

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL
pentru perioada 2020-2023
privind implementarea proiectului din cadrul
Programului de Stat (2020-2023)

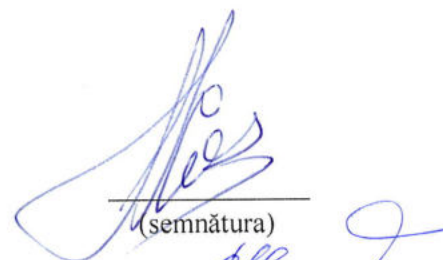
Proiectul __ ”ABORDAREA STRATEGICĂ A TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR ÎN
PERIOADA PRE-ȘI POST SPITALICEASCĂ ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA”

Cifrul proiectului - 20.80009.8007.28

Prioritatea Strategică _____ sănătate _____

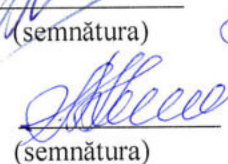
Rectorul/Directorul organizației

Moscalu Vitalie


(semnătura)

Consiliul științific/Senatul

Popovici Mihail


(semnătura)

Conducătorul proiectului

Diaconu Nadejda


(semnătura)



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023
2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română (Anexa nr. 1)
5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză (Anexa nr. 1)
6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 2)
7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023 (Anexa nr. 4)
9. Raportarea indicatorilor (Anexa nr. 5)

1. Scopul proiectului

Studierea și evidențierea factorilor ce influențează evoluția clinică a tromboemboliei pulmonare și estimarea complicațiilor precoce și de durată (mortalitate, spitalizări repetate, recidive TEV, complicații hemoragice, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică) cu elaborarea strategiei etapizate de abordare a tromboembolismului pulmonar în perioada pre și postspitalicească.

2. Obiectivele proiectului 2020–2023

1. Evaluarea capacității scorurilor de probabilitate clinică pretest (PC) în asociere cu noua abordare a D-dimerilor în excluderea tromboembolismului venos la pacienții cu PC scăzută sau moderată la etapa prespital și urmărire la 3 luni.

2. Elaborarea spectrului de indicatori clinico-paraclinici pentru identificarea pacienților cu embolism pulmonar cu risc redus de deces precoce, în vederea scurtării perioadei de spitalizare și elaborarea strategiei de management în condiții de ambulator.

3. Studiarea eficacității și siguranței utilizării alteplazei în doză redusă la pacienții cu embolism pulmonar și risc intermediar de deces precoce.

4. Determinarea prognosticului pacienților cu embolism pulmonar în raport cu grupul de risc de deces precoce și strategia de management (mortalitate, spitalizări repetate, recidive tromboembolice, complicații hemoragice, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică)

5. Elaborarea algoritmului național de management a pacienților cu tromboembolism venos acut.

3. Rezultate planificate

1. Stabilirea scorurilor de probabilitate clinică în asociere cu noua abordare a testului D-dimer, în excluderea tromboembolismului venos la etapa prespital. Beneficiari fiind pacienții care vor evita investigații suplimentare (costisitoare și potențial periculoase), spitalul și statul (compania de asigurări), care vor reduce cheltuielile per pacient.

2. 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. Beneficiari sunt pacienții, evitând riscurile neargumentate legate de spitalizare și crescând gradul de satisfacție și calitate a vieții, cât și sistemul de ocrotire a sănătății – reducând costurile pentru spitalizare.

3. Determinarea grupului de pacienții cu EP și risc intermediar care ar beneficia în urma unui regim de tratament trombolitic eficient și sigur. Beneficiari fiind pacientul prin scăderea duratei de spitalizare, reducerea riscului de deteriorare hemodinamică și a hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice, evitând invalidizarea pe viață, cât și statul prin reducerea costurilor directe de întreținere a medicației costisitoare pe viață, cât și a celor indirecte prin reducerea numărului persoanelor capabile de muncă.

4. Determinarea prognosticului pacienților cu EP în raport cu grupul de risc și strategia de management (mortalitate, spitalizări repetate, recidive tromboembolice, complicații hemoragice,

hipertensiunea pulmonară cronic tromboembolică), formulând măsuri de prevenție a emboliei pulmonare și a complicațiilor nefaste.

5. Elaborarea algoritmului național de management a pacienților cu tromboembolism venos. Beneficiari sunt medicii și pacienții, cât și sistemul ocrotirii sănătății, prin reducerea ratei maladiilor necotagioase și a decesului prin embolism pulmonar.

4. 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 ± 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 $\mu\text{g/L}$ 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 $61,2 \pm 12,8$ 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 $15,5 \pm 1,5$ 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 $5,68 \pm 3,1$ 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)(p-0,001).

Caracteristica clinică generală a pacienților denotă prezența de tabagism la 12,4% dintre pacienți, consum de alcool – 58%, IMC a constituit $29,4 \pm 5,1$ (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 maladie 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 sînge 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 multe: indisponibilitatea testului, necunoașterea testului sau poate alte motive).

Evaluarea indicelor 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 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 înaltă), iar varianta prescurtată a scorului a pus în evidență 78,5% bolnavi cu scorul ≥ 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 cărora 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 pacienți prezentau HESTIA ≥ 1 , care pe parcursul spitalizării ar fi fost eligibili pentru reevaluare și externare precoce. Grupul de risc intermediar-scăzut a inclus 81 pacienți, dintre aceștia eligibili pentru externare precoce (după 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 $9,65$ zile $\pm 0,76$. 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 suspjecție 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 acestea 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 prezentînd 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 stîngă, 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, avînd ca scop evidențierea unor marcheri echocardiografici mai sensibili, care ar permite stabilirea diagnosticului 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 ≥ 55 mmHg) la 95 pacienți (56%), moderată (PSAP ≥ 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 $27,53 \pm 3,13$ 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 poliproiecțională trombi intracavitari flotanti 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. Cca 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 < 18cm². 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 - ≤ 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 anticoagulare.

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, $p < 0,05$).

5. 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.

6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Acest proiect s-a desfășurat în cadrul laboratorului științific Urgențe cardiace și Tulburări de ritm al Institutului de Cardiologie, utilizându-se infrastructura clinicii date. Selectarea pacienților s-a realizat parțial în colaborare cu Institutul de Medicină Urgentă și spitalul Sfânta Treime, cât și în 2 centre medicale private.

7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)

Implementarea rezultatelor proiectului se desfășoară și va continua în incinta Institutului de Cardiologie, Institutului de Medicină Urgentă și spitalului Municipal Sfânta 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 terapiei anticoagulante, inclusiv la pacienții cu TEP acut.

8. Dificultățile în realizarea proiectului

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), cât 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 a diferențelor în datele studiului 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 (respectiv 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

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. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

- Materialele Congresului internațional, dedicat 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 – volum cu 280 pag.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. Diaconu N.V., Sorici G., Cvirjic 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>

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B

1. Popovici Mihail, Vataman Eleonora, Ivanov Victoria, Abraș Marcel, David Lilia, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Sapojnic Nadejda, Diaconu Nadejda, Plugaru Ana, Cazacu Janna, Cobeț Valeriu. COVID-19 și sistemul cardiovascular: concepte și vizuni actuale, In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, vol.1(65), pp. 9-48. ISSN: 1857-0011 (Categoria B); https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/114991
2. Tromboembolism pulmonar în scheme, tabele și algoritmi, A. Grosu, N. Diaconu, In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, vol.2(66), pp. 171-202. ISSN: 1857-0011 (Categoria B); https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114788 (3)
3. Căldare L., Diaconu N., David L., Grosu A., Cuzor T. Tromboembolismul venos și tromboprofilaxia la pacienții cu Cancer, In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021, vol.1(69), pp. 152-156. ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categoria B); https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/131514
4. Cuzor T., Diaconu N. Valoarea ecocardiografiei în diagnosticul și managementul pacienților cu tromboembolie pulmonară acută. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021, vol.1(69), pp. 174-179. ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categoria B); https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/131518
5. Lupu D., Grosu A., Diaconu N., Moscalu V., David L., Cuzor T. Tromboza obstructivă de proteză mitrală – capcană diagnostică pe timp de pandemie. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021, vol.1(69), pp. 234-244. ISSN: 1857-0011 DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69> (Categoria B) https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/131529.
6. 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/10.52692/1857-0011.2022.1-72.12> (Categoria B); <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3406>

7. 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); <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3404>

8. 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); <https://bulmed.md/bulmed/article/view/3408>

9. 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>

10. 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>

11. 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 Civirjic, 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. Civirjic, 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. Diaconu N., Cuzor T., Grosu A, Lupu D. Predictors for prognosis in patients with nonfatal Pulmonary Embolism in COVID19 pandemic. In: Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH), Volume 5, Issue S2 Special Issue: Abstracts of the ISTH 2021 Virtual Congress of the International Society of Thrombosis and

Haemostasis, July 17–21, 2021, October 2021, PB1181
<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/24750379>

2. Diaconu N., Cuzor T., Grosu A., Lupu D. Echocardiographic parameters predicted short-term outcomes in acute pulmonary embolism. In: Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH), Volume 5, Issue S2 Special Issue: Abstracts of the ISTH 2021 Virtual Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, July 17–21, 2021, October 2021, PB1181
<https://abstracts.isth.org/abstract/echocardiographic-parameters-predicted-short-term-outcomes-in-acute-pulmonary-embolism/>
3. Diaconu N.; Lupu D.; Caldare L.; Moscalu V.; Dascalov E. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism in COVID-19 pandemic - British Journal of Haematology; 193:218-219, 2021. -
<https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652141/193/S1>
4. Diaconu N., Lupu D., Cuzor T. Predictors for prognosis in patients with nonfatal Pulmonary Embolism in COVID-19 pandemic - British Journal of Haematology; 193:216-216, 2021 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652141/193/S1>
5. Кузор Т.С "Возможности ранней эхокардиографии в оценке прогноза при острой тромбоэмболии легочной артерии." Российский национальный конгресс кардиологов 2021, 21 - 23 октября, материалы конгресса
https://scardio.ru/content/activities/2021/Congress/THESISSES_2021.pdf
6. 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://abstracts.isth.org/abstract/predictive-value-of-wells-and-geneva-score-in-suspected-pulmonary-thromboembolism-in-critically-ill-patients-with-covid-19-a-retrospective-study/>
7. Cuzor T., Diaconu N., Right heart thrombi and pulmonary embolism: early diagnosis and therapeutic management 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, PB0960 <https://abstracts.isth.org/abstract/right-heart-thrombus-and-pulmonary-embolism-early-diagnosis-and-therapeutic-management/>
8. Cuzor T. Тромбозы правых отделов сердца и эмболия легочной артерии: ранняя диагностика и тактика лечения 1 Российский национальный конгресс кардиологов 2022, ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ 2022, Образовательный форум «Российские дни сердца» 2022 сборник тезисов стр.265;
<https://scardio.ru/content/activities/2022/RCD/sbornik.pdf>

9. Irina Civirjic, Nadejda Diaconu Pulmonary embolism vs pulmonary hypertension: diagnostic dilemmas in young woman , clinical case- nr. 06661, ESC clinical case gallery.
10. I. Civirjic, 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>
11. N. Diaconu, S. Racila-Iaco 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. Protocoale Clinice Naționale

- Protocol Clinic Național „Tromboembolism pulmonar acut”, PCN -148 revizuit 2020 – participanții Proiectului de Cercetare Diaconu Nadejda, Grosu Aurel, David Lilia, Cuzor Tatiana și Vitalie Moscalu au fost autorii variantei revizuite, aceasta fiind efectuată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie în comun cu Societatea Europeană de Respirologie pentru managementul Tromboembolismului Pulmonar Acut; <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-148-Tromboembolismul-pulmonar-10.11.20.pdf>
- Revizuit PCN Infecția cu noul coronavirus COVID 19, editia 6/a, aprobat în 29.10.21 ordinul 1002 ; <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/10/PCN-371-Infec%C8%9Bia-cu-coronavirus-de-tip-nou-COVID-19-editia-VI-aprobat-prin-ordinul-MS-nr.1002-din-29.10.2021.pdf>

4.2 Ghiduri clinice naționale

- Ghid provizoriu Trombocitopenia trombotică indusă de vaccin, aprobat pe 27.07.21, <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ghiduri-clinice-nationale/>
- Ghid practic Conduita tratamentului anticoagulant, aprobat pe 27.07.21, <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 „Trombofilii 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, conferentiar 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 internaționale (în Republica Moldova)**

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător Conferința științifico-practică, internațională, dedicată zilei mondiale a trombozei (WTD) “Terapia anticoagulantă- aspecte frecvent neglijate”, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova, Societatea Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova și Institutul de Cardiologie, 17 octombrie 2021, Chișinău, prezentare orla cu titlul Terapia anticoagulantă – în COVID 19, ce spune PCN ?

Aurel Grosu, Profesor Universitar, Conferința științifico-practică, internațională, dedicată zilei mondiale a trombozei (WTD) “Terapia anticoagulantă- aspecte frecvent neglijate”, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova, Societatea Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova și Institutul de Cardiologie, 17 octombrie 2021, Chișinău, prezentare orla cu titlul - Terapia anticoagulantă- la pacient cu risc.

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar 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. Trombofiliile ereditare de la laborator la clinica Si 2. Reguli in administrarea terapiei anticoagulante

Aurel Grosu, 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

➤ **Manifestări științifice naționale**

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, conferința științifico-practică în regim online, cu genericul “Tromboza și antitromboza – provocari și solutii”, organizată de Societatea de Tromboză, dedicat Zilei mondiale a Trombozei 20.10.20, Chișinău, prezentarea orală Recomandari practice în conduita medicamentelor anticoagulante în perioada de COVID 19 și nu doar....

Aurel Grosu, Doctor habilitat în științe medicale, Profesor Universitar, conferința științifico-practică în regim online, cu genericul “Tromboza și antitromboza – provocari și solutii”, organizată de Societatea de Tromboză, dedicat Zilei mondiale a Trombozei 20.10.20, Chișinău, prezentarea orală - Tromboembolie pulmonara – abordari practice prin prisma protocolului național (**caz clinic**).

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, conferința științifico-practică în regim online în cadrul Societății de respirologie din RM – Viaremo, Chișinău, 7.10.2020, raport oral cu titlul - Afectare vasculara in COVID-19

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, conferința științifico-practică în regim online, cu genericul Terapia anticoagulantă la limita cardiologului și gastrologului, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova și compania farmaceutica KRKA, 18.03.21, Chișinău, prezentarea orală Reducerea riscurilor la pacienții cu tratament antiagregant și/sau anticoagulant- aspecte practice.

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător, conferința științifico-practică în regim online, organizată de Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova, Societatea Neurologilor din RM, 28.01.2021, online, prezentarea orală: Complicațiile trombotice în infecția virală COVID 19. Abordări practice: prevenție și tratament.

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar cercetător; Conferința științifico-practică în regim online, cu genericul Cazul Saptaminii, organizată de Institutul de Cardiologie, februarie 2022. Chișinău; prezentarea orală - Aspectele tratamentului anticoagulant la gravida cu patologie cardiovasculară

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

Diaconu Nadejda, doctor în științe medicale, conferentiar 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, conferentiar cercetător, Congresul Național de Chirurgie, 21-23 septembrie, 2023, Chisinau, RM, raport oral cu titlul - BOALA VENOASĂ CRONICĂ- aspecte de tratament conservativ

11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect

Diaconu Nadejda - Diploma de onoare a Ministerului Educației, Culturii și Cercetării, anul 2021

Diaconu Nadejda - Diploma Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, anul 2021

David Lilia - Diploma Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, anul 2022

Sabina Iațco-Răcilă - Diploma de onoare a Ministerului Educației, Culturii și Cercetării, anul 2023

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, 2021.

Diaconu Nadejda, TVR Moldova- ce este ziua mondiala a trombozei? 13 octombrie, 2022

➤ **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:**

- distribuit prin e-mai și rețele de socializare

Diaconu Nadejda, conferențiar cercetător, Tromboembolism pulmonar acut- caz clinic

Diaconu Nadejda, conferențiar cercetător, Tromboembolism pulmonar la pacient cu cancer- caz clinic

- **Diaconu Nadejda, Gabriela Timofte**, Broșură informativă T-romboembolism venos- Killer silentios, 2022

➤ **Material educational pentru populatie generala:**

- **Diaconu Nadejda**- Brosură informativă - Ce este tromboza și cum o prevenim, 2022

13. **Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului – nu s-au susținut**

14. **Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică)**

- Sesiune cu genericul - Tromboembolism venos- în cadrul I Congres Internațional STH – 2022
- Ghiduri și protocoale clinice naționale:

1. Protocol Clinic Național „Tromboembolism pulmonar acut”, PCN -148 revizuit 2020 – participanții Proiectului de Cercetare Diaconu Nadejda, Grosu Aurel, David Lilia, Cuzor Tatiana și Vitalie Moscalu au fost autorii variantei revizuite, aceasta fiind efectuată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie în comun cu Societatea Europeană de Respirologie pentru managementul Tromboembolismului Pulmonar Acut.

2. Ghid provizoriu Trombocitopenia trombotică indusa de vaccin, aprobat pe 27.07.21 <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/07/Ghid-provizoriu-Trombocitopenia-trombotica-indusa-de-vaccin-aprobat-prin-ordinul-MSMPS-nr.706-din-27.07.2021.pdf>
<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/07/Ghid-provizoriu-Trombocitopenia-trombotica-indusa-de-vaccin-aprobat-prin-ordinul-MSMPS-nr.706-din-27.07.2021.pdf>

3. Revizuit PCN Infecția cu noul coronavirus COVID 19, ediția 6/a, aprobat în 29.10.21 ordinul 1002 <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/11/PCN-371-Infec%C8%9Bia-cu-coronavirus-de-tip-nou-COVID-19-editia-VI.pdf>

4. Ordinul MS nr.814 din 28.09.2023 cu privire la aprobarea Ghidului practic „Conduita tratamentului anticoagulant. pdf

<https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/10/Ordinul-MS-nr.814-din-28.09.2023-cu-privire-la-aprobarea-Ghidului-practic-%E2%80%9EConduita-tratamentului-anticoagulant.pdf>

5. 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/wp-content/uploads/2023/10/Ordinul-MS-nr.815-din-28.09.2023-cu-privire-la-aprobarea-Ghidului-practic-%E2%80%9ETrombofiliile-ereditare-%C8%99i-dob%C3%A2ndite.-Management-de-diagnostic.pdf>

15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei

- Grosu Aurel, președintele Consiliului științific pentru susținerea tezei de doctor în științe medicale A. Moiseeva 25.06.2021,
- Grosu Aurel, președinte al Comisiei republicane de atestare a medicilor, specialitatea cardiologie
- Grosu Aurel, președintele comisiei de specialitate în cardiologie a MS , Chisinau, Republica Moldova
- Grosu Aurel, președinte al Consiliului de Experți a MS RM
- Grosu Aurel, președintele Consiliului calității a Institutului de Cardiologie
- Diaconu Nadejda, Conferința internațională dedicată zilei mondiale a trombozei, 17 octombrie 2021, președinte a comitetului organizatoric, moderator.
- Diaconu Nadejda, președintele Societății de Tromboză și Hemostază din RM
- David Lilia, membru al Consiliului științific al Institutului de Cardiologie - susținerea publică a tezei de doctor cu tema “Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale” competitor A.Moiseev și recenzent oficial 25.06.21;
- David Lilia, Consiliului științific al Institutului de Cardiologie - aprobarea tezei de doctor în științe medicale “Modificări cardiovasculare induse de tratamentul antitumoral în cancerul de glandă mamară”, doctorand – Bursacovschi Daniela, 19.05.2021, recenzent oficial;
- David Lilia, ședințele Consiliului științific al Institutului de Cardiologie – susținerea în unitate primară a tezei de doctor în științe medicale cu tema „Particularitățile tratamentului intervențional al infarctului miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST” competitor Arteom Surev, 23.03.21, recenzent oficial;

- David Lilia, membru al Comisiei republicane de atestare a medicilor, specialitatea cardiologie.
- Grosu Aurel, Recenzent la teza de doctor habilitat în științe medicale – Manifestările clinico-imagistice, funcționale și microbiologice în bronșectazii la adult- Oxana Munteanu
- Diaconu Nadejda, Congres Internațional dedicată zilei mondiale a trombozei, 7-8 octombrie 2022, președinte a comitetului organizatoric, moderator.
- 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 septembrie 2022
- 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
- Diaconu Nadejda – din aprilie 2023 - Expert al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Ceretare în domeniile cercetării și inovării.
- Diaconu Nadejda – din 2023 – recenzent în revista Moldavan Medical Journal
- David Lilia, referent la adnotarea temei tezei de doctor în științe medicale a doctorandei Dicusar Olga „Predictori clinici, metabolici și funcționali în evaluarea riscului la pacienții cu NSTEMI” În cadrul Seminarului științific specializat cardiologie și cardiochirurgie VI 2023
- David Lilia, referent oficial la susținerea publică a tezei de doctor habilitat în științe medicale a doamnei doctor Angela Peltec cu tema: „Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de conduită terapeutică” V 2023
- David Lilia, referent oficial la susținerea publică a tezei de doctor în științe medicale a studentei-doctorand Tacu Lilia cu tema „Rolul TNF- α în patogenia cardiomiopatiei doxorubicine” VII 2023

16. Recomandări, propuneri.

- Popularizarea în masa a semnelor și simptomelor TEV ca entitate nozologică, cu explicarea consecințelor devastatoare a patologiei în rândul populației.
- Sensibilizarea serviciului medical primar și a serviciului medical de urgență în privința tromboembolismului pulmonar pentru a reduce perioada de diagnosticare corectă a patologiei cu potențial letal înalt și pentru a-i oferi pacientului o șansă mai mare pentru tratament specific.
- Având în vedere impactul major pe care această patologie acută, amenințătoare de viață, îl are asupra organismului, stabilirea diagnosticului de TEV și instituirea tratamentului adecvat trebuie să se realizeze într-un timp cât mai scurt, pentru a diminua riscul de deces al pacientului.
- Implimentarea protocoalelor unice instituționale cu includerea scorurilor de probabilitate clinică în asocieră cu noua abordare a testului D-dimer, în excluderea tromboembolismului venos la etapa prespitală va contribui la scăderea aplicării investigațiilor suplimentare (costisitoare și potențial periculoase) și va contribui la asistență medicală rațională.
- Dotarea maximală a unităților 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.
- Aplicarea după caz a metodologiei de tromboliză în regim redus pacienților cu TEP cu risc vital intermediar – pentru a reduce durata de sedere a pacienților, inclusiv în bloc de terapie intensivă, scăderea complicațiilor de scurtă precocitate (trombotice și hemoragice), cât și de durată.
- Implimentarea cât mai rapidă a metodelor invazive de liza sau extracție a trombului prin metode endovasculare, cel puțin în instituțiile terțiare cu serviciul CV avansat.
- Crearea și implimentarea protocoalelor instituționale de prevenire a complicațiilor tromboembolice intraspitalicești (luând în considerație faptul că 60% din decesele intraspitalicești se datorează complicațiilor tromboembolice).
- Asigurarea populației cu medicamente anticoagulante compensate (inclusiv injectabile – dacă sunt indicații), cel puțin pe o perioadă de 6 luni după eveniment, pentru a crește complianța la medicația recomandată și a reduce rata complicațiilor la termen scurt.
- Evidențierea precoce a factorilor favorizanți pentru dezvoltarea trombozei și a celor ce precipită evoluția trombozei cât mai precoce posibil, și combaterea acestora pentru a evita complicații irecuperabile.
- Implimentarea în practică pe scară largă a testelor specifice pentru trombofilie (cu includerea acestora în program național), în special pentru excluderea sindromului

antifosfolipidic – care impune scheme diferite de tratament anticoagulant și a trombofiliilor ereditare în situații specifice, în scopul alegerii anticagulantului specific și a duratei adecvate de tratament.

- Reevaluarea costurilor unui caz tratat cu TEP în funcție de gravitatea stării clinice, și elaborarea strategiei de reducere a costurilor per caz clinic.
- Elaborarea programului național de management a pacienților cu tromboembolism venos - beneficiari ar fi medicii și pacienții, cât și sistemul ocrotirii sanatații, prin reducerea ratei maladiilor necotagioase și a decesului prin embolism pulmonar.
- Crearea strategiei de tratament orientată pe pacient – pentru a asigura asistența medicală calificată de înalta calitate, asigurând un scor înalt de satisfacție a pacientului și indice înalt de calitate a vieții
- Studiile viitoare ar trebui să evalueze utilitatea clinică a limitei D-dimerului HS ajustat în funcție de vârstă în practica clinică. Dacă limita ajustată în funcție de vârstă poate duce la îmbunătățirea eficienței costurilor sau a calității îngrijirii, rămâne încă de demonstrat în studii mai mari.
- Impimentarea acțiunilor la nivel de program național

ACȚIUNILE CE URMEAZA A FI INTREPRINSE:

La nivel ambulator.

- Determinarea pacienților cu risc înalt de TEV
- Stratificarea metodelor de diagnostic în TEV
- Sporirea numărului de pacienți supravegheați în vederea depistării complicațiilor de durată după TEP
- Evaluarea documentată a riscului de TEV în rândul femeilor la începutul sarcinii , cu reevaluare la orice spitalizare și după naștere.

La nivel staționar

- Evaluarea documentată obligatorie a riscului de tromboembolism venos la fiecare pacient internat în staționar
- Stratificarea metodelor de diagnostic în TEV
- Crearea unei echipe multidisciplinare și un program pentru gestionarea TEV cu risc ridicat și (în cazuri selectate) cu risc intermediar, în funcție de resursele și expertiza disponibile în fiecare spital.
- Utilizarea pe scară largă a strategiei de tromboprofilaxie controlată de către echipa de experți
- Crearea recomandărilor instituționale de tromboprofilaxie bazate pe riscul scăzut/înalt de sângerare pentru pacienți de profil terapeutic și chirurgical.

- Informare/educare obligatorie a pacientului privind TEV

La nivel național

- Îmbunătățirea gradului de conștientizare populației

Concluzii

1. Caracteristicile pacienților cu TEV diferă în funcție de profilul instituției medicale și patologiile asociate (evoluii 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 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 discrepantă 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 > 18,0cm², 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 ± 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 ± 4,2 ng/mL și numărul de comorbidități (3,4 ± 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, ≥ 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 ± 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 evidentiat subaprecierea valorilor cazurilor tratate cu risc inalt, si 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

Diaconu Nadejda

Diaconu

Data:

12.09.2024

LS

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 evidentierea 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 ± 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 servit 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 ≥ 55 mmHg) la 57,3 %, moderată la 36,7%; ușoară- 5,9%. VD>35mm, aria AD>18,0cm², 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 ± 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, ≥ 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 ± 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 ± 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% dilated, after two weeks. The time interval from the onset of the disease to the establishment of the diagnosis was on average 15.5 ± 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 ± 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 ≥ 55 mmHg) in 57.3%, moderate in 36.7%; light- 5.9%. RV >35 mm, AD area >18.0 cm², 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 ± 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 ± 4.2 ng /mL and the number of comorbidities (3.4 ± 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, ≥ 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 ± 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.

Diacoma

Anexa nr. 3

Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.28

Anul	Finanțarea planificată (mii lei)	Finanțarea Executată (mii lei)	Cofinanțare (mii lei)
2020	607,3	604,5	
2021	581,5	581,5	
2022	607,3	569,9	
2023	617,3	617,3	
Total	2413,4	2373,2	

Conducătorul de proiect Diaconu /Diaconu Nadejda



Anexa nr. 4

Componenta echipei pe parcursul anilor 2020-2023

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023*)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.28

Echipa proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023						
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 0,5	03.01.20 03.07.23	31.12.23
2.	Căldare Liliana	1972	Cercetător științific superior	0,5	03.01.20	31.05.22
3.	Cuzor Tatiana	1964	Cercetător științific	0,75	03.01.20	31.12.23
4.	Țurcanu Veronica	1978	Cercetător științific	0,5 0,5	03.01.20 15.09.21	02.03.20 31.12.23
5.	Grivenco Aliona	1974	Cercetător științific	0,5 0,25	03.01.20	02.03.20/transfer 31.12.23
6.	Lupu Diana	1991	Cercetător științific stagiar	1,0 0,75	03.01.20	01.06.20/transfer 31.12.23
7.	Dascalov Eugenia	1988	Cercetător științific stagiar	0,5	03.01.20	01.03.22
8.	Diaconu Nadejda	1978	Cercetător științific coordonator	0,5 1,0	02.03.20 03.07.23	31.12.23
9.	Grosu Aurel	1949	Cercetător științific coordonator	0,25	02.03.20	31.12.23
10.	Grivenco Aliona	1974	Cercetător științific	0,25	02.03.20	31.12.23

11.	Lupu Diana	1991	Cercetător științific stagiar	0,75	01.06.20	31.12.23
12.	Cîvîrjic Irina(Lupu D. conc.de îngr.copil)	1987	Cercetător științific stagiar	0,5	01.02.22	31.12.23
13.	Răcilă Iațco Sabina (Lupu D. conc.de îngr.copil)	1993	Cercetător științific stagiar	0,5	01.02.22	31.12.23
14.	Gheoghiță(Mitrofan) Irina	1994	Cercetător științific stagiar	0,5	01.07.22	31.12.23

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului	28,6 %
--	--------



Conducătorul de proiect Diaconu Diaconu Nadejda

Data: 12.07.2024

Anexa nr. 5

Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009

Indicator 1	Rezultat			Indicator 2	Rezultat			Indicator 3	Rezultat			
	2020	2021	2022 2023		2020	2021	2022 2023		2020	2021	2022 2023	
Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat	-	-	-	Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat	-	-	-	Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat	100 %	100 %	95%	90%
Total	-	-	-		-	-	-		100	100	95	90

Conducător de proiect

Data 12.01.2024

LS

Diaconu Nadejda

