эпидемиологической точки зрения было обнаружено очевидное заболевание на севере республики по сравнению с центром и ее югом. Что доказывает последствия Чернобыльской аварии. Несмотря на то, что рак щитовидной железы является визуальной формой, ошибки в диагностике выдают специалисты: семейные врачи, эндокринологи, терапевты, хирурги, стоматологи и ЛОР-специалисты.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, заболеваемость, распространенность, смертность, клиническая эволюция.

**Actualitatea temei:** În ultimul timp se observă o tendință de creștere a morbidității prin patologii nodulare și cancer al glandei tiroide la copii și adulți. Aceasta se explică prin mai multe cauze, cele mai principale fiind: creșterea contingentului de persoane în vârstă, ameliorarea diagnosticului precoce și poluarea mediului ambiant. În mod deosebit menționăm creșterea fondului radioactiv în apă, aer, sol în rezultatul activității umane. Patologia glandei

tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine, devenind o problemă serioasă în toată lumea [16, 14, 10, 7].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Rata morbidității prin cancer tiroidian variază în lume de la 1,2‰ la 5,0‰ la femei și de la 0,6‰ la 1,6‰ la bărbați. O morbiditate foarte înaltă se înregistrează în Singapore, Israel, Canada, Suedia. Astfel în SUA



morbiditatea prin cancer tiroidian constituie 3,7‰<sub>000</sub> la femei și 1,2‰<sub>000</sub> la bărbați, în Danemarca – 3,7‰<sub>000</sub> și 2,5‰<sub>000</sub> respectiv. Cea mai înaltă morbiditate pe glob a fost înregistrată în Islanda și insulele Hawaii, unde indicii constituie 18,2‰<sub>000</sub> la femei și 6,3‰<sub>000</sub> la bărbați [2].

În Rusia, morbiditatea, în 1998, a constituit 5,3‰<sub>000</sub> la femei și 1,24‰<sub>000</sub> la bărbați, în 2001 acest indice constituia deja 6,8‰<sub>000</sub> și respectiv 1,4‰<sub>000</sub>. În toate țările cancerul de tiroidă este mai frecvent la femei, raportul „femei/bărbați” fiind variabil: 2:1 în Spania [3]; 2,5:1 în SUA [6]; 3:1 în Marea Britanie [12]; în Italia 8:1 [9].

În Republica Moldova, în 1985, anul precedent accidentului de la Cernobîl, raportul „bărbați/femei” vizând cancerul tiroidian a constituit 3:1 [5], deci s-a deosebit mult de actualul raport 8:1. Astfel, între anii 2000-2019 au fost supuși tratamentului 31 de copii, dintre care 13(41,9%) – cu cancer follicular, 12(38,7%) – cu adenom follicular, 6(19,3%) – cu struma Hashimoto. S-a constatat, că în R. Moldova patologiile nodulare tiroidiene la copii se întâlnesc, de 10 ori mai puțin decât la adulți, fetele fiind de 4,4 ori mai frecvent afectate decât băieții. S-au stabilit, în fond, cauzele și condițiile apariției cancerului tiroidian, dar evoluția de ultima oră a evenimentelor aduce noi incertitudini în această problemă. Astfel, dacă până nu demult morbiditatea prin patologii nodulare tiroidiene varia de la 1,2‰<sub>000</sub> 5,8‰<sub>000</sub> la femei și 0,6‰<sub>000</sub> 3,8‰<sub>000</sub> la bărbați, la ziua de azi conform datelor statistice indicii morbidității a atins cotele de 11,5‰<sub>000</sub> 15,7‰<sub>000</sub> la femei și de 5,2‰<sub>000</sub> 6,3‰<sub>000</sub> la bărbați [15, 6, 1]. În Republica Moldova acești indici au constituit recent 2,7 ‰<sub>000</sub> pentru bărbați și 6,7 ‰<sub>000</sub> pentru femei [1, 8].

Deși cancerul tiroidian prezintă, de regulă, o maladie tumorală vizibilă și accesibilă examinării, în

marea majoritate a cazurilor diagnosticul este tardiv (st. I-II – 61,5%, st. III – 37,5%, st. IV – 1,2%). Dificultatea diagnosticului se explică prin faptul că, în cele mai multe cazuri, cancerul tiroidian se dezvoltă pe fondul patologiilor nodular-difuze tiroidiene, care au o evoluție lentă. Pentru a prinde momentul de malignizare a patologiilor benigne este necesară o monitorizare strictă a pacienților cu formațiuni nodulare și elaborarea unui algoritm modern de diagnostic.

Se observă existența unei corelații între cancerul tiroidian și gușa nodulară endemică. Astfel, în Kazahstan s-a constatat o morbiditate prin cancer tiroidian de 10-15 ori mai mare în ariile endemice [17], în România au fost înregistrate cancere tiroidiene în 75% de adenoame tiroidiene [11]. Alți autori [16] sunt de părere, că un cancer tiroidian nu se dezvoltă pe fondul adenomului tiroidian, ci inițial poartă caracter tumoral malign și se dezvoltă paralel cu un adenom tiroidian.

D.G. Zaridze și coautorii în baza unor investigații clinice și microscopice au demonstrat apariția cancerului tiroidian pe un fond pretumoral, cum ar fi adenomul tiroidian, procesele inflamatorii nespecifice (strumite) [15].

Însă A.I. Paces și colaboratorii sunt de părere că un cancer tiroidian nu se dezvoltă ulterior dintr-un adenom tiroidian, ci inițial poartă caracteristici de cancer [16]. Cancerul tiroidian papilar are o evoluție lentă de 5-10 ani, de aceea nodulul existent, probabil, conține celule canceroase de la începutul evoluției sale. În unele cazuri în glanda tiroidă pot să decurgă paralel și concomitent atât procese canceroase, cât și adenomatoase.

Această divergență de opinii în ce privește fundalul pentru dezvoltarea cancerului tiroidian ne-a determinat să inițiem un studiu clinico-morfologic

Tabelul 1

**Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova**

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența	
	C.A.	% <sub>000</sub>	C.A.	% <sub>000</sub>	C.A.	% <sub>000</sub>
1980	5860	149,0	3515	90,5	26715	668,3
1990	7819	178,4	5625	130,3	36691	840,0
2000	6350	148,3	5448	127,1	39545	923,6
2005	6952	193,4	5172	151,7	37408	1040,7
2010	7852	220,2	5632	158,1	43799	1229,6
2015	9391	264,4	4867	136,9	50980	1433,9
2016	9930	279,7	6162	172,0	52818	1487,0
2017	10108	284,7	6078	171,0	55102	1551,8
2018	10235	288,3	6133	172,6	58182	1638,0
2019	10112	284,9	6548	184,8	60291	1698,7

și epidemiologic pentru a stabili dacă adenomul tiroidian, Struma Hashimoto pot fi considerate ca stări precursorare cancerului tiroidian.

Referitor la tratamentul patologiilor nodulare tiroidiene, inclusiv și a cancerului tiroidian, este unanim recunoscut rolul tratamentului chirurgical. Sunt contradictorii doar opiniile în ce privește volumul intervențiilor chirurgicale. O parte de cercetători se exprimă pentru tactici organomenajante, bazate pe numărul relativ mic de recidive locale și incidența relativ joasă a metastazării regionale. Alții pledează pentru operații radicale, cum ar fi tiroidectomia, motivând prin frecvența multifocalității cancerului tiroidian primar cu agresivitate locală accentuată [14]. Reieșind din aceasta, sunt necesare noi abordări în tratamentul chirurgical al cancerului de tiroidă.

**Scopul lucrării:** studierea evoluției clinice a proceselor nodulare și al cancerului glandei tiroide în Republica Moldova. Pentru aceasta s-a decis să fie cercetați indicii: incidenței, mortalității și prevalenței maladiei oncologice în Republica Moldova (*Tabelul nr. 1*).

În ultimele decenii se observă o creștere a indicilor morbidității și mortalității prin cancer în mai multe țări europene inclusiv și în țara noastră.

Drept cauze ale unei atare situații sunt considerate: dezastrul ecologic ca rezultat al activității umane, abuzul de alcool, alimentația incorectă, fumatul, stresul psiho-social, creșterea longevității oamenilor.

Astfel, problema cancerului a depășit demult cadrul pur profesional al medicinei și a devenit o problemă a întregii societăți la nivel statal și chiar global.

Indicii incidenței, mortalității și prevalenței sunt reprezentate în tabelul și diagrama 1.

Pentru o analiză mai amplă am studiat acești indici în perioada anilor 1980-2019. Astfel în perioada aceasta se observă o creștere vădită a indicilor morbidității prin tumori maligne în R. Moldova. În 1980 au fost luați la evidență **5860** pacienți primari ce constituie 149,0 la 10 000 populație. Apoi în perioada de peste 35 ani în 2019 numărul pacienților a crescut până la **10112** ce constituie **284,9** la 100000 mii locuitori.

În ce privește mortalitatea în această perioadă observăm o creștere stabilă în anul 1980 au decedat **3515** bolnavi cu tumori maligne ce constituie **95,0** la 100000mii populație, în anul 2019 indicii mortalității au crescut până la **6548**, ceea ce constituie **184,8** la 100000 mii populație.

În ce privește indicii prevalenței trebuie de menționat, că în anul 1980 în Cancer-Registru al Republicii Moldova au fost luați la evidență **26715 pacienți (668,3%000)**. În 2019 indicii prevalenței s-au dublat – **60291 (1698,7%000)**. Acest indice ne dovedește eficiența asistenței oncologice, oferită de colectivul Institutului Oncologic în tratamentul cancerului în Republica Moldova.

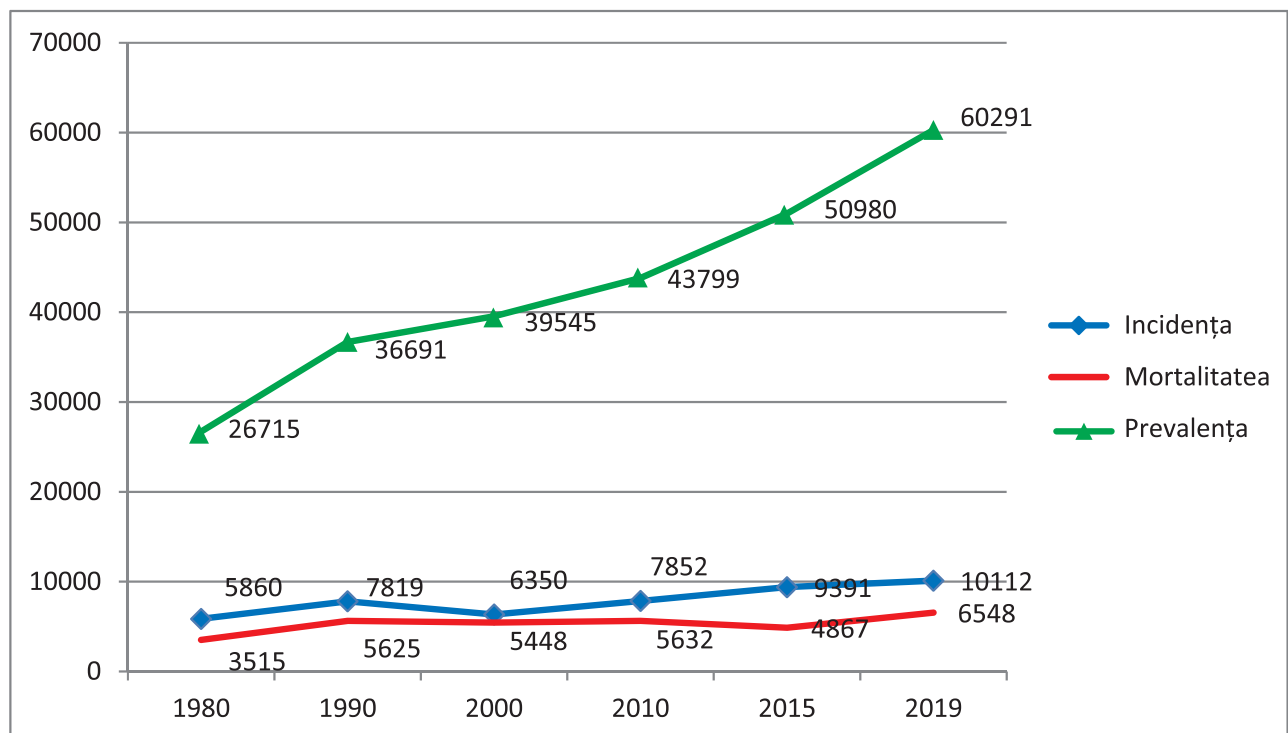


Diagrama 1. Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova

Tabelul 2

## Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2019

Anii	Localizările									
	Colorectal	Sân	Pulmonar	Piele	He- mo-blas- toze	Stomac	Prostata	Gl. Tiroidă	Col. Uterin	Ficat
2000	10,9	10,9	11,3	9,7	6,2	7,4	1,7	1,5	5,4	2,7
2005	12,4	11,3	10,0	10,2	6,1	6,5	3,2	2,6	4,7	3,8
2010	13,1	10,6	10,9	9,0	5,8	6,3	3,7	3,0	3,6	3,3
2015	12,9	10,9	9,5	9,8	7,1	5,0	4,5	3,3	3,1	2,9
2016	12,9	11,9	9,5	10,7	6,7	4,3	4,7	4,1	3,4	3,2
2017	12,5	11,3	8,6	10,5	8,1	4,1	5,2	4,1	3,2	2,6
2018	13,3	11,2	9,2	9,8	6,1	4,4	5,9	2,5	2,7	2,8
2019	13,4	11,6	8,2	12,1	6,2	3,9	5,6	2,9	3,1	2,3

Din punct de vedere structural dinamica morbidității în R. Moldova în anii 2000 -2019 se repartizează în felul următor: pe primul loc în anul 2000 s-a aflat cancerul pulmonar ce constituia 11,3 %, după care

glanda mamară - 10,9%, cancerul colorectalul - 10,9 %, pielea - 9,7 %, stomacul - 7,4% și hemoblastozele - 7,2%.

Evolutiv în anul 2010 primul loc a ocupat can-

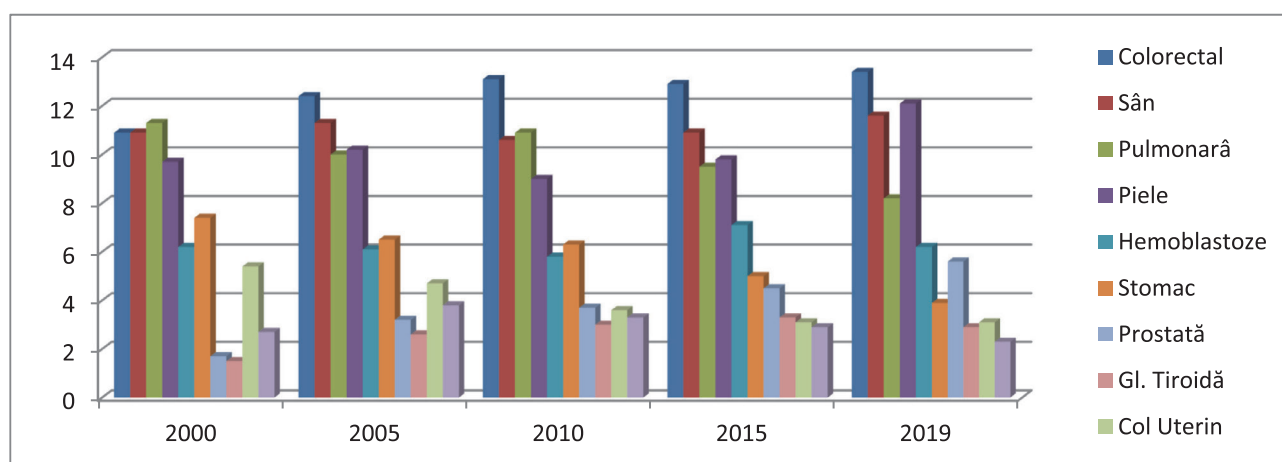


Diagrama 2. Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2019

Tabelul 3

## Dinamica incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului în Republica Moldova, anii 1980-2019

Anii	Localizările										Total
	Gl. tiroidă		Pielea reg., cap/gât		Cavitatea bucală/ faringe		Laringe		Buza inferioară		
	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	
1980	69	1,7	781	18,8	178	4,3	119	2,9	211	5,1	577
1990	50	1,1	757	18,1	303	7,1	137	3,2	179	4,1	669
2000	103	2,4	703	16,1	305	7,1	112	2,6	130	3,0	650
2005	184	5,1	535	12,4	271	7,5	101	2,8	85	2,4	641
2010	237	6,6	329	9,0	277	7,8	141	4,0	67	1,7	722
2015	308	8,7	517	14,4	387	10,9	145	4,1	74	2,1	914
2016	402	11,3	465	13,1	399	11,2	152	4,3	60	1,7	1013
2017	406	11,4	501	14,1	384	10,8	158	4,5	72	2,0	1020
2018	252	7,1	473	13,3	479	13,5	164	4,6	67	1,9	962
2019	294	8,3	507	14,3	437	12,3	123	3,4	80	2,3	934

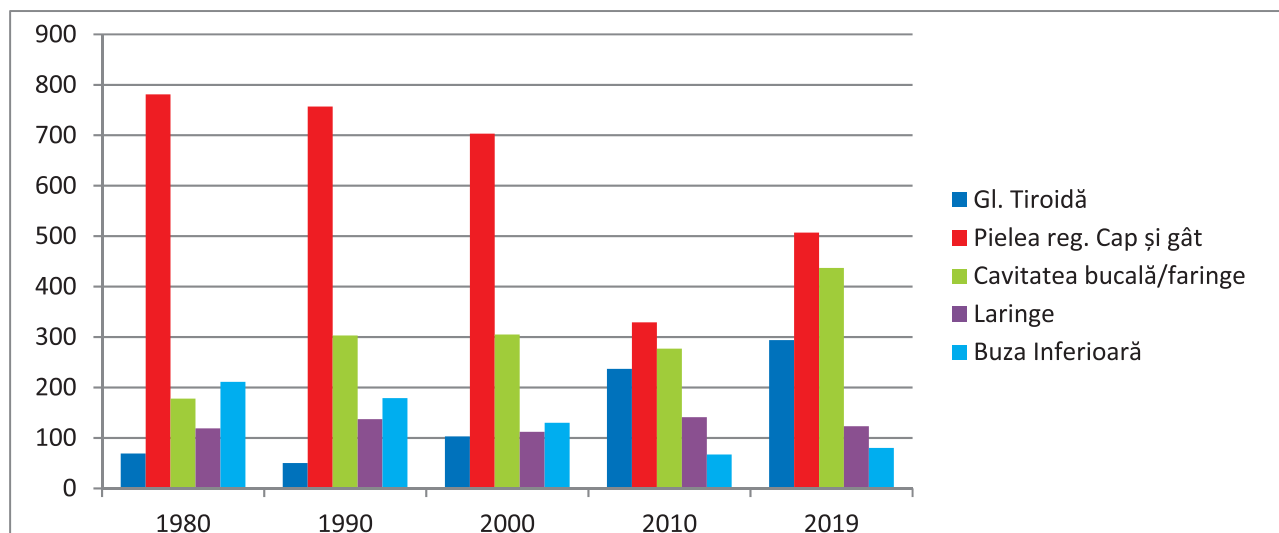


Diagrama 3. Dinamica incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului în Republica Moldova, anii 1980-2019

Tabelul 4

**Incidența, mortalitatea, prevalența și supraviețuirea la 5 ani și peste prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova, anii 1980 -2019**

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența		Supraviețuirea 5 ani și peste	
	c.a.	% <sub>0000</sub>	c.a.	% <sub>0000</sub>	c.a.	% <sub>0000</sub>	c.a.	%
1980	69	1,7	14	0,4	254	6,7	125	49,2
1990	50	1,1	13	0,3	430	11,5	224	52,1
2000	103	2,4	25	0,7	800	22,0	442	55,3
2010	237	6,7	24	0,7	2115	59,4	1077	50,9
2019	294	8,3	25	0,7	4277	120,5	2494	58,3

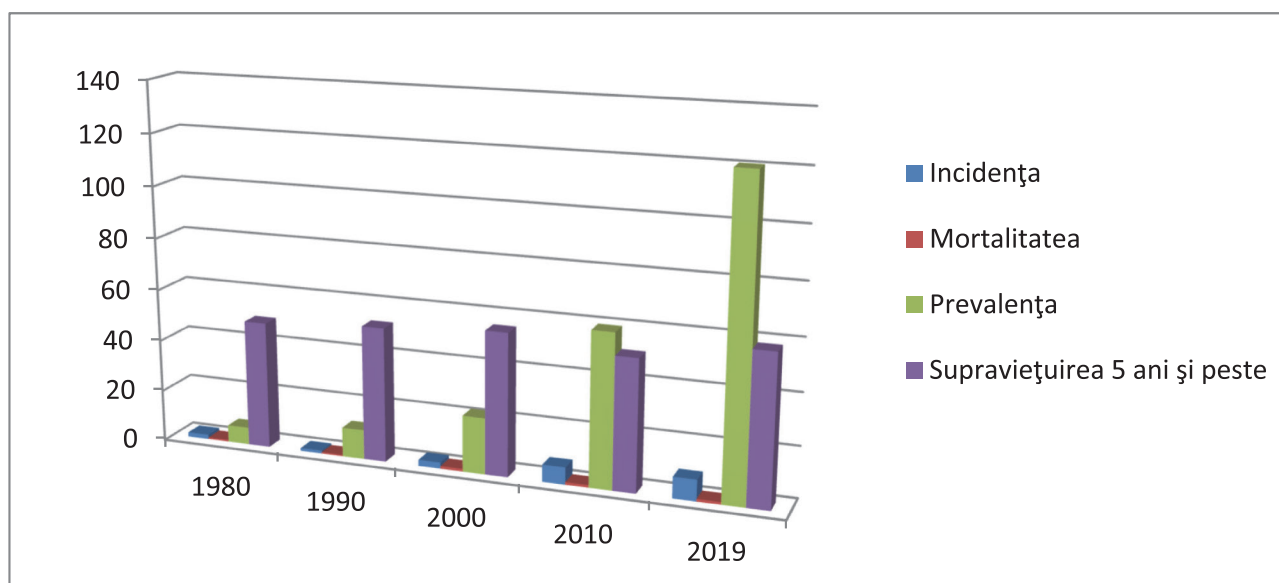


Diagrama 4. Incidența, mortalitatea, prevalența și supraviețuirea 5 ani și peste prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova, anii 1980 -2019

Tabelul 5

**Stadiile tumorilor maligne ale gl. tiroide la momentul diagnosticului în  
Republica Moldova în anii 1980 – 2019**

Anul	Total cazuri	Stadii							
		I		II		III		IV	
		c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1980	69	3	4,3	15	21,7	34	49,3	15	21,7
1990	50	2	4,0	12	24,0	19	38,0	12	24,0
2000	103	10	9,7	40	38,8	38	36,9	8	7,8
2010	237	27	11,4	130	54,9	60	25,3	5	2,1
2019	294	118	40,1	79	26,9	71	24,2	11	3,7

cerul colorectal 13,1%, după care cancerul pulmonar 10,9%, glanda mamară 10,6%, pielea 9,0 și hemoblastozele 5,8.

Trebuie de menționat că în 2019 indicii sunt repartizați astfel: pe primul loc cancerul colorectal 12,9%, glanda mamară 10,9%, pielea 9,8%, cancerul pulmonar 9,5%, hemoblastozele 7,1%, glanda tiroidă 3,3%.

Tabelul 3 arată creșterea indicilor incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului (anii 1980-2019). În 1980, incidența a constituit 1358 de pacienți, în 2019 acest indice a fost de 1370 pacienți. Structural incidența cancerului glandei tiroide a crescut de 4 ori (în 1980 – 1,7‰, în 2019 – 8,3‰), a cancerului cavității bucale și faringelui (în 1980 – 4,3‰, în 2019 – 12,3‰), a cancerului laringian (în 1980 – 2,9‰, în 2019 – 3,4‰). În ceea ce privește incidența cancerului pielii capului și gâtului, a buzei inferioară indicii sunt în descreștere:

piele – în 1980 – 18,8‰, 2019 – 14,3‰, buza inferioară – 1980 – 5,1‰, în 2019 – 2,3‰.

Din tabelul nr.4 și diagramă reiese, că incidența, mortalitatea și prevalența cancerului glandei tiroide în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2019 au fost în creștere considerabilă.

Astfel, în 1980, incidența a constituit 1,7‰, mortalitatea 0,4‰, prevalența – 6,7‰. În 2019 acești indici au fost de 8,3‰, 0,7‰ și, respectiv, 120,5‰. Această creștere a indicilor se explică prin:

- Activitatea profilactică în teren, efectuată de specialiști oncologi, de la IO, medici de familie, endocrinologi, chirurgi.
- Consecințele accidentului nuclear de la Cernobâl.
- Implementarea tacticii active de tratament chirurgical al patologiilor nodulare ale glandei tiroide, care include profilaxia secundară a cancerului.

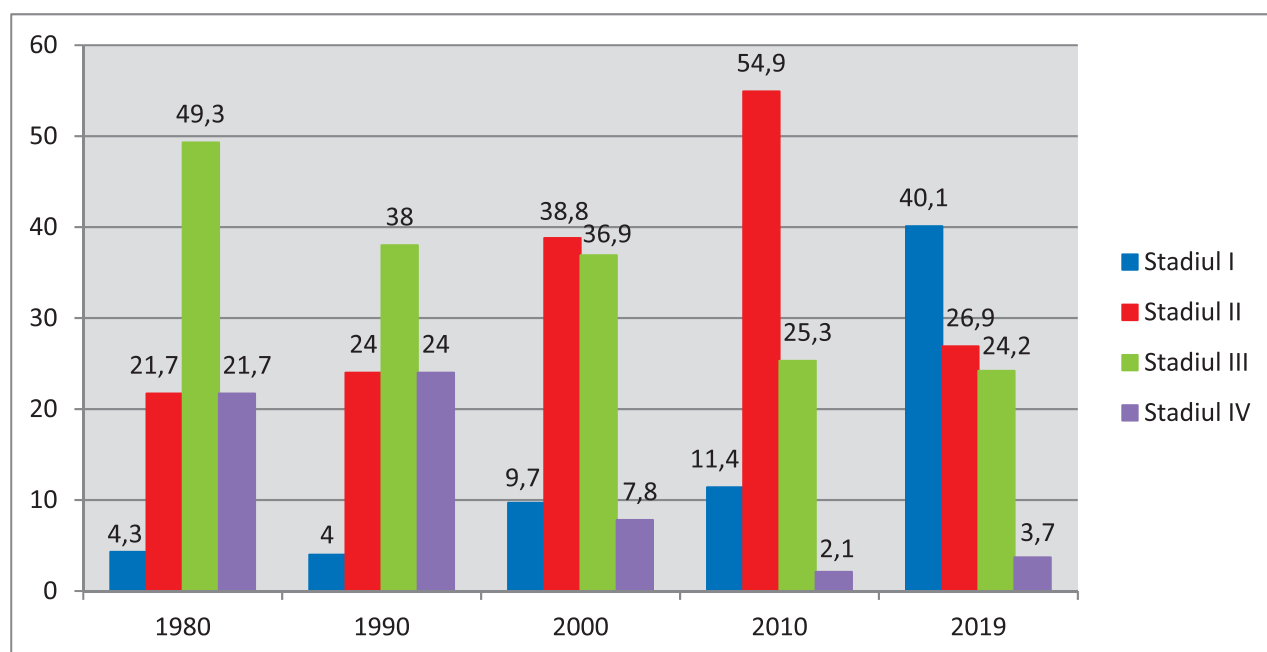


Diagrama 5. Stadiile tumorilor maligne ale gl. tiroide la momentul diagnosticului în Republica Moldova în anii 1980 – 2019

Tabelul 6

**Depistarea tumorilor maligne ale glandei tiroide pe grupele de vârstă în Republica Moldova  
anii 1980 – 2019**

Anii	Total	Grupele de vârstă													
		0-17		18-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70>	
		c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1980	69	0	0,0	6	8,7	11	16,0	16	23,2	19	27,5	12	17,4	5	7,2
1990	50	0	0,0	4	8,0	14	28,0	16	32,0	11	22,0	3	6,0	2	4,0
2000	103	1	1,0	8	8,0	28	27,1	33	32,0	22	21,2	6	6,0	5	4,7
2010	237	4	1,7	24	10,1	26	11,0	53	22,4	88	37,1	33	13,9	9	3,8
2019	294	1	0,3	21	7,1	37	12,6	55	18,7	71	24,2	83	28,2	26	8,9

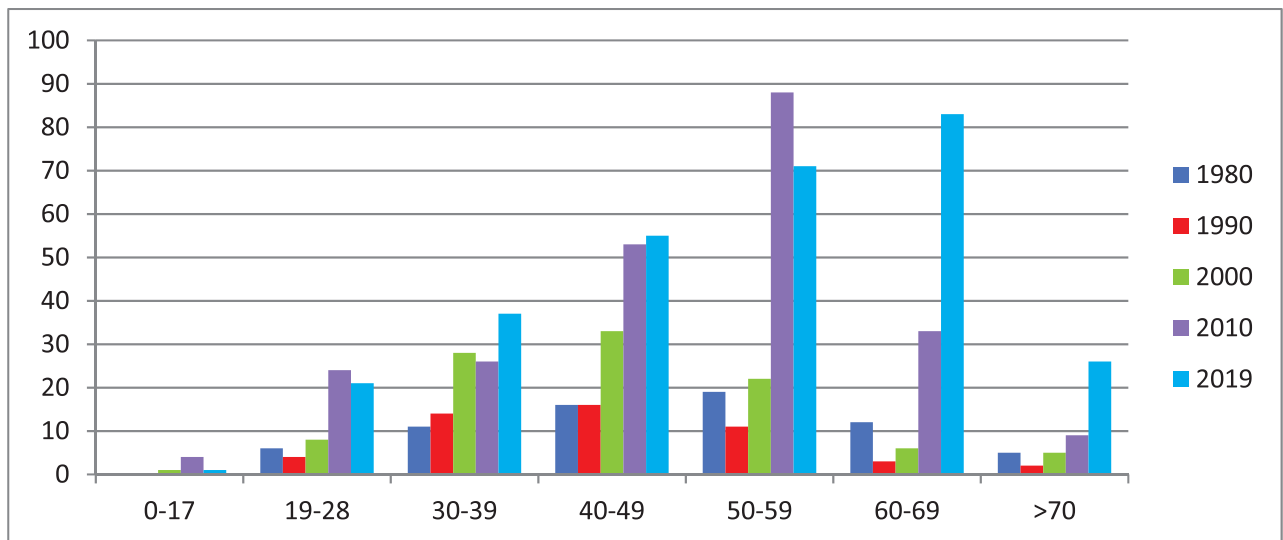
Răspândirea cancerului glandei tiroide în R. Moldova în anii 1980-2019 este prezentată în *tab.5* și *diagrama 5*.

Tabelul arată, că diagnosticul cancerului tiroidian la stadiul I a crescut pe parcursul a 39 de ani de 4,3% în 1980 la 40,1% în 2019; la stadiul II de la 21,7% în 1980 până la 26,9% în 2019. Diagnosticul la st.III în 1980 a constituit 49,3% (34 de bolnavi primari), iar în 2019- 24,2%, astfel s-a produs o diagnosticat cancerul tiroidian primar în 21,7% cazuri, în 2019- în

3,7%. Ameliorarea diagnosticului se explică prin implementarea ultrasonografiei și algoritmului modern, propus de cercetătorii departamentului „Chirurgia tumorilor capului și gâtului” a IO.

A fost analizată și structura morbidității cancerului glandei tiroide în dependență de vârstă (*Tabelul 6* și *diagrama 6*). Din *diagrama* se observă afectare populației în limitele de vârstă de la 30 până la 60 ani, cea ce constituie 66,4%.

Morbiditatea populației urbane și rurale prin



*Diagrama 6. Depistarea tumorilor maligne ale glandei tiroide pe grupele de vârstă în Republica Moldova, anii 1980 – 2019*

Tabelul 7

**Incidența cancerului glandei tiroide în mediul urban și rural  
în Republica Moldova, anii 1980-2019**

Anii	Total	Urban		Rural	
		C. abs.	%ooo	C.abs.	%ooo
1980	69	23	1.4	46	2.0
1990	50	15	1.0	35	1.6
2000	103	31	2.0	72	3.4
2010	237	77	5.2	160	7.7
2019	294	155	10,1	139	6,7

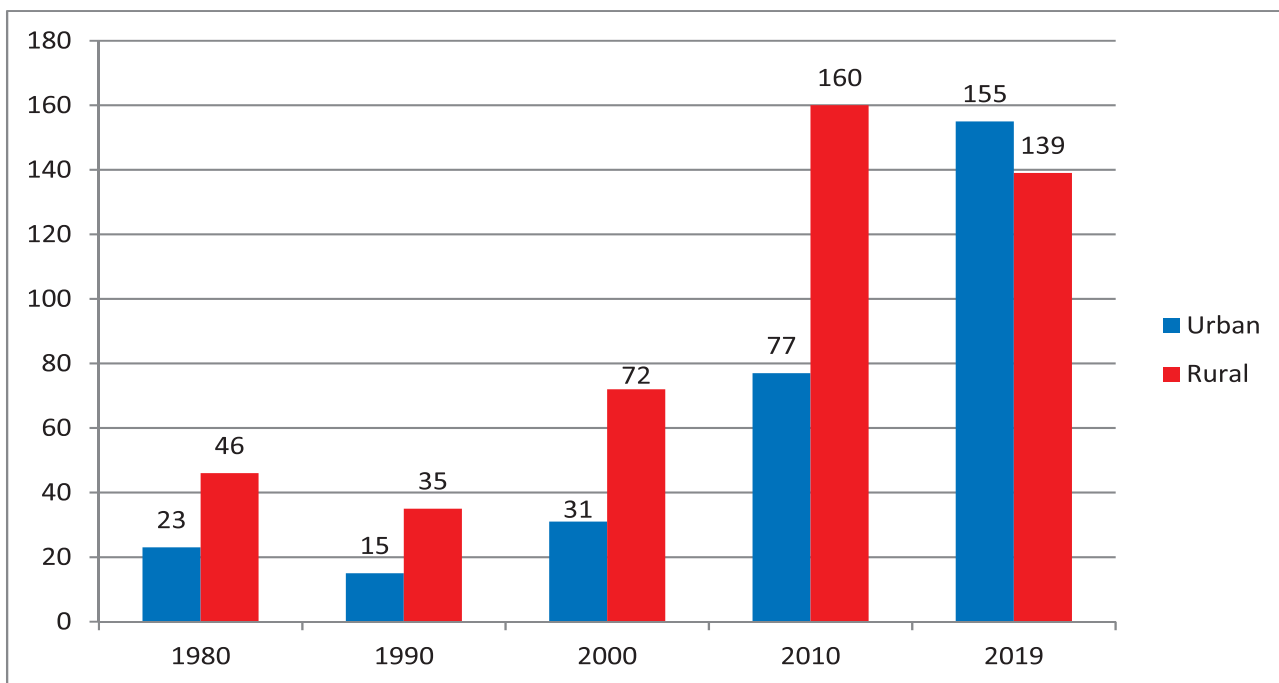


Diagrama 7. Incidența cancerului glandei tiroide în mediul urban și rural în Republica Moldova, anii 1980-2019

Tabelul 8

Incidența cancerului glandei tiroide după sex în Republica Moldova anii 1980 – 2019

Anii	Femei		Bărbați	
	C. abs.	%000	C.abs.	%000
1980	58	2,9	11	0,5
1990	42	2,1	8	0,4
2000	89	4,7	14	0,8
2010	205	11,1	32	1,9
2019	250	13,6	44	2,6

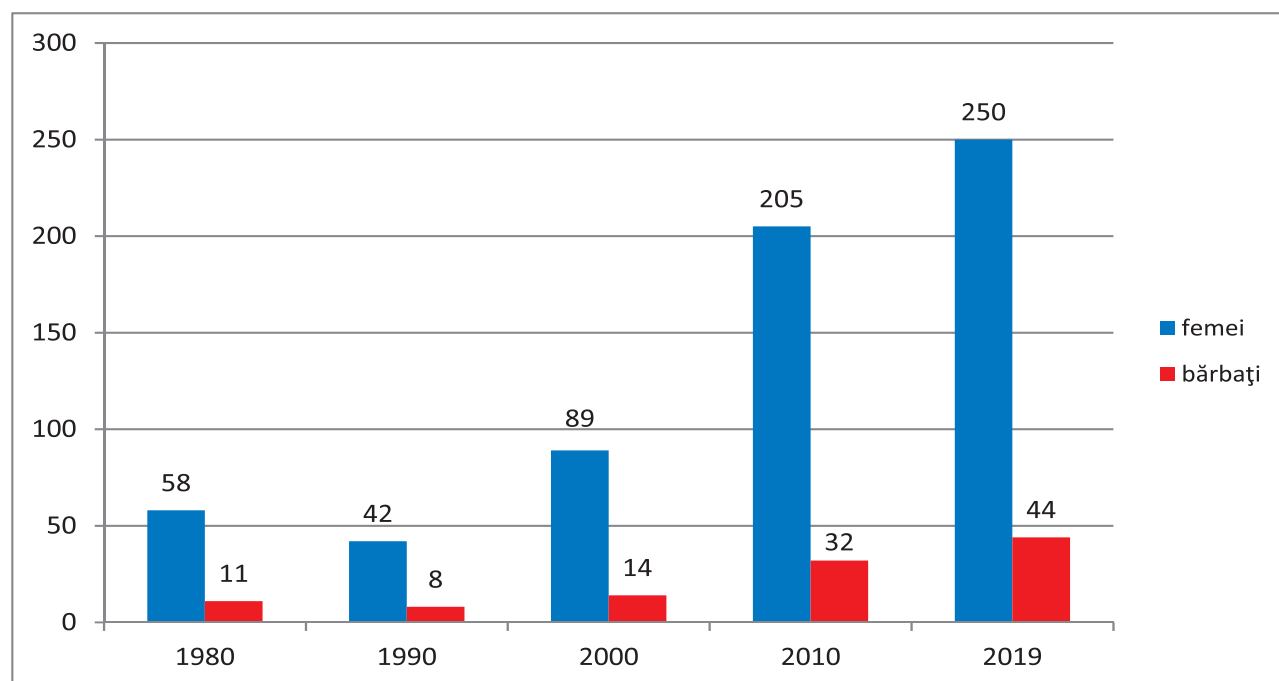


Diagrama 8. Incidența cancerului glandei tiroide după sex în Republica Moldova anii 1980 – 2019

Tabelul 9

**Nivelul incidenței tumorilor maligne ale glandei tiroide în Republica Moldova  
după teritorii conform metodei corelației de rang, până la accidentul de la Cernobîl (anii 1983 – 1985)**

Nivelul incidenței		
Nivel mai jos de – 1,7‰	Nivel mediu 1,8– 1,9‰	Nivel ridicat mai sus de 2,0-‰
Mun. Bălți	R-nul Căușeni	Mun. Cușinău
R-nul Drochia	R-nul Florești	R-nul Ceadâr-Lunga
R-nul Basarabeasca	R-nul Ialoveni	R-nul Anenii-Noi
R-nul Cahul	R-nul Comrat	R-nul Râșcani
R-nul Cantemir	R-nul Fălești	R-nul Hîncești
R-nul Călăraș	R-nul Dondușeni	R-nul Ștefan-Vodă
R-nul Edineț	R-nul Rezina	R-nul Taraclia
R-nul Leova	R-nul Glodeni	R-nul Criuleni
R-nul Ocnîța	R-nul Cimișlia	R-nul Nisporeni
R-nul Soroca	R-nul Sîngerei	R-nul Briceni
R-nul Șoldănești	R-nul Strășeni	R-nul Dubăsari
R-nul Telenești		R-nul Orhei
		R-nul Ungheni
		R-nul Vulcănești

tumori maligne ale glandei tiroide este reprezentată în tabelul și diagrama 7, din care reiese că în perioada anilor 1980 – 2019, incidența a fost mai înaltă la populația din zone rurale, pe când în anul 2019 a prevalat morbiditatea populației urbane.

Din *tab.8* se observă o prevalență a morbidității prin cancer tiroidian la femei. Astfel, în a. 2019 morbiditatea la populația feminină a fost în mediu de 205 la 100 000 populație (11,1‰), iar la bărbați de 32 la 100 000 (1,9‰), raportul fiind de 10:1.

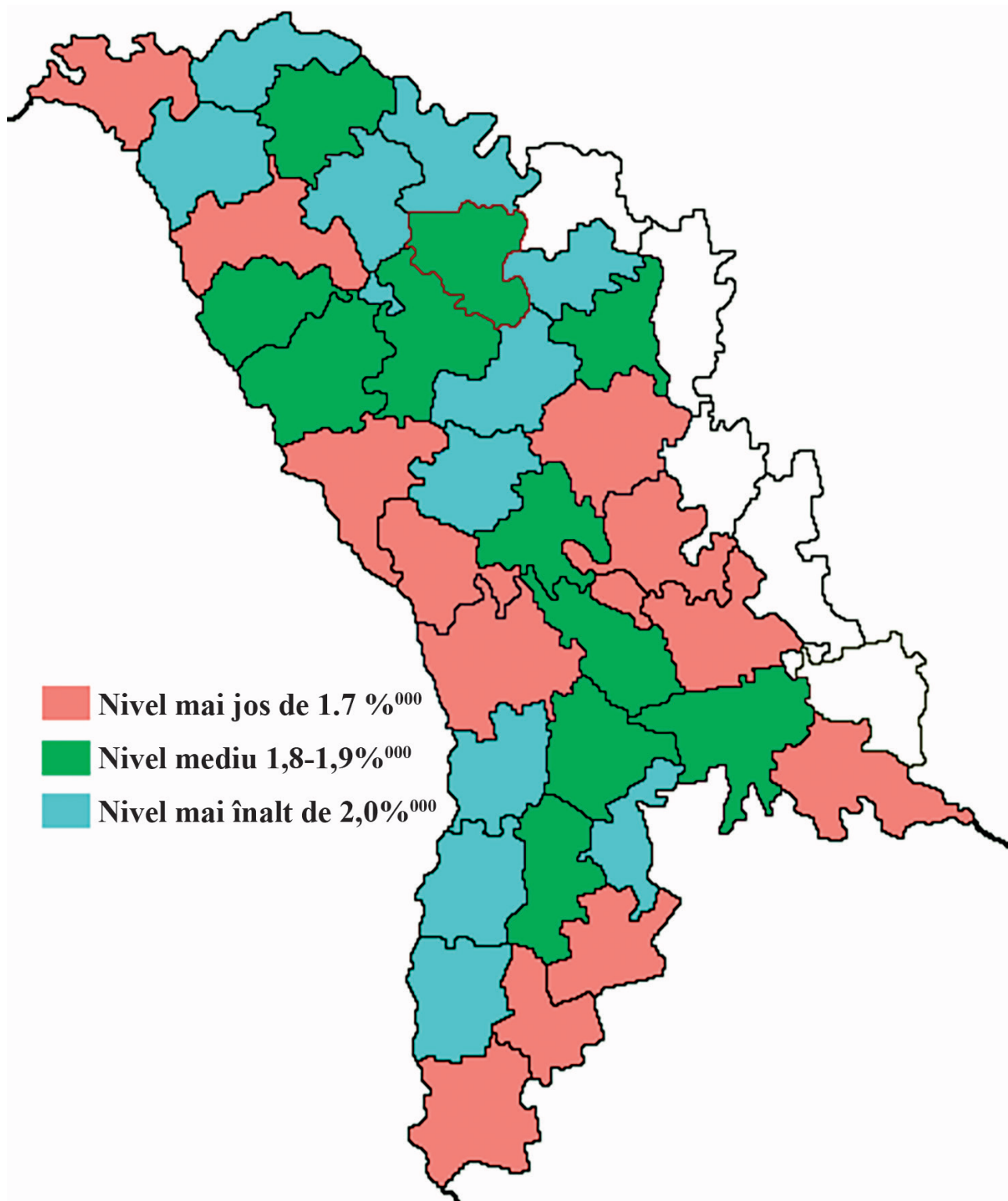
Incidența cancerului glandei tiroide este diferită în dependență de regiunea teritorială a Republicii (Tabelul 9-10 și harta 1-2). În regiunea de nord a Republicii se observă o incidență crescută a cancerului tiroidian (nivel ridicat mai sus de 11,0 ‰). Acest fapt se lămurește prin consecințele accidentului nuclear de la Cernobîl (nivelul sporit al iodului radioactiv în primele zile după cataclism și nivelul scăzut al iodului în sol și mediu, A.Clipca 2008, A.Țîbîrnă 2010).

Tabelul 10

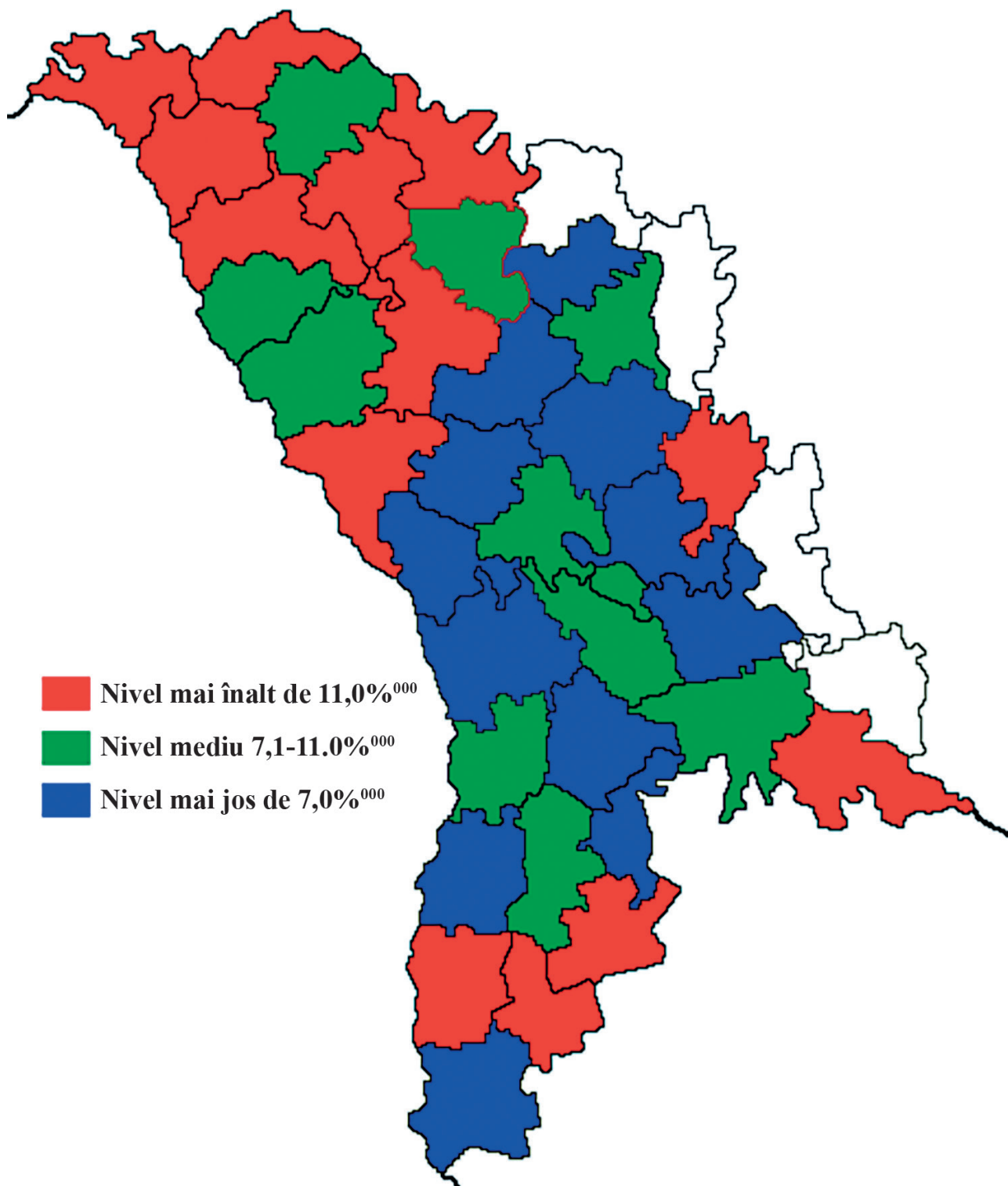
**Nivelul incidenței tumorilor maligne ale glandei tiroide în Republica Moldova  
după teritorii conform metodei corelației de rang (anii 2015 – 2019)**

Nivelul incidenței		
Nivel mai jos de - 7,0‰	Nivel mediu 7,0 – 11,0‰	Nivel mai ridicat de 11,0 -‰
R-nul Aneni-Noi	R-nul Dondușeni	R-nul Briceni
R-nul Basarabeasca	R-nul Comrat	R-nul Rîșcani
R-nul Cantemir	R-nul Leova	R-nul Ocnîța
R-nul Călăraș	R-nul Glodeni	R-nul Ștefan-Vodă
R-nul Cimișlia	Mun. Chișinău	R-nul Taraclia
R-nul Criuleni	R-nul Fălești	R-nul Edineț
R-nul Hîncești	R-nul Ialoveni	R-nul Ceadâr-Lunga
R-nul Nisporeni	R-nul Rezina	R-nul Soroca
R-nul Orhei	R-nul Florești	R-nul Dubăsari
R-nul Șoldănești	R-nul Strășeni	R-nul Sîngerei
R-nul Telenești	R-nul Căușeni	R-nul Drochia
R-nul Vulcănești		R-nul Ungheni
		R-nul Cahul
		Mun. Bălți





Harta 1. Nivelul incidenței tumorilor maligne al glandei tiroide în Republica Moldova până la catastrofa de la Cernobil (1983-1985)



*Harta 2.* Nivelul incidenței tumorilor maligne al glandei tiroide în Republica Moldova după catastrofa de la Cernobîl (anii 2015 – 2019)

Tabelul 11

**Stabilirea diagnosticului cancerului glandei tiroide  
în Republica Moldova în anii 1980-2019**

Anii	Toate cazurile	Metodele de stabilire a diagnosticului					
		Morfologic	RMN, USG-fia	Citologic	Radiologic	Marcheri Tumorali	Prin Consiliu
1980	69	56		7	6		
1990	50	39		9	2		
2000	103	97		3	1	2	
2010	237	233		1		3	
2015	296	291	1	3			1
2016	402	402					
2017	406	406					
2018	252	252					
2019	294	294					

Din datele tabelului 11, reiese că metoda de bază a diagnosticului a cancerului de glandă tiroidă este metoda patomorfologică.

Tabelul 12

**Analiza cazurilor avansate (st. III – IV) a tumorilor maligne ale glandei tiroide conform „Fișei medicale a bolnavului ambulator” și „Procesului-verbal în caz de confirmare la bolnav a formei avansate a tumorii maligne” în Republica Moldova în anii 2015– 2019**

Anii	Total	Cazurile avansării									
		Examinare incompletă		Eroare de diagnostic		Examinare îndelungată		Evoluție latentă		Adresarea bolnavului cu întârziere	
		c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%
2015	80	1	1,3	1	1,3	2	2,6	19	23,7	57	71,1
2016	108	3	2,8	4	3,7	3	2,8	19	17,6	79	73,1
2017	97	2	2,1	3	3,1	3	3,1	17	17,5	72	74,2
2018	104	3	2,9	3	2,9	2	1,9	21	20,2	75	72,1
2019	80	1	1,3	1	1,3	2	2,6	19	23,7	57	71,1
Total	469	11	2,4	14	3,0	14	3,0	93	19,8	337	71,8

Din tabelul 12, reiese că una din cauzele diagnosticului tardiv al cancerului tiroidian este adresarea întârziată a bolnavilor (71,8% cazuri).

Tabelul 13

**Examinare incompletă, erori de diagnostic, comise de medici, conform „Fișei medicale a bolnavului ambulator”, și „Procesului-verbal în caz de confirmare la bolnav a formei avansate maligne, în Republica Moldova în anii 2015 – 2019**

Specialitatea medicală	Examinare incompletă, eroare de diagnostic, examinare îndelungată	
	c.a.	%
Medic de familie	22	56.4
Chirurg	7	18.0
Endocrinolog	6	15.4
ORL	4	10.2
Total	39	100,0

Din tabelul 13, reiese că cel mai des erori în diagnosticul cancerului glandei tiroide au fost comise de către medicii de familie 56.4 %, medical chirurg 18.0 %, medicul endocrinolog – 6% și medicul ORL – 4%.

**ANALIZA SWOT  
ÎN ONCOLOGIE INCLUSIV AL CANCERULUI TIROIDIAN**

<b>Puncte tari (forte, puternice)</b>	<b>Oportunități (resurse, este adecvat împrejurărilor, moment potrivit)</b>
1.Implimentarea Programului Național de prevenire și control al cancerului în Republica Moldova anii 2016 – 2025.	Se va efectua din bugetul de Stat, din sursele asigurărilor obligatorii de asistență medicală, din surse speciale (externe, granturi, fondul SCC, Academia de Științe) și bugetele locale. Acest program a scos în evidență o gamă de subiecte importante cu privire la prevenire și tratament, schimbările importante în focusarea serviciilor oncologice ce s-au produs în ultimii câțiva ani, oferă oportunități adiționale pentru a îmbunătăți transformarea îngrijirilor oncologice din Republica Moldova. Ar da posibilitatea reducerii cu 7% a mortalității prin cancer până în 2025.
2.Îmbunătățirea acțiunilor de prevenire și riscul de cancer	Reducerea factorilor de risc (fumatul, excesul de greutate, alcoolul, inactivitatea fizică, radiațiile ultraviolete, infecțiile, regimul alimentar, stresul s.a.).
3.Depistarea timpurie a cancerului	Sensibilizarea populației este esențială pentru atingerea obiectivelor de reducere a diagnosticării cancerului în ultima fază.
4.Consolidarea capacității de diagnosticare a cancerului	Laborator diagnostic modern va fi echipat pentru a maximiza automatizarea, controlul calității și accesul rapid la rezultatele testului. Departamentele de diagnostic imagistic din centrele regionale din Bălți și Cahul trebuie consolidate pentru a include RMN și capacitatea CT pentru diagnosticarea cancerului.
5.Extinderea măsurilor de screening a cancerului	Programele de screening a cancerului trebuie să fie consolidate prin supravegherea clară din partea IO și protocoalelor clare și obiectivelor pentru toate nivelurile sistemului. de 50-74 ani.
6.Servicii mult mai disponibile pentru pacienți	Crearea a două centre oncologice regionale la Bălți și Cahul. Dezvoltarea rețelei oncologice naționale.
7.Îmbunătățirea tratamentului de cancer.	Echiparea, asigurarea cu personal și îmbunătățirea funcționării IMSP IO.
8.Dezvoltarea îngrijirilor paliative	A asigura accesul la îngrijiri paliative comprehensive și servicii de reabilitare pentru pacienții care au nevoie de astfel de servicii.
9.Îmbunătățirea calității serviciilor de asistență.	Continuarea dezvoltării protocoalelor clinice și căilor de tratament a pacientului. Descentralizarea serviciilor și introducerea unor echipe multidisciplinare. Dezvoltarea formării medicale continue a medicilor și a asistentelor medicale în domeniul oncologic.
10.Consolidarea măsurilor de cercetate.	Elaborarea cercetării științifice în toate domeniile de control a cancerului conform standardelor internaționale, disponibilități de resurse și controlului național, sporind producția de publicații științifice.
<b>Puncte slabe (vulnerabile, amenințări, puncte sensibile)</b>	<b>Dificultăți (greu de realizat)</b>
1.Reducerea maladiilor oncologice cu proces avansat st. 111-1V	Solicitarea cu întârziere de către bolnavi. Evoluția latentă a bolii. Erori în diagnostic și examinare incompletă.
2.Sporirea eficacității tratamentului a bolnavilor cu maladii oncologice maligne	Specifică maladiilor oncologice maligne
3.Cuprinderea populației prin tumori maligne cu examene profilactice.	Posibilitățile reale a sistemului de ocrotire a sănătății (cadre, investigațiile instrumentale și de laborator, transport ș.a.).
4.Consolidarea IO ca Centru de Excelență de înaltă tehnologie.	Necesitatea unor de surse financiare suplimentare și de timp.

5.Dezvoltarea capacității centrelor oncologice regionale de a efectua intervenții chirurgicale de bază în domeniul asistenței oncologice.	Crearea condițiilor necesare și pregătirea cadrelor medicale pentru efectuarea acestor prestări.
6.Serviciul citomorfologic slab dezvoltat	Absența de cadre, din 12 laboratoare de citologie existente doar 7 sunt active, au echipament învechit.
7.Organizarea în IO a unei secții de transplant a măduvei oaselor pentru acordarea asistenței medicale a bolnavilor hematologici.	Necesitatea de surse financiare suplimentare, aparataj, pregătire a cadrelor medicale, încăperi speciale.
8.Funcționarea secției de protezare maxico-facială.	Necesitatea de surse financiare suplimentare, aparataj, pregătire a cadrelor.
9.Elaborarea unei metode noi de dispensarizare și evidență a bolnavilor prin introducerea unui sistem informațional republican în cadrul „Cancer-Registrului” al R.Moldova.	Necesitate de surse financiare suplimentate, aparataj, pregătire a cadrelor.
10.Cercetările fundamentale în problemele profilaxiei primare și aplicative în domeniul oncologiei.	Necesități financiare, aparataj, cadre, timp.

### **Ridicarea nivelului incidenței a tumorilor maligne a Glandei Tiroide în Republica Moldova se datorează:**

Organizării și activității departamentului „Chirurgia tumorilor regiunii capului și gâtului” în cadrul IMSP Institutului Oncologic.

Ridicarea nivelului de diagnostic a acestor patologii, în special prin metoda radiomagică (Eco-grafia glandei tiroide).

Majorarea duratei medii de vârstă a populației în Republica Moldova și creșterea ponderii populației cu vârstă peste 50 ani.

Prevalența sexului feminin în structura populației, Procesele de emigrație a populației, în special a persoanelor cu vârsta cuprinse între 20-40 ani.

Alimentare incorectă.

### **Propuneri:**

1. Implementarea Programului Național de prevenire și de control a cancerului prin excluderea factorilor de risc, prin elaborarea și efectuarea screening-ului cancerului glandei tiroide.

2. Implementarea în practică a Protocoalelor Clinice în oncologie.

3. Implicarea medicului de familie și a medicilor specialiști: endocrinologi, chirurghi, ORL, endoscopiști ș.a. în depistarea precoce a cancerului glandei tiroide.

4. Creșterea eficacității cabinetelor de control profilactic din raioane și municipii.

5. Elaborarea materialelor informative despre cancerul glandei tiroide pentru populație.

6. Implicarea instituțiilor medicale de alte specialități de stat și a celor private în depistarea cancerului inclusiv al glandei tiroide

7. Organizarea și petrecerea seminarelor și a conferințelor științifico-practice cu lucrătorii medicali.

### **Bibliografia**

1. Anestiadi Z. „Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în R. Moldova”. Zilele USMF „N. Testemițanu”. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților. Chișinău – 1990- p. 190.

2. Anestiadi Z. „Epidemiologia patologiei tiroidiene în R. Moldova”. Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. 20.12. 2007, Artamedica, Ediție specială.

3. Caloghera C, Bordoș D, Ioana Zosin, Aurora Miloș, Mogoșeanu A, Vărcuș Fl. Chirurgia tiroidei și a paratiroidelor. Editura „Mirton” Timișoara, ediția II-a, 1996, 320 p.

4. Cebotari A. Ecografia glandei tiroide, paratiroide și salivare. Editura „Universul”, Chișinău 1996, 231 p.

5. Cernîi A., Iacovleva I., Bogdanscaia N. et al. Aspecte morfologice ale invaziei tumorale. Conferința. 1995: 58 – 69.

6. Cernîi A., Țibîrnă A., Clipca A., Toderăș M. Carcinomul medular tiroidian: revista literaturii și date proprii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale, nr.4 (13), Chișinău 2007, p.126-130.

7. Cernîi A., Țibîrnă Gh., Clipca A. et al. Conside-

rente privind schimbările în timp de ordin epidemiologic și patologic ale tumorilor tiroidiene. Congresul II Naț. De Oncologie, Chișinău. 2005: p. 31 – 33.

8. Chiricuță I., Gavrilesco T.H. Cancerele tiroidiene. În: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin. Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 4. 1984, p. 141 – 231.

9. Clipca A. „Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și „incipient””. Autoreferat disertație de doctor în medicină. Chișinău 2008, P.27.

10. Clipca A., Țîbîrnă A. Incidența carcinomului tiroidian în R. Moldova și factorul iradiant. Culegere de articole și teze, Congresul II Național de Oncologie, Chișinău 2005, p.33 – 35.

11. Dubinin O.N., Țîbîrnă A., Hotineanu V. Tratatamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian. Buletinul Academiei de științe a Moldovei. științe medicale, nr. 3(7), 2006, p.191-202.

12. Ghidirim N., „Oncologie clinică” curs de prelegeri pentru studenți și rezidenți., Chișinău 1998, p. 304.

13. Guțu E.V., Ghidirim Gh., Rojnoveanu Gh. „Surgical

Pathology // Textbook for students and residents”. Ed. Publishing Center, Medicina – Chișinău, 2006.

14. Hotineanu V.T., „Chirurgie. Curs selectiv”, Chișinău 2008 p. 847. Capitolul II „Bolile chirurgicale ale tiroidei” p. 61-80.

15. Hotineanu V.T., Dubinin O.N. „Tratatamentul chirurgical al gușei toxice cu component autoimun”. Al III-lea simpozion Național de chirurgie – Progrese și realizări deosebite în chirurgie. Tîrgu-Mureș, România, 1996, p. 81-82.

16. Iacobaș AD. „Biostatistica medicală”. Editura „Bucura Mond”, București, 1996, 176 p.

17. Milcu Șt., Arseni C., Juvara I., ș.a. „Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin”. Vol. 14, Cluj-Napoca, „I.P.Cluj”, 1984. Colecția Enciclopedia Oncologică. Capitol 5, Cancerele tiroidiene. p.140-243.

18. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Детская онкология. Национальное руководство; Москва 2012, 681 стр..

19. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Детская онкология, Москва 607 стр..

## EFICIENȚA UTILIZĂRII SUBSTANȚELOR FITOCHIMICE ÎN PREVENIREA CARIEI DENTARE ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE

Aurelia SPINEI, conf. univ., dr. hab. șt. med.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### Rezumat.

Studiile preclinice constituie o etapă importantă pentru aprecierea eficienței noilor metode de tratament, control al cariei dentare și de identificare a procedurilor terapeutice care vor fi utilizate ulterior în studiile clinice. Scopul prezentului studiu a fost modelarea cariei dentare experimentale și evaluarea eficienței substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie în prevenirea cariilor dentare la animalele de laborator. Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 150 de șobolani albi (*Rata albicans*) în conformitate cu standardele etice. Modelul experimental a inclus 3 serii de experiențe, în fiecare lot au fost incluși câte 30 de animale. Impactul modelării experimentale și eficiența măsurilor cariopreventive au fost evaluate prin determinarea ratei cariilor dentare și a indicelui de reducere a cariilor dentare în raport cu lotul de control, numărul de cavități sau zone afectate de carii dentare pentru fiecare animal. Microstructura și morfologia smalțului dentar au fost studiate utilizând metoda de microscopie electronică cu scanare (SEM). Rugozitatea suprafeței eșantioanelor de smalț a fost analizată prin microscopie cu forță atomică (MFA). Ca urmare a aplicării topice a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie la animalele de laborator, numărul cavităților carioase a fost semnificativ scăzut și s-a observat o reducere a gradului de rugozitate a smalțului în comparație cu grupul martor. Aceste rezultate justifică implementarea în continuare a acestei metode în condiții clinice.

**Cuvinte-cheie:** prevenirea cariilor dentare, carii dentare experimentale, smalț dentar, substanțe fitochimice.

### Summary. The efficiency of the phytochemicals for use in preventing dental caries in experimental conditions

Preclinical studies are an important stage for assessing the effectiveness of new methods of treatment and control of dental caries. They are also useful for identifying therapeutic procedures, that will later be used in clinical trials. The aim of the study was modeling experimental dental caries and evaluating the efficiency of the phytochemicals extracted from grapes and stevia leaves in preventing dental caries in a rat model. The study was conducted on a sample of 150 white rats (*Rata Albicans*) in accordance with the ethical standards. The experimental model that included 3 series of experiments, were included in each batch of 30 animals. The impact of the experimental modeling and the efficiency of

preventive measures were evaluated by determining the rate of dental caries and the dental caries reduction index relative to the control group, the number of cavities or areas affected by dental caries for each animal. The microstructure and morphology of enamel were studied by using the method of scanning electron microscopy (SEM). The surface roughness of the enamel samples was analyzed by means of atomic force microscopy (AFM). As a result of the topical application of the phytochemicals extracted from grapes and stevia leaves in laboratory animals, the number of carious cavities was significantly reduced, and there was observed a reduction of the enamel roughness degree in comparison to the control group. These results justify the further implementation of this method in clinical conditions.

**Key-words:** dental caries prevention, experimental dental caries, dental enamel, phytochemicals.

### Резюме. Эффективность использования фитохимических веществ в профилактике кариеса зубов в условиях эксперимента

Доклинические исследования являются важным шагом в оценке эффективности новых методов лечения, борьбы с кариесом зубов и в определении терапевтических процедур, которые будут использоваться в клинических исследованиях. Целью настоящего исследования было моделирование экспериментального кариеса зубов и оценка эффективности фитохимических веществ, экстрагируемых из винограда и листьев стевии, в профилактике кариеса зубов у крыс. Исследование проводилось на выборке из 150 белых крыс (*Rata albicans*) в соответствии с этическими стандартами. Экспериментальная модель включала 3 серии экспериментов, в каждую группу было включено по 30 животных. Влияние экспериментального моделирования и эффективность кариопротективных мер оценивали путем определения прироста кариеса зубов и индекса редукции кариеса зубов по сравнению с контрольной группой, количества полостей или поверхностей, пораженных кариесом зубов для каждого животного. Микроструктуру и морфологию эмали изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Шероховатость поверхности образцов эмали анализировали с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ). Вследствие местного применения фитохимических веществ, экстрагируемых из винограда и листьев стевии у лабораторных животных, было отмечено достоверное уменьшение количества кариозных полостей и шероховатости эмали по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты обосновывают дальнейшее изучение данного метода профилактики кариеса зубов в клинических условиях.

**Ключевые слова:** профилактика кариеса зубов, экспериментальный кариес, зубная эмаль, фитохимические вещества.

### Introducere

Studiile preclinice constituie o etapă importantă pentru aprecierea eficienței noilor metode de control al cariei dentare care, eventual, ar putea fi utilizate ulterior în studii clinice. Modelarea experimentală a proceselor patologice, inclusiv a cariei dentare este utilizată frecvent în cercetările actuale biomedicale, având avantajul unor explorări la nivel de țesut și structuri subcelulare. Conform viziunii mai multor autori, modelarea experimentală a cariei dentare prin influența celor mai frecvenți factori de risc (numărul mare a bacteriilor acidogene în biofilmul dentar, nerespectarea igienei orale și alimentația bogată în carbohidrați rafinați) creează în condiții de laborator circumstanțe similare evoluției cariei dentare [1, 2, 17, 18, 24]. Luând în considerație că factorul microbial are un rol primordial și esențial în inițierea și evoluția procesului carios, actualitatea cercetării oportunităților de utilizare a produselor naturale bioactive cu efect antimicrobial este indiscutabilă și indubitabilă.

Antocianii sunt cei mai importanți pigmenți ai plantelor vasculare, posedă numeroase proprietăți benefice, inclusiv: antioxidante, imunomodulatoare, anticancerigene, antiinflamatorii, antivirale și antimicrobiene ș.a. [4, 5, 19]. S-a demonstrat că extractul antocianic inhibă sinteza glucanilor insolubili din zaharoză și perturbază producerea de acizi de către

*Streptococcus mutans*. Mai mult, antocianii determină o scădere a proprietăților hidrofobe ale suprafeței celulare și de agregare a mai multor streptococi: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii* și *Streptococcus sanguinis* [8-10, 14-16].

Steviol glicozidele se conțin în frunze de Stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni*), sunt utilizați tot mai frecvent și devin o alternativă eficientă a îndulcitorilor artificiali (care în cazul utilizării excesive pot fi nocivi pentru organismul uman). Studiile clinice efectuate au arătat că, spre deosebire de îndulcitorii artificiali, steviol glicozidele se pot utiliza cu succes la pacienții cu diabet zaharat și la cei cu fenilketonurie. S-a demonstrat că steviosidele, rebaudiosidele A, steviolul și isosteviolul prezintă și beneficii terapeutice, ele fiind caracterizate de acțiuni antihyperglicemice, antihipertensive, antiinflamatoare, antitumorale, și imunomodulatoare [3]. Extractul de stevie și compușii săi polifenolici, steviosidele și rebaudiosidele A, sunt necariogene. Steviosidele reduc rata de formare a biofilmului dentar, producerea de acizi de *Streptococcus mutans* și *Lactobacilli* [3, 6, 7].

Astfel, analiza datelor literaturii relevă că atât extractul de stevie, cât și antociani conțin polifenoli care exercită un efect antibacterian, provocând diminuarea ratei de formare și creștere a biofilmului dentar și pro-

ducerii de acizi de *Streptococcus mutans* și *Lactobacilli*, reducerea aderenței celulelor bacteriene la suprafața dintelui, inhibarea glucoziltransferazei (GTF) și amilazei. Substanțele fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie, pe lângă utilizarea în industria alimentară în calitate de pigment alimentar și îndulcitor, ar putea fi incluse și în componența formulelor pentru controlul cariilor dentare. Cu toate acestea, doar un număr limitat de compuși din produsele naturale sunt disponibili pentru utilizare clinică, preponderent din cauza lipsei datelor concludente despre efectul cariopreventiv al acestora și fezabilității economice a producerii lor [21-23]. În prezenta lucrare ne-am propus să studiem în condiții experimentale oportunitățile de aplicare clinică a extractelor de antociani și stevie în prevenirea cariei dentare.

**Obiectivul lucrării:** evaluarea eficienței utilizării substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie în prevenirea cariei dentare în condiții experimentale.

#### Materiale și metode

În conformitate cu obiectivele de cercetare propuse, studiul a fost efectuat pe un eșantion de 150 de șobolani albi (*Rata albicans*). A fost elaborat modelul experimental care a inclus 3 serii de experiențe (Tabelul 1). În fiecare lot au fost incluși câte 30 de șobolani, ceea ce constituie numărul minim necesar pentru a realiza obiectivele trasate și a obține rezultate statistice semnificative.

În prima serie de experiențe la animalele din lotul 2 s-a modelat caria dentară prin administrarea zilnică a unui rațion alimentar special care conține 54% glucide rafinate [18]. Pentru a majora efectul cariogen, șobolanii au primit sol. zaharoză de 10% *ad libitum* [24]. În decursul primelor trei zile consecutive, animalele au fost infectate pe cale orală cu suspensie care conține *Streptococcus mutans* după metoda descrisă de Muller, K. P. și coaut., 2007 [17]. Dieta cariogenă a fost administrată în loturile 2 - 5 pe parcursul între-

gului experiment. Animalele din toate loturile experimentale, cu excepția Lotului 1 au fost deprivat pe toată perioada studiului de alimentele care favorizează autocurățirea dinților (boabe de grâu, fructe și legume) și suplimentele administrate în cadrul vivariului pentru prevenirea cariei dentare. În seriile II și III de experiențe a fost modelată caria dentară și testată eficiența aplicării topice a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie în prevenirea cariei dentare. La șobolanii din Lotul 3 săptămânal a fost aplicat topic prin tamponament ușor 0,5 ml de extract antocianic 5,0% obținut din produse vinicole din biomasa reziduală [21-23], iar la animalele din Lotul 4 - 0,5 ml extract de stevie 1,0% (II serie de experiențe). În seria III de experiențe, la animalele din Lotul 5 săptămânal a fost aplicat topic prin tamponament ușor 0,5 ml amestec din extract antocianic 5,0% și extract de stevie 1,0% în proporție de 1:1.

Experimentele au fost conduse în conformitate cu recomandările Comitetului de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind respectate „principiul celor 3R” (*replacement, reduction and refinement*) care exprimă preocupările cercetătorilor din toată lumea privind standardizarea experiențelor pe animale [13]. Pe întreaga durată a studiului animalele au fost întreținute în vivariul USMF „Nicolae Testemițanu”. Spațiile vivariului permit separarea activităților: întreținerea, carantina și realizarea procedurilor experimentale. Animalele au fost întreținute în condiții standard, hrana (cu excepția celor enumerate mai sus) și apa au fost accesibile *ad libitum*.

Impactul modelării cariei dentare și eficiența preventivă a utilizării topice a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie au fost evaluate prin estimarea indicelui de frecvență a cariei dentare (IF), numărului cavitațiilor și suprafețelor afectate de carie per animal și determinarea rugozității de suprafață a smalțului dentar. S-a estimat indicele de reducere (IR) a cariei dentare în loturile de cercetare (Loturile 3-5) în raport cu martorul (Lotul 2). Pentru

Tabelul 1.

Metodologia efectuării serilor de experiențe pe animale de laborator

Seria experienței	Lotul	Modelarea cariei dentare	Metodologia efectuării experiențelor
	Lotul 1	-	Lotul non-experimental: rația alimentară standard a vivariului
I	Lotul 2	+	Lotul de control: administrarea dietei cariogene și infectarea cu tulpine cariogene - zilnic
II	Lotul 3	+	Lot experimental: aplicarea topică a 0,5 ml extract antocianic 5,0% - 1/săptămână
	Lotul 4	+	Lot experimental: aplicarea topică a 0,5 ml extract de stevie 1,0% - 1/săptămână
III	Lotul 5	+	Lot experimental: aplicarea topică a 0,5 ml amestec din extract antocianic 5,0% și extract de stevie 1,0% - 1/săptămână



Tabelul 2.

Gradul de afectare prin caria dentară și rugozitatea smalțului dentar a animalelor de laborator în rezultatul modelării cariei dentare și aplicării topice a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie

Loturile de studiu	Frecvența cariei dentare P±ES%	Nr cavități carioase / animal, M±ES	Nr suprafețe cariate/ animal, M±ES	Rugozitatea (μm), M±ES
L <sub>1</sub>	3,33±3,28	0,03±0,033	0,03±0,033	1,17±0,084
L <sub>2</sub>	93,33±4,55***	4,10±0,366***	5,2±0,530***	6,47±0,481***
L <sub>3</sub>	83,33±6,80****	2,53±0,317****	3,47±0,469***	3,43±0,446****
L <sub>4</sub>	86,67±6,21****	2,07±0,235****	2,67±0,363****	3,03±0,360****
L <sub>5</sub>	76,67±7,72****	1,97±0,262****	2,51±0,361****	2,66±0,317****

**Notă:**

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L<sub>0</sub>: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor, L<sub>1</sub>: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

studiul microstructurii și morfologiei smalțului molarilor animalelor de laborator, au fost folosite metodele de microscopie electronică cu scanare (SEM) cu utilizarea echipamentului VEGA TESCAN TS 5130 MM. Pentru evaluarea demineralizării smalțului s-a analizat rugozitatea de suprafață a probelor de smalț, efectuând scanarea tridimensională prin metoda de microscopie cu forțe atomice (MFA), rezultatele fiind exprimate ca valoare a rugozității pătratică. Cercetările SEM și MFA au fost efectuate în baza Centrului Național de Cercetare și Testare a Materialelor a Universității Tehnice a Moldovei. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz pozitiv din 14. 11. 2011). Analiza datelor a fost realizată utilizând funcțiile și modulele software Epi Info și MS EXCEL (Microsoft, USA).

**Rezultate**

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele studiului experimental. După 60 de zile de observație la 96,67±3,28% din șobolanii din Lotul 1 (non-experimental) nu s-au depistat cavități carioase sau zone de demineralizare a smalțului dentar. În urma modelării cariei dentare prin administrarea dietei cariogene și infectarea cavității orale cu suspensia care conține cultură de tulpini cariogene, după 60 de zile, la majoritatea animalelor s-au depistat zone de smalț dentar demineralizat sau cavități carioase. Astfel, frecvența cariei dentare la animalele din Lotul 2 a constituit 93,33±4,55% spre deosebire de depistarea a unei singure cavități (IF=3,33±3,28%) la unul din șobolanii din Lotul 1.

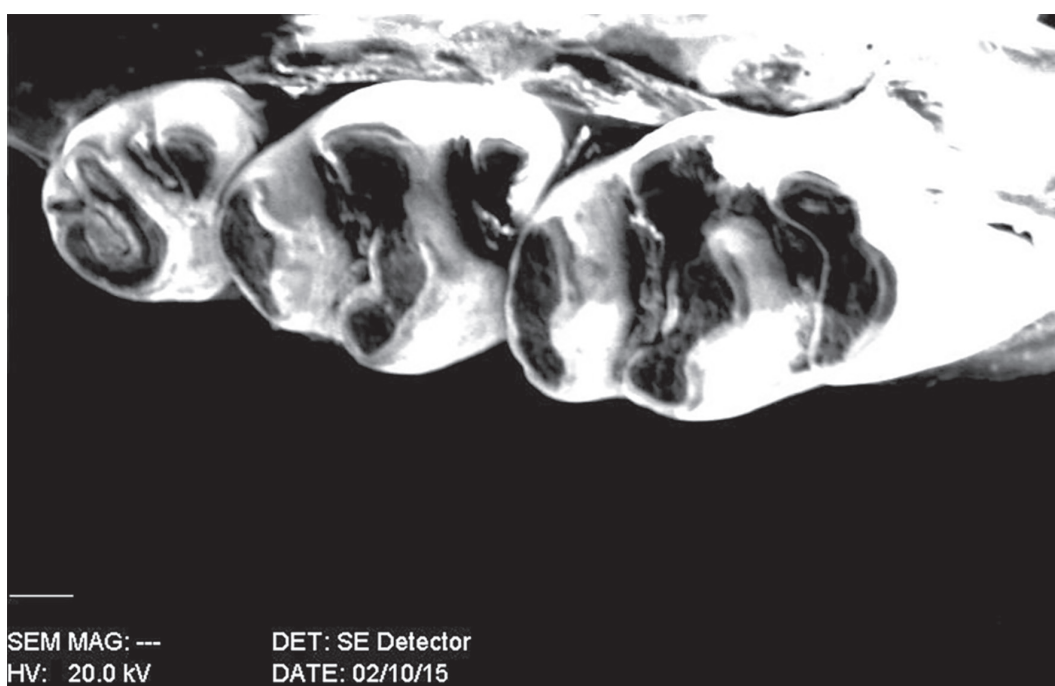


Figura 1. Imagine SEM a suprafețelor masticatorii a molarilor intacti

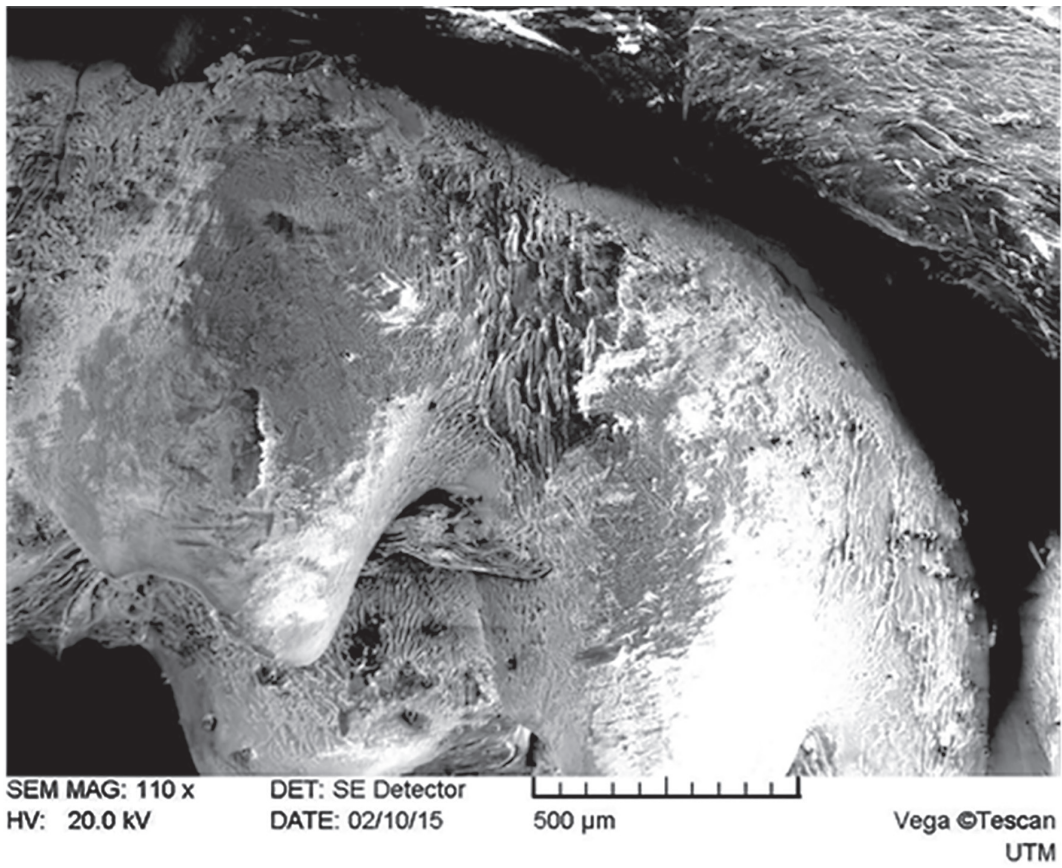


Figura 2. Imagine SEM. Zona de demineralizare a smalțului unui molar

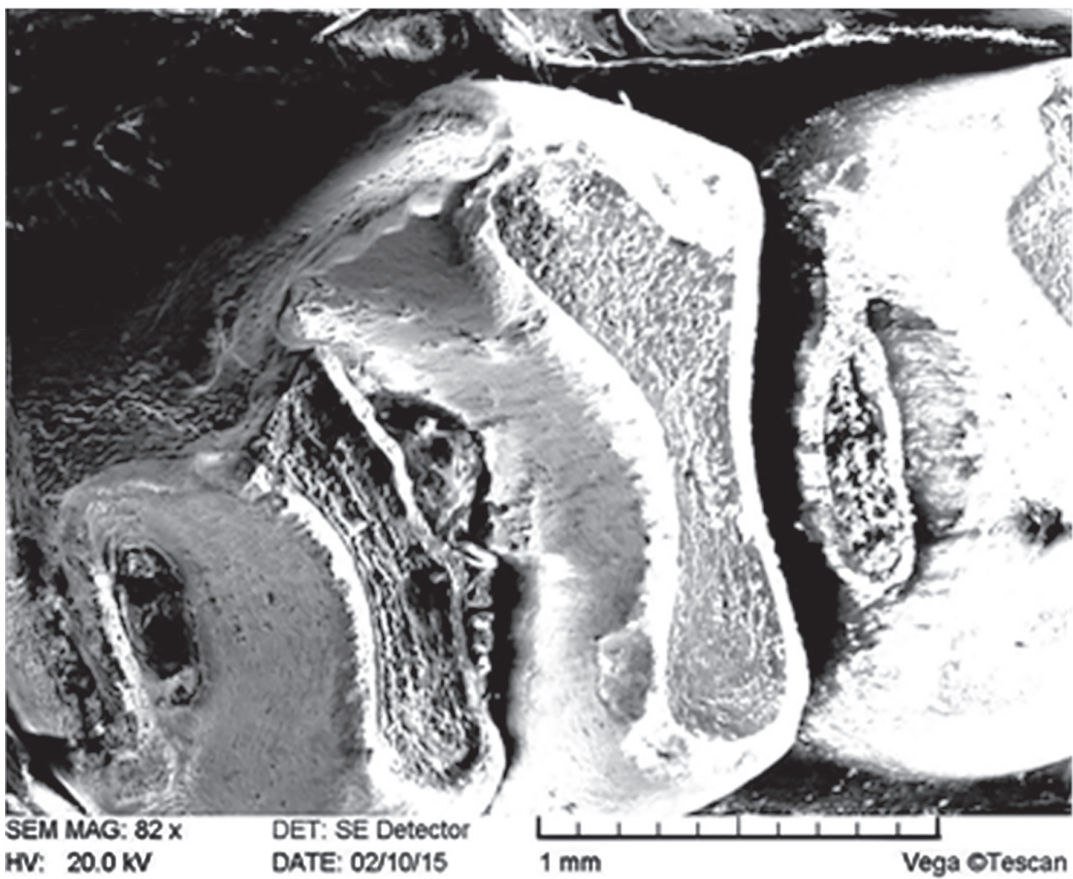


Figura 3. Imagine SEM. Afectarea prin carie a suprafețelor masticatorii și proximale ale molarilor

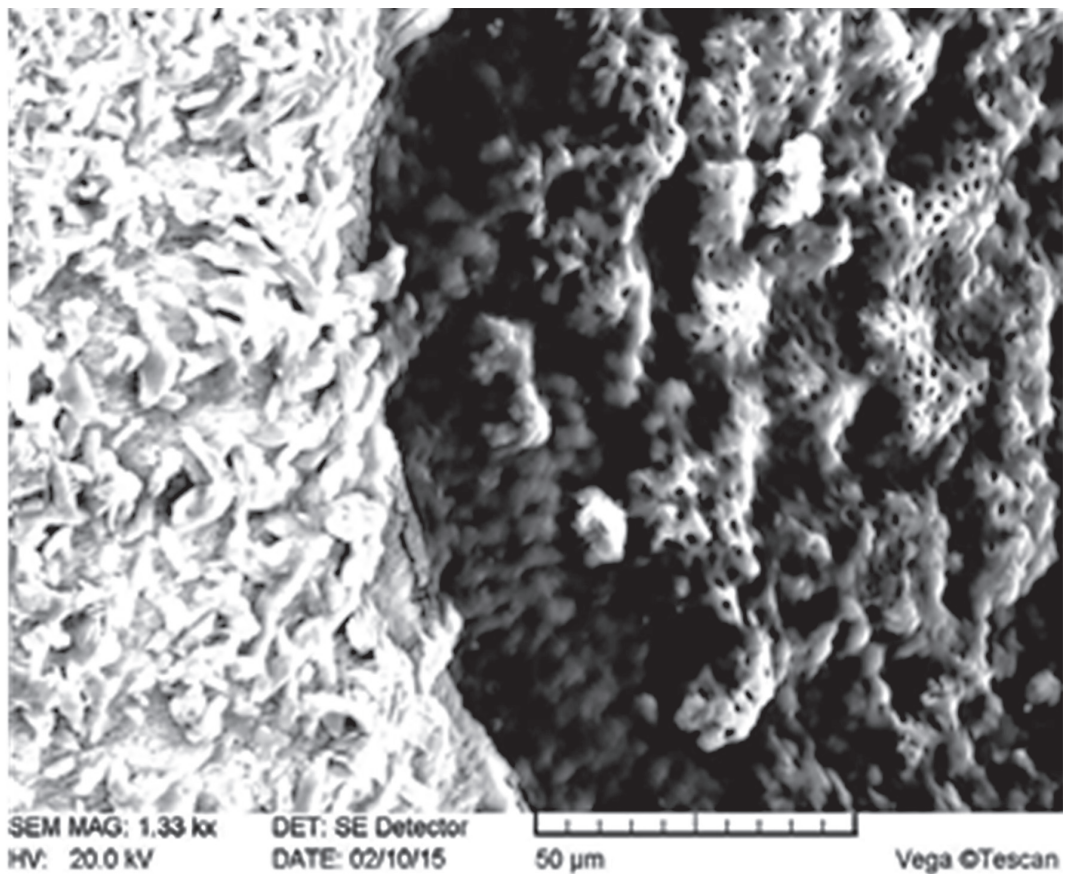


Figura 4. Imagine SEM. Leziune carioasă a unui molar

Suprafața smalțului dentar la animalele din Lotul 1 corespunde normei (Figura 1), la cercetarea electronoptică fiind depistat un relief granulos slab evidențiat. Pe unele sectoare se determină microcratere, microprotuberanțe, microfisuri, cristale de formă și dimensiuni diferite. În unele cazuri, s-au observat

microcratere și protuberanțe izolate sau grupate, care corespund capetelor prismelor de smalț.

În probele de smalț prelevate de la animalele din Lotul 2 s-au depistat multiple zone de smalț demineralizare, care au un relief neregulat, caracterizat de prezența în abundență a microporilor și dezorga-

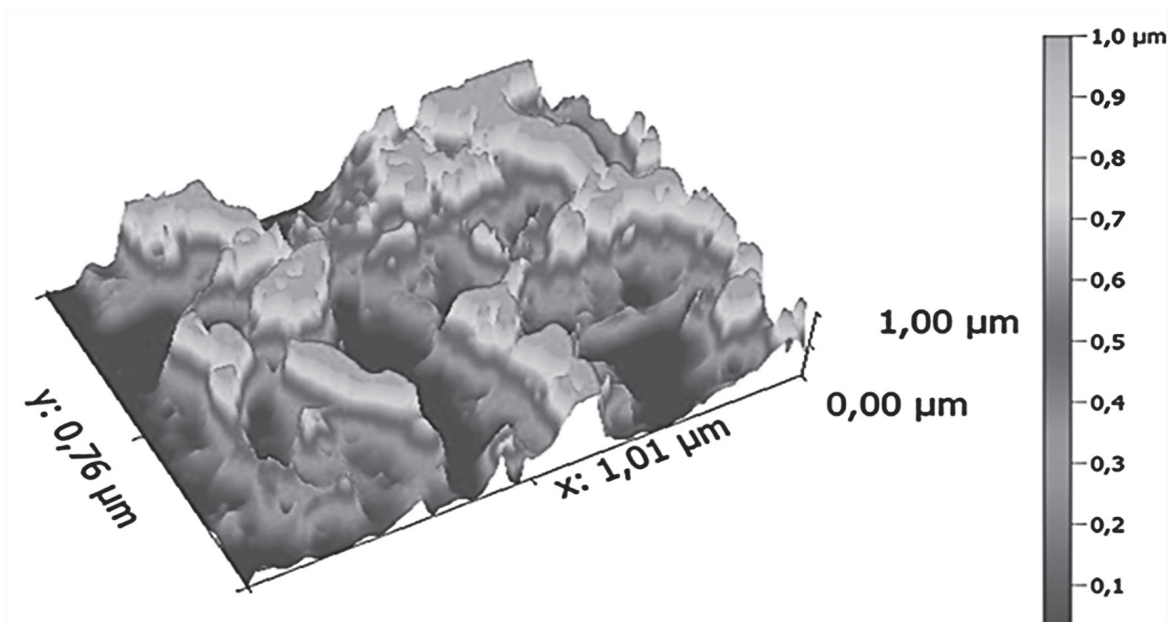


Figura 5. Imagine MFA. Zona de demineralizare a smalțului unui molar

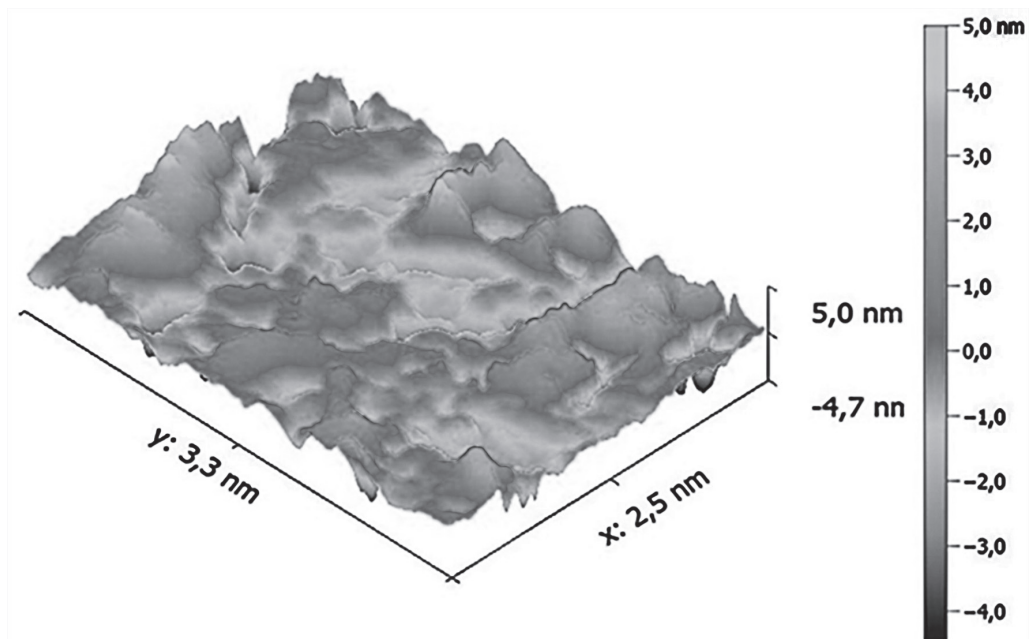


Figura 6. Imagine MFA. Carie incipientă a unui molar

nizarea cristalelor de hidroxiapatită (Figura 2), pe unele electronograme se observă creșterea numărului de cratere, fapt care ilustrează majorarea porozității smalțului (Figurile 3, 4). La scanarea tridimensională a probelor de smalț s-a constatat creșterea semnificativă a rugozității de suprafață (Figurile 5, 6). Astfel, de la o medie a valorilor rugozității de  $1,17 \pm 0,084 \mu\text{m}$  în Lotul 1, în Lotul 2 acestea au crescut la  $6,47 \pm 0,481 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

Modelarea experimentală a cariei dentare a avut un impact cariogen semnificativ, numărul de cavități carioase per animal în Lotul 2 fiind de  $4,10 \pm 0,366$ ,

$p < 0,001$ , iar numărul de suprafețe cariate/animal –  $5,2 \pm 0,530$ ,  $p < 0,001$ , spre deosebire de Lotul 1 (Tabelul 2). Conform opiniei mai multor autori modelarea cariei dentare a avut un impact cariogen suficient în cazul când frecvența cariei dentare în lotul de animale depășește 80%-85% [17, 24]. Astfel, gradul înalt de afectare prin carie dentară estimat la animalele din Lotul 2 (IF=93,33±4,55%) este echivalat cu riscul carios extrem și suficient pentru a compara eficiența metodelor cariopreventive studiate în seriile experimentale ulterioare.

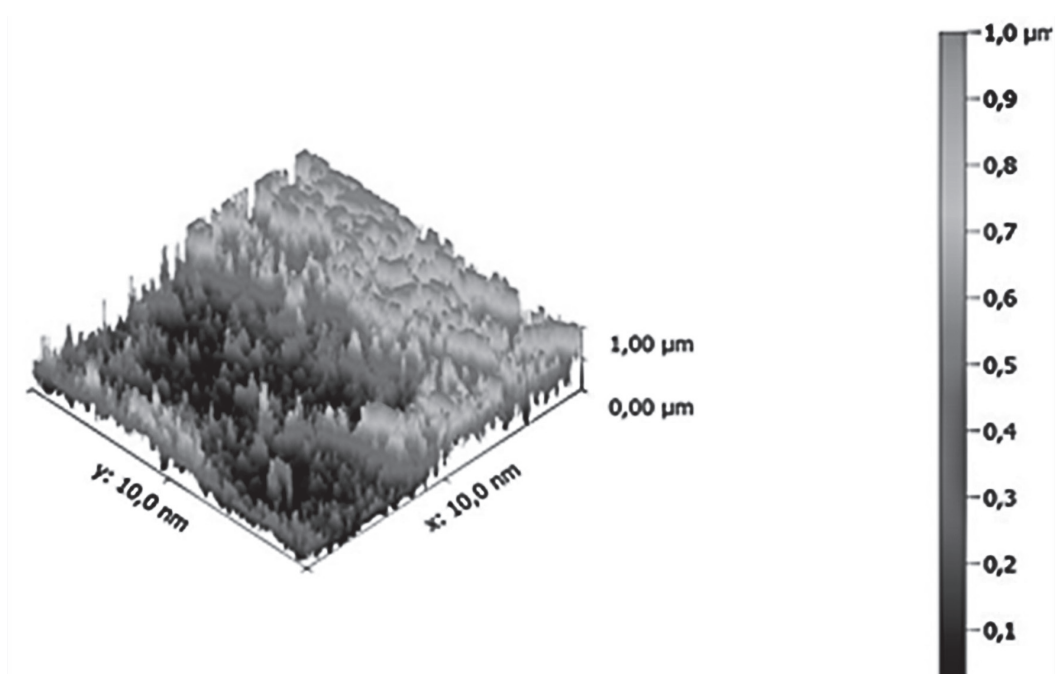


Figura 7. Imagine MFA. Suprafața smalțului dentar a unui molar intact

În seria II de experiențe, la toate animalele a fost modelată caria dentară prin metoda expusă anterior și a fost evaluată eficiența cariopreventivă a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie aplicate topic. În Lotul 3 de animale, după 60 de zile de observație, frecvența cariei dentare a constituit  $83,33 \pm 6,80\%$ . În rezultatul aplicării topice a extractului antocianic 5,0% obținut din produse vinicole din biomasa reziduală, numărul cavitațiilor carioase s-a redus semnificativ, de 1,62 ori ( $p < 0,01$ ) în raport cu Lotul 2. Frecvența cariei dentare la animalele din Lotul 4 a fost de  $86,67 \pm 6,21\%$ . În urma aplicării topice a extractului de stevie 1,0% numărul cavitațiilor carioase s-a redus semnificativ, de 1,98 ori ( $p < 0,001$ ) în raport cu Lotul 2. La cercetarea electronoaptică SEM și prin scanarea tridimensională MFA, nu s-au depistat modificări specifice a suprafeței smalțului dentar în urma aplicării topice a extractului antocianic și stevie.

În seria III de experiențe, aplicarea topică, o dată în săptămână, a amestecului din extract antocianic 5,0% și stevie 1,0% la animalele din Lotul 5 a avut un efect cariopreventiv superior, comparativ cu rezultatele obținute în seria II de experiențe. După 60 de zile frecvența cariei a fost de  $76,67 \pm 7,72\%$ , numărul cavitațiilor carioase a fost redusă semnificativ, de 2,08 ( $p < 0,001$ ) în raport cu Lotul 2. Scanarea tridimensională a probelor de smalț (Figura 7) a evidențiat reducerea semnificativă a rugozității de suprafață, de 2,43 ori ( $p < 0,001$ ) comparativ cu Lotul 2.

Eficiența cariopreventivă a aplicării topice a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie la animalele de laborator în seriile experimentale II și III a fost evaluată prin estimarea indicelui de reducere (IR) a cariei dentare în raport cu lotul martor (Lotul 2). Astfel, un efect cariopreventiv suficient, a fost estimat în loturile experimentale Lotul 3 și Lotul 4. IR fiind de 38,29% și 49,52%. Un efect cariopreventiv semnificativ s-a depistat la animalele din Lotul 5, în urma aplicării topice a amestecului din extract antocianic 5,0% și stevie 1,0% indicele de reducere a cariei dentare în raport cu lotul martor fiind de 51,95%.

## Discuții

Conform opiniei unui număr mare de autori, caria dentară este o boală infecțioasă, guvernată de o complexitate de factori etiologici, la originea procesului carios fiind interacțiunea a trei factori, după Krichevsky și Keyes, 1969: susceptibilitatea dintelui (terenul) și mediul bucal; biofilmul cavitații orale și substratul alimentar fermentabil. Carbohidrații, în principal mono- și dizaharidele, sunt absorbiți în placa dentară și scindați în acizi organici de către microorganisme.

Câteva specii de streptococi orali prezente în biofilm sunt capabile să inițieze formarea plăcii dentare, care joacă un rol decisiv în dezvoltarea cariei dentare. Cei mai importanți factori etiologici sunt considerați a fi doi streptococi  $\alpha$ -hemolitici, *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, care sunt agenți cariogeni puternici, deși, de asemenea, în inițierea procesului carios pot fi implicate și alte tipuri de bacterii (în special lactobacili și Actinomyces) [1, 2, 7, 14, 17, 18, 21].

Este cunoscut faptul că biofilmul dentar este o comunitate complexă de bacterii, compoziția căreia este condiționată de un șir de factori cum ar fi aderența celulară, agregarea, creșterea și supraviețuirea în mediu înconjurător [12, 17]. *Streptococcus mutans* produce trei tipuri de glucoziltransferaze: A, C și D (GTFB, GTFC și GTFD), care polimerizează fragmentul glucozil din sucroză și amidon în glucani  $\alpha$ 1,3- și  $\alpha$ 1,6- [7-10, 15, 16]. Aderența bacteriilor la suprafețele dinților, adeziunea inter-bacteriană și acumularea biofilmelor sunt asigurate de glucanii extracelulari adezivi, legarea glucanilor de proteinele (GbpA, -B, -C și -D) și de GTF [4, 5, 18, 19]. Astfel, glucoziltransferazele, împreună cu glucanii extracelulari adezivi, constituie pentru *Streptococcus mutans* mijlocul (dependent de zaharoză) de aderență la suprafața dinților și sunt de o importanță centrală în constituirea biofilmelor cariogene [17, 19, 24], în care acumularea de acizi duce la decalcifierea localizată a suprafeței smalțului. Substraturile carbohidraților pot deveni disponibile, fie direct (glucide ingerate din alimente sau băuturi), sau pot fi derivate din amidonul alimentar prin acțiunea amilazei bacteriene sau salivare, sau prin ambele căi. În multe studii s-a dovedit că polifenolii atât la animale, cât și la oameni influențează în mod specific fiecare dintre procesele descrise mai sus [2, 7, 12, 13, 20].

În condiții *in vitro* s-a demonstrat că extractele polifenolice au inhibat glucoziltransferaza (GTF) produsă de *Streptococcus mutans*. Extractele de flavonoli și proantocianidinele, utilizate separat sau în combinație, au inhibat GTF adsorbită de suprafață și activitatea F-ATP-azei, precum și producerea de acid de *Streptococcus mutans* [10]. Flavonolii și proantocianidinele, au inhibat moderat activitatea GTF adsorbită de suprafață și au perturbat producția de acid de către celulele *Streptococcus mutans* fără a le distruge. Combinația din trei flavonoide – quercetin-3-arabinofuranozid, miricetină și procianidină au manifestat efecte biologice accentuate asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans*, sugerând că activitatea bactericidă ar putea fi rezultatul unor efecte sinergice ale flavonoidelor [14-16, 18-20]. Unele studii au con-

firmat că polifenolii exercită un efect de reducere a proprietăților hidrofobe, de formare a biofilmelor și de multiplicare a *Streptococcus mutans* [24].

Compușii polifenolici inhibă sinteza glucanilor insolubili din zaharoză de GTFază produsă de *Streptococcus mutans* MT8148R și *Streptococcus sobrinus* 6715. Mai mult, acești compuși au determinat o scădere a proprietăților hidrofobe ale suprafeței celulare și de agregare a mai multor streptococi: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* și *Streptococcus gordonii* [10]. Catechina și epicatechina s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai sintezei glucanilor aderenți insolubili în apă din zaharoza catalizată de glucoziltransferază, enantiomerii lor au fost moderat activi, iar esterii acidului galic (epicatechina, epigalocatechina și galocatechina) au exercitat activități sporite de inhibare a sintezei glucanilor insolubili [12, 16].

O varietate mare de compuși polifenolici, capabili să controleze cariile dentare, au fost studiați minuțios, cu toate acestea doar un număr limitat de compuși din produsele naturale ar fi disponibili pentru aplicațiile clinice, preponderent din cauza stabilității limitate, mirosului, gustului neplăcut și a fezabilității economice limitate [21]. Din această cauză, până în prezent, nici unul dintre compușii polifenolici nu a fost inclus în formula apelor de gură sau a pastelor de dinți. Un compus polifenolic eligibil ar trebui să combine retenția la nivelul biofilmului dentar cu activitatea antibacteriană, asigurând astfel un efect anticariogen prelungit.

În prezentul studiu a fost modelată caria dentară experimentală și evaluată eficiența utilizării în prevenirea cariei dentare a substanțelor fitochimice extrase din struguri și frunze de stevie, care conțin compușii polifenolici. Ca urmare a aplicării topice a extractului antocianic, de stevie și amestecului din extractele de antociani și stevie la animalele de laborator s-a redus semnificativ gradul de afectare prin carie dentară și rugozitatea smalțului dentar în raport cu lotul martor, fiind depistate, totodată, și diferențe semnificative a indicatorilor menționați în raport lotul non-experimental.

Eficiența cariopreventivă a aplicării topice a extractelor de antociani și stevie la animalele de laborator a fost evaluată prin estimarea indicelui de reducere (IR) a cariei dentare în raport cu lotul martor (Lotul 2), care a constituit 38,29% în Lotul 3 și 49,52%, în Lotul 4, fapt care indică un efect cariopreventiv suficient. Totodată, utilizarea amestecului din extractele de antociani și stevie a avut un efect superior, IR fiind de 51,95%. Presupunem că acest rezultat se datorează unor efecte antibacteriene sinergice asupra microorganismelor cariogene exercitate de diferite tipuri de

polifenoli care se conțin în extractele de antociani și stevie.

În ultimii ani, un interes deosebit pentru cercetători prezintă substanțele fitochimice bioactive, non-toxice și nonpoluante, fiind totodată o sursă ieftină de polifenoli, cu efecte benefice polivalente, care ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente de control al biofilmului dentar. Astfel, substanțele fitochimice extrase din produsele vinicole și frunze de stevie ar putea fi utilizați la un cost rezonabil pentru prepararea remediilor de igienizare a cavității orale, la elaborarea unor metode și remedii cariopreventive eficiente, care ar reduce capacitatea cariogenă a biofilmului dentar și nu ar produce efecte adverse, reducând astfel prevalența și incidența principalelor afecțiuni stomatologice. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare în vederea cercetării oportunităților de creștere a eficienței măsurilor preventive care să asigure un efect carioprotector maxim.

### Concluzii

Utilizarea prin aplicații topice a extractulelor de antociani și stevie cu efecte benefice polivalente reprezintă un pas important în reducerea factorilor de risc și a controlului cariilor dentare. Totodată, sunt necesare studii suplimentare în vederea cercetării oportunităților de creștere a eficienței măsurilor preventive care să asigure un efect carioprotector superior în condiții clinice.

### Bibliografie

1. Baptista A., Kato I. Prates R., Suzuki L., Raelle M., Freitas A., Ribeiro M. *Antimicrobial photodynamic therapy as a strategy to arrest enamel demineralization: a short-term study on incipient caries in a rat model*. Photochemistry and Photobiology. 2012; 88: 584–589.
2. Bowen W., Lawrence R. *Comparison of the cariogenicity of cola, honey, cow milk, human milk, and sucrose*. Pediatrics. 2005; 116: 921–926.
3. Bulearca A.M., Badea F.I., Romului I.S. *Stevia – zaharul verde sau zaharul sănătos, îndulcitor natural noncaloric utilizat în nutriția umană*. Laboratoarele Remedia. 2014; 06(16). <https://laboratoareleremedia.ro/2014/06/16/stevia-zaharul-verde-sau-zaharul-sanatos-indulcitor-natural-noncaloric-utilizat-in-nutritia-umana/>
4. Chanoca A, Kovinich N, Burkel B, et al. *Anthocyanin Vacuolar Inclusions Form by a Microautophagy Mechanism*. The Plant Cell. 2015; 27(9): 2545–2559.
5. Durga M., Nathiya S., Devasena T. *Immunomodulatory and antioxidant actions of dietary flavonoids*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014; 6: 50–56.
6. Ferrazzano G.F., Cantile T., Alcidi B., Coda M., Ingenito A., Zarrelli A., Fabio G., Pollio A. *Is Stevia rebaudiana Bertoni a Non Cariogenic*

- Sweetener? *Molecules*. 2016; 21: 38. doi:10.3390/molecules21010038 [www.mdpi.com/journal/molecules](http://www.mdpi.com/journal/molecules)
7. Ferrazzano, G.F.; Cantile, T.; Roberto, L.; Ingenito, A.; Catania, M.R.; Roscetto, E.; Palumbo, G.; Zarrelli, A.; Pollio, A. *Determination of the in vitro and in vivo antimicrobial activity on salivary Streptococci and Lactobacilli and chemical characterisation of the phenolic content of a Plantago lanceolata infusion*. *Biomed. Res. Int.* 2015; 286817. doi: 10.1155/2015/286817.
8. Furiga A., Roques C., Badet C. *Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria*. *J. Appl. Microbiol.* 2014; 116: 761–771.
9. Hannig C., Sorg J., Spitzmüller B., Hannig M., Al-Ahmad A. *Polyphenolic beverages reduce initial bacterial adherence to enamel in situ*. *J. Dent.* 2009; 37: 560–566.
10. Hrynash H., Pilly V., Mankovskaia A., et al. *Anthocyanin Incorporated Dental Copolymer: Bacterial Growth Inhibition, Mechanical Properties, and Compound Release Rates and Stability by <sup>1</sup>H NMR*. *International Journal of Dentistry*. 2014: 289401. doi:10.1155/2014/289401.
11. JECFA: Steviol glycosides. *Combined Compendium of Food Additive Specifications, 68th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy, FAO/JECFA Monograph. 2007; 4: 61–64 (<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph4/additive-442-m4.pdf>).
12. Jeon, J.G.; Rosalen, P.L.; Falsetta, M.L.; Koo, H. *Natural products in caries research: Current (limited) knowledge, challenges and future perspective*. *Caries Res.* 2011; 45: 243–263.
13. Johnson P., Besselsen D. *Practical aspects of experimental design in animal research*. *ILAR Journal*. 2002; 43: 202–206.
14. Karygianni L., Al-Ahmad A., Argyropoulou A., Hellwig, E., Anderson A., Skaltsounis A. *Natural antimicrobials and oral microorganisms: a systematic review on herbal interventions for the eradication of multispecies oral biofilms*. *Frontiers in Microbiology*. 2015; 6: 1529. doi:10.3389/fmicb.2015.0152.
15. Kim D., Hwang G., Liu Y., et al. *Cranberry Flavonoids Modulate Cariogenic Properties of Mixed-Species Biofilm through Exopolysaccharides-Matrix Disruption*. *PLoS ONE*. 2015; 10(12): e0145844. doi:10.1371/journal.pone.0145844.
16. Koo H., Duarte S., Murata RM, Scott-Anne K., Gregoire S., Watson G., Singh A., Vorsa N. *Influence of cranberry proanthocyanidins on formation of biofilms by Streptococcus mutans on saliva-coated apatitic surface and on dental caries development in vivo*. *Caries Research*. 2010; 44: 116–126.
17. Muller K., Rodrigues C.R., Nunez S.C, Rocha R., Jorge A.O., Ribeiro M.S. *Effects of low power red laser on induced-dental caries in rats*. *Arch. Oral Biol.* 2007; 52: 648–654.
18. Nakahara Y., Sano T., Kodama Y., Ozaki K., Matsuura T. *The effect of food hardness on the development of dental caries in alloxan-induced diabetic rats*. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 787084. doi:10.1155/2013/787084.
19. Rinaldo A., Cavallini E., Jia Y., et al. *A Grapevine Anthocyanin Acyltransferase, Transcriptionally Regulated by VvMYBA, Can Produce Most Acylated Anthocyanins Present in Grape Skins*. *Plant Physiology*. 2015; 169 (3): 1897–1916. doi:10.1104/pp.15.01255.
20. Sheiham, A.; James, W.P.T. *A reappraisal of the quantitative relationship between sugar intake and dental caries: The need for new criteria for developing goals for sugar intake*. *BMC Public Health*. 2014; 14: 863.
21. Spinei A. *Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator*. În: *Medicina Stomatologică*. Chișinău. 2016; 4 (41): 7–16.
22. Sturza A., Deseatnicova O. *Optimization of the extract of polyphenols from grape seeds*. *J. of Food and Environment Safety of the Suceava University, Food Engineering*. 2010; 3: 59–65.
23. Sturza A. *Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant*. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies*. 2012; 1: 37–41.
24. Thurnheer T., Giertsen E., Gmu R., Guggenheim B. *Cariogenicity of soluble starch in oral in vitro biofilm and experimental rat caries studies: a comparison*. *Journal of Applied Microbiology*. 2008; 105: 829–836.

## EFICACITATEA VALSARTANULUI ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE ŞI FUNCŢIEI ENDOTELIALE LA PACIENŢII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

<sup>1</sup>C. MARTÎNIUC, dr.hab. în med., conf. cercetător,

<sup>1</sup>S. PISARENCO, dr. hab. în med., conf. universitar,

<sup>2</sup>S. MATCOVSCHI, dr. hab. în med., prof. universitar,

<sup>2</sup>V. CALANCEA, dr. în med., conf. universitar

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup>IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

e-mail: [kim612003@mail.ru](mailto:kim612003@mail.ru)

### Rezumat

**Obiectiv:** Studiarea eficacităţii utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan (V) în funcţie de I/D polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) asupra presiunii sistolice (PSAP) şi medii (PMAP) în artera pulmonară şi funcţiei endoteliale vasculare (FE) la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

**Materiale şi metode:** Au fost examinaţi 31 pacienţi (10 - cu genotipul I/D, 11 - cu genotipul I/I şi 10 - cu D/D) - 28 bărbaţi şi 3 femei cu BPOC de gravitate moderată şi severă (conform standardului GOLD), vârsta medie 52,5±4,14 ani - iniţial şi după 5 săptămâni de tratament cu V (doză medie 54,5±15,4 mg), utilizând spirometrie, ECG standard, Duplex Color (estimarea FE) şi EcoCG cu Doppler.

**Rezultate:** Analiza eficacităţii utilizării V n-a relevat agravarea evoluţiei BPOC şi sindromului bronhoobstructiv. După tratamentul efectuat s-a constatat ameliorarea semnificativă a funcţiei endoteliale vasculare, paralel cu reducerea considerabilă a PSAP şi PMAP (II>ID>DD).

**Concluzii:** Valsartan este bine tolerat şi înalt efectiv în controlul hipertensiunii pulmonare şi funcţiei endoteliale la pacienţii cu BPOC (II>ID>DD).

**Cuvinte-cheie:** bronhopneumopatia obstructivă cronică, blocator receptorilor ATII Valsartan, hipertensiune pulmonară, funcţia endotelială.

### Summary. Efficacy of Valsartan in pulmonary hypertension and endothelial control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Background:** The purpose of this study was evaluation of efficacy of angiotensin-II receptor blocker Valsartan (V) in pulmonary hypertension endothelial function (EF) control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods:** There were investigated 31 patients (II genotype=10, ID=11, DD=10), mean age 52,5±4,14 years, with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with V, mean dose 54,5±15,4 mg once-daily, using standard ECG, EcoCG with Doppler, spirometry and ultrasound Duplex (for EF estimation).

**Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment with V. Considerable significant improvement of endothelial function in parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure in response to V administration was the II>ID>DD genotype.

**Conclusions:** Thus, V is well-tolerated and high effective in pulmonary hypertension and EF control in patients with moderate to severe forms of COPD (II>ID>DD).

**Key-words:** obstructive pulmonary disease, angiotensin-II receptor blocker Valsartan, pulmonary hypertension, endothelial function.

### Резюме. Эффективность Вальсартана в контроле легочной гипертензии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

**Цель:** Изучение безопасности применения и влияния блокатора рецепторов AT II Вальсартана (В) на давление в легочной артерии (ДЛА), функцию эндотелия (ЭФ), у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

**Материалы и методы:** Обследован 31 пациент - мужчины с ХОБЛ умеренной и тяжёлой степенью тяжести (согласно критериям GOLD), среднего возраста 52,5±4,14 лет, с использованием спирометрии, бодиплетизмографии, дуплексного исследования магистральных сосудов и ЭхоКГ с Допплер - исходно и после 5 недель лечения В в средней суточной дозе 54,5±15,4 мг/сут.

**Результаты:** Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхо-обструктивного синдрома после лечения В. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости, показателей ЭФ наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего ДЛА (II>ID>DD).



**Выводы:** Блокатор рецепторов AT II В наряду с существенным улучшением ЭФ, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего ДЛА у пациентов с ХОБЛ (II>ID>DD).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, блокатор рецепторов AT II Валсартан, легочная гипертензия, эндотелиальная функция.

### Introducere

Din momentul descoperirii I/D polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) s-au expus ipoteze despre posibila asociere cu eficacitatea inhibitorilor ACE [1, 2]. Studiile au demonstrat, ca I/D polimorfismul genei ACE poate determina eficacitatea medicamentelor, al căror mecanism de acțiune este asociat cu activitatea scăzută a sistemului renin-aldosteron-angiotenzină (RAAS), și (sau) utilizate pentru maladiile în patogeneza cărora este hiperactivarea RAAS. Printre aceste medicamente sunt unele inhibitorii ACE,  $\beta$ -adrenoblocantele selective, antagoniștii de aldosteronă și sartanele [3, 4, 9].

Legătura pozitivă dintre D-alele genei ACE și masa miocardului VS crescută a fost dovedită în cercetările *N. Iwai, M. Pontermoni* [5, 6]. Este demonstrat, că la pacienții - purtători de DD-genotip diametrul telediastolic a VS și masa miocardului a VS, veridic depășesc parametrii similari la purtătorii II genotipului și prezintă rezultate mai reduse a funcției diastolice a VS [7]. Rezultate identice sunt prezentate în studiile publicate în anii 1997-2017 la persoanele cu cardiomiopatie dilatativă, homozigoți după D-alela, unde a fost evidențiată o creștere veridică a masei miocardului VS și un risc sporit de deces ca la pacienții cu alte genotipuri genei ACE. Interconexiunea dintre D-alela și nivelul fermentului ACE în premieră a fost prezentată de *B. Rigat* [7], apoi gășind confirmare în alte studii. Prin aceasta se explică cauza afecțiunii mai pronunțate a VS la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă cu genotipul DD a genei ACE. Studiul a demonstrat influența IEC a AT II *lisinopril* asupra remodelării VS independent de polimorfismul genei ACE. Este confirmat, că dinamica leziunilor lineare mai semnificativă ca și fracția de ejeție a VS s-a observat la pacienții cu genotipul DD în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE. *H. Kanazawa* a demonstrat, că la pacienții cu BPOC și genotipul DD, în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE, răspusul la tratament cu *captopril*, scăderea PMAP și toleranța la efort fizic au fost considerabil diminuate [8]. Paralel, la pacienții cu BPOC și genotipul DD s-a constatat cele mai înalte valori ale rezistenței pulmonare vasculare, diametrului telediastolic a VD, PMAP și concentrației lactatului seric după efortul fizic.

Valsartan se deosebește de Losartan și alți blocatori receptorilor AT II prin faptul, că după structura chimică el este o substanță non-heterociclică. Valsar-

tan este mai selectiv, decât Losartan, în timp, ce la Losartan specificitatea pentru AT1- receptori este în 3000 de ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan indicele dat este de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent a AT II în privință receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul AT II nu poate elimina Valsartan din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan de sine stătător posedă de activitatea farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metabolite active.

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a Valsartanului asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare și funcției endoteliale vasculare în funcție de I/D polimorfismul genei ACE la pacienții cu BPOC. Aceste circumstanțe au determinat scopul și obiectivele acestui studiu.

### Scopul lucrării

Studierea siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra presiunii sistolice (PSAP), medii (PMAP) și funcției endoteliale vasculare la pacienți cu BPOC.

### Materiale și metode

Au fost examinați 31 pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu DD) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 52,5 $\pm$ 4,14 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2 $\pm$ 7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu blocator receptorilor AT II Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Ungaria) cu doză 40-80 mg/zi într-o priză( doza medie 54,5 $\pm$ 15,4 mg).

*Grupul de control* a inclus 30 pacienți, care după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externați din staționar și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maxima și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); ECG standard, EcoCG cu Doppler, bodipletismografia - inițial și după tratament cu Valsartan.

Presiunea *sistolică* în AP (PSAP) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstin [3]:  $PAPs = TRI + FCC - 107,5$ , unde TRI - timpul re-

Tabelul 1.

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare după tratamentul cu Valsartan (I/D genotip).**

Indicii	Inițial	După tratament	p
DTD a VD (mm)	31,9 ± 3,72	30,9 ± 3,52	0,729
Peretele anterior a VD (mm)	5,1 ± 1,0	5,1 ± 0,86	0,57
DTD a VS (mm)	49,6 ± 4,10	48,5 ± 4,49	0,073
<b>Presiunea sistolică în AP (mmHg)</b>	42,3 ± 6,35	37,1 ± 5,95	<b>0,0001</b>
<b>Presiunea medie în AP (mmHg)</b>	27,1 ± 5,12	21,3 ± 4,07	<b>0,035</b>
<b>Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec)</b>	102,2 ± 13,44	115,2 ± 13,17	<b>0,0001</b>
Diametrul AP (mm)	20,75 ± 1,53	20,6 ± 1,52	0,335
Fracția de ejeție a VS (%)	59,29 ± 7,73	61,9 ± 4,91	0,114
Raport VD / VS	0,55 ± 0,07	0,5 ± 0,09	0,214

laxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea *medie* în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejeție a ventriculului drept (Kitabatake A., 1983) [10]:  $\text{Log } 10(\text{PMAP}) = -2,8(\text{AT}/\text{RVET}) + 2,4$ , unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP, msec), RVET - perioada de ejeție a VD (msec).

Cercetarea neinvazivă a *funcției endoteliale* (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [11].

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv efectuarea bodipletismografiei generale.

### Rezultatele și discuții

*Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (ID genotip).*

Analiza siguranței și eficacității utilizării Valsartanului la pacienții cu BPOC și n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament.

**EcoCG cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte a cordului (diametrul telediastolic VTD) a VD - 31,91±3,72mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale a grosimii peretelui anterior a VD - 5,13±1,0 mm, cu variațiile între 3,0 - 7,0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior VS - 1,25±0,09 mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratament cu Valsartan n-a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, a fost observate unele tendințe pozitive (Tabelul

1). Fenomenul acesta se explică cu termenul scurt de tratament efectuat, pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresul hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD, este necesitatea cel mai puțin de 7-12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes practic dinamică semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP după tratamentul cu Valsartan: *PASP* s-a micșorat de la 31,6-60,0 mmHg (medie 42,31±6,35 mmHg) inițial până la 29,0-50,0 mmHg (medie 48,50±4,49 mmHg (p<0,0001) după tratament, *PMAP* - de la 27,11±5,12 mmHg până la 21,35±4,07, p< 0,05 paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - 102,09±13,44 msec vs. 115,24±13,17 msec (p<0,0001), ce este foarte favorabil pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu formele grave de BPOC.

Analiza rezultatelor dobândite a constatat dinamică considerabil pozitivă a *funcției endoteliale* vasculare în urmă tratamentului: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) considerabil au crescut de la 6,37±10,84% (cu variațiile - 13,6 - 29,4%) inițial până la 3,92±9,97% (- 5,7 - 34,5% respectiv) (p<0,005) după tratament, paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă : 657,857±324,72 ml vs. 770,74±302,12 ml ( p<0,005).

*Eficacitatea valsartanului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC(II genotip)*

Ca și în lotul pacienților cu I/D genotip, s-a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (VTD al VD - 30,5±3,64 mm cu variațiile între 25,4 și 30,0 mm), valori normale ale grosimei peretelui anterior al VD - 5,0±1,22 mm, cu variațiile între 3,0-6,5 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior al VS - 1,3±0,11 mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză).

Analiza comparativă a parametrilor hemodina-

Tabelul 2.

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul cu valsartan (I/I genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,5 ± 3,64	31,2 ± 3,54	0,79
Peretele anterior al VD, mm	5,0 ± 1,22	5,0 ± 0,84	0,77
DTD al VS, mm	45,5 ± 5,44	44,9 ± 5,74	0,084
PSAP, mmHg	42,4 ± 7,62	36,0 ± 5,54	0,002
PMAP, mmHg	27,0 ± 5,46	20,6 ± 5,68	0,022
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	106,8 ± 11,72	117,8 ± 11,19	0,001
Diametrul AP, mm	20,4 ± 1,56	20,6 ± 1,78	0,366
Fracția de ejeție a VS, %	60,4 ± 5,35	62,8 ± 5,94	0,116
Raport VD/VS	0,5 ± 0,042	0,5 ± 0,74	0,246

micii centrale după 5 săptămâni de tratament cu valsartan nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (vezi Tabelul 2). Fenomenul acesta se explică prin durată scurtă a tratamentului efectuat necesar pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresarea hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD. Sunt necesare cel puțin 7-12 luni de tratament.

PSAP s-a micșorat semnificativ de la 30-60,0 mmHg (în mediu 42,4±7,62 mmHg) inițial până la 26,0-48 mmHg (o medie de 36,0±5,54 mmHg; p<0,001); după tratament PMAP s-a redus - de la 27,0±5,46 mmHg până la 20,6±5,68 (p<0,05), în paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - 106,8±11,72 msec vs 117,8±11,19 msec (p<0,0001), ceea ce este o evoluție foarte favorabilă pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC (Tabelul 2).

Ca și în lotul pacienților cu I/D genotip, analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului a relevat o dinamică semnificativ pozitivă a funcției endoteliale vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la 7,6±11,92% inițial până la 15,4±6,32% (p<0,005) după 5 săptămâni de tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 660,3±322,76 ml vs 788,5±344,75 ml (p<0,005; Tabelul 3).

*Eficacitatea Valsartanului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (D/D genotip genei ACE).*

În grupul pacienților cu D/D genotip genei ACE Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 35,6±4,64 mm cu variațiile între 26,0 și 38,0 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD - 6,5±2,45 mm, cu variațiile între 5,0-8,0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior ventriculului stâng - 1,5±4,42 mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză).

Prezintă un interes practic dinamica semnificativă a PSAP, PMAP în artera pulmonară și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar după tratamentul cu valsartan (Tabelul 4). PSAP s-a micșorat de la 44,2±4,56 mmHg inițial până la 36,1±6,18 mmHg (p<0,05); după tratament presiunea medie în AP s-a redus - de la 27,0±5,43 mmHg până la 22,7±5,44 (p<0,05), în paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - 104,5±11,58 msec vs 116,8±11,20 msec (p<0,05), ceea ce este o evoluție foarte favorabilă pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului cu Valsartan: a fost constatată (în baza probei cu hiperemie reactivă) o dinamică pozitivă semnificativă a funcției endoteliale vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la 6,0±11,69% inițial până la 11,0±7,22% (p<0,005) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 650,2±307,12 ml vs 776,0±245,30 ml (p<0,05; Tabelul 3).

Tabelul 3.

**Dinamica funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Valsartan (I/I genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,1±0,54	4,0±0,72	0,77
<b>Funcția endotelialului vascular, %</b>	<b>7,6±11,92</b>	<b>15,4±6,32</b>	<b>0,002</b>
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,4±0,056	0,4±0,048	0,224
<b>F (volumul sanguin), ml/min</b>	<b>660,3±322,76</b>	<b>788,5±344,75</b>	<b>0,003</b>

Tabelul 4.

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu Valsartan (D/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	35,6 ± 4,64	35,3 ± 3,50	0,85
Peretele anterior al VD, mm	6,5 ± 2,45	6,4 ± 0,96	0,68
DTD al VS, mm	59,5 ± 5,33	58,6 ± 6,12	0,088
PSAP, mmHg	44,2 ± 4,56	36,1 ± 6,18	0,044
PMAP, mmHg	27,0 ± 5,43	22,7 ± 5,44	0,034
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	104,5 ± 11,58	116,8 ± 11,20	0,006
Diametrul AP, mm	20,4 ± 1,58	20,4 ± 1,52	0,346
Fracția de ejecție a VS, %	57,5 ± 8,50	60,0 ± 5,42	0,142
Raport VD/VS	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,06	0,214

Tabelul 5.

**Dinamica FE la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Valsartan**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,5 ± 0,54	4,5 ± 0,68	0,84
Funcția endotelului vascular, %	6,0 ± 11,69	11,0 ± 7,22	0,002
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,4 ± 0,033	0,4 ± 0,030	0,150
F (volumul sanguin), ml/min	650,2±307,12	776,0±245,30	0,005

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard efectuat în *grupul de control* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate. De menționat este faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

### Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică evoluție moderat - severă utilizarea blocatorului receptorilor AT II Valsartan la toate trei I/D genotipuri ACE nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale.

2. Tratamentul de scurtă durată cu blocatorul receptorilor AT II Valsartan considerabil reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar la pacienții cu II și ID genotipuri (II>ID>DD).

### Bibliografie

1. Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration* 2002;7:3-13.

2. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2004;25:2243-2278.

3. Castellon, R., Hamdi, HK. Demystifying the ACE polymorphism: from genetics to biology. *Curr Pharm Des* 2007;13:1191-1198.

4. Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration* 2002;7:3-13.

5. Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:2622-2628.

6. Pontermoni, M., Sofia, A., Tirota, A. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am. Soc Nephrol*. 1996;7:2550-2558.

7. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P. et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxy peptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433.

8. Kanazawa, H., Otsuka, T., Hirata, K. et al. Association between the angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;121:697-701.

9. Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., Comini, L., Bachetti, T., Ferrari, R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007;577:1-6.

10. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao M. et al. Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68:302-309.

11. Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.

### 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 și de o singură parte, 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 primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

### Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

**5. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

**6. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

**7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

**8. IMSP Institutul de Ftizio pneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, director

**9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

**10. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

**11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

**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.

Bun de tipar 28.07.2020

Format 60x84/8

Coli de tipar 43,0

Tiraj ex. 200 ex.

Comanda nr. 4

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei  
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8