

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2022

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2022

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

**"ABORDAREA STRATEGICĂ A TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR ÎN
PERIOADA PRE-ȘI POST SPITALICEASCĂ ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA"**

20.80009.8007.28

Prioritatea Strategică _____ sănătate _____

Conducătorul proiectului

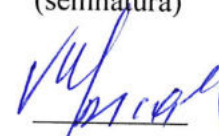
Diaconu Nadejda



(semnătura)

Directorul organizației

Moscalu Vitalie



(semnătura)

Consiliul științific/Senatul

Popovici Mihail



(semnătura)

L.Ș.

Chișinău 2022

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Evaluarea în dinamică a pacienților înrolați și estimarea complicațiilor precoce și de durată (mortalitate, spitalizări repetate, recidive TEV, complicații hemoragice, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică) conform protocolului prestabilit.

Evaluarea derulării proiectului

2. Obiectivele etapei anuale

1. Urmărirea în dinamica a pacienților pentru determinarea ratei complicațiilor nefaste: mortalitate, spitalizări repetate, recidive TEV, complicații hemoragice, rata HTPCT, aderență la tratament, aprecierea satisfacției pacientului, în funcție de grupul de risc
2. Aprecierea pronosticului de durată la pacienții cu EP în funcție de grupul de risc
3. Continuarea înrolării pacienților cu TEP acut pentru evaluarea strategiilor de tratament (tromboliza vs tratament anticoagulant)
4. Evaluarea costurilor estimative pentru managementul unui pacient cu TEP în funcție de riscul de deces precoce.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Selectarea și includerea în cercetare a tuturor pacienților adresați în IC cu suspecție de TEV.
2. Semnarea acordului informat și examinarea pacienții conform protocolului elaborat.
3. Aprecierea probabilității clinice a TEP la pacienții adresați cu suspecție la TEP, urmărirea celor excluși timp de 3 luni
4. Aprecierea riscului de deces precoce la pacienții cu EP confirmat, asigurând conduita adecvată riscului.
5. Randomizarea pacienților în loturi de cercetare;
6. Determinarea pacienții cu risc redus de deces precoce, asigurând conduita ambulatorie organizată a acestora, sau reducerea duratei de spitalizare.
7. Selectarea pacienților cu risc intermediar înalt și înalt pentru tratament trombolitic în doze terapeutice și reduse.
8. Studiarea profilului pacienților cu TEP internați în Institutul de cardiologie (factori de risc, particularități clinice, paraclinice și de tratament)
9. Urmărirea în dinamica a pacienților (rata complicațiilor nefaste : mortalitate, spitalizări repetate, recidive TEV, complicații hemoragice) conform protocolului prestabilit.
10. Evaluarea costurilor necesare pentru tratarea unui caz de TEPA în funcție de riscul vital al pacientului
11. Evaluarea derulării proiectului;
12. Completarea capitoului revista literaturii, cu prezentarea fragmentelor sub forma de publicații.
13. Îndeplinirea actelor necesare la fiecare etapă.
14. Implementarea algoritmilor de suspecție a TEP, de evaluare a eligibilității pentru tratament ambulator, protocolului de tromboliză
15. Editarea broșurilor informative despre prevenire și tratament a TEV pentru pacienți, populație generală și personal medical

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Au fost selectați și incluși în studiu toți pacienții internați cu TEP în Institutul de Cardiologie pe parcursul anilor 2020 - 2022 (nr. 186), dintre care 26 au decedat.
2. Au fost selectați și incluși în studiu 65 de pacienți cu TEP internați în institutul de Medicină Urgentă.
3. În urma aplicării scorului de determinare a riscului vital pacienții au fost divizați în 4 grupuri de risc, reprezentând și grupuri de studiu.
4. Toți pacienții înrolați în studiu au fost evaluați la etapa inițială prin efectuarea investigațiilor de laborator și instrumentale, preconizate în design-ul studiului.

5. Pacienții înrolați anterior (an. 2020-2021) au fost contactați, rechemați și reevaluați (pentru determinarea complianței la tratament și profilul complicațiilor de durată, și profilul protrombotic)
6. S-a continuat completarea capitolului – revista literaturii cu publicarea fragmentelor sub forma de articole
7. S-a realizat crearea programului de calcul a datelor statistice, cu inițierea și completarea parțială a introducerii datelor pacienților înrolați în studiu

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Pe parcursul studiului, în perioada anilor 2020-2022 au fost colectați 286 bolnavi cu TEP acut, care s-au adresat la instituții medicale dotate cu serviciul cardiologie de urgență. Au fost implicate 3 instituții de ordin republican și municipal (Institutul de Cardiologie, Sp. Sf. Treime, Institutul de Medicină Urgentă (IMU), inclusiv 2 instituții ambulatorii.

Din lotul total de pacienți (286 cu TEPA) - 163 (57,02%) erau bărbați, vârsta medie fiind $67,1 \pm 10,2$ ani, variind între 23-92 ani. Merită de menționat că 52% din pacienții studiați prezentau vârsta aptă de muncă (sub 65 ani).

Circa 74 la sută din pacienți ($n=211$) s-au spitalizat de urgență, 24,5% ($n=69$) fiind în stare instabilă hemodinamic. După analiza fișelor de observație s-a notat că 62% din pacienți ($n=177$) au fost externați cu codul DRG I260 (tromboembolie pulmonară cu mențiune de cord pulmonar acut), iar 38% din pacienți ($n=109$) au fost codificați cu I 269 (tromboembolie pulmonară fără mențiunea cordului pulmonar acut). Toți pacienții cu COVID 19, incluși în studiu au primit codul I260. Atrage atenția că în 45,5% cazuri diagnosticul de trimitere, internare și externare nu au corespuns, motive fiind multiple (tablou clinic nespecific, dotarea insuficientă a secțiilor de primire, lipsa protocoalelor de excludere a TEP în secțiile de primire, lipsa cunoștințelor și intuiției etc). Această constatare denotă starea sensibilizării scăzute a personalului medical față de aceasta patologie, iar nesuspectarea la timp a TEP poate avea consecințe dramatice.

Lotul studiat a fost prezentat din 189 pacienți spitalizați în Institutul de cardiologie, 65 pacienți în Institutul de Medicină Urgentă (inclusiv 17 cu COVID 19) și 32 pacienți în spitalul sf. Treime.

Durata medie de spitalizare a prezentat 11,2 zile, variind între 2-42 zile. Cca 67% din bolnavi au fost tratați inițial în bloc de terapie intensivă (BTI), în special categoria pacienților din IMU (49 bolnavi din totalul de 65 internați). Durata medie de spitalizare în BTI a constituit $5,68 \pm 3,1$ zile, fiind semnificativ mai mare la pacienții cu COVID 19, comparativ cu cei fără infectare virală ($6,1 \pm 4,08$ zile vs $4,06 \pm 2,7$ zile).

Analiza incidenței TEV în funcție de luna anului a evidențiat ca cea mai mare rată de TEV a avut loc în lunile martie și octombrie, iar cea mai mică la sfârșit de an (în noiembrie și decembrie) (fig.1).

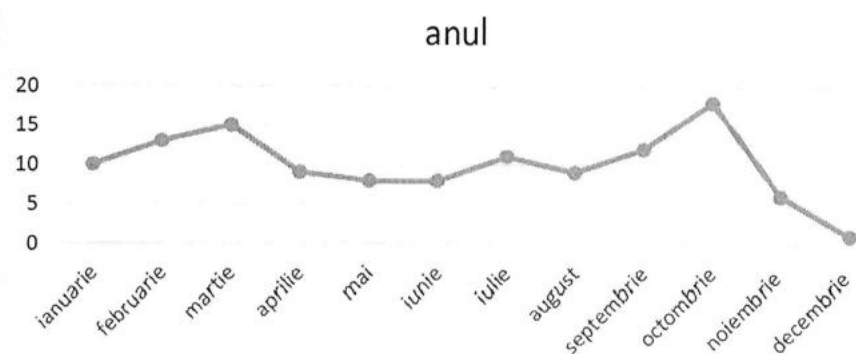


Figura 1. Distribuția pe luni a incidenței tromboemboliei pulmonare (anii 2020-2021)

Rata decesului intraspitalicesc a prezentat 12,46% (n=35) per general pe lotul de studiu,. După excluderea deceselor la pacienții infectați de coronavirus de tip nou, rata mortalității intraspitalicești s-a redus la 7%, fiind mai mare în IMU (fapt explicat prin profilul grav a pacienților).

În urma anchetării pacienților studiați s-a constatat că debutul simptomelor sugestive tromboemboliei pulmonare a fost în mediu cu 10,5 zile până la spitalizare, variind între 1 până la 45 zile, iar cca 1/3 din pacienți anchetați (35,5%) au vizitat cel puțin o instituție medicală anterior spitalizării, iar 5,7% au fost examinați în mai mult de 2 instituții medicale până diagnosticul de TEP acut a fost stabilit.

Examenul obiectiv a pacienților a evidențiat ca mai mult de 1/3 (35,5%) din pacienți s-au prezentat în stare hemodinamică instabilă la spitalizare, preponderent în IMU (44,4% vs 33,3%).

Nivelul mediu a saturației cu O₂ a sângelui periferic, măsurat cu pulsoximetru, a reprezentat 86±8,02%, fiind semnificativ mai redus la pacienții cu COVID (74,6±9,1% vs 89,5±5,4%). S-a notat că nivelul minim de oxigenare a fost 20%, maxim 98%, iar 62,8% au avut la internare SPO₂ ≤ 90%. Din numărul total de bolnavi (n=64) cu desaturație manifestă, 57,8% au fost pacienții spitalizați în IMU.

Frecvența contracțiilor cardiace la internare a variat între 40 și 148 bpm, media pe tot lotul fiind de 98,56±15,8 bpm, 43,4% pacienți fiind cu frecvența cardiacă ce a depășit 110 bpm, rata tahicardiilor fiind semnificativ mai mare la pacienții desaturați (64,7% vs 30,7%). Valoarea medie a TA sistolice pe grup a fost 118 mmHg±19,6 mm Hg, variind între 30 și 180 mmHg. Cca 1/3 (34,7%) din bolnavi fiind în hipotensiune (≤100 mm Hg).

După examinarea obiectivă a pacienților în secția de internare la pacienții cu semne sugestive TEP acut se aplică scorurile de predicție a TEP (scorul Wells și Geneva). Valoarea medie pe grup a scorului Wells a fost 3,8±1,09 puncte, 46,2 % din bolnavi prezentând valoarea scorului ≥3, ceea ce califică pacientul cu TEP probabil. La aplicarea scorului Geneva s-a constatat ca valoarea medie a scorului reprezintă 7,78 ±1,3 puncte, iar 80,99 % din bolnavi se califică în grupul cu TEP probabil. După compararea acestor 2 scoruri între ele, la lotul general de studiu s-a observat că rata de predicție a scorului Geneva a fost semnificativ mai mare (46,2% vs 80,99%).

După interogarea amanunțită a pacienților, următoarea etapă a reprezentat determinarea terenului de dezvoltare TEV, cu scoaterea în evidență a factorilor de risc cel mai probabili. Astfel,

profilul factorilor de risc a fost prezentat în ordinea după cum urmează: hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă maladie asociată în lotul general de studiu, întâlnită la 186 (65,2%) pacienți, urmată de insuficiența cardiacă, determinată la 182 (63,6%) pacienți; fibrilația atrială a fost determinată la 20,66% pacienți, infarctul miocardic în antecedente a fost notat la 12% bolnavi, iar diabetul zaharat a reprezentat 28% pacienți.

Dintre factorii de risc importanți în dezvoltarea TEV s-a determinat prezența tromboembolismului venos în antecedente la 32,8% pacienți. A 2-a ca frecvență cauză de TEV a fost menționată prezența imobilizării îndelungate, prezentată sub una din următoarele forme: imobilizare la pat, călătorie mai mult de 4 h, fractură, chirurgie cu anestezie cu durată peste 30 min, spitalizare îndelungată. Imobilizarea a servit drept factor favorizant în 30,5% cazuri, fiind mai frecvent întâlnită la pacienții din IMU (65%), explicat prin profilul multidisciplinar al pacienților și gravitatea severă a maladiilor tratate în instituție. Totodată 26,4% pacienți prezentau dilatări varicoase ale sistemului venos superficial, 26,5% pacienți - patologie oncologică, 17,3% - AVC ischemic sau hemoragic în antecedente, iar 18,1% boală cronică pulmonară.

Dintre factorii de risc cardiovasculari putem menționa că cca $\frac{1}{4}$ (23,1%) din pacienții studiați erau cu obezitate, IMC mediu fiind $29,8 \pm 3,2$ kg/m², alții 16,5% fumau, iar 8% bolnavi faceau abuz de alcool. După examinarea mai amănunțită a testelor de laborator s-a determinat că 3 pacienți erau cunoscuți cu trombofilie ereditară.

Examenul clinicoparaclinic a evidențiat unele particularități importante. Astfel, notăm că valoarea D-dimerilor (marker nespecific de tromboză și inflamație) în medie a fost de $5,8 \pm 2,4$ ng/ml, min fiind de 0,6 și maximal mai mare de 10,0 ng/ml. S-au notat valori semnificativ mai mari ale d-dimerilor la pacienții cu covid-19, care în medie au fost de $9,7 \pm 0,9$ ng/ml vs $6,27 \pm 2,7$ ng/ml, fapt explicat, posibil, prin mecanismul inflamator al trombozei. Totodată notăm că 16% din pacienți au prezentat valori pozitive (crescute) ale troponinelor cardiace, ceea ce demonstrează gravitatea afectării cardiace ca urmare a TEP, marker folosit în determinarea riscului vital al pacientului. În cadrul studiului s-a observat prescriere joasă a markerilor cardiaci (până la 50% din pacienți), indiferent de instituțiile implicate. La 35% pacienți valoarea NT-proBNP -ului a depășit valoarea de referință, la 13 dintre ei cu mai mult de 10 ori. Acest marker indică gradul de insuficiență cardiacă ca consecință a dezvoltării cordului pulmonar acut. De menționat că NT-proBNP - indice important în determinarea pronosticului la pacienții cu TEV a fost testat la internare, doar la $\frac{1}{3}$ din bolnavii incluși în studiu (motive fiind multiple: indisponibilitatea testului, necunoașterea testului și neatenția medicilor).

Evaluarea indicilor obiectivi și studierea profilului factorilor de risc a permis integrarea datelor obținute în scorul PESI (scor care determină indicele de severitate a emboliei pulmonare). Astfel, scorul mediu a fost $130,8 \pm 34,5$. Se merită de menționat că 53,3% din pacienți prezentau scorul mai mare de 106 (ceea ce determină severitate înaltă), iar varianta prescurtată a scorului a pus în evidență 59,6% bolnavi cu scorul ≥ 1 (risc înalt).

Profilul investigațiilor paraclinice utilizate în Republica Moldova, la pacienții cu suspjecție la TEP, sunt următoarele: ECG, ECHO CG, Radiografia pulmonară, USG cu compresie a vaselor membrelor, TC cu contrast în regim angioscan. Din cele enumerate, ECG a fost efectuată la 89%

pacienți, fiind sugestivă în 48% cazuri, R-grafia pulmonară o găsim la majoritatea pacienților 268 (89,2%), iar imagine sugestivă TEP a fost descrisă doar în 23% cazuri.

Doppler vaselor periferice (USG cu compresie) a fost efectuată la cca ½ dintre pacienții incluși în studiu, cca 31% din lot prezentând semne de tromboză (de diferit grad) în sistemul venos proximal a membrelor inferioare.

Tromboembolismul pulmonar a fost confirmat prin tomografie pulmonară la cca 40% din pacienți: TC pulmonară a fost efectuată la 53% pacienți, dintre care în regim angioscan doar la 39,6%, la pacienții cu covid fiind efectuată TC pulmonară fără contrast (din motive epidemiologice).

Investigația de bază în suspectia și stabilirea diagnosticului de TEP în condițiile RM este ECHOCG. În studiul nostru ECHOCG transtoracică (ETT) ocupă locul central, având ca scop evidențierea unor markeri echocardiografici mai sensibili, care ar permite stabilirea diagnosticului și în lipsa TC.

Astfel, din 286 pacienți incluși în studiu, 186 de bolnavi au fost supuși examinării ETT în primele 24 de ore de spitalizare. Restul bolnavilor nu s-au examinat din motiv de indisponibilitatea ECHOCG 24/24. Examenul ETT a demonstrat semne de disfuncție a VD prin dilatarea cavității >35mm la 60% pts, prin diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD la 20%, scăderea indexului TAPSE < 17,0mm în 40% cazuri, diminuarea vitezei sistolice S'm VTR < 9,5 cm/sec la 34% bolnavi. Analiza ETT a stabilit semne de HTP: severă (PSAP \geq 55mmHg) la 163 pacienți (56,9%), moderată (PSAP \geq 35 - < 55mmHg) la 10 persoane (3,6%), ușoară (PSAP < 35mmHg) la 26 bolnavi (9,1%).

În grupa pacienților cu semne de HTP severă (cu presiune sistolică maximală în AP $64,21 \pm 3,42$ mmHg și cea medie $37,65 \pm 2,41$ mmHg) s-a evidențiat o dilatare mai pronunțată a AD (aria fiind $27,53 \pm 3,13$ cm²), VD ($39,5 \pm 3,11$ cm), trunchiului arterei pulmonare ($28,1 \pm 2,41$ cm). Numai în acest lot ETT a confirmat semnul McConnell la 4 pacienți, cu relația diametrului end-diastolic VD/VS > 1; dilatare mai evidentă a diametrului VCI ($23,11 \pm 2,11$ cm); creșterea jetului de regurgitare a VTR, care a atins medie $3,8 \pm 1,77$ m/sec.

Pacienții care au prezentat TEP severă au avut TAPSE semnificativ mai mic ($15,54 \pm 4,21$ mm), indexul tisular S'm VD evident diminuat ($8,6 \pm 1,21$ cm/sec). De asemenea, în acest lot s-a observat și reducere semnificativă a raportului TAPSE/PSAP, medie fiind $0,29 \pm 1,11$ (0,18-0,37) în comparație cu grupe cu PSAP medie ($0,46 \pm 2,11$) sau ușoară ($0,64 \pm 1,11$). Cel mai semnificativ grad de regurgitare a VTR (gradul III și gradul II-III) s-a observat la pacienții cu semne de HTP severă și moderat – severă.

Prin examinare poliproecțională trombi intracavitari flotanți în AD au fost depistați la 29 (10%) pacienți. Toți pacienții cu tromboză au prezentat semne de HTP înaltă. Remarcăm, că pe parcursul tratamentului anticoagulant am observat la toți dispariția maselor trombotice intracavitare.

După efectuarea examenului clinicoparaclinic, la pacienții cu TEAP se evaluează profilul de risc vital, care include în sine statutul hemodinamic, scorul PESI, datele ECHOCG și TC, markerii cardiaci. În funcție de gradul de risc pacienții sunt selectați pentru algoritmul ulterior de tratament. Astfel, din 286 pacienți, 28,8% se încadrau în risc vital major (o mare parte din ei fiind instabili

hemodinamic), 21,1% prezentau grupul în risc intermediar înalt, 32,69% prezentau grupul cu risc intermediar redus și restul – 17,3% prezentau risc vital scăzut.

În funcție de categoria de risc vital pacienților le-a fost selectată tactica de tratament. Rata tratamentului trombolitic a fost foarte redusă 40 cazuri – 14% din indicații (motive fiind numeroase). Majoritatea pacienților a fost supuși tratamentului cu heparine (heparină nefracționată (HNF) – 30,8% și HGMM – 63,4%. De notat că pacienții cu COVID au fost tratați cu HNF – 12 și HGMM – 5. Cea la 46,1% bolnavi a inițiat tratament cu Warfarină, dintre care mai mult de 1/3 (38%) au fost trecuți la ACOD (rivaroxaban), alții 33,6% au fost inițiați pe ACOD inițial sau după heparine.

După perioada de urmarire medie de 23,4±3,5 luni s-a constatat că 29 pacienți au decedat, 4 au refuzat vizita din motive epidemiologice, iar 85 s-au prezentat la vizită repetată.

Evaluarea în dinamică a 85 pacienți a demonstrat diminuarea semnificativă a cavităților drepte, practic cu normalizare dimensiunilor VD, în 18 cazuri cu micșorare ariei AD < 18cm². Analiza gradului de HTP a stabilit o dinamică pozitivă în toate cazurile, cu gradientul presiunii sistolice pulmonare ≥ 35 - ≤ 45mmHG la 33 pacienți și valorile PSAP >45 - ≤55mmHG la 28 persoane. Toți pacienții în dinamică n-au prezentat semne de disfuncție VD, cu creșterea indexului TAPSE >16,0mm și indicii sistolic tisular S'm VTR >10cm/s.

Evaluarea evenimentelor nefaste a arătat că 6 pacienți au dezvoltat recidivă a TVP după întreruperea tratamentului anticoagulant, 3 a dezvoltat TEP repetată, 4 AVC ischemic, 3- IM.

Durata medie de tratament anticoagulant la pacienții studiați a prezentat 19,3±4,7 luni, 68% prelungind tratamentul pe parcurs la 6 luni. Totodată 25% din pacienți au suspendat tratamentul după 3 luni de tratament, prezentând complianța redusă la anticoagulare.

1. **Diaconu N., Cuzor T., Grosu A** Predictive value of Wells and Geneva score in suspected pulmonary thromboembolism in critically ill patients with COVID 19: A Retrospective Study In: Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH), Volume 6, Issue S1 Special Issue: Abstracts of the ISTH 2022 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 9–13, 2022, octomber 2022, PB0049 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/24750379/2022/6/S1>
2. **Diaconu N., Cuzor T., Grosu A** Predictive value of Wells and Geneva score in suspected pulmonary thromboembolism in critically ill patients with COVID 19: A Retrospective Study In: Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH), Volume 6, Issue S1 Special Issue: Abstracts of the ISTH 2022 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 9–13, 2022, octomber 2022, PB0049 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/24750379/2022/6/S1>

Submitted

3. **Irina Civirjic, Nadejda Diaconu** Pulmonary embolism vs pulmonary hypertension: diagnostic dilemmas in young woman , **clinical case- nr. 06661, ESC clinical case gallery.**
4. **Grosu A.**, Tromboembolismul venos: aspecte epidemiologice, medico-sociale și economice In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2022, vol.1 p.73-81 ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categorie B).

5. **CUZOR T., Diaconu N.** Embolia pulmonară: particularitățile ecocardiografice în faza acută și monitorizarea la distanță In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2022, vol.1, p. 60-65 , ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categoria B).
6. **David L.** Tromboembolia arterei pulmonare și diabetul zaharat. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2022, vol.1 p.91-96 ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categoria B).

6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Abordarea contemporană a tromboembolismului venos permite elaborarea metodelor de prevenție, diagnostic, tratament și management personalizat al pacienților cu EP, ceea ce determina scăderea morbidității și dizabilității prin complicațiile TEV sau tratamentul acestuia, creșterea satisfacției și calității vieții pacienților cu EP și a familiilor lor. În urma etapelor parcurse la moment s-au evedințiat golurile și locurile slabe în conduita pacienților cu TEP acut, efectuând o analiză comparativă în mai multe instituții și categorii de bolnavi.

Impactul economic va fi manifestat prin scăderea costurilor directe și indirecte suportate de sistemul ocrotirii sănătății și economia națională (scăderea spitalizărilor, consumului de medicamente și investigațiilor costisitoare, scăderea numărului de absențe de la locul de lucru, micșorarea alocațiilor de dizabilitate și sociale). Aceste fenomene vor genera creștere economică și a bunăstării populației, creșterea ocupării forței de muncă. Modificarea paradigmei de abordare a pacienților cu tromboembolism venos, va permite restructurarea serviciilor medicale acordate pacienților prin creșterea gradului de acces la servicii specializate, centrate pe pacient, personalizate și orientate spre reducerea maximală a complicațiilor nefaste.

Impactul social al cercetării propuse va determina schimbarea atitudinii în societate față de factorii de risc predispozanți către TEV, va diminua abuzul investigațiilor neargumentate și potențial periculoase, va scurta durata de spitalizare și va scădea rata complicațiilor precoce și de durată, reducând, astfel, suferința generată, ceea ce va crește calitatea vieții pacienților și a familiilor lor.

Impactul științific al cercetării propuse constă în evidențierea metodelor de optimizare a conduitei pacienților cu EP. Analiza factorilor de risc pentru EP va permite elaborarea metodelor de prevenție, iar valorificarea strategiilor noi de diagnostic și tratament a EP va permite elaborarea algoritmilor (de diagnostic și tratament) optimizate și adaptate la condițiile RM. Acest proiect va permite lansarea unei direcții noi în abordarea pacienților cu tromboembolism venos.

7. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Acest proiect s-a desfășurat în cadrul laboratorului științific Urgențe cardiace și tulburări de ritm a Institutului de Cardiologie, utilizându-se infrastructura clinicii date. Selectarea pacienților s-a realizat parțial în colaborare cu Institutul de Medicina Urgentă și sp. Sfânta Treime.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

Implimentarea proiectului se desfasoară si va continua în incinta Institutului de Cardiologie, Institutului de Medicină Urgentă și sp. Municipal Sf. Treime

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

La nivel internațional se duc tratative de colaborare cu societatea lituaneana de tromboză și hemostază în vederea protocoalelor de diagnostic a tulburărilor de coagulare si a protocoalelor terapie anticoagulantă, inclusiv la pacienții cu TEP acut.

10. Dificultățile în realizarea proiectului

Situația pandemică precară a scăzut rata adresabilității în Institutul de cardiologie, iar clinica infecției COVID-19 fiind similară cu cea a TEP a contribuit la direcționarea greșită a acestor pacenți. Totodata situația epidimiologică precară a limitat la inceput de an posibilitățile de rechemare a pacienților la 12 luni. Adresarea întârziată a pacienților la asistență medicală specializată scade rata pacienților eligibili pentru tratament trombolitic, ceea ce a limitat semnificativ efectuarea in termeni prognozați a sarcinii 5. Accesul limitat a pacienților către serviciul medical primar (din motive epidemiologice), cit și lipsa compensarii medicamentelor idenspensabile (ACOD) în tratamentul anticoagulant ambulator scade complianța pacienților la tratament.

Totodată pretul scump a reactivelor și resursele financiare insuficiente nu permite examinarea bolnavilor din contul proiectului în vederea prezenței trombofiliilor ereditare sau dobindite. Abordarea pacienților cu TEP acut (deci și realizarea proiectului) ar fi mai completă dacă instituțiile medicale ar avea la dispoziție 24/24 investigațiile incluse în protocol.

11. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:

- Manifestări științifice internaționale (în străinătate)
- Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)
- Manifestări științifice naționale
- **Manifestări științifice cu participare internațională**

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, conferința științifico-practică în regim online, cu genericul Tcazul Saptaminii, organizată de Institutul de Cardiologie, Chișinău, prezentarea orală Aspectele tratamentului anticoagulant la gravida cu patologie cardiovasculara

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, curs de perfectionare a medicilor de familie - RECOMANDĂRI ÎN CONDUITA TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT ÎN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE ÎN PERIOADA DE COVID-19 ȘI NU DOAR..., aprilie-mai 2022

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător I congres internațional, dedicată zilei mondiale a trombozei (WTD) “Tromboza – cu ...sau fara limite?”, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova, Societatea Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova și Institutul de Cardiologie etc, 7-8 octombrie 2022, Chișinău, prezentare orla cu titlul : 1. Trombofilii ereditare de la laborator la clinica Si 2. Reguli in administrarea terapiei anticoagulante

Grosu Aurel, Profesor Universitar, Congresul internațional, dedicată zilei mondiale a trombozei (WTD) “Tromboza cu sau fara limite?- ”, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova, Societatea Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova și Institutul de Cardiologie etc, 7-8 octombrie 2022, Chișinău, prezentare orla cu titlul – Terapia antiagreganta duala – aspecte practice

Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

Nu s-a prezentat

12. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media:

➤ **Emisiuni radio/TV de popularizare a științei**

Diaconu Nadejda, Radio Vacea Sperantei Republice, 7 octombrie, Ce este tromboza și cum o prevenim.

Diaconu Nadejda, TVR Moldova- ce este ziua mondiala a trombozei? 13 octombrie

➤ **Articole de popularizare a științei**

Diaconu Nadejda, revista Sanatatea, nr. 78, noiembrie 2021, ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ТРОМБОЗА: ОСТАНОВИТЕ ТРОМБОЗ И СПАСИТЕ ЖИЗНИ

➤ **Material educațional pentru medici**, tromboembolism venos- Killer silentios

➤ **Material educational pentru populatie generala:** ce este tromboza si cum o prevenim

➤ **Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului**

Nu s-au susținut

13. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

Sesiune Tromboembolism venos în cadrul I Congres Internațional STH

14. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

➤ Grosu Aurel, președinte al Comisiei republicane de atestare a medicilor, specialitatea cardiologie

➤ Grosu Aurel, Presedintele comisiei de specialitate in cardiologie a MS , Chisinau, Republica Moldova

➤ Grosu Aurel, Recenzent la teza de doctor habilitat în științe medicale – Manifestările clinico-imagistice, funcționale și microbiologice în bronșectazii la adult- Oxana Munteanu

- Grosu Aurel, președinte al Consiliului de Experți a MS RM
- Grosu Aurel, președintele Consiliului calității a Institutului de Cardiologie
- Diaconu Nadejda, Congres Internațional dedicată zilei mondiale a trombozei, 7-8 octombrie 2022, președinte a comitetului organizatoric, moderator.
- Diaconu Nadejda, președintele Societății de Tromboză și Hemostază din RM
- Diaconu Nadejda, recenzent la teza de doctor în științe medicale “Diagnosticul și tratamentul maladiei varicoase complicate cu tromboza venoasa acuta superficială”, competitor – Bzovii Florin Tromboembolismul
- David Lilia, membru al Comisiei republicane de atestare a medicilor, specialitatea cardiologie.
- David Lilia, recenzent la Protocolului Clinic național „Valvulopatii la adult”
- David Lilia, recenzent la teza de doctor în științe medicale “Răspunsul inflamator la pacienții cu infarct miocardic acut pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului”, competitor – Mihaela Munteanu

15. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect.

Tromboembolismul pulmonar acut reprezintă o problemă clinică devastatoare, cu rată înaltă de mortalitate, inclusiv din complicații tardive. Scopul studiului, la etapa actuală a fost caracteristica clinico-paraclinică a pacienților și determinarea predictorilor pronosticului de scurtă și lungă durată la pacienții cu TEP acut. Este un studiu prospectiv, unicentric, care a inclus pacienții internați în Institutul de Cardiologie cu suspexie de TEP acut pe parcursul anilor 2020-2022. Datele clinice au fost colectate și stocate în fișa protocolului de studiu. Numarul pacienților parțial a fost completat cu pacienți din Institutul de Medicină Urgentă și spital polivalent sf. Treime. După un an de la TEP confirmat pacienții au fost rechemati pentru reexaminare. Din lotul total de pacienți (286 cu TEPA) 163 (57,02%) erau bărbați, vârsta medie fiind $67,1 \pm 10,2$ ani, variind între 23-92 ani. Circa 74 la suta din pacienți ($n=211$) s-au spitalizat de urgență, 24,5% ($n=69$) fiind în stare instabilă hemodinamic. În 45,5% cazuri diagnosticul de trimitere, internare și externare nu au corespuns, motive fiind multiple. Durata medie de spitalizare a prezentat 11,2 zile variind între 2-42 zile. Cca 67% din bolnavi au fost tratați inițial în secta de terapiei intensivă. Durata medie de spitalizare în BTI a constituit $5,68 \pm 3,1$ zile. Rata decesului intraspitalicesc a prezentat 12,46%, per general. După excluderea deceselor la pacienții infectați de coronavirus de tip nou, rata mortalității intraspitalicești s-a redus la 7%, fiind mai mare în IMU. Debutul simptomelor sugestive tromboemboliei pulmonare a fost în mediu cu 10,5 zile până la spitalizare, variind între 1 până la 45 zile, iar cca 1/3 din pacienți anchetați au vizitat cel puțin o instituție medicală anterior spitalizării, iar 5,7 % cel puțin 2. Valoarea medie pe grup a scorului Wells a fost $3,8 \pm 1,09$ p., iar a scorului Geneva $7,78 \pm 1,3$ p. După compararea acestor 2 scoruri, la lotul general de studiu s-a observat că rata de predicție a scorului Geneva a fost semnificativ mai mare (46,2% vs 80,99%). Profilul factorilor de risc a fost prezentat în ordinea după cum urmează: HTA 186 (65,2%) pts, IC, la 182 (63,6%) pts, FA a fost determinată la 20,7% pts, IM în antecedente a fost notat la 12% bolnavi, iar diabetul zaharat a reprezentat 28% pacienți, TEV în antecedente s-a determinat la 32,8% pacienți, imobilizării îndelungate a sevit drept factor favorizant

în 30,5% cazuri, fiind mai frecvent întâlnită la pacienții din IMU, 26,4% pacienți prezentau boală varicoasă, 26,5% pts - patologie oncologică, 17,3% - AVC ischemic sau hemoragic în antecedente, iar 18,1% boală cronică pulmonară. Din 286 pacienți 28,8% se încadrau în risc vital major (o mare parte din ei fiind instabili hemodinamici), 21,1% prezentau grupul în risc intermediar înalt, 32,7% prezentau grupul cu risc intermediar redus și restul – 17,3% prezentau risc vital scăzut. Analiza ETT a stabilit semne de HTP: severă (PSAP ≥ 55 mmHg) la 39 pts (57,3%), moderată (PSAP ≥ 35 - < 55 mmHg) la 36,7%; ușoară (PSAP < 35 mmHg) 5,9%. Dilatarea VD > 35 mm, ariei AD $> 18,0$ cm², hipokinezia peretelui liber al VD, reducerea indexului TAPSE $< 16,0$ mm, creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană $> 2,8$ m/sec, diminuarea indexului S'm tisular a VD $< 9,5$ cm/sec, raportul TAPSE/PASP $< 0,4$ și combinații ale acestora au demonstrat o superioritate în predicția rezultatului advers în TEP acută cu risc înalt și intermediar. Perioada medie de urmărire a fost $23,4 \pm 3,5$ luni. Analiza de regresie multivariată a demonstrat ca diametrul VD (medie 3,74 cm), PASP medie (66 ± 23 mm Hg), hipokineza VD, prezența trombilor VD, scăderea raportului TAPSE/PASP $< 0,4$ (0,038, 95% CI, $p < 0,0001$) măsurat prin echoCG, nivelul d-dimerului la momentul inițial $3,6 \pm 4,2$ ng/mL și numărul de comorbidități ($3,4 \pm 0,7$) au intrat în model de predicție a pronosticului, pe când cancer activ și istoricul COVID, au fost asociate cu un prognostic prost pentru PE acută pe termen scurt (în spital). Analiza de regresie Cox a arătat că presiunea sistolică a arterei pulmonare crescute (PASP, ≥ 55 mmHg) (HR = 6,240, 95% CI) și cancerul activ cu PE (HR = 3,700, 95% CI) au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate pe termen mediu după o perioadă de urmărire de 1 an.

Datele proiectului au fost publicate și oglindite în 17 publicații și prezentate la 8 congrese naționale și internaționale

Pulmonary embolism (PE) is a devastating clinical problem with the high mortality rate, including mortality due to recurrent PE. The objective of this study was the clinico-paraclinical characteristics of patients and to determine predictors for short- and middle-term prognosis of patients with pulmonary embolism (PE) and the clinico-instrumental predictors of poor outcome. This was a single-center prospective study of inpatients admitted in Institut of Cardiology of RM, with first-time PE (during 2020-2021). Clinical data were collected and stored in the study protocol sheet. The number of patients was partially completed with patients from the Institute of Emergency Medicine and hospital sf. Treime. One year after confirmed PE, patients were recalled for re-examination. Of the total group of patients (286 with PE) 163 (57.02%) were men, the average age being 67.1 ± 10.2 years, ranging between 23-92 years. About 74 percent of patients ($n = 211$) were hospitalized in an emergency, 24.5% ($n = 69$) being hemodynamically unstable. In 45.5% of cases, the referral diagnosis, internal and external, did not correspond, reasons being multiple. The average length of hospital stay was 11.2 days, ranging from 2-42 days. About 67% of the patients were initially treated in the intensive care unit. The average duration of hospitalization in BTI was 5.68 ± 3.1 days, being significantly longer in patients with COVID-19 (6.1 ± 4.08 days vs. 4.06 ± 2.7 days). The in-hospital death rate presented 12,46% in general. After excluding deaths in patients with coronavirus, the in-hospital mortality rate decreased to 7%, being higher in the IMU. The onset of symptoms suggestive of PE was on average 10.5 days before hospitalization, ranging from 1 to 45 days, and about 1/3 of the patients surveyed visited at least one medical institution prior to hospitalization. The average value per group of the Wells score was 3.8 ± 1.09 p., And of the Geneva score 7.78 ± 1.3 p. After

comparing these 2 scores, in the general study group it was observed that the prediction rate of the Geneva score was significantly higher (46.2% vs 80.99%). The profile of risk factors was presented in the following order: hypertension 186 (65.2%) pts, CI, at 182 (63.6%) pts, AF was determined at 20.66% pts, MI in antecedents it was noted in 12% patients, and diabetes represented 23% patients, VTE in antecedents was determined in 32.2% patients, long-term immobilization, served as a contributing factor in 30.5% cases, being more common in patients in the IMU, 26, 4% patients had varicose disease, 26.5% pts - oncological pathology, 17.3% - history of ischemic or hemorrhagic stroke, and 18.1% chronic lung disease. Out of 286 patients without covid 28.8% were at major vital risk (a large part of them being hemodynamically unstable), 21.1% had the group at high intermediate risk, 32.69% presented the group with low intermediate risk and the rest - 17.3% presented low vital risk. ETT analysis showed signs of HTP stability: severe (PSAP ≥ 55 mmHg) at 39 pts (57.3%), moderate (PSAP ≥ 35 - < 55 mmHg) at 36.7%; light weight (PSAP < 35 mmHg) 5.9%. RV dilation > 35 mm, AD area > 18.0 cm², RV free wall hypokinesia, reduction of TAPSE index < 16.0 mm, increase of tricuspid regurgitation jet speed > 2.8 m / sec, decrease of RV S'm tissue index < 9 , 5 cm / sec, TAPSE / PASP ratio < 0.4 and combinations thereof demonstrated superiority in predicting adverse outcome in high and intermediate risk acute PET. The mean follow-up was 23.4 ± 3.5 months. Multivariate regression analysis showed that VD diameter (mean 3.74 cm), mean PASP (66 ± 23 mm Hg), RV hypokinesia, presence of RV thrombi, decreased TAPSE / PASP ratio < 0.4 (0.038, 95% CI, , $p < 0.0001$) measured by echoCG, the level of d-dimer at baseline 3.6 ± 4.2 ng / mL and the number of comorbidities (3.4 ± 0.7) entered the prognostic prediction model, while active cancer and COVID history have been associated with a poor short-term prognosis for acute PE (in hospital). Cox regression analysis showed that increased pulmonary artery systolic pressure (PASP, ≥ 55 mmHg) (HR = 6,240, 95% CI) and active cancer with PE (HR = 3,700, 95% CI) were associated with an increased risk of medium-term mortality after a follow-up period of 1 year.

The project data were published were mirrored in 17 publications and presented at 8 national and international congresses.

16. Recomandări, propuneri

- Popularizarea în masa a semnelor și simptomelor TEV ca entitate nozologică, cu explicarea consecințelor devastatoare a patologiei în rîndul populației.
- Implimentarea protocoalelor unice instituționale cu includerea scorurilor de probabilitate clinică în asociere cu noua abordare a testului D-dimer, în excluderea tromboembolismului venos la etapa prespital va contribui la scaderea aplicării investigațiilor suplimentare (costisitoare și potențial periculoase) și va contrinui la asistentă medicală rationala
- Dotarea maximală a unitaților de primire urgentă cu servicii necesare în identificarea pacienților cu embolie pulmonară cu risc redus de deces la 30 de zile, în vederea evitării spitalizării sau scurtării perioadei de spitalizare și elaborarea strategiei de management în condiții de ambulator.
- Asigurarea populației cu medicamente anticoagulante compensate, cel puțin pe perioadă de 3 luni după eveniment, pentru a crește complianța la medicația recomandată și reduce rata complicațiilor la termen scurt.

- Elaborarea programului național de management a pacienților cu tromboembolism venos - beneficiari ar fi medicii și pacienții, cât și sistemul ocrotirii sănătății, prin reducerea ratei maladiilor necotagioase și a decesului prin embolism pulmonar.
- Reevaluarea costurilor unui caz tratat cu TEP în funcție de gravitatea stării clinice

Conducătorul de proiect _Diaconu Nadejda *Diaconu*

Data: __15.11.22__

LȘ

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
(la data raportării)**

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.28

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	457,0		457,0
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	109,7		109,7
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210			
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720			
Servicii medicale	222810	22,8	+2,4	25,2
Servicii de editare	222910	5,2	+2,0	7,2
Servicii de cercetări științifice	222930			
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	12,6	-4,4	8,2
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110			
Procurarea activelor nemateriale	317110			
Procurarea pieselor de schimb	332110			
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110			
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110			
Total		607,3	0	607,3

Conducătorul organizației *Vitalie Moscalu* Moscalu Vitalie

Contabil șef *Zinaida Iurașco* Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect *Nadejda Diaconu* Diaconu Nadejda



Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.28

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	David Lilia	03.04.1960	Cercetător științific coordonator	1,0	03.01.2022	
2.	Diaconu Nadejda	03.04.1960	Cercetător științific coordonator	0,5	03.01.2022	
3.	Grosu Aurel	03.04.1960	Cercetător științific coordonator	0,25	03.01.2022	
4.	Moscalu Vitalie D.	03.04.1960	Cercetător științific coordonator	0,25	03.01.2022	
5.	Căldare Liliana (contract suspendat pînă pe 31.05.2022)	03.11.1972	Cercetător științific superior	0,5	03.01.2022	
6.	Grozav Veronica (Căldare Liliana contract suspendat)	01.01.1978	Cercetător științific superior	0,5	03.01.2022	
7.	Cuzor Tatiana	28.11.1964	Cercetător științific	0,75	03.01.2022	
8.	Grivenco Aliona	07.11.1974	Cercetător științific	0,25	03.01.2022	
9.	Lupu Diana	11.02.1991	Cercetător științific stagiar	0,75	03.01.2022	
10.	Cîvîrjic Irina (Lupu Diana concediu de maternitate)	07.12.1987	Cercetător științific stagiar	0,5	01.02.2022	
11.	Răcilă-Iațco Sabina (Lupu Diana concediu de maternitate)	08.02.1993	Cercetător științific stagiar	0,5	01.02.2022	
12.	Dascalov Eugenia	22.06.1988	Cercetător științific stagiar	0,5	03.01.2022	01.03.2022

Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	33,3%
---	-------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Gheorghîță (Mitrofan) Irina	03.07.1994	Cercetător științific stagiar	0,5	01.07.2022

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	33,3%
---	-------

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect Diaconu Nadejda

Data: _____

