

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

## **RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL**

**pentru etapa 2023**

**privind implementarea proiectului din cadrul**

**Programului de Stat (2020–2023)**

Proiectul \_\_”ABORDAREA STRATEGICĂ A TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR ÎN  
PERIOADA PRE-ȘI POST SPITALICEASCĂ ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA”

Cifrul proiectului - 20.80009.8007.28

Prioritatea Strategică \_\_ sănătate

/ Rectorul/Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific/Senatul

Popovici Mihail

Conducătorul proiectului

Diaconu Nadejda



Chișinău 2024

## CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele etapei 2023
2. Acțiunile planificate și realizate în 2023
3. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română (Anexa nr. 1)
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză (Anexa nr. 1)
5. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023:
  - Lista publicațiilor științifice 2023 (Anexa nr. 2)
  - Lista participărilor la conferințe
  - Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media
7. Executarea devizului de cheltuieli (Anexa nr. 3)
8. Componenta echipei proiectului pentru anul 2023 (Anexa nr. 4)
9. Informații suplimentare (Anexa nr.5)

### **1. Scopul etapei 2023 conform proiectului depus la concurs**

Etapa se referă la finalizarea examinărilor pacienților, prelucrarea statistică și analiza rezultatelor obținute, urmat de perfectarea și prezentarea raportului final.

### **2. Obiectivele etapei 2023**

1. Introducerea datelor primite în sistem de calcul statistic cu prelucrarea datelor statistice, obținerea și analiza rezultatelor finale .
2. Descrierea revistei de literatură, materialului și metodelor, rezultatelor studiului și concluziilor acestuia.
3. Definitivarea actelor de imlimentare a rezultatelor obținute, perfectarea și prezentarea raportului final. Publicarea rezultatelor primite. Formularea proiectului programului de stat.

### **3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023**

1. Introducerea datelor primite în sistem de calcul statistic cu prelucrarea datelor statistice, obținerea și analiza rezultatelor finale .
2. Descrierea revistei de literatură, materialului și metodelor, rezultatelor studiului și concluziilor acestuia
3. Definitivarea actelor de imlimentare a rezultatelor obținute, perfectarea și prezentarea raportului final. Publicarea rezultatelor primite. Formularea proiectului programului de stat.
4. Stabilirea scorurilor de probabilitate clinică în asociere cu noua abordare a testului D-dimer, în excluderea TEV la etapa prespital.
5. 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.
6. Determinarea grupului de pacienții cu EP și risc intermediar care ar beneficia în urma unui regim de tratament trombolitic eficient și sigur.
7. Determinarea pronosticului pacienților cu EP în raport cu grupul de risc și strategia de management (mortalitate, spitalizari repetate, recidive tromboembolice, complicații hemoragice, hipertensiunii pulmonare cronic tromboembolice), formulând măsuri de prevenție a emboliei pulmonare și complicațiilor nefaste.
8. Evaluarea costurilor estimative pentru mamangmentul unui pacient cu TEP în funcție de riscul de deces precoce.

### **4. Acțiunile realizate**

1. S-au introdus datele primite în sistem de calcul statistic cu prelucrarea datelor statistice și obținerea cu analiza rezultatelor finale .
2. S-a descris revista de literatură, a materialului si metodelor și rezultatelor studiului si concluziilor acestuia.

3. S-au definitivat actele de implementare a rezultatelor obtinute, s-a perfectat si prezentat raportul final.
4. S-au publicat articole în baza rezultatelor primite. S-a formulat schița proiectului programului de stat.
5. S-au stabilit scorurilor de probabilitate clinică în asociere cu noua abordare a testului D-dimer, în excluderea TEV la etapa prespital.
6. S-au identificat pacienții cu embolie pulmonară cu risc redus de deces la 30 de zile, în vederea evitării spitalizării sau scurtării perioadei de spitalizare și s-a elaborat recomandări de management în condiții de ambulator.
7. S-au determinat grupul de pacienții cu EP și risc intermediar care ar beneficia în urma unui regim de tratament trombolitic eficient și sigur
8. S-a apreciat pronosticul pacienților cu EP în raport cu grupul de risc și strategia de management (mortalitate, spitalizari repetate, recidive tromboembolice, complicații hemoragice, hipertensiunii pulmonare cronic tromboembolice), formulând măsuri de prevenție a emboliei pulmonare și complicațiilor nefaste.
9. S-au evaluat costurile estimative pentru managementul unui pacient cu TEP in functie de riscul de deces precoce.

## 5. Rezultatele obținute

Studiul (la etapa inițială) a inclus 300 de pacienți care s-au adresat cu suspiciune de EP la instituții medicale dotate cu serviciul de cardiologie de urgență. Au fost implicate 3 instituții de ordin republican și municipal (Institutul de Cardiologie, Spitalul Sfânta Treime, Institutul de Medicină Urgentă (IMU), inclusiv 2 instituții ambulatorii. Au fost completate și studiate dosarele medicale ale tuturor subiecților selectați.

Structura studiului s-a bazat pe abordarea etapizată a pacienților cu EP. La prima etapa nu au lipsit date, astfel încât scorurile de evaluare clinică de suspecție a EP (Geneva și Wells) au putut fi calculate pentru toți pacienții. Vârsta medie a pacienților la momentul adresării a fost  $57 \pm 16$  ani (28-72 ani); 60% erau femei și 96% erau pacienți ambulatori. Incidența globală a EP a fost de 19%. Conform scorului Geneva, 150 de pacienți (50,0%) au avut o probabilitate clinică scăzută, 136 (45,3%) o probabilitate clinică intermediară și 14 (4,7%) o probabilitate clinică ridicată. Incidența EP a fost de 4,6% [interval de încredere (IC) 95% 4,0–12,7], 42,6% (14,7–29,9) și, respectiv, 71,4% (35,2–100) în cele trei grupuri de probabilitate diferite. Nu a existat o diferență semnificativă între frecvențele EP din studiul nostru și loturile din studiul de validare a lui le Gal și al.. În total, 134 (44,7%) pacienți au fost clasificați diferit folosind scorul Wells și scorul Geneva. La aproape toți pacienții (97%), acest dezacord s-a datorat deciziei de a da sau nu 3 puncte pentru elementul „diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP” din regula Wells. Probabilitatea clinică a fost neînaltă (adică, scăzută sau intermediară) utilizând scorul Geneva sau Wells la cca 287 (95,3%) pacienți. Dintre acești 287 de pacienți cu o probabilitate clinică neînaltă, 113 (39%) pacienți au avut un rezultat negativ al D-dimerilor conform limitei ajustate în funcție de vârstă (IC 95%, 38,1%-41,6%): 81 (28%) pacienți au avut un nivel de D-dimer mai mic de 500  $\mu\text{g/L}$  (95% IC, 26,6%-

29,9%) și 32 de pacienți (11%) au avut un D-dimer între 500 μg/L și valoarea limită ajustată în funcție de vârstă (95% IC, 10,5%-12,9%). Prin urmare, utilizarea limitei ajustate în funcție de vârstă a dus la o creștere absolută de 11% (IC 95%, 10,5%-12,9%) în proporția rezultatelor de D-dimer negativ. La restul 174 de pacienți cu un nivel de D-dimer mai mare decât limita ajustată în funcție de vârstă și la cei 13 pacienți cu o probabilitate clinică înaltă de EP au fost efectuate teste suplimentare. Rezultatele APTC sau ECHO CG au fost pozitive la 75 de pacienți (50 APTC +2 SCP + 7 UC+ 8 instabili hemodinamic prin ECHO+8 doar ECHO CG) și negative la 112 pacienți. Angio-CT pulmonar a fost neconcludent (n=4) sau neefectuat la 104 pacienți (suspecție redusă de EP la ECHO CG, doppler vase negativ, refuzul pacienților, contraindicații la contrast). Nouă dintre cei 75 de pacienți au avut EP confirmată pe baza unei scintigrafii pulmonare de perfuzie cu probabilitate ridicată (n=2) sau a unei TVP proximală la ultrasunete de compresie (n=7). Embolia pulmonară a fost exclusă la restul 112 pacienți pe baza unui rezultat negativ de la o angiografie pulmonară (n=29), scanarea pulmonară de perfuzie (n=8), ultrasunete de compresie (n=26), testul D-dimer cu rezultat negativ (în ciuda probabilității clinice intermediare/înalte; n=6) sau ECHO CG fără alte teste suplimentare (n=43). Prin urmare, EP a fost diagnosticată la 75 de pacienți/an, iar prevalența globală a EP în studiul nostru a fost de 19,0% (95% IC, 17,7%-20,4%). Astfel grupul de pacienți cu EP confirmată (n=75/an) a fost format din pacienți cu probabilitate clinică (după scorurile W (G)): Înaltă- 7 (10) -9,3-13,3%; Intermediară-54 (58)-72-77,3%; Redusă – 14 (7)18,6-9,3%.

La următoarea etapă de studiu au fost incluși 168 pacienți cu TEAP confirmat, 89 (53%) bărbați și 80 (47%) femei, vârsta medie 61,2±12,8 ani (între 29 și 92 ani), spitalizați în perioada ianuarie 2020 – martie 2023. Din totalul lotului de studiu 38,3% pacienți au solicitat AMU, 21,6% - s-au adresat la medicul de familie, 12% au solicitat asistență medicală direct la spital, 10,2% s-au adresat la centre private, iar 18% au fost consultați la mai multe instituții medicale pînă a fi stabilit diagnosticul de TEAP. În prima zi de la debutul simptomelor s-au adresat după asistență medicală doar 12% dintre bolnavi, iar 33,1% după două săptămâni. Intervalul de timp de la debutul bolii pînă la stabilirea diagnosticului a constituit în medie 15,5 ± 1,5 zile și a variat în lotul de cercetare între 0 și 90 zile. De marcat că diagnosticul de trimitere la spitalizare a fost TEP doar în 49,4% cazuri, de internare 59% cazuri, iar la externare din spital diagnosticul clinic stabilit a fost: TEAP cu cord pulmonar acut la 36,6% pacienți și TEAP fără cord pulmonar – la 63,4% pacienți. Toți pacienții cu COVID 19, suspecți cu TEV au primit codul I260. Atrage atenția că în 45,5% cazuri diagnosticul de trimitere, internare și externare nu a 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 medicale etc). Această constatare denotă starea sensibilizării scăzute a personalului medical față de TEV, iar nesuspectarea la timp a TEP poate avea consecințe nefaste.

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 ±3,1 zile, fiind semnificativ mai mare la pacienții cu COVID 19, comparativ cu cei fără infectare virală (6,1 ± 4,08 zile vs 4,06 ± 2,7 zile)(p-0,001).

Caracteristica clinică generală a pacienților denotă prezența de tabagism la 12,4% dintre pacienți, consum de alcool – 58%, IMC a constituit 29,4± 5,1(între 19,5 și 47,7), obezitate au prezentat – 23% persoane. Debut brusc al bolii au relatat 40% dintre pacienți, alți 60% au menționat

o evoluție lent progresivă a maladiei. Distribuția simptomelor prezentate a fost următoarea: dispnee au avut 97%, palpitații – 50%, sincopă au dezvoltat 14%, hemoptizie 13,3%, durere toracică – 47,6%, durere precordială – 38,6%, durere în membrul inferior – 40% și edem al unui membru inferior – 28,3% din pacienți. La momentul spitalizării erau în stare foarte gravă 5,5%, în stare gravă – 64,6% și de gravitate medie – 29,9% din pacienți, inclusiv 14% prezentau instabilitate hemodinamică.

Dupa interogarea amănunțită a pacienților, următoarea etapă a reprezentat determinarea terenului de dezvoltare a TEV, cu scoaterea în evidență a factorilor de risc cei mai probabili. Analiza factorilor predispozanți pentru dezvoltarea TEP a stabilit următoarele:

Tromboza venelor profunde au prezentat 58% dintre pacienții grupului de studiu, boală varicoasă a membrelor inferioare – 34%, arteriită – 3,6%, antecedente de tromboembolism venos – 12 bolnavi. Diabet zaharat aveau 17,3% (29), dintre aceștia cu durata bolii sub un an în - 25% cazuri; administrau insulină -3,8% și antidiabetice orale – 20,2%, restul 76% nu primeau tratament antidiabetic; hipertensiune arterială aveau 112 (67,5%) pacienți, inclusiv 68,9% administrau tratament antihipertensiv, dislipidemie aveau 61,4%, istoric de boală coronariană au indicat - 24,6%, inclusiv 10% au suportat anterior infarct miocardic; prezența fibrilației atriale a fost stabilită la 26,2% dintre pacienți, inclusiv 14,3% erau cu forma permanentă a aritmiei, insuficiență cardiacă au avut 76% pacienți; accident vascular cerebral în antecedente au relatat 5,4%, cu boală arterială periferică erau cunoscuți 7,3%; boală respiratorie cronică au indicat 21%, boli inflamatorii ale intestinului – 4,8%, boală renală cronică aveau – 6,6% din bolnavi, inclusiv unul dintre ei (0,6%) – în stadiul avansat, fiind la tratament cu dializă; cu boala hepatică erau cunoscuți 6,6% pacienți, dintre aceștia o persoană (0,6%) diagnosticată cu ciroză hepatică. Cu boală autoimună erau cunoscuți 5,5% pacienți, un pacient (0,7%) a prezentat sindrom antifosfolipidic și alți 9 (6,1%) pacienți aveau trombofilie documentată; boală canceroasă au prezentat 12,3%, tratament chimioterapic primeau 7 persoane, radioterapie – 4 pacienți, transfuzii de sânge au avut 4 bolnavi. Intervenții chirurgicale recente au indicat 7,2% pacienți, imobilizare – 18 persoane, spitalizare cu limitarea mișcărilor mai mult de 3 zile au avut 19,4%, traumatism recent au suportat 4,8%, călătorie îndelungată anterior TEAP au relatat – 16 (9,6%) persoane. Două dintre femei aveau contraceptive reversibile cu acțiune îndelungată (dispozitiv implantabil), 3 femei administrau tratament cu estrogeni, 1 – cu progestagene, o pacientă administra tratament de substituție tiroidian, 57/80 femei erau în perioada de menopauză.

Din anamneza eredo-colaterală: evenimente trombotice în familie au indicat 72 pacienți, acestea s-au produs în 52 cazuri la părinți, în 13 cazuri la bunei, în 5 cazuri – la frate/soră și în 2 cazuri – la mătuși/unchi, inclusiv tromboembolism venos documentat – în 21 cazuri.

Administrarea vaccinei anti-Covid 19 au relatat 23 pacienți, în doză incompletă – 2, în doză completă – 18 persoane, alte 3 – inclusiv cu doza buster; în 6 cazuri a existat suspiciunea relației dintre vaccinare și tromboembolismul pulmonar dezvoltat și într-un caz a existat o probabilitate înaltă a interrelației dintre evenimente; durata între vaccinare și TEAP a fost  $138,6 \pm 37,6$  zile (0 - 420 zile). Au suportat infecția Covid - 19 anterior TEAP 22 pacienți, inclusiv forma ușoară - 13, medie gravă – 7 și gravă – 2 pacienți; legătura probabilă dintre boli a fost presupusă la 10 persoane, iar în 2 cazuri impactul infecției virale asupra dezvoltării TEAP a avut o probabilitate înaltă; durata

de la infecția Covid 19 pînă la apariția manifestărilor de TEAP a constituit în medie  $129,6 \pm 42,8$  zile (între 0 și 420 zile); 7 persoane au administrat tratament anticoagulant în perioada post-Covid, inclusiv 4 – cu Rivaroxaban 10 mg, 1 – cu Rivaroxaban 15 mg, 1 – cu HMMM, 1 – cu Warfarină.

Examenul clinico-paraclinic 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 (0,6 - 10,0 ng/ml). S-au notat valori semnificativ mai mari a 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 a trombozei. Totodată notăm ca 16 % din pacienți au prezentat valori pozitive (crescute) a troponinelor cardiace, ceea ce demonstrează gravitatea afectării cardiace ca urmare a TEP, marker folosit în determinarea riscului vital a 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 NTproBNP -ului a depășit valoarea de referință, la 13 dintre ei cu mai mult de 10 ori. Acest marker indică gradul de insuficiență cardiacă ca și consecință a dezvoltării cordului pulmonar acut. De menționat ca NT-proBNP – indice important în determinarea pronosticului la pacienții cu TEV a fost testat la internare doar la 1/3 din bolnavii incluși în studiu (motive fiind multile: indisponibilitatea testului, necunoașterea tesului sau poate alte motive).

Evaluarea indicelor obiectivi și studirea profilului factorilor de risc a permis integrarea datelor obținute în scorul PESI (scor care determină indicele de severitate a emboliei pulmonare). Astfel, scorul PESI a înscris în medie pe grup  $91,7 \pm 2,0$  puncte și a variat între 32 și 211 puncte. Se merită de menționat că 50,3% din pacienți prezentau scorul mai mare de 106 (ceea ce determină severitate înalta), iar varianta prescurtată a scorului a pus în evidență 78,5% bolnavi cu scorul  $\geq 1$  (risc înalt).

În multe cazuri tratamentul în siguranță a unor pacienți bine selectați în condiții de ambulator pot să minimalizeze complicațiile intraspitalicești, să reducă costurile serviciilor medicale și îmbunătățește calitatea vieții pacienților, fără a periclita starea de sănătate sau siguranța acestora. Pentru a determina în care situații se poate de inițiat tratamentul în condiții de ambulator, iar care pacienții pot fi externați precoce, s-a efectuat câteva studii de cohorta, în urma carora s-a stabilit ca pacienții stabili hemodinamic cu scorul PESI I sau II, HESTIA 0, risc redus sau intermediar-redus de deces precoce și care au posibilitate de îngrijire la domiciliu, sunt eligibili pentru externare precoce sau tratament ambulator fără spitalizare.

Astfel în studiul nostru Scorul HESTIA a avut răspuns negativ la toate componentele în 36,4% din respondenți, doar unul din componente a fost pozitiv la 38,8% și mai multe puncte pozitive s-au înregistrat la 24,8% pacienți. În grupul cu risc scăzut de deces precoce, care constituie 50 fișe (30%), au fost selectați pacienții care au indicații pentru tratament ambulator și nu ar fi necesitat spitalizare (criteriile HESTIA 0 p, clasa I,II PESI sau sPESI <1 p) – 24 pacienți (30 %). În acest grup a fost cercetată durata medie de spitalizare ( $7,9$  zile  $\pm 0,46$ ), mediana costului de spitalizare și mediana costului per evaluare și externare din UPU pentru tratament ambulator (9219 lei (IQR:7094) vs 7082 lei). Tratamentul la domiciliu al acestor pacienți ar reduce costurile cu 2137 lei per pacient. Din grupul cu risc scăzut de deces precoce, 26 pacienti prezentau HESTIA  $\geq 1$ , care pe parcursul spitalizării ar fi fost eligibili pentru reevaluare și externare precoce. Grupul de risc intermediar-scăzut a inclus 81 pacienti, dintre aceștia eligibili pentru externare precoce (dupa 3 zile) din staționar au fost 18 pacienți (23%) care prezentau criteriile HESTIA <1, și clasa I,II PESI. Durata medie de spitalizare

la acest grup reprezintă  $9,65 \pm 0,76$ . Mediana costului necesar per spitalizare a constituit 12080 lei (IQR:4131) cu un minim de 10960 lei și maxim 18851 lei, mediana costului recomandat fiind de 10117 lei (IQR: 1702). Există o diferență semnificativă între costul real și costul necesar, motiv pentru care toate calculele statistice au fost efectuate per cost necesar.

De atenționat ca 88,3% din pacienți au fost tratați în spital, 11,7% - ambulatoriu; numărul zilelor de spitalizare a constituit în medie pe grup  $9,05 \pm 0,35$  cu variații între 0 – 23 zile.

Profilul investigațiilor paraclinice utilizate în Republica Moldova, la pacienții cu suspecție la TEP, sunt următoarele: ECG, ECHO CG, Radiografia pulmonară, USG cu compresie a vaselor membrelor, CT cu contrast în regim angioscan sau scintigrafie de perfuzie.

Examenul radiologic efectuat la 131 pacienți a documentat infiltrate pulmonare în 21,4% cazuri, opacitate cu baza la pleură și vârful la hil a fost depistată în 6,1% cazuri, atelectazii subsegmentare – în 3,8%, semnul Westermark – în 15,3%, ascensiunea unui hemidiafragm a fost prezentă în 10,7% cazuri și revărsat pleural – în 11,5%.

Examenul ECG a stabilit prezența ritmului sinusal la 78,8% dintre pacienți, tahicardie atrială la 0,6%, tahicardie supraventriculară – la 0,6% și fibrilație atrială – la 20%, frecvența ritmului cardiac a constituit în medie  $93,7 \pm 1,8$  bătăi/minut (între 50 și 180 bătăi/minut), axa electrică cu deviere spre dreapta s-a atestast la 35% pacienți, iar cu aspect de S1S2S3 – la 28%, P-pulmonar a fost urmărit în 22,4% cazuri, BRDH – s-a înregistrat în 26,5% cazuri, unde T negative în derivațiile V1V3 – în 46,1%, supradenivelarea segmentului ST în DIII – în 17,1%, modificări de segment ST în derivațiile precordiale drepte – în 20%, semnul R/S >1 în V1 – în 11% cazuri.

Examenul Doppler vene membrele inferioare a fost efectuat la jumătate (51%) din pacienți, la 68% dintre aceștea s-a depistat prezența trombozei, inclusiv la 48% - recentă, în 80% din cazuri tromboza a fost unilaterală, în 34 cazuri- cu localizare proximală și în alte 26 cazuri – distală, unul din cinci pacienți prezentând o afectare extinsă.

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată s-a realizat la 52% dintre cei incluși în studiu. Defect de umplere parțial în lumenul arterial s-a depistat în 76,5% cazuri, inclusiv în 7% cazuri în artera pulmonară stângă, în 17% cazuri în artera pulmonară dreaptă și în 76% cazuri – bilateral cu afectare lobară 41%, segmentară 20,5%, subsegmentară 6%, periferică 2,4%, cu localizare multiplă – 30,1%, prezența opacității de aspect triunghi cu baza la pleură și vârful spre hil a fost urmărită în 14% cazuri, inclusiv în 3% - bilateral.

Investigația de bază în suspecția și stabilirea diagnosticului de TEP în condițiile RM este ECHO CG. În studiul nostru ECHO CG transtoracică (ETT) ocupă locul central, având ca scop evidențierea unor marcheri echocardiografici mai sensibili, care ar permite stabilirea diagnostiului și în lipsa TC. Astfel, din 168 de bolnavi 138 au fost supuși examinării ETT în primele 24 de ore de spitalizare. Restul bolnavilor nu s-au examinat din motiv de indisponibilitate a ECHO CG 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  $\geq 55$ mmHg) la 95 pacienți (56%), moderată (PSAP  $\geq 35$  - <55mmHg) la 60 persoane (36,0%), ușoară (PSAP < 35mmHg) la 13 bolnavi (8,1%).



În grupul 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  $27,53 \pm 3,13$  cm<sup>2</sup>), 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 poliproiecțională trombi intracavitari flotanți în AD au fost depistați la 17 (10%) pacienți. Toți pacienții cu tromboză au prezentat semne de HTP înaltă. Remarcăm, că pe parcursul tratamentului anticoagulant am notat la toți liza maselor trombotice intracavitare.

Evaluarea severității TEP și a riscului de deces la 30 zile după clasificarea SEC (2019) a stratificat pacienții din lotul de studiu după cum urmează: risc înalt -3,8%, intermediar înalt – 17,1%, intermediar redus (intermediar scăzut) – 48,7% și redus (scăzut) – 30,4%. În funcție de categoria de risc vital pacienților le-a fost selectată tactica de tratament. Aproape jumătate (42,3%) dintre pacienți au necesitat oxigenoterapie (prin mască), agenți cu efect inotrop pozitiv au fost utilizați la 4,3% pacienți; 3 pacienți au dezvoltat stop cardiac. Rata tratamentului trombolitic a fost foarte redusă - 23 cazuri (14% din indicații). Din ei 18 pacienți au fost selectați pentru tromboliza în regim redus. Majoritatea pacienților a fost supuși tratamentului cu heparine (heparină nefracționată (HNF). Tratamentul anticoagulant cu heparină s-a administrat la 35,2% în medie la  $1,5 \pm 0,25$  zile (între 1 și 14 zile) de la debutul bolii pentru o perioadă de  $44 \pm 5,8$  ore în mediu (între 1 și 168 ore); heparine cu masa moleculară mică au primit 68,5% pacienți din ziua 1 de prezentare,  $7 \pm 0,18$  (între ziua 1 și 13), pe o durată medie de  $5,8 \pm 0,33$  zile (între 1 și 15 zile), doza administrată fiind terapeutică în 66,3% cazuri. Cea la 46,1% bolnavi au 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. La externare din spital 107 pacienți administrau Rivaroxaban, 2 persoane - alt ACOD, 39 bolnavi primeau warfarină, alți 2 bolnavi –heparină cu masă moleculară mică și 5 persoane nu primeau anticoagulante. Doza de warfarină a fost de  $4,2 \pm 0,2$  mg (între 2,5 și 7,5 mg) cu INR țintă atins la 25% dintre pacienți; doza de Rivaroxaban a constituit  $23,25 \pm 0,54$  mg (între 15 și 30 mg).

După perioada de urmărire medie de  $23,4 \pm 3,5$  luni s-a constatat că 23 (13,7 %) pacienți au decedat (8 în timpul spitalizării și 15 după externare din spital), în medie peste  $333,1 \pm 76,6$  zile de la includere în studiu; 30 au fost pierduți din studiu, 8 au refuzat prezentarea, iar 107 s-au prezentat la vizită repetată. La finele perioadei de supraveghere însănătoșire completă a fost stabilită la 41/107 (38,3%) persoane. Evaluarea evenimentelor nefaste a arătat ca 6 pacienți au dezvoltat recidivă a TVP după întreruperea tratamentului anticoagulant, 3 au dezvoltat TEP repetat, 4 pacienți - AVC ischemic, 3 pacienți - IM. HTPCT s-a înregistrat la 12,4% (13/104) persoane, diagnosticul respectiv fiind stabilit peste  $5,4 \pm 2,8$  luni de la evenimentul primar de TEAP. IVC și sindromul posttrombotic a fost diagnosticat la 2 pacienți (de menționat durata scurtă de supraveghere). Cancer nou depistat în

perioada de supraveghere a fost urmărit la 2 persoane, într-un caz s-a diagnosticat primar cu localizare în tractul gastrointestinal și în alt caz – dezvoltarea metastazelor din cancer ovarian.

Evaluare ECHO -grafică în dinamică a 107 pacienți a demonstrat diminuarea semnificativă a cavităților drepte, practic cu normalizarea dimensiunilor VD, în 18 cazuri cu micșorarea ariei AD < 18cm<sup>2</sup>. Analiza gradului de HTP a stabilit o dinamica pozitivă în toate cazurile, cu gradientul presiunii sistolice pulmonare  $\geq 35 - \leq 45$ mmHG la 33 pacienți și valorile PSAP >45 -  $\leq 55$ mmHG la 28 persoane. Toți pacienți în dinamică n-au prezentat semne de disfuncție VD, cu creșterea indexului TAPSE >16,0mm și indicii sistolic tisular S'm VTR >10cm/s.

Durata medie de tratament anticoagulant la pacienții studiați a prezentat  $19,3 \pm 4,7$  luni, 68% prelungind tratamentul pe parcursul a 6 luni. Totodată 25% din pacienți au suspendat tratamentul după 3 luni de tratament, prezentând complianță redusă la antcoagulare.

Un aspect important a studiului a fost aprecierea costurilor intraspitalicești reale cheltuite pentru tratamentul pacientului cu TEV (în funcție de grupul de risc) în raport cu costul ideal per pacient/per risc (în abordarea TEP conform PCN 148 și recomandările societăților internaționale).

Astfel, cu scop de a calcula costurile per fișă medicală, au fost selectați pacienții codificați cu diagnosticul I269 și I260 externați în perioada 01.01.2020 – 31.12.2022. În total au fost introduși 106 pacienți (49 fișe cu i269 și 57 fișe cu i260). La toți acești pacienți au fost calculate scorul PESI, criteriile HESTIA și în final grupate după riscul de deces precoce (tab.1). Astfel, media zile pat pentru risc redus este de  $7,67 \pm 0,57$ , pentru risc intermediar redus –  $9,17 \pm 0,58$ , pentru risc intermediar înalt –  $7,79 \pm 0,95$ , risc înalt –  $4,94 \pm 1,94$ . Iar mediana costului real calculat per grup de risc este de 8644 lei (IQR:5644) pentru risc redus, 10748 lei (IQR: 7468) pentru intermediar redus, 10952 (IQR:7501) pentru intermediar înalt și 5603 lei (IQR: 9329) pentru risc înalt. Costurile la ultimul grup sunt direct dependente de mortalitatea înaltă a pacienților cu EP și risc înalt de deces (44%). Mediana costului recomandat este de 6667 lei (IQR:451). Luând în considerație scorul HESTIA mai mult sau egal cu 1 (necunoscând posibilitatea supravegherii acestor pacienți în condiții de ambulator), indiferent de riscul de deces precoce, 20 pacienți au fost repartizați grupului 3 (spitalizare și observare în condiții de staționar). În acest grup au fost confirmați prin CT noua pacienți, dintre care 7 în timpul aflării în staționar. Timpul de spitalizare mediu al acestui grup de pacienți a fost de  $8,75 \pm 2,7$  zile. Mediana costului real a constituit 10743 lei (IQR: 7986), pe când mediana costului necesar a fost calculat la 13093 lei (IQR: 3900). S-a observat o diferență între decontul de cheltuieli și decontul analitic (8399 lei vs 8512 lei), însă comparativ cu costul real diferența este semnificativă statistic (8512 vs 10743 lei,  $p < 0,05$ ).

## 6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute

.... Abordarea contemporană a tromboembolismului venos include în sine elaborarea metodelor de prevenție, diagnostic, tratament și management personalizat al EP și TVP, 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 evidențiat golurile și locurile slabe în conduita pacienților cu TEP acut, efectuând o analiză comparativă în mai multe instituții și diferite categorii de bolnavi.

Ca urmare a aplicării strategiei propuse se vor contura următoarele beneficii medicale:

- Sporirea numărului de pacienți care beneficiază de diagnostic corect, prompt și spitalizat de urgență în termen oportun pentru aplicarea tratamentului recomandat de medicina bazată pe dovezi.
- Etapizarea diagnosticului și tratamentului TEP la diferite etape ale asistenței medicale.
- Elucidarea factorilor predispozanți TEP pentru profilaxie primară adecvată.
- Stratificarea riscului de deces precoce pentru inițierea tratamentului adecvat.
- Stratificarea metodelor de diagnostic în TEP.
- Sporirea numărului de pacienți tratați conform gradului de risc pentru deces precoce, inclusiv tromboliză de urgență.
- Sporirea numărului de pacienți supuși profilaxiei secundare.
- Etapizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu TEP în situații clinice speciale (sarcină și perioada puerperală, cancer)
- Sporirea numărului de pacienți supravegheați în vederea depistării complicațiilor de durată după TEP.

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 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. Va contribui la formarea conceptului de program național în combaterea complicațiilor tromboembolice, care la moment ocupa locul III printre cauzele mortalității generale și va argumenta necesitatea centrelor specializate pentru tratarea direcționată a TEV acut și complicațiilor de durată a acestuia.

## **7. Colaborare la nivel național și internațional**

Implimentarea rezultatelor proiectului se desfășoară și va continua în incinta Institutului de Cardiologie, Institutului de Medicină Urgentă și sp. Municipal Sf. Treime. La nivel internațional s-au creat relații de colaborare cu societatea lituaniană de tromboză și hemostază în vederea protocoalelor de diagnostic a tulburărilor de coagulare și a protocoalelor de terapie anticoagulantă, inclusiv la pacienții cu TEP acut.

## **8. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.)**

Situația pandemică precară la debutul proiectului a scăzut rata adresabilității în Institutul de cardiologie a pacienților cu TEV, iar clinica infecției COVID-19 fiind similară cu cea a TEP a contribuit la direcționarea greșită a acestor pacienți, ceea ce posibil va influența diferența în indicii epidemiologici a TEP. Totodată situația epidemiologică precară a limitat la început de proiect posibilitățile de rechemare a pacienților la 12 luni. Adresarea întârziată a pacienților la asistență medicală specializată a scăzut rata pacienților eligibili pentru tratament trombolitic, ceea ce a limitat semnificativ efectuarea în termeni prognozați în proiect. Accesul limitat a pacienților către serviciul medical primar (din motive epidemiologice), cit și lipsa compensării medicamentelor indispensabile (ACOD pînă în anul 2023) în tratamentul anticoagulant ambulator a influențat negativ complianța pacienților la tratament, ceea ce posibil a servit drept cauză în datele primite comparativ cu datele literaturii. Totodată prețul scump a reactivelor și resursele financiare insuficiente nu au permis examinarea tuturor bolnavilor din contul proiectului în vederea prezenței trombofiliei ereditare sau dobândite. 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.

## **9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)**

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul 2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat "ABORDAREA STRATEGICĂ A TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR ÎN PERIOADA PRE-ȘI POST SPITALICEASCĂ ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA"

### **1. Articole în reviste științifice**

#### **1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS**

1. Diaconu N., Sorici G., Civirjic I., Grosu A. Assessing long-term symptoms in patients with postpulmonary embolism syndrome. *Российский кардиологический журнал*.

2023;28(4S):5543. doi:10.15829/1560-4071-2023-5543. IF-1,809 Scopus 1,6 (31-percentil, Q3 in Cardiology and Cardiovascular Medicine); <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5543>

### **1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B**

1. David L. Tromboembolia arterei pulmonare – aspecte specifice la femei. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale 2023, 1 (75), p.104 – 111 ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69>; <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3521>

2. Grivenco Aliona, Biscal Cristina. Educația pacientului și reabilitare posttromboembolism pulmonar. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale 2023, 1 (75), p.99- 104 ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69>; <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3520>

3. Grosu Aurel, Dabija Valeriu, Eșanu Andrei. Embolia pulmonară acută asociată cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale 2023, 1 (75), p.162-168 ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69>; <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3531>

### **2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B+**

1. Nadejda Diaconu, Irina Civișjic, Galina Sorici, Aurel Grosu Post-pulmonary embolism syndrome: long-term complications of pulmonary embolism in: Moldovan Medical Journal. March 2023;66(1):44-51 <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.08> UDC: 616.131-005.7-06

2. N. Diaconu, I. Civișjic, G. Sorici, A. Grosu, T. Cuzor, S. Racilă-Iarco Optional therapeutic management of intermediate-risk pulmonary embolism patients in: Moldovan Medical Journal. March 2023;66(2):56-65 <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.09>

## **3. Teze ale conferințelor științifice**

### **3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

1. I. Civișjic, N. Diaconu, A. Grosu, G. Sorici, T. Cuzor. Investigation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and other thrombophilia genes in patients with acute pulmonary embolism. In: European Heart Journal (2023) 44 (Suppl 2); <https://esc365.escardio.org/presentation/267283?resource-slide>
2. N. Diaconu, S. Racila-Iarco PO 32 Investigation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and other thrombophilia genes in patients with acute pulmonary embolism: a case control study in Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, vol.7, supplement, published in issue:october, 2023

## **4. Alte lucrări științifico-metodice și didactice**

### **4.1. Ghiduri clinice naționale**

- Ordinul MS nr.814 din 28.09.2023 cu privire la aprobarea Ghidului practic „Conduita tratamentului anticoagulant.pdf, <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ghiduri-clinice-nationale/>
- Ordinul MS nr.815 din 28.09.2023 cu privire la aprobarea Ghidului practic „Trombofiliile ereditare și dobândite. Management de diagnostic.pdf, <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ghiduri-clinice-nationale/>

## 10. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice.

### Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

- **Diaconu Nadejda**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător Al 42-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă 7-10 iunie, 2023, Iasi, Romania- prezentare orală cu titlul- Thromboembolic events prophylaxis in patients with liver cirrhosis
- **Diaconu Nadejda**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, the 12th Conference «Controversies of Modern Cardiology: disputable and unresolved questions» 6 October 20-21, 2023 in Samara, raport oral intitulat – Perioperativ management of antithrombotic therapy in noncardiac surgery- the eternal challenge.

### Manifestări științifice naționale

- **Diaconu Nadejda**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, Congresul Național de Anesteziologie și Reanimatologie, 7-9 septembrie, 2023, Chișinău, RM, raport oral cu titlul - Pacient programat pentru intervenție chirurgicală non-cardiacă care a vizitat recent un laborator de cateterism
- **Diaconu Nadejda**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, Congresul Național de Chirurgie, 21-23 septembrie, 2023, Chisinau, RM, raport oral cu titlul - BOALA VENOASĂ CRONICĂ- aspecte de tratament conservativ

## 11. Concluzii

1. Caracteristicile pacienților cu TEV diferă în funcție de profilul instituției medicale și patologiiile asociate (evoluții mai grave prezentând cei internați în instituție de urgență cu profil general). Vârsta medie a pacienților cu TEP este de  $67,1 \pm 10,2$  ani, variind de la 26-92 ani, 68% fiind în vârstă aptă de muncă, până la 65 ani, afectați preponderent bărbații (43% vs 57%). Incidența generală a TEP din indivizii suspecți – 19%/an.
2. Din totalul lotului de studiu 38,3% pacienți au solicitat AMU, iar 18% au fost consultați la mai multe instituții medicale până a fi stabilit diagnosticul de TEP. În prima zi de la debutul simptomelor s-au adresat doar 12% dintre bolnavi, iar 33,1% după două săptămâni. Intervalul de timp de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului a constituit în medie  $15,5 \pm 1,5$  zile, fapt ce oglindește dezorganizarea sistemului de sănătate, lipsa competenței personalului medical, indisponibilității investigațiilor și lipsa sensibilizării populației față de patologie vital periculoasă, cum este TEP. De marcat ca diagnosticul de trimitere la spitalizare a fost TEP doar în 49,4% cazuri, de internare 59% cazuri, în 45,5% cazuri

diagnosticul de trimitere, internare și externare nu au corespuns, motive fiind multiple. Tromboembolia pulmonară ar trebui luată în considerare nu numai într-un scenariu acut, ci și la pacienții cu simptome respiratorii prelungite, deoarece a existat o întârziere semnificativă a prezentării în rândul pacienților noștri. Diagnosticul întârziat al PE are un prognostic mai rău decât diagnosticul precoce. Această discrepanță poate apărea fie din terapia întârziată, fie din confuzia diagnosticului sau din ambele. Prezența hipotensiunii și a tahipneei a fost în mod clar asociată cu prezentarea precoce.

3. Utilizarea limitei ajustate în funcție de vârstă a dus la o creștere absolută de 11% (IC 95%, 10,5%-12,9%) în proporția rezultatelor de D-dimer negativ. Totodată, o limită de D-dimer ajustată în funcție de vârstă, combinată cu un nivel scăzut a probabilității C-PT a identificat un grup suplimentar (32 pts) de pacienți cu risc scăzut de embolism pulmonar în timpul urmăririi. Acest lucru a fost valabil mai ales la pacienții vârstnici, cu o creștere de 5 ori a proporției de rezultate negative la testul D-dimer la pacienții de 75 de ani sau mai mult.
4. Durata medie de spitalizare a pacienților este în medie de  $9,05 \pm 0,35$  zile, ceea ce semnificativ depășește durata de spitalizare prezentată în literatura de specialitate (<5 zile (2015)), variind în funcție de riscul vital, iar jumătate din bolnavi trec prin BTI, durata medie de spitalizare constituind  $5,68 \pm 4,1$  zile. Astfel, înțelegerea predictorilor duratei șederii poate ajuta în furnizarea unui tratament eficient și să îmbunătățească rezultatele pacienților, ceea ce reduce potențial durata spitalizării, reducând astfel sarcina generală la pacienții cu TEP.
5. Pacienți, care prezintă un risc de deces precoce calculat redus sau intermediar-redus și care nu prezintă dificultate de a fi îngrijiți la domiciliu și pot fi supravegheați la locul de trai, se va lua în considerare externarea precoce (între 24 și 72 ore). Tratamentul la domiciliu și externarea precoce a TEP necomplicate asigură o minimizare eficientă a costurilor cu o reducere estimată a costurilor de 2137 lei per pacient pentru tratamentul la domiciliu și 1963 lei pentru externarea precoce. Această diferență subliniază avantajul tratamentului la domiciliu bazat pe triaj și externarea precoce a pacienților cu EP cu risc scăzut.
6. Terapia trombolitică în jumătate de doză la pacienții diagnosticați cu TEP cu risc intermediar a redus semnificativ decesul/decompensarea hemodinamică în primele 7 zile comparativ cu terapia anticoagulantă. Nu a existat o diferență semnificativă în ambele grupuri de tratament în ceea ce privește complicațiile hemoragice și niciunul dintre pacienți nu a avut HIC. Rezultatele noastre susțin utilizarea dozei mici de rt-PA în cazurile de EP normotensive cu disfuncție ventriculară dreaptă diagnosticată pe ecocardiografie și/sau raport ridicat ventricular drept-stâng pe APTC, în special în cazurile care prezintă PACTOIR și/sau PSAP ridicat la ecocardiografie, și markerii troponina și/sau NT - proBNP ridicate. Presupunem ca pacienții cu EP risc intermediar înalt ar putea beneficia de terapia trombolitică cu doze reduse, în schimbul unor complicații hemoragice minore, mai mult decât cei din grupul cu risc intermediar redus.
7. Dilatarea VD > 35mm, ariei AD > 18,0cm<sup>2</sup>, hipokinezia peretelui liber al VD, TAPSE < 16,0mm, creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană > 2,8m/sec, diminuarea indexului S'm tisular a VD < 9,5cm/sec, raportul TAPSE/PSAP < 0,4 și

combinații ale acestora au demonstrat o superioritate în predicția rezultatului advers în TEP acută cu risc înalt și intermediar. Analiza de regresie multivariată a demonstrat ca diametrul VD (med. 3,74 cm), PSAP med. ( $66 \pm 23$  mm Hg), hipokineza VD, prezența trombilor VD, raport TAPSE/PSAP  $< 0,4$  (0,038, 95%IC,  $p < 0,0001$ ), nivelul d-dimerului la  $3,6 \pm 4,2$  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 nefast pentru TEP acută pe termen scurt (intraspitalicesc). Analiza de regresie Cox a arătat că (PSAP,  $\geq 55$  mmHg) (HR = 6,240, 95% IC) și cancerul activ cu PE (HR = 3,700, 95% IC) au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate pe termen mediu după o perioadă de urmărire de 1 an. Disponibilitatea crescândă a mai multor modalități imagistice va contribui, probabil, la creșterea ratei diagnosticului de TEP, iar determinarea ecocardiografică a unor parametri specifici ar permite diagnosticare precoce a TEP și evaluarea severității acestuia.

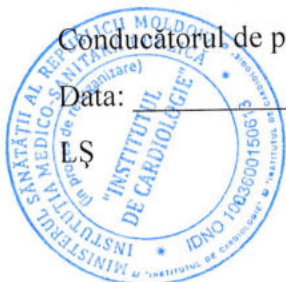
8. Rata de mortalitate la pacienții cu tromboembolism pulmonar pe o perioadă medie de  $11,4 \pm 0,9$  luni a constituit 13,7%, inclusiv 4,7% - în spital și 8,9% - la urmărire de durată, decesul în spital fiind înregistrat în proporție semnificativ mai mare la pacienții din categoria de risc înalt și intermediar înalt comparativ cu cei cu risc intermediar și redus, totodată nu au fost stabilite diferențe statistice semnificative între aceste grupuri în rata de mortalitate la distanță; principala cauză de deces în spital a fost embolismul pulmonar, iar în perioada de supraveghere pe termen lung a predominat decesul de cauză cardiovasculară (dacă atribuim aici și letalitatea prin moarte subită), urmat de decesul prin cancer. Tromboembolismul venos repetat la urmărire de durată s-a înregistrat la 2,4% (4) din pacienți, manifestat prin embolism pulmonar în 3 cazuri și tromboză venelor profunde – un caz, toate evenimentele s-au dezvoltat în grupul cu risc redus.
9. Aprecierea deconturilor pentru caz tratat cu TEP a evidențiat subaprecierea valorilor cazurilor tratate cu risc înalt, și cheltuieli majore pentru pacienții cu risc redus, care ar putea fi evitate prin tratarea ambulatorie a pacienților eligibili sau reducerea duratei de spitalizare.
10. Tratamentul actual al TEV/TEP nu este standardizat și depinde de deciziile individuale ale mai multor specialități medicale legate de îngrijirea pacientului (pneumologi, cardiologi, terapeuți, chirurghi ect). În plus, în prezent, nu există programe avansate, disponibile în Republica Moldova. Ghidurile internaționale și protocoalele naționale pentru managementul tromboembolismului venos nu includ un interval de timp oportun pentru diagnostic și inițierea tratamentului specific.

Conducătorul de proiect

Data:

LS

Diaconu Nadejda 





Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023

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

Cifrul proiectului - 20.80009.8007.28

Tromboembolismul pulmonar acut reprezintă o problemă clinică devastatoare, cu rată înaltă de mortalitate, inclusiv din complicații tardive. Scopul studiului, a fost studierea și evidențierea factorilor ce influențează evoluția clinică a tromboemboliei pulmonare și estimarea complicațiilor precoce și de durată, cu elaborarea strategiei etapizate de abordare a tromboembolismului pulmonar în perioada pre și postspitalicească. Este un studiu prospectiv, unicentric, care a inclus pacienții internați în Institutul de Cardiologie cu suspjecție de TEP acut pe parcursul anilor 2020-2022. Datele clinice au fost colectate și stocate în fișa protocolului de studiu. Structura studiului s-a bazat pe abordarea etapizată a pacienților cu EP. Vârsta medie a pacienților la momentul adresării a fost  $57 \pm 16$  ani (28-72 ani); 60% erau femei și 96% erau pacienți ambulatori. Incidența globală a EP a fost de 19%. Conform scorului Geneva, 150 de pacienți (50,0%) au avut o probabilitate clinică scăzută, 136 (45,3%) o probabilitate clinică intermediară și 14 (4,7%) o probabilitate clinică ridicată. Incidența EP a fost de 4,6% [interval de încredere (IC) 95% 4,0–12,7], 42,6% (14,7–29,9) și, respectiv, 71,4% (35,2–100) în cele trei grupuri de probabilitate diferite. Utilizarea limitei ajustate în funcție de vârstă a dus la o creștere absolută de 11% (IC 95%, 10,5%-12,9%) în proporția rezultatelor de D-dimer negativ. Din lotul total de pacienți (168) cu TEP confirmat 89 (53%) bărbați, vârsta medie  $61,2 \pm 12,8$  ani (între 29 și 92 ani), cc 74% la suta din pacienți s-au spitalizat de urgență, 24,5% fiind în stare gravă. 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 secția de TI. În prima zi de la debutul simptomelor s-au adresat doar 12% dintre bolnavi, iar 33,1% după două săptămâni. Intervalul de timp de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului a constituit în medie  $15,5 \pm 1,5$  zile, iar cca 18% din pacienți au vizitat cel puțin o instituție medicală anterior spitalizării, iar 9,7 % cel puțin 2. Profilul factorilor de risc a fost: TVP au prezentat 58% dintre pacienții, boală varicoasă – 34%, artereită – 3,6%, antecedente de TEV – 12 bolnavi, DZ aveau 17,3% (29), HTA 67,5% (112) pts, IC, la 82 (63,6%) pts, FA a fost determinată la 26,2% pts, IM în antecedente a fost la 10% bolnavi, imobilizării îndelungate a sevit drept factor favorizant în 30,5% cazuri, fiind mai frecvent întâlnită la pacienții din IMU, 26,5% pts - patologie oncologică, 17,3% - AVC antecedente, iar 18,1% boală cronică pulmonară. Scorul PESI a înscris în medie pe grup  $91,7 \pm 2,0$  p. și a variat între 32 și 211 p. (50,3% > de 106p). Scorul HESTIA a avut răspuns negativ la toate componentele - 36,4% din respondenți. Tratatamentul la domiciliu al pacienților cu scor redus ar reduce costurile cu 2137 lei/pacient. Distribuția pe grup de risc vital a fost următoare: 3,8% risc major, 17,1% risc intermediar înalt, 48,7% risc intermediar redus și restul – 30,4% prezentau risc vital scăzut. Analiza ETT a stabilit: HTP severă (PSAP  $\geq 55$ mmHg) la 57,3 %, moderată la 36,7%; ușoară- 5,9%. VD >35mm, aria AD >18,0cm<sup>2</sup>, hipokinezia VD, TAPSE <16,0mm, viteza jetului de regurgitare VT >2,8m/sec, diminuarea indexului S'm tisular a VD <9,5cm/sec, raportul TAPSE/PSAP <0,4 și combinații ale acestora au demonstrat o superioritate în predicția

rezultatului advers în TEP acută cu risc înalt și intermediar. Analiza de regresie multivariată a demonstrat ca diametrul VD (med. 3,74 cm), PSAP med. ( $66 \pm 23$  mm Hg), hipokineza VD, prezența trombilor VD, raport TAPSE/PSAP  $< 0,4$  (0,038, 95%CI,  $p < 0,0001$ ), nivelul d-dimerului la  $3,6 \pm 4,2$  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 (PSAP,  $\geq 55$  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. Rata de mortalitate pe o perioadă medie de  $11,4 \pm 0,9$  luni a constituit 13,7%, inclusiv 4,7% - în spital și 8,9% - la urmărire de durată, decesul în spital fiind înregistrat în proporție semnificativ mai mare la pacienții din categoria de risc înalt și intermediar înalt.

Acute pulmonary embolism represents a disease with severe clinical outcomes with a high mortality rate, including late complications. The purpose of the study was to evaluate and highlight the factors that influence the clinical outcome of pulmonary embolism and the estimation of early and long lasting complications, in order to elaborate a triaged strategy in the pre- and post-hospital period. It is a prospective, unicentric study, which included patients admitted to the Institute of Cardiology with suspicion of acute PE during the years 2020-2022. Clinical data were collected and stored in the study protocol file. The structure of the study was based on the standard approach of patients with PE. The average age of the patients at the time of referral was  $57 \pm 16$  years (28-72 years); 60% were women and 96% were outpatients. The overall incidence of PE was 19%. According to the Geneva score, 150 patients (50.0%) had a low clinical probability, 136 (45.3%) an intermediate clinical probability, and 14 (4.7%) a high clinical probability. The incidence of PE was 4.6% [95% confidence interval (CI) 4.0–12.7], 42.6% (14.7–29.9) and 71.4% (35 ,2–100) in the three different probability groups. Using the age-adjusted cutoff it was obtained an absolute increase of 11% (95% CI, 10.5%–12.9%) in the negative D-dimer group. From the total group of patients (168) with confirmed PE, 89 (53%) were men with an average age of  $61.2 \pm 12.8$  years (between 29 and 92 years); 74% percent of patients were hospitalized as emergency, 24.5% of them being with haemodynamic instability. In 45.5% of cases, there was difference in established diagnosis of referral, hospitalization and discharge. The average duration of hospitalization was 11.2 days, varying between 2-42 days. About 67% of the patients were initially treated in the ICU department. Only 12% of cases were adressed in the first 24 hours after onset of symptom and 33.1% dilayed, after two weeks. The time interval from the onset of the disease to the establishment of the diagnosis was on average  $15.5 \pm 1.5$  days, and about 18% of the patients visited at least one other medical institution before hospitalization in PHI Institute of Cardiology, and 9.7% more then one. Established risk factors for PE were: DVT in 58% of the patients, varicose disease in 34%, arteritis in 3.6%, previous VTE – 12 patients, DM in 17.3% (29), PNH in 67.5% ( 112), HF in 82 (63.6%) patients, AF in 26.2% pts, previous MI in 10% of patients, long immobilization in 30.5% of cases (more frequently encountered in IMU patients), oncological disease in 26.5%, previous stroke in 7.3% and in 18.1% there was a chronic lung disease. The PESI score averaged as  $91.7 \pm 2.0$  points, with a range from 32 to 211 p (50.3%  $> 106$  p). The HESTIA score with a negative response to all questions – 36.4% of respondents. Home treatment of patients with a

low score would reduce costs by 2137 lei/patient. The distribution by vital risk group was as follows: 3.8% major risk, 17.1% high intermediate risk, 48.7% low intermediate risk and the rest – 30.4% presented low vital risk. ETT analysis established: severe PH (PSAP  $\geq 55$ mmHg) in 57.3%, moderate in 36.7%; light- 5.9%. RV $>35$ mm, AD area $>18.0$ cm<sup>2</sup>, RV hypokinesia, TAPSE $<16.0$ mm, VT regurgitation jet velocity  $>2.8$ m/sec, reduction of RV tissue S'm index  $<9.5$ cm/sec, ratio TAPSE/ PSAP  $<0.4$  and combinations thereof demonstrated superiority in predicting adverse outcome in high- and intermediate-risk acute PE. Multivariate regression analysis showed that RV diameter (med. 3.74 cm), PSAP med. (66  $\pm$  23 mm Hg), RV hypokinesia, presence of RV thrombi, TAPSE/PSAP ratio  $< 0.4$  (0.038, 95%CI,  $p<0.0001$ ), d-dimer level at 3.6  $\pm$  4.2 ng /mL and the number of comorbidities (3.4  $\pm$  0.7) influenced the prognosis prediction model, while active cancer and history of COVID were associated with a poor short term prognosis (in-hospital) for acute PE. Cox regression analysis showed that (PSAP,  $\geq 55$  mmHg) (HR = 6.240, 95% CI) and active cancer with PE (HR = 3.700, 95% CI) were associated with an increased mortality risk in one year follow-up. The mortality rate over an average period of 11.4 $\pm$ 0.9 months was 13.7%, including 4.7% - in the hospital and 8.9% - at long-term follow-up, the in-hospital mortality being recorded more often in high and intermediate high risk patients.

Conducătorul de proiect

Data:

IS



Diaconu Nadejda

*Diaconu*

**Executarea devizului de cheltuieli,**  
**conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023**  
**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.28**

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii	211180	482,7	482,7	514,8
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	115,8	115,8	123,5
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	8,8	8,8	15,4
Alte prestații sociale ale angajaților	273900		+10,0	10,0
<b>Total</b>		<b>607,3</b>		<b>617,3</b>

Conducătorul organizației  Moscalu Vitalie

Contabil șef \_\_\_\_\_ / Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / Diaconu Nadejda



## Componența echipei conform contractului de finanțare 2023

Cifrul proiectului 20.80009.8007.28

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	David Lilia	1960	Cercetător științific coordonator	1,0	03.01.23	31.12.23
2.	Diaconu Nadejda	1978	Cercetător științific coordonator	0,5	03.01.23	31.12.23
3.	Grosu Aurel	1949	Cercetător științific coordonator	0,25	03.01.23	31.12.23
4.	Grozav Veronica	1978	Cercetător științific superior	0,5	03.01.23	31.12.23
5.	Cuzor Tatiana	1964	Cercetător științific	0,75	03.01.23	31.12.23
6.	Grivenco Aliona	1974	Cercetător științific	0,25	03.01.23	31.12.23
7.	Cîvîrjic Irina(Lupu D. conc.de îngr.copil)	1987	Cercetător științific stagiar	0,5	03.01.23	31.12.23
8.	Răcilă Iațco Sabina (Lupu D. conc.de îngr.copil)	1993	Cercetător științific stagiar	0,5	03.01.23	31.12.23
9.	Gheoghiță(Mitrofan) Irina	1994	Cercetător științific stagiar	0,5	03.01.23	31.12.23
10.	vacansie		Cercetător științific coordonator	0,25		

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare

33.3%

**Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023**

Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	David Lilia	1960	Cercetător științific coordonator	0,5	03.07.23
2.	Diaconu Nadejda	1978	Cercetător științific coordonator	1,0	03.07.23

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor

Conducătorul organizației  Moscalu Vitalie

Contabil șef \_\_\_\_\_ / Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect  Diaconu Nadejda

Data: \_\_\_\_\_

