

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(78)/2024

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

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

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

Articolele pot fi accesate online pe site-ul revistei bulmed.md

Revista este publicată cu suportul financiar
al Guvernului Republicii Moldova și IMSP Institutului de Cardiologie

CHIȘINĂU • 2024

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE ORIGINALE

- Munteanu M.** Predicția complicațiilor majore la pacienții cu infarct miocardic cu și fără elevarea segmentului ST: de la markeri clasici la markeri contemporani în estimarea dereglării microcirculației coronariene. **Munteanu M.** MACE prediction in patients with STEMI and NSTEMI: from classic to novel markers in the estimation of coronary microcirculation disorder. **Мунтяну М.** Прогноз мажорных осложнений у больных с инфарктом миокарда с и без подъема сегмента ST: от классических к новым маркерам оценки нарушения коронарной микроциркуляции. 7
- Cazacu J., Dodu S., Bursacovschi D., Vataman E.** Particularitățile evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică. **Cazacu J., Dodu S., Bursacovschi D., Vataman E.** Peculiarities of the evolution of pulmonary hypertension in patients with ischemic heart failure 12 months after myocardial revascularization. **Казаку Ж., Доду С., Бурсаковски Д., Ватаман Е.** Особенности развития легочной гипертензии у больных ишемической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после ревааскуляризации миокарда. 17
- Carauș A., Moiseeva A., Ciobanu N., Abraș M., Surev A.** Evaluarea comparativă a impactului desimpatizării arterelor renale asupra valorilor tensionale la pacienții hipertensivi rezistenți cu și fără diabet zaharat tip 2. **Carauș A., Moiseeva A., Ciobanu N., Abraș M., Surev A.** Comparative assessment of the impact of renal denervation on blood pressure values in resistant hypertensive patients with and without type 2 diabetes. **Карауш А., Моисеева А., Чобану Н., Абраш М., Сурев А.** Сравнительная оценка влияния ренальной денервации на уровень давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при отсутствии либо наличии сахарного диабета 2 типа. 28
- David L., Răcilă S., Mitrofan I., Diaconu N.** Prognosticul pacienților cu tromboembolism pulmonar la supraveghere de durată. **David L., Răcilă S., Mitrofan I., Diaconu N.** Long-term prognosis in patients with pulmonary embolism. **Давид Л., Рэчилэ С., Митрофан И., Диакону Н.** Прогноз пациентов с легочной тромбоэмболией при длительном наблюдении. 34
- Munteanu M., Ivanov V., Popovici M.** Factori de prognoza a mortalității intraspitalicești în infarctul de miocard fără supra-nivelarea segmentului ST. **Munteanu M., Ivanov V., Popovici M.** Prediction factors of in-hospital mortality in NSTEMI. **Мунтяну М., Иванов В., Попович М.** Факторы прогноза внутрибольничной летальности у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. 42
- Abraș M., Pasat E., Surev A., Guțan I., Moscalu V., Ciorici C.** Tratatamentul intervențional la pacienții vârstnici cu stenoză severă a valvei aortice și boală coronariană ischemică. **Abraș M., Pasat E., Surev A., Guțan I., Moscalu V., Ciorici C.** Interventional treatment in elderly patients with severe aortic valve stenosis and coronary artery disease. **Абраш М., Пасат Е., Сурев А., Гуцан И., Москалу В., Чиоричь С.** Интервенционное лечение пожилых пациентов с выраженным стенозом аортального клапана и ишемической болезнью сердца. 49
- Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., Munteanu M., Moraru I., Caragea T., Tofan V., Popovici M.** Particularități clinice și de management ale pacienților cu infarct miocardic fără supra-nivelarea segmentului ST cu artere coronare non-obstructive. **Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Munteanu M., Popovici I., Moraru I., Caragea T., Tofan V., Popovici M.** Clinical features in patients with non-obstructive coronary arteries. **Дикусар О., Думански К., Иванов В., Чобану Л., Попович И., Мунтяну М., Морару И., Карагея Т., Тофан В., Попович М.** Особенности клиники и менеджмента у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. 57

- Bursacovschi D., Revenco V., Robu M.** Evoluția funcției cardiace la pacienții cu limfom non-Hodgkin aflați sub tratament chimioterapic. **69**
- Bursacovschi D., Revenco V., Robu M.** The evolution of cardiac function in patients with non-Hodgkin's lymphoma under chemotherapy.
- Sorici G., Diaconu N., Cîvîrjic I., Cuzor T., Grosu A.** Parametri ecocardiografici prognostici la pacienții spitalizați cu tromboembolism pulmonar. **75**
- Sorici G., Diaconu N., Cîvîrjic I., Cuzor T., Grosu A.** Prognostic echocardiographic parameters in hospitalized patients with pulmonary embolism.
- Abraș T., Abraș M., Nucă P.** Patternul alimentar la pacienți cu boală coronariană ischemică. **81**
- Abraș T., Abraș M., Nucă P.** Dietary habits of patients with coronary artery disease.
- Mătrăgună N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L.** Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale. **87**
- Mătrăgună N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L.** Developmental aspects of metabolic syndrome in children under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors.
- Munteanu M., Popovici M., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I.I., Moraru I., Cobeț V.** Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului. **106**
- Munteanu M., Popovici M., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I.I., Moraru I., Cobeț V.** Functional traits of the heart in post-infarction myocardial remodeling.
- Mэтрэгунэ Н., Кожокаръ С., Бикир-Тхоряк Л.** Аспекты развития метаболического синдрома у детей, на фоне лечения желудочно-кишечными ингибиторами липазы. **87**
- Мунтяну М., Попович М., Иванов В., Чобану Л., Попович И.И., Морару И., Кобец В.** Функциональный статус сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда. **106**
- ARTICOLE DE SINTEZĂ**
- Moscalu V., Rudi V., Marina A.** Realitatea cardiovasculară din Republica Moldova în contextul ultimelor date statistice europene. **115**
- Moscalu V., Rudi V., Marina A.** Availability of cardiovascular care and burden of cardiovascular disease in the Republic of Moldova in the context of european statistical data.
- Carauș A., Cociu M., Moiseeva A., Popescu L.** Noi perspective în temperarea hipertensiunii arteriale rezistente la tratament **136**
- Carauș A., Cociu M., Moiseeva A., Popescu L.** New perspectives in taming resistant hypertension **136**
- Grosu A., Marina A., Rudi V.** Noi abordări în estimarea și stratificarea riscului cardiovascular. **147**
- Grosu A., Marina A., Rudi V.** New approaches in cardiovascular risk estimation and stratification. **147**
- Dicusar O., Caragea T., Munteanu M., Popovici M., Ivanov V.** Actualități în managementul bolii coronariene cronice non-obstructive. **156**
- Dicusar O., Caragea T., Munteanu M., Popovici M., Ivanov V.** Updates in the management of patients with non-obstructive coronary artery disease. **156**
- Бурсаковски Д., Ревенко В., Робу М.** Эволюция функции сердца у больных неходжкинской лимфомой на фоне химиотерапии. **69**
- Сорич Г., Диакону Н., Кывыржик И., Кузор Т., Гросу А.** Прогностические эхокардиографические параметры у госпитализированных пациентов с легочной тромбоэмболией. **75**
- Абраш Т., Абраш М., Нукэ П.** Паттерны питания у пациентов с ишемической болезнью сердца. **81**
- Мэтрэгунэ Н., Кожокаръ С., Бикир-Тхоряк Л.** Аспекты развития метаболического синдрома у детей, на фоне лечения желудочно-кишечными ингибиторами липазы. **87**
- Мунтяну М., Попович М., Иванов В., Чобану Л., Попович И.И., Морару И., Кобец В.** Функциональный статус сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда. **106**
- Москалу В., Рудь В., Марина А.** Сердечно-сосудистые заболевания и доступность кардиологической медицинской помощи в Республике Молдова в контексте европейских статистических данных. **115**
- Карауш А., Кочу М., Понеску Л., Моисеева А.** Новые перспективы в лечении устойчивой к лечению гипертонии. **136**
- Гросу А., Марина А., Рудь В.** Новые подходы к оценке и стратификации сердечно-сосудистого риска. **147**
- Дикусар О., Карагея Т., Мунтяну М., Иванов В., Попович М.** Обновления в ведении больных хронической неструктурной ишемической болезнью сердца. **156**

- Caragea T., Munteanu M., Ciobanu L., Cobeț V., Dicusar O., Tăriță D., Popovici M.** Microveziculele derivate din trombocite în bolile cardiovasculare. **166**
- Moscalu V.V., Ureche A., Batri-nac A., Șerban P., Ciobanu N., Moscalu V.** Prevenirea fenomenului SAM după chirurgia reconstructivă de valvă mitrală.
- Caragea T., Munteanu M., Ciobanu L., Cobeț V., Dicusar O., Tăriță D., Popovici M.** Platelet-derived microvesicles in cardiovascular diseases. **166**
- Moscalu V.V., Ureche A., Batri-nac A., Șerban P., Ciobanu N., Moscalu V.** Prevention of sam phenomenon after reconstructive mitral valve surgery.
- Popescu L., Caraus A.** Unele dileme clinice în medicația cu inhibitorii sistemului renina-angiotensina-aldosterona la pacienții cu insuficiență cardiacă. **179**
- Popescu L., Caraus A.** Some clinical dilemmas in medication with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure
- Guțan I.** Aspectele statutului pro- inflamator la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică în contextul paradoxului obezității. **186**
- Guțan I.** Pro-inflammatory status in patients with ischemic heart failure in the setting of obesity paradox.
- Cotelea A., Cociu M., Popescu L., Moiseeva A., Carauș A.** Efectul antihipertensiv al inhibitorului SGLT2- dapagliflozina la pacienții cu diabet zaharat tip 2. **194**
- Cotelea A., Cociu M., Popescu L., Moiseeva A., Carauș A.** Antihypertensive effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. **194**
- Jitari I., Savca D., Ochișor V., Revenco V., Cabac-Pogorevici I.** Abordarea individualizată în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată – de la practica clinică la inteligență artificială. **200**
- Jitari I., Savca D., Ochișor V., Revenco V., Cabac-Pogorevici I.** The individualized approach in heart failure with preserved ejection fraction. From clinical practice to Artificial Intelligence. **200**
- Savca D., Jitari I., Mihalache G., Revenco V., Cabac-Pogorevici I.** Insuficiența cardiacă: de la definiție la prognostic - o analiză integrată a datelor epidemiologice, tabloului clinico-paraclinic și a prognosticului. **205**
- Savca D., Jitari I., Mihalache G., Revenco V., Cabac-Pogorevici I.** Heart failure: from definition to prognosis - an Integrated analysis of epidemiological data, clinical and paraclinical findings, and prognosis. **205**
- Dodu S.** Mecanismele fiziopatologice ale hipertensiunii arteriale ortostatice. **212**
- Dodu S.** Hysiopathological mechanisms of orthostatic arterial hypertension. **212**
- Caragea T., Munteanu M., Ciobanu L., Cobeț V., Dicusar O., Tăriță D., Popovici M.** Тромбоцитные микровезикулы при сердечно-сосудистых заболеваниях. **166**
- Москалу В.В., Уреке А., Батри-нак А., Шербан П., Чобану Н., Москалу В.** Предотвращение феномена САМ после реконструктивных операций на митральном клапане. **179**
- Попеску Л., Карауш А.** Некоторые клинические проблемы применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью. **186**
- Гуцан И.** Воспалительный статус у больных ишемической сердечной недостаточностью на фоне парадокса ожирения. **194**
- Котеля А., Кочу М., Попеску Л., Моисеева А., Карауш А.** Антигипертензивный эффект ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа. **200**
- Житарь И., Савка Д., Окишор В., Ревенко В., Кабак-Погоревич И.** Индивидуализированный подход при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. От клинической практики к искусственному интеллекту. **205**
- Савка Д., Житарь И., Михалаче Ж., Ревенко В., Кабак-Погоревич И.** Сердечная недостаточность: от определения к прогнозу – интегрированный анализ эпидемиологических данных, клиническо-параклиническая картина и прогноз. **212**
- Доду С.** Физиопатологические механизмы ортостатической артериальной гипертензии. **220**

CAZURI CLINICE

- Mazur-Nicorici L., Sadovici V., Calugaresco N., Vetrilă S., Buruiană S., Victor Ciupercă V., Mazur M.** Colțuri ascuțite ale maladiei Castleman – caz clinic. **224**
- Mazur-Nicorici L., Sadovici V., Calugaresco N., Vetrilă S., Buruiană S., Victor Ciupercă V., Mazur M.** Sharp corners of Castleman disease – clinical case. **224**
- Мазур-Никоричь Л., Садович В., Ветрилэ С., Буруянэ С., Чуперкэ В., Мазур М.** Острые углы болезни Кастлемана – клинический случай. **224**

VARIA

- Casian D., Culiuc V., Bzovii F.** Statutul hipercoagulant la pacienții cu varicotromboflebită acută și valoarea diagnostică a tromboelastografiei. **228**
- Vescu L., Casian D., Culiuc V.** Intervenții chirurgicale safeno-menajante în tratamentul bolii varicoase: evaluare retrospectivă. **234**
- Velixar E.** Particularități clinice ale tuberculozei oculare. **238**
- Ureche C., Mereuță I., Carauș Iu., Carauș V.** Rezultatele clinice la pacientele cu cancer de glandă mamară asociat cu sarcină și gestoză după administrarea remediei medicinale „Y”. **243**
- Șeremet A., Vudu S., Uzun T., Cazac N., Fedaș V., Furdui V., Pîterschi C., Bacinschi-Gheorghîța S., Dușa I, Ambros T., Caradja Gh., Arnaut O., Vudu L.** Prevalența dislipidemieii la populația Republicii Moldova (date preliminare). **248**
- Marga S., Mereuță I., Șveț V.** Analiza comparativă a metodelor de vizualizare a tumorilor și metastazelor maligne. **253**
- Baciu A.** Riscuri majore ale efectelor carcinogene nocive de mediu ambiant în întreprinderile din industria ușoară. **256**
- Baciu A.** Echilibrarea stimulării senzoriale/privarea din mediu ambiant în tehnologii de formare a sănătății. **264**
- Friptuleac G.** Recenzie la cartea “Constantin Ețco, cinstindu-i memoria...” **268**
- Casian D., Culiuc V., Bzovii F.** Hypercoagulable state in patients with varicose vein thrombophlebitis and the diagnostic value of thromboelastography. **228**
- Vescu L., Casian D., Culiuc V.** Surgical interventions with preservation of saphenous vein in the treatment of varicose disease: retrospective evaluation. **234**
- Velixar E.** Clinical features of ocular tuberculosis. **238**
- Ureche C., Mereuță I., Carauș Iu., Carauș V.** Clinical results in patients with mammary gland cancer associated with pregnancy and gestosis after administration of the medicinal remedy "Y". **243**
- Șeremet A., Vudu S., Uzun T., Cazac N., Fedaș V., Furdui V., Pîterschi C., Bacinschi-Gheorghîța S., Dușa I, Ambros T., Caradja Gh., Arnaut O., Vudu L.** The prevalence of dyslipidemia in the population of the Republic of Moldova (preliminary data). **248**
- Marga S., Mereuță I., Șveț V.** Comparative analysis of visualization methods of malignant tumors and metastases. **253**
- Baciu A.** Major risks of harmful environmental carcinogenic effects in light industry enterprises. **256**
- Baciu A.** Balancing sensory stimulation/deprivation from the environment in health-forming technologies. **264**
- Friptuleac G.** Review of the book "Constantin Ețco, honoring his memory..." **268**
- Касиан Д., Кулюк В., Бзовый Ф.** Гиперкоагуляционный статус у больных острым варикотромбофлебитом и диагностическое значение тромбоэластографии. **228**
- Веску Л., Касиан Д., Кулюк В.** Сафено-сохраняющие оперативные вмешательства при лечении варикозной болезни: ретроспективный анализ. **234**
- Великар Э.** Клинические особенности туберкулеза глаз. **238**
- Уреке К., Мереуцэ И., Карауш Ю., Карауш В.** Клинические результаты у пациентки с раком молочной железы, ассоциированным с беременностью и гестозом, после применения лекарственного средства «Y». **243**
- Шеремет А., Вуду С., Узун Т., Казак Н., Федаш В., Фурдуй В., Питерски К., Бачински-Георгица С., Душа И, Амброс Т., Караджа Г., Арнаут О., Вуду Л.** Распространенность дислипидемии среди населения Республики Молдова (предварительные данные). **248**
- Марга С., Мереуцэ И., Швец В.** Сравнительный анализ методов визуализации злокачественных опухолей и метастазов. **253**
- Бачу А.** Основные риски вредного канцерогенного воздействия на окружающую среду на предприятиях легкой промышленности. **256**
- Бачу А.** Баланс сенсорной стимуляции/депривации в технологиях формирования здоровья. **264**
- Фриптуляк Г.** Рецензия на книгу «Константин Еțco, почитающий его память...» **268**

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.132.2-005-07: 616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.01>

PREDICȚIA COMPLICAȚIILOR MAJORE LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC CU ȘI FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST: DE LA MARKERI CLASICI LA MARKERI CONTEMPORANI ÎN ESTIMAREA DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea markerilor clasici și noi ai dereglării microcirculației coronariene (DMC) care au valoare predictivă asupra riscului evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

Material și metode. Cercetarea a inclus analiza retrospectivă a unui studiu observațional prospectiv realizat pe 600 de pacienți, divizați în 4 loturi câte 80 de pacienți (STEMI+MACE; STEMI-MACE; NSTEMI+MACE; NSTEMI-MACE) la care în sângele recoltat la ziua a 5-cea după angioplastie s-a determinat nivelul circulant al 16 markeri ce au referire la DMC la conotația estimării disfuncției endoteliale și a hemostazei: 8 markeri clasici (hsCRP, IL-6, TNF- α , IL-10, mieloperoxidaza, NO, angiopoietina 2, monomerii de fibrină) și 8 markeri noi (neopterina, endocanul, sindecanul 1, L-Arginina/ADMA, Ang 1-7/Ang II, microparticulele endoteliale, microparticulele plachetare, von Willebrand/ADAMTS13). Pentru aprecierea predicției MACE (decesul cardiac, re-infarctul, accidentul vascular cerebral) la distanța de 1 an s-a apreciat riscul relativ al markerilor care au avut diferențe semnificative la pacienții cu MACE versus fără MACE în ambele loturi (STEMI și NSTEMI). Lotul de control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Rezultate. Rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 1 an a fost similară, 29% și, respectiv, 28%. Toți markerii disfuncției endoteliale explorați au avut devieri semnificative față de control. Din aceștia însă numai 4 markeri s-au impus prin valori semnificativ diferite la pacienții (STEMI și NSTEMI) cu MACE vs fără MACE: neopterina, endocanul, L-Arginina/ADMA și Ang 1-7/Ang II. Remarcabilă că toți cei 3 markeri ai hemostazei explorați au avut niveluri circulante la pacienții ce au dezvoltat MACE semnificativ peste lotul pacienților fără MACE, care depășeau semnificativ markerul control. Estimarea riscului relativ a permis jalonarea în descreșterea a markerilor privind predicția MACE: von Willebrand/ADAMTS13, microparticulele plachetare, monomerii de fibrină, endocanul, neopterina, Ang 1-7/Ang II, L-Arginina/ADAMTS13.

Concluzii. 1. Disfuncția endotelială și periclitarea hemostazei sunt repere fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene care influențează riscul MACE, iar așa markeri noi cum ar fi raportul von Willebrand/ADAMTS13, microparticulele plachetare, endocanul, raportul Ang 1-7/Ang II și L/Arginină/ADMA au valoare predictivă notabilă asupra MACE.

2. Întrucât DMC poate fi un mecanism cheie al ischemiei cordului și în boala coronariană cronică non-obstructivă (<50%) evaluarea acesteia, inclusiv prin predictorii identificați, are conotații diagnostice și prognostice concludente.

Cuvinte-cheie: STEMI, NSTEMI, MACE, markeri clasici, markeri noi, predictorii

Резюме. Прогноз мажорных осложнений у больных с инфарктом миокарда с и без подъема сегмента ST: от классических к новым маркерам оценки нарушения коронарной микроциркуляции.

Цель. Выявление классических и новых маркеров нарушения коронарной микроциркуляции, имеющих предиктивную значимость в отношении MACE у больных с ОИМспСТ и ОИМбпСТ.

Материал и методы. Был проделан ретроспективный анализ проспективного обсервационного исследования, проведенного на 600 пациентах, из которых были составлены 4 группы по 80 пациентов в каждой (ОИМспСТ+MACE; ОИМспСТ-MACE; ОИМбпСТ+MACE; ОИМбпСТ-MACE), у которых в крови взятой на 5-е сутки после ангиопластики определяли циркулирующий уровень 16 маркеров, относящихся к НКМ в контексте отражения дисфункции эндотелия и гемостаза: 8 классических (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, миелопероксидаза, NO, ангиопоэтин 2, мономеры фибрина) и 8 новых маркеров (неоптерин, эндокан, синдекан 1, L-аргинин/ADMA, Ang 1-7/Ang II, эндотелиальные микрочастицы, микрочастицы тромбоцитов, фон Виллебранд/ADAMTS13). Для выявления предикторов MACE (сердечная смерть, повторный инфаркт, инсульт) на расстоянии 1 года определили

величину относительного риска маркеров, имеющих достоверные различия у пациентов с MACE vs без MACE в обеих группах (ОИМспСТ и ОИМбпСТ). Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей.

Результаты. Частота MACE у пациентов с ОИМпСТ и ОИМбпСТ через 1 год была одинаковой: 29% и 28% соответственно. Все исследованные маркеры эндотелиальной дисфункции имели значительные отклонения от контроля. Однако из них только 4 маркера имели достоверно разные значения у пациентов (ОИМпСТ и ОИМбпСТ) с MACE vs без: неоптерин, эндокан, L-аргинин/ADMA и Ang 1-7/Ang II. Примечательно, что все 3 исследуемые маркера гемостаза имели у пациентов, развивших MACE, циркулирующие уровни достоверно выше, чем в группе пациентов без MACE, у которых они также превышали контрольное значение. Оценка относительного риска позволила определить маркеры прогнозирования MACE, имеющие следующую по убыванию распределение: фон Виллебранд/ADAMTS13, микрочастицы тромбоцитов, мономеры фибрина, эндокан, неоптерин, Ang 1-7/Ang II, L-аргинин/ADAMTS13.

Выводы. 1. Эндотелиальная дисфункция и нарушение гемостаза являются патофизиологическими предпосылками НКМ, влияющего на риск MACE, и, новые маркеры, такие как Виллебранд/ADAMTS13, микрочастицы тромбоцитов, эндокан, Ang 1-7/Ang II и L/аргинин/ADMA имеют прогностическую ценность в отношении MACE.

2. Поскольку НКМ может быть важным механизмом ишемии миокарда и при хронической необструктивной ишемической болезни сердца (<50%), его оценка, в том числе через выявленные предикторы, имеет диагностическую и прогностическую значимость.

Ключевые слова: ОИМспСТ, ОИМбпСТ, MACE, классические маркеры, новые маркеры, предикторы.

Summary. MACE prediction in patients with STEMI and NSTEMI: from classic to novel markers in the estimation of coronary microcirculation disorder.

Aim. Evaluation of classic and novel markers of coronary microcirculatory disorder (CMD) which have a predictive value on the risk of major cardiovascular event (MACE) in patients with STEMI and NSTEMI.

Material and methods. The research included the retrospective analysis of a prospective observational study carried out on 600 patients, of which have been formed equal 4 groups of 80 patients (STEMI+MACE; STEMI-MACE; NSTEMI+MACE; NSTEMI-MACE) in which the collected blood on the 5-th day after angioplasty, the circulating level of 16 markers referring to CMD in the field of estimating endothelial dysfunction and hemostasis was determined: 8 classic markers (hsCRP, IL-6, TNF- α , IL-10, myeloperoxidase, NO, angiopoietin 2, fibrin monomers) and 8 new markers (neopterin, endocan, syndecan 1, L-Arginine/ADMA, Ang 1-7/Ang II, endothelial microparticles, platelet microparticles, von Willebrand/ADAMTS13). In order to assess the prediction of MACE (cardiac death, re-infarction, stroke) at 1-st year, the relative risk of markers that had significant differences in patients with MACE versus without MACE in both groups (STEMI and NSTEMI) was assessed. The control group consisted of 40 apparently healthy people.

Results. The MACE rate in STEMI and NSTEMI patients at 1 year was similar, 29% and 28%, respectively. All markers of endothelial dysfunction explored had significant deviations from control. Of these, however, only 4 markers had significant different values in patients (STEMI and NSTEMI) with MACE vs without MACE: neopterin, endocan, L-Arginine/ADMA and Ang 1-7/Ang II. Remarkably, all 3 markers of hemostasis explored had circulating levels in patients who developed MACE significantly higher than patients without MACE, which significantly exceeded the control marker. The assessment of the relative risk value has allowed the delineation of markers regarding the prediction of MACE such as: von Willebrand/ADAMTS13, platelet microparticles, fibrin monomers, endocan, neopterin, Ang 1-7/Ang II, L-Arginine/ADAMTS13.

Conclusions. 1. Endothelial dysfunction and compromised hemostasis are pathophysiological pillars of CMD which influences the MACE risk, and thus new markers such as von Willebrand/ADAMTS13 ratio, platelet microparticles, endocan, the ratio Ang 1-7/Ang II and L/Arginine/ADMA have notable predictive value on MACE.

2. Since CMD may be a key mechanism of cardiac ischemia in chronic non-obstructive coronary artery disease (<50%) its evaluation, including through the identified predictors, has a conclusive diagnostic and prognostic relevance.

Key words: STEMI, NSTEMI, MACE, classic markers, new markers, predictors.

Introducere.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu (STEMI) sau fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) impune 2 ținte cheie: revascularizarea la timp a arterei coronariene „culprit” și terapia farmacologică post-infarct în vederea ameliorării evoluției insuficienței cardiace, precum și prevenirii evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanță, în primul rând a decesului cardiac, cu precădere în primele 12 luni. Elucidarea mecanismelor MACE și identificarea markerilor ce reflectă veritabil entitatea lor fiziopatologică reprezintă un suport important de predicție a prognozei și optimizare a terapiei post-infarct a pacientului cu STEMI sau NSTEMI. De menționat în acest context că, deși zona necrozei în STEMI declanșat de obstrucția totală a arterei coronare este mult mai mare comparativ cu suprafața miocardului subendocardic necrotizat în cadrul evoluției NSTEMI pe fundalul stenozei arterei coronare >75%, incidența în primele 12 luni a decesului cardiac, precum și a altor componente ale MACE (eg, re-infarctul, accidentul vascular cerebral, rata respitalizării, angina pectorală instabilă) este similară. Pe de altă parte aplicarea angioplastiei asigură în măsură egală calitatea revascularizării

miocardului atât în STEMI, cât și NSTEMI, dar paternul fiziopatologic al remodelării post-infarct a miocardului este diferit și excelează în STEMI printr-o suprafață de scleroză mult mai mare. Astfel, nici gradul de reperfuzie a miocardului ca, nici suprafața zonei de necroză și caracterul remodelării nu pot fi factori care să explice incidența MACE în NSTEMI la nivelul STEMI. În plus, profilul comorbidităților care pot influența notabil prognosticul post-infarct al pacienților cu STEMI și NSTEMI este același, potrivit diferitor cercetări efectuate în acest sens: vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia.

Prin urmare, este inteligibilă întrebarea și conceptual importantă abordarea privind factorul care poate influența concludent riscul MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI, iar diferența valorii markerilor care reflectă entitatea lui fiziopatologică la pacienții cu și fără MACE trebuie să justifice valoare predictivă a acestora.

Oricare exegeză în acest aspect, ce exonerează în plan conceptual rolul zonei de necroză, revascularizarea prin angioplastie și caracterul remodelării post-infarct a miocardului rezultă în evidențierea aportului patogenetic al dereglării

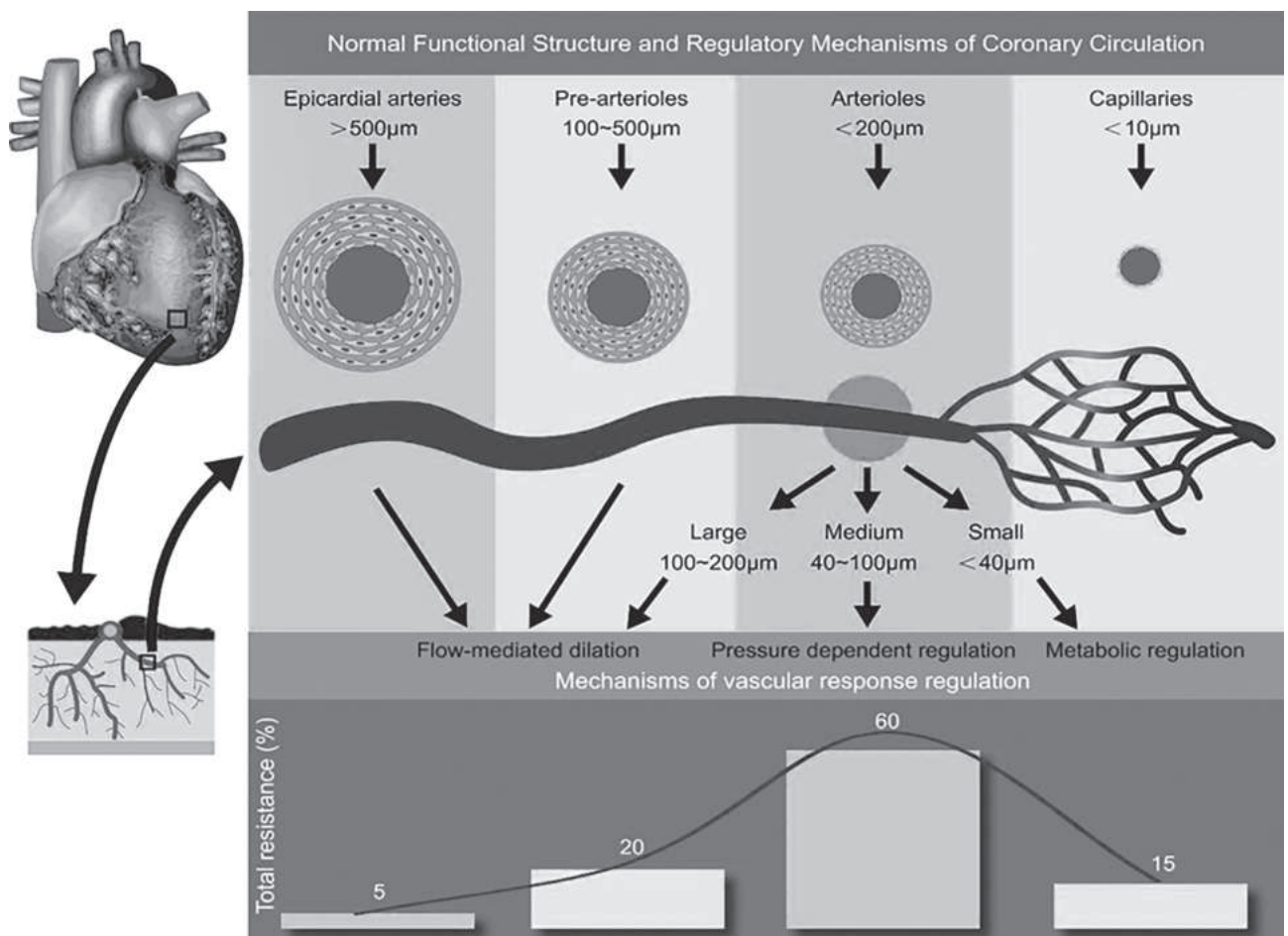


Figura 1. Arhitectura sinoptică a sistemului coronarian microcirculator (1).

microcirculației coronariene (DMC). Microcirculația coronariană conține bazinul format din prearteriole (<500 mkm) – arteriole (<200 mkm) – capilare (<10 mkm) și determină nivelul major al rezistenței de perfuzie a miocardului (fig.1).

Este evident că după revascularizarea arterei „culprit” calitatea microcirculației coronariene este responsabilă de perfuzia miocardului, iar periclitarea ei este detrimentală la conotația evoluției post-infarct și riscul MACE. Dacă arteriolele cu calibrul 10-40 mkm asigură perfuzia miocardului predilect prin intermediul mecanismul reglării metabolice (ie, sub acțiunea adenozei, bradikininei, epoxieicozatrienelor), atunci arteriolele medii (40-100 mkm) sunt angrenate în exercițiul coronarodilatării prin intermediul eliberării constitutive a oxidului nitric (NO). Acest segment este în deosebi însemnat prin faptul că reprezintă nivelul maximal al rezistenței prin raportul capacității lor contractile și calibrul bazal, și este strâns dependent de fezabilitatea funcțională a endoteliului vascular [1]. Totodată, stenoza arterei coronariene mari (epicardice) iminentă STEMI și NSTEMI determină micșorarea stresului hemodinamic (shear-stress) în raport direct cu gradul stenozei, iar aceasta conduce la declinul expresiei enzimei endoteliale de sinteză a NO (NOSe) și progresarea aterogenității și remodelării coronariene [2]. Plauzibilitatea implicării DMC în evoluția post-infarct a complicațiilor cardiace este consolidată și prin faptul că segmentul microcirculator este în cel mai pronunțat mod expus la stresul mecanic miocardic diastolic subendocardic și, totodată, la citokinele pro-inflamatoare eliberate de stratul endocardic al cordului aflat în vecinătate. Capacitatea implicării endoteliocitelor endocardului cardiac în răspunsul inflamator care asociază evoluția post-infarct este mai mare comparativ ce cea a cardiomiocitelor și miocitelor netede coronariene.

Astfel, markerii cu valoare estimativă asupra DMC ar putea fi o posibilitate autentică de predicție a riscului MACE și, respectiv, de corectare adecvată a tratamentului post-infarct. Aprecierea exactă a gradului DMC poate fi realizată doar prin aplicarea probelor instrumentale invazive și non-invazive, care sunt sofisticate, dificile din punct de vedere tehnico-metodologic și disponibile numai unui număr mic de centre de cateterizare cardiacă: rezonanța magnetică nucleară, tomografia cardiacă cu emisie de proton, angiocoronarografia cantitativă, etc. Respectiv, markerii circulanți ai DMC câștigă mult în fața markerilor instrumentali prin simplitatea determinării, posibilității aprecierii repetate la distanță și cost.

Experiența noastră de evaluare și utilizare a panoului multi-marker cu scop diagnostic și prognostic la pacienții cu STEMI și NSTEMI s-a

coagulat pe parcursul a peste 10 ani și la ora actuală avem în palmare peste 60 de markeri circulanți explorați ce reflectă mecanisme patogenetice importante, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, hemostaza, netoza, disbioza, remodelarea miocardului, etc [3, 4, 5].

Strategia multi-marker în evaluarea și prognozarea diferitor maladii, inclusiv cardiovasculare, a fost implementată circa 15 ani în urmă și până în prezent panoul este în continuare completare, fapt ce demonstrează fezabilitatea de utilizare a acestora. Vizavi de evaluarea DMC este inteligibilă aprecierea predilectă a markerilor ce reflectă disfuncția endotelială și mecanismele plauzibile de afectare a producției NO, în special la nivelul arteriolelor medii (40-100 mkm), precum și estimarea hemostazei în sensul formării microtrombilor în special la nivelul arteriolelor mici (10-40 mkm).

Relatări recente aduc al apel semnificația fiziopatologică unor markeri noi privind contiguitatea lor cu DMC și care merită să fie estimați la conotația aprecierii relației lor cu riscul MACE și valorii predictive inerente la pacienții cu STEMI și NSTEMI, cum ar fi [6, 7, 8, 9, 10]:

◆ Privind disfuncția endotelială:

- L-arginina/ADMA(dimetil-arginina asimetrică); Ang 1-7/Ang II; microparticulele endoteliale (MPE); endocanul, neopterină, sindecanele (1 și 4), etc.

◆ Privind dereglarea hemostazei:

- Microparticulele plachetare (MP), trombospondina și raportul von Willebrand/ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13).

Analiza acestor markeri noi în asociere cu markerii clasici la pacienții cu STEMI și NSTEMI poate să consolideze repere fiziopatologice importante privind interfața patogenetică a MACE *imprimis* la noima DCM, iar pe de altă parte să identifice predictorii fezabili.

Astfel, **scopul cercetării** a constat în:

Identificarea predictorilor MACE la distanța de 1 an la pacienții cu STEMI și NSTEMI prin evaluarea markerilor clasici și noi ai disfuncției endoteliale și hemostazei iminentei prezumtiv dereglării microcirculației coronariene.

Material și metode.

Cercetarea reprezintă analiza retrospectivă a unui studiu observațional prospectiv care a înrolat 300 de pacienți cu STEMI și 300 de pacienți cu NSTEMI, supuși revascularizării prin angioplastie și la care sângele a fost recoltat pentru estimări biochimice la admitere și la ziua a 5-ea de evoluție post-infarct.

Conform scopului au fost formate 4 loturi egale de pacienți care să fie omogene conform vârstei și spectrului de comorbidități (tabelul 1):

Lotul 1 – 80 de pacienți cu STEMI care au avut MACE la distanța de 1 an.

Lotul 2 – 80 de pacienți cu STEMI care n-au avut MACE.

Lotul 3 – 80 de pacienți cu NSTEMI care au avut MACE la distanța de 1 an.

Lotul 4 – 80 de pacienți cu NSTEMI care n-au avut MACE.

Rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost apreciată la distanța de 1 an prin determinarea numărului de decese cardiace, re-infarcturi și accident vasculare cerebrale.

Pentru fiecare lot au fost analizați aceiași markeri determinați în sânge la ziua a 5-ea de evoluție post-infarct, când răspunsul inflamator este în declin și excelează prin expresia macrofagelor anti-inflamatoare (M2) pentru a obține o precondiție maxim similară, în sensul că zona de necroză a miocardului mai mare la pacienții cu STEMI consemnează și un răspuns inflamator mai pronunțat, iar inflamația are un rol cheie în disfuncția endotelială și a hemostazei.

Prin metoda ELISA și flow-cytometry au fost determinați în sânge markerii noi și clasici, care potrivit conceptului fiziopatologic, cât și experienței noastre, au referire inteligibilă la disfuncția endotelială, hemostazei și, respectiv, la DMC (tabelul 2).

Lotul control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase, la care s-au determinat toți acești

16 markeri și care s-au comparat markerii loturilor respective.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Pentru identificarea predictorilor MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost determinat riscul relativ al markerilor din loturile cu MACE care au avut devieri semnificative față de markerii din loturile fără MACE. De asemenea s-a estimat gradul de corelare între markeri prin intermediul coeficientului r-Pearson.

Rezultate.

De menționat că rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni a evoluției post-infarct a fost similară: 29% (87 de pacienți) și, respectiv, 27% (81 de pacienți). Remarcabil că rata decesului cardiac a fost în lotul cu NSTEMI, neînsemnat, dar superioară lotului cu STEMI: 21% (63 pacienți) vs 20% (60 de pacienți).

Nivelurile circulante ale markerilor leziunii și disfuncției endoteliale sunt prezentate în tabelul 3.

Conținutul seric al citokinelor pro-inflamatoare explorate, hsCRP, IL-6, TNF- α și MPO a fost decelat semnificativ majorat față de control în toate loturile. Totodată, în loturile pacienților cu STEMI sau NSTEMI care au dezvoltat MACE nivelul acestor markeri n-a depășit semnificativ nivelul iminent

Tabelul 1.

Caracteristica generală a loturilor de studii

Indice	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
Vârsta (ani) M \pm SD	64,6 \pm 8	63,9 \pm 9	66,1 \pm 7	67,8 \pm 6
Rata HTA abs.(%)	60 (75)	61 (76,25)	60 (75)	62 (77,5)
Rata DZ abs.(%)	20 (25%)	21 (26,25)	20 (25)	21 (26,25)
Rata dislipidemie abs.(%)	34 (42,5)	36 (45)	34 (42,5)	36 (45)
Gradul de stenoză a arterei „culprit” abs.(%)	100	100	75-90	75-90

Tabelul 2.

Markerii clasici și noi determinați în sânge la a 5-ea zi post-infarct

Markerii clasici (vechi)	Markerii noi
hsCRP	Neopterina
IL-6	Endocanul
TNF- α	Sindecanul 1
IL-10	L-Arginina/ADMA
Mieloperoxidaza (MPO)	Ang 1-7/Ang II
NO	Microparticulele endoteliale (MPE)
Angiopietina 2 (APT 2)	Microparticulele plachetare (MPP)
Monomerii de fibrină (MF)	Willebrand/ADAMTS13 (FvW/ADAMTS13)

Tabelul 3.

Niveluri circulante ale markerilor pacienţilor cu STEMI și NSTEMI

Markeri	Control	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
hsCRP, mg/L	1,4±0,6	7,3±1,6*	8,2±1,9*	7,7±2*	7,9±2*
IL-6, pg/ml	4,4±0,7*	7,1±1,6*	7,9±1,4*	7,2±1,5*	7,6±1,3*
TNF- α , pg/ml	5,6±0,9	9,1±2*	9,4±2*	8,8±2*	9,2±2*
IL-10, pg/ml	7,4±1,3	3,3±0,8*	3,9±0,9*	3,1±0,7*	3,8±0,6*
MPO, U/ml	37,8±4	70,6±11*	75,2±9,8*	71±10*	73,3±10*
NO, μ M/L	69±9	45±6*	41±6*	42±6*	44±6*
Sindecanul 1, ng/ml	112±14	186±20*	197±25*	173±21*	181±23*
MPE (CD144+), Mp/ μ L	179±64	305±86*	321±93*	268±73*	332±98* p<0,05
APT 2, pg/ml	2020±34	4060±40*	4145±43*	3510±38*	4220±45* p<0,05
Neopterină, nM/L	3,7±1,3	10,4±1,5*	14,9±1,7* p<0,05	10,2±1,5*	13,6±1,3* p<0,05
Endocanul, ng/ml	1,4±0,5	2,5±0,8*	3,8±0,9* p<0,05	2,4±0,6*	3,5±0,7* p<0,05
L-Arginina/ADMA	369±44	225±31*	153±25* p<0,05	236±29*	141±21* p<0,05
Ang 1-7/Ang II	0,88±0,1	0,68±0,1*	0,55±0,1* p<0,05	0,69±0,1*	0,51±0,1* p<0,05

Legendă: * – semnificativ vs control; p – semnificația MACE vs -MACE;

pacienţilor fără MACE. Interleukina anti-inflamatoare principală, IL-10, a fost în medie de 2 ori redusă față de markerul control, dar diferențe semnificative între +MACE și -MACE de asemenea nu s-au estimat.

Oxidul nitric, care este indicatorul nativ al fezabilității funcționale a endoteliului vascular, a fost semnificativ depreciat în cele 4 loturi în medie cu 40%, dar pacienții cu MACE n-au avut niveluri mai mari comparativ cu pacienții fără MACE.

Nivelul seric al sindecanului-1, un marker al dezintegrării glicocalixului endotelial, elevează semnificativ la pacienții cu STEMI și NSTEMI cu până la 76% versus control, dar un veritabil decalaj între MACE și -MACE nu s-a apreciat. Leziunea endotelială la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost confirmată și prin majorarea semnificativă a microparticulelor endoteliale cu până la 86%. De remarcat că spre deosebire de pacienții cu STEMI în NSTEMI nivelul MPE a fost semnificativ mai mare în lotul cu MACE cu 23,9%.

Angiopietina 2, un factor de creștere și un marker al angiogenezei a fost, analogic MPE, majorat (de circa 2 ori) la pacienții cu STEMI și NSTEMI, iar la pacienții cu NSTEMI care au dezvoltat MACE acest marker a fost semnificativ peste markerul lotului fără MACE cu 20%.

Neopterină și endocanul sunt markeri care reflectă o interfață patogenetică comună, astfel că sub acțiunea

radicalilor liberi de oxigen eliberați de macrofagele activate marcate de neopterină declanșează eliberarea de endoteliocite a endocanului, proces stimulat de citokinele pro-inflamatoare. Neopterină și endocanul s-au estimat semnificativ peste nivelul control la pacienții cu STEMI și NSTEMI, spectrul incrementului fiind 71-300%. Remarcabilă ca ambii markeri la pacienții cu STEMI sau NSTEMI care au dezvoltat MACE s-au impus prin niveluri circulante semnificativ elevate comparativ cu loturile fără MACE.

Markerii noi explorați, care au tangență strânsă la sistemul endotelial de control al sintezei NO și tonusului vascular bazal, L-Arginina/ADMA și raportul Ang 1-7/Ang II, au fost la pacienții cu STEMI și NSTEMI semnificativ depreciati față de markerii control, diapazonul reculului fiind 42-62%. Mai mult, acești markeri la pacienții care au dezvoltat MACE, atât cu STEMI, cât și cu NSTEMI, au excelat prin valori semnificativ reduse comparativ cu pacienții fără MACE.

Așadar, neopterină, endocanul, L-Arginina/ADMA și raportul Ang 1-7/Ang II sunt markerii care au avut niveluri circulante semnificativ diferite între pacienții cu STEMI sau NSTEMI care au făcut MACE și fără MACE.

Nivelurile circulante ale markerilor perturbării hemostazei la pacienții cu sau fără MACE sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 4.

Markerii hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Markeri	Control	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
MF, mg/ml	4,7±0,8	7,6±1,4*	10,2±1,3* p<0,05	7,1±1,2*	10,8±1,3* p<0,05
MPP-CD62P, Mp/μL	154,2±38,6	285,8± 60,6*	379,5± 70,2* p<0,05	298,4± 65,3*	394,6± 75,1* p<0,05
FvW/ ADAMTS13	1,41±1,1	2,38±1,3*	3,44±1,5* p<0,05	2,31±1,4*	3,68±1,6* p<0,05

Legendă: * – semnificativ vs control; p – semnificația MACE vs -MACE;

Nivelul seric al monomerilor de fibrină s-a estimat semnificativ elevat în loturile de studii comparativ cu nivelul control, iar markerul loturilor cu MACE a fost semnificativ superior cu 34% și 52% la pacienții cu STEMI și, respectiv, NSTEMI față de pacienții fără MACE.

Microparticulele plachetare de asemenea au demonstrat un conținut seric semnificativ majorat la pacienții care au dezvoltat MACE în medie cu 32% și în toate loturile acest marker a fost aproape dublu superior nivelului control.

Valoarea absolută a raportului FvW/ADAMTS13 s-a decelat minimală în lotul control (1,41±1,1). La pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI ea s-a majorat semnificativ în toate cele 4 loturi de studii și a atins niveluri maxime la pacienții care au dezvoltat MACE (3,68±1,6 în NSTEMI și 3,44±1,5 în STEMI), acestea fiind, totodată, semnificativ superioare markerilor loturilor fără MACE.

Prin urmare, MF și cei 2 markeri noi ai hemostazei au excelat prin diferențe semnificative la pacienții care au dezvoltat MACE comparativ cu markerii loturilor fără MACE și merită atenție, ca și cei 4 markeri ai disfuncției endoteliale, aprecierea valorii lor predictive asupra riscului MACE și, deci, asupra suportului patogenetic plauzibil al acestuia, DMC. În acest aspect rezultatele manevrelor statistice corespunzătoare au jalonat în ordine descrescândă putere predictivă conform valorii riscului relativ (RR) la pacienții cu STEMI și NSTEMI:

1. Factorul von Willebrand/ADAMTS13

STEMI: 2.94 CI (1.77-4.73; p<0.01). NSTEMI: 2.98 CI (1.79-4.74; p<0.01).

2. MPP:

STEMI: 2.56 CI (1.43-3.96; p<0.01). NSTEMI: 2.59 CI (1.43-3.99; p<0.01).

3. MF:

STEMI: 2.48 CI (1.35-3.89; p<0.01). NSTEMI: 2.50 CI (1.33-3.93; p<0.01).

4. Endocan:

MACE: 2.39 CI (1.31-3.78; p<0.01). NSTEMI: 2.34 CI (1.29-3.67; p<0.01).

5. Neopterină:

MACE: 2.32 CI (1.36-3.94; p<0.05). NSTEMI: 2.27 CI (1.26-3.76; p<0.05).

6. Ang 1-7/Ang II:

ATEMI: 2.22 CI (1.16-3.91; p<0.05). NSTEMI: 2.25 CI (1.18-3.85; p<0.05).

7. L-Arginina/ADMA:

STEMI: 2.08 CI (1.17-3.88; p<0.05). NSTEMI: 2.21 CI (1.19-3.74; p<0.01).

Astfel, se conturează 2 particularități importante:

- Atât la pacienții cu STEMI, cât și cu NSTEMI, markerii hemostazei, FvW/ADAMTS13, MPP și MF s-au impus prin valoarea predictivă superioară asupra riscului MACE la distanța de 12 luni a evoluției post-infarct. În ambele loturi acești predictorii au fost urmași de markerii: endocanul, neopterină, Ang 1-7/Ang II și L-Arginina/ADMA.

- Valoarea riscului relativ al celor 7 markeri asupra evoluției MACE a fost similară pentru pacienții cu STEMI și NSTEMI, fapt ce indică inteligibil în contextul omogenității loturilor aportul patogenetic al unui factor comun, deci DMC.

Corelările efectuate între markerii cu valoarea predictivă asupra MACE demonstrează legături coerente între componentele cheie ale interfeței patogenetice ce conectează disfuncția endotelială și disfuncția hemostazei în geneza DMC.

Astfel, între MPP și MF există o corelare directă robustă: $r=0,851$ ($p<0,001$). Totodată, MF corelează pozitiv cu markerii activării și leziunii endotelocitelor, endocanul și neopterină: $r=0,823$ ($p<0,001$) și, respectiv, $r=0,848$ ($p<0,001$).

O corelare puternică este decelată între sindecan și neopterină ($r=0,859$; $p<0,001$) și alți markeri ai inflamației (sindecan-hsCRP: $r=0,843$; $p<0,001$ sau sindecan-TNF- α : $r=0,816$; $p<0,001$), fapt ce arată rolul inflamației în eliberarea sindecanului de către endotelocite.

Remarcabil că între FvW/ADAMTS13 și endocan există o corelare negativă de intensitate înaltă ($r = -0,879$; $p < 0,001$), fapt ce demonstrează că endoteliocitele activate sau lezate de către mediatorii inflamației declanșează atât segregarea endocanului, cât și eliberarea factorului von Willebrand, aceasta din urmă contribuind la creșterea raportului FvW/ADAMTS13.

Important de menționat de asemenea că reducerea raportului Ang 1-7/Ang II s-a asociat cu diminuarea raportului L-Arginină/ADMA, astfel că s-a apreciat o corelare directă puternică: $r = 0,796$; $p < 0,001$.

Discuții.

Scopul acestei cercetări a constat în evaluarea valorii predictive a markerilor clasici și noi vizavi de riscul MACE la distanța de 12 luni la pacienții cu STEMI și NSTEMI din perspectiva admiterii plauzibile a aportului patogenetic cheie al dereglării microcirculației coronariene. La această conotație prima linie a panoului multi-marker aplicat a fost alcătuită din markerii cu adeziune strânsă la leziunea și disfuncția endotelială, precum și la periclitatea hemostazei, elementele fiziopatologice cheie ale afectării microcirculației la nivelul arteriolelor medii (40-100 mkm) și, respectiv, la nivelul arteriolelor mici (10-40 mkm).

Astfel s-a realizat o analiză retrospectivă a caracterului modificării la ziua a 5-ea post-infarct a 16 markeri circulanți (8 clasici și 8 noi) la pacienții cu STEMI și NSTEMI care au dezvoltat sau nu MACE, sugestiile privind valoarea lor predictivă fiind bazată pe estimarea riscului relativ la markerii care în loturile cu MACE au avut diferențe semnificative cu markerii din loturile fără MACE. Disponibilitatea unui număr mare de pacienți a făcut posibilă formarea a 4 loturi omogene câte 80 de pacienți: STEMI+MACE, STEMI-MACE, NSTEMI+MACE și NSTEMI-MACE.

Obiectivul de fond al abordării a fost centrat pe ideea că DCM poate fi un factor cheie în determinarea riscului MACE odată ce rata lor la distanța de 1 an nu diferă între pacienții cu STEMI și NSTEMI, deși în NSTEMI suprafața de necroză a miocardului este concludent mai mică, iar revascularizarea arterei coronare epicardice „culprit” asigură o perfuzie similară la segmentul pre-arteriolar al miocardului. Prin urmare predictorii MACE evidențiați pot pe o parte justifica rolul mecanismelor patogenetice de remodelare detrimentală a microcirculației coronariene, iar pe de altă parte poate fi un suport de corectare adecvată a DMC și a tratamentului post-infarct per ansamblu.

Rata MACE la distanța de 12 luni estimată în cercetarea noastră a atins cote similare la pacienții cu STEMI și NSTEMI: 29 și, respectiv, 28%.

Markerii principali ai inflamației explorați, hsCRP, IL-6, TNF- α și MPO s-au impus prin niveluri circulante semnificativ elevate atât la pacienții cu STEMI, cât și cu NSTEMI, dar diferențe concludente între loturile cu MACE și fără MACE nu au fost decelate. Totuși, inflamația este vizată drept un mecanism de declanșare și susținere, inclusiv în manieră intermediată, a evoluției DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI, fapt ce sugerează necesitatea căutarea altor markeri congeneri [11, 12]. De menționat în acest context că neopterina, un marker al inflamației și stresului oxidativ declanșat de citokinele pro-inflamatoare s-a atestat semnificativ majorată la pacienții cu MACE (STEMI și NSTEMI) față de loturile fără MACE. Într-o cercetare anterioară am demonstrat că neopterina la pacienții cu STEMI este asociată cu reducerea activității ARN-zei plasmatică, iar în NSTEMI declinul ARN-azei se constată în prezența diabetului zaharat [13]. Neopterina a corelat în cercetarea prezentă cu endocanul, markerul leziunii endoteliale, iar valoarea predictivă a acestor markeri privind MACE a fost notabilă atât la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI, riscul relativ fiind apreciat în spectrul 2,27-2,39.

Microparticulele endoteliale circulante, ca un marker al leziunii celulare, au fost elevate în toate cele 4 loturi, dar discrepanța semnificativă între -MACE și MACE s-a stabilit la pacienții cu NSTEMI. Remarcabil că un caracter similar de modificare a fost evidențiat vizavi de angiopietina 2, un marker al angiogenezei, fenomen declanșat pe fundalul leziunii endoteliale (aterosclerotice, oxidative, inflamatorii).

Comun pentru STEMI și NSTEMI a fost periclitatea notabilă a hemostazei. Astfel, conținutul seric al monomerului de fibrină, un marker al activității pro-coagulante a fost semnificativ elevat în toate loturile, iar la pacienții care au dezvoltat MACE markerul a fost semnificativ mai mare față de loturile fără MACE. Prin urmare, statusul protrombotic activat poate fi o interfață patogenetică a DMC la nivelul arteriolelor mici (40-100 mkm) atât în STEMI, cât și NSTEMI. În plus, este importantă din punct de vedere conceptual creșterea raportului FvW/ADAMTS13, fapt ce semnifică nu numai majorarea factorului von Willebrand eliberat de endoteliocitele lezate în contiguitate cu creșterea numărului de MPE și a endocanului, dar și activitatea lui protrombotică înaltă determinată de reducerea ADAMTS13, complexul enzimatic capabil să neutralizeze site-urile FvW de conexiune a receptorilor plachetelor și a integrinelor colagenului subendotelial expus în cadrul dezintegrării structurale a endoteliului coronarian. Prezența în cantități majorate a MPP augmentează mecanismul pro-trombotic și prin

eliberarea factorului tisular. Astfel, acești 3 markeri ai hemostazei au excelat prin puterea predictivă superioară față de MACE, aducând la apel rolul microtrombilor la nivelul arteriolelor coronariene mici, iar paternul trombotic este coroborat justificat la noima DMC [14, 15].

Un marker nou care poate reflecta entitatea unui mecanism patogenetic de afectare atât a reactivității microcirculației coronariene, cât și a hemostazei, este raportul Ang 1-7/Ang II, acesta fiind semnificativ depreciat față de control în toate loturile de studii. Reducerea consemnează carența de Ang 1-7 și/sau excesul de Ang II componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron dar cu efecte opuse vizavi de homeostazia circulatorie. Astfel, Ang 1-7 format din Ang II sub acțiunea ECA2 (enzima de conversie a angiotensinei de tip 2) demonstrează efecte benefice asupra remodelării coronariene și a miocardului: coronarodilatator, anti-inflamator și antioxidant, anti-trombotic și anti-plachetar, anti-fibrotic și anti-apoptotic. Respectiv, este inteligibilă presupunerea că declinul Ang 1-7/Ang II conduce la riscul vasospasmului coronarian la nivelul arteriolelor medii și mari (40-100-400 mkm), precum și la riscul formării microtrombilor la nivelul arteriolelor coronariene mici. Efectele benefice ale Ang 1-7 sunt mediate de receptorii endoteliali MAS, activarea cărora se manifestă prin eliberarea de NO. Sunt relatări, potrivit cărora diminuarea raportului Ang 1-7/Ang II sub 0,60 reprezintă un risc al mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice [16]. În cercetarea noastră valoarea Ang 1-7/Ang II a fost egală în medie cu 0,68 la pacienții cu STEMI și NSTEMI fără MACE, iar în loturile cu MACE – sub 0,55.

Remarcabil, că raportul L-Arginină/ADMA care indică capacitatea sistemului endotelial de producție a oxidului nitric a fost în toate loturile semnificativ redus, fapt ce se corelează cu diminuarea raportului Ang 1-7/Ang II, precum și cu declinul semnificativ al nivelului plasmatic de NO. Markerul L-Arginină/ADMA a avut o predicție, potrivit riscului relativ mai mare decât 2 în STEMI și NSTEMI, vizavi de MACE, deși NO n-a fost decelat cu diferențe între loturile cu MACE și fără MACE.

Diminuarea raportului L-Arginină/ADMA predilect pe contul creșterii nivelului circulant al dimetilargininei asimetrice, care nu asigură formarea NO în ciclul citrulinic, este documentat și în alte cercetări efectuate asupra pacienților cu diferite patologii cardiovasculare [17, 18].

Așadar, datele obținute justifică prin exegeza modificărilor markerilor principali ai disfuncției endoteliale și a hemostazei, precum și potrivit valorii

riscului lor relativ privind MACE, rolul patogenetic al dereglării microcirculației coronariene în evoluția hazardată post-infarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Aportul DCM în exacerbara evoluției STEMI, NSTEMI și sindromul coronarian cronic este relatat și de alți autori [19, 20, 21], iar predictorii evidențiați în studiul nostru pot fi utili nu numai în cadrul prognozării incipiente a MACE, dar și un reper de corectare individualizată a tratamentului post-infarct.

Limitarea studiului: lipsa unui algoritm de date instrumentale invazive și non-invazive de evidențiere a DMC la pacienții explorați exonerează ajustarea predictorilor identificați la rezultatele instrumentale.

Concluzii.

1. Disfuncția endotelială și periclitarea hemostazei sunt reperi fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene care influențează riscul MACE, iar așa markeri noi cum ar fi raportul FvW/ADAMTS13, microparticulele plachetare, endocanul, raportul Ang 1-7/Ang II și L/Arginină/ADMA au valoare predictivă notabilă asupra MACE.

2. Întrucât DMC poate fi un mecanism cheie al ischemiei cordului și în boala coronariană cronică non-obstructivă (<50%) evaluarea acesteia, inclusiv prin predictorii identificați, are conotații diagnostice și prognostice concludente.

Bibliografie.

1. Yang Z, Liu Y, Li Z et al. *Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023, 164, 115011, ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115011>.

2. Takahashi S, Papafaklis M. *Low endothelial shear stress predicts the progression of coronary artery disease with increasing plaque eccentricity: an in vivo natural history study of atherosclerosis in humans*. European Heart Journal. 2012, 33(suppl 1):355. DOI:10.1093/eurheartj/ehs282.

3. Popovici M, Ivanov V, Popovici I et al. *Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: reperi patogenetice și de diagnostic*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 33-40. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.

4. Popovici M, Ivanov V, Popovici I et al. *NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST: semnificații fiziopatologice și markeri circulanți*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 17-23. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.

5. Popovici M, Loffredo L, Ivanov V et al. *Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 7-16. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.

6. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS et al. *From classic to modern prognostic biomarkers in patients with acute myocardial infarction*. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(16): 9168. doi: 10.3390/ijms23169168.
7. Chakrala T, Prakash R, Valdes C et al. *Circulating Biomarkers in Coronary Microvascular Dysfunction*. *Journal of the American Heart Association*. 2023, 2:e029341. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029341>.
8. Rocco E, Grimaldi MC, maino A et al. *Advances and Challenges in Biomarkers Use for Coronary Microvascular Dysfunction: From Bench to Clinical Practice*. *J Clin Med*. 2022, 11(7): 2055. DOI: 10.3390/jcm11072055.
9. Awuah A, Moore JS, Nesbit MA et al. *A novel algorithm for cardiovascular screening using conjunctival microcirculatory parameters and blood biomarkers*. *Sci Rep*. 2022, 12:6545. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10491-7>.
10. Reardon B, Pasalic L, Favaloro EJ et al. *The intriguing relationships of von Willebrand factor, ADAMTS13 and cardiac disease*. *J Cardiovasc Dev. Dis*. 2021, 8(9), 115. <https://doi.org/10.3390/jcdd8090115>.
11. Anderson RD, Pepine CJ. *The coronary microcirculation in STEMI: the next frontier?* *European Heart Journal*. 2015, 36, 3178–3181. doi:10.1093/eurheartj/ehv495.
12. Vaidya K, Tucker B, Patel S, Ng MKC. *Acute Coronary Syndromes (ACS)—Unravelling Biology to Identify New Therapies—The Microcirculation as a Frontier for New Therapies in ACS*. *Cells*. 2021, 10(9):2188. doi: 10.3390/cells10092188.
13. Ciobanu L, Popovici I, Ivanov V, Cobet V, Ivanov V, Popovici M. *Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI*. *European Heart Journal*. 2020, Volume 41, Issue Supplement 2. ehaa946.1681, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1681>.
14. Vorobeve DA, Ryabov V, Lugacheva JG et al. *Relationships between indicators of prothrombotic activity and coronary microvascular dysfunction in patients with myocardial infarction with obstructive and non-obstructive coronary artery disease*. *BMV Cardiovasc Disord*. 2022, 22:530. doi: 10.1186/s12872-022-02985-z.
15. Kang MG, Koo B-K, Tantry US. *Association between thrombogenicity indices and coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction*. *JACC Basic Transl Sci*. 2021. 6(9–10): 749–761. doi:10.1016/j.jacbts.2021.08.007. eCollection2021Sep-Oct.
16. Wang K, Basu R, Poglitsch M, Bakal JA et al. *Elevated Angiotensin 1–7/Angiotensin II ratio predicts favorable outcomes in patients with heart failure*. *Circulation: Heart Failure*. 2020, 13(7):e006939. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006939>.
17. Yu E, Ruiz-Canela M, Hu FB et al. *Plasma Arginine/Asymmetric Dimethylarginine Ratio and Incidence of Cardiovascular Events: A Case-Cohort Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017, 102(6):1879–1888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3569>.
18. Cziraki A, Lenkey Z, Sulyok E et al. *L-Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine pathway and the coronary circulation: translation of basic science results to clinical practice*. *Front Pharmacol*. 2020, 11:569914. doi: 103389/fphar.2020.569914.
19. Canu M, Khouri C, Marliere S et al. *Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis*. *PLOS ONE*. 2021, 17(5):e0268330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268330>.
20. Alam S, Pepine CJ. *Physiology and functional significance of the coronary microcirculation: An overview of its implications in health and disease*. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2024, 40:2024, 100381. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100381>.
22. Zhang W, Singh S, Liu L et al. *Prognostic value of coronary microvascular dysfunction assessed by coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in diabetic patients with chronic coronary syndrome*. *Cardiovasc Diabetol*. 2022, 21: 222. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01653-y>.

CZU: 616.131.3-008.331-02:616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.02>

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE PARCURSUL A 12 LUNI DUPĂ REVASCULARIZARE MIOCARDICĂ.

CAZACU Janna, studentă-doctorand anul V, cercetător științific, Laboratorul de Insuficiență Cardiacă Cronică

DODU Stela, studentă-doctorand anul V

BURSACOVSCI Daniela, studentă-doctorand anul V

VATAMAN Eleonora, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,
șef Laborator de Insuficiență Cardiacă Cronică.

IMSP Institutul de Cardiologie

janna.cazacu@gmail.com

Rezumat.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară bolilor cordului stâng este frecventă și are un impact important asupra progresiei bolii, morbidității și mortalității.

Scop: identificarea particularităților evoluției HTP la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică (MRev) prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană.

Metode: Cercetarea a inclus 281 pacienți supuși MRev (vârsta medie=63,2±9,7ani, 76,5%- bărbați), supravegheați timp de 12,6±1,6luni. Pacienții au fost divizați în funcție de probabilitatea ecocardiografică HTP (PrHTP) în 3 grupuri: PrHTP mică (117 pacienți), PrHTP intermediară (74 bolnavi), PrHTP înaltă (90 pacienți).

Rezultate. Prevalența HTP la 12 luni după MRev a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială. S-a atestat o evoluție negativă a PrHTP pe parcursul 1 an după MRev, manifestată prin creșterea gradului de PrHTP la 42,8% dintre bolnavii cu PrHTP mică inițial și 54,1% dintre cei cu PrHTP intermediară. Velocitatea maximă a regurgitării tricuspide și presiunea sistolică în artera pulmonară nu s-au modificat semnificativ pe parcursul a 12 luni. Evoluția negativă a PrHTP a fost determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP: aria atriului drept (+2,2±0,4mm), timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept (-7,6±1,2ms), diametrul venei cave inferioare (+0,55±0,2mm). Pe parcursul a 12 luni după MRev au decedat 5 pacienți, toți fiind cu PrHTP înaltă ($p<0.01$), iar rata spitalizărilor în acest grup a fost semnificativ mai mare (PrHTP înaltă – 57,1%, PrHTP intermediară – 43,2%, PrHTP mică – 38,7%, $p<0.05$).

Concluzii: Prevalența HTP la 12 luni după MRev a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială. S-a remarcat o evoluție negativă a PrHTP în acest interval de timp. Pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară au avut o rată mai mare de spitalizări pe parcursul a 12 luni după MRev, iar toți pacienții decedați au avut PrHTP înaltă.

Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară, probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, revascularizare miocardică, insuficiență cardiacă ischemică.

Summary. Peculiarities of the evolution of pulmonary hypertension in patients with ischemic heart failure 12 months after myocardial revascularization.

Pulmonary hypertension (PH) associated with left heart disease is common and has an important impact on disease progression, morbidity and mortality. We aimed to identify the peculiarities of PH evolution in patients with ischemic heart failure during 12 months after myocardial revascularization (MRev) by coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary angioplasty.

Methods: The research included 281 patients undergoing MRev (mean age=63.2±9.7 years, 76.5%- men). Follow up period - 12.6±1.6 months. The patients were divided according to the echocardiographic probability of PH (PHPr) into 3 groups: low PHPr (117 patients), intermediate PHPr (74 patients), high PHPr (90 patients). **Results.** The prevalence of PH 12 months after MRev constituted 69.7%, increasing by 10% compared to the initial period. We highlighted a negative evolution of PHPr during 1 year after MRev: 42.8% of patients with initially low PHPr and 54.1% of those with intermediate PHPr had a higher degree of PHPr. The peak tricuspid regurgitation velocity and the pulmonary artery systolic pressure did not change significantly during 12 months after the acute event. The negative evolution of PHPr was determined by the negative dynamics of additional echocardiographic signs suggestive for PH: the right atrium area (+2.2±0.4mm), the right ventricular outflow tract acceleration time (-7.6±1.2ms), the inferior vena cava diameter (+0.55±0.2mm). During 12 months after MRev, 5 patients died, all of them had high PHPr ($p<0.01$), and the hospitalization rate was significantly higher in this group (high PHPr – 57.1%, intermediate PHPr – 43.2%, low PHPr – 38.7%, $p<0.05$).

Conclusions: The PH prevalence 12 months after MRev was 69.7%, increasing by 10% compared to the initial period. A negative evolution of PHPr was noted during 1 year follow up. Patients with high and intermediate PHPr had a higher rate of hospitalizations during the 12 months after MRev and all deceased patients had high PHPr.

Key words: pulmonary hypertension, echocardiographic probability of pulmonary hypertension, myocardial revascularization, ischemic heart failure.

Резюме. Особенности развития легочной гипертензии у больных ишемической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Легочная гипертензия (ЛГ) ассоциированная с поражениями левых отделов сердца встречается часто и оказывает важное влияние на заболеваемость и смертность. Целью нашей работы было выявить особенности развития ЛГ у больных с ишемической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда (МРев) методом коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики.

Методы: 281 пациент перенесшие МРев были включены в исследование (средний возраст – 63,2±9,7 года, 76,5% – мужчины). Продолжительность наблюдения – 12,6±1,6 месяцев. Больные были разделены в зависимости от эхокардиографической вероятности ЛГ (ВерЛГ) на 3 группы: низкая ВерЛГ (117 пациентов), средняя ВерЛГ (74 пациента), высокая ВерЛГ (90 пациентов).

Результаты. Распространенность ЛГ через 12 месяцев после МРев составила 69,7%, увеличившись на 10% по сравнению с исходным периодом. Мы заметили отрицательную эволюцию ВерЛГ в течение 1 года после МРев, проявляющуюся увеличением степени вероятности ЛГ у 42,8% пациентов с исходно низкой ВерЛГ и у 54,1% пациентов со средней ВерЛГ. Максимальная скорость регургитации трикуспидального клапана и систолическое давление в легочной артерии не изменились значительно в течение 12 месяцев. Негативная эволюция ВерЛГ определяется отрицательной динамикой дополнительных эхокардиографических признаков, указывающих на ЛГ: площадь правого предсердия (+2,24±0,42 мм), время ускорения в легочной артерии (-7,6±1,2 мс), диаметр нижней полой вены (+0,55±0,2 мм). Через 12 месяцев после МРев не выжили 5 пациентов с высокой ВерЛГ, $p < 0,01$, а доля госпитализированных пациентов в группе с высокой ВерЛГ была выше (высокая ВерЛГ – 57,1%, средняя ВерЛГ – 43,2%, низкая ВерЛГ – 38,7%, $p < 0,05$).

Выводы. Распространенность ЛГ через 12 месяцев после МРев составила 69,7%, увеличившись на 10% по сравнению с исходным периодом. В течении года наблюдения отмечена отрицательная эволюция ВерЛГ. Пациенты с высокой и средней ВерЛГ были чаще госпитализированы, а у всех умерших пациентов была высокая ВерЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии, реваскуляризация миокарда, ишемическая сердечная недостаточность.

1. Introducere.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (HTP) la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cauzată de disfuncția ventriculului stâng (VS) este frecventă și are un impact important asupra progresiei bolii, morbidității și mortalității și, prin urmare, necesită atenție clinică sporită. HTP secundară bolilor cordului stâng (BCS) – Grupul 2 conform clasificării clinice a HTP - reprezintă de departe cel mai frecvent tip de HTP, reprezentând 65-80% dintre cazuri [1, 2]. Diferite cercetări raportează o rată a mortalității de orice cauză la pacienții cu HTP secundară BCS în decurs de 5 ani între 34%-52% [3, 4, 5].

Conform definiției hemodinamice a HTP, HTP secundară BCS se caracterizează prin elevarea presiunii medii în artera pulmonară (MPAP) >20 mmHg și a presiunii capilarului pulmonar blocat (PCB) >15 mmHg. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) este parametrul care permite segregarea fenotipurilor hemodinamice ale HTP secundară BCS: HTP postcapilară izolată (HTP Ipc) ($RVP \leq 2$ WU) și HTP combinată pre- și postcapilară (HTP Cpc) ($RVP > 2$ WU) [1].

Importanța definirii fenotipurilor hemodinamice ale HTP se conturează în asocierea majorării MPAP și RVP cu un prognostic mai nefavorabil. Astfel, chiar și

o majorare neânsemnată a MPAP, care se încadrează în limitele valorilor admise la moment, este asociată cu o majorare a ratei de mortalitate [2, 6]. Totodată, riscul de mortalitate crește direct proporțional cu elevarea progresivă a RVP, cea din urmă asociindu-se cu o supraviețuire scăzută în situații clinice speciale, precum intervențiile chirurgicale de corecție a patologiei valvulare, transplantul cardiac sau implantarea dispozitivului de asistare ventriculară stângă [1, 6, 7].

Aproape în două treimi dintre cazuri, IC este atribuită bolii coronariene (BC) subiacente [8]. BC este principala cauză a mortalității premature și a morbidității la nivel mondial, păstrând această poziție de frunte pe parcursul a zeci de ani. Se așteaptă continuarea ascensiunii incidenței BC, atât ca rezultat al creșterii prevalenței obezității, a diabetului zaharat și a sindromului metabolic, dar și al îmbătrânirii populației [9].

Atlasul de Cardiologie publicat de Societatea Europeană de Cardiologie (SEC) subliniază că între 1990 și 2019 prevalența standardizată după vârstă a bolilor cardiovasculare la 100 000 de locuitori a înregistrat o creștere modestă în 15 țări cu venituri medii, inclusiv în Republica Moldova. Conform aceleiași surse, în Republica Moldova sunt înregistrate

593,8 intervenții coronariene transluminale percutanate (PTCA) și 101,6 intervenții chirurgicale de by-pass coronarian (B/Pc) la un milion de persoane [10].

Mai multe cercetări au listat HTP printre factorii de risc pentru morbiditate și mortalitate, care agravează prognosticul pacienților cu BC [8, 11, 12, 13, 14, 15]. Pe de altă parte, unele studii au identificat că BC nu este un factor de prognostic negativ pentru pacienții cu HTP secundară BCS, astfel aceasta nu influențează mortalitatea [3].

Totuși, literatura de specialitate care elucidează particularitățile HTP și impactul acesteia pe termen scurt și, mai ales, pe termen lung după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA, este limitată și inconsecventă.

Scopul cercetării a fost identificarea particularităților evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA.

2. Materiale și metode.

Cercetarea reprezintă un studiu analitic prospectiv, care a fost realizat cu suportul proiectului 20.80009.8007.40 „ALTERICC” din cadrul Programului de Stat (2020-2023), conducător de proiect: Vataman Eleonora, dr. hab. șt. med., prof. univ. autoritatea contractantă: Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

Criteriile de includere în studiu au fost: 1) pacienți diagnosticați cu IC ischemică, care au suportat 3 luni în urmă revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA ca urmare a suportării unui infact miocardic acut (IMA), 2) vârsta ≥ 18 ani, 3) exprimarea acordului informat de participare în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții care prezentau alte cauze posibile de HTP decât BCS, precum: 1) HTP arterială primară, 2) boli de țesut conjunctiv, 3) boli cardiace congenitale, 4) patologii pulmonară cronică, 5) embolie pulmonară acută sau în anamnezic.

Astfel, au fost selectați 281 pacienți cu IC ischemică, externați după îndeplinirea programului de reabilitare cardiacă din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie. Vârsta medie a pacienților a constituit $63,2 \pm 9,7$ ani, 76,5% dintre ei fiind bărbați, iar 23,5% – femei. Subiecții incluși în studiu au fost supuși revascularizării miocardice prin B/Pc (48,6%) sau PTCA (51,4%).

Participanții în cercetare au fost divizați în funcție de probabilitatea HTP apreciată prin ecocardiografie în 3 grupuri: probabilitate mică de HTP – Grup 1, care a inclus 117 pacienți, probabilitate intermediară de HTP – Grup 2, care a cuprins 74 bolnavi și

probabilitate înaltă de HTP – Grup 3, care a inclus 90 de participanți.

Durata medie de supraveghere a bolnavilor a constituit $12,62 \pm 1,6$ luni, aceștia fiind examinați în cadrul a 2 vizite: la 3 luni și la 12 luni după revascularizare miocardică. În cadrul fiecărei vizite subiecții incluși în cercetare au fost examinați clinic. S-a efectuat electrocardiografia cu scopul aprecierii ritmului cardiac, morfologiei undelor și segmentelor, cu o atenție deosebită spre morfologia undei P sau depistarea semnelor de hipertrofie sau suprasolicitare de ventricul drept (VD).

Participanții în cercetare au fost examinați prin ecocardiografie transtoracică pentru evaluarea complexă a parametrilor morfologici și funcționali ai ventriculului stâng (VS) și VD, dar și aprecierea probabilității ecocardiografice a HTP. Stabilirea probabilității ecocardiografice a HTP (PrHTP) a fost realizată în conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie și a Societății Europene de Respirologie (SEC/SER) pentru diagnosticul și tratamentul HTP [1] și Protocolul Clinic Național „Hipertensiunea pulmonară” [16]. PrHTP a fost estimată în baza determinării vitezei maxime a jetului de regurgitare a valvei tricuspide ($V_{\max} \text{ RegVTr}$) în asocieră cu sau fără semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP. Acestea din urmă includ parametrii ce țin de:

– A. Ventriculi: raportul diametrelor bazale ale VD și VS $> 1,0$, aplatizarea septului interventricular, raportul dintre excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE) și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP): $TAPSE/PSAP < 0,55$;

– B. Artera pulmonară (AP): timpul de accelerare în tractul de ejecție al VS ($T_{\text{Acc TejVD}} < 105$ m/sec, viteza regurgitării pulmonare protodiastolice $> 2,2$ m/sec, diametrul AP > 25 mm;

– C. Vena cavă inferioară (VCI) și atriu drept (AD): diametrul VCI > 21 mm cu colabare inspiratorie redusă ($< 50\%$ în inspir profund sau $< 20\%$ în repaus); aria AD la sfârșitul sistolei > 18 cm².

Prin urmare, în cazul determinării unei $V_{\max} \text{ RegVTr} < 2,8$ m/s și în lipsa semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP s-a stabilit PrHTP mică; în cazul unei $V_{\max} \text{ RegVTr}$ cuprinsă între 2,9 - 3,4 m/s sau $< 2,8$ m/s + semne sugestive pentru HTP din cel puțin 2 categorii s-a apreciat PrHTP intermediară, pe când aprecierea unei $V_{\max} \text{ RegVTr} > 3,4$ m/s sau cuprinsă între 2,9 - 3,4 m/s + semne sugestive pentru HTP din cel puțin 2 categorii s-a stabilit PrHTP înaltă.

Diagnosticul de IC și aprecierea fenotipului acesteia conform fracției de ejecție a VS au fost efectuate în corespundere cu Ghidul SEC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace

acute și cronice [17] și a Procolului Clinic Național „Insuficiența Cardiacă Cronică și Acută la adult” [18].

Au fost efectuate analizele de laborator de rutină, inclusiv aprecierea nivelului seric al fragmentului N-terminal al peptidului natriuretic tip B (NT-proBNP).

Datele colectate au fost analizate statistic, variabilele cantitative fiind prezentate sub formă de medie și variație standard, iar cele calitative sub formă de procentaje. Cu scopul determinării diferențelor dintre grupuri ale variabilelor nominale și ordinale a fost folosit indicatorul χ^2 . Pentru efectuarea analizei comparative între cele 3 grupuri de pacienți divizate conform PrHTP ale variabilelor parametrice s-a utilizat metoda ANOVA. Parametrul T-Student pentru eșantioane perechi a servit pentru aprecierea dinamicii valorilor cantitative la etapa de 12 luni față de 3 luni după revascularizare miocardică.

3. Rezultate.

3.1. Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară.

Bolnavii din Grup 1 au avut o vârstă medie de 61,8±9,0 ani, 76,9% dintre ei fiind bărbați. Raportul pacienților care au suportat PTCA sau B/Pc a fost similar (56,4% vs 43,6%), majoritatea având anterior afectare aterosclerotică triconariană (57,3%). Dintre bolnavii care au fost supuși revascularizării prin B/Pc 46,8% au suportat B/Pc izolat și 53,2% - B/Pc asociat cu corecție valvulară și/sau plastie de anevrism al VS. Comorbiditățile cardiovasculare cel mai frecvent identificate au fost: infarct miocardic vechi (IMV) (24,6%), anevrism al VS (3,4%), fibrilație atrială

(3,4%), hipertensiune arterială (82,5%), accident vascular cerebral în anamneză (3,5%). Dintre comorbiditățile non-cardiovasculare am notat: diabet zaharat (28,7%), boală cronică renală (5,4%).

În grupul de pacienți cu PrHTP intermediară vârsta medie a constituit 63,9±10,6 ani, iar genul masculin a înrunit 78,4%. În Grup 2 au predominat bolnavii cu leziuni aterosclerotice triconariene (71,4%) și care au fost supuși ulterior revascularizării miocardice prin B/Pc (60,3%), intervenție chirurgicală, care în 70% de cazuri a fost combinată. S-au decelat următoarele comorbidități cardiovasculare: IMV (40,5%), anevrism al VS (2,7%), fibrilație atrială (5,4%), hipertensiune arterială (86,5%), accident vascular cerebral în anamneză (3,5%) și comorbidități non-cardiovasculare: diabet zaharat (29,7%), boală cronică renală (7%).

Pacienții cu PrHTP înaltă au avut o vârstă medie de 64,08±8,5 ani, cu o predominare a genului masculin (82,2%). Revascularizarea miocardică a fost efectuată prin B/Pc în 57,8% și în 42,2% cazuri – prin PTCA. Bolnavii cu B/Pc din cadrul Grupului 3 au suportat o intervenție chirurgicală complexă în 79,6%. Comorbiditățile cardiovasculare evidențiate la acești subiecți au constituit: IMV (46,7%), anevrism al VS (10,2%), fibrilație atrială (23,3%), hipertensiune arterială (91,1%), accident vascular cerebral în anamneză (6,7%), pe când cele non-cardiovasculare atestate au fost: diabet zaharat (38,9%), boală cronică renală (6,8%).

Subiecții din cele 3 grupuri de cercetare nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de datele demografice și comorbidități (Tabel 1).

Tabel 1.

Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform probabilității ecocardiografice de HTP

Parametrul	Probabilitate mică HTP	Probabilitate intermediară HTP	Probabilitate înaltă HTP	P
Vârsta, ani	61,83±9,0	63,92±10,53	64,08±8,52	ns
Gen masculin, %	76,9	78,4	82,2	ns
Tip constituțional, %				ns
Normoponderal	17,9	18,9	6,7	
Supraponderal	43,6	40,5	40,0	
Obezitate gr I	29,1	31,1	37,8	
Obezitate gr II	7,7	6,8	14,4	
Obezitate gr III	1,7	2,7	1,1	
Afectare aterosclerotică coronariană, %				ns
monovasculară	16,4	10,0	12,6	
bivasculară	20,0	12,9	27,6	
trivasculară	57,3	71,4	54,0	
multivasculară	4,5	5,7	5,7	

Tipul revascularizării miocardice, %				
By-pass coronarian	43,6	60,3	57,8	0,086
PTCA	56,4	39,7	42,2	
PTCA, %				
revascularizare completă	38,1	42,8	38,8	ns
revascularizare parțială	61,9	57,2	61,2	
By-pass coronarian, %				
izolat	46,8	30,0	20,4	ns
combinat (\pm corecție valvulară \pm plastie de anevrism VS)	53,2	70,0	79,6	
Comorbidități cardiovasculare				
CF NYHA IC, %				
CF II NYHA	95,7	85,1	60,0	<0.001
CF III NYHA	4,3	14,9	40,0	
Stadiul IC conform AHA/ACC, %				
St B	59,8	45,9	22,2	<0.001
St C	40,2	54,1	77,8	
IMV, %	24,6	40,5	46,7	<0.01
Fibrilație atrială, %				
paroxistică	17,9	23,0	14,4	ns
permanentă	3,4	5,4	23,3	
Extrasistolie ventriculară, %	17,9	20,3	25,6	ns
HTA, %	82,5	86,5	91,1	ns
AVC, %	3,5	5,5	6,7	ns
Comorbidități non-cardiovasculare				
Diabet zaharat	28,7	29,7	38,9	<0.05
BCR, %	5,4	7,0	6,8	ns
Notă: AHA/ACC – American Heart Association/ American College of Cardiology, AVC – accident vascular cerebral, BCR – boală cronică renală, CF – clasa funcțională, HTA – hipertensiune arterială, HTP – hipertensiune pulmonară, IC – insuficiență cardiacă, IMV – infarct miocardic vechi, NYHA – New York Heart Association, PTCA – angioplastie transluminală coronariană percutană, VS-ventricul stâng.				

3.2. Particularitățile profilului ecocardiografic al hipertensiunii pulmonare la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică.

La etapa de 3 luni după revascularizare miocardică prevalența HTP la pacienții cu IC ischemică a constituit 59,1%. Valoarea medie a V_{max} Reg VTr în Grupul 3 a fost egală cu $3,0 \pm 0,19$ m/s, fiind superioară față de cea din grupul 2 ($2,6 \pm 0,16$ m/s) și 3 ($2,4 \pm 0,25$ m/s), $p < 0.001$. Similar, PSAP a fost semnificativ mai elevată la pacienții cu PrHTP înaltă, constituind $43,3 \pm 4,5$ mmHg, în comparație cu cei cu Pr HTP intermediară ($36,0 \pm 4,5$ mmHg) și mică ($30,2 \pm 3,5$ mmHg), $p < 0.001$. (Tabel 2)

Analizând semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, precum cele cu referire la diametrul bazal al VD, am remarcat o valoare majorată important la bolnavii din Grupul 3 în comparație cu cei din grupurile 2 și 1 ($42,2 \pm 5,8$ mm vs $39,6 \pm 5,5$ mm vs $38,1 \pm 4,9$ mm, respectiv, $p < 0.001$). Totuși, nu am depistat cazuri în care raportul dintre diametrul bazal

al VD și cel al VS să depășească valoarea 1. Cu toate acestea, am evaluat cuplarea VD – AP, exprimată prin raportul TAPSE/PSAP, care a constituit $0,4 \pm 0,1$, fiind mai redus în comparație cu celelalte grupuri (Grup 2 – $0,51 \pm 0,11$, Grup 1 – $0,64 \pm 0,12$), $p < 0.001$ (Tabel 2).

Investigând parametrii sugestivi pentru HTP ce țin de AP, am identificat un diametru semnificativ mai mare al acesteia la bolnavii cu PrHTP înaltă ($27,1 \pm 2,5$ mm) în comparație cu cei cu PrHTP intermediară ($26,9 \pm 2,6$ mm) și mică ($23,8 \pm 2,9$ mm), $p < 0.001$. Totodată, TAcc TejVD a fost inferior în grupul 3 ($85,5 \pm 11,5$ ms), valorile acestuia fiind în creștere în grupul 2 ($100,1 \pm 16,2$ ms) și 3 ($129,6 \pm 15,3$ ms), $p < 0.001$ (Tabel 2).

Dimensiunile AD au fost statistic semnificativ mai mari la pacienții cu PrHTP înaltă spre deosebire de cei cu PrHTP intermediară și mică, atât în privința ariei AD ($25,3 \pm 6,0$ cm² vs $22,0 \pm 4,3$ cm² vs $17,1 \pm 2,0$ cm², respectiv), cât și a diametrului antero-posterior al acestuia ($46,5 \pm 5,0$ mm vs $43,3 \pm 4,0$ mm vs $41,5 \pm 3,0$).

Diametrul VCI a respectat aceeași tendință, fiind majorat la bolnavii din grupul 3 ($21,8 \pm 3,1$ mm) și diferențiindu-se semnificativ de valoarea medie înregistrată în grupul 2 ($19,1 \pm 2,8$ mm) și 3 ($17,8 \pm 2,7$ mm). În același timp, rata bolnavilor la care s-a stabilit o colabare respiratorie redusă a VCI a fost semnificativ mai mare în grupul 3, constituind 83,1%, în comparație cu Grupul 2 – 75,7% și Grupul 1 – 17,2%, $p < 0.001$. (Tabel 2).

În scopul definirii subtipurilor de HTP secundară bolilor cordului stâng, am înregistrat valorile MPAP, PCB și a RVP estimate prin intermediul ecocardiografiei transtoracice. Acești parametri au prezentat valori semnificativ mai elevate în grupul de pacienți cu PrHTP înaltă: MPAP – $89 \pm 0,5$ WU. În rezultat, prevalența subtipului de HTP Cpc în cohortă a constituit 11,3%, acesta nu a fost decelat la bolnavii cu PrHTP intermediară și mică. Astfel, HTP Cpc a fost identificată la 35,4% dintre pacienții din grupul 3, iar subtipul de HTP Ipc – în 64,6% de cazuri.

Vorbind despre implicarea valvulară în patologia cardiacă complexă a pacienților supuși revascularizării miocardice am remarcat o rată mai mare de bolnavi cu regurgitare importantă a valvei mitrale (61,8% – regurgitare de grad II și 9% – regurgitare de grad

III) în grupul 3, $p < 0.05$. Similar, dintre pacienții cu PrHTP înaltă 8,9% au avut regurgitare grad III a valvei tricuspide și 87,8% – de gradul II, $p < 0.001$.

3.3. Dinamica hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică peste 12 luni după revascularizare miocardică.

Prevalența hipertensiunii pulmonare la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială.

Sumarizând evoluția probabilității HTP pe parcursul unui an după revascularizare miocardică am decelat o dinamică statistic veridică, $p < 0.001$. Mai exact, dintre pacienții care au prezentat o PrHTP mică la etapa inițială 42,8% au înregistrat o dinamică negativă, fiind apreciată o PrHTP intermediară sau înaltă la 12 luni după revascularizare miocardică. Totodată, 54,1% dintre bolnavii cu PrHTP intermediară la 3 luni după evenimentul acut au evoluat către o PrHTP înaltă în decursul primului an și doar la 16,2% dintre aceștia s-a stabilit o PrHTP mică. Pe de altă parte, o evoluție pozitivă a PrHTP pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică s-a înregistrat la 34,1% dintre bolnavii cu PrHTP înaltă la etapa inițială. (Fig. 1).

Tabel 2.

Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru HTP la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică.

Parametrul	3 luni				12 luni			
	Gr 1	Gr 2	Gr 3	p	Gr 1	Gr 2	Gr 3	p
Velocitatea Reg VTr, m/s	2,4±0,25	2,6±0,16	3,0±0,19	<0.001	2,3±0,28	2,6±0,15	3,0±0,15	<0.001
PSAP, mmHg	30,2±3,5	36,0±4,5	43,3±4,5	<0.001	28,4±3,7	34,9±4,7	40,4±5,0	<0.001
MPAP, mmHg	20,2±6,7	34,2±6,2	40,5±5,2	<0.001	21,7±6,3	34,8±6,7	40,6±4,0	<0.001
PCB, mmHg	12,2±2,0	16,9±3,2	18,1±2,4	<0.001	12,8±1,7	15,7±2,7	17,2±2,0	<0.001
RVP, WU	0,99±0,4	1,48±0,4	1,89±0,5	<0.001	1,15±0,3	1,61±0,4	2,15±0,6	<0.001
Diametrul AD, mm	41,5±3,0	43,3±4,0	46,5±5,0	<0.001	41,2±3,0	43,8±3,3	45,9±4,5	<0.001
Aria AD, cm ²	17,1±2,0	22,0±4,3	25,3±6,0	<0.001	18,1±3,3	23,1±5,8	27,0±6,2	<0.001
Db VD, mm	38,1±4,9	39,6±5,5	42,2±5,8	<0.001	35,8±5,1	38,8±5,8	40,5±5,8	<0.001
Diametrul AP, mm	23,8±2,9	26,9±2,6	27,1±2,5	<0.001	23,1±2,5	26,5±2,6	26,8±1,8	<0.001
TAcc TejVD, ms	129,6±15,3	100,1±16,2	85,5±11,5	<0.001	125,0±14,3	97,5±15,2	85,1±8,9	<0.001
Diametrul VCI, mm	17,8±2,7	19,1±2,8	21,8±3,1	<0.001	16,6±3,2	19,2±3,4	22,8±2,8	<0.001
TAPSE/PSAP	0,64±0,12	0,51±0,11	0,4±0,1	<0.001	0,67±0,12	0,51±0,09	0,40±0,07	<0.001
FACVD/PSAP	1,45±0,37	1,07±0,28	0,84±0,27	<0.001	1,57±0,35	1,15±0,35	0,87±0,24	<0.001

Notă: AD – atriul drept, AP – artera pulmonară, Db VD – diametrul bazal al ventriculului drept, FAC VD – fractional area change (variația procentuală a arie) ventriculului drept, MPAP – presiunea medie în artera pulmonară, PCB – presiunea capularului pulmonar blocat, PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară, Reg VTr – regurgitarea valvei tricuspide, RVP – rezistența vasculară pulmonară, TAcc TejVD – timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI – vena cavă inferioară, WU – Wood units

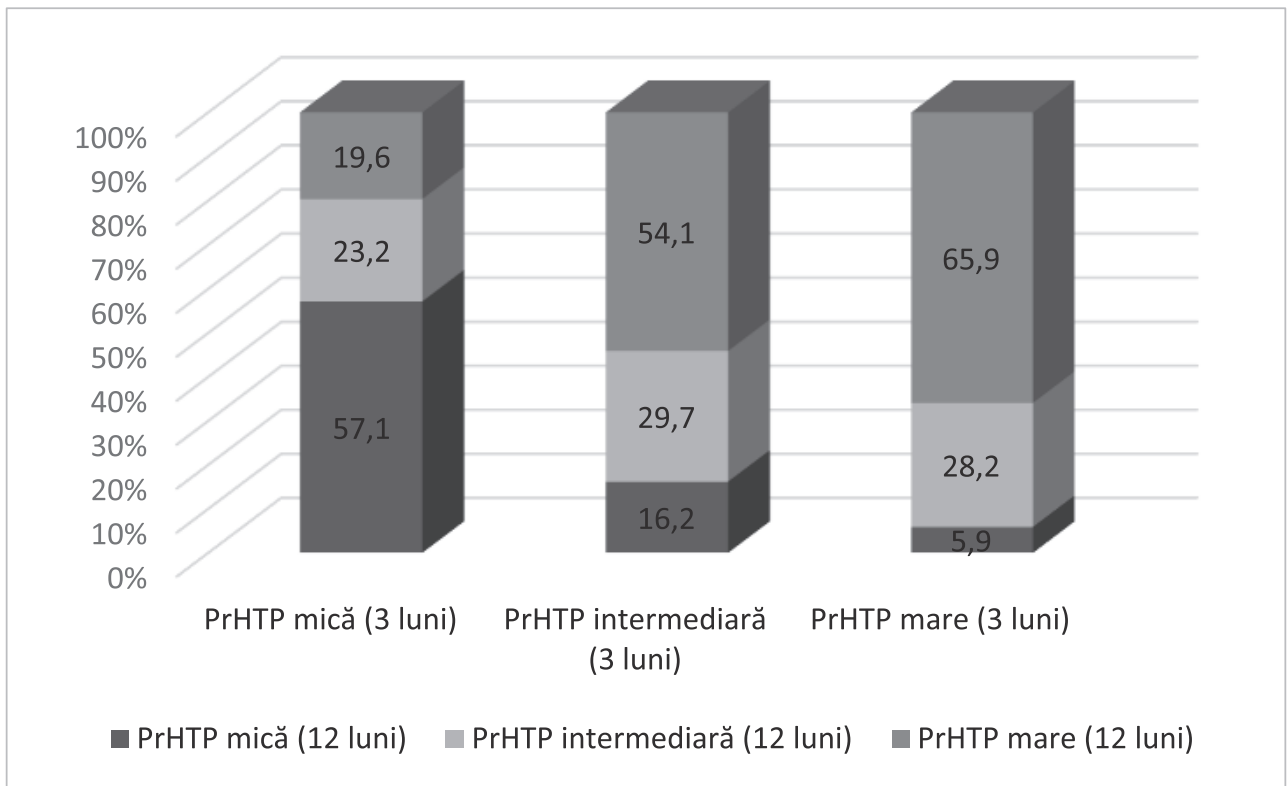


Figura 1. Evoluția probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică, $p < 0.001$.

Notă: PrHTP- probabilitatea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare.

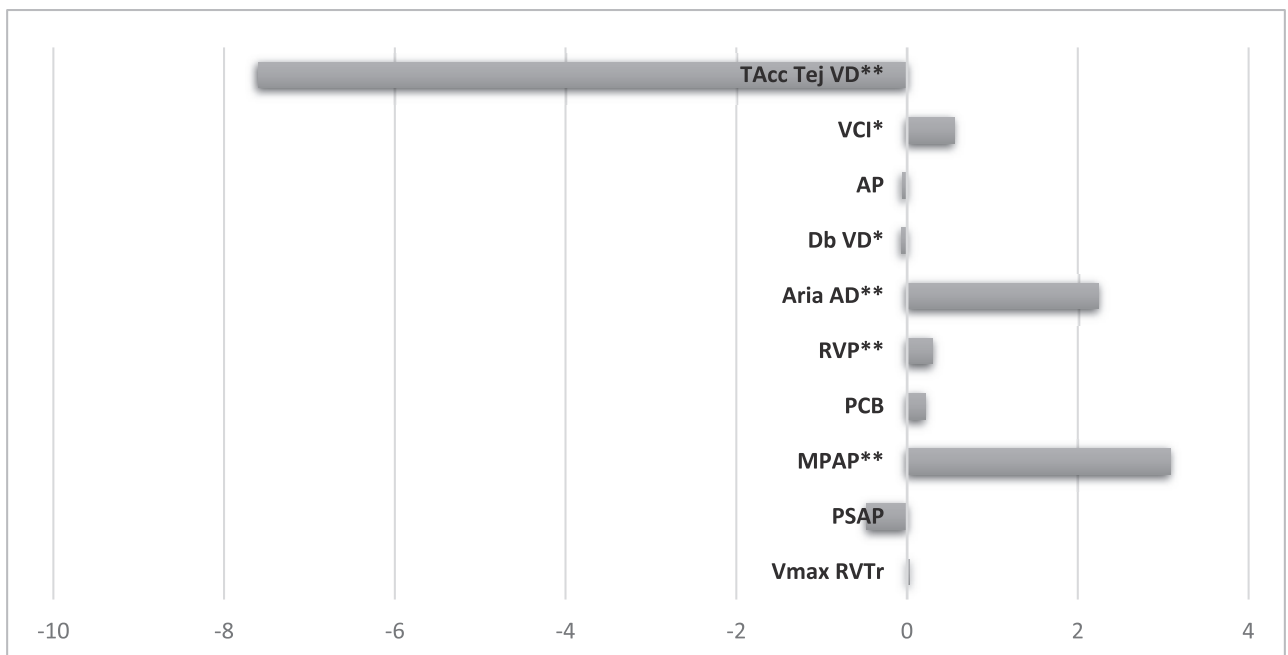


Figura 2. Dinamica parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru hipertensiune pulmonară pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică.

Notă: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$

AD – atriul drept, AP – artera pulmonară, Db VD – diametrul bazal al ventriculului drept, MPAP – presiunea medie în artera pulmonară, PCB – presiunea capilarului pulmonar blocat, PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară, RVP – rezistența vasculară pulmonară, TAcc Tej VD – timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, VCI – vena cavă inferioară, Vmax RVTr – viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide.

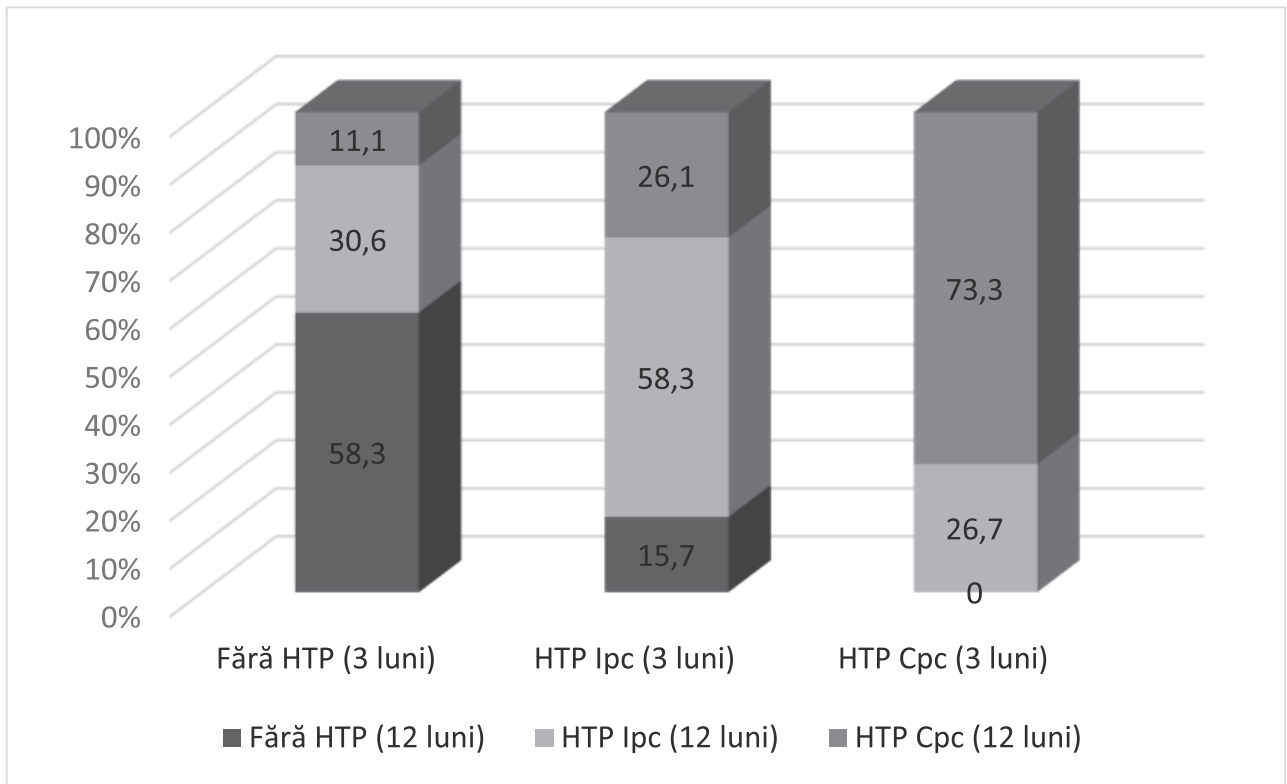


Figura 3. Evoluția subtipului hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică, $p < 0.001$.

Notă: HTP- hipertensiune pulmonară, HTP Ipc - hipertensiune pulmonară izolată post-capilară, HTP Cpc - hipertensiune pulmonară combinată pre- și post-capilară.

Cu toate acestea, la 12 luni după revascularizare miocardică se determină o majorare ne semnificativă a V_{max} Reg VTr cu $0,03 \pm 0,02$ m/s, păstrându-se valori medii similare cu etapa inițială în cadrul grupurilor (Tabel 2). Concomitent, PSAP la fel nu s-a modificat statistic veridic pe parcursul primului an după revascularizare miocardică, diminuându-se cu $0,46 \pm 0,4$ mmHg.

În schimb, se determină o majorare semnificativă a ariei AD cu $2,24 \pm 0,42$ mm, $p < 0.001$, astfel încât valoarea medie a ariei AD în Grupul 3 devine $27,0 \pm 6,2$ mm, în Grupul 2 – $23,1 \pm 5,8$ mm și în Grupul 1 – $18,1 \pm 3,3$ mm. Totodată, se atestă o creștere a diametrului VCI cu $0,55 \pm 0,2$ mm, $p < 0.05$, iar rata pacienților la care se înregistrează variația inspiratorie redusă a VCI s-a majorat cu 6%. (Fig. 2)

TAcc TejVD s-a redus cu $7,6 \pm 1,2$ ms ($p < 0.001$) în această perioadă, constituind $85,1 \pm 8,9$ ms în grupul de bolnavi cu PrHTP înaltă, $97,5 \pm 15,2$ ms – în grupul cu PrHTP intermediară și $125,0 \pm 14,3$ ms în grupul cu PrHTP mică. Dimensiunile AP nu s-au modificat statistic semnificativ pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică (Fig. 2).

Diametrul bazal al VD s-a redus cu $1,07 \pm 0,4$ mm ($p < 0.05$) la etapa de 12 luni după evenimentul acut, (Grup 3 = $40,5 \pm 5,8$ mm, Grup 2 = $38,8 \pm 5,8$

mm, Grup 1 = $35,8 \pm 5,1$ mm). Raportul TAPSE/PSAP s-a micșorat ușor pe parcursul unui an după revascularizare miocardică cu $0,01 \pm 0,008$ ($p = 0,072$) (Fig. 2).

În concluzie, deși V_{max} RegVTr nu se modifică semnificativ pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut, evoluția negativă a probabilității HTP este determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP.

La etapa de 12 luni după revascularizare miocardică s-a înregistrat o majorare semnificativă a valorii medii MPAP $3,09 \pm 0,5$ mmHg ($p < 0.001$), constituind $40,6 \pm 4,0$ mmHg în Grupul 3, $34,8 \pm 6,7$ – în Grupul 2 și $21,7 \pm 6,3$ – în Grupul 1. PCB nu s-a modificat statistic veridic pe parcursul celor 12 luni după evenimentul acut. În același timp, RVP a atestat o valoare medie cu $0,3 \pm 0,04$ WU mai înaltă la etapa de 12 luni ($p < 0.001$), atingând $2,15 \pm 0,6$ WU la bolnavii cu PrHTP înaltă, $1,61 \pm 0,4$ WU – la cei cu PrHTP intermediară și $1,15 \pm 0,3$ WU – la cei cu PrHTP mică.

În rezultat, prevalența subtipului de HTP combinată pre-postcapilară la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 23,24%. S-a remarcat o evoluție statistic autentică a subtipului de HTP în această perioadă de timp, $p < 0.001$ (Fig. 3).

Astfel, dintre pacienții cărora li s-a stabilit HTP Ipc la etapa de 3 luni, 26,1% au evoluat către HTP Cpc la 12 luni după revascularizare miocardică. Totodată, 26,7% dintre bolnavii cu HTP Cpc la etapa inițială au prezentat subtipul de HTP Ipc peste 1 an după evenimentul acut.

Rata bolnavilor cu regurgități importante ale valvei mitrale și tricuspide a scăzut peste 12 luni după evenimentul acut, însă se păstrează aceeași repartitie în funcție de PrHTP. Astfel, bolnavii din Grupul 3 au prezentat regurgitare de grad II a valvei mitrale în 93,2% (vs Grup 1 – 85,2%, Grup 2 – 72,2%, $p=0,001$) și a valvei tricuspide în 94,1% (vs Grup 1 – 82,7%, Grup 2 – 81,9%, $p=0,001$).

Prezența HTP a avut un impact negativ asupra evoluției pacienților cu IC ischemică pe parcursul celor 12 luni după revascularizare miocardică. Astfel, în această perioadă au decedat 5 pacienți, toți fiind atribuiți grupului cu PrHTP înaltă în baza ecocardiografiei efectuate la 3 luni ($p<0.01$). De asemenea, rata pacienților care au necesitat spitalizare pe parcursul perioadei de monitorizare a fost semnificativ mai mare printre pacienții cu PrHTP înaltă, constituind 57,1%, spre deosebire de Grupul 2, unde rata spitalizărilor a fost 43,2%, $p<0.05$. Cea mai mică rată de spitalizări a fost înregistrată în grupul de bolnavi cu PrHTP mică (38,7%).

4. Discuții.

În rezultatul studiului efectuat am determinat o prevalență a HTP la 3 luni după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc sau PTCA egală cu 59,1%, care s-a majorat până la 69,7% către 12 luni după evenimentul acut. Ghidul SEC/SER listează HTP secundară bolilor cordului stâng drept cea mai frecvent întâlnită formă de HTP, indicând o prevalență de 65-80% de cazuri [1]. Datele cu privire la prevalența HTP care provin din diverse studii sunt foarte variate, la fel ca și criteriile utilizate pentru definirea și diagnosticarea acesteia. Astfel, prevalența HTP diagnosticată prin cateterism cardiac la bolnavii cu boală coronariană a constituit 77,5%, conform datelor publicate de Huang et al. [8] Totodată, Metkus et al. au demonstrat că într-o populație supusă unei intervenții chirurgicale cardiace, în lipsa unei patologii valvulare semnificative hemodinamic și cu FE VS $>40\%$, HTP a fost stabilită în 56% [19]. Un alt studiu care a cercetat probabilitatea ecocardiografică a HTP la o cohortă de pacienți care au suportat o intervenție chirurgicală cardiacă a identificat o prevalență a probabilității intermediare sau înalte de HTP în 51,7% de cazuri [20]. Referindu-ne la prevalența HTP la pacienții cu PTCA, un studiu a raportat o prevalență de 3,2% de pacienți într-o cohortă de 600000 de bolnavi, însă evoluția HTP nu a fost monitorizată pe

termen lung [21]. În același timp, o altă cercetare a identificat HTP la 47,7% de bolnavi la 12 luni după suportarea unui IMA [13].

Evaluând repartizarea pacienților conform PrHTP la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică am obținut 41,6% de bolnavi cu PrHTP mică, 26,3% cu PrHTP intermediară și 32% cu PrHTP înaltă. Pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut am notat evoluția negativă a probabilității HTP, luând în considerare că la 42,8% dintre pacienții care au prezentat o PrHTP mică și la 54,1% dintre bolnavii cu PrHTP intermediară la etapa inițială s-a remarcat o majorare a gradului de probabilitate ecocardiografică a HTP în decursul primului an și doar la 34,1% dintre bolnavii cu PrHTP înaltă s-a observat o ameliorare la finele studiului. Am reușit să identificăm foarte puține studii care au investigat evoluția HTP pe termen lung după revascularizare miocardică. Astfel, Akca et al. au identificat lipsa unei dinamici importante a PSAP determinată la etapa pre- și postoperatorie precoce, dar și pe termen lung (33,9 luni) după revascularizare miocardică chirurgicală [22].

Totuși, evoluția negativă a probabilității HTP observată în cadrul cercetării noastre a reieșit preponderent din dinamica negativă a semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP, așa cum, similar altor studii [22, 23], Vmax RegVTr și PSAP nu au prezentat modificări statistice semnificative pe parcursul a 12 luni de monitorizare. Cu toate acestea, Ghidul SEC/SER recomandă a nu neglija variabilele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP în definirea probabilității ecocardiografice a HTP, deoarece în unele cazuri Vmax RegVTr poate subestima gradientul de presiune (de exemplu, la pacienții cu regurgitare severă de VTr) sau supraestima (de exemplu, la pacienții cu debit cardiac majorat în boli hepatice sau siclemie, detectarea greșită a închiderii valvei tricuspide sau notarea incorectă a nivelului maxim a jetului de regurgitare în cazul artefactelor), iar din cauza inexactităților în estimarea presiunii în AD și amplificarea erorilor de măsurare prin utilizarea variabilelor derivate este periclitată aprecierea exactă a PSAP [1].

În cadrul cercetării noastre am notat o prevalență a subtipului de HTP Cpc de 11,3% la 3 luni după revascularizare miocardică și de 23,2% la 12 luni după evenimentul acut. Am contrapus rezultatele obținute de noi cu cele obținute în alte cercetări, unde se remarcă o prevalență de aproximativ 20-30% [1, 24, 25, 26]. Pe de altă parte, un alt studiu raportează identificarea subtipului de HTP Cpc în 57,9% cazuri dintre bolnavii cu HTP secundară BCS [27].

În rezultatul monitorizării pacienților timp de 12 luni după revascularizare miocardică am

remarcat majorarea semnificativă a ratei mortalității și spitalizărilor odată cu creșterea gradului de probabilitate ecocardiografică a HTP. Evaluând impactul HTP asupra ratei mortalității la etapa precoce după B/Pc izolat, Akca et al. nu au identificat o majorare semnificativă a acesteia la pacienții cu PSAP>30 mmHg [28]. Pe de altă parte, Matsuo et al. a remarcat o asociere între majorarea MPAP în zona gri (>18,8 mmHg) determinată intraoperator și dezvoltarea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE) [29]. Date similare au fost raportate și cu referire la pacienții cu HTP care au suportat PTCA, aceștia având spitalizări inițiale mai lungi și rate mai mari de respitalizări și mortalitate în primele 30 de zile după externare, determinate mai frecvent de IC și IMA fără supradenivelarea segmentului ST [21]. O altă cercetare, a demonstrat rate mai mari ale mortalității de orice cauză și de cauză cardiacă, dar și a MACE pe parcursul a 12 luni după suportarea unui IMA la pacienții cu HTP [13]. Naeije et al. de asemenea au raportat o asociere dintre ratele majorate de mortalitate și HTP diagnosticată prin cateterism cardiac drept la bolnavii cu boală coronariană [24].

Concluzii.

Prevalența HTP la etapa precoce după revascularizare miocardică în cazul pacienților cu IC ischemică a constituit 59,1%, majorându-se cu 10% pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA. Am evidențiat o evoluție negativă a probabilității HTP în acest interval de timp, manifestată prin creșterea probabilității HTP la 42,8% dintre bolnavii cu PrHTP mică inițial și 54,1% dintre cei cu PrHTP intermediară. Analizând profilul ecocardiografic sugestiv pentru HTP am remarcat faptul că Vmax RegVTr nu s-a modificat semnificativ pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut, evoluția negativă a probabilității HTP fiind determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, precum: aria AD, timpul de accelerare în tractul de ejecție al VD, dimensiunea VCI.

Pacienții cu probabilitate înaltă și intermediară de HTP au avut o rată mai mare de spitalizări pe parcursul perioadei de monitorizare, iar toți pacienții decedați au avut PrHTP înaltă.

Bibliografie.

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart

and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022 Oct 7;43(38):3618–731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

2. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. *Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension*. *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016, (37): 942–54.

3. Lin Y, Pang L, Huang S, Shen J, Wu W, Tang F, et al. *The prevalence and survival of pulmonary hypertension due to left heart failure: A retrospective analysis of a multicenter prospective cohort study*. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.908215>

4. Vanderpool RR, Saul M, Nourai M, Gladwin MT, Simon MA. *Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):298–306. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128>

5. Salamon JN, Kelesidis I, Msaouel P, Mazurek JA, Mannem S, Adzic A, et al. *Outcomes in World Health Organization Group II Pulmonary Hypertension: Mortality and Readmission Trends With Systolic and Preserved Ejection Fraction*. *J Card Fail*. 2014 Jul 1;20(7):467–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.05.003>

6. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. *Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study*. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep 1;8(9):873–84.

7. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. *Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis*. *European Respiratory Journal*. 2018, 51: 1702427

8. Huang L, Pang L, Gu Q, Yang T, Li W, Quan R, et al. *Prevalence, risk factors, and survival associated with pulmonary hypertension and heart failure among patients with underlying coronary artery disease: a national prospective, multicenter registry study in China*. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Aug 5;135(15):1837–45.

9. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study*. *Cureus*. 2020, 12(7): e9349. DOI 10.7759/cureus.9349;

10. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. *European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021*. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716–99.

11. Chang W, Weng S, Hsu C, Shih J, Wang J, Wu C, et al. *Prognostic Factors in Patients With Pulmonary Hypertension—A Nationwide Cohort Study*. *J Am Heart Assoc*. 2024 Mar 20;5(9):e003579. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003579>

12. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. *Efficacy and safety of dapagliflozin*

- according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Apr 1;23(4):601–13. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2124>
13. Oh S, Kim JH, Cho KH, Kim MC, Sim DS, Hong YJ, et al. *Clinical impact of pulmonary hypertension on the outcomes of acute myocardial infarction patients with or without chronic obstructive pulmonary disease.* *Medicine (United States).* 2022 Jan 21;101(3):E28627.
14. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. *Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, Journal of the American Heart Association.* American Heart Association Inc.; 2018, 2018;7:e009729. DOI: 10.1161/JAHA.118.009729.
15. Kareva YE, Efendiev VU, Rakhmonov SS, Chernyavsky AM, Lukinov VL. *Long-term survival of patients with ischemic heart disease after surgical correction of moderate ischemic mitral regurgitation.* *Kardiologiya.* 2019;59(9):13–9.
16. Vataman E., Botnaru V., Palii I., Priscu O., Lisii D., Moscalu V., Maniuc L., Cazacu J. *Hipertensiunea pulmonară. Protocol clinic național.* 2016. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/07/PCN-249-Hipertensiunea-pulmonar%C4%83.pdf>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
18. Vataman E., Lisii D., Priscu O., Cazacu J., Bursacovschi D., Gutan I., Dodu S., Botnari N., Catalina O. *Insuficienta cardiaca cronica si acuta la adult.* Protocol clinic național Chișinău, 2023. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-82-IC-cronica-si-acuta-la-adult-2023-final-MS.pdf>
19. Metkus TS, Suarez-Pierre A, Crawford TC, Lawton JS, Goeddel L, Dodd-o J, et al. *Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery.* *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0744-3>
20. Braksator M, Jachymek M, Witkiewicz K, Piątek P, Witkiewicz W, Peregud-Pogorzelska M, et al. *Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study.* *J Clin Med.* 2022 Oct 1;11(19).
21. Patel N, Narasimhan B, Bandyopadhyay D, Amreia M, Chakraborty S, Hajra A, et al. *Impact of Pulmonary Hypertension on In-Hospital Outcomes and 30-Day Readmissions Following Percutaneous Coronary Interventions.* *Mayo Clin Proc.* 2021 Aug 1;96(8):2058–66.
22. Akca B, Erdil N, Disli OM, Donmez K, Erdil F, Colak MC, et al. *Coronary bypass surgery in patients with pulmonary hypertension: Assessment of early and long term results.* *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2015;21(3):268–74.
23. Balakrishnan B, Owens B, Hayes R, Wen S. A Systematic Review of *Echocardiographic Parameters for the Screening of Pulmonary Hypertension: What Are the Odds?* *Cureus.* 2022 14(12): e32185. DOI 10.7759/cureus.32185
24. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. *Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure.* *Circ Heart Fail.* 2017 Sep 1;10(9).
25. Guazzi M, Naeije R. *Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives.* *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 4;69(13):1718–34.
26. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. *Clinical and Biological Insights Into Combined Post-and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension.* *JACC.* 2016, 68(23): 2525 – 36.
27. Hoeper MM, Rosenkranz S. *Was Paul Wood wrong about pre-capillary pulmonary hypertension protecting against pulmonary congestion in left heart disease?* Vol. 43, *European Heart Journal*, 2022, 43:3432–4.
28. Akça B, Dönmez K, Dişli OM, Erdil FA, Çolak MC, Aydemir İK, et al. *The effects of pulmonary hypertension on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery.* *Turk J Med Sci.* 2016;46(4):1162–7.
29. Matsuo M, Doi T, Katsuki M, Yoshimura Y, Ito H, Fukahara K, et al. *Association between intraoperative pulmonary artery pressure and cardiovascular complications after off-pump coronary artery bypass surgery: a single-center observational study.* *BMC Anesthesiol.* 2023 1;23(1).

CZU: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.03>

EVALUAREA COMPARATIVĂ A IMPACTULUI DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ASUPRA VALORILOR TENSIONALE LA PACIENȚII HIPERTENSIVI REZISTENȚI CU ȘI FĂRĂ DIABET ZAHARAT TIP 2

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

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

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

¹Marcel ABRAȘ, dr. șt. med., conferențiar universitar

¹Artiom SUREV, dr. șt. med., cercetător științific

¹IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Datele trialurilor clinice randomizate confirmă eficacitatea desimpatizării arterelor renale (DSAR) nu doar în rândul pacienților hipertensivi, dar și în alte patologii asociate cu activitatea sporită a SNS, precum diabet zaharat tip 2, insuficiență cardiacă și altele.

Scopul. Evaluarea impactului DSAR asupra valorilor tensionale la două categorii de pacienții – HTA rezistentă cu și fără diabet zaharat tip 2.

Materiale și metode. A fost proiectat studiul clinic prospectiv randomizat care a înrolat 250 pacienți hipertensivi rezistenți divizați în două grupuri egale a câte 125 pacienți în funcție de prezența DZ tip 2. Pacienților din primele două subloturi a fiecărui grup tratamentul standardizat a fost suplimentat cu blocantele SNS Moxonidina și Bisoprolol, pe când pacienților din subloturile III și VI a fost efectuată DSAR. Pacienții au fost evaluați prin monitorizarea dinamică ambulatorie a TA timp de 3 ani.

Rezultate. Reducerea autentică a TAS și TAD de birou a fost notată începând cu 6 luni de evaluare în toate loturile de cercetare, analiza comparativă a dinamicilor TAS de birou la toate etapele de cercetare demonstrând o superioritate certă a loturilor de tratament minim invaziv prin DSAR versus tratament farmacologic cu blocantele SNS Moxonidina și Bisoprolol în ameliorarea acestor parametri. Simultan, a fost înregistrată o reducere statistic semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD 24 ore atât în loturile de tratament farmacologic, cât și intervențional, independent de prezența diabetului zaharat tip 2, efectul antihipertensiv maxim fiind exprimat la 36 luni de evaluare. Loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice la toate etapele de monitorizare.

Concluzii. Rezultatele obținute au demonstrat eficacitatea antihipertensivă comparabilă a DSAR la pacienții hipertensivi rezistenți cu sau fără diabet zaharat tip 2. Totodată, loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice cu blocantele SNS în reducerea valorilor tensionale, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani de monitorizare.

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

Summary. Comparative assessment of the impact of renal denervation on blood pressure values in resistant hypertensive patients with and without type 2 diabetes.

Introduction. Randomized clinical trial data confirm the effectiveness of renal artery denervation (RDN) not only among hypertensive patients, but also in other pathologies associated with increased SNS activity, such as type 2 diabetes, heart failure and others.

Aim. Evaluation of the impact of RDN on blood pressure values in two categories of patients – resistant hypertension with and without type 2 diabetes.

Materials and methods. The randomized prospective clinical study was designed that enrolled 250 resistant hypertensive patients divided into two equal groups of 125 patients depending to the presence of DM. The patients in the first two subgroups of each group were given standardized treatment supplemented with SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol, while patients from subgroups III and VI underwent RDN. Patients were evaluated by dynamic ambulatory BP monitoring for a period of 3 years.

Results. Authentic reduction of office SBP and DBP was noted starting from 6 months of assessment in all research groups, the comparative analysis of dynamics of office SBP at all stages of evaluation demonstrating a clear superiority of groups of minimally invasive treatment by RDN versus pharmacological treatment with the SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol in improving these parameters. At the same time, a statistically significant reduction in the average values of SBP and DBP 24 hours was recorded in both the pharmacological and interventional treatment groups independent of

the presence of type 2 diabetes, the maximum antihypertensive effect being expressed at 36 months of evaluation. Diabetic and non-diabetic patient groups undergoing RDN demonstrated superiority to both pharmacotherapeutic regimens at all follow-up stages.

Conclusions. The obtained results demonstrated the comparable antihypertensive efficacy of RDN in resistant hypertensive patients with or without type 2 diabetes. At the same time, the groups of diabetic and non-diabetic patients undergoing RDN showed superiority over both pharmacotherapeutic regimens with SNS blockers in reducing blood pressure values, the beneficial effect being maintained for a three-year follow-up period.

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

Резюме. Сравнительная оценка влияния ренальной денервации на уровень давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при отсутствии либо наличии сахарного диабета 2 типа.

Введение. Данные рандомизированных клинических исследований подтверждают эффективность ренальной денервации (РДН) не только у больных артериальной гипертензией, но и при других патологиях, связанных с повышенной активностью СНС, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность и другие.

Цель. Оценка влияния РДН на показатели артериального давления у двух категорий пациентов — резистентная артериальная гипертензия с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Материалы и методы. В рандомизированное проспективное клиническое исследование были включены 250 пациентов с резистентной артериальной гипертензией, разделенных на две равные группы по 125 пациентов в каждой в зависимости от наличия СД 2 типа. Больные первых двух подгрупп каждой группы получали стандартизированное лечение, дополненное блокаторами СНС Моксонидин и Бисопролол, а пациентам III и VI подгрупп проводили РДН. Больных наблюдали с помощью динамического амбулаторного мониторинга АД в течение 3 лет.

Полученные результаты. Статистически значимое снижение офисного САД и ДАД отмечено начиная с 6 мес наблюдения во всех исследовательских группах, сравнительный анализ динамики офисного АД на всех этапах исследования продемонстрировал явное превосходство групп миниминвазивного лечения РДН над фармакологическим лечением блокаторами СНС Моксонидин и Бисопролол в улучшении этих показателей. В то же время, статистически значимое снижение средних значений САД и ДАД за 24 часа зафиксировано как в группе фармакологического, так и в группе интервенционного лечения независимо от наличия сахарного диабета 2 типа, причем максимальный антигипертензивный эффект был отмечен на 36 месяце наблюдения. Группы пациентов с диабетом и без диабета, которым была произведена РДН, продемонстрировали превосходство над обеими фармакотерапевтическими схемами на всех этапах наблюдения.

Выводы. Полученные результаты продемонстрировали сопоставимую антигипертензивную эффективность РДН у пациентов с резистентной артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа и без него. В то же время группы больных, которым была проведена РДН, показали превосходство над обеими схемами фармакотерапии блокаторами СНС в снижении показателей артериального давления вне зависимости от наличия сахарного диабета, причем положительный эффект сохранялся в течение трехлетнего периода наблюдения.

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

Introducere.

Interesul reînnoit pentru denervarea renală (DSAR) a fost stimulat în mod justificat de mai multe studii recente, controlate prin simulare, care demonstrează scăderea susținută a hipertensiunii necontrolate atât în prezența, cât și în absența terapiei antihipertensive [1–5]. Împreună cu dovezi extinse bazate pe registru, acest număr tot mai mare de date indică reduceri semnificative a valorilor tensionale la o populație hipertensivă largă, inclusiv subgrupuri cu risc cardiovascular (CV) ridicat [6].

Datele studiului clinic recent realizat în Departamentul Hipertensiunii arteriale a Institutului de Cardiologie au demonstrat reduceri autentice a valorilor tensionale la pacienții hipertensivi rezistenți din Republica Moldova, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani postprocedural [7].

Actualmente, ne-am propus evaluarea eficacității DSAR cu unde de radiofrecvență la o altă categorie

de pacienți cu risc CV crescut asociat cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic – hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2.

Scopul studiului: evaluarea comparativă a eficacității antihipertensive a DSAR la pacienții cu HTA rezistentă și sau fără diabet zaharat tip 2 la trei ani postprocedural.

Materiale și metode: pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiu clinic prospectiv cu selectarea randomizată a pacienților în loturi de studiu. Administrarea tratamentului a fost efectuată în mod deschis, cu informarea în privința tipului de tratament selectat atât a cercetătorilor, cât și pacienților înrolați în studiu.

Pentru completarea loturilor screening-ului primar au fost supuși 521 pacienți aparent rezistenți. Pe parcurs a 4 săptămâni bolnavi au urmat tratament farmacologic standardizat cu 3 remedii antihipertensive în doze zilnice maximum tolerate:

Losartan 100 mg, Amlodipina 10 mg, Indapamida 1,5 mg. Ulterior, din totalul pacienților examinați 271 au fost excluși din studiu din diverse motive: 20 pacienți cu hiperaldosteronism, 33 – stenoza hemodinamic semnificativă a arterelor renale, 3 – displazie fibro-musculară a arterelor renale, 25 – sindrom de apnee în somn, 7 – feocromocitom, 153 – HTA pseudorezistență, 30 – nu au întrunit criteriile de includere. Tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități care au fost divizați în două grupuri egale a câte 125 pacienți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. În urma randomizării prin metoda plicurilor pacienții din fiecare grup au fost divizați în câte 3 subloturi (loturile I, II și III – HTA rezistentă, loturile IV, V și VI – HTA rezistentă și diabet zaharat tip 2) în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat: lotul I, IV – Moxonidina, lotul II, V – Bisoprolol, lotul III, VI – DSAR. Durata de supraveghere a constituit 3 ani, pacienții fiind investigați la etapa inițială, 6, 12, 24 și 36 luni. La fiecare etapă de evaluare bolnavii au fost intervievați, au fost supuși examenului clinic și paraclinic prestabilit. Pentru estimarea complianței

acestora la tratament a fost completat chestionarul Morisky. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, corespundere cu exigențele etice și a primit aviz favorabil din partea Comitetului de Etică a Cercetării a IMSP Institutul de Cardiologie.

Rezultate: Valorile TAS de birou majorate la pacienții cu HTA rezistentă fără DZ tip 2 la etapa de înrolare în studiu ($188,16 \pm 1,89$ mmHg în lotul I versus $187,30 \pm 2,16$ mmHg în lotul II și $189,84 \pm 1,16$ mmHg în lotul III, $p > 0,05$) au notat reduceri autentice în toate trei loturi de cercetare începând cu 6 luni: $- 12,84 \pm 0,16$ mmHg versus $- 13,10 \pm 0,23$ mmHg și $- 17,44 \pm 0,34$ mmHg în loturile I, II și III, respectiv, $p < 0,001$. La etapele ulterioare a avut loc augmentarea efectului antihipertensiv a toate trei regimuri terapeutice, efectul benefic maxim fiind înregistrat la 3 ani de evaluare: $- 15,20 \pm 0,18$ mmHg în lotul I versus $- 15,04 \pm 0,23$ mmHg în lotul II și $- 18,68 \pm 0,13$ mmHg în lotul III, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicilor reducerilor valorilor TAS de birou a demonstrat un efect antihipertensiv comparabil la toate etapele de cercetare în loturile de tratament

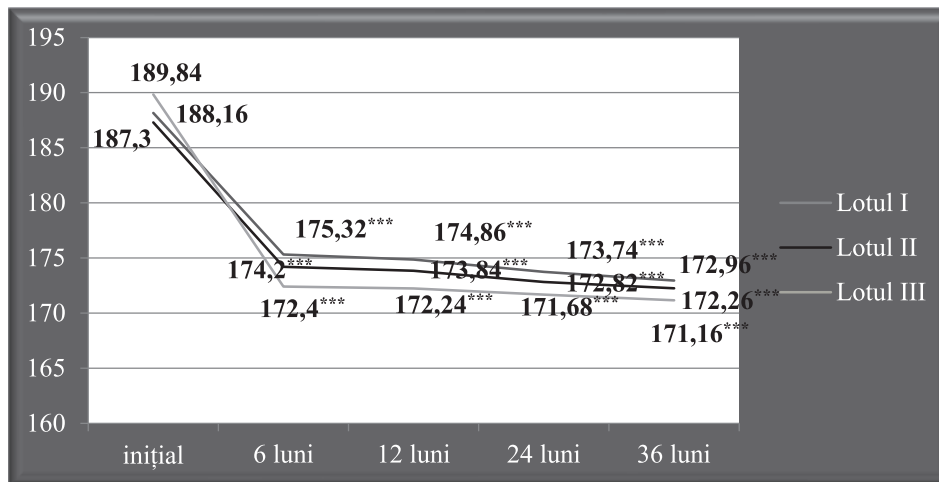


Figura 1. Evoluția TAS de birou la pacienții cu HTA rezistentă

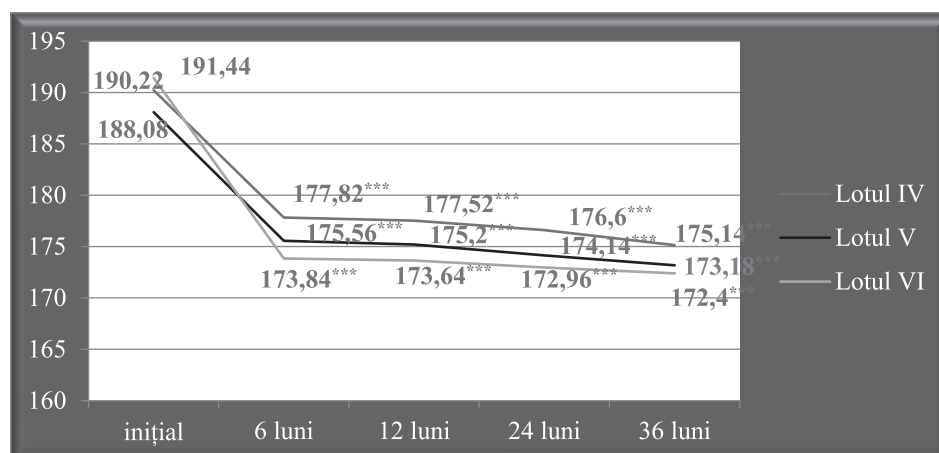


Figura 2. Evoluția TAS de birou la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

suplimentat cu Moxonidina și Bisoprolol, lotul pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistic semnificativă în ameliorarea acestui parametru de la etapele precoce, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere (Figura 1).

Valorile TAS de birou la grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2 au marcat o dinamică similară la aplicarea a toate trei scheme de tratament, astfel înregistrând o reducere autentică de la 6 luni de monitorizare ($-12,40 \pm 0,20$ mmHg versus $-12,52 \pm 0,27$ mmHg și $-17,60 \pm 0,16$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$) și o dinamică maximă către finele perioadei de supraveghere ($-15,08 \pm 0,19$ mmHg în lotul IV versus $-14,90 \pm 0,24$ mmHg în lotul V și $-19,04 \pm 0,43$ mmHg în lotul VI, $p < 0,001$). Totodată, analiza comparativă a dinamicilor TAS de birou la toate etapele de cercetare a demonstrat aceeași superioritate certă a loturilor de tratament minim invaziv prin DSAR versus tratament farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol în ameliorarea acestui parametru (Figura 2).

TAD de birou la etapa de recrutare în studiu în grupurile pacienților cu sau fără diabet zaharat tip 2

au înregistrat valori majorate corespunzător gradului III al HTA: $110,96 \pm 1,36$ mmHg versus $109,84 \pm 1,21$ mmHg și $112,12 \pm 0,67$ mmHg în loturile I, II și III, $p > 0,05$ și $108,64 \pm 0,90$ mmHg versus $108,30 \pm 0,82$ mmHg și $109,60 \pm 1,21$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p > 0,05$ (Fig. 3, Fig.4).

Ambele grupuri de cercetare au notat dinamici statistice autentice începând cu etapele precoce de evaluare la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice, loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol având un efect comparabil, însă inferior loturilor pacienților supuși DSAR. Această tendință s-a menținut până la finele studiului. În acest mod, la 3 ani de evaluare valorile TAD în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat tip 2 au constituit $97,56 \pm 1,06$ mmHg ($-13,40 \pm 0,40$ mmHg de la etapa inițială) în lotul I versus $96,58 \pm 0,76$ mmHg ($-13,26 \pm 0,57$ mmHg de la etapa inițială) în lotul II și $95,72 \pm 0,48$ mmHg ($-16,40 \pm 0,34$ mmHg de la etapa inițială) în lotul III, $p < 0,001$. Grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a înregistrat următoarele valori ale TAD de birou la această etapă: $95,36 \pm 0,43$ mmHg ($-13,28 \pm 0,54$ mmHg) în lotul de tratament

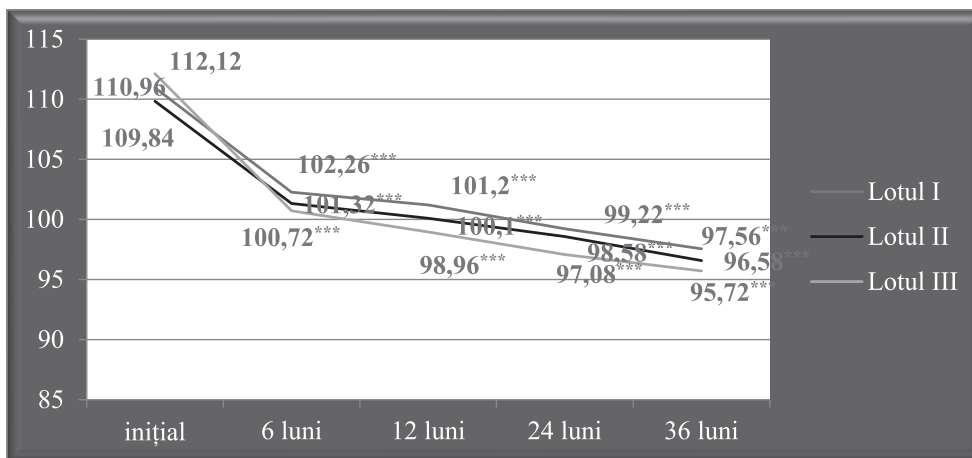


Figura 3. TAD de birou la pacienții cu HTA rezistentă

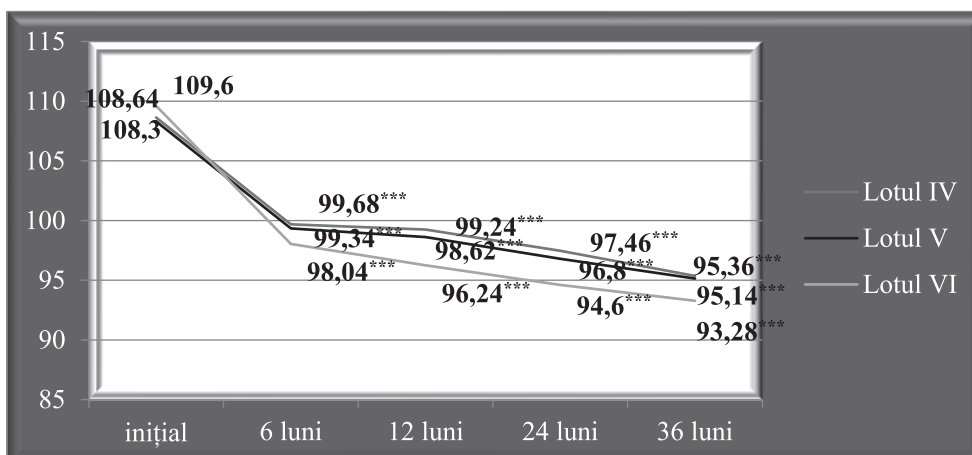


Figura 4. TAD de birou la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

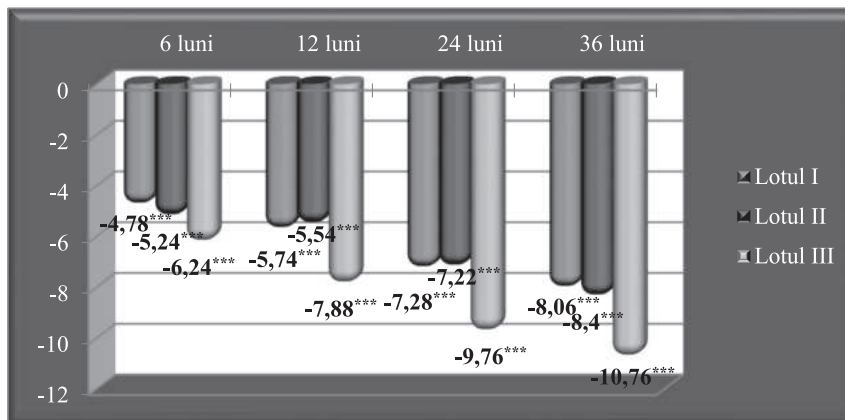


Figura 5. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă

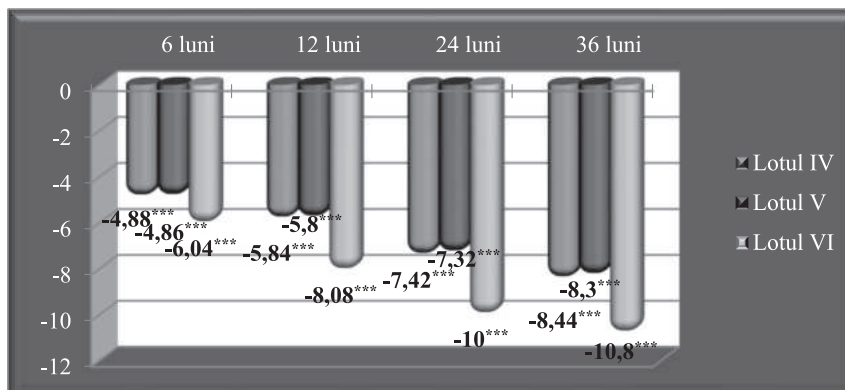


Figura 6. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

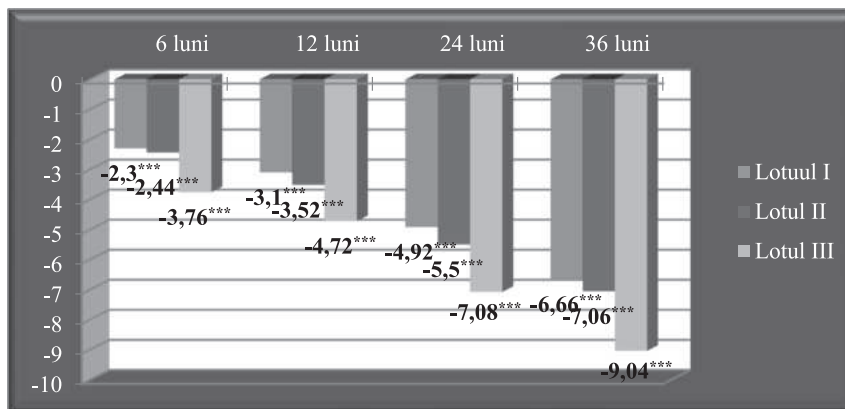


Figura 7. Evoluția TAD m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă

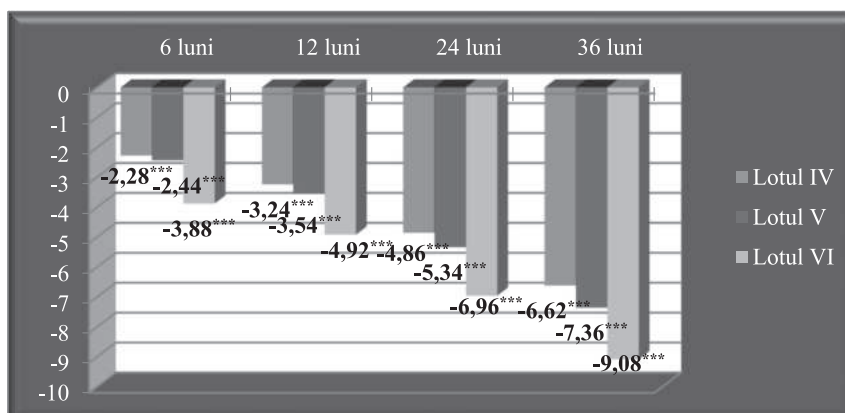


Figura 8. Evoluția TAD m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

cu Moxonidină versus $95,14 \pm 0,63$ mmHg ($-13,16 \pm 0,45$ mmHg) în lotul de tratament cu Bisoprolol și $93,28 \pm 0,90$ mmHg ($-16,32 \pm 0,52$ mmHg) în lotul de tratament minim invaziv, $p < 0,001$.

Odată cu valorile TA de birou au fost apreciate și valori medii ale TAS și TAD pe parcurs a 24 ore. Valorile TAS m/24 ore în grupul pacienților fără diabet zaharat tip 2 s-au redus statistic semnificativ la 6 luni de evaluare cu $-4,78 \pm 0,26$ mmHg versus $-5,24 \pm 0,27$ mmHg și $-6,24 \pm 0,40$ mmHg în loturile I, II și III, respectiv, $p < 0,01$. Reducerea acestora a continuat la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice până la finele perioadei de supraveghere constituind la această etapă $-8,06 \pm 0,46$ mmHg în lotul I versus $-8,40 \pm 0,75$ mmHg în lotul II și $-10,76 \pm 0,60$ mmHg în lotul III, $p < 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor la toate etapele de monitorizare a demonstrat superioritatea DSAR versus tratamentul cu Moxonidină și Bisoprolol (Figura 5).

Grupul pacienților cu HTA rezistentă și DZ tip 2 au notat o dinamică comparabilă cu grupul pacienților non-diabetici în reducerea valorilor TAS m/24 ore, manifestând un efect benefic autentic la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice începând cu 6 luni de evaluare și o reducere maximă către finele studiului, loturile pacienților tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină și Bisoprolol înregistrând o dinamică comparabilă și inferioară lotului pacienților supuși DSAR. În acest mod, la 3 ani de monitorizare valorile TAS m/24 ore s-au redus cu $-8,44 \pm 0,45$ mmHg în lotul IV versus $-8,30 \pm 0,66$ mmHg în lotul V și $-10,8 \pm 1,45$ mmHg în lotul VI, $p < 0,05$ (Figura 6).

Simultan reducerii TAS m/24 ore a fost înregistrată și reducerea TAD m/24 ore atât în rândul non-diabeticilor, cât și diabeticilor. Aceasta a fost una mai modestă, însă statistic autentică de la primele etape de evaluare și un efect benefic maxim către finele studiului în toate loturile de observație, DSAR manifestând superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice (Fig. 7,8).

Astfel, TAD majorată în mod comparabil la etapa inițială în toate loturile de cercetare ($100,60 \pm 0,86$ mmHg versus $101,70 \pm 0,93$ mmHg și $102,48 \pm 0,52$ mmHg în loturile I, II și III, $p > 0,05$ și $99,42 \pm 0,93$ mmHg versus $101,80 \pm 0,62$ mmHg și $101,52 \pm 0,93$ mmHg în loturile IV, V și VI, $p > 0,05$), TAD m/24 ore către finele studiului s-a redus cu $-6,66 \pm 0,55$ mmHg

versus $-7,06 \pm 0,33$ mmHg și $-9,04 \pm 0,47$ mmHg în loturile I, II și III, $p < 0,01$ și $-6,62 \pm 0,41$ mmHg versus $-7,36 \pm 0,22$ mmHg și $-9,08 \pm 0,66$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p = 0,001$.

Concluzii.

Studiul realizat a demonstrat eficacitatea antihipertensivă comparabilă a DSAR la pacienții hipertensivi rezistenți cu sau fără diabet zaharat tip 2 din Republica Moldova. Totodată, loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice cu blocantele SNS în reducerea valorilor tensionale, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani de monitorizare. Rezultatele prezentate fac parte de studiul în cadrul „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul nr. 20.80009.8007.04.

Bibliografie

1. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F et al. *Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial*. Lancet, 2018; 391:2335–45.
2. Bohm M, Kario K, Kandzari DE et al. *Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial*. Lancet, 2020; 395:1444–51.
3. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F et al. *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial*. Lancet, 2018; 391:2346–55.
4. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K et al. *Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial*. Lancet, 2022; 399:1401–10.
5. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M et al. *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN Trio): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. Lancet, 2021; 397:2476–86.
6. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R et al. *Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global Symplicity Registry*. Eur Heart J, 2019; 40:3474–82.
7. Moiseeva A., Caraus A., Calenici O., Cociu M., Caraus M. *Long-term antihypertensive effect of renal denervation in resistant hypertension: three years follow-up*. European Heart Journal, 2022; 43(2), ehac544.2210.

CZU: 616.131-005.6/.7-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.04>

PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TROMBOEMBOLISM PULMONAR LA SUPRAVEGHERE DE DURATĂ

Lilia DAVID, doctor habilitat științe medicale, conf. cercetător

Sabina RĂCILĂ, medic cardiolog

Irina MITROFAN, medic cardiolog

Nadejda DIACONU, doctor în științe medicale, conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat.

Tromboembolismul venos (TEV), exprimat clinic prin tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP), este, la nivel global, al treilea cel mai frecvent întâlnit sindrom cardiovascular acut după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Embolia pulmonară este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată. Prognosticul acestor pacienți pe termen lung este puțin studiat.

Scop: Analiza mortalității și a evenimentelor clinice la supraveghere de durată la pacienții cu EP confirmat.

Material și metode: În studiu au fost incluși 168 pacienți cu EP, 53% bărbați și 47% femei, vârsta medie 61,2±12,8 ani, spitalizați consecutiv și tratați în Institutul de Cardiologie. Pacienții au fost clasificați în 4 grupuri de risc conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2019. Durata de supraveghere în lotul de studiu a constituit 11,4±0,9 luni.

Rezultate. Au decedat pe parcursul studiului 23 de persoane (13,7%), 8 dintre acestea în timpul spitalizării și alte 15 – după externare din spital; la ultimii decesul a survenit subit – în 4 cazuri (26,6%), a fost de cauză cardiovasculară – în 4 cazuri (26,6%), prin cancer – la 5 (30%) persoane și de alte cauze – la 2 (13,3%) pacienți. TEV repetat a fost urmărit la 4 (2,5%) persoane, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1 pacient. Au dezvoltat accident vascular cerebral în perioada de supraveghere – 4 (2,5%) pacienți, infarct miocardic acut – 5 (3,1%), un alt eveniment arterial – 1 (0,2%) pacient. Complicații hemoragice au suportat 20 pacienți. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică a fost depistată la 12,4% persoane peste 5,4±2,8 luni de la EP primar. Cancer nou depistat a fost urmărit la 2 (1,25%) persoane.

Concluzii. Rata de mortalitate la pacienții cu EP pe o perioadă medie de 11,4±0,9 luni a constituit 13,7%, inclusiv 4,7% – în spital și 8,9% - la urmărirea 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-redus 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 EP, iar în perioada de supraveghere a predominat decesul de cauză cardiovasculară, urmat de decesul prin cancer.

Cuvinte cheie: embolie pulmonară, mortalitate, prognostic.

Резюме. Прогноз пациентов с легочной тромбоэмболией при длительном наблюдении.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является третьим по распространенности острым сердечно-сосудистым синдромом после инфаркта миокарда и инсульта. Легочная эмболия связана с высокой морбидностью и смертностью. Отдаленный прогноз этих пациентов мало изучен.

Цель: Проанализировать смертность и клинические исходы при длительном наблюдении у пациентов с подтвержденной ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование включили 168 больных ТЭЛА, 53% мужчин и 47% женщин, средний возраст 61,2±12,8 года, последовательно госпитализированных и находящихся на лечении в НИИ кардиологии. Пациенты были разделены на 4 группы риска согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 г. Продолжительность наблюдения в составила 11,4±0,9 мес.

Результаты. За время исследования смертность составила 13,7% (умерло 23 человека, 8 - во время первичной госпитализации и 15 – после выписки из стационара, в том числе внезапную смерть наблюдали в 4 случаях (26,6%), по сердечно-сосудистой причине - в 4 случаях (26,6%), от рака - у 5 (30%) человек и по другой причине – у 2 (13,3%) пациентов. Повторную ВТЭ наблюдали у 4 (2,5%) больных, в том числе ТЭЛА – у 3 и ТГВ – у 1 пациента. За период наблюдения у 4 (2,5%) больных развился инсульт, у 5 (3,1%) - острый инфаркт миокарда. Геморрагические осложнения развились у 20 пациентов. Хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию установили у 12,4% лиц через 5,4±2,8 мес после первичной ТЭЛА. Впервые выявленный рак наблюдался у 2 (1,25%) человек.

Выводы. При проспективном наблюдении в течении $11,4 \pm 0,9$ мес летальность у больных ТЭЛА составила 13,7%, в том числе 4,7% – в стационаре и 8,9% – при отдаленном наблюдении, при этом летальность в стационаре была достоверно выше у больных группы высокого и средневысокого риска по сравнению с пациентами средненизкого и низкого риска; в то же время, не установлено статистически значимых различий между этими группами по отдаленной смертности; основной причиной смерти в больнице была ТЭЛА, а то время как при длительном наблюдении преобладала сердечно-сосудистая смерть и смерть от рака.

Ключевые слова: легочная эмболия, смертность, прогноз.

Summary. Long-term prognosis in patients with pulmonary embolism.

Venous thromboembolism (VTE), clinically expressed as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), is, globally, the third most common acute cardiovascular syndrome after myocardial infarction and stroke. Pulmonary embolism is associated with high morbidity and mortality. The long-term prognosis of these patients is insufficiently studied.

Aim: To analyze mortality and clinical events at long-term follow-up in patients with confirmed PE.

Material and methods: The study included 168 patients with PE, 53% men and 47% women, mean age 61.2 ± 12.8 years, consecutively hospitalized in the Institute of Cardiology. Patients were classified into four risk groups according to the 2019 European Society of Cardiology Guidelines. Patients were followed-up for a mean period of 11.4 ± 0.9 months.

Results. During the study period died 23 people (13.7%), 8 of them during hospitalization and another 15 – after discharge from the hospital; in the latter, death occurred suddenly – in 4 cases (26.6%), it was due to cardiovascular causes - in 4 cases (26.6%), through cancer - in 5 (30%) people and from other causes - in 2 (13.3%) patients. Recurrent VTE was observed in 4 (2.5%) subjects, including PE – in 3 and DVT in 1 patient. During the surveillance period 4 (2.5%) patients developed stroke, 5 (3.1%) - acute myocardial infarction, 1 (0.2%) patient - another arterial event. Hemorrhagic complications suffered 20 patients. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension was detected in 12.4% of people over 5.4 ± 2.8 months after primary PE. Newly diagnosed cancer was observed in 2 (1.25%) people.

Conclusions. The mortality rate in PE patients over an average period of 11.4 ± 0.9 months was 13.7%, including 4.7% - in hospital and 8.9% - at long-term follow-up; in-hospital death was significantly higher in patients in the high and intermediate high risk category compared to those with intermediate-low and low risk and no statistically significant differences were established between these groups in the long-term mortality rate; the main cause of death in the hospital was PE, and during the surveillance period death from cardiovascular causes predominated, followed by death from cancer.

Key words: pulmonary embolism, mortality, prognosis.

Introducere.

Tromboembolismul venos (TEV), exprimat clinic prin tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP), este, la nivel global, al treilea cel mai frecvent întâlnit sindrom cardiovascular (CV) acut după infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral (AVC). Incidența anuală a EP variază între 39-115 cazuri la 100 000 de locuitori. Incidența EP este de aproape 8 ori mai mare la persoanele peste 80 ani, comparativ cu cei aflați în a 5-a decadă a vieții [1].

Embolia pulmonară este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată. În mai multe publicații a fost analizată mortalitatea pe termen scurt și raportate rate de 4 – 17% la 3 luni după eveniment, variația largă fiind datorată diferențelor dintre surse (studii clinice, analize retrospective, date din registre). Riscul sporit de mortalitate la pacienții cu EP nu se limitează doar la faza timpurie a bolii. Au fost relatate rate de mortalitate pe termen lung de $>30\%$ după 5 ani, depășind de 2,5 ori riscul de deces în populația generală raportat la vârstă și sex [2]. Totodată, datele literaturii cu privire la evoluția pe termen lung a EP, prognosticul acestor pacienți și evenimentele dezvoltate la distanță de la debutul

bolii sunt puțin numeroase. Un număr mic de studii s-a axat nemijlocit pe acest subiect, datele existente fiind în mare parte selectate din studii clinice care au evaluat noi medicamente antitrombotice și care au inclus atât pacienți cu EP, cât și pacienți cu TVP, iar rezultatele pentru pacienții cu EP nu sunt prezentate separat. În plus, aceste studii respectă, de regulă, un șir de criterii de excludere (vîrstă, instabilitate hemodinamică, speranța de viață limitată, etc), astfel că nu reflectă populația din practica clinică reală. Urmărirea de durată a pacienților cu EP în contextul comorbidităților și factorilor de risc asociați ar permite evidențierea unor aspecte care pot contribui la optimizarea managementului acestei categorii de bonavi în vederea ameliorării prognosticului și reducerea poverii complicațiilor pe termen lung.

În studiul realizat ne-am propus să analizăm rezultatele clinice pe termen lung într-o cohortă neselectată de pacienți consecutivi cu EP din „practica clinică reală”.

Material și metode.

În studiu au fost incluși toți pacienții cu EP spitalizați consecutiv în Institutul de Cardiologie în perioada ianuarie 2020 – decembrie 2022. Pacienții cu vîrsta sub 18 ani și cei cu hipertensiune pulmonară

cronică tromboembolică (HPTCTE) cunoscută nu au fost înrolați.

Caracteristicile demografice, inclusiv vârsta, sexul, indicele masei corporale, parametrii clinici standard (frecvența respiratorie, frecvența cardiacă, saturația de oxigen în sânge, tensiunea arterială sistolică și diastolică) și investigațiile de laborator (inclusiv nivelul d-dimerilor plasmatici, troponina cantitativă și concentrația serică a peptidei natriuretice – NTproBMP) au fost obținuți la momentul spitalizării. Toți pacienții au fost supuși radiografiei toracice, examenului ecocardiografic transtoracic (cu determinarea supraîncărcării presionale și disfuncției de ventricul drept (VD)), 70% din pacienți au fost evaluați prin angiografie pulmonară prin tomografie computerizată.

Factorii de risc pentru EP au fost definiți în felul următor: diagnostic anterior de EP sau TVP, diagnostic de cancer, suplimentarea cu estrogeni, trombofilia, oricare dintre următoarele condiții suportată în ultimele șase săptămâni până la prezentare: intervenție chirurgicală, traumatisme sau fracturi, infarct miocardic acut, călătorie de peste patru ore durată, imobilitatea de peste o săptămână, sarcina sau perioada postpartum.

Pacienții au fost clasificați în 4 grupuri de risc conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie 2019 pentru diagnosticul și abordarea terapeutică a emboliei pulmonare acute [1] Pacienții cu instabilitate hemodinamică (stop cardiac, șoc cardiogen, hipotensiune arterială persistentă) au fost categorizați în grupul cu risc înalt. Riscul intermediar-înalt a fost constatat în prezența disfuncției de VD și valori crescute ale troponinei cardiace, în același timp prezența doar unui dintre acești parametri a clasificat pacientul în grupul cu risc intermediar-scăzut. În lipsa semnelor și simptomelor enumerate pacienții au fost considerați a avea risc redus.

Toți pacienții au administrat tratament anticoagulant în spital, acesta fiind recomandat și după externare pentru o durată apreciată în fiecare caz în funcție de riscul individual de recurență a tromboembolismului venos conform recomandărilor Ghidului SEC [1].

Pacienții au fost urmăriți până la data decesului sau până la finele studiului (01/02/2023) prin vizite repetate la 6 luni și la un an sau au fost contactați prin telefon sau s-a discutat prin telefon cu rudele pacientului și cu medicul de familie. Au fost urmărite următoarele evenimente clinice adverse: decesul, diagnostic nou stabilit de cancer, evenimente CV (IMA, AVC), TEV recurent, HPTCTE, reacții hemoragice.

Analiza statistică

Variabilele categoricale sunt prezentate ca numărători și proporții și variabilele continue sunt

prezentate ca medie (deviație standard). A fost utilizat testul Chi-pătrat pentru a compara variabilele categoricale, analiză ANOVA pentru a compara variabile continue cu distribuție normală și testul Kruskal-Wallis pentru a compara variabile continue cu distribuție anormală. Curbele de supraviețuire ale pacienților cu EP în raport cu categoria de risc atestată au fost evaluate folosind metoda Kaplan-Meier. Valoarea p considerată pentru semnificația statistică a fost 0,05.

Rezultate.

În studiu au fost incluși 168 pacienți cu EP, 89 (53%) bărbați și 80 (47%) femei, vârsta medie 61,2±12,8 ani (între 29 și 92 ani). Caracteristica clinică a pacienților și frecvența factorilor de risc pentru EP în lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 1 și tabelul 2, respectiv.

Tabelul 1.

Caracteristica clinică a pacienților lotului de studiu

Parametrul	
Vârsta, ani	61,2 ± 1,0
Bărbați (%)	89 (52,7%)
Femei	80 (47,3%)
Greutatea, kg	85,1 ± 1,3
IMC, kg/m ²	29,4 ± 0,4
Diabet zaharat (%)	29 (17,2%)
Hipertensiune arterială (%)	112 (66,3%)
Dislipidemie (%)	102 (60,4%)
Fumat (%)	21 (12,4%)

După clasificarea severității EP recomandată de SEC [1] pacienții lotului de studiu au fost stratificați după cum urmează: risc înalt -3,8% (6), intermediar înalt - 17,1% (29), intermediar redus - 48,7% (82) și scăzut - 30,4% (51).

Durata de supraveghere a pacienților a constituit 11,4±0,9 luni. Durata aflării în spital a fost de 8,9±0,4 zile. Au decedat pe parcursul studiului 23 de persoane (13,7%), 8 dintre acestea în timpul spitalizării și alte 15 - după externare din spital, în medie peste 333,1±76,6 zile de la includere în studiu; la ultimii decesul a survenit subit - în 4 cazuri (26,6%), a fost de cauză CV - în 4 cazuri (26,6%), prin cancer - la 5 (30%) persoane și de alte cauze - 2 (13,3%) pacienți.

Tabelul 2.

Distribuția factorilor de risc pentru EP în lotul de studiu

Factorul de risc	N (%)
TVP	97 (57,4%)
Arterita	6 (3,6%)
Varice	57 (33,7%)
TEV în antecedente	20 (11,8%)

Diabet zaharat	29 (17,2%)
Maladie autoimuna	9 (5,3%)
Cancer	20 (11,8%)
COVID19	26 (15,4%)
HTA	112 (66,3%)
Dislipidemie	102 (60,4%)
CI cu leziuni coronariene	41 (24,3%)
IM	17 (10,1%)
AVC	9 (5,3%)
FA	44 (26%)
IC	128 (75,7%)
Obezitate	38 (22,5%)
Boala respiratorie cronică	35 (20,7%)
Boli inflamatorii a intestinului	8 (4,7%)
Boala renală	11 (6,5%)
St I-III	10 (5,9%)
St IV	0
St V-VI	1 (0,5%)
Boala hepatică	7 (4,1%)
Tratament chirurgical recent	12 (7,1%)
Imobilizare	18 (10,7%)
Călătorie îndelungată	16 (9,5%)
Traumă	8 (4,7%)
Spitalizare cu limitarea mișcărilor (>3zile)	32 (18,9%)
Chimioterapie	7 (4,1%)
Radioterapie	4 (2,4%)
Transfuzii de sânge	4 (2,4%)
Fumator	21 (12,4%)

Legendă: AVC – Accident vascular cerebral; CI – Cardiopatie ischemică; FA – Fibrilație atrială; HTA – Hipertensiune arterială; IC – Insuficiență cardiacă; IM – Infarct miocardic; TEV – Tromboembolism venos; TVP – Tromboză venoasă profundă

TEV repetat a fost urmărit la 4 (2,5%) persoane, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1; două persoane (1,25%) au suportat evenimente trombotice în alte regiuni: 1 – cerebrală și 1 – splanhnică; Au dezvoltat AVC în perioada de supraveghere – 4 (2,5%) pacienți, IMA – 5 (3,1%), un alt eveniment arterial – 1 (0,2%) pacient.

Complicații hemoragice au suportat 20 (12%) de pacienți, inclusiv cutanate – 3 cazuri, nazale – 9, gastrointestinale – 2, renale – 1, ginecologice – 2, dentare – 3, dintre acestea 14 au fost de un grad ușor, 5 – grad moderat și 1 – grad sever. La 55% din ei au fost înregistrate hemoragii recidivante, inclusiv la 10 – cu localizare similară și în un caz – cu o altă localizare; durata tratamentului anticoagulant pînă la dezvoltarea complicației hemoragice a constituit $53,6 \pm 15,8$ zile (între 15 și 365 zile)

HTPCTE s-a înregistrat la 12,4% persoane, diagnosticul fiind stabilit peste $5,4 \pm 2,8$ luni de la evenimentul primar de EP.

Cancer nou depistat în perioada de supraveghere a fost urmărit la 2 (1,25%) persoane, în un caz – primar diagnosticat cu localizare în tractul gastrointestinal și în alt caz – dezvoltarea metastazelor.

Am analizat de asemenea evoluția bolii pe termen lung în raport cu categoriile de risc stabilite după criteriile SEC (pacienții cu risc înalt și intermediar înalt au format un singur grup). Au decedat în spital 16,2% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 1,2% – din grupul cu risc intermediar și 2% din cel cu risc redus ($p=0,01$), iar după externare din spital la urmărire de durată au decedat 11,4% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 11% din cei cu risc intermediar și 4% din cei cu risc redus ($p>0,05$). Astfel, din totalul celor decedați în spital 75% (6 pacienți) au fost din categoria de risc înalt și intermediar înalt și 25% (2 pacienți) – din categoria cu risc intermediar; după externare din spital în prima lună au decedat 2 (1,25%) pacienți (unul – din grupul cu risc înalt și unul – din cel cu risc redus), în primele 6 luni au mai decedat 6 persoane (3,75%), inclusiv 5 din grupul cu risc intermediar și unul din cel cu risc redus, la un an din aceste grupuri a mai decedat cîte un pacient și restul 5 (3,1%) subiecți (2 din grupul cu risc înalt și intermediar-înalt, 2 din grupul cu risc intermediar și unul din cel cu risc redus) au pierdut viața după 2 ani; aceste date sunt reflectate de curbele Kaplan Meier prezentate în figura 1.

TEV repetat a fost înregistrat la 4 persoane, toate din grupul cu risc redus, inclusiv EP – la 3 și TVP la 1; două persoane au suportat evenimente trombotice în alte regiuni: 1 – cerebrală (pacient cu risc înalt) și 1 – splanhnică (pacient cu risc redus); În perioada de supraveghere au dezvoltat AVC – 4 pacienți (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 3 din cei cu risc intermediar redus), IMA au suportat 5 persoane (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 4 din cei cu risc intermediar redus), un alt eveniment arterial a prezentat – un pacient din grupul cu risc înalt. Cancer nou depistat a fost urmărit la 2 persoane (1 din grupul cu risc înalt și intermediar înalt și 1 în grupul cu risc redus).

Discuții.

Publicații cu privire la prognosticul pacienților cu EP sunt puține la număr. Datele cunoscute au fost în mare parte selectate din studii clinice dedicate evaluării unor medicamente antitrombotice la pacienții TEV, care au un șir de criterii de excludere și în care pacienții cu EP, de regulă, nu sunt analizați separat. O altă sursă de informații sunt analizele retrospective din registre naționale sau baze de date

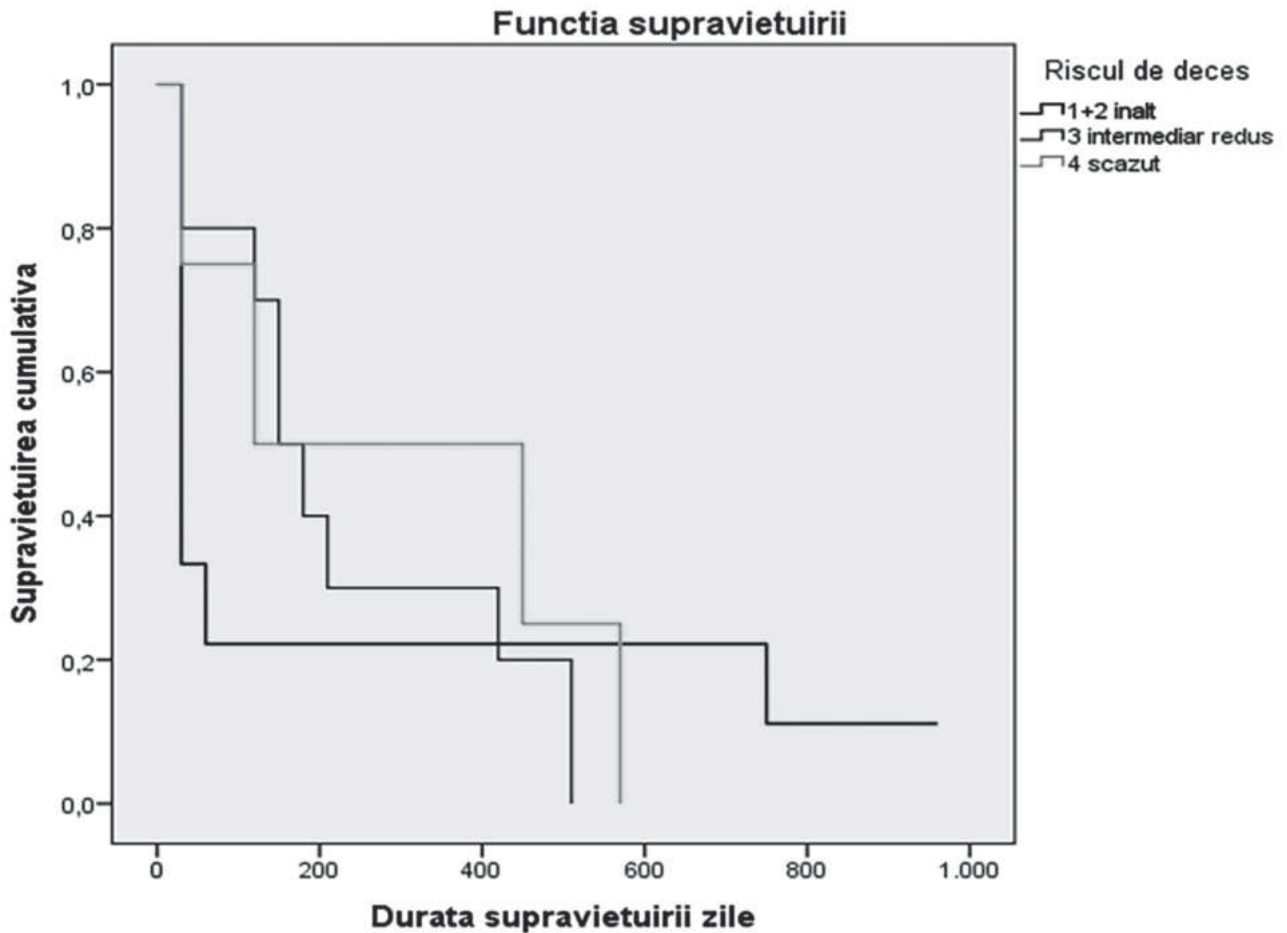


Figura 1. Curbele Kaplan Meier în raport cu grupurile de risc stratificate după criteriile SEC

ale unor spitale, care conțin doar parametri pre-selectați, o parte din caracteristicile bolnavului fiind omise.

În studiul realizat, pe un lot de pacienți consecutivi din practica clinică reală, care au fost tratați în Institutul de Cardiologie și urmăriți pe o perioadă de $11,4 \pm 0,9$ luni (între 1 și 48 luni), am evaluat evenimentele clinice survenite după stabilirea diagnosticului de EP.

Ratele de mortalitate raportate pe termen lung la pacienții cu EP variază destul de mult între studii datorită unui șir de cauze, precum specificul studiului, diferențele între cohortele de studiu după criteriile de selecție, după vârstă, frecvența comorbidităților, statutul oncologic, perioada de urmărire și particularitățile sistemelor naționale de asistență medicală.

În câteva studii clinice care au evaluat diferite tratamente anticoagulante la pacienți cu EP rata de mortalitate raportată la 3 luni a variat între 0% și 4,7%, cu o medie de 4,3%. Totodată mortalitatea datorată EP a fost mult mai mică, 0% – 2,2%, cu o medie de 0,8% [3-5]. În trialul van Gogh cu 2110 pacienți tratați cu anticoagulante mortalitatea la 6

luni a constituit 5,2% [6]. Analiza datelor din trei studii multicentrice [7-9] care au evaluat pacienți cu EP relatează o mortalitate generală medie la 3 luni de 7,2% (de la 3,8% la 14,3%), totodată rata de deces legată de EP a fost de 1,8%.

Mortalitatea la 3 și 6 luni pentru pacienții cu EP a fost, de asemenea, raportată din datele unor registre mari. Analiza din Registrul Internațional (ICOPER), care a inclus 2393 de pacienți cu EP a anunțat o rata cumulativă a mortalității la 3 luni de 15,3%, decesul atribuit emboliei pulmonare constituind 6,9% [10]. În publicația semnată de Murin cu colegii și bazată pe datele registrului din California cu 21.625 de pacienți cu EP [11] 6,0% din subiecți au decedat în timpul spitalizării, alți 8,7% – pînă la 6 luni după externare, rata totală a mortalității la 6 luni însumînd 14,7%. La pacienții din Registrul Spaniol RIETE (*Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembolica Española*) rata de mortalitate a fost de 4,4% și 9,5% la ziua 15 și ziua 90, respectiv, pentru analiza data fiind excluși pacienții cu insuficiență cardiacă cronică concomitentă sau boală pulmonară cronică. Embolia pulmonară a fost cauza a 56,4% dintre decesele

survenite în primele 15 zile, dar a reprezentat doar 9,9% din decesele urmărite între ziua 15 și 90 [12].

Analizând datele din Registrul PERGO (*The Pulmonary Embolism Registry of Göttingen*) un grup de autori din Germania au raportat o mortalitate la 5 ani de 37,1% [13]. Indicatori similari au fost publicați din registrul Australian (31,6%) [2] și din bază de date regională canadiană (26,0%) [14]. În cohorta de pacienți din registrul PERGO 71% dintre decesele urmărite au avut loc în primii 3 ani după EP. Mortalitatea în această cohortă a fost de 3 ori mai mare decât în populația generală în perioada respectivă și această tendință s-a menținut pe toată durata de urmărire, în plus, cei care au supraviețuit peste 5 ani după EP au prezentat o probabilitate de deces pe termen lung cu 40% mai înaltă față de cea așteptată în raport cu vârsta, sexul și anul de naștere.

Puține studii clinice au evaluat mortalitatea pe termen lung la pacienții cu EP. Singurul studiu clinic randomizat realizat de echipa lui Agnelli G pe un lot de 326 pacienți cu un prim episod de EP, care au primit 3 luni de tratament anticoagulant fără recidivă sau sângerare, ulterior fiind separate în două brațe: unul a oprit medicația anticoagulantă, al doilea – a prelungit tratamentul pentru încă 3-9 luni, a raportat 19 decese (5,8%) pe o perioadă de urmărire de 33,8 luni, două decese (0,6%) fiind atribuite EP [15].

În analiza semnată de Pengo și colab. pe un lot de 223 de pacienți cu EP recrutați într-un singur centru au decedat 41 de pacienți (18,4%) la o durată de urmărire de 94,3 luni, 18 pacienți (8,1%) au decedat în timpul spitalizării, ca urmare a episodului inițial de EP, doar un singur deces fiind legat de EP după externare. Rata cumulativă a mortalității a fost de 10,3% la 3 luni, 13,4% la 1 an, 20,1% la 5 ani și 25,1% la 10 ani [16]. Un alt studiu a raportat o rată de mortalitate mult mai mare, de 43,4%, la 2,1 ani după un episod de EP, embolia pulmonară constituind cauza de deces la 9,7% dintre pacienți [17]. Majoritatea pacienților din acest studiu au suferit EP în timpul spitalizării pentru altă boală, iar vârsta medie a acestor pacienți a fost de 71-74 de ani.

Un studiu populațional a urmărit o cohortă de 819 persoane cu EP pentru o perioadă medie de 6,1 ani [18]. Rata cumulativă a mortalității la 7 zile a fost de 7,7%, la 30 zile –13,1% și la un an 25,4%. Astfel, ratele mortalității pe termen lung diferă considerabil în funcție de tipul de studiu, diferențe în selecția pacienților, durata de urmărire. În general, cele mai multe decese în timpul urmăririi pe termen lung par să fie legate de boala asociată mai degrabă decât de EP recurentă sau de episodul inițial de EP.

În lotul de pacienți cu EP studiat de noi pe o perioadă medie de 11,4±0,9 luni rata de mortalitate

pe toată durata urmăririi a constituit 13,7% (au decedat 23 de pacienți), inclusiv 8 (4,8%) dintre aceștia - în timpul spitalizării și alți 15 (8,9%) – după externare din spital, în medie peste 333,1±76,6 zile de la includere în studiu. La un termen de 3 luni după externare au decedat – 2 persoane, la 6 luni - 6, la un – 8, la 2 ani – 13, mai târziu – au fost înregistrate încă 2 decese.

În raport cu categoriile de risc stabilite după criteriile SEC mortalitatea s-a prezentat în felul următor. Au decedat în spital 16,2% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 1,2% – din grupul cu risc intermediar și 2% din cel cu risc redus ($p=0,01$), iar în perioada postspitalicească au decedat 11,4% din grupul de risc înalt și intermediar înalt, 11% din cei cu risc intermediar și 4% din cei cu risc redus ($p>0,05$).

Conform datelor din registrul PERGO pacienții cu EP și cancer au decedat de două ori mai frecvent decât cei fără malignitate și decesul a survenit la ei mai devreme după EP. Cancerul activ la momentul embolismului pulmonar a fost cel mai important factor de risc pentru mortalitate tardivă până la 3 ani după EP, decedând 2 din 3 pacienți cu cancer și mortalitatea fiind mai înaltă printre cei cu metastaze cunoscute. La pacienții care au supraviețuit primii 3 ani după EP, cancerul cunoscut nu s-a asociat cu o mortalitate mai mare în timpul urmăririi ulterioare, ceea ce, probabil ar putea fi explicat prin faptul vindecării sau remisieii bolii canceroase, afectând astfel riscul de mortalitate mai puțin decât factorii de risc cardiovascular și vârsta [13].

Datele din lotul nostru de pacienți cu EP sunt comparabile cu cele relatate de Eckelt J. cu colegii în baza indicatorilor din registrul PERGO, 40% dintre pacienții urmăriți de noi, care aveau boală canceroasă au decedat în primii 3 ani după epizodul inițial de EP.

Datele raportate din registrul PERGO arată că cancerul a fost o cauză prioritară de deces pe termen lung însumând 28,5%, fapt ce s-a corelat cu constatările rapoartelor anterioare [19]. Totodată, Ng et al. [2] a stabilit că bolile cardiovasculare (inclusiv EP) sunt cauza cea mai frecventă de mortalitate tardivă la pacienții cu EP, reprezentând 36% din decese. Mortalitatea datorată bolilor cardiovasculare sau legată de EP (19,5% după >30 de zile) a fost mai mica în registrul PERGO comparativ cu lotul lui Ng et al. în ciuda unei distribuții similare a comorbidităților CV și a cancerului în cohortele analizate, diferența fiind explicată prin cauze multifactoriale, dar și invocând tendința de scădere a mortalității CV în populație. Este remarcat faptul că cauzele de deces au o semnificație diferită în funcție de durata de supraviețuire după EP. În timp ce decesele timpurii ar putea fi atribuite EP sau complicațiilor asociate, cancerul a fost cauza predominantă de mortalitate în primii 3 ani după EP,

iar evenimentele cardiovasculare și infecțiile au fost cele mai frecvente motive de deces după 3 ani de la diagnosticarea EP la pacienții din registrul PERGO [13].

În lotul nostru de studiu mortalitatea intraspitalicească a fost cauzată în special de EP, iar la supraveghere de durată decesul a survenit subit – în 4 cazuri (26,7%), a fost de cauză CV – în 4 cazuri (26,7%), prin cancer – la 5 (30%) persoane și de alte cauze – la doi pacienți;

Mortalitatea din cauza sângerării a fost rară în cohorta registrului PERGO (2,5%) și a apărut mai târziu de 3 ani după EP în 6 din 9 cazuri. În schimb, decesul din cauza recidivei EP a avut loc aproape de două ori mai des (4,7%). Important, pe parcursul primului an după EP, au fost urmărite 9 recidive fatale de EP, dar doar 2 hemoragii fatale, deși informații detaliate despre durata anticoagulării nu au fost disponibile, s-a presupus subutilizare sau o durată insuficientă a tratamentului anticoagulant în cohorta acestui registru [13].

În lotul de pacienți cu EP urmărit de noi decese cauzate de hemoragii și recidive fatale de EP nu au fost documentate.

Riscul de TEV recurent pe termen lung la pacienții cu EP a fost evaluat în câteva studii clinice [15,20, 21]. În studiul lui Agnelli et al., TEV recurent a apărut în 3,1 și 3,8% pe pacient-an după încetarea tratamentului anticoagulant [15]. Schulman S. cu colab. au raportat datele unui studiu multicentric cu 897 de pacienți cu TEV alocați pentru a primi 6 săptămâni sau 6 luni de terapie anticoagulantă și care au fost urmăriți timp de 2 ani. Dintre pacienții cu EP 20,5% au dezvoltat TEV recurent în perioada de urmărire (corespunzător unei rate de recidivă de 10,2% pe pacient-an), majoritatea recidivelor survinând după oprirea terapiei anticoagulante [20]. În majoritatea studiilor, au fost raportate rate similare de recurență la pacienții cu EP și la pacienții cu TVP. În plus, s-a observat, că pacienții care au prezentat inițial EP au înregistrat tendința de a avea recurențe sub forma unei alte EP, iar pacienții care au avut inițial TVP au dezvoltat recurențe sub formă similară [15, 21]. În analiza publicată de Pengo et al., incidența cumulată a TEV recurent a fost de 4,9% după 3 luni, 8,0% după 1 an, 22,1% după 5 ani și 29,1% după 10 ani de urmărire [16]. În rândul pacienților cu EP recurentă, rata letalității raportată variază de la 10 la 45% [4,15]. Această rată ar putea fi supraestimată, deoarece autopsia a fost efectuată rar atunci când EP a fost suspectată clinic drept cauza decesului, iar unii pacienți cu moarte subită inexplicabilă au fost considerați a fi avut epizod nou de EP în absența unei cauze alternative clare de deces.

Datele din studiul nostru se corelează cu cele raportate de alți autori, am urmărit 4 cazuri (2,5%) de TEV recurent, 3 dintre acestea prin EP și 1 prin TVP, cazuri letale nu s-au înregistrat.

Concluzii.

Rata de mortalitate la pacienții cu tromboembolism pulmonar pe o perioadă medie de urmărire 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 redus 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, urmat de decesul prin cancer.

Tromboembolism venos repetat la urmărire de durată s-a înregistrat la 2,4% (4) din pacienți, manifestat prin embolism pulmonar în 75% cazuri și tromboză venelor profunde – în 25% cazuri, toate evenimentele s-au dezvoltat în grupul cu risc redus.

Bibliografie.

1. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2020; 41: 543 - 603
2. Ng AC, Chung T, Yong AS, et al. *Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4:122–128.
3. Ebner M, Kresoja KP, Keller K, et al. *Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience.* Clin Res Cardiol. 2020;109:67–77.
4. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al.: *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.* N. Engl. J. Med. 2003; 349, 1695–1702
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA et al.: *A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.* Arch. Intern. Med. 2005; 165, 733–738.
6. The van Gogh Investigators. *Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease.* N Engl J Med 2007; 357:1094-1104
7. Musset D, Parent F, Meyer G et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a*

- prospective multicentre outcome study.* Lancet 2002; 360, 1914–1920 .
8. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW *et al.*: *The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study.* Chest 2007;131, 517–523.
 9. Perrier A, Roy PM, Aujesky D *et al.*: *Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study.* Am. J. Med. 2004;116, 291–299.
 10. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER).* Lancet 1999; 353, 1386–1389
 11. Murin S, Romano PS, White RH: *Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism.* Thromb. Haemost. 2002; 88, 407–414
 12. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F *et al.*: *Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry.* Chest 2006;130, 1817–1822
 13. Eckelt J., Hobohm L., Merten M., *et al.* *Long-term mortality in patients with pulmonary embolism: results in a single-center registry* Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:e100280
 14. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. *Short- and longterm mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer.* Vasc Med. 2018;23:261–266
 15. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C *et al.*: *Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism.* Ann. Intern. Med. 2003;139, 19–25.
 16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH *et al.*: *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.* N. Engl. J. Med. 2004; 350, 2257–2264
 17. Miniati M, Monti S, Bottai M *et al.*: *Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism.* Medicine 2006; 85, 253–262.
 18. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study.* Arch. Intern. Med. 1999; 159, 445–453
 19. Faller N, Limacher A, Mean M, *et al.* *Predictors and causes of long-term mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study.* Am J Med. 2017;130:198–206.
 20. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P *et al.*: *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.* N. Engl. J. Med. 1995; 332, 1661–1665
 21. Buller HR, Cohen AT, Davidson B *et al.*: *Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux.* N. Engl. J. Med. 2007; 357, 1105–1112

CZU: 616.127-005.8-089-037:314.42

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.05>

FACTORI DE PROGNOZA A MORTALITĂȚII INTRASPITALICEȘTI ÎN INFARCTUL DE MIOCARD FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific,

Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

Mihail POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar, academician al AȘM

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Deși în ultimele decenii s-au realizat progrese notabile în managementul pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI), rata mortalității intraspitalicești rămâne ridicată. Aceasta depinde de un șir de factori: demografici, antropometrici, temporali, socio-economici, etnici și altele. Astfel, decelarea unui algoritm de factori cu valoare predictivă asupra riscului mortalității intraspitalicești se anunță un reper important în contextul gestionării corespunzătoare a acestora.

Scopul studiului a fost evaluarea factorilor de prognostic asociați cu moartea intraspitalicească la pacienții cu NSTEMI revascularizați prin intervenție coronariană percutană cu stent (PCI).

Materiale și metode. În studiu observațional realizat în perioada 2020-2023 au fost incluși 550 de pacienți cu NSTEMI revascularizați prin PCI. În baza evidențelor clinice și paraclinice de la admitere (date demografice, factorii de risc cardiovascular, istoricul bolii cardiovasculare, comorbidități, prezentarea clinică, clasa Killip, date de laborator, electrocardiograma, ecocardiograma selectate din chestionarul de 180 de puncte) s-au selectat predictorii plauzibili ai mortalității în contextul estimării comparative a 2 loturi: primul - lotul celor decedați (n=23; 4,18%) și al doilea – lotul pacienților care au supraviețuit (n=527, 95,82%).

Rezultate. Vârsta medie a pacienților decedați era de 71,39± 2,05 ani vs 66,24±0,45 ani, p<0,05, față de pacienții care au supraviețuit. Bolnavii din primul lot, cei decedați intraspitalicesc, s-au prezentat cu un grad avansat (clasa Killip III și IV) al insuficienței cardiace (14 (60,8%) vs 56 (10,6%), p<0,001) iar frecvența contracțiilor cardiace era 92,36±4,77 vs 79,71±0,83 bătăi/minut, p<0,05 la pacienții supraviețuitori. Valorile NT proBNP la pacienții din lotul întâi au fost de 14127,85±3953,53 ng/mL vs 3869,08±412,26 ng/mL, p<0,05, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost 31,09±4,08 vs 20,59±0,70 mm/oră, p<0,05, creatinina a avut valoarea 133,0±10,23 μmol/L vs 106,85±2,71 μmol/L, p<0,05 și urea a fost 16,00±2,77 mmol/L vs 8,12±0,20 mmol/L, p<0,05. În lotul celor decedați, raportul neutrofile-limfocite, unul dintre factorii care reflectă starea de inflamație sistemică, a atins valori de 6,607±0,099 vs 3,254±0,084, p<0,01, la supraviețuitori. Scorul GRACE a fost mai mare în grupul pacienților decedați (148,3±5,2 vs 121,9±1,2; p<0,001).

Concluzii. Rata pacienților cu infarct NSTEMI care au decedat în spital rămâne înaltă în Republica Moldova (4,18%) față de cea raportată în registrul multicentric european (1,0-2,8%). Conform datelor obținute, factorii de risc, care influențează negativ prognosticul pacienților cu NSTEMI revascularizați prin PCI sunt: vârsta mai mare decât >71 ani, FCC peste 90 bătăi/min, insuficiența cardiacă avansată, valori majorate ale NT proBNP, creatinina crescută, Scorul GRACE peste 143 de puncte, raportul neutrofile-limfocite peste 6,607, precum și prezența comorbidități cum este boală obstructivă cronică pulmonară (BPCO).

Cuvinte cheie: NSTEMI, factori de risc, mortalitate intraspitalicească, RNL.

Резюме. Факторы прогноза внутрибольничной летальности у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Введение. Несмотря на успехи последних десятилетий в лечении пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбСТ), уровень внутрибольничной смертности остается высоким. Это зависит от ряда факторов: демографических, антропометрических, временных, социально-экономических, этнических и других. Таким образом, выявление алгоритма факторов, имеющих прогностическую ценность в отношении риска внутрибольничной смертности, объявлено важной вехой в контексте их надлежащего управления.

Целью исследования было оценить прогностические факторы, связанные с внутрибольничной смертностью у пациентов с ИМбСТ, ревактуализированным чрескожным коронарным вмешательством со стентированием (ЧКВ).

Материалы и методы. В обсервационном исследовании, проведенном в период с 2020 по 2023 год, было включено 550 пациентов с ИМбСТ, ревактуализированных с помощью ЧКВ. На основании клинических и параклинических данных при поступлении (демографические данные, факторы сердечно-сосудистого риска,

сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сопутствующие заболевания, клиническая картина, класс по Киллип, лабораторные исследования, электрокардиограмма, эхокардиограмма, анкета состоящая из 180-пунктов) предикторы летальности оценивались в контексте сравнительной оценки 2-х групп: первая – группа умерших (n=23; 4,18%) и вторая – группа выживших больных (n=527, 95,82%).

Результаты. Средний возраст умерших пациентов составил $71,39 \pm 2,05$ года против $66,24 \pm 0,45$ года, $p < 0,05$, при сравнении с выжившими пациентами. У больных первой группы, умерших в стационаре, отмечалась развитая степень (III и IV класс по Киллипу) сердечной недостаточности (14 (60,8%) против 56 (10,6%), $p < 0,001$) и частота сердечной недостаточности сокращений составила $92,36 \pm 4,77$ против $79,71 \pm 0,83$ уд/мин, $p < 0,05$ у выживших пациентов. Значения NT proBNP у пациентов первой группы составили $14127,85 \pm 3953,53$ нг/мл против $3869,08 \pm 412,26$ нг/мл, $p < 0,05$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – $31,09 \pm 4,08$ против $20,59 \pm 0,70$ мм/час, $p < 0,05$, креатинин составил $133,0 \pm 10,23$ мкмоль/л против $106,85 \pm 2,71$ мкмоль/л, $p < 0,05$ и мочевины $16,00 \pm 2,77$ ммоль/л против $8,12 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,05$. В группе умерших нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, один из факторов, отражающих состояние системного воспаления, достигло значений $6,607 \pm 0,099$ против $3,254 \pm 0,084$, $p < 0,01$, у выживших. Оценка GRACE была выше в группе умерших пациентов ($148,3 \pm 5,2$ против $121,9 \pm 1,2$; $p < 0,001$).

Выводы. Процент пациентов с инфарктом ИМбСТ, умерших в больнице, остается высоким в Республике Молдова (4,18%) по сравнению с данными Европейского многоцентрового регистра (1,0-2,8%). Согласно полученным данным, факторами риска, отрицательно влияющими на прогноз пациентов с реваскуляризованным ЧКВ ИМбпСТ, являются: возраст старше >71 года, ЧСС более 90 уд/мин, развитая сердечная недостаточность, повышенные NTproBNP, повышенный креатинина, показатель GRACE более 143 баллов, соотношение нейтрофил-лимфоцитов более 6,607, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Ключевые слова: ИМбпСТ, факторы риска, внутрибольничная летальность, соотношение нейтрофилов-лимфоцитов.

Summary. Prediction factors of in-hospital mortality in NSTEMI.

Background. Despite remarkable progress in recent decades in the management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), the in-hospital mortality rate remains high. This depends on a number of factors: demographic, anthropometric, temporal, socio-economic, ethnic and others. Thus, the detection of an algorithm of factors with predictive value on the risk of in-hospital mortality is announced as an important milestone in the context of their appropriate management.

The aim of the study was to evaluate prognostic factors associated with in-hospital death in patients with NSTEMI revascularized by percutaneous coronary intervention with stenting (PCI).

Methods. An observational study was conducted in the period 2020-2023. 550 patients with NSTEMI revascularized by PCI have been included. Based on clinical and paraclinical records from admission (demographic data, cardiovascular risk factors, history of cardiovascular disease, comorbidities, clinical presentation, Killip class, laboratory results, electrocardiogram, echocardiogram selected from the 180 points questionnaire) plausible predictors of mortality were assessed in the context of comparative estimation of 2 groups: the first group -those who died (n=23; 4.18%) and the second group - patients who survived (n=527, 95.82%).

Results. The age of the deceased patients was 71.39 ± 2.05 years vs 66.24 ± 0.45 years, $p < 0.05$, compared to those who survived. The first group presented with an advanced degree (Killip class III and IV) of heart failure (14 (60.8%) vs 56 (10.6%), $p < 0.001$) and the heart rate (HR) was 92.36 ± 4.77 vs 79.71 ± 0.83 beats/min, $p < 0.05$ of survivors. NT proBNP values in the deceased were 14127.85 ± 3953.53 ng/mL vs 3869.08 ± 412.26 ng/mL, $p < 0.05$, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 31.09 ± 4.08 vs $20, 59 \pm 0.70$ mm/h, $p < 0.05$, creatinine was 133.0 ± 10.23 μ mol/L vs 106.85 ± 2.71 μ mol/L, $p < 0.05$ and urea was 16.00 ± 2.77 mmol/L vs 8.12 ± 0.20 mmol/L, $p < 0.05$. In the deceased group, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, one of the factors which reflects the state of systemic inflammation, was $6,607 \pm 0,099$ vs 3.254 ± 0.084 , $p < 0.01$, in the survivors. The GRACE score reached higher values in the deceased group (148.3 ± 5.2 vs 121.9 ± 1.2 ; $p < 0.001$).

Conclusions. The rate of NSTEMI patients who died in hospital remains high in Republic of Moldova (4.18%) compared to the one reported in the European multicenter registry (1.0-2.8%). According to the obtained data, the risk factors that negatively influence the prognosis of NSTEMI patients revascularized by PCI are: age older than >71 years, HR over 90 beats/min, advanced heart failure, increased values of NTproBNP, elevated creatinine, GRACE Score over 143 points, neutrophil-lymphocyte ratio over 6.607, as well as the presence of comorbidities such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Key words: NSTEMI, risk factors, in-hospital mortality, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Introducere.

Sindromul coronarian acut (SCA) fiind una din cauzele principale a morții cardiovasculare, a captat interesul mai multor grupe de savanți, întru soluționarea acestei probleme [1]. Îmbunătățirea tratamentului, îndeosebi prin optimizarea revascularizării, pe parcursul ultimei jumătate de secol, a scăzut rata mortalității intraspitalicești de la 30% la 5% [2-4]. În mai multe cercetări, s-a ajuns la concluzia că mortalitatea intraspitalicească, este mai frecvent întâlnită la pacienții cu infarct acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) și mortalitatea pe termen lung mai înaltă, la pacienții cu infarct acut fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) [5]. Cu toate acestea, s-au publicat lucrări științifice care au arătat că în țările mai dezvoltate, de acum câteva de cenii, rata NSTEMI predomină STEMI [6,7]. Mortalitatea intraspitalicească cauzată de infarct acut depinde de o gamă largă de factori, pornind de la factori demografici, factori antropometrici, factori temporali, de gradul de severitate și comorbidități, finalizând cu factori socio-economici și etnici. Toți factorii, la rândul lor, sunt strâns legați între ei. De exemplu, la vârsta înaintată, un factor practic intuitiv, a fost de multiple ori dovedită asocierea cu mortalitatea intraspitalicească ridicată, iar pragul variază de la țară la țară, în dependență de nivelul mediu de trai [8].

Într-un mare studiu, multinațional, realizat pe 326 160 pacienții, savanții britanici au cercetat impactul factorului etnic asupra mortalității intraspitalicești la pacienții NSTEMI, descoperind o conotație negativă în direcția minorităților etnice, aceștia prezentând un risc crescut de mortalitate, la o vârstă mai tânără, cu mai multe complicații [9].

Comorbiditățile sunt un alt factor esențial care influențează rata riscului mortalității intraspitalicești. Dintre cele mai frecvent întâlnite maladii asociate cu NSTEMI, sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiență renală și boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Gradul de severitate a leziunilor coronariene are o influență directă asupra consecințelor evenimentului cardiovascular. Dimensiunea leziunilor, fiind direct proporțională cu riscul decesului intraspitalicesc. Stilul de viață ce presupune obiceiurile nocive, dieta alimentară și tratamentul administrat până la internare, nu pot fi neglijate în aportul legat de modul de dezvoltare a evenimentelor.

Societatea Europeană de Cardiologie (SEC) și-a îndreptat reflectoarele asupra unei multitudini de întrebări cu privire la NSTEMI, de la precizarea definiției, stabilirea cauzelor, factorilor de prognostic, până la tactici de rezolvare și tratament. Astăzi, cu mândrie putem zice că a participat și Republica Moldova în această misiune științifică [10].

Scopul studiului nostru a fost evaluarea factorilor de prognostic asociați cu moartea intraspitalicească la pacienții NSTEMI revascularizați prin intervenție coronariană percutană cu implantare de stent (PCI).

Materiale și metode.

S-a realizat un studiu observațional în perioada 2020-2023. Au fost luați în cercetare, un total de 550 pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani și cu diagnosticul confirmat NSTEMI, conform celei de *A 4-a definiție universală a infarctului miocardic acut* [11]. S-a efectuat revascularizarea prin PCI în laboratorul de cardiologie intervențională, în una din instituțiile: IMSP Institutul de Cardiologie, Spitalul Polivalent Novamed sau Spitalul municipal "Sfânta Treime" în cadrul proiectului din Programul de Stat (2020-2023) „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.

Informația despre pacienți, a fost colectată prin intermediul unui chestionar de 180 de întrebări, standardizat de Registrul EORP și ajustat la specificul local, cu referire la evidențe clinice și paraclinice (date demografice, factorii de risc cardiovascular, istoricul bolii cardiovasculare, comorbidități, prezentarea clinică, clasa Killip, rezultatele de laborator, electrocardiograma, ecocardiografia, scoruri). În contextul estimării comparative, s-au format 2 loturi: primul – lotul pacienților decedați intraspitalicesc (n=23; 4,18%) și al doilea – lotul pacienților care au supraviețuit (n=527, 95,82%). La final s-au analizat și comparat 161 factori pentru fiecare din cele două loturi cu scopul aprecierii predictorilor plauzibili ai mortalității.

Procesarea datelor a fost realizată în programul SPSS Statistic. Materialului cifric obținut în formă de valori continue, a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD), care au fost comparate folosind testul *t*. Variabilele discrete (numere și procente) s-au comparat prin intermediul testului χ^2 . La compararea indicilor între loturi discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate.

Grupul de pacienții, care au intrat în studiu aveau vârsta cuprinsă între 33 și 94 ani (medie 66,45 \pm 0,45 ani), formată preponderent de bărbați (64%). Cel mai frecvent factor de risc a fost hipertensiunea (92%). Pe locul doi și trei s-au plasat s-au plasat dislipidemia și diabetul zaharat respectiv (56,8% și 38,9%). Majoritatea pacienților erau supraponderali, cu IMC 28,68 \pm 0,23 și aproape jumătate din pacienți aveau fumatul ca factor de risc. Caracteristicile comparative între loturi sunt arătate în tabelul 1.

Tabel 1.

Analiza comparativă a loturilor pacienților cu NSTEMI

Caracteristica	Total	Lotul I Decedați n (%)	Lotul II Supraviețuitori n (%)	p
Date demografice				
Vârsta (ani), media	66,45 (0,45)	71,39 (2,05)	66,24 (0,45)	<0,05
Sex (bărbați), n (%)	352 (64)	13 (56,5)	339 (64,3)	>0,05
IMC	28,688 (0,231)	28,850 (1,048)	28,681 (0,237)	>0,05
Factori de risc				
Hipertensiune n, (%)	506 (92)	23 (100)	483 (91,7)	>0,05
Fumatul n, (%)	247 (44,9)	10 (43,5)	237(45)	>0,05
Istoric familial agravat n, (%)	63 (11,5)	12 (52,2)	51 (9,7)	<0,001
Diabet zaharat n, (%)	214 (38,9)	12 (52,2)	202 (38,9)	>0,05
Dislipidemie n, (%)	251 (56,8)	7 (41,2)	244 (57,4)	>0,05
BPOC n, (%)	42 (7,6)	5 (21,7)	37 (7,0)	<0,01
Tablou clinic				
FEVS, n (%)				
Păstrată	281 (51,6)	7 (30,43)	273 (52)	>0,05
Moderat redusă	154 (28,3)	9 (39,13)	146 (27,8)	
Scăzută	48 (8,8)	5 (21,73)	46 (8,8)	
Sever scăzută	62 (11,4)	2 (8,69)	60 (11,4)	
IC în antecedente, n (%)	278 (50,6)	20 (87)	258 (49)	<0,001
Killip I	290 (52,7)	3 (13)	287 (54,5)	<0,001
Killip II	190 (34,5)	6 (26,1)	184 (34,9)	
Killip III	46 (8,4)	9 (39,1)	37 (7,0)	
Killip IV	24 (4,4)	5 (21,7)	19 (3,6)	
FCC, bpm (media)	80,25 (0,83)	92,36 (4,77)	79,71 (0,83)	<0,05
Date de laborator				
Creatinina, μmol/L (media)	107,95 (2,64)	133,0 (10,23)	106,85 (2,71)	<0,05
Ureea, mmol/L (media)	8,46 (0,23)	16,00 (2,77)	8,12 (0,20)	<0,05
NT pro BNP	4155,18 (427,16)	14127,85 (3953,53)	3869,08 (412,26)	<0,05
VSH, mm/oră (media)	21,01 (0,69)	31,09 (4,08)	20,59 (0,70)	<0,05
RNL	3,392 (0,095)	6,607(0,993)	3,254 (0,084)	<0,01
Scoruri				
Scorul GRACE,	123,02 (1,23)	148,3 (5,2)	121,9 (1,2)	<0,001
Complicații				
Șoc cardiogen, n (%)	40 (7,3)	20 (90,9)	20 (3,8)	<0,001
Edem pulmonar, n (%)	54 (9,9)	13 (59,1)	41 (7,8)	<0,001
Altele				
Stabilirea diagnostic NSTEMI la internare, n (%)	325 (59,1)	21 (91,3)	304 (57,7)	<0,05
Zile/pat (media)	6,8 (0,1)	4,5 (1,3)	6,9 (0,1)	<0,5

Notă: BPOC Boală pulmonară obstructivă cronică, IC insuficiența cardiacă, IMC Indicele masei corporale, RNL raportul neutrofile-leucocite, VSH viteza de sedimentare a hematiilor.

Comparând cele două loturi între ele, iese în evidență faptul că media vârstei, este mai mare la bolnavii decedați comparativ cu bolnavii care au supraviețuit ($71,39 \pm 2,05$ ani vs $66,24 \pm 0,45$ ani, $p < 0,05$).

Anamneza eredocolaterală agravată, a fost mai frecvent întâlnită la pacienții care au decedat intraspitalicesc, lotul I, $52,2\%$ (12 pac.) vs lotul II $9,7\%$ (51 pac.), $p < 0,001$.

Necesar de remarcat divergențele cu privire la frecvența BPOC-ului în lotul pacienților decedați versus cei ce au supraviețuit, care e $21,7\%$ vs $7,0\%$ respectiv.

Imaginea unui cord suferind, reprezentată printr-un un grad avansat al insuficienței cardiace, clasa Killip III și IV precum și valoare mai ridicată a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) s-a reflectat într-o proporție mai mare la pacienții decedați, versus pacienții supraviețuitori ($60,8\%$ (14) vs $10,6\%$ (56), $p < 0,001$; respectiv $92,36 \pm 4,77$ vs $79,71 \pm 0,83$ bătăi/minut, $p < 0,05$), ambii indicatori cu veridicitate statistică semnificativă.

Similar, NT proBNP, marker al insuficienței cardiace, s-a dovedit a fi cu mult crescut în lotul bolnavilor decedați $14127,85 \pm 3953,53$ ng/mL în comparație cu lotul bolnavilor care au supraviețuit $3869,08 \pm 412,26$ ng/mL, $p < 0,05$.

Disfuncția ventriculară sistolică (FE $< 50\%$) în pondere de $69,57\%$ (16 pac.) a fost în lotul celor decedați și în 48% (252 pac.) în lotul supraviețuitorilor. Cu toate că e un factor important, în cazul nostru acest indicator nu a avut veridicitate statistică.

Găsim valori medii augmentate în lotul întâi vs lotul doi a ureei ($16,00 \pm 2,77$ mmol/L vs $8,12 \pm 0,20$ mmol/L, $p < 0,05$) și creatininei respectiv ($133,0 \pm 10,23$ μmol/L vs $106,85 \pm 2,71$ μmol/L, $p < 0,05$), ce ne sugerează să considerăm insuficiența renală drept un alt factor de risc pentru mortalitatea în spital.

Starea de inflamație sistemică, poate fi detectată prin modificarea unui șir de indicatori. Un factor inerent fenomenelor cardiovasculare, este VSH-ul. Inteligibil, procesul inflamator proeminent în grupul pacienților decedați se reflectă în valori mai mari a VSH-lui $31,09 \pm 4,08$ vs grupul supraviețuitorilor $20,59 \pm 0,69$, $p < 0,05$, care e de asemenea majorat dar cu un increment mai modest. Însă modificarea cea mai demonstrativă, s-a observat la raportul neutrofile-limfocite (RNL), ea se referă la raportul absolut dintre neutrofile din sângele periferic și limfocite. În mai multe studii s-a găsit corelarea între nivelul majorat al RNL și riscul majorat de evenimente cardiovasculare adverse [12]. Un increment al acestui raport, se atestă în ambele loturi, în lotul celor decedați, acesta este însă mult mai proeminent $6,607 \pm 0,993$ vs $3,254 \pm 0,084$, $p < 0,01$.

Complicațiile intraspitalicești, în mod prezumtiv se întâlnesc mai frecvent în grupul pacienților decedați, edemul pulmonar atinge rata de $59,1\%$ iar șocul cardiogen ajunge la $90,9\%$ comparativ cu $7,8\%$ și respectiv $3,8\%$ la subiecții care au supraviețuit, toate valorile fiind statistic semnificative.

Scorul GRACE, care estimează riscul mortalității pe parcursul a 6 luni, la pacienții cu sindrom coronarian acut a avut valori mai mari în grupul celor decedați ($148,3 \pm 5,2$ vs $121,9 \pm 1,2$; $p < 0,001$), confirmând astfel valoarea sa predictivă.

Discuții.

Analiza acestui studiu, a elucidat unele întrebări și a permis compararea situației NSTEMI în Republica Moldova cu alte țări. În cercetarea aceasta, mortalitatea intraspitalicească a pacienților NSTEMI a atins $4,18\%$. Rezultatele obținute într-un mare studiu multicentru EORP NSTEMI, în care a participat și Republica Moldova, difereau de ale noastre, și anume: $3,6\%$ mortalitatea intraspitalicească a pacienților din țări cu venituri mici, $2,8\%$ din țări cu venituri medii și $1,0\%$ din țări cu venituri mari [13]. Discrepanțele între cele trei categorii de țări se datorează mai multor factori, însă printre cele mai importante sunt stilul de viață vicios mai frecvent întâlnit (fumatul, stresul, sedentarismul), mai des sunt prezente comorbidități (care nu sunt tratate sau cunoscute de către pacient), îngrijirile medicale sunt de calitate mai proastă (din motive economice sau de calificare). Iar divergențele între rezultatele proprii și europene se datorează în mare parte faptului că în centrele studiate au fost spitalizați preponderent pacienții cu risc înalt.

Am fost mai mult interesați, totuși, de factorii de prognoză a mortalității intraspitalicești, evaluarea rezultatelor au scos în evidență câteva elemente sugestive: vârsta avansată (> 71 ani), frecvența contracțiilor cardiace peste 90 bătăi/min, insuficiența cardiacă avansată, Scorul GRACE peste 143 de puncte, nivelul seric crescut al NT proBNP, creatininei, VSH-ul și raportul neutrofile-limfocite majorat.

Vârsta avansată ca factor de prognozare a decesului în spital, se întâlnește în multe lucrări, Seyyed Mojtaba Ghorashi și echipa sa, numește vârsta avansată un factor independent de precizie la pacienții NSTEMI cu DZ [14]. Similar se relevă și în registrul "Apuglia Ponte" pe sindrom coronarian acut, unde vârsta e un factor predictiv și mortalitatea la un an, la pacienții NSTEMI e practic dublă față de STEMI [15].

RNL poate prezice mortalitatea intraspitalicească la pacienții după sindrom coronarian acut, și eficiența prezicerii e mai ridicată la pacienții NSTEMI comparativ cu NSTEMI, afirmă Zhenjun Ji și echipa

sa, într-un studiu realizat pe 2618 pacienții, o valoarea mai mare de 5,509 a RNL a fost asociată cu risc mărit de mortalitate în spital, ce ar fi adevărat și pentru cercetarea noastră, unde RNL > 6,607 este sugestiv unui risc majorat [16].

În multe publicații, FEVS este un factor predictiv independent pentru mortalitatea în spital, atât Takanori Sato cât și Seyyed Mojtaba Ghorashi cu echipele sale sugerează FE <30% este asociată cu mortalitate intraspitalicească. În cercetarea noastră nu am putut contura concluzii similare, probabil din cauza unui număr mic de subiecți, valorile nu au fost statistice semnificative [14, 17].

Frecvența contracțiilor cardiace mărită, în lotul pacienților decedați, a fost un lucru previzibil. În suportul acestei idei vine o cercetare realizată pe 68 mii pacienții care a avut drept scop elaborarea unor algoritmi cu ajutorul inteligenței artificiale, ce ar prezice mai exact riscul de mortalitate la pacienții cu sindrom coronarian acut. S-au elaborat trei mari algoritmi bazate pe diverse metode de calcul și diferite variabile, vârsta era specificată în toate cele trei fiind una din variabilele principale [18].

S-a observat o frecvență ridicată a BPCO-ului în lotul pacienților decedați, prevalența a fost 21,7% versus 7% la supraviețuitorii. Într-o cercetare după evaluarea pacienților care au fost supuși PCI, au conchus că cei cu BPOC în istoric se asociază strâns cu un risc crescut de mortalitate. Cel mai probabil aceasta asociere e datorată primar din cauza unei FE per general mai scăzută și prevalența ridicată a factorilor de risc coronarieni. [19]

În studiul respectiv, am confirmat repetat capacitatea de predicție a Scorului GRACE. Fezabilitatea acestuia a fost testată și recunoscută în multiple lucrări pe diverse loturi de pacienți. Recent, în Japonia a fost realizată o cercetare retrospectivă pe un lot de 9560 pacienți unde s-a găsit o corelație strânsă între Scorului GRACE și mortalitatea intraspitalicească, atât în STEMI cât și NSTEMI în pofida diferențelor mari de mediu a pacientului, comparativ cu studiul original. [20]

Concluzii.

Rata pacienților cu infarct NSTEMI care au decedat în spital rămâne înaltă în Republica Moldova (4,18%) față de cea raportată în registrul multicentric european (1,0-2,8%). Conform datelor obținute, factorii de risc, care influențează negativ prognosticul pacienților cu NSTEMI revascularizați prin PCI sunt: vârsta mai mare decât 71 ani, FCC peste 90 bătăi/min, insuficiența cardiacă avansată, valori majorate ale NT proBNP, creatinina crescută, Scorul GRACE peste 143 de puncte, raportul neutrofile-limfocite peste

6,607, precum și prezența comorbidităților cum este BPCO.

Bibliografie.

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet. 2012 Dec 15; 380(9859):2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Puymirat, E.; Simon, T.; Cayla, G.; Cottin, Y.; Elbaz, M.; Coste, P.; Lemesle, G.; Motreff, P.; Popovic, B.; Khalife, K.; et al. *Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015*. Circulation 2017, 136, 1908–1919. [CrossRef] [PubMed]
- Saito, Y.; Oyama, K.; Tsujita, K.; Yasuda, S.; Kobayashi, Y. *Treatment strategies of acute myocardial infarction: Updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond*. J. Cardiol. 2022; in press. [CrossRef] [PubMed]
- 4a. Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, et al. *Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. Int J Cardiol. 2013 69(4):254–61
- de Vreede, J.J.; Gorgels, A.P.; Verstraaten, G.M.; Vermeer, F.; Dassen, W.R.; Wellens, H.J. *Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis*. J. Am. Coll. Cardiol. 1991, 18, 698–706. [CrossRef]
- Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, et al. *Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. Int J Cardiol. 2013 69(4):254–61
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. *Acute myocardial infarction: Changes patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 year in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015*. Circulation 2017; 136(20):1908–19.
- Khera S, Kolte D, Aronow WS, et al. *Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: Con-temporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes*. J Am Heart Assoc 2014;3(4). e000995
- Ghorashi et al. *Predictors of in-hospital mortality in diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction*. The Egyptian Heart Journal 74:20 (2022);
- Sadiq M Moledina, Evangelos Kontopantelis, Harindra C Wijeyesundera, Shrilla Banerjee, Harriette G C Van Spall, Chris P Gale, Benoy N Shah, Mohamed

- O Mohamed, Clive Weston, Ahmad Shoaib, Mamas A Mamas. *Ethnicity-dependent performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score for prediction of non-ST-segment elevation myocardial infarction in-hospital mortality: nationwide cohort study*. European Heart Journal, Volume 43, Issue 24, 21 June 2022, Pages 2289–2299,
11. Nadarajah, Ramesh, et al. *Presentation, care and outcomes of patients with NSTEMI according to World Bank country income classification: the ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the European Society of Cardiology*. European heart journal. Quality of care & clinical outcomes (2023).
 12. Marrugat J, Garcí a M, Elosua R, et al. *Short-term (28 days) prognosis between genders according to the type of coronary event (Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris)*. Am J Cardiol. 2004;94: 1161–1165
 13. Chao-Hui Dong, Zhang-Min Wang, Si-Yu Chen, *Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Clinical Biochemistry, Vol. 52, 2018, 131-136,
 14. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*, European Heart Journal, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269,
 15. Ghorashi et al. *Predictors of in-hospital mortality in diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction*. The Egyptian Heart Journal 74:20 (2022);
 16. P. Scicchitano et al. *Clinical Predictors of one-year mortality after acute coronary syndrome: The Apuglia Ponte ACS Registry*, ANMCO Congress, Rimini may 2023
 17. Ji, Zhenjun, et al. *The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an important indicator predicting in-hospital death in AMI patients*. Frontiers in Cardiovascular Medicine 8 (2021): 706852
 18. Sato, Takanori, et al. *Prognostic factors of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. Life 12.10 (2022): 1672.
 19. Kasim, Sazzli, et al. *In-hospital mortality risk stratification of Asian ACS patients with artificial intelligence algorithm*. Plos one 17.12 (2022): e0278944.
 20. Zhang M, Cheng Y-J, Zheng W-p, Liu G-H, Chen H-S, Ning Y, et al. *Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention*. BioMed Res Int. 2016;2016
 21. Komiyama, Kota, et al. *In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score*. Journal of Cardiology 71.3 (2018): 251-258.

CZU: [616.126.52-007.271+616.132.2-005.4]-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.06>

TRATAMENTUL INTERVENȚIONAL LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU STENOZĂ SEVERĂ A VALVEI AORTICE ȘI BOALĂ CORONARIANĂ ISCHEMICĂ

^{1,2}ABRAȘ Marcel, dr.șt.med., conf. univ.^{1,2}PASAT Ecaterina, studentă-doctorandă²SUREV Artiom, dr.șt.med.^{1,2}GUȚAN Inesa, studentă-doctorandă²MOSCALU Vitalie, conf., cercet., dr. șt. med.¹CIORICI Cătălina, studentă.¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu";²IMSP Institutul de Cardiologie.e-mail: marcel.abras@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Stenoza aortică (SA) este o patologie cardiacă valvulară frecvent întâlnită în populația vârstnică și frecvent asociată cu boala arterială coronariană (BAC). Impactul severității BAC și a procedurii de angioplastie coronariană percutană (PCI) asupra rezultatelor post-TAVI este dezbătut frecvent.

Scopul. Compararea rezultatelor clinice și hemodinamice, precum și rata evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare majore (MACE) la pacienții supuși TAVI cu PCI (pacienți cu SA și BAC) versus TAVI izolat (pacienți cu SA).

Materiale și metode. Echipa noastră a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 41 de pacienți cu vârsta mai mare de 70 de ani care au fost diagnosticați cu stenoza severă de valvă aortică. După efectuarea coronaroangiografiei, pacienții au fost împărțiți în două loturi: 32 pacienți fără leziuni coronariene semnificative și 9 pacienți cu leziuni multivasculare, cu un Syntax Score <22 și care ulterior au fost supuși angioplastiei coronariene (PCI).

Rezultate. Procedura de TAVI a fost efectuată cu o rată de succes 100%. După procedură la toți pacienții a crescut neconsiderabil fracția de ejeție, iar gradientul mediu de presiune a scăzut impunător, valoare medie fiind de $12,59 \pm 5,62$ mmHg în lotul I vs $14,78 \pm 8,73$ mmHg în lotul II, $p < 0,001$. Viteza maximă a jetului prin valva aortică este 2.36 ± 0.50 m/s vs $2.53 \pm 0,83$ m/s, $p < 0,001$.

Concluzii. Urmărirea la un an postprocedural a arătat că ambele grupuri de pacienți au prezentat o rată similară a MACE, cu o îmbunătățire semnificativă a parametrilor clinico-hemodinamici conform datelor ecocardiografiei transtoracice.

Cuvinte cheie: stenoza aortică, implantarea valvei aortice transcater, boală arterială coronariană.

Summary. Interventional treatment in elderly patients with severe aortic valve stenosis and coronary artery disease.

Background. Aortic stenosis (AS) is a valvular heart disease commonly found in the elderly patients and frequently is associated with coronary artery disease (CAD). The impact of CAD severity and of the percutaneous coronary intervention (PCI) on post-TAVI outcomes is frequently debated.

Purpose. Comparison of clinical and hemodynamic outcomes, as well as the rate of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACE) in patients undergoing TAVI with PCI (patients with AS and CAD) versus isolated TAVI (patients with AS).

Material and methods. Our team conducted a prospective study that included 41 patients, with an age greater than 70 years old, who were diagnosed with severe aortic valve stenosis. After performing coronary angiography, the patients were divided into two groups: 32 patients without significant coronary lesions and 9 patients with multivessel lesions with a Syntax Score <22 and who subsequently underwent coronary angioplasty (PCI).

Results. The TAVI procedure was performed with a 100% success rate. After the procedure, the ejection fraction increased inconsiderably in all patients, but the average pressure gradient decreased impressively, the average value being 12.59 ± 5.62 mmHg vs 14.78 ± 8.73 mmHg, $p < 0.001$. The peak velocity of the jet through the aortic valve is 2.36 ± 0.50 m/s vs 2.53 ± 0.83 m/s, $p < 0.001$.

Conclusion. The one-year post-procedural follow-up showed that both groups of patients had a similar rate of MACE, with a significant improvement in clinical-hemodynamic parameters according to transthoracic echocardiography data.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, coronary artery disease.

Резюме. Интервенциональное лечение пожилых пациентов с выраженным стенозом аортального клапана и ишемической болезнью сердца.

Введение. Аортальный стеноз (АС) является распространенным пороком сердца у пациентов пожилого возраста и часто связан с диффузным поражением коронарных артерий. Влияние тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на результаты после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) часто подвергается обсуждению.

Цель исследования. Сравнить клинические результаты и риск отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов, перенесших TAVI с ЧКВ (пациенты с АС и ИБС) по сравнению с TAVI без выраженной патологией коронарных артерий (пациенты с АС).

Материал и методы. Нами было проведено проспективное исследование, в котором были включены 41 пациент с возрастом старше 70 лет с выраженным стенозом аортального клапана. После выполнения коронарографии пациенты были разделены на две группы: 32 пациента без значительных коронарных поражений и 9 пациентов с многососудистым поражением с Syntax Score <22, которым в последующем была выполнена коронарная ангиопластика (ЧКВ).

Результаты. Процедура TAVI была выполнена со 100% успехом. После процедуры у всех пациентов фракция выброса увеличилась незначительно, а средний градиент давления значительно снизился: среднее значение составило $12,59 \pm 5,62$ мм рт. ст. в I группе против $14,78 \pm 8,73$ мм рт. ст. во II группе, $p < 0,001$. Максимальная скорость потока через аортальный клапан $2,36 \pm 0,50$ м/с против $2,53 \pm 0,83$ м/с, $p < 0,001$.

Выводы. У пациентов с выраженным АС и ИБС частота МАСЕ через год наблюдения была схожа с группой пациентов после TAVI и без ИБС, со значительным улучшением клинико-гемодинамических показателей по данным трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, ишемическая болезнь сердца.

Introducere.

Stenoza calcifică a valvei aortice (SCVA) este cea mai frecventă patologie valvulară a inimii și se caracterizează prin remodelarea fibro-calcifică lent progresivă a cuspelor valvei aortice, având ca rezultat mobilitatea redusă cu îngustarea treptată a valvei și obstrucția progresivă a fluxului sanguin [1]. Studiile recente indică o rată de supraviețuire la 5 ani cuprinsă între 15 și 50% pentru pacienții cu SA severă și care au refuzat valvuloplastia [2]. SA afectează 2-7% din populația de peste 65 de ani [3], iar prevalența crește semnificativ în câțiva ani, fiind de 9.8% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 80-89 de ani. Formele severe de SA sunt întâlnite la 3.4% dintre vârstnicii de peste 75 de ani [4].

Boala arterială coronariană (BAC) și stenoza aortică degenerativă sunt două entități cardiovasculare diferite care frecvent coexistă, împărțind factori de risc multipli și mecanisme fiziopatologice comune, precum vârsta, fumatul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia [5,6,7]. Prevalența BAC la pacienții cu SA severă este cuprinsă între 15% și 80% și variază în funcție de definiția BAC utilizată și de categoriile de pacienți examinați [8, 9]. Impactul afectării coronariene asupra rezultatelor postprocedurale este unul controversat [10], deși conform unui raport efectuat anterior ce a evidențiat concomitent BAC severă (SYNTAX scor >22) și revascularizarea incompletă, aceștia au fost singurii predictorii independenți de deces post-TAVI [11]. Odată cu debutul simptomelor, speranța la viață este limitată,

fiind de aproximativ 5 ani pentru pacienții cu SA și angină pectorală netratate [12].

Implantarea primei valve aortice prin tehnica TAVI a fost efectuată în anul 2002 și a revoluționat tratamentul clasic al SA severe [13], demonstrând un nivel al supraviețuirii mai înalt, comparativ cu tratamentul conservator la pacienții inoperabili, și s-a dovedit a fi non-inferior comparativ cu înlocuirea chirurgicală a valvei aortice la pacienții vârstnici. În Republica Moldova TAVI a fost implementată la 17 ani distanță, în anul 2019, toți pacienții prezentând risc chirurgical intermediar și înalt, cu o vârstă > 70 ani [14, 15].

Spectrul indicațiilor pentru TAVI prezentate în ghidurile internaționale s-au lărgit considerabil în ultimii ani [16]. Conform ghidurilor americane și europene recent actualizate, TAVI este tratamentul recomandat pentru SA simptomatică severă la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau mai mult și poate fi luat în considerare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 80 de ani, pe baza particularităților anatomice ale pacientului, dar și a preferințelor acestuia. Ca urmare, în Occident, SA tot mai frecvent este abordată prin TAVI [17], iar din 2017 atât în SUA, cât și în Germania a depășit numărul de intervenții comparative cu abordarea chirurgicală clasică (SAVR) [31;32].

La pacienții programați pentru TAVI, ghidurile actuale ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă efectuarea PCI pre-TAVI în cazul unei stenoze coronariene > 70% a unui segment proximal [16]. Cu toate acestea, baza de dovezi

pentru o astfel de metodă rămâne limitată și impactul revascularizării incomplete rămâne slab investigat. Mai mult, în această populație fragilă, caracterizată printr-un risc crescut de sângerare, impactul negativ al terapiei antitrombotice ulterioare asociate PCI asupra evenimentelor de sângerare rămâne deocamdată neexplorat. Adaptarea terapiei antitrombotice după TAVI este deosebit de dificilă la această categorie de populație vârstnică și cu risc chirurgical ridicat, cu o suprapunere semnificativă atât a evenimentelor ischemice, cât și a celor hemorragice [18].

O provocare majoră pentru echipa intervențională în abordarea pacienților cu SA severă, este de a elucida severitatea stenozei coronariene independent de severitatea patologiei valvulare. Mai mult, PCI în cadrul unei SA severe prezintă unele provocări tehnice, inclusiv povara bolii coronariene complexe și adesea puternic calcificate, riscul de instabilitate hemodinamică și o serie de potențiale provocări în reangajarea ostiilor coronariene după TAVI, rezultat care necesită un nivel avansat de aptitudini [16].

Ca rezultat, înțelegerea strategiei de management pentru SA și afectarea coronariană concomitentă, la această categorie de pacienți a devenit o problemă de actualitate, în special cu tendința progresivă de abordare a pacienților de diferite vârste și cu risc chirurgical de divers grad de complexitate.

Scopul acestui studiu a fost de a compara rezultatele clinice și MACE la pacienții supuși TAVI cu PCI (pacienți cu SA și BAC) vs TAVI (pacienți cu SA).

Materiale și metode.

În acest studiu, au fost incluși 41 de pacienți internați în Institutul de Cardiologie, care au fost diagnosticați cu SA severă în perioada anilor 2019-2022. La toți pacienții li s-au efectuat o angiografie coronariană diagnostică înainte de procedura TAVI. Criteriile de includere în studiu au fost: vârsta >70 ani, stenoza severă a valvei aortice apreciată la ecocardiografie transtoracică (GP mediu >40 mmHg; $V_{max} > 4$ m/s; $AVA \leq 1.0$ cm² sau $AVA_i \leq 0.6$ cm²/m²), acces vascular favorabil pentru TAVI. Ulterior pacienții au fost împărțiți în două grupuri: pacienți supuși TAVI izolat (n=32) – lotul I, și pacienți abordați prin TAVI și PCI (n=9) – lotul II. La acești pacienți ne-am propus aprecierea hemodinamică preprocedural, postprocedural, 30 de zile și la 1 an post-TAVI. Pacienții au fost selectați conform recomandărilor ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru valvulopatii, și anume: vârsta, criteriile ecocardiografice, tomografia computerizată în regim angiografic, coronaroangiografia, aprecierea Scorului Societății Chirurgiei Toracale (STS score),

The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) și Syntax score la pacienții care prezentau afectare coronariană concomitentă. În total au fost implantate 18 sisteme de valvă Evolut-R (Medtronic), 16 sisteme de valvă Portico (Abbot), și 7 sisteme de valvă Sapien 3 (Edwards). Intervenția a fost realizată de doi cardiologi intervenționiști din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, un chirurg cardiovascular și cu suportul anesteziologic.

Pentru aprecierea rezultatelor postprocedurale se înregistrează rata evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE), reprezentate prin: mortalitatea cardiovasculară, accidentul cerebral vascular, infarctul miocardic acut sau revascularizarea miocardică, reinternare din cauza insuficienței cardiace și a complicațiilor periprocedurale: complicații vasculare, embolizare valvulară, tulburări de conducere, injurie renală acută [18].

Pentru a aprecia starea pacienților post-TAVI la distanță de un an, s-au luat în considerație datele ecocardiografice și rata MACE.

Rezultate.

Pentru a putea compara efectele TAVI asupra pacienților, prezentăm caracteristicile preprocedurale. În urma analizei datelor s-a stabilit că în lotul I ponderea bărbaților a fost de 21,87%, comparativ cu 22,2% în lotul nr. II, iar vârsta medie a fost $78,15 \pm 4,61$ vs $75,66 \pm 5,02$. În baza EuroSCORE II, procentajul mediu a fost de $4,06 \pm 2,98$ în lotul I vs $4,11 \pm 3,34$ în lotul II. Pentru STS score valoarea medie a constituit $7,46 \pm 3,56$. Valorile medii ale gradientului maxim de presiune au fost $93,11$ mmHg $\pm 21,55$ în lotul I, și respectiv $103,07$ mmHg $\pm 20,19$; gradientului mediu de presiune $57,52$ mmHg $\pm 15,25$ vs $63,98 \pm 15,0$, iar valoarea medie a vitezei jetului prin valva aortică a fost de $4,78$ m/s $\pm 0,56$ în lotul I și $5,05$ m/s $\pm 0,54$ în lotul II. Caracteristicile de bază ale pacienților din ambele loturi incluse în acest studiu sunt prezentate în Tabelul 1.

Procedura de TAVI a fost efectuată cu o rată de succes 100%. Tuturor pacienților li s-a implantat câte o singură valvă protetică, cu diametrul selectat în urma evaluării prin tomografia computerizată al aortei. După procedură la toți pacienții a crescut neconsiderabil fracția de ejeție, iar gradientul mediu de presiune a scăzut impunător, valoare medie fiind de $12,59 \pm 5,62$ mmHg vs $14,78 \pm 8,73$ mmHg, $p < 0,001$. Viteza maximă a jetului prin valva aortică este $2,36 \pm 0,50$ m/s vs $2,53 \pm 0,83$ m/s, $p < 0,001$. Toți pacienții care au fost supuși implantării de VAo, postprocedural prezintau clasa de insuficiență cardiacă după NYHA I sau II.

Tabel 1.

Caracteristicile de bază ale pacienților

Parametru	TAVI (n=32)	TAVI+ PCI (n=9)	P-value
Vârsta, [ani] + valoarea medie (SD)	78,15±4,61	75,66 ±5,02	0,34
IMC (SD) [Valoarea medie kg/m ²]	30,1±4,82	29,58±4,35	0,40
Bărbați, n (%)	7 (21,87)	2 (22,2)	0,41
Diabet zaharat, n (%)	12 (37,5)	6 (66,67)	< 0,05
Fibrilație artială, n (%)	6 (18,75)	0	-
Hipertensiune arterială, n (%)	32 (100)	9 (100)	-
Dislipidemie, n (%)	27 (84,37)	9 (100)	< 0,05
AVC în anamnezic, n (%)	4 (12,5)	2 (22,2)	< 0,05
BPOC, n (%)	1 (3,12)	0	-
CABG, n (%)	0	1 (11,1)	-
Boală cerebrovasculară, n (%)	13 (40,62)	4 (44,4)	0,38
Boală arterială periferică, n (%)	2 (6,25)	3 (33,3)	<0,05
EuroSCORE 2, valoarea medie (SD) (%)	4,06 ± 2,98	4,11 ± 3,34	0,43
STS, valoarea medie(SD) (%)	7,57 ± 3,56	10,56 ± 4,47	<0,05
Syntax Score, valoarea medie	-	12,22 ± 6,66	-
Fracția de ejeție, valoarea medie (SD) (%)	60,9 ± 6,35	60,7 ±3,83	0,99
GPmax, valoarea medie (SD) [mm Hg]	93,11 ± 21,55	103,07 ± 20,19	0,07
GPmed, valoarea medie (SD) [mm Hg]	57,52 ± 15,25	63,98 ± 15,01	0,1
Viteza jetului prinVAo (SD)[m/s]	4,78 ± 0,56	5,05 ± 0,54	0,25

*SD – abaterea standard, IMC- indexul masei corporale, AVC- accident vascular cerebral, BPOC – boală cronică obstructivă pulmonară, PCI- intervenție coronariană percutană, CABG –bypass coronariană, AVA- aria valvei aortice, GPmax – gradientul maxim de presiune al valveiAo, GPmed – gradientul de presiune mediu al valvei Ao.

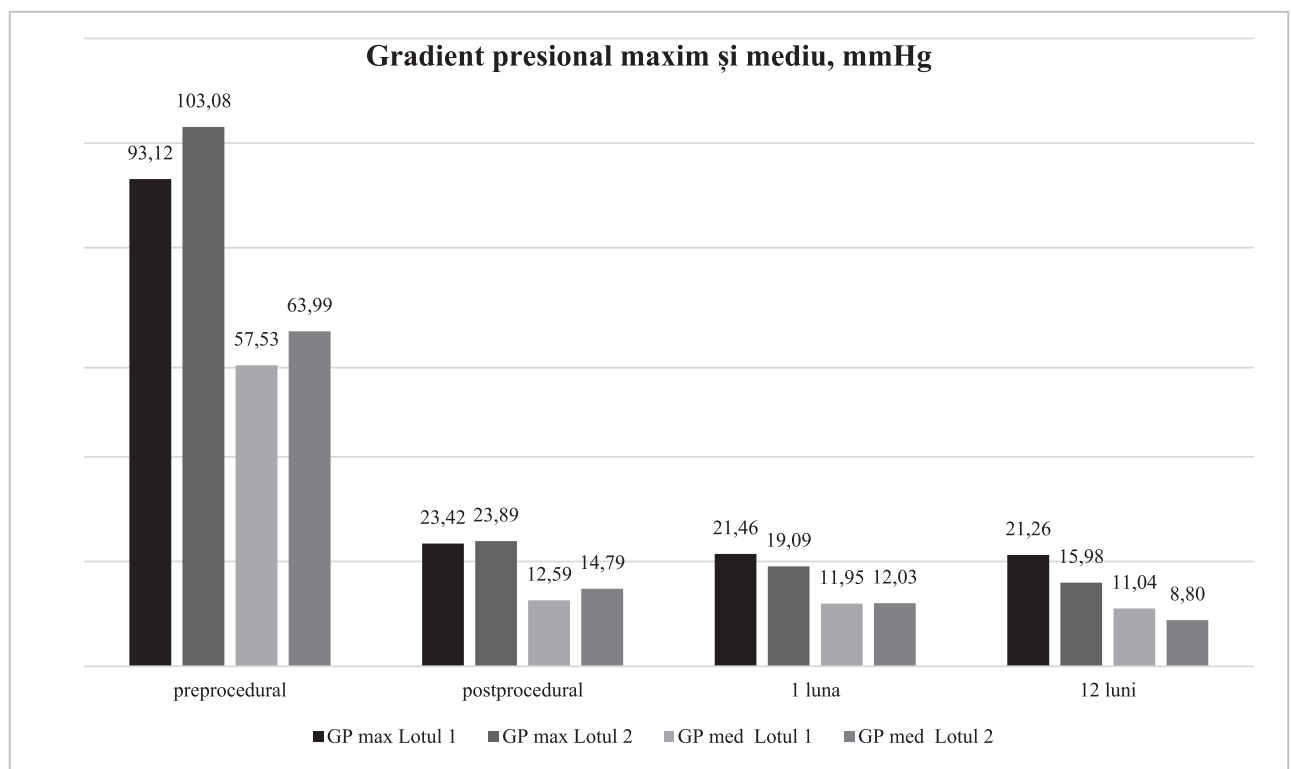


Figura 1. Gradientul de presiune maxim și mediu apreciate ecocardiografic

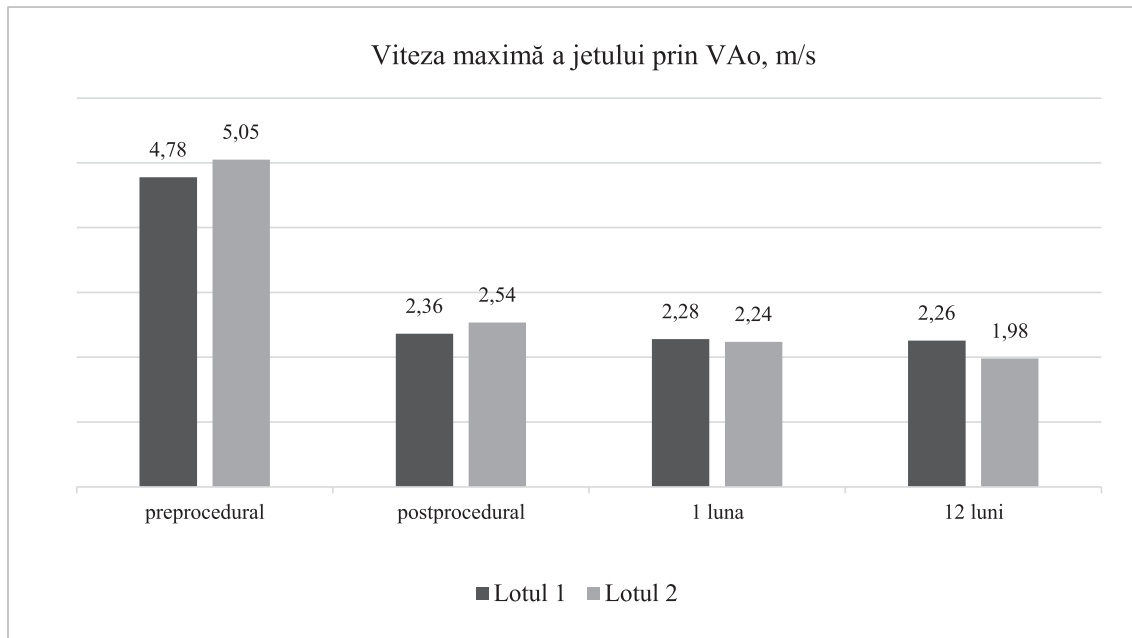
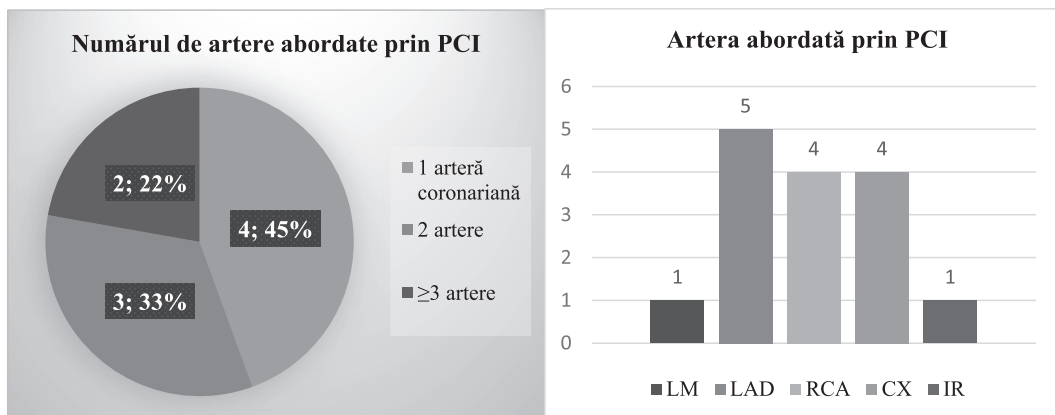


Figura 2. Viteza maximă a jetului prin VAo, apreciată ecocardiografic.

Tabel 2.

Rata MACCE postprocedurale.

MACCE	TAVI (n=32)	TAVI + PCI (n=9)
Regurgități paravalvulare severe	0	0
Embolizarea valvei	0	0
Implantare valvă în valvă	0	0
Obstrucție coronariană	0	0
Infarct miocardic	0	0
Perforarea ventriculului stâng	0	0
Pacemaker permanent	4	0
Complicații vasculare în abordul transfemoral	2	0
Accident cerebral vascular	2	0
Injurie renală acută	0	0
Hemoragie masivă	1	0
Moarte asociată procedurii	1	0
Deces din orice cauză	1	1



LM- trunchiul comun al arterei coronariene stângi, LAD- artera descendentă anterioară, CX- artera circumflexă, RCA- artera coronară dreaptă, IR- ram intermediar.

Figura 3. Caracteristicile angiografice ale lotului TAVI + PCI.

Merită menționat faptul că infarctul miocardic, obstrucția coronariană, perforarea ventricolului stâng, implantarea valvă în valvă sau regurgitări valvulare severe nu au fost raportate în timpul spitalizării la nici unul din loturile studiate. La evaluarea preoperatorie înainte de TAVI, prevalența BAC a fost de 21,95%.

Artera descendentă anterioară stângă a fost cea mai frecventă arteră coronară abordată prin PCI (55,5%), urmată de artera coronară dreaptă și artera circumflexă, iar trunchiul comun al arterei coronare stângi a fost abordat la un singur pacient.

Discuții.

Hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și diabetul zaharat (DZ) sunt unele dintre bolile/ factorii ce influențează progresia atât a aterosclerozei, cât și a stenozei aortice degenerative [19]. Efectuând analiza factorilor de risc din ambele loturi, s-a stabilit că diabetul zaharat și dislipidemia sunt mai frecvente în lotul pacienților cu TAVI + PCI vs TAVI izolat (dislipidemia – 37,5% vs 66,67%, $p < 0,05$; diabet zaharat – 84,37% vs 100%, $p < 0,05$), ceea ce ne demonstrează importanța aprecierii cât mai precoce a factorilor de risc cardiovasculari la pacienții cu SA, deoarece ele au un impact nefavorabil asupra progresării BAC.

Într-o meta-analiză recentă, efectuată pe 4.000 de pacienți supuși TAVI cu BAC concomitentă, Syntax score-ul mediu (SS) a fost 14, cu implicarea trunchiului comun al arterei coronariene stângi și al arterei descendente anterioare cu o pondere de 11%, și, respectiv 50% dintre pacienți [20]. În studiul nostru au fost obținute rezultate similare la pacienții cu BAC, aceștia prezentând o incidență crescută al afectării arterei descendente anterioare.

O revizuire sistematică a 15 studii, ce includ 8.013 pacienți supuși TAVI, a sugerat că nu există diferențe semnificative în rata mortalității la 30 de zile la pacienții cu sau fără BAC. Cu toate acestea, la o urmărire de 1 an a existat o creștere semnificativă a mortalității în rândul pacienților cu BAC (IC 95% [1,07–1,36]; $p=0,002$) [21]. D'Ascenzo și colab. a sugerat că rata mortalității la 1 an pare să fie mai mare la pacienții cu SS >22 și mai mică la cei cu SS <8 [20]. În studiul nostru, la o urmărire postprocedurală de un an, au fost raportate câte un deces pentru ambele loturi, în lotul TAVI izolat fiind manifestat printr-o complicație la nivelul abordului femural, iar în lotul TAVI + PCI din cauza bolii cronice renale, st. 5 (KDOQI).

Conform ultimelor studii, selectarea abordului transfemural în timpul procedurii TAVI a dus la o rată mai mică de deces din orice cauză sau accident vascular cerebral invalidizant, comparative cu

intervenția chirurgicală clasică [22]. La toți pacienții incluși în acest studiu pentru efectuarea TAVI, a fost selectat anume abordul transfemural după efectuarea tomografiei computerizate prin regim angiografic a aortei și studierea minuțioasă a căii de acces. Rata complicațiilor vasculare, conform studiului SURTAVI, la nivelul abordului transfemural a constituit 6% [19], iar în studiul nostru această complicație atribuită abordului transfemural a fost atestată în lotul pacienților cu TAVI izolat, cu o rată de 6,25%, ceea ce este în concordanță cu rezultatele studiilor actuale.

Anomaliile de conducere cardiace sunt relativ frecvente la pacienții cu stenoză aortală severă, deoarece valva aortică se află în apropiere anatomică strânsă cu nodul AV și originea ramurii fasciculului stâng, care poate fi afectată de procesele de degenerare și calcificare provocate de stenoza valvei aortice [23].

Conform studiilor, atât înlocuirea valvei aortice chirurgicale, cât și TAVI pot induce anomalii ale conducerii și bloc complet al fascicolului His [24]. În acest studiu, a fost determinat faptul că implantarea postprocedurală a unui pacemaker permanent (PMI) a fost efectuată doar în lotul I, având o rată de 12,5 %, ceea ce este în concordanță cu rezultatele raportate anterior [25]. O meta-analiză a raportat că dintre 11.210 pacienți din 41 de studii, 17% au avut nevoie de PMI după TAVI. Incidența PMI după TAVI a variat între 2% și 51% în studiile individuale [26].

Efectuarea ecocardiografiei este primordială în evaluarea pacienților cu SA atât pre-, cât și post-TAVI. Conform criteriilor Valve Academic Research Consortium (VARC) -3, o intervenție TAVI reușită este un GPmed < 20 mmHg, Vmax < 3 m/s [28], indicatori obținuți la pacienții incluși în studiul nostru în ambele loturi, atât la 30 zile, cât și la 1 an postprocedural: GPmed $11,04 \pm 5,26$ mmHg în lotul TAVI, și respectiv $8,8 \pm 2,01$ mmHg în lotul II, $p < 0,001$; Vmax în lotul I – $2,25 \pm 0,43$ m/s, iar în lotul II- $1,98 \pm 0,17$ m/s, $p < 0,001$.

S-a demonstrat că incidența bolii arteriale coronariene (BAC) influențează rezultatul la pacienții cu stenoză aortică severă supuși TAVI, iar revascularizarea la pacienții această categorie de pacienți este încă în curs de dezbateri [29]. Astfel, luarea deciziilor privind PCI la pacienții programați pentru TAVI ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului, inclusiv prezența sau absența anginei pectorale, severitatea BAC, localizarea și complexitatea leziunii și tipul de valvă aortică implantată. Baza de dovezi este limitată, dar, în general, nu susține PCI de rutină înainte de TAVI în leziunile asimptomatice și sugerează că atunci

când se efectuează PCI, este de preferat o procedură separată în etape înainte de TAVI.

Momentul optim al PCI (înainte vs concomitent vs după TAVI) la pacienții cărora li se administrează TAVI rămâne incert, iar dovezile disponibile se bazează doar pe date retrospective din registru. Cu toate acestea, în studiul nostru am demonstrat un rezultat non-inferior al pacienților cu PCI pre-TAVI, comparativ cu lotul TAVI izolat, și anume a parametrilor ecocardiografici, complicațiile periprocedurale și MACE. La pacienții selectați, luând în considerație afectarea coronariană multivasculară, PCI înainte de TAVI pare a fi fezabilă și sigură. În special, o strategie de revascularizare coronariană cu un Syntax Score <22, a fost asociată cu rată semnificativ mai scăzută a mortalității la un an și a MACE-urilor.

În ultimii ani, TAVI a devenit tratamentul standard la pacienții cu risc chirurgical crescut și se efectuează din ce în ce mai mult la pacienții cu risc mediu, chiar și cu risc chirurgical scăzut și cu vârstă mai mică de 75 ani [30].

Pentru a avea o putere statistică semnificativă a rezultatelor obținute este nevoie de crescut numărul de implantări a valvei aortice transcater per centru.

Concluzii.

La pacienții cu SA severă și BAC, TAVI + PCI nu au fost asociate cu o rată mai înaltă a MACE după o urmărire de 12 luni, comparativ cu pacienții cu SA severă fără afectare coronariană semnificativă și abordați prin TAVI.

Efectuarea PCI înainte de TAVI la pacienții cu Syntax score <22, pare a fi sigură, fără careva diferențe privind parametrii ecocardiografici sau MACE, comparativ cu grupul de pacienți fără leziuni coronariene semnificative.

Biobibliografie.

1. Donato M, Ferri N, Lupo MG, Faggini E, Rattazzi M. *Current Evidence and Future Perspectives on Pharmacological Treatment of Calcific Aortic Valve Stenosis*. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(21), 8263;
2. Robert O. Bonow, Catherine M. Otto. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Fourth edition. Philadelphia, PA :Elsevier/ Saunders, 2014
3. Muhammad Sabbah, et. al. *Routine revascularization with percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease undergoing transcatheter aortic valve implantation –the third nordic aortic valve intervention trial – NOTION-3*, American Heart Journal, Volume 255, 2023, Pages 39-51, ISSN 0002-8703.
4. Roberta Ancona, Salvatore Comenale Pinto. *Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world?*. E-Journal of Cardiology Practice, Volume 18, Issue 10, 12 February 2020.
5. Matta, A. G., et al. (2021). *Impact of Coronary Artery Disease and Percutaneous Coronary Intervention on Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Journal of interventional cardiology, 2021, 6672400.
6. Marin, F., Scarsini, R., Kotronias, R. A., et al. (2021). *Aortic Valve Disease and Associated Complex CAD: The Interventional Approach*. Journal of clinical medicine, 10(5), 946.
7. Sabbah M, Engström T, De Backer O, Søndergaard L, Lønborg J. *Coronary Assessment and Revascularization Before Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Update on Current Knowledge*. Front Cardiovasc Med. 2021 May 21;8:654892.
8. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. *Coronary artery disease and transcatheter aortic valve replacement: JACC state-of-the-art review*. J Am Coll Cardiol. 2019; 74:362–72.
9. Michail M, Davies JE, Cameron JD, et al. *Pathophysiological coronary and microcirculatory flow alterations in aortic stenosis*. Nat Rev Cardiol 2018;15:420–31.
10. Millan-Iturbe O, Sawaya FJ, Lønborg J, et al. *Coronary artery disease, revascularization, and clinical outcomes in transcatheter aortic valve replacement: real-world results from the East Denmark Heart Registry*. Catheter Cardiovasc Interv. 2018; 92:818–26.
11. Witberg G, Regev E, Chen S, et al. *The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. JACC Cardiovasc Interv. 2017; 10:1428–35.
12. E. Apetrei. *Cardiologie clinică*. București. Editura Medicală Callisto, 2015. ISBN-13:978-606-8043-18-0
13. Alain Cribier et al. *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis; First Human Case Description*. 25 Nov 2002, 2002;106:3006–3008. doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
14. Abras M. et. al. *Transcatheter aortic valve implantation. First experience of minimally invasive treatment in the Republic of Moldova*. Mold Med J. 2020;63(3):58-65. doi: 10.5281/zenodo.3958567.
15. Abraș, Marcel, et al. *Implantarea valvei aortice transcater cu proteză autoexpandabilă în Republica Moldova. Rezultatele unui an de evidență a primilor zece pacienți*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 72.1 (2022): 18-22.
16. Catherine M. Otto et al., 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In: Circulation. 2021;143:e72–e227
17. Chen H.Y., Dufresne L., et al. *Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using*

- Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records.* JAMA Cardiol. 2018;3:18–23.
18. Carmona, A., et al. *Impact of Incomplete Coronary Revascularization on Late Ischemic and Bleeding Events after Transcatheter Aortic Valve Replacement.* J. Clin. Med. 2020, 9, 2267.
 19. Mourino-Alvarez L, Corbacho-Alonso N, et al. *Diabetes Mellitus and Its Implications in Aortic Stenosis Patients.* International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(12):6212.
 20. D'Ascenzo F, Verardi R, Visconti M et al. *Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: a meta-analysis of adjusted observational results.* EuroIntervention. 2018;14:e1169–77.
 21. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K et al. *Impact of coronary artery disease on 30-day and 1-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis.* J Am Heart Assoc. 2017;6:e006092.
 22. Martin B. Leon, M.D., Craig R. Smith, M.D., et al. *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.* N Engl J Med 2016;374:1609-20
 23. Shu-I Lin, Mizuki Miura, Ana Paula Tagliari, Ying-Hsiang Lee, et al. *Intraventricular Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Implantation,* Interventional Cardiology Review 2020;15:e11.
 24. Karyofillis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, et al. *Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation.* J Geriatr Cardiol 2018;15:105–112.
 25. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, et al. *Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients.* N Engl J Med 2017;376:1321–1331.
 26. Siontis GC, J-ni P, Pilgrim T et al. *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis.* J Am CollCardiol. 2014;64:129–40.
 27. Kim WK, Schafer U, Tchetché D, Nef H, Arnold M, Avanzas P, et al. *Incidence and outcome of periprocedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (Transcatheter HeArt Valve EmboLization and Migration).* EurHeart J. (2019) 40:3156–65.
 28. Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Maria C. Alu, Tamim Nazif., et al. *Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research.* J Am Coll Cardiol. 2021 Jun, 77 (21) 2717–2746.
 29. Tuttle MK, Kiaii B, Van Mieghem NM, et al. *Functional Status After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: 2-Year Analysis From the SURTAVI Trial.* JACC Cardiovasc Interv 2022;15:728-38.
 30. Quynh Nguyen, Jessica GY Luc, Thomas E MacGillivray, Ourania A Preventza, *Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Young, Low-risk Patients with Severe Aortic Stenosis,* US Cardiology Review 2022;16:e18.
 31. Eggebrecht H, Mehta RH (2019) *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly.* EuroIntervention 14:e1549–e1552
 32. Connie W. Tsao, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation. 2022;145:e153–e639

CZU: 616.127-005.8:616.132.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.07>

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE MANAGEMENT ALE PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST CU ARTERE CORONARE NON-OBSTRUCTIVE

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,
Carolina DUMANSCHI, cerc.șt.superior, dr. șt. med.
Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med.
Lucia CIOBANU, conf. cercetător, doctor habilitat în științe medicale,
Ion POPOVICI, prof.cercet., dr.hab.șt.med.
Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.
Ion MORARU, conf. cercetător, doctor în științe medicale,
Tatiana CARAGEA, cercetător științific, doctorandă
Victoria TOFAN, cercetător științific,
Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med.
IMSP Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”
e-mail: berzanolga@gmail.com

Rezumat.

Scop: Aprecierea ratei infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST cu artere coronare non-obstructive (NSTEMI-MINOCA) și analiza comparativă a datelor clinice și de management cu infarctul miocardic fără elevarea segmentului ST cu artere coronare obstructive (NSTEMI-CAD).

Material și metode: În studiu au fost incluși 494 pacienți cu diagnosticul de infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI). Pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare în funcție de prezența obstrucției pe arterele coronare: lotul I – 35 de pacienți cu infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) și lotul II – 459 de pacienți cu infarct miocardic cu artere coronare obstructive (MI-CAD).

Rezultate: Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7.08%. Ponderele factorilor de risc: fumat, diabet zaharat (DZ), HTA a fost mai mare în lotul MI-CAD vs MINOCA. Markerii necrozei miocardice au avut valori crescute în MI-CAD vs MINOCA: troponina cantitativă – 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , CK-MB 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$ și troponina înalt sensibilă – 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$. Totodată, proteina C reactivă (PCR) a avut un nivel mai crescut la pacienții cu MINOCA (36.62 ± 16.27) vs MI-CAD (22.16 ± 2.39), $p < 0.05$. Din particularitățile de tratament studiul a scos în evidență că pacienților cu NSTEMI-MINOCA comparativ cu NSTEMI-CAD li se indică într-o măsură mai mică dubla terapie antiplachetară (28.6 vs 89.2%), statine (45.7 vs 83.1%) și IEC/BRA (90.4 vs 57.1 %), $p < 0.001$.

Concluzii: Rata NSTEMI-MINOCA a fost de 7,08%. Pacienții cu MINOCA au o pondere mai redusă a factorilor de risc. În MINOCA se înregistrează valori mai mici ale markerilor necrozei miocardice și valori crescute ale markerilor inflamației comparativ cu MI-CAD.

Cuvinte cheie: infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST, infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive, proteina C reactivă, markerii necrozei miocardice.

Summary. Clinical features in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

Aim: Estimation of the rate of non-ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (NSTEMI-MINOCA) and comparative analysis of clinical and management data with non-ST-segment elevation myocardial infarction with obstructive coronary arteries (NSTEMI-CAD).

Material and methods: 494 patients diagnosed with NSTEMI were included in the study. The patients were divided into 2 research groups according to the presence of obstruction in the coronary arteries: group I – 35 patients with MINOCA and group II – 459 MI-CAD.

Results: The MINOCA rate in the NSTEMI group was 7.08%. The risk factors: smoking, diabetes mellitus and hypertension was higher in the MI-CAD vs. MINOCA group. The concentrations of myocardial necrosis markers was higher in MI-CAD vs MINOCA: troponin – 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , CK-MB 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$ and high-sensitivity troponin – 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$. Patients with MINOCA had higher levels of C-reactive protein (CRP) (36.62 ± 16.27) vs MI-CAD (22.16 ± 2.39), $p < 0.05$. Regarding the treatment, the study highlighted that patients with MINOCA used less the double antiplatelet therapy (28.6 vs 89.2%), statins (45.7 vs 83.1%) and ACEI/BRA (90.4 vs 57.1%) than MI-CAD patients ($p < 0.001$).

Conclusions: The NSTEMI-MINOCA rate was 7,08%. MINOCA patients have a lower rate of risk factors. In MINOCA there are lower concentrations of myocardial necrosis markers and increased values of inflammatory markers compared to MI-CAD.

Key words: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, non-ST-segment elevation myocardial infarction, C-reactive protein, markers of myocardial necrosis.

Резюме. Особенности клиники и менеджмента у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

Цель: Оценка частоты инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и без обструктивного поражения коронарных артерий (NSTEMI-MINOCA) и сравнительный анализ клинических и лечебных данных при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST с обструктивными коронарными артериями (NSTEMI-CAD).

Материал и методы. В исследование включены 494 пациента с диагнозом NSTEMI. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия обструкции коронарных артерий: I группа – 35 пациентов с MINOCA и II группа – 459 MI-CAD.

Результаты. Частота MINOCA в исследуемой группе NSTEMI составила 7,08%. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с MINOCA регистрируются реже, чем в группе MI-CAD. Маркеры некроза миокарда имели повышенный уровень при MI-CAD по сравнению с MINOCA: тропонин - $8,58 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 1,3$, КФК-MB $20,7 \pm 1,78$ vs $13,97 \pm 2,6$ нг/л, $p < 0,05$ и высокочувствительный тропонин – $767,4$ vs 8248 нг./л, $p < 0,001$. С-реактивный белок имел более высокий уровень у больных с MINOCA ($36,62 \pm 16,27$) по сравнению с MI-CAD ($22,16 \pm 2,39$), $p < 0,05$. Что касается лечения, исследование показало, что пациенты с MINOCA по сравнению с MI-CAD принимали реже двойную антиагрегантную терапию ($28,6$ vs $89,2\%$), статинов ($45,7$ vs $83,1\%$) и иАПФ /АРА ($90,4$ vs $57,1\%$), $p < 0,001$).

Выводы: Частота MINOCA-NSTEMI составила 7,08%. Пациенты MINOCA имеют более низкий уровень факторов риска. При MINOCA наблюдаются более низкие значения маркеров некроза миокарда и повышенные значения маркеров воспаления по сравнению с MI-CAD.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, С-реактивный белок, маркеры некроза миокарда.

Introducere.

Infarctul miocardic acut (IMA) este asociat cu boala coronariană obstructivă la ~90% dintre pacienții evaluați prin angiografie coronariană. Mecanismul de bază care determină obstrucția arterelor coronare și respectiv cauza predominantă a IMA este procesul aterotrombotic [18]. Cu toate acestea, o minoritate importantă dintre pacienții cu infarct miocardic nu au dovezi angiografice de boală coronariană obstructivă, iar cauzele subiacente acestei condiții clinice încă nu sunt pe deplin elucidate. În pofida tabloului anatomic aparent benign, pacienții cu infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) reprezintă o adevărată provocare pentru clinicieni atât în plan diagnostic, prognostic cât și de tratament [2].

Definiția Societății Europene de Cardiologie pentru MINOCA este bazată pe următoarele criterii: 1) criteriile IMA din „a patra definiție universală a infarctului miocardic”; 2) artere coronare non-obstructive la angiografie, fără leziuni >50% într-un vas epicardic major și 3) lipsa unui diagnostic alternativ specific prezentării clinice [16].

MINOCA reprezintă un diagnostic de lucru care include un grup eterogen de boli având la bază diferite mecanisme etiopatogenetice, atât coronariene (ruptura plăcii aterosclerotice, eroziunea plăcii cu tromboză, disecția arterei coronare, vasospasmul coronarian

epicardic sau spasmul microvascular, embolizarea coronariană sau o combinație de mecanisme) cât și non-coronariene (sindromul Takotsubo, miocardita sau alte cardiomiopatii) [2].

Multitudinea de cauze subiacente MINOCA și lipsa unui management standardizat, bazat pe dovezi determină o variabilitate mare în abordarea clinică a acestor pacienți. Acest fapt este demonstrat și de rezultatele studiilor clinice care raportează diferite rate ale MINOCA, variind de la 1 la 15% dintre pacienții cu IM [6; 11; 13].

Profilul clinic al MINOCA este diferit de cel al IM cu artere coronare obstructive. Meta-analiza efectuată de Pasupathy și colab. a raportat că pacienții cu MINOCA sunt mai tineri (58.8 vs 61.2 ani), într-o proporție mai mare sunt femeile (43% vs. 24%) și au o rată mai mică a hiperlipidemiei (21% vs. 32%). Totodată, pacienții cu MINOCA tind să se prezinte mai des cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI), înregistrând acest patern în 66% cazuri MINOCA [18]. Tendință demonstrată și în cadrul unei meta-analize MINOCA recente care a înregistrat o rată NTSEMI de 79% [19].

Prognosticul pacienților din grupul MINOCA a fost considerat mai mulți ani la rând ca fiind unul favorabil, convingere inspirată din tabloul anatomic aparent benign al arterelor coronare, dar și din rezultatele studiilor clinice timpurii [21]. În

ultimul deceniu, majoritatea studiilor care au evaluat prognosticul pacienților cu MINOCA au demonstrat, că deși prognosticul este mai bun decât cel al pacienților cu IM cu boală coronariană obstructivă (4.7 vs 6.7%), acesta nu este unul neglijabil, având în vedere că pacienții cu angină pectorală fără IMA recent și boală coronariană obstructivă au o mortalitate anuală de 0,3% [18]. Totodată, studiul ACUITY care a inclus pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) a demonstrat că pacienții cu MINOCA au avut o mortalitate la 1 an mai mare comparativ cu cei diagnosticați cu IM cu artere coronare obstructive (4,7% vs. 3,6%), chiar dacă aceasta a fost determinată predominant de mortalitatea non-cardiacă [22]. În același timp, calitatea vieții acestor pacienți este scăzută. După infarct miocardic, 1 din 4 pacienți cu MINOCA suferă de angină pectorală, într-o proporție cel puțin egală cu cea a pacienților cu IMA cu obstrucția arterelor coronare [8].

O altă problemă care aduce MINOCA în vizorul cercetătorilor este lipsa unei strategii de diagnostic și tratament standardizată și bazată pe dovezi. Datorită etiologiei și prognosticului divers, cheia unui tratament rațional al MINOCA constă în identificarea cauzelor subiacente [27]. RMN cardiac joacă un rol central în diagnosticul diferențial al MINOCA, având capacitatea de a identifica cauza de bază la 87% dintre pacienți [20]. Imagistica intracoronariană, mai exact ecografia intravasculară (IVUS) sau tomografia cu coerență optică (OCT) au un rol adițional în studierea mai detaliată a cauzelor ischemice, astfel permit vizualizarea ruperii sau erodării plăcii aterosclerotice, a disecției coronariene sau a trombozei, care n-au putut fi apreciate în timpul angiografiei. Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege beneficiul potențial al aplicării de rutină a imagisticii intracoronare în momentul cateterizării coronariene a pacienților cu MINOCA [2]. În plus, tratamentul pacienților dintr-un grup atât de eterogen ca MINOCA este o adevărată provocare pentru clinicieni. Terapia care poate fi adecvată pentru o cauză (de exemplu, anticoagularea pentru tromboembolism sau blocantele canalelor de calciu pentru vasospasm) nu va fi adecvată pentru toți pacienții cu MINOCA, iar în lipsa unor dovezi solide, recomandările de tratament rămân a fi empirice [9].

În concluzie, MINOCA reprezintă o entitate eterogenă, având la bază diferite mecanisme etiopatogenetice, care sunt dificil de elucidat cu ajutorul instrumentelor diagnostice de rutină, iar identificarea mecanismelor individuale subiacente reprezintă cheia unui tratament corect. În ultimii ani s-au realizat progrese majore pentru înțelegerea

MINOCA, deși încă rămân multe semne de întrebare vis-a-vis de managementul acestor pacienți. La moment sunt necesare studii clinice multicentrice MINOCA, iar rezultatele acestora ar avea un impact major asupra conduitei și prognosticului pacienților cu acest diagnostic.

Având în vedere actualitatea și importanța problemei MINOCA, ne-am propus să studiem această categorie de pacienți din lotul NSTEMI, evaluat în cadrul Programului de Stat (2020-2023) „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.

Scopul studiului.

Aprecierea ratei MINOCA în cadrul NSTEMI, evaluarea particularităților clinice și de management ale MINOCA, precum și compararea markerilor biochimici relevanți necrozei miocardice, inflamației – proteina C reactivă (PCR) și disfuncției miocardice - NT pro-BNP, la pacienții cu MINOCA în comparație cu cei cu infarct miocardic cu boală arterială coronariană obstructivă (MI-CAD).

Material și metode.

În studiu au fost incluși 494 pacienți cu diagnosticul de NSTEMI, spitalizați în trei instituții medicale (Institutul de Cardiologie, SP Novamed, SCM “Sfânta Treime”), în perioada 2019-2022.

Pacienții au fost incluși în cercetare conform următoarelor criterii: 1) vârsta ≥ 18 ani; 2) pacienți cu diagnostic confirmat de NSTEMI și încadrabil în definiția ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) [16], precum și în definiția universală a infarctului miocardic [28].

În continuare, pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare în funcție de prezența obstrucției în arterele coronare. Astfel, lotul I – a inclus 35 de pacienți cu NSTEMI cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) și lotul II – 459 pacienți cu NSTEMI și obstrucție coronariană peste 50% (MI-CAD).

Informația a fost colectată cu ajutorul unui chestionar structurat conform standardelor Registrului EORP NSTEMI, dar și ajustat la condițiile locale și la metodologia de studiu adoptată. Chestionarul, compus din 179 de întrebări, a inclus: caracteristicile de bază ale pacientului (date demografice, factori de risc, istoricul bolii cardiovasculare, comorbidități), date legate de eveniment (prezentare clinică, clasificarea Killip, rezultatele investigațiilor de laborator, electrocardiograma, ecocardiografia), strategia invazivă, tratamentul peri-procedural, complicațiile

pe durata spitalizării, date despre reabilitarea cardiacă și tratamentul indicat la externare. Totodată, au fost introduse datele evaluării dinamice a markerilor necrozei miocardice, PCR și NT-proBNP. În continuare, pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni, fiind contactați telefonic la 30 zile, 6 luni și la 1 an de la externare pentru colectarea informației despre starea lor în dinamică, spitalizările repetate definite de boala cardiovasculară și eventuale complicații.

Datele clinice au fost introduse și procesate în programul statistic SPSS. Rezultatele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive. Pentru compararea variabilelor discrete a fost calculat indicele χ^2 , iar pentru variabilele continue – indicele t-Student.

Rezultate.

Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7,08%. Conform datelor din Tabelul 1, observăm că pacienții cu MINOCA sunt mai tineri decât cei cu MI-CAD (63.02 vs 66.06 ani), iar raportul dintre sexe diferențiază semnificativ între loturi. Astfel, în lotul MINOCA predomină femeile într-o proporție de 68,6%, în timp ce în lotul MI-CAD – bărbații, în 67,1% cazuri. Dintre factorii de risc evaluați, în lotul MI-CAD au predominat semnificativ ($p < 0.05$): hiperlipidemia (74,1 vs 54,3%) și hipertensiunea arterială (92,6 vs 80,0 %). Valoarea medie a indicelui masei corporale (IMC) a fost aproape egală între loturi, iar rata factorilor de risc: fumat, diabet zaharat (DZ), istoric familial agravat a fost mai mare în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA, deși diferențele au fost ne semnificative statistic.

Tabelul 2 reflectă analiza comparativă a loturilor din punct de vedere a anamnezei cardiovasculare și a bolilor concomitente. Fibrilația atrială a predominat semnificativ în lotul MINOCA comparativ cu MI-CAD (31.4 vs 15.5%). În același timp, pacienții cu MI-CAD au avut mai des istoric de infarct miocardic (28.1 vs 5.8%), boală arterială periferică (7.6 % vs 0), accident vascular cerebral (AVC) (9.8 vs 8.6%), boală cronică renală (BCR) (11.5 vs 8.6%) și de by-pass aorto-coronarian, în timp ce în lotul MINOCA s-a înregistrat o rată mai mare a cancerului (8.6 vs 5.4%).

Tratamentul administrat la domiciliu este prezentat în Tabelul 3. Observăm că pacienții cu MINOCA au beneficiat de tratament pre-spital într-o rată mai mică comparativ cu grupul de pacienți MI-CAD care au administrat mai des antiplachetare, inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei (IEC/BRA), spironolcatonă, statine și beta blocante. În același timp, anticoagulantele orale (ACO) au fost administrate mai des în lotul MINOCA.

Tabloul clinic la internare este prezentat în Tabelul 4. Durerea sau senzația de disconfort în piept au predominat semnificativ în lotul MI-CAD, 97.2 vs 88.6%, $p < 0.05$, în timp ce restul simptomelor au variat ne semnificativ între loturi. În ceea ce privește indicatorii hemodinamici, observăm că în lotul MINOCA s-a înregistrat un puls mai accelerat comparativ cu pacienții cu MI-CAD (87.5 ± 4.3 vs 78.24 ± 0.8 contracții/minut) și valori medii ale tensiunii arteriale ușor mai înalte în comparație cu lotul opus : TAs 146.8 ± 4.6 vs $142. \pm 1.27$ și TAd 85 ± 2.2 vs 83.9 ± 0.67 . Totodată, observăm că pacienții

Tabelul 1.

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților înrolați în cercetare

Date demografice	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	p
Vârsta, ani (M±m)	63.02±2.04	66.06±0.48	>0.05
Femei, % (n)	68.6 (24)	32.9 (151)	<0.001
Bărbați, % (n)	31.4 (11)	67.1 (308)	
IMC, kg/m ² (M±m)	28.7±1.1	28.68±0.25	>0.05
Factori de risc, % (n)			
Hipertensiune arterială	80.0 (28)	92.6 (425)	<0.01
Hipercolesterolemie	54.3 (19)	74.1 (340)	<0.05
Diabet zaharat	28.6 (10)	38.6 (177)	>0.05
Fumător			
Curent	2.9 (1)	11.3 (52)	>0.05
Anterior	11.4 (4)	19.4 (89)	
Anamneza eredo-colaterală agravată	28.6 (10)	47.8 (219)	>0.05

Notă: M±m - media±media erorii standard; IMC-indicele masei corporale.

Tabelul 2.

Istoricul cardiovascular și boli concomitente

	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	P
Fibrilație atrială, % (n)	31.4 (11)	15.5 (71)	<0.05
Infarct miocardic precedent, % (n)			
cu unda Q	2.9 (1)	16.6 (76)	>0.05
fără unda Q	2.9 (1)	11.5 (51)	
Boală arterială periferică confirmată, % (n)	0	7.6 (35)	>0.05
Accident vascular cerebral, % (n)	8.6 (3)	9.8 (45)	>0.05
Cancer activ, % (n)	8.6(3)	5.4(25)	>0.05
BCR, % (n)	8.6(3)	11.5 (53)	>0.05
By-pass aorto-coronarian, % (n)	0	3.3 (15)	>0.05

Notă: BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă; BCR – boală cronică renală;

Tabelul 3.

Tratamentul pre-spital

Medicația, (M±m)	MINOCA (35)	MI-CAD (459)	P
Aspirina	31.4 (11)	46.2 (209)	>0.05
Clopidogrel	2.9 (1)	6.5 (29)	>0.05
DAPT	0	5.1 (23)	>0.05
ACO	11.4 (4)	4.2 (19)	>0.05
IEC/BRA	32.4 (11)	54.6 (245)	<0.05
Beta-blocante	20.6 (7)	39.5 (177)	>0.05
Spironolactona	0	10.3 (46)	<0.05
Statine			
doze mici	2.9 (1)	5.5 (25)	>0.05
doze standard	2.9 (1)	6.2 (28)	
doze înalte	0	1.3 (6)	
Diuretice	11.7 (4)	19.2 (86)	>0.05

Notă: M ± m – media±media erorii standard; DAPT- terapie dublă antiplachetară; ACO - anticoagulante orale; IEC/BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

Tabelul 4.

Date clinice legate de eveniment

Simptome la internare, % (n)	MINOCA	MI-CAD	P
Dureri/disconfort în piept	88.6(31)	97.2(446)	<0.05
Dispnee	68.6(24)	74.1 (340)	>0.05
Fatigabilitate	85.7 (30)	80.4 (369)	>0.05
Palpitații	14 (40)	25.9 (119)	>0.05
Stop cardiac/sincopă	2.9 (1)	2.9 (9)	>0.05
Grețuri/vomă	2.9 (1)	7.4 (34)	>0.05
Indici hemodinamici, la internare, (M±m)			
FCC (c/min)	87.05 (4.3)	78.24 (0.8)	<0.05
TA sistolică (mmHg)	146.8 (4.6)	142.4 (1.27)	>0.05
>TA diastolică (mmHg)	85(2.2)	83.9 (0.67)	>0.05
Insuficiența cardiacă după Killip, % (n)			
I	68.6 (24)	53.4 (245)	>0.05
II	25.7 (9)	36.6 (168)	
III	5.7 (2)	6.5 (30)	
IV	0	3.5 (16)	

Notă: TA - tensiunea arterială, FCC – frecvența contracțiilor cardiace, M±m - media erorii standard.

Tabelul 5.

Rezultatele investigațiilor instrumentale

ECG, % (n)	MINOCA	MI-CAD	P
Ritm sinusul	74.3 (26)	89.1 (407)	<0.01
fibrilație atrială	25.7 (9)	10.7 (49)	
Deviația segmentului ST			
Absent	51.4 (18)	26.2 (120)	<0.001
Elevarea tranzitorie a segmentului ST	25.7 (9)	14.4 (66)	
Subdenivelare ST persistentă	20.0 (7)	48.3 (221)	
Subdenivelare tranzitorie	2.9 (1)	11.1 (51)	
Modificarea undei T	51.4 (18)	57.8 (265)	>0.05
Bloc de ramură stângă	2.9 (1)	5.9 (27)	>0.05
Bloc de ramură dreaptă	5.7 (2)	7.4 (34)	>0.05
Unde Q patologice	17.1 (6)	16.8 (77)	>0.05
FEVS, % (n)			
Păstrată (≥50%)	60 (21)	52.7 (241)	>0.05
Moderat-redușă (40-49%)	28.6 (10)	27.4 (125)	
Scăzută (<40%)	5.7 (2)	9.0 (41)	
Sever scăzută (≤ 35%)	5.7 (2)	10.9 (50)	

Notă: ECG – electrocardiogramă; FEVS – fracția de ejeție a ventricolului stâng;

Tabelul 6.

Rezultatele investigațiilor de laborator

Markerii necrozei miocardice, (M±m)	MINOCA	MI-CAD	P
Troponina cantitativă, ng/ml			
Inițial	5.89 (1.17)	5.84 (0.55)	>0.05
24 ore	2.8 (1.3)	8.58 (0.89)	<0.01
72 ore	1.3 (0.48)	4.66 (0.51)	<0.001
Troponina I High Sensivite, ng/L			
inițial	1385 (542.5)	3368.5 (545,7)	<0.05
24 ore	767.4 (715.7)	8248 (1499.1)	<0.001
CK-MB, U/L			
Inițial	67.89 (38.08)	66.22 (12.16)	>0.05
24 ore	13.97 (2.6)	20.7 (1.78)	<0.05
Creatinina, μmol/l	114.8 (24.6)	102.16 (2.02)	>0.05
RFG, ml/min	71.9 (4.4)	65.3 (1.27)	>0.05
Glucoza, mmol/l	7.89 (0.7)	8.2(0.27)	>0.05
ALAT	43.07 (6.2)	40.48 (1.55)	>0.05
ASAT	56.7(12.23)	76.8 (17.7)	>0.05
Colesterol seric, mmol/l	5.3 (0.2)	5.4(0.07)	>0.05
Trigliceride, mmol/l	1.83 (0.16)	1.9 (0.06)	>0.05
HDL-colesterol, mmol/l	1.39 (0.12)	1.26 (0.01)	>0.05
LDL- colesterol, mmol/l	3.0 (0.22)	3.38 (0.06)	>0.05

Hemoglobina	135.8 (2.8)	134.8 (0.9)	>0.05
Eritrocite	4.4 (0.09)	5.5 (1.04)	>0.05
Leucocite	10.46 (0.7)	9.5 (0.16)	>0.05
Trombocite	276 (19.6)	240.8 (3.6)	>0.05
Limfocite	24.9 (1.7)	25.1 (0.48)	>0.05
Eozinofile	1.32 (0.25)	1.72 (0.12)	>0.05
Monocite	4.9 (0.6)	6.6 (0.27)	<0.001
VSH	16.58(2.68)	20.6 (0.76)	>0.05
NT-proBNP	2648.3 (1094)	3634.9 (426)	>0.05
PCR inițial	36.62 (16.27)	22.16 (2.39)	>0.05
PCR 120 ore	20.28 (12.9)	20.12 (2.52)	>0.05

Notă: M±m – media erorii standard, RFG – rata filtrării glomerulare, HDL – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută

cu MINOCA s-au prezentat mai des cu insuficiență cardiacă Killip I în comparație cu pacienții cu MI-CAD (68.6 vs 53.4%), în timp ce rata insuficienței cardiace mai avansate (Killip II-IV) a fost mai mare în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA.

În Tabelul 5 se regăesc rezultatele investigațiilor instrumentale, electrocardiografia (ECG) și ecocardiografia. Din particularitățile ECG remarcăm că rata fibrilației atriale este semnificativ mai mare în lotul MINOCA în comparație cu lotul MI-CAD (25.7 vs 10.7%, $p < 0.01$). Totodată, observăm că la mai mult de jumătate (51.4%) dintre pacienții cu MINOCA nu s-a înregistrat deviație a segmentului ST, în timp ce pacienții cu MI-CAD au avut segmentul ST la izolinie doar în 26.2% cazuri, $p < 0.01$. În ceea ce privește modificările ischemice, observăm că pacienții cu MINOCA au avut mai des elevare tranzitorie de segment ST în comparație cu pacienții cu MI-CAD (25.7 vs 14.4%), în timp ce subdenivelarea segmentului ST a predominat în lotul opus, $p < 0.001$. Alte modificări ischemice, așa ca afectarea undei T, unde Q patologice sau blocurile de ramură n-au prezentat diferențe semnificative între loturi.

Rata pacienților care au avut fracția de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) > 50% a fost ușor mai mare în rândul pacienților cu MINOCA (60 vs 52.7%), în același timp pacienții cu FE scăzută și foarte scăzută au avut o proporție mai mare în rândul pacienților cu MI-CAD. Totuși, diferențele FEVS între loturi au fost ne semnificative statistic.

Tabelul 6 ne oferă datele investigațiilor de laborator în cele 2 loturi studiate. Observăm, că deși inițial, markerii necrozei miocardice au valori medii aproape egale între loturi (troponina cantitativă – 5.89 vs 5.84 ng/ml și CK-MB 67.89 vs 66.22 U/L), atunci la 24 ore și respectiv 72 ore, acești indicatori sunt

semnificativ mai mari în lotul MI-CAD comparativ cu MINOCA: troponina cantitativă la 24 ore: 8.58 ± 0.89 vs 2.8 ± 1.3 , la 72 ore – 4.66 ± 0.51 vs 1.3 ± 0.48 ng/L, $p < 0.001$ și CK-MB la 24 ore: 20.7 ± 1.78 vs 13.97 ± 2.6 ng/L, $p < 0.05$. În același timp, troponina înalt sensibilă a fost mai mare la pacienții cu MI-CAD comparativ cu MINOCA, atât la internare 1385 ± 542.5 vs 3368.5 ± 545.7 ng/L, $p < 0.05$, cât și la 24 de ore, 767.4 vs 8248 ng/L, $p < 0.001$

Deși examenul biochimic n-a scos în evidență diferențe semnificative statistic între loturi, totuși observăm anumite tendințe specifice fiecărui lot. Mai exact, în lotul MINOCA s-a determinat o rată a filtrării glomerulare (RFG) mai bună în comparație cu lotul MI-CAD (71.9 ± 4.4 vs 65.3 ± 1.27 ml/min), chiar dacă valoarea medie a creatininei este mai mare în lotul MINOCA (114.8 ± 24.6 vs 102.16 ± 2.02 μmol/l). Totodată, pacienții cu MINOCA au glucoza ușor mai scăzută și profilul lipidic mai favorabil, deși diferențele sunt ne semnificative statistic, $p > 0.05$.

Rezultatele hemoleucogramei, de asemeni nu diferențiază semnificativ între loturi, cu excepția valorii medii a monocitelor, care este mai scăzută în rândul pacienților cu MINOCA – 4.9 ± 0.6 vs MI-CAD – 6.6 ± 0.27 , $p < 0.001$.

Markerii prognostici evaluați în cadrul studiului reflectă următorul tablou, NT-proBNP este ușor mai mare în rândul pacienților cu MI-CAD (3634.9 ± 426 vs 2648.3 ± 1094) iar, markerul infalantor- proteina C reactivă (PCR), evaluată la internare este mai crescută în rândul pacienților cu MINOCA (36.62 ± 16.27) vs cei cu MI-CAD (22.16 ± 2.39). În același timp, PCR evaluată la 120 de ore are valori aproape egale între loturi.

În continuare, pentru evaluarea prognosticului pacienților cu NSTEMI am calculat scorurile de risc

Tabelul 6.

Rezultatele investigațiilor de laborator

Markerii necrozei miocardice, (M±m)	MINOCA	MI-CAD	P
Troponina cantitativă, ng/ml			
Inițial	5.89 (1.17)	5.84 (0.55)	>0.05
24 ore	2.8 (1.3)	8.58 (0.89)	<0.01
72 ore	1.3 (0.48)	4.66 (0.51)	<0.001
Troponina I High Sensivite, ng/L			
inițial	1385 (542.5)	3368.5 (545,7)	<0.05
24 ore	767.4 (715.7)	8248 (1499.1)	<0.001
CK-MB, U/L			
Inițial	67.89 (38.08)	66.22 (12.16)	>0.05
24 ore	13.97 (2.6)	20.7 (1.78)	<0.05
Creatinina, μmol/l	114.8 (24.6)	102.16 (2.02)	>0.05
RFG, ml/min	71.9 (4.4)	65.3 (1.27)	>0.05
Glucosa, mmol/l	7.89 (0.7)	8.2(0.27)	>0.05
ALAT	43.07 (6.2)	40.48 (1.55)	>0.05
ASAT	56.7(12.23)	76.8 (17.7)	>0.05
Colesterol seric, mmol/l	5.3 (0.2)	5.4(0.07)	>0.05
Trigliceride, mmol/l	1.83 (0.16)	1.9 (0.06)	>0.05
HDL-colesterol, mmol/l	1.39 (0.12)	1.26 (0.01)	>0.05
LDL- colesterol, mmol/l	3.0 (0.22)	3.38 (0.06)	>0.05
Hemoglobina	135.8 (2.8)	134.8 (0.9)	>0.05
Eritrocite	4.4 (0.09)	5.5 (1.04)	>0.05
Leucocite	10.46 (0.7)	9.5 (0.16)	>0.05
Trombocite	276 (19.6)	240.8 (3.6)	>0.05
Limfocite	24.9 (1.7)	25.1 (0.48)	>0.05
Eozinofile	1.32 (0.25)	1.72 (0.12)	>0.05
Monocite	4.9 (0.6)	6.6 (0.27)	<0.001
VSH	16.58(2.68)	20.6 (0.76)	>0.05
NT-proBNP	2648.3 (1094)	3634.9 (426)	>0.05
PCR inițial	36.62 (16.27)	22.16 (2.39)	>0.05
PCR 120 ore	20.28 (12.9)	20.12 (2.52)	>0.05

Notă: M±m – media erorii standard, RFG - rata filtrării glomerulare, HDL- lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate scăzută.

Tabelul 7.

Scoruri de risc

Scoruri de risc, (M±m)	MINOCA	MI-CAD	χ^2	P
GRACE	108.22 (4.5)	121.4 (1.27)		<0.01
TIMI	3.45 (0.17)	4.37 (0.05)		<0.001
CRUSADE	34.4 (2.18)	33.87 (0.62)		>0.05

Notă: GRACE-Global Registry of Acute Coronary Events, TIMI-Thrombolysis In Myocardial Infarction; CRUSADE-Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines;

Tabelul 8.

Complicații în timpul spitalizării

Complicații, M±m	MINOCA	MI-CAD	χ^2	p
Insuficiență cardiacă instalată primar	5.7(2)	7.2 (33)	0.11	>0.05
Edem pulmonar	5.7 (2)	8.3 (38)	0.29	>0.05
Șoc cardiac	0	5.7 (26)	2.09	>0.05
Tahicardie/ fibrilație ventriculară	0	3.5 (16)	1.26	>0.05
Stop cardiac	0	2.0 (9)	0.7	>0.05
IM repetat	0	1.3 (6)	0.46	>0.05
Tromboză acută intrastent	0	0.4 (2)	0.15	>0.05
AVC primar	0	0.4 (2)	0.15	>0.05
Hemoragie	0	0.7 (3)	0.23	>0.05

Notă: IM – infarct miocardic, AVC- accident vascular cerebral.

Tabelul 9.

Tratamentul medicamentos indicat la externare

	MINOCA	MI-CAD	p
Aspirină, % (n)	60 (21)	93.3 (415)	<0.001
Clopidogrel, % (n)	31.4 (11)	88.1 (393)	<0.001
DAPT, % (n)	28.6 (10)	89.2 (406)	<0.001
ACO	31.5 (11)	11.5 (52)	<0.01
IEC/BRA, % (n)	57.1 (20)	90.4 (404)	<0.001
Beta blocante, % (n)	82.9 (29)	87.2 (447)	>0.05
MRA, % (n)	51.4 (18)	62.1 (278)	>0.05
Diuretice, % (n)	31.5 (11)	34.1 (136)	>0.05
Statine, % (n)	45.7 (16)	83.1 (372)	<0.001
doze mici	8.6 (3)	10.5 (47)	
doze standard	31.4 (11)	41.1 (184)	
doze de intens. Înaltă	5.7 (2)	31.5 (141)	
IPP, % (n)	31.4 (11)	51.2 (229)	<0.05

Notă: DAPT – terapie dublă antiplachetară; ACO – anticoagulante orale, MRA – antagoniști ai receptorilor de angiotensină; IPP – inhibitori ai pompei de protoni;

ale mortalității precoce (GRACE, TIMI) și scorul de risc hemoragic – CRUSADE (vezi Tabelul 7). Am descoperit că riscul de mortalitate evaluat la pacienții cu MINOCA este semnificativ mai mic comparativ cu cel al pacienților cu MI-CAD, fapt demonstrat de valorile medii ale scorului GRACE – 108.22 ± 4.5 (MINOCA) vs 121.4 ± 1.27 (MI-CAD), $p < 0.01$, și respectiv ale scorului TIMI – 3.45 ± 0.17 vs 4.37 ± 0.05 , $p < 0.001$. În același timp scorul de risc hemoragic (CRUSADE) este aproape similar între loturi.

La capitolul complicații (vezi Tabelul 8), observăm că în lotul MINOCA s-au înregistrat doar 2 cazuri de insuficiență cardiacă acută și 2 cazuri de edem pulmonar, în timp ce restul complicațiilor care

s-au dezvoltat în lotul MI-CAD nu s-au regăsit în rândul pacienților cu MINOCA.

Informația despre tratamentul indicat la domiciliu este prezentată în Tabelul 9. Observăm diferențe semnificative în rata administrării anumitor categorii de medicamente. Astfel, pacienții cu MINOCA administrează într-o proporție mai mică comparativ cu pacienții MI-CAD: aspirină (60 vs 93.3%), clopidogrel (31.4% vs 88.1%), dubla terapie antiplachetară (28.6 vs 89.2%), statine (45.7 vs 83.1%) și IEC/BRA (90.4 vs 57.1 %), rezultate semnificative statistic ($p < 0.001$). În același timp, pacienții cu MINOCA au administrat mai des anticoagulante orale (31.5 vs 11.5%, $p < 0.01$), fapt determinat de rata mai mare a fibrilației atriale

la acești pacienți. Totodată, în lotul MI-CAD, s-a înregistrat o rată mai mare a administrării inhibitorilor pompei de protoni (IPP) 51.2 vs 31.4 % în lotul MINOCA, $p < 0.05$, fiind influențat la rândul său de o administrare semnificativ mai mare a DAPT.

Discuții.

Rata MINOCA în lotul NSTEMI studiat a fost de 7.08%, incidență apropiată de cea raportată de studiul SWEDEHEART – 8.0% [14], ACUITY- 8.8% [22] și rata de 6%, apreciată de Pasupathy et al. în unul din cele mai mari reviuuri sistematice MINOCA [18].

Cercetarea dată ca și alte studii MINOCA a confirmat că pacienții cu acest diagnostic sunt mai tineri și includ o pondere mai mare a femeilor comparativ cu pacienții MI-CAD. Cu toate acestea, vârsta medie a pacienților MINOCA variază larg în cadrul mai multor studii. În cercetarea efectuată a fost apreciată vârsta medie a pacienților MINOCA de 63.02 ani, fiind mai mare decât vârsta medie de 58.8 ani, calculată în cadrul reviuului sistematic a lui Pasupathy et al. [18] dar ușor mai mică decât vârsta de 65,5 ani, raportată de registrul SWEDEHEART [14]. Procentajul femeilor cu MINOCA, de asemenea, variază larg între studii, de la 49% (studiul ARIAM ȘI MINOCA-TR), 53.3% – studiul ACUITY, 62 % registrul SWEDEHEART la 64.9% – studiul VIRGO [3; 4; 17; 22; 24]. Cu toate acestea, rata femeilor cu MINOCA, apreciată în cadrul studiului a fost de 68.6%, fiind o proporție vizibil mai mare decât datele raportate de alte studii MINOCA.

La fel ca și în alte studii MINOCA, în cercetarea dată s-a observat o rată mai mare a hiperlipidemiei și HTA în rândul pacienților cu MI-CAD [18]. Referitor la HTA, este necesar de menționat că proporția pacienților hipertensivi este cu mult mai mare în ambele loturi (80.0 vs 92.6 %) comparativ cu datele raportate de studiile asemănătoare: SWEDEHEART – 56%, Pasupathy et.al – 52 %, studiul PLATO – 60.6 % [10; 14; 18]. Unul din motivele presupuse ale acestor divergențe ar fi hiperdiagnosticarea HTA de către clinicieni.

Totodată, în cadrul studiului efectuat am constatat o rată semnificativ mai mare a fibrilației atriale (FiA) la pacienții cu MINOCA (31.4%) comparativ cu MI-CAD (15.5 %). Informația din literatură despre incidența FiA la pacienții cu MINOCA este limitată, iar puținele date existente variază în limite largi. Astfel, studiul MINOCA-TR raportează o rată a FiA de 3.7% în rândul pacienților cu MINOCA [12], studiul TOTAL-AMI indică o rată de 9.1%, fiind comparată cu rata de 6.2% a FiA la pacienții cu MI-CAD, iar studiul SWEDEHEART prezintă o rată a FiA în MINOCA de 11.1% [7]. Incidența crescută a

FiA în cadrul cercetării noastre ar putea fi explicată pe de o parte de faptul că studiul a inclus pacienții cu NSTEMI, care au o rată a FiA aproape dublă comparativ cu STEMI [15], iar pe de altă parte – de numărul relativ mic de pacienți incluși în studiu.

Rezultatele cercetării au scos în evidență anumite particularități ale tabloului clinic la pacienții cu MINOCA. În primul rând, pacienții cu acest diagnostic au avut o rată mai scăzută a durerii anginale tipice comparativ cu omologii lor diagnosticați cu MI-CAD. Totodată, pacienții din lotul MINOCA au avut FCC semnificativ mai mare comparativ cu MI-CAD, particularitate dificil de explicat în lipsa diagnosticelor etiologice ale MINOCA.

În urma evaluării electrocardiografice (ECG) am constatat că mai mult de jumătate dintre pacienții cu MINOCA au avut segmentul ST la izolinie, iar aproximativ o pătrime au prezentat supradenivelare tranzitorie de segment ST, particularități ECG considerate a fi benigne și asociate cu un prognostic mai favorabil comparativ cu pacienții care se prezintă cu subdenivelare de segment ST [5]. Tot în favoarea unui prognostic mai bun al pacienților cu MINOCA se pronunță și valorile medii ale scorurilor GRACE și TIMI, care sunt semnificativ mai mici în comparație cu cele din lotul MI-CAD.

Rezultatele evaluării dinamice a markerilor necrozei miocardice și a markerilor inflamatori ne permite să speculăm asupra anumitor particularități fiziopatologice ale MINOCA. Scăderea semnificativă a markerilor necrozei miocardice la 24 ore și respectiv la 72 ore (vezi Tabelul 6) vorbește despre o afectare miocardică mai degrabă tranzitorie și o recuperare mai rapidă în MINOCA comparativ cu MI-CAD. În același timp, valoarea inițială a PCR crescută în lotul MINOCA sugerează o activitate inflamatorie mai pronunțată în faza acută a IMA la această categorie de pacienți. Aceste tendințe ale markerilor inflamatori și ai necrozei miocardice sunt descrise și în cadrul studiului recent, PLATO, care a implicat 554 pacienți cu MINOCA și 11 106 pacienți cu MI-CAD [10].

În ceea ce privește tratamentul indicat la domiciliu, observăm că pacienții cu MINOCA beneficiază semnificativ mai puțin de terapia antiplachetară, statine și IEC/BRA comparativ cu pacienții cu MI-CAD. Această tendință este observată și în alte studii MINOCA: ACUITY, TOTAL-AMI, Abdu et. al [1; 7; 23]. Cu toate acestea, tratamentul rational al MINOCA ar trebui să fie bazat pe un diagnostic etiologic. De exemplu, terapia antiplachetă și statinele sunt recomandate ferm la pacienții cu MINOCA cu implicarea plăcii aterosclerotice (IM de tip 1), în timp ce utilizarea lor de rutină în IM de tip 2 este incertă [26].

Impactul clinic al tratamentului conventional al infarctului miocardic în cazul pacienților cu MINOCA a fost evaluat de către Lindahl și colab. care au studiat relația dintre tratamentul cu statine, ICA/BRA, beta-blocante și DAPT cu rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanță de 4.1 ani. S-a demonstrat o rată MACE semnificativ mai scăzută asociată cu utilizarea statinelor (RR – 0,77 [IC 95%, 0,68–0,87]) și a IEC/ARA (RR – 0,82% [95] CI, 0,73–0,93]), totodată s-a determinat o tendință de scădere a ratei MACE la utilizarea beta-blocantelor (RR- 0,86 [IC 95%, 0,74–1,01]), în timp ce utilizarea DAPT nu a fost asociată cu o rată MACE mai mică (RR, 0,90 [IC 95%, 0,74–1,08]) [25]. Rezultatele acestei analize retrospective ne încurajează să utilizăm terapiile cardioprotectoare, cu excepția DAPT, la pacienții cu MINOCA. Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice randomizate, rezultatele cărora ar sta la baza unor recomandări solide în conduita terapeutică a pacienților cu MINOCA.

Concluzii.

1. Rata pacienților cu MINOCA în cadrul NSTEMI este de 7.08%, rată ce se încadrează în intervalul incidenței MINOCA de 1-15% prezentat în literatură.

2. Profilul clinic al pacienților cu NSTEMI - MINOCA se caracterizează prin faptul că sunt mai tineri, 2/3 dintre ei sunt femei, au o rată mai mare de fibrilație atrială și un tablou electrocardiografic mai benign.

3. Concentrația scăzută și reducerea rapidă a markerilor necrozei miocardice (troponina convențională, troponina înalt sensibilă și izoenzima creatininkinazei MB) sugerează o afectare miocardică mai redusă și o capacitate de recuperare mai rapidă a miocardului la pacienții cu MINOCA. Totodată, valorile crescute ale PCR în lotul MINOCA, în faza acută a IM subliniază rolul inflamației în fiziopatologia acesteia.

4. Pacienților cu NSTEMI-MINOCA li se indică într-o măsură mai mică IEC/BRA, tratamentul antiplachetar și hipolipemiat.

Bibliografie.

1. Abdu, F.A.; Liu, L.; Mohammed, A.Q.; Luo, Y.; Xu, S.; Auckle, R.; Xu, Y.; and Che, W. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up*. International Journal of Cardiology, 287, (2019), 27–31.

2. Agewall, S.; Beltrame, J.F.; Reynolds, H.R.; Niessner, A.; Rosano, G.; Caforio, A.L.P.; De Caterina, R.; Zimarino, M.; Roffi, M.; Kjeldsen, K.; Atar, D.; Kaski, J.C.; Sechtem, U.; and Tornvall, P. CURRENT OPINION ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy.

3. Aydin, S.; Ugur, K.; Aydin, S.; Sahin, İ.; and Yardim, M. *Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives*. Vascular Health and Risk Management, 15, (2019), 1.

4. Ballesteros-Ortega, D.; Martínez-González, O.; Gómez-Casero, R.B.; Quintana-Díaz, M.; de Miguel-Balsa, E.; Martín-Parra, C.; López-Matamala, B.; Chana-García, M.; Alonso-Fernández, M.Á.; and Manso-álvarez, M. *Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: Development of a score for predicting MINOCA*. Vascular Health and Risk Management, 15, (2019), 57–67.

5. Collet, J.P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Bauersachs, J.; Dendale, P.; Edvardsen, T.; Gale, C.P.; Jobs, A.; Lambrinou, E.; Mehilli, J.; Merkely, B.; Roffi, M.; Sibbing, D.; Kastrati, A.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal, 42, 14 (2021), 1289–1367.

6. E.R., G.; H.R., R.; A.Y., C.; B.H., N.; M.T., R.; W.B., G.; E.M., O.; L.K., N.; E.D., P.; and J.S., H. *Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early*. American Heart Journal, 158, 4 (2009), 688–694.

7. Eggers, K.M.; Hjort, M.; Baron, T.; Jernberg, T.; Nordenskjöld, A.M.; Tornvall, P.; and Lindahl, B. *Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*. Journal of Internal Medicine, 285, 4 (2019), 419–428.

8. Grodzinsky, A.; Arnold, S. V.; Gosch, K.; Spertus, J.A.; Foody, J.M.; Beltrame, J.; Maddox, T.M.; Parashar, S.; and Kosiborod, M. *Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease*.

9. Herling de Oliveira, L.L.; Correia, V.M.; Nicz, P.F.G.; Soares, P.R.; and Scudeler, T.L. MINOCA: One Size Fits All? Probably Not—A Review of Etiology, Investigation, and Treatment. Journal of Clinical Medicine, 11, 19 (2022).

10. Hjort, M.; Eggers, K.M.; Lakic, T.G.; Lindbäck, J.; Budaj, A.; Cornel, J.H.; Giannitsis, E.; Katus, H.A.; Siegbahn, A.; Storey, R.F.; Becker, R.C.; Wallentin, L.; and Lindahl, B. *Biomarker Concentrations and Their Temporal Changes in Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructive Compared With Obstructive Coronary Arteries: Results From the PLATO Trial*. Journal of the American Heart Association, 12, 1 (2023).

11. Kang, W.Y.; Jeong, M.H.; Ahn, Y.K.; Kim, J.H.; Chae, S.C.; Kim, Y.J.; Hur, S.H.; Seong, I.W.; Hong, T.J.; Choi, D.H.; Cho, M.C.; Kim, C.J.; Seung, K.B.; Chung, W.S.; et al. *Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?* International Journal of Cardiology, 146, 2 (2011), 207–212.

12. Kılıç, S.; Aydın, G.; Çoner, A.; Doğan, Y.K.; Özlük, Ö.A.; Çelik, Y.; Ünğan, İ.; Taşcanov, M.; Düz, R.; Polat, V.; Özkan, H.; Özyaşar, M.; Tülüce, K.; Kurt, D.; et al. *Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multi-center, observational study*. *Anatolian Journal of Cardiology*, 23, 3 (2020), 176–182.
13. Larsen, A.I.; Galbraith, P.D.; Ghali, W.A.; Norris, C.M.; Graham, M.M.; and Knudtson, M.L. *Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries*. *The American Journal of Cardiology*, 95, 2 (2005), 261–263.
14. Lindahl, B.; Baron, T.; Erlinge, D.; Hadziosmanovic, N.; Nordenskjöld, A.; Gard, A.; and Jernberg, T. *Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease*. *Circulation*, 135, 16 (2017), 1481–1489.
15. McManus, D.D.; Gore, J.; Yarzebski, J.; Spencer, F.; Lessard, D.; and Goldberg, R.J. *Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI*. *American Journal of Medicine*, 124, 1 (2011), 40–47.
16. Neumann, F.J.; Sechtem, U.; Banning, A.P.; Bonaros, N.; Bueno, H.; Bugiardini, R.; Chieffo, A.; Crea, F.; Czerny, M.; Delgado, V.; Dendale, P.; Knuuti, J.; Wijns, W.; Flachskampf, F.A.; et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes* *The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 41, 3 (2020), 407–477.
17. Nordenskjöld, A.M.; Baron, T.; Eggers, K.M.; Jernberg, T.; and Lindahl, B. *Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease*. *International Journal of Cardiology*, 261, (2018), 18–23.
18. Pasupathy, S.; Air, T.; Dreyer, R.P.; Tavella, R.; and Beltrame, J.F. *Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries*. *Circulation*, 131, 10 (2015), 861–870.
19. Pasupathy, S.; Lindahl, B.; Litwin, P.; Tavella, R.; Williams, M.J.A.; Air, T.; Zeitz, C.; Smilowitz, N.R.; Reynolds, H.R.; Eggers, K.M.; Nordenskjöld, A.M.; Barr, P.; Jernberg, T.; Marfella, R.; et al. *Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration*. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 14, 11 (2021), E007880.
20. Pathik, B.; Raman, B.; Hanim Mohd Amin, N.; Mahadavan, D.; Rajendran, S.; McGavigan, A.D.; Grover, S.; Smith, E.; Mazhar, J.; Bridgman, C.; Ganesan, A.N.; and Selvanayagam, J.B. *Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging*.
21. Pelliccia, F.; Pasceri, V.; Niccoli, G.; Tanzilli, G.; Speciale, G.; Gaudio, C.; Crea, F.; and Camici, P.G. *Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression*. *The American Journal of Medicine*, 133, 1 (2020), 73-83.e4.
22. Planer, D.; Mehran, R.; Ohman, E.M.; White, H.D.; Newman, J.D.; Xu, K.; and Stone, G.W. *Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 7, 3 (2014), 285–293.
23. Planer, D.; Mehran, R.; Ohman, E.M.; White, H.D.; Newman, J.D.; Xu, K.; and Stone, G.W. *Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 7, 3 (2014), 285–293.
24. Safdar, B.; Spatz, E.S.; Dreyer, R.P.; Beltrame, J.F.; Lichtman, J.H.; Spertus, J.A.; Reynolds, H.R.; Geda, M.; Bueno, H.; Dziura, J.D.; Krumholz, H.M.; and D'Onofrio, G. *Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study*. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 7, 13 (2018).
25. Szummer, K.; Wallentin, L.; Lindhagen, L.; Alfredsson, J.; Erlinge, D.; Held, C.; James, S.; Kellerth, T.; Lindahl, B.; Ravn-Fischer, A.; Rydberg, E.; Yndigegegn, T.; and Jernberg, T. *Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014*. *European Heart Journal*, 39, 42 (2018), 3766–3776.
26. Tamis-Holland, J.E.; Jneid, H.; Reynolds, H.R.; Agewall, S.; Brilakis, E.S.; Brown, T.M.; Lerman, A.; Cushman, M.; Kumbhani, D.J.; Arslanian-Engoren, C.; Bolger, A.F.; and Beltrame, J.F. *Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 139, 18 (2019), E891–E908.
27. Tavella, R.; Pasupathy, S.; and Beltrame, J.F. *MINOCA – A personalised medicine approach*. *International Journal of Cardiology*, 267, (2018), 54–55.
28. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; Corbett, S.; Chettibi, M.; Hayrapetyan, H.; Roithinger, F.X.; Aliyev, F.; Sujayeva, V.; Claeys, M.J.; et al. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (2018). *Circulation*, 138, 20 (2018), e618–e651.

CZU: 616.12-073.97:616.42-006.441-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.08>

EVOLUȚIA FUNCȚIEI CARDIACE LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN AFLAȚI SUB TRATAMENT CHIMIOTERAPIC

¹BURSACOVSKI Daniela, medic cardiolog, doctorand²REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. universitar,²ROBU Maria, dr. șt. med., conf. universitar.¹IMSP Institutul de Cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”*e-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: În practica clinică, tratamentul limfomului non-Hodgkin (LNH) implică adesea combinarea a mai multor agenți chimioterapici, a radioterapiei și a imunoterapiei. În timp ce aceste abordări multimodale îmbunătățesc eficacitatea tratamentului specific patologiei, cresc la rândul său riscul de complicații cardiovasculare, cea mai frecventă fiind disfuncția ventriculară indusă de tratamentul anti-tumoral.

Scopul studiului: Evaluarea impactului tratamentului anti-tumoral al LNH asupra traiectoriei funcției ecocardiografice ventriculare stângi și drepte.

Materiale și metode: În studiu au fost incluși 127 de pacienți selectați aliați din cadrul secțiilor de hematologie a IMSP Institutul de Oncologie. Pacienții au fost investigați în timpul a 3 vizite prin ecocardiografie comprehensivă, prima vizită a fost de până la debutul tratamentului anti-tumoral, a 2-a vizită a fost la 1 lună de la inițiere și a 3-a vizită la 6 luni de la debutul acestuia.

Rezultate: Pe parcursul tratamentului anti-tumoral s-a atestat o scădere semnificativă statistic a indicatorilor sistolici ventriculare stângi: fracția de ejeție a ventriculului stâng (FE VS), S' mediu ventricular stâng, raportul dintre viteza maximă a undei E și viteza de propagare a fluxului (E/Vp) cu o valoare p ANOVA <0,001. Referitor la funcția sistolică ventriculară dreaptă semnificativ statistic s-au redus indicii reflectați prin TAPSE și S' perete liber ventricular drept (p ANOVA <0,001). Analiza dată a confirmat afectarea relaxării ventriculare de-a lungul tratamentului, creșterea presiunilor de umplere ventriculare stângi, raportul E/A și E/e' au prezentat o dinamică de creștere semnificativă statistic, parametrii ca timpul de decelerare al undei E, timpul de relaxare izovolumetrică, raportul e'/a' nu au înregistrat o dinamică semnificativă statistic (p ANOVA = 0,897; 0,705 și 0,145 respectiv). La 6 luni de la debutul tratamentului disfuncția cardiacă asociată terapiei cancerului (CTRCD) s-a atestat la 18 pacienți (14,2%), 8 (6,3%) au prezentat o formă asimptomatică moderată, 7 (5,7%) aveau o formă asimptomatică ușoară și 3 (2,4%) o formă simptomatică.

Concluzie: Funcția sistolică ventriculară stângă sa redus semnificativ statistic sub impactul tratamentului aplicat, fapt confirmat prin FE VS, a valorii S' mediu la VS, raportului E/Vp, funcția diastolică având impact prin raportul E/A și E/e', iar referitor la funcția ventriculului drept am atestat modificări semnificative statistic doar a parametrilor de contracție longitudinală. CTRCD s-a atestat la 18 pacienți.

Cuvinte-cheie: cardiotoxicitate, disfuncție ventriculară stângă, limfom non-Hodgkin

Summary. The evolution of cardiac function in patients with non-Hodgkin's lymphoma under chemotherapy.

Introduction: In clinical practice, the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) often involves the combination of several chemotherapy agents, radiotherapy and immunotherapy. While these multimodal approaches improve the efficacy of pathology-specific treatment, they also increase the risk of cardiovascular complications, the most common of which is ventricular dysfunction induced by anti-tumor therapy.

Aim of the study: Evaluation of the impact of anti-tumor treatment of NHL on the trajectory of left and right ventricular echocardiographic function.

Materials and methods: 127 randomly selected patients from the hematology departments of the PSMI Institute of Oncology were included in the study. Patients were investigated during 3 visits by comprehensive echocardiography, the first visit was up to the onset of anti-tumoral treatment, the 2nd visit was 1 month after initiation and the 3rd visit at 6 months after the debut of chemotherapy.

Results: During the anti-tumor treatment, a statistically significant decrease in left ventricular systolic indicators was attested by following parameters: left ventricular ejection fraction (LV EF), mean left ventricular S', the ratio between the maximum velocity of the E wave and the flow propagation velocity (E/Vp), with an ANOVA p-value <0.001. Regarding the right ventricular systolic function, the indices reflected by TAPSE and S' right ventricular free wall were reduced statistically significantly also (p ANOVA <0.001). The given analysis confirmed the impairment of ventricular relaxation throughout the treatment, the increase in left ventricular filling pressures, the ratio E/A and E/e' showed a statistically

significant increase, parameters such as the deceleration time of the E wave, the relaxation isovolumetric time, the ratio e'/a' did not register a statistically significant dynamic (p ANOVA = 0,897; 0,705 and 0,145 respectively). 6 months after the start of treatment, cardiac dysfunction associated with cancer therapy (CTRCD) was found in 18 patients (14,2%), 8 (6,3%) presented a moderate asymptomatic form, 7 (5,7%) had a mild asymptomatic form and 3 (2,4%) a symptomatic one.

Conclusion: The left ventricular systolic function was statistically significantly reduced under the impact of the applied treatment, which was confirmed by the LV EF, the mean S' value at the LV and the E/Vp ratio, the diastolic function having an impact through the E/A and E/e' ratio. Regarding the function of the right ventricle, we attested statistically significant changes only in the longitudinal contraction parameters. CTRCD was confirmed in 18 patients.

Key words: cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, non-Hodgkin's lymphoma

Резюме. Эволюция функции сердца у больных неходжкинской лимфомой на фоне химиотерапии.

Введение. В клинической практике лечение неходжкинской лимфомы (НХЛ) часто включает сочетание нескольких химиотерапевтических препаратов, лучевой терапии и иммунотерапии. Хотя эти мультимодальные подходы повышают эффективность специфического лечения патологии, они также увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, наиболее частым из которых является дисфункция желудочков, вызванная противоопухолевой терапией.

Цель исследования: Оценка влияния противоопухолевого лечения НХЛ на траекторию эхокардиографической функции левого и правого желудочка.

Материалы и методы: В исследование включены 127 случайно выбранных пациентов гематологических отделений ИМСП НИИ онкологии. Больных обследовали в течение 3-х визитов с помощью комплексной эхокардиографии, первое посещение - до начала противоопухолевого лечения, 2-е посещение - через 1 мес от начала, 3-е посещение - через 6 мес после его дебюта.

Результаты: на фоне противоопухолевого лечения подтверждено статистически значимое снижение систолических показателей левого желудочка: фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), средней S' левого желудочка, соотношения максимальной скорости волны E и скорости распространения потока (E/Vp) со значением p ANOVA $<0,001$. Что касается систолической функции правого желудочка, показатели, отражаемые TAPSE и S' свободной стенки правого желудочка, были статистически значимо снижены (p ANOVA $<0,001$). Данный анализ подтвердил нарушение релаксации желудочков на протяжении всего периода лечения, увеличение давления наполнения левого желудочка, соотношение E/A и E/e' показало статистически значимое увеличение, а такие параметры, как время замедления волны E, изоволюметрическая релаксация, соотношение e'/a' не зарегистрировало статистически значимой динамики (p ANOVA = 0,897; 0,705 и 0,145 соответственно). Через 6 мес после начала лечения сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией (ДТРКД), выявлена у 18 пациентов (14,2%), у 8 (6,3%) — среднетяжелая бессимптомная форма, у 7 (5,7%) — легкая бессимптомная форма и у 3 (2,4%) симптоматическая форма.

Выводы: под влиянием применяемого лечения статистически значимо снижалась систолическая функция левого желудочка, что подтверждается ФЭ ЛЖ, средним значением S' в ЛЖ, соотношением E/Vp , влиянием диастолической функции через соотношения E/A и E/e' , а также функции правого желудочка которые зафиксировали статистически значимые изменения только в параметрах продольного сокращения. CTRCD был подтвержден у 18 пациентов.

Ключевые слова: кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, неходжкинская лимфома.

Introducere.

Limfomul non-Hodgkin este un grup vast de cancer de sânge caracterizat prin creșterea necontrolată a limfocitelor în sistemul limfatic [1]. Reprezintă al cincilea cel mai frecvent cancer la nivel global, cu peste 450.000 de cazuri noi diagnosticate anual [2]. În timp ce progresele în tratament au îmbunătățit semnificativ ratele de supraviețuire, o preocupare tot mai mare este riscul crescut de complicații cardiovasculare asociat cu terapia LNH [3]. Regimurile de tratament actuale pentru LNH implică adesea diferite combinații de chimioterapie, imunoterapie și radioterapie. Aceste terapii, deși eficiente în combaterea cancerului, pot afecta sistemul cardiovascular, ducând la un spectru vast de efecte adverse [4]. Aceste complicații pot

avea un impact semnificativ asupra calității vieții, pot crește costurile asistenței medicale și chiar pot contribui la creșterea mortalității [5]. Aprecierea cardiotoxicității și depistarea oportună a acesteia ar permite cardio-oncologului să întreprindă metode terapeutice de protecție a sistemului cardiovascular pe parcursul desfășurării chimioterapiei.

Scopul lucrării.

Evaluarea țintită a impactului tratamentului anti-tumoral al LNH asupra dinamicii funcției ventriculare stângi și drepte prin intermediul parametrilor ecocardiografici.

Materiale și metode.

Cercetarea dată face parte dintr-un studiu mai amplu din cadrul temei de doctorat aflată în curs

de desfășurare la tema „Modificări cardiovasculare induse de tratamentul anti-tumoral în limfomul non-Hodgkin”. Populația studiului a fost reprezentată de pacienții secțiilor de hematologie din cadrul IMSP Institutul de Oncologie care au fost incluși în mod aliator, toți pacienții semnând acordul informat. Criteriile de includere au fost: diagnosticul de LNH și vârsta de peste 18 ani, criteriile de excludere au fost: prezența altei boli oncologice, sau hematologice la momentul includerii în studiu, pacienți care au primit anterior tratament chimio- sau radioterapeutic, patologie coronariană/ miocardică cunoscută, valvulopatii moderate sau severe, fereastră ecografică suboptimală. Pacienții incluși în cercetare au fost investigați în timpul a 3 vizite, prima vizită a fost de până la debutul tratamentului anti-tumoral, a 2-a vizită a fost la 1 lună de la inițierea tratamentului și a 3-a vizită la 6 luni de la debutul acestuia. Toți pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie comprehensivă. Raportul ecocardiografic a cuprins indicatorii funcției sistolice a VS – fracția de ejeție a VS (Simpson), fracția de scurtare, S' mediu, MAPSE, raportul E/Vp. Parametrii diastolici: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (unda E), viteza maximă a umplerii diastolice tardive (unda A), raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), viteza undei e' și a', raportul e'/a', raportul E/e'. Parametrii de funcție ventriculară dreaptă: TAPSE, variația procentuală a ariei VD, indicii de performanță miocardică a VD (indice Tei VD), funcția sistolică longitudinală exprimată prin S' lateral. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat folosind programul Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics 20,0. Pentru comparații între datele numerice s-a utilizat ANOVA prin care s-au comparat valorile medii ale indicatorilor utilizați.

Rezultate obținute.

Lotul de studiu a inclus în total 127 de pacienți, 43,3% (55 de subiecți) fiind de gen feminin iar 56,7% (72 de subiecți) de gen masculin. 52% (66 cazuri) fiind locuitori urbani iar 48% (61 cazuri) locuitori rurali. Caracteristica generală a pacienților este prezentată în tabelul de mai jos (Tabelul 1), vârsta medie a fost de 61,5 ani, pacienții aveau în mediu un indice de masă corporală de 26,8 kg/m² și o circumferință abdominală medie de 84,5 cm. Majoritatea pacienților erau normoponderali conform indicelui de masă corporală fiind 56 din total (44,1%), urmați de supraponderali în 40 (31,5%) de cazuri și persoane cu obezitate de gradul I în 21 (16,5%) de cazuri.

Referitor la caracteristica LNH la pacienții înrolați în studiu, 78 (61,4%) prezentau forma indolentă iar 49 (38,5%) de pacienți prezentau forma agresivă, 4

(3,1%) erau în stadiul I al bolii, 16 (12,5%) în stadiul II, 18 (14,2%) în stadiul III și 89 (70,1%) de subiecți se încadrau în stadiul IV. După localizarea primară a procesului patologic majoritatea pacienților prezentau o afectare primară multiplă sau greu de apreciat a limfomului la circa 48 (37,7%) de participanți și de asemenea frecvență fiind și localizarea în ganglionii limfatici periferici în 46 (36,2%) de cazuri, urmate fiind de localizările abdominale și lienale și mai rar a celor hepatice și tiroidiene. Privitor la specificul tratamentului anti-tumoral, tratament cu antracicline au primit 81 de pacienți (63,7%) iar 46 (36,2 %) nu au primit regimuri ce includeau preparate din grupa antraciclinelor. Doza totală cumulativă de doxorubicină la final fiind în mediu de 237,9 mg/m² (doza maximă înregistrată fiind de 735 mg/m²). Cel mai frecvent regim chimioterapeutic aplicat a fost după schema R-CHOP în 67 (52,8%) de cazuri fiind urmată de schema R-COP în 25 (19,7%) de cazuri, schema CHOP a fost înregistrată la 6 pacienți (4,7%), 5 (3,9%) cu regimul COP, iar regimuri individualizate la 24 de pacienți (18,9%). Majoritatea pacienților au întrunit la final 6 cicluri de chimioterapie (47 (37%)), urmați de 5 și 7 cicluri în 29 (22,8%) și 26 (20,5%) din cazuri.

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților din studiu

Caracteristica		Valoarea (n)
Vârsta (ani)	Media	61,5
	Minimum-Maximum	34-83
Masa corpului (kg)	Media	77,9
	Minimum-Maximum	52-123
Înălțimea (cm)	Media	169,8
	Minimum-Maximum	65-188
Indice de masă corporală (kg/m ²)	Media	26,8
	Minimum-Maximum	17-49
Circumferința abdominală (cm)	Media	84,5
	Minimum-Maximum	57-139

Factorii de risc cardiovascular sunt redați în tabelul ce urmează, vârsta între 65-79 de ani fiind atestată la 53 de pacienți (41,7%) iar persoane cu o vârstă egală sau mai mare de 80 de ani au fost în număr de 4 (3,1%). Intervalele menționate de vârstă și fiind de fapt asociate cu dezvoltarea cardiotoxicității pe parcursul tratamentului cu antracicline conform ultimului ghid pe cardio-oncologie. Majoritate pacienților nu aveau un anamnezic eredo- colateral agravat – 104 subiecți (81,9%), nu erau fumători – 97 de pacienți (78,4%) și nu aveau circumferința abdominală mărită stipulată pentru femei și bărbați – 90 de pacienți (71,4%) (Tabelul 2). Am evaluat pacienții după scara de risc propusă de Asociația

pentru Insuficiență Cardiacă, în colaborare cu Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (HFA-ICOS), conform modelului dat 45 de pacienți (35,4%) aveau un risc scăzut de apariție a cardiotoxicității, 32 (25,2%) prezentau un risc moderat, 6 (4,7%) risc înalt și doar un pacient (0,8%) avea un risc foarte înalt, de notat că la 43 de pacienți (33,9%) modelul dat nu a putut fi aplicat întrucât tratamentul aplicat nu conținea medicamente chimioterapice din grupele respective de risc.

Tabelul 2.

Evaluarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții din studiu

Factorul de risc		n (%)
Vârsta (ani)	< 65	70,0 (55,1)
	65-79	53 (41,7)
	≥ 80	4 (3,1)
Anamnezic eredo-colateral agravat	Prezența	23 (18,1)
	Absența	104 (81,9)
Tabagism	Prezența	30 (23,6)
	Absența	97 (78,4)
Consum de alcool	Nu consumă alcool	117 (92,1)
	Mai puțin de 2 doze/zi	9 (7,1)
	Mai mult de 2 doze/zi	1 (0,8)
Circumferință abdominală mărită	Prezența	36 (28,6)
	Absența	90 (71,4)

Dintre comorbidități la subiecții cercetării a predominat hipertensiunea arterială la 47 (37%) de persoane, dintre care majoritatea prezentau pre-tratament chimioterapic o hipertensiune arterială de gr. II (35 de persoane (27,6%)) urmați de cei cu o hipertensiune arterială de gr.III în 11 cazuri (8,7%). Pe locul doi dintre comorbidități s-a clasat bronhopneumopatia cronică obstructivă cu 27 de pacienți (21,3%), ulterior diabetul zaharat tip 2 și boala cronică renală cu 18 (14,2%) și respectiv 15 (11,8%) cazuri, celelalte comorbidități au fost într-un număr mai redus (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Evaluarea comorbidităților atestate la pacienții studiului

Comorbiditatea		n (%)
Accident vascular cerebral suportat	Prezența	1 (0,8)
	Absența	126 (99,2)
Boala arterială periferică	Prezența	2 (1,6)
	Absența	125 (98,4)

Hipertensiune arterială (HTA)	Prezența	47 (37)
	Absența	90 (71,4)
Gradul HTA	HTA gr.I	4 (3,1)
	HTA gr.II	35 (27,6)
	HTA gr.III	11 (8,7)
Diabet Zaharat	Prezența	18 (14,2)
	Absența	109 (85,8)
Complicațiile Diabetului Zaharat	Retinopatie	2 (1,6)
	Nefropatie	2 (1,6)
	Angiopatie	3 (2,4)
	3 complicații	1 (0,8)
Boală Cronică de Rinichi	Prezența	15 (11,8)
	Absența	112 (88,2)
Stadiul Bolii Renale Cronice	KDOQI I/II	14 (11,0)
	KDOQI III	5 (3,9)
Bronhopneumopatia cronică obstructivă	Prezența	27 (21,3)
	Absența	100 (78,7)
Patologia glandei tiroide	Prezența	9 (7,1)
	Absența	118 (92,9)

Ulterior am analizat datele obținute prin prisma evoluției funcționale a ventriculului stâng și drept evaluate ecocardiografic. De-a lungul derulării tratamentului chimioterapic s-a atestat o scădere semnificativă statistic a parametrilor ecocardiografici pentru funcția sistolică a ventriculului stâng (Tabelul 4) apreciați prin fracția de ejeție a ventriculului stâng (FE VS) metoda Simpson, S' mediu măsurat prin Doppler tisular ca parametru de contracție longitudinală a ventriculului stâng și raportul dintre viteza maximă a undei E și viteza de propagare a fluxului (E/Vp) măsurată prin metoda Doppler color M-mod (p ANOVA <0,001). Pe de altă parte indicatorul de funcție radială și circumferențiară sau fracția de scurtare a ventriculului stâng (FS VS) și indicele de performanță miocardică (indice Tei VS) indicator al funcției ventriculare globale (sistolică și diastolică) nu au înregistrat variații semnificative statistic de-a lungul tratamentului anti-tumoral (p ANOVA 0,358 și 0,007 respectiv). Referitor la parametrii funcției diastolice ventriculare stângi o valoare semnificativă statistic a înregistrat raportul E/A (p ANOVA <0,001) care arată de fapt că pe parcursul tratamentului chimioterapic se atestă o progresie a disfuncției diastolice prin alterarea relaxării ventriculare și creșterea presiunii de umplere. Raportul E/e' de asemenea a prezentat o dinamică de creștere semnificativă statistic, fiind de fapt considerat unul dintre cei mai fideli predictorii ai presiunilor de umplere ventriculare stângi, dar care

Tabelul 4.

Parametrii ecocardiografici de funcție ventriculară stângă pe durata tratamentului chimioterapic la pacienții studiați

Parametrii de funcție a VS	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	P ANOVA
Volum AS/SC	26,2 (DS 6,7)	28,0 (DS 7,7)	30,4 (DS 6,7)	<0,001
FE VS Simpson	59,3 (DS 3,3)	57,9 (DS 3,5)	55,6 (DS 4,2)	<0,001
FS VS	43,5 (DS 5,9)	43,0 (DS 6,4)	42,4 (DS 5,2)	0,358
Indece Tei VS	0,26 (DS 0,08)	0,30 (DS 0,09)	0,47 (DS 0,96)	0,007
S' mediu TDI	10,5 (DS 1,5)	10,2 (DS 1,5)	9,46 (DS 1,7)	<0,001
E/Vp	0,76 (DS 0,29)	0,94 (DS 0,42)	1,20 (DS 0,60)	<0,001
E/A	1,23 (DS 0,52)	1,48 (DS 0,59)	1,78 (DS 0,61)	<0,001
TDE (ms)	156,6 (DS 33,7)	156,2 (DS 35,1)	154,6 (DS 40,9)	0,897
TRIV (ms)	110,1 (DS 45,9)	105,8 (DS 39,3)	107,8 (DS 37,7)	0,705
e'/a'	1,40 (DS 1,21)	1,40 (DS 0,77)	1,68 (DS 1,73)	0,145
E/e'	6,56 (DS 3,48)	8,06 (DS 4,10)	9,80 (DS 4,82)	<0,001

Tabelul 5.

Parametrii ecocardiografici de funcție ventriculari drepte pe durata tratamentului chimioterapic la pacienții studiați

Parametrii de funcție a VD	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	P ANOVA
TAPSE (mm)	21,3 (DS 3,1)	19,7 (DS 2,1)	19,1 (DS 2,7)	<0,001
FAC VD (%)	52,2 (DS 6,8)	51,4 (DS 7,2)	49,6 (DS 8,7)	0,243
S' la perete liber VD (cm/s)	13,4 (DS 13,4)	12,8 (DS 1,8)	12,2 (DS 1,7)	<0,001
Indice Tei VD	0,26 (DS 0,09)	0,26 (DS 0,08)	0,44 (DS 1,32)	0,109

nu poate fi utilizat izolat, ceilalți parametri cercetați pentru funcția diastolică, timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), raportul e'/a' nu au înregistrat o dinamică semnificativă statistic (p ANOVA = 0,897; 0,705 și 0,145 respectiv, Tabelul 4).

Pe parcursul tratamentului limfomului non-Hodgkin până la vizita 3 s-a atestat o reducere semnificativă statistic a parametrilor de contracție longitudinală ventriculară dreaptă dați de TAPSE măsurat prin metoda M-mode și S' perete liber ventricular drept prin Doppler tisular (p ANOVA <0,001, tabelul 5). Nu s-au redus semnificativ statistic însă parametrii ce evaluează contracția globală ventriculară dreaptă: variația procentuală a ariei ventriculare drepte (FAC VD) cu p ANOVA = 0,243 și indicele Tei VD cu p ANOVA = 0,109 (Tabelul 5).

Disfuncția cardiacă asociată terapiei cancerului (CTRCD) a fost confirmată conform definiției actuale la 18 pacienți (14,2%), din numărul total de pacienți din studiu care s-au prezentat la a 3-a vizită, 8 (6,3%) au prezentat o formă asimptomatică moderată de

CTRCD, 7 (5,7%) aveau o formă asimptomatică ușoară și 3 (2,4%) forma simptomatică. În total au decedat 2 persoane datorită gravității și progresiei bolii de bază, care astfel nu au supraviețuit la 6 luni de la stabilirea diagnosticului.

Concluzii.

Rezultatul acestui studiu atestă rolul important al monitorizării cardiologice active inclusiv prin ecocardiografie a pacienților cu LNH și a unei colaborări eficiente între medicul cardiolog și hematolog pentru dezvoltarea direcției de cardio-oncologie atât de actuală în întreaga lume. Dintre parametrii funcției sistolice ventriculare stângi am determinat reduceri semnificative statistic sub impactul tratamentului aplicat a FE VS prin metoda Simpson, a valorii S' mediu la VS, raportului E/Vp, funcția diastolică având impact prin raportul E/A și E/e', iar referitor la funcția ventriculului drept am atestat modificări semnificative statistic doar a parametrilor de contracție longitudinală. Aceste date prezentate confirmă necesitatea evaluării funcției

ambilor ventricule în timpul tratamentului oncologic specific fiind de fapt în concordanță cu ultimul ghid pe cardio-oncologie din 2022.

Bibliografie.

1. Thandra, K.C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala S.A., et.al. *Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma*. Med. Sci. 2021; 9:5.

2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2020). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249.

3. Sibo Tian, Kim M. Hirshfield, Salma K. Jabbour, Deborah Toppmeyer, Bruce G. Haffty, Atif J. Khan, and Sharad Goyal. *Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients*. Front Oncol. 2014; 4: 277.

4. Suter T.M., Ewer M.S. *Cancer drugs and the heart: importance and management*. Eur Heart J 2013;34:1102–11.

5. John V. McGowan, Robin Chung, Angshuman Maulik, Izabela Piotrowska, J. Malcolm Walker, and Derek M. *Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity*. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31(1): 63–75.

CZU: 616.131-005.6/.7:616.12-073.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.09>

PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI PROGNOSTICI LA PACIENȚII SPITALIZAȚI CU TROMBEMBOLISM PULMONAR

Galina SORICI <https://orcid.org/0000-0002-1662-1384>²
Nadejda DIACONU <https://orcid.org/0000-0002-6477-3729>¹
Irina CÎVÎRJÎC <https://orcid.org/0000-0001-5973-1869>²
Tatiana CUZOR <https://orcid.org/0009-0008-0825-2006>¹
Aurel GROSU <https://orcid.org/0000-0002-2824-2306>¹

¹ Institut de Cardiologie, Chișinău, Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N. Testemițanu, Chișinău, Moldova

e-mail: dr.sorici@gmail.com

Rezumat.

Trombembolismul pulmonar acut (TEP) este considerat printre cele mai frecvente boli cardiovasculare cu o mortalitate considerabilă. Ecocardiografia rămâne a fi o investigație importantă în evaluarea acestor pacienți, unii parametri ecocardiografici având rol incremental în evaluarea prognosticului.

Obiective: determinarea spectrului modificărilor ecocardiografice la pacienții cu trombembolism pulmonar spitalizați în IMSP Institutul de Cardiologie din Republica Moldova și evidențierea unor parametri cu o valoare prognostică importantă în raport cu scorurile de risc pentru stratificarea mortalității în TEP.

Materiale și metode: am înrolat în studiu prospectiv 168 pacienți internați în Institutul de Cardiologie. Toți pacienții au fost evaluați prin ecocardiografia transtoracică.

Rezultate: Parametrii care s-au asociat cel mai mult cu mortalitatea intraspitalicească la 30 zile au fost: aria atriului drept (AD) >18cm² ($p=0,007$), gradul de regurgitare a valvei tricuspide (VTR) ($p=0,002$), viteza sistolică tisulară a peretelui anterior ventriculului drept (VD) ($p=0,03$), diametru venei cave inferioare ($p=0,04$), raportul VD/VS >1,0 ($p=0,04$) și indexul TAPSE/PSAP <0,4 ($p<0,008$).

Concluzii: Parametrii ecocardiografici precum: gradul de regurgitare a valvei tricuspide, aria AD, viteza sistolică tisulară a peretelui anterior VD, indexul TAPSE/PSAP, raportul interventricular au o valoare aditivă pentru a evalua prognosticul la pacienții cu TEP.

Cuvinte cheie: Trombembolism pulmonar acut, ecocardiografie, disfuncție ventriculară dreaptă, prognostic.

Abstract. Prognostic echocardiographic parameters in hospitalized patients with pulmonary embolism.

Pulmonary embolism (PE) is considered one of the most common cardiovascular diseases with considerable mortality. Echocardiography remains an important investigation in the evaluation of these patients, with some echocardiographic parameters playing an incremental role in prognostic evaluation.

Objectives: To determine the spectrum of echocardiographic changes in patients hospitalized with pulmonary embolism at the Institute of Cardiology of the Republic of Moldova and to highlight parameters with significant prognostic value in relation to risk scores for mortality stratification in PE.

Materials and methods: We prospectively enrolled 168 patients admitted to the Institute of Cardiology. All patients were evaluated by transthoracic echocardiography.

Results: Parameters most associated with in-hospital mortality at 30 days were: right atrial area (RA) >18cm² ($p=0.007$), tricuspid valve regurgitation (TR) grade ($p=0.002$), tissue systolic velocity of the anterior wall of the right ventricle (RV) ($p=0.03$), inferior vena cava diameter ($p=0.04$), RV/LV ratio >1.0 ($p=0.04$), and TAPSE/PSAP index <0.4 ($p<0.008$).

Conclusions: Echocardiographic parameters such as tricuspid valve regurgitation grade, RA area, tissue systolic velocity of the anterior RV wall, TAPSE/PSAP index, and interventricular ratio have additive value in evaluating prognosis in patients with PE.

Keywords: Acute pulmonary embolism, echocardiography, right ventricular dysfunction, prognosis

Резюме. Прогностические эхокардиографические параметры у госпитализированных пациентов с легочной тромбэмболией.

Тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА) считается одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы с значительной смертностью. Эхокардиография остается важным методом исследования при оценке состояния этих пациентов, причем некоторые эхокардиографические параметры играют инкрементальную роль в оценке прогноза.

Цели: Определение спектра изменений в эхокардиографии у пациентов, госпитализированных с легочной тромбоэмболией в Институте кардиологии Республики Молдова, и выявление параметров с значимым прогностическим значением относительно оценки риска смертности при ТЭЛА.

Материалы и методы: В нашем исследовании были включены 168 пациентов, госпитализированных в Институт кардиологии. Все пациенты прошли трансторакальное эхокардиографическое исследование.

Результаты: Параметры, наиболее ассоциированные с интрастационарной смертностью через 30 дней, были следующими: площадь правого предсердия (ППП) $>18 \text{ см}^2$ ($p=0,007$), степень регургитации трехстворчатого клапана (РТК) ($p=0,002$), скорость тканевого систолического движения передней стенки правого желудочка (ПЖ) ($p=0,03$), диаметр нижней полой вены ($p=0,04$), отношение ПЖ/ЛЖ $>1,0$ ($p=0,04$) и индекс TAPSE/PSAP $<0,4$ ($p<0,008$).

Выводы: Эхокардиографические параметры, такие как степень регургитации трехстворчатого клапана, площадь ППП, скорость тканевого систолического движения передней стенки ПЖ, индекс TAPSE/PSAP и отношение межжелудочковых стенок, имеют дополнительное значение при оценке прогноза у пациентов с ТЭЛА.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочной артерии, эхокардиография, дисфункция правого желудочка, прогноз.

Introducere.

Tromboembolismul venos, prezentat clinic sub forma de tromboză venoasă profundă sau tromboembolism pulmonar (TEP), reprezintă al treilea sindrom cardiovascular acut cel mai frecvent întâlnit la nivel mondial, după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Incidența anuală a TEP variază între 39 - 115 la 100.000 de persoane, iar pentru tromboembolismul venos, între 53 - 162 la 100.000 de persoane [1].

Dacă TEP acut nu este diagnosticat într-un timp util, ratele de mortalitate variază între 1% și 30% [2]. Diagnosticul primar al TEP se bazează pe istoricul medical, tabloul clinic, sisteme de scoruri și tomografie computerizată cu contrast în arterele pulmonare [3].

Imagistica joacă un rol esențial în diagnosticul și managementul pacienților cu TEP. Deși angiografia pulmonară cu tomografia computerizată este investigația mai frecvent utilizată pentru confirmarea TEP, fiind standardul de aur, acest test nu este mereu disponibil sau potrivit, mai ales pentru pacienții instabili hemodinamic [4].

Stratificarea riscului pentru TEP se bazează pe o combinație de parametri clinici, biomarkeri și evaluarea calitativă a ventriculului drept prin ecocardiografie transtoracică (ECCOGTT) [5]. Mai mulți parametri ecocardiografici ai ventriculului drept sunt analizați pentru evaluarea prognosticului pacienților cu TEP.

Scopul nostru a fost de a descrie parametrii ecocardiografici la pacienții spitalizați cu TEP acut și de a identifica care dintre aceștea prezic cel mai bine mortalitatea.

Материалы и методы.

Lotul de studiu a fost format din pacienți spitalizați în IMSP Institutul de Cardiologie în perioada ianuarie 2020 – martie 2023 selectați conform diagnosticului

de externare utilizând codificarea ICD 10: I269 (Embolia vaselor pulmonare fara mentiunea cordului pulmonar acut) și I260 (Embolia vaselor pulmonare cu mentiunea cordului pulmonar acut; Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin ecocardiografie transtoracică utilizând ecocardiograful Acuson P500 (Siemens) în regim M, B și Doppler, cu sonda cu frecvența 2,0–4,0 MHz. Au fost obținute și înregistrate imagini prin tehnici standard (parasternal ax lung și ax scurt, apical cu două, trei și patru camere). ECCOGTT s-a efectuat în funcție de stratificarea clinică a pacientului în secția de diagnostic funcțional sau în secția terapie intensivă, la patul bolnavului conform scorului Bova, ESC 2019.

Metode de evaluare statistică: Analiza statistică s-a efectuat în software-ul SPSS (versiunea 22, SPSS Inc., Chicago, IL, SUA). Luând în considerare lipsa distribuției normale la majoritatea variabilelor cercetate, precum și existența variabilelor neparametrice s-au efectuat teste neparametrice de corelație: Spearman și Kendal; pentru analiza diferențelor dintre ranguri s-a folosit testul Mann Whitney U, iar pentru analiza corelației variabilelor multiple - testul Kruskal-Wallis, ulterior aplicându-se corecția Bonferoni. Un p cu valoarea de 0,01 a fost considerată semnificativ statistic.

Rezultate.

Lotul de studiu a inclus 168 pacienți cu TEP confirmat, 89 (53%) bărbați și 80 (47%) femei, vârsta medie $61,2 \pm 12,8$ ani (între 29 și 92 ani). Intervalul de timp de la debutul bolii până 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. Durata medie de spitalizare a prezentat 11,2 zile, variind între 2-42 zile.

ECCOGTT s-a efectuat în primele 24 ore la 138 pacienți (82,14%), ceilalți fiind investigați la interval de peste 24 ore de la internare din motivul de

indisponibilității ECOCGTT- 24/24.

Examenul ecocardiografic a demonstrat semne de disfuncție ventriculară dreaptă:

- dilatarea VD (PLAX) >35mm la 100 pacienți (59,5%)
- diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD la 34 pacienți (20,23%),
- scăderea indexului TAPSE < 17 mm la 67 pacienți (39,8%)
- diminuarea vitezei sistolice S'm VTR < 9,5 cm/sec la 57 pacienți (33,9%)

Au fost determinate semne de hipertensiune pulmonară (HTP): severă (presiune sistolică maximă a arterei pulmonare (PSAP) \geq 60 mmHg) la 75 pacienți (44,64%), moderată (PSAP \geq 40 – <59 mmHg) la 63 persoane (37,5%), ușoară (PSAP < 39-37 mmHg) la 13 bolnavi (7,73%). Cuantificarea severității regurgitării tricuspidiene a relevat că 17 (10,1%) dintre pacienți au prezentat un grad neînsemnat de regurgitare tricuspidiană, în timp ce la 82 dintre pacienți (48,8%) s-a observat o insuficiență severă de valvă tricuspida, cu o viteză maximă sistolică (Vmax) \geq 3,4 m/s.

Semnul McConnell a fost depistat doar la 4 pacienți, toți prezentând semne de HTP severă 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.

Trombi intracavitari flotanți în AD au fost depistați la 6 (3,5%) dintre pacienți. Într-un caz, s-a observat un tromb flotant migrator din AD în AS prin intermediul unui defect septal atrial, determinând semne de obstrucție mecanică a orificiului valvei mitrale. De asemenea, s-a identificat un pacient cu un tromb în lumenul trunchiului arterei pulmonare. Toți acești pacienți cu tromboză au prezentat semne de HTP severă.

Cei mai importanți parametri ecocardiografici grupați în funcție de valoarea HTP sunt ilustrați în tabelul 1.

Tabelul 1.

Parametri ecocardiografici în dependență de valoarea HTP

Parametrii	HTP ușoară	HTP moderată	HTP severă
Aria AD, cm ²	22,5 \pm 1,83	24,9 \pm 0,94	32,5 \pm 0,91
VD, mm	31,1 \pm 0,23	32,81 \pm 0,95	39,1 \pm 0,93
TAPSE, mm	20,0 \pm 0,55	17,1 \pm 1,05	14,3 \pm 0,51
VCI,mm	17,1 \pm 1,43	20,11 \pm 2,61	24,8 \pm 0,11
Vmax VTR, m/sec	2,7 \pm 0,66	3,21 \pm 1,22	4,2 \pm 0,77
S'm VD, cm/sec	11,4 \pm 1,33	10,21 \pm 1,21	8,6 \pm 0,21

TAPSE/PSAP	0,64 \pm 1,11	0,46 \pm 2,11	0,29 \pm 1,11
AcT AP, msec	97,2 \pm 0,33	77,2 \pm 0,93	45,6 \pm 0,14

S-a observat o corelație semnificativă statistic între PSAP și aria AD >18cm² ($p=0,001$), diametru VD >35 mm ($p=0,001$), indexul TAPSE <18,0 mm ($p=0,001$), gradul de regurgitare VTR ($p=0,001$), timpul de accelerare jetului în AP \leq 90msec ($p=0,001$), viteza sistolică tisulară a peretelui anterior VD <9,5 cm/sec ($p=0,001$), diametru VCI ($p=0,001$), indexul TAPSE/PSAP <0,4 ($p=0,008$).

În grupa pacienților cu HTP de grad moderat-sever (138 pacienți, 82,14%), ECOCGTT a evidențiat următoarele: reducerea AcT AP la mai puțin de 110 msec la toți pacienții, dilatarea diametrului transversal al VD la peste 35 mm la 74 de pacienți (44,04%), diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu și bazal al VD la 13 pacienți (7,73%), prezența semnelor caracteristice disfuncției VD, cum ar fi scăderea indexului TAPSE sub 17,0 mm la 88 de cazuri (52,3%) și diminuarea vitezei sistolice a peretelui anterior al VD (S'm VD) sub 9,5 cm/sec la 41 de pacienți (24,4%).

Analiza rezultatelor în lotul cu HTP severă (cu PSAP – de 64,59 \pm 3,42 mmHg și cea medie de 38,65 \pm 2,41 mmHg) a evidențiat o dilatare mai pronunțată AD (aria fiind de 27,93 \pm 0,73 cm²) și a VD (39,5 \pm 1,11 cm), a diametrului trunchiului arterei pulmonare (28,1 \pm 2,41 cm) și a VCI (24,8 \pm 0,61 cm). Pacienții cu HTP severă au prezentat un index TAPSE semnificativ mai mic (14,3 \pm 0,51) și o valoare tisulară a S'm VD mai redusă (8,6 \pm 0,21 cm/sec). Totodată, în acest lot de pacienți s-a observat o reducere semnificativă a raportului TAPSE/PSAP, cu o medie de 0,29 \pm 1,11 (0,18-0,37) în comparație cu grupele cu PSAP sau ușoară (0,46 \pm 2,11 și 0,64 \pm 1,11, respectiv), $p < 0,001$.

Parametrii ECOCGTT au fost analizați în relație cu scorurile de risc prognostice în TEP: stratificarea riscul de mortalitate la 30 zile (scorul Bova, ESC 2019) și riscul PESI.

Evaluarea severității TEP și a riscului de deces la 30 zile după ESC 2019 a stratificat pacienții din lotul de studiu după cum urmează: risc înalt – 3,8% (grupa I), intermediar înalt – 17,1% (grupa I), intermediar redus – 48,7% (grupa II) și scăzut – 30,4% (grupa III). Calcularea acestui scor se bazează pe următorii indici: instabilitate hemodinamică, PESI clasa funcțională III-V sau sPESI \geq 1, disfuncția VD la ECOCGTT, nivele ridicate de troponine cardiace, implicații terapeutice ca tromboliza sau embolectomia [6,7].

Deoarece în grupa cu risc înalt erau doar șase pacienți, s-a decis să îi includem împreună cu

pacienții din grupa cu risc intermediar înalt pentru analiza comună.

Analiza datelor ecocardiografice a evidențiat predominarea suprasolicitării VD la peste 70% de pacienți, cum ar fi: (I-79,4%, II-79,7%, III-72,5%), iar diskinezia sau akinezia peretelui liber și bazal a VD a fost determinată în minoritate la pacienții lotului de studiu (I-9,7%, II-8,6%, III-9,3%). Mișcarea paradoxală sau aplatizarea SIV a fost vizualizată predominant în grupa cu risc înalt (I-27,3%, II-15,5%, III-7%). Un parametru ecocardiografic considerat patognomonic pentru tromboembolia arterei pulmonare este HTP, care a fost depistată la toți pacienții din grupa cu risc înalt și a predominat în celelalte grupe (I-100%, II-88,6%, III-82,2%). Scăderea vitezei sistolice de vîrf a inelului tricuspoid ($<9,5\text{cm/s}$) a fost determinată mai frecvent la pacienții din grupa cu risc înalt (I-37,9%, II-12,1%, III-11,6%). Prezența trombului în cavitațile drepte sau în artera pulmonară la ECOCGTT a fost vizualizată în toate grupele cercetate, deși la un număr mic de pacienți (I-6,1%, II-2,5%, III-4,1%). La fel și dilatarea VD cu raportul VD/VS $>1,0$ a fost determinată în toate cele 3 grupe cercetate (I-20%, II-10,6%, III-16,7%).

Am observat că majoritatea pacienților au prezentat o corelație a riscului de mortalitate, gradul de HTP și disfuncția VD. De asemenea s-a determinat o relație statistic semnificativă între următorii parametri: nivelul regurgitării VTR ($p=0,03$), diametrul medio-lateral a VD $>35\text{mm}$ ($p=0,04$), relația VD/VS $>1,0$ ($p=0,02$), indexul TAPSE/PSAP $<0,4$ ($p=0,002$). Acești parametri sunt ilustrați în tabelul 2

S-au analizat parametrii ecocardiografici predictivi pentru riscul de mortalitate, valoare semnificativ statistică au obținut: aria AD $>18\text{cm}^2$

($p=0,007$), gradul de regurgitare VTR ($p=0,002$), viteza sistolică tisulară a peretelui anterior VD ($p=0,03$), diametrul venei cave inferioare ($p=0,04$).

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).

Majoritatea parametrilor caracteristici disfuncției VD nu au prezentat o corelație semnificativă cu mortalitatea la 30 de zile după scorul PESI. S-au evidențiat următoarele variabile asociate cu un risc crescut de deces în perioada de 30 de zile după apariția simptomelor clinice de TEP: gradul de regurgitare tricuspidiană ($p=0,04$), raportul VD/VS $>1,0$ ($p=0,04$) și indexul TAPSE/PSAP $<0,4$ ($p<0,008$). S-a observat o corelație puternică între fiecare clasă a scorului PESI și dimensiunile ariei AD $\geq 25\text{cm}^2$ ($p=0,015$), diametrul medio-lateral al VD $>35\text{mm}$ ($p=0,013$), timpul de accelerare a jetului în AP $<90\text{msec}$ ($p=0,02$), și diametrul VCI $>21\text{cm}$ ($p=0,015$). Astfel, majoritatea acestor parametri caracteristici disfuncției VD au o valoare prognostică în TEP acut, tabelul 3.

Discuții.

Studiul nostru a evidențiat că evaluarea prin ecocardiografie a disfuncției ventriculare drepte, precum diametrul VD, raportul VD/VS, indexul TAPSE/PSAP, viteza maximă de regurgitare a valvei tricuspide au prezentat corelații semnificative cu scorul PESI ($p<0,05$) și cu scorul Bova ESC 2019, indicând că acești parametri ecocardiografici pot avea o valoare adițională în evaluarea severității EP și riscul de mortalitate.

Tabelul 2.

Parametri ecocardiografici în relație cu riscul de mortalitate în EP

Parametrii ETT	I-Înalt-intermediar-înalt	II-Intermediar-redus	III-Scăzut	$p<0,05$
Vmaxreg.VTR, m/sec	$3,9\pm 0,94$	$3,5\pm 1,11$	$3,3\pm 0,19$	$p=0,03$
VD, mm	$39,1\pm 2,22$	$34,7\pm 1,77$	$32,2\pm 1,01$	$p=0,04$
VD/VS	$1,1\pm 0,11$	$1,21\pm 1,01$	$1,22\pm 1,12$	$p=0,02$
TAPSE/PSAP	$0,29\pm 1,11$	$0,37\pm 1,31$	$0,44\pm 1,42$	$p=0,002$

Tabelul 3.

Indici ecocardiografici în relație cu scorul PESI

Parametrii ETT	Clasa I	Clasa II	Clasa III	Clasa IV	Clasa V	$p<0,05$
Vmax reg.VTR,m/sec	$2,6\pm 1,66$	$2,9\pm 2,2$	$3,8\pm 0,77$	$3,9\pm 0,17$	$4,0\pm 0,37$	$p<0,04$
VD/VS	$1,1\pm 0,11$	$1,1\pm 1,2$	$1,1\pm 1,41$	$1,2\pm 1,01$	$1,2\pm 1,22$	$p=0,02$
TAPSE/PSAP	$0,4\pm 1,12$	$0,4\pm 0,66$	$0,39\pm 1,1$	$0,33\pm 0,7$	$0,29\pm 0,2$	$p<0,00$

PESI este scorul de risc utilizat pentru a prezice mortalitatea în TEP acut, fiind cel mai validat și pe larg utilizat [8]. Versiunea sa simplificată (sPESI) a fost, de asemenea, validată cu succes și prezintă o acuratețe prognostică similară. Ambele scoruri se bazează doar pe parametri clinici evaluați în timpul prezentării inițiale, ceea ce permite ghidarea terapiei acestor pacienți în funcție de mortalitatea estimată.

Pe de altă parte, ecocardiografia, fiind o tehnică non-invazivă, tot mai disponibilă, relativ accesibilă și fără efecte secundare, este metoda de elecție pentru evaluarea la patul pacientului a morfologiei și rolului VD în practica clinică zilnică, precum și măsurarea indirectă a hipertensiunii pulmonare și a suprasolicitarii VD (TAPSE, PASP, deformarea și Doppler-ul tisular al peretelui liber al ventriculului drept), cu o corelație clară cu mortalitatea la internare și mortalitatea legată de EP [9]. Studiile anterioare au arătat că disfuncția VD, care este întâlnită la peste 25% din pacienții cu TEP acut, este o constatare frecventă și are o corelație clară cu mortalitatea la internare și la 30 de zile, astfel că ecocardiografia transtoracică este esențială în studiul și stratificarea riscului acestor pacienți [10].

Scăderea excursiei sistolice a planului anular tricuspidian (TAPSE) poate fi de asemenea prezentă la pacienții cu TEP. TAPSE a demonstrat o corelație excelentă cu funcția sistolică a ventriculului drept la pacienții cu TEP, fiind ușor de măsurat și reproductibil. La acești pacienți, prezența unei valori TAPSE <16 mm la momentul diagnosticării a fost un predictor al mortalității de orice cauză și a mortalității legate de TEP pe parcursul spitalizării și urmărirea la 30 de zile [11].

Merkeri ecocardiografici mai specifici au fost raportați pentru a păstra o valoare predictivă pozitivă ridicată pentru TEP chiar și în prezența bolii cardiorespiratorii preexistente. Top of Form Creșterea raportului ventricular dreapta-stânga, hipokinezia peretelui liber al ventriculului drept, raportul dintre TAPSE/PSAP [12], au demonstrat rolul lor în evaluarea pacienții cu TEP [13].

Cea mai importantă limitare a acestui studiu este absența urmării prospective a pacienților.

Concluzii:

1. Embolia pulmonară este asociată cu o serie de modificări ecocardiografice caracteristice, cum ar fi disfuncția ventriculului drept, hipertensiunea pulmonară, modificări aproape constant întâlnite la pacienții cu risc de mortalitate înalt.

2. Parametrii ecocardiografici sunt semnificativ corelați cu severitatea TEP și riscul de mortalitate, inclusiv dilatarea VD, gradul de regurgitare

tricuspidiană, viteza sistolică tisulară a peretelui anterior al VD, diametrul venei cave inferioare, diametrul raportul TAPSE/PSAP al VD

3. Ecocardiografia adaugă informații suplimentare importante pentru scorurile de risc prognostic, precum scorul Bova ESC 2019 și PESI

4. Identificarea precoce a factorilor de prognostic, cum ar fi dilatarea VD, gradul de regurgitare tricuspidiană și raportul TAPSE/PSAP, poate contribui la optimizarea managementului și prognosticului la pacienții cu TEP.

Abrevieri:

AcT AP – (acceleration time) timpul de accelerare jetului în AP.

AD – atriu drept

ECOCGTT – ecocardiografia transtoracică

ESC – the European Society of Cardiology-
Societatea Europeană de Cardiologie

HTP – hipertensiune pulmonară

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index

PLAX – parasternal long axis view

PSAP – presiune sistolică maximă a arterei
pulmonare

S'm VD – viteza sistolică a peretelui anterior
al ventriculului drept

TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic
Excursion- mișcarea longitudinală a
planului inelului tricuspide în timpul
sistolei

TEP – tromboembolism pulmonar

VCI – vena cava inferioară

VD – ventricul drept

VS – ventricul stâng

VTR – valva tricuspide

Bibliografia:

1. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrbel C. *Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism*. Tech Vasc Interv Radiol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Mar 8];20(3):135–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029707/>

2. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, Philippon AL, Curac S, Fémy F, et al. *Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial*. JAMA [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2024 Mar 8];326(21):2141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874418/>

3. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galic N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS)*. Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543–603.

4. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. *Imaging of acute pulmonary embolism: an update*. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Mar 8];8(3):225–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057872/>
5. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Grosgrin O, Marti C. *Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives*. *J Clin Med* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Mar 8];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35566658/>
6. Moor J, Baumgartner C, Meán M, Stalder O, Limacher A, Rodondi N, et al. *Validation of the 2019 European Society of Cardiology Risk Stratification Algorithm for Pulmonary Embolism in Normotensive Elderly Patients*. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Mar 8];121(12):1660–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33823559/>
7. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS)*. Vol. 41, *European Heart Journal*. 2020.
8. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. *Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism*. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2024 Mar 8];172(8):1041–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020800/>
9. Lee K, Kwon O, Lee EJ, Sin MJ, Lee JS, Lee S, et al. *Prognostic value of echocardiographic parameters for right ventricular function in patients with acute non-massive pulmonary embolism*. *Heart Vessels*. 2019 Jul 12;34(7):1187–95.
10. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. *Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients*. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Mar 10];29(9):907–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427291/>
11. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciużyński M, Kostrubiec M, Goliszek S, Zdończyk O, et al. *Peak systolic velocity of tricuspid annulus is inferior to tricuspid annular plane systolic excursion for 30 days prediction of adverse outcome in acute pulmonary embolism*. *Cardiol J*. 2020;27(5):558–65.
12. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, et al. *Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis*. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2024 Mar 10];305(9):1373–81. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00157.2013>
13. Cho SU, Cho YD, Choi SH, Yoon YH, Park JH, Park SJ, et al. *Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: Utility of RV/LV diameter ratio*. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 8];15(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211719/>

CZU: 613.2: 616.132.2-005.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.10>

PATTERNUL ALIMENTAR LA PACIENȚI CU BOALĂ CORONARIANĂ ISCHEMICĂ

¹ **Tatiana ABRAS**, master nutriție umană^{1,2} **Marcel ABRAS**, dr.șt.med., conf. univ.**Petru NUCĂ**, rezident¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”;²IMSP Institutul de Cardiologie.e-mail: dr.tatiana.abras@gmail.com

Rezumat.

Obiceiurile alimentare nesănătoase, cât și malnutriția reprezintă factori de risc importanți și independenți cu o influență sporită asupra pacienților cu boală coronariană ischemică (BCI), fiind incomplet elucidate în literatura actuală. Studiul dat este unul observațional descriptiv în care au fost incluși 88 de pacienți (vârsta medie de $65,61 \pm 8,40$ ani, 68,18 % fiind bărbați) cu BCI, care au fost divizați în două grupe: grupul subiecților cu sindrom coronarian acut (SCA) și grupul subiecților cu sindrom coronarian cronic (SCC), ambele grupe fiind supuși procedurii de angioplastie coronariană. Obiectivele principale au fost stabilirea corelației între paternul alimentar nesănătos și riscul de BCI, precum și influența statutului nutrițional asupra SCA și SCC. Sa determinat că obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, consumul frecvent de carne roșie și procesată, consumul rar de pește, crește riscul de apariție a BCI. Starea nutrițională evaluată prin scorul de control al stării nutriționale (CONUT) a fost mai frecvent crescută la pacienții cu SCA.

Cuvinte cheie: SCA (Sindrom coronarian acut), BCI (Boala coronariană ischemică), SCC (Sindrom coronarian cronic), CONUT, malnutriția.

Summary. Dietary habits of patients with coronary artery disease.

Unhealthy eating habits as well as malnutrition represent important and independent risk factors with an increased influence on patients with coronary artery disease (CAD) being incompletely elucidated in the current literature. This study is a descriptive observational one in which 88 patients (average age of 65.61 ± 8.40 years, 68.18% being men) with BCI were included, who were divided into two groups: the group of subjects with acute coronary syndrome (ACS) and the group of subjects with chronic coronary syndrome (CCS), both groups undergoing the coronary angioplasty procedure. The main objectives were to establish the correlation between unhealthy dietary pattern and the risk of CAD, as well as the influence of nutritional status on ACS and CCS. It was determined that obesity, dyslipidemia, high blood pressure, frequent consumption of red and processed meat, rare consumption of fish, increase the risks of CAD. Nutritional status assessed by the nutritional status control score (CONUT) was more frequently elevated in patients with ACS.

Keywords: ACS (Acute coronary syndrome), CAD (Coronary artery disease), CCS (Chronic coronary syndrome), CONUT, malnutrition.

Резюме. Паттерны питания у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Нездоровые пищевые привычки, а также недостаточность питания представляют собой важные и независимые факторы риска, оказывающие повышенное влияние на пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и в тоже время, эти моменты недостаточно исследованы в современной литературе. Данное исследование представляет собой описательно-обсервационное, в которое были включены 88 пациентов (средний возраст $65,61 \pm 8,40$ лет, 68,18% мужчины) с ИБС, которые были разделены на две группы: группу больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и группу субъектов с хроническим коронарным синдромом (ХКС), обе группы перенесли процедуру коронарной ангиопластики. Основные цели заключались в том, чтобы установить корреляцию между нездоровым режимом питания и риском ИБС, а также влияние нутриционного статуса на ОКС и ХКС. Установлено, что ожирение, дислипидемия, повышенное артериальное давление, частое употребление красного и обработанного мяса, редкое употребление рыбы повышают риски ИБС. Нутритивный статус, оцениваемый по шкале контроля нутритивного статуса (CONUT), чаще был повышен у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: ОКС (острый коронарный синдром), ИБС (ишемическая болезнь сердца), хронический коронарный синдром (ХКС), КОНУТ, малнутриция.

Introducere.

Bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv boala coronariană ischemică reprezintă una dintre principalele cauze de deces în lume [1]. SCA adesea este prima manifestare clinică a BCV. În 2019, s-au înregistrat aproximativ 5,8 milioane de cazuri noi de boală coronariană ischemică în cele 57 de țări membre ESC. Rata medie de incidență este de 293,3 la 100 000 de persoane [2]. La moment se înregistrează peste 6 milioane de cazuri noi de BCV în UE și peste 11 milioane în Europa, în fiecare an. La moment în UE se înregistrează 49 de milioane de persoane care prezintă BCV, pentru cheltuielile medicale ale acestor persoane se numără 210 miliarde euro pe an [11]. Anual, BCV cauzează 3,9 milioane de decese în Europa și peste 1,8 milioane de decese în Uniunea Europeană. BCV cauzează 45% din toate decesele din Europa și 37% din UE [11].

Printre cei mai importanți factori de risc pentru BCV sunt factorii modificabili, precum stilul de viață, în care se includ obiceiurile alimentare nesănătoase, activitatea fizică inadecvată, tabagismul, dislipidemia, consumul abuziv de alcool și obezitatea. Tiparele alimentare slabe sunt deseori factorii determinanți ai multor boli, îndeosebi BCI, la nivel mondial. Lipsa de atenție față de recomandările nutriționale și alegerea alimentelor bogate în grăsimi solide, zaharuri adăugate și alimente procesate este în creștere la nivel global [3,4].

Studiile actuale identifică trei modele alimentare majore:[5]

1. „Modelul Quasi-Occidental”, ce se caracterizează prin aporturi mai mari de dulciuri și deserturi, gustări frecvente, leguminoase, miere sau dulceață, ketchup, maioneză, legume galbene, cartofi, carne roșie, cereale rafinate;

2. „Modelul de zahăr și fast-food” a fost caracterizat de un consum mai mare de zahăr, băuturi răcoritoare, fast-food-uri, lactate bogate în grăsimi, grăsimi hidrogenate.

3. „Modelul Quasimediteranean” a fost caracterizat prin aporturi mai mari de fructe, legume crucifere, legume cu frunze verzi, alte legume, nuci, cafea. La ambele sexe, „Modelul quasi-occidental” și „Modelul zahăr și fast-food” au fost asociate pozitiv cu riscul BCI [5].

Tratamentul intervențional și terapia antitrombotică inovativă, prevenția secundară și modificarea factorilor de risc în ultimul deceniu au scăzut rata mortalității pe termen scurt, cum ar fi cea intraspitalicească, la o valoare de aproximativ 5-8%. Mortalitatea, pe termen lung, a pacienților ce au suportat IMA, rămâne ridicată (adică, 10–12%),

subliniind necesitatea identificării pacienților cu risc major și corecția precoce a factorilor de risc într-un stadiu incipient [6].

Malnutriția, care este frecvent observată la pacienții cu SCA, poate duce la reducerea funcției imune și la creșterea inflamației, ceea ce are un impact negativ asupra prognosticului. Astfel, starea nutrițională perturbată a fost identificată ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea și progresia SCA [7].

Indicele PNI, a fost validat pentru evaluarea stării nutriționale și inflamatorii a pacienților în stare critică și a prezice durata spitalizării și mortalitatea. Într-o meta-analiză, care a implicat 13 studii retrospective, ce a inclus 16.579 de pacienți, care au suportat PCI pentru SCA urmăriți de la 12 la 67,2 luni, a arătat o corelație pozitivă între un PNI scăzut și un risc crescut de mortalitate de orice cauză [6].

Eficacitatea comparativă a PNI în prezicerea mortalității la pacienții cu SCA rămâne discutată, în comparație cu alți indici nutriționali. De exemplu, s-a raportat că indicele CONUT, a fost superior PNI în ceea ce privește prezicerea decesului de orice cauză la pacienții cu STEMI. În plus, proporția de pacienți cu risc de malnutriție, evaluată folosind indicele CONUT, a fost mai mare decât cea evaluată folosind indicele PNI (60% față de 52%). Scorul CONUT a prezentat o asociere mai robustă și semnificativă cu mortalitatea de orice cauză decât PNI la pacienții cu STEMI [8]. Mai multe întrebări apar analizând acest grup de pacienți. Care componentă a comportamentului alimentar are o influență sporită în declanșarea BCI inclusiv care este rolul malnutriției apreciat prin scorurile CONUT și PNI. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua efectele paternului alimentar, stilului de viață și efectul malnutriției asupra pacienților cu BCI .

Materiale și metode de cercetare.

S-a efectuat un studiu observațional descriptiv, ce a cuprins o analiză a dosarelor medicale ale pacienților internați în secția de cateterism cardiac în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie din Chișinău în perioada octombrie – decembrie 2023 cu diagnosticul de sindrom coronarian acut și cronic, în total au fost examinați 88 de pacienți. Analiza a inclus date precum vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC) al pacienților și rezultatele de laborator precum profilul lipidic, albumina serică, analiza generală de sânge și evaluarea stării nutriționale. Caracterul paternului alimentar fiind analizat prin intermediul efectuării chestionarelor personale. Starea nutrițională a pacienților s-a calculat după 2 indici: PNI și scorul CONUT. Indicele nutrițional prognostic este calculat după formula $10 \times \text{albumină serică (g/dL)} + 0,005 \times$

număr de limfocite (per mm³) (mai scăzut = mai rău) și se clasifică în 3 categorii PNI scăzut (PNI < 35), PNI mediu (35 ≤ PNI < 38) și PNI înalt (PNI ≥ 38). Scorul CONUT: normal-CONUT (0–1), ușor-CONUT (2–4), moderat-CONUT (5–8) și sever-CONUT (≥9).

Rezultatele obținute.

În studiu au fost incluși 88 de pacienți, care au fost repartizați în 2 loturi: lotul Nr.1 n=30 de pacienți (34,09%) cu diagnosticul SCA și lotul Nr.2 n=58 de pacienți (65,01%) diagnosticul SCC. Datele demografice sunt reprezentate în *Tabelul 1*.

În baza datelor demografice se determină că numărul bărbaților, în studiu dat, este semnificativ mai mare comparativ cu numărul femeilor, *figura 1*.

Factorii de risc în baza cărora s-au analizat pacienții sunt: HTA, DZ, dislipidemia, obezitatea și tabagismul.

Analiza loturilor a arătat că: n=12 (13,63%) au avut un IMC cuprins între 18,5 și 24,9; n=38 (43,18%) cu un IMC cuprins între 25,0 și 29,9, n= 34 (38,63

%) , IMC între 30,0 și 34,9 și n=4 (4,54 %) cu IMC > 35.0. A fost evidențiat faptul că pacienții cu un IMC > 29,9, s-au prezentat mai frecvent cu SCA (30,53 ± 3,26 vs. 28,61 ± 4,04, p= 0,009), rezultate similare s-au obținut și la analiza masei corporale (89,6 ± 8,18 kg vs. 83,93 ± 11,85 kg p=0,005).

Rata fumătorilor printre pacienții cu SCA a fost semnificativ mai mare, comparativ cu lotul SCC (40,0% vs. 13,79%, p=0,007). Deși în lotul cu SCC s-au determinat mai mulți pacienți cu DZ, nu s-a evidențiat o deosebire semnificativ statistică cu lotul SCA (33,33% vs. 34,48%, p=0,45)

Hipertensiunea arterială se atestă la n=78 (88,64%) de pacienți. Analiza loturilor a evidențiat o diferență semnificativ statistică între pacienții cu SCA vs. SCC (100% vs. 82,75%, p=0,0005). În lotul unu doar n=8 (26,66%) administrează regulat tratamentul antihipertensiv, în al doilea lot administrarea medicației antihipertensive a fost atestată la n=36 (62,06%) de pacienți.

Tabelul 1.

Repartizarea demografică a pacienților în dependență de diagnosticul stabilit.

Factorii de risc CV	Total n=88	SCA (n=30) (34,09%)	SCC (n= 58) (65,01%)	p.
Vârsta, ani	65,61 ± 8,40	65,27 ± 11,15	65,79 ± 6,83	>0,05
Masa, kg	85,86 ± 10,99	89,6 ± 8,18	83,93 ± 11,85	0,005
IMC, kg/m ²	29,27 ± 3,87	30,53 ± 3,26	28,61 ± 4,04	0,009
Talia, cm	171,45 ± 6,52	171,53 ± 6,16	171,41 ± 6,81	>0,1

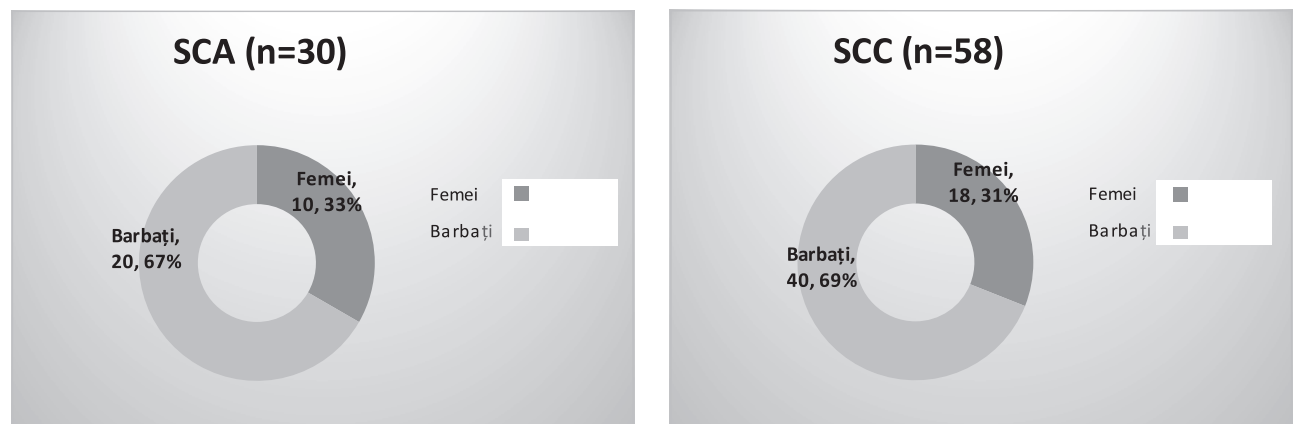


Figura 1. Prezentarea pacienților după sex

Tabelul 2.

Repartizarea pacienților conform factorilor de risc

Factorii de risc CV	Total n=88	SCA (n=30)	SCC (n= 58)	p.
Tabagismul	20 (22,27 %)	12 (40,0%)	8 (13,79 %)	0,007
Hipertensiunea	78 (88,64%)	30 (100%)	48 (82,75 %)	0,0005
Diabet zaharat	30 (34,01%)	10 (33,33%)	20 (34,48 %)	>0,1

Analizând anumiți parametri de laborator, reprezentați în *tabelul 3*, s-a determinat valori crescute ale LDL-C la toți pacienții evaluați ($3,39 \pm 1,14$ mmol/l), s-a evidențiat valori medii mai mari în lotul SCA vs. SCC ($3,664 \pm 0,91$ mmol/l vs. $3,25 \pm 1,23$ mmol/l, $p = 0,039$). Aprecierea trigliceridelor a arătat valori crescute în lotul general de studiu ($2,00 \pm 0,92$ mmol/l) fără diferență semnificativ statistică între loturi.

Rata pacienților cu malnutriție variază de la 15,91% ($n = 14$; PNI), la 95,45% ($n = 84$; CONUT). Conform scorului CONUT la $n = 84$ (95,45%) se atestă diferit grad de malnutriție, la $n = 74$ (84,09%) un grad ușor, la $n = 10$ (11,36%), grad moderat, *figura*

2. În studiul actual lotul SCA a avut în mediu un scor CONUT mai înalt comparativ cu SCC ($3,13 \pm 1,38$ vs. $2,93 \pm 1,32$, $p > 0,05$). Conform scorului CONUT, rata de malnutriție în dependență de sex la fel nu a evidențiat deosebire semnificativă statistic ($2,86 \pm 1,09$ vs. $3,07 \pm 1,47$, $p = 0,23$).

S-a evidențiat o corelație moderată în privința nivelului de albumină, nivelul căreia era de regulă mai scăzută la pacienții cu SCA vs. SCC ($39,13$ mg/dl $\pm 5,39$ vs. $41,73$ mg/dl $\pm 3,91$, $p = 0,01$), corelația similară s-a obținut la analiza nivelului ureei ($8,09 \pm 3,35$ vs. $6,56 \pm 1,95$, $p = 0,012$).

Analizând consumul de carne se observă că toți cei $n = 88$ (100%) de pacienți, au menționat că consumă

Tabelul 3.

Prezentarea datelor de laborator a pacienților

Factorii de risc CV	Total $n=88$	SCA ($n=30$) (34,09%)	SCC ($n=58$) (65,01%)	<i>p.</i>
Limfocite, $\times 10^9/L$	$2,22 \pm 0,56$	$2,30 \pm 0,50$	$2,18 \pm 0,54$	$>0,05$
Albumina, g/dl	$40,84 \pm 4,57$	$39,13 \pm 5,39$	$41,73 \pm 3,91$	0,01
Colesterol total mmol/l	$5,35 \pm 1,27$	$5,74 \pm 1,02$	$5,46 \pm 1,38$	$>0,05$
LDL, mmol/L	$3,39 \pm 1,14$	$3,664 \pm 0,91$	$3,25 \pm 1,23$	0,039
HDL, mmol/L	$1,22 \pm 0,29$	$1,13 \pm 0,26$	$1,28 \pm 0,30$	0,007
LDL/HDL	$2,92 \pm 1,22$	$3,41 \pm 1,14$	$2,67 \pm 1,2$	0,0028
TAG, mmol/L	$2,00 \pm 0,92$	$1,95 \pm 0,92$	$2,03 \pm 0,94$	$>0,05$
Acid uric, mg/dl	$6,10 \pm 1,25$	$6,19 \pm 1,35$	$6,07 \pm 1,22$	$>0,05$
eGFR	$89,44 \pm 20,71$	$84,14 \pm 25,29$	$92,19 \pm 17,84$	0,061
Ureea, mmol/l	$7,08 \pm 2,57$	$8,09 \pm 3,35$	$6,56 \pm 1,95$	0,012

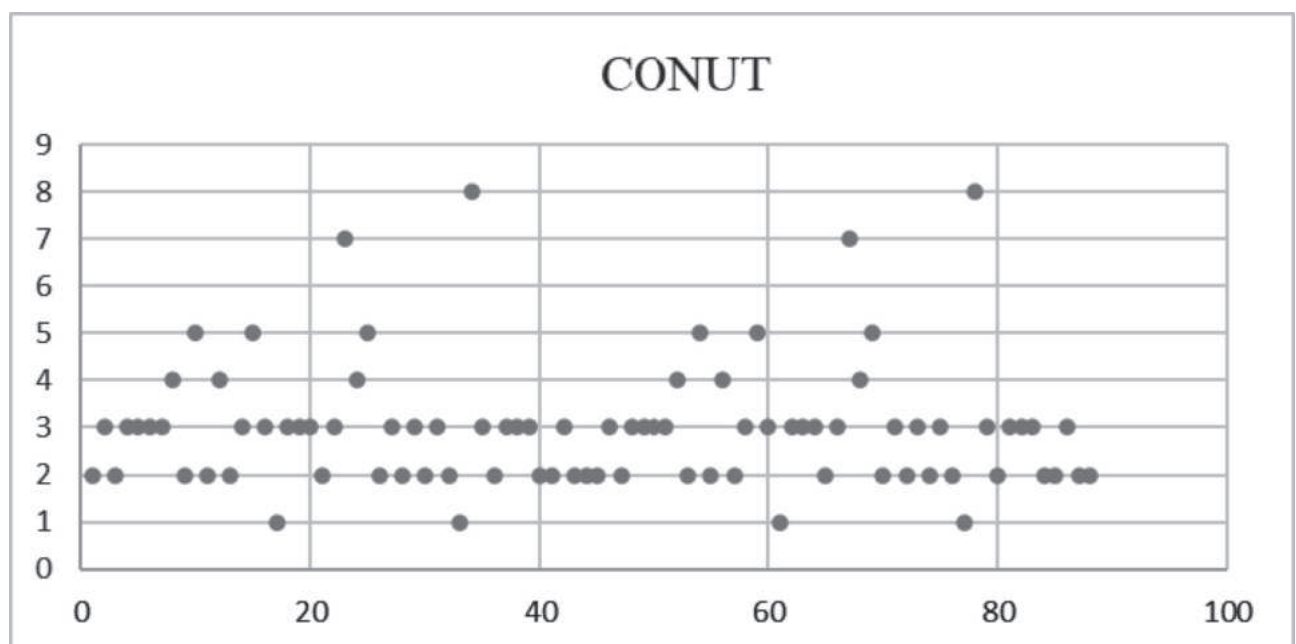


Figura 2. Repartizarea grafică a statutului nutrițional utilizând scorul CONUT

carne albă (pui, curcan), $n=40$ (45,45%) săptămânal și zilnic $n=24$ (27,27%), iar carnea roșie (vită, porc, oaie, miel) este întrebuințată de $n=86$ (97,73%), dintre care $n=12$ (13,64%) consumă zilnic, $n=44$ (50,00%) săptămânal și $n=30$ (34,09%) lunar, iar $n=2$ (2,27%) nu consumă. Utilizarea cărnii procesate (hamburgeri, cârnați, salam, crenvuște, slănină, etc.) se atestă la $n=80$ (90,91%), dintre care $n=36$ (38,64%) consumă săptămânal, $n=30$ (34,09%) lunar, iar $n=14$ (15,91%) consumă zilnic și $n=8$ (9,09%), nu întrebuințează.

Deși, s-a constatat că pacienții din grupul SCA mai frecvent consumă carne procesată, (53,3% vs. 51,72%, $p=0,28$) și carne roșie (73,33% vs. 58,62%, $p=0,082$), această diferență nu este semnificativ statistică. Din categoria fast-food/street-food este important de menționat că băuturi îndulcite sunt mai des consumate de grupul SCA vs. SCC (93,33% vs. 34,48%, $p<0,001$), aceleași rezultate sunt obținute și în categoria produselor semifabricate (33,33% vs. 20,68%, $p=0,1$). Analizând consumul de grăsimi precum unt și ulei rafinat, s-a evidențiat faptul că pacienții din lotul SCA mai frecvent întrebuințau aceste produse în alimentația comparativ cu lotul SCC (80,0% vs. 58,62%, $p=0,017$). Privitor la consumul de pește și fructe de mare, la persoanele cu diagnosticul de SCA s-a evidențiat un consum mai mic, comparativ cu lotul SCC (60% vs. 72,41%, $p=0,13$). În studiul actual nu a fost evidențiată diferența între loturi, privind consumul de legume, (100% vs. 72,41%, $p>0,1$), rezultate identice au fost constatate și în segmentul, consumului de fructe, (73,33% vs. 75,86%, $p>0,1$), însă s-a evidențiat faptul că pacienții din lotul SCC mai frecvent utilizau produsele lactate (65,51% vs. 40,0%, $p=0,01$), statistica similară a fost obținută în privința consumului de cereale integrate, unde s-a evidențiat că pacienții din lotul SCA întrebuințau mai puțin de 2 porții de cereale integrale pe zi (93,33% vs. 75,86%, $p=0,009$).

Discuții.

Factorii de risc joacă un rol important în dezvoltarea patologiei coronariene. Riscul de boală cardiovasculară este reprezentat de acțiunea și consecințele tuturor factorilor de risc, care acționează simultan sau secvențial asupra organismului, favorizând procesul de aterogeneză.

În studiul dat, se determină că rata fumătorilor, printre pacienți cu SCA, a fost semnificativ mai mare comparativ cu SCC (40% vs. 13,79%, $p=0,007$). Fumatul rămâne o problemă cheie de sănătate publică, atât în Europa cât și în lume, fiind un factor de risc CV bine cunoscut. Riscul absolut de a dezvolta o patologie CV, cu o consecință fatală, la 10 ani, este dublu la fumători, comparativ cu nefumători, iar riscul relativ, este de cinci ori mai mare. Deși rata

generală a fumatului a scăzut în mare parte a Europei, ritmul de declin a acesteea sau a încetinit sau este în faza de platou [3, 11].

Gradul de obezitate rămâne ridicat în Europa și în UE atât la adulți, cât și la copii, deși ratele variază substanțial de la o țară la alta. Registrul Național de Date Cardiovasculare (National Cardiovascular Data Registry) prezintă o prevalență a obezității la pacienții cu STEMI de 36,2%, iar a supraponderabilității de 74,9%. În studiul nostru se determină că $n=38$ (43,18%) de pacienți s-au prezentat cu un IMC cuprins între 25,0 și 29,9, $n=38$ (43,17%) de pacienți cu un IMC >30,0. A fost evidențiat faptul că pacienții cu un IMC > 29,9, s-au prezentat mai frecvent cu SCA ($30,53 \pm 3,26$ vs. $28,61 \pm 4,04$, $p=0,009$), rezultate similare s-au obținut și la analiza masei corporale ($89,6 \pm 8,18$ kg vs. $83,93 \pm 11,85$ kg $p=0,005$). Prevalența diabetului în Europa, este înaltă și continuă să crească rapid în ultimele decenii [3, 11]. Toate manifestările bolilor coronariene, inclusiv infarctul miocardic, se întâlnesc cu o frecvență de cel puțin de 2 ori mai mare la pacienții diabetici comparativ cu non-diabetici. Riscul relativ de IMA este cu 50% mai mare la bărbații diabetici și cu 150% mai mare la femeile cu DZ [1]. În studiul nostru în lotul SCC s-au determinat mai mulți pacienți cu DZ, dar nu s-a evidențiat o deosebire semnificativ statistică cu lotul SCA (33,33 vs. 34,48, $p=0,45$).

Dislipidemia este o cauză majoră de dezvoltare precoce a bolilor coronariene. Unele studii au arătat ca nu doar valorile individuale ale LDL-C și HDL-C sunt markeri importanți ai metabolismului lipidic, dar și raportul LDL/HDL ce reflectă nivelul de oxidare, prezentând un indicator de încredere pentru prezicerea prognosticului pe termen lung la pacienții cu STEMI [9]. Un raport LDL/HDL mai mare de 3,36 a fost asociat cu un risc semnificativ mai mare de IMA [11]. În studiul nostru, am constatat că pacienții cu SCA au avut în mediu un raport LDL/HDL mai mare comparativ cu pacienții cu SCC ($3,41 \pm 1,14$ vs. $2,67 \pm 1,2$ $p=0,0028$). Conform datelor noastre s-a determinat că dislipidemia este prezentă la toți 88 de pacienți examinați. s-a determinat valori crescute ale LDL-C la toți pacienții evaluați ($3,39 \pm 1,14$ mmol/l), s-a evidențiat valori medii mai mari în lotul SCA vs. SCC ($3,664 \pm 0,91$ mmol/l vs. $3,25 \pm 1,23$ mmol/l, $p=0,039$). Date similare au fost publicate anterior într-un studiu retrospectiv ce a analizat influența factorilor de risc precum dislipidemia și diabet asupra progresiei plăcii aterosclerotice [3]. Aprecierea trigliceridelor a arătat valori crescute în lotul general de studiu ($2,00 \pm 0,92$ mmol/l) fără diferență semnificativ statistică între loturi. Iar pacienții cu SCA de regulă au avut un nivel de colesterol HDL mai mic comparativ cu

pacienții cu SCC ($1,13 \pm 0,26$ mmol/l vs. $1,28 \pm 0,30$ mmol/l, $p=0,007$).

Într-o meta-analiză bazată pe review literar a 14 surse, s-a constatat că un consum mai mare de carne procesată și carne roșie neprocesată este asociat cu un risc crescut de boala cardiovasculară aterosclerotică cu 7% și, respectiv, 3% [14]. S-a constatat că consumul regulat de carne este asociat cu un risc de 70% de a suporta BCI la bărbați și 37% la femei. În studiul nostru se observă că pacienții din grupul SCA mai frecvent consumă carne procesată (53,3% vs. 51,72% $p=0,28$), date similare sunt obținute și pentru carne roșie ($n=73,33\%$ vs. $58,62\%$, $p=0,082$).

În acest studiu, ca instrument de screening pentru starea nutrițională a pacienților, s-a utilizat 2 sisteme de scor (PNI și CONUT), care în literatura de specialitate rămân a fi predictorii buni pentru evaluarea prognosticului la pacienți cu BCI. Similar rezultatului nostru, în literatură s-a raportat că prevalența malnutriției la pacienți cu SCA variază în funcție de scorul aplicat, de la 9,1% pentru PNI până la 50% pentru CONUT [9]. Malnutriția apreciată prin scorul de control al stării nutriționale (CONUT), pare a fi un predictor independent al mortalității de toate cauzele și MACE mai important decât scorul PNI.

Concluzii.

La pacienții cu boală coronariană ischemică predomină mai frecvent obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, consumul frecvent de carne roșie și procesată, consumul rar de pește. Comparând loturile de studiu, sa determinat că mai susceptibili de a suporta SCA sunt bărbații, supraponderali sau cu obezitate, hipertensivi, fumători, cu un HDL colesterol scăzut și un LDL colesterol crescut. Preferințele alimentare a pacienților cu SCA sunt consumul sporit de produse semifabricate, grăsimi vegetale și animaliere, băuturi îndulcite și un consum scăzut de cereale integrale.

Starea nutrițională evaluată prin scorul de control al stării nutriționale (CONUT) a fost mai frecvent crescută la pacienții cu SCA. Screeningul pacienților cu BCI pentru malnutriție utilizând scorul CONUT ar putea ajuta la identificarea persoanelor cu risc crescut, de a dezvolta SCA.

Bibliografie.

1. H. Tada, M. Takamura, and M. A. Kawashiri, *The Effect of Diet on Cardiovascular Disease*, Heart Disease, and Blood Vessels, Nutrients, vol. 14, no. 2. MDPI, Jan. 01, 2022. doi: 10.3390/nu14020246.
2. R. A. Byrne et al., 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes, Eur Heart J, vol. 44, no. 38, pp. 3720–3826, Oct. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
3. M. Abraș et al *Predictor of atherosclerotic plaque progression in patients with non-obstructive coronary artery disease* J Atherosclerosis, vol 331, pp. e154, 2021, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.465.
4. E. Gholizadeh, P. Ayremlou, and S. N. Saeidlou, *The association between dietary pattern and coronary artery disease: A case-control study*, J Cardiovasc Thorac Res, vol. 12, no. 4, pp. 294–302, 2020, doi: 10.34172/JCVTR.2020.48.
5. E. Gholizadeh, P. Ayremlou, and S. N. Saeidlou, *The association between dietary pattern and coronary artery disease: A case-control study*, J Cardiovasc Thorac Res, vol. 12, no. 4, pp. 294–302, 2020, doi: 10.34172/JCVTR.2020.48.
6. W. T. Chang et al., *Association of prognostic nutritional index with long-term mortality in patients receiving percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: a meta-analysis*, Sci Rep, vol. 13, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40312-4.
7. S. H. Kang et al., *Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention*, Medicine (United States), vol. 101, no. 34, p. E30100, Aug. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000030100.
8. G. Basta et al., *The prognostic impact of objective nutritional indices in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention*, Int J Cardiol, vol. 221, pp. 987–992, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.039.
9. G. Arero, A. G. Arero, S. H. Mohammed, and A. Vasheghani-Farahani, *Prognostic Potential of the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Predicting All-Cause Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis*, Frontiers in Nutrition, vol. 9. Frontiers Media S.A., May 09, 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.850641.
10. S. Bodén et al., *Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a prospective population-based study*, Nutr J, vol. 16, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.1186/s12937-017-0243-8.
11. A. Timmis et al., *European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019*, Eur Heart J, vol. 41, no. 1, pp. 12–85, Jan. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
12. M. Abraș et al., “Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut.” Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale. Numărul 2 (51) 2016 Pag 107-11
13. T. Li et al., *Association of prognostic nutritional index level and diabetes status with the prognosis of coronary artery disease: a cohort study*, Diabetol Metab Syndr, vol. 15, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s13098-023-01019-8.
14. R. Micha, G. Michas, and D. Mozaffarian, “Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes - An updated review of the evidence,” Current Atherosclerosis Reports, vol. 14, no. 6. pp. 515–524, Dec. 2012. doi: 10.1007/s11883-012-0282-8.

CZU: 616-056.52-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.11>

ASPECTE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI METABOLIC LA COPII SUB TRATAMENT CU INHIBITORII LIPAZEI GASTROINTESTINALE

Nelea MĂTRĂGUNĂ, doctor habilitat în științe medicale

Svetlana COJOCARI, doctor în științe medicale

Lilia BICHI-THOREAC, doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”

e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat.

Introducere. În paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate se atestă creșterea prevalenței sindromului metabolic (SM) la copii, acest fapt dictează ca fiecare componentă a SM să fie identificată cât mai precoce, iar scopul tratamentului constă în reducerea obezității, gestionarea complicațiilor metabolice, a rezistenței la insulină și, de asemenea, managementul hipertensiunii arteriale (HTA).

Scopul studiului: Determinarea factoriilor de risc, a rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α* , *PCR-hs*) și adipokine (*leptina*, *adiponectina*) în instalarea SM la copii și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale (ILG)

Material și metode. Rezultatele prezentate sunt obținute ca urmare a realizării unui proiect din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cifrul proiectului 20.80009.8007.33. Studiul a inclus 57 de copii cu SM (IDF, 2007). În funcție de terapia medicamentoasă aferentă tratamentului non-farmacologic, copiii din cercetare s-au divizat în 3 loturi: lotul I – 23 copii, care au primit orlip (orlistat) – ILG, lotul II – 15 copii, care au urmat Inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (IECA) și lotul III – 19 copii, care au administrat atât ILG, cât și IECA. Lotul martor la constituit 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară (raportul de gen: 1:1). S-au analizat factorii de risc, indicele masei corporale (IMC), circumferința abdomenului (CA), valorile tensionale, colesterolul total (CT), LDL – C, HDL – C, trigliceride (TG), glicemia bazală (GB), insulina serică, *TNF α* , *PCR-hs*, *leptina*, *adiponectina* inițial și la intervalul de 3 luni.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova (proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020).

Rezultate: Majoritatea copiilor din cercetare au avut o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA și obezitate, au fost sedentari sau moderat sedentari și au avut o cultură alimentară precară. Dintre componentele SM (IDF, 2007), asociate obezității abdominale, a predominat: HTA la 38 (66,7%) copii, hipertrigliceridemie – 32 (56,1%) copii, majorarea GB – 17(29,8%) copii și hipo-HDL-C – 11 (19,3%) copii. IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut în lotul I (-4,025±1,267 kg/m²), urmat de lotul II (-3,33±0,972 kg/m²) și III (-3,046±0,840 kg/m²). CA cel mai important a scăzut în lotul III (-10,63±3,732 cm) vs lotul II (-9,167±1,783 cm) vs lotul I (- 4,700±2,352 cm). Tendințe similare s-au obținut și pentru valorile tensionale: lotul III (-18.75±1,897 mm Hg) vs lotul II (-12,167±1,359 mm Hg) vs lotul I (-3,900±4,613 mm Hg). LDL-C a scăzut mai important în lotul II al cercetării (-0,46±0,211 mmol/l), iar TG - în lotul III (-0,77±0,325 mmol/l) și II (-0,53±0,112 mmol/l). HDL-C a crescut cu +0,60±0,274 mmol/l în lotul I, cu +0,15±0,066 mmol/l în lotul II și cu +0,12±0,031 mmol/l în lotul III. Insulina serică s-a micșorat mai important în lotul III al cercetării (-9,36±4,53 μ U/mL). Tendințe similare s-au constatat și pentru GB (lotul III -1,24±0,322 mmol/l). *TNF α* s-a micșorat mai important în lotul III (-2,65±0,911 pg/ml) vs lotul I (-1,24±0,508 pg/ml) și lotul II (-1,61±1,018 pg/ml). *PCR hs* a diminuat mai important în lotul I (-0,69±0,785 mg/l) și lotul II (-0,74±0,593 mg/l) vs lotul III (-0,42±0,617 mg/l). Valorile leptinei s-au micșorat important în toate loturile de cercetare la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației (lotul I cu - 8,80±3,64 ng/ml, lotul II cu -10,92±4,084 ng/ml, lotul III cu -9,75±6,172 ng/ml). Valorile adiponectinei au crescut cu +1,83±1,087 μ g/L în lotul III al cercetării.

Concluzie: În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu ILG și IECA la copiii cu SM din cercetare a contribuit la scăderea gradului de obezitate, valorilor tensionale, și respectiv, normalizarea profilului lipidic și glucidic și, totodată, a scos în evidență atât importanța prevenirii, depistării și gestionării precoce a obezității, precum și legătura de cauzalitate dintre obezitate, HTA și inflamația cronică.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, copii, obezitate, hipertensiune arterială.

Summary. Developmental aspects of metabolic syndrome in children under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors.

Introduction. Alongside the increasing trends in obesity rates, there is a documented rise in the prevalence of metabolic syndrome (MetS) in children, dictating that each component of MetS should be identified as early as possible;

and the treatment goal consists of reducing obesity, managing metabolic complications, insulin resistance, and also addressing hypertension (HTN).

Aim of the study. To determine risk factors, the role of certain proinflammatory markers (TNF α , hs-CRP), and adipokines (leptin, adiponectin) in the onset of MetS in children and their evolution under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors (GLI).

Material and methods. The presented results were obtained as part of a project within the State Program 2020-2023 titled "Evolutionary Aspects of Metabolic Syndrome in Children Under Treatment with Gastrointestinal Lipase Inhibitors", project number 20.80009.8007.33. The study included 57 children with MS (IDF, 2007). Depending on the pharmacological therapy associated with non-pharmacological treatment, the children in the research were divided into 3 groups: Group I – 23 children who received orlistat (orlip) – GLI, Group II – 15 children who received Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), and Group III - 19 children who received both GLI and ACEIs. The control group consisted of 50 normotensive and normal-weight children of similar age (gender ratio: 1:1). Risk factors, body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure values, total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, triglycerides (TG), basal glycemia (BG), serum insulin, TNF α , hs-CRP, leptin, and adiponectin were analyzed initially and at the 3-month interval.

The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the Institute of Cardiology, Republic of Moldova (minutes no.2 dated February 20, 2020).

Results: The majority of children in the study had a history of hereditary aggravated HTN and obesity, were sedentary or moderately sedentary, and had poor dietary habits. Among the components of MetS (IDF, 2007) associated with abdominal obesity, the following predominated: hypertension in 38 (66.7%) children, hypertriglyceridemia - 32 (56.1%) children, increased basal blood glucose (BG) - 17(29.8%) children and hypo-HDL-C - 11 (19.3%) children. BMI at the 3-month interval from the initiation of medication decreased most significantly in group I (-4.025 ± 1.267 kg/m²), followed by group II (-3.33 ± 0.972 kg/m²), and III (-3.046 ± 0.840 kg/m²). WC decreased most notably in group III (-10.63 ± 3.732 cm) compared to group II (-9.167 ± 1.783 cm) and group I (-4.700 ± 2.352 cm). Similar trends were observed for blood pressure values: group III (-18.75 ± 1.897 mm Hg) vs group II (-12.167 ± 1.359 mm Hg) vs group I (-3.900 ± 4.613 mm Hg). LDL-C decreased essentially in group II (-0.46 ± 0.211 mmol/l), while TG decreased in group III (-0.77 ± 0.325 mmol/l) and II (-0.53 ± 0.112 mmol/l). HDL-C increased by $+0.60 \pm 0.274$ mmol/l in group I, by $+0.15 \pm 0.066$ mmol/l in group II, and by $+0.12 \pm 0.031$ mmol/l in group III. Serum insulin decreased predominantly in group III (-9.36 ± 4.53 μ U/mL). Similar trends were observed for BG (group III -1.24 ± 0.322 mmol/l). TNF α decreased most significantly in group III (-2.65 ± 0.911 pg/ml) compared to group I (-1.24 ± 0.508 pg/ml) and group II (-1.61 ± 1.018 pg/ml). hs-CRP decreased mainly in group I (-0.69 ± 0.785 mg/l) and group II (-0.74 ± 0.593 mg/l) compared to group III (-0.42 ± 0.617 mg/l). Leptin values decreased significantly in all study groups at the 3-month interval from the initiation of medication (group I by -8.80 ± 3.64 ng/ml, group II by -10.92 ± 4.084 ng/ml, group III by -9.75 ± 6.172 ng/ml). Adiponectin values increased by $+1.83 \pm 1.087$ μ g/L in group III of the study.

Conclusion: In combination with a calorie-restricted diet, regular physical exercise, and behavioral modifications, treatment with ILG and ACEIs in children with MetS in the study contributed to a decrease in the degree of obesity, blood pressure values, and normalization of the lipid and glucose profile, respectively. Additionally, it highlighted both the importance of prevention, early detection, and management of obesity, as well as the causal link between obesity, hypertension, and chronic inflammation.

Keywords: metabolic syndrome, children, obesity, hypertension.

Резюме. Аспекты развития метаболического синдрома у детей, на фоне лечения желудочно–кишечными ингибиторами липазы.

Введение. Наряду с распространенностью ожирения, регистрируется рост число случаев метаболического синдрома (МС) среди детей, что указывает на необходимость раннего выявления компонентов МС, цель которых является снижение ожирения, коррекция метаболических нарушений, инсулинорезистентности, а также контроль артериальной гипертензии (АГ).

Цель исследования: Определить факторы риска, роль провоспалительных маркеров (ФНО α , ЦРБ-hs) и адипокинов (лептин, адипонектин) в возникновении МС у детей и их динамику при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы (ЖКИЛ).

Материал и методы. Представленные результаты были получены в рамках научно-исследовательского проекта "Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей, при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы", с шифром 20.80009.8007.33. В исследовании были включены 57 детей, диагностированных с метаболическим синдромом по критериям IDF, 2007. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на три группы. В I группу вошли 23 пациента, принимавших ЖКИЛ орлистат «Орлип», во II группу – 15 пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Пациенты из III группы (19 пациентов) получали комбинированную терапию ЖКИЛ+ИАПФ. Контрольная группа составила 50 здоровых нормотензивных, нормостенических детей в аналогичной возрастной категории и соотношении полов: 1:1. Исследование детей включило: идентификацию факторов риска, определение индекса массы тела (ИМТ), окружности живота (ОЖ), показателей артериального давления, исходных показателей общего холестерина (ОХ),

ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ), базального уровня глюкозы (БГ), сывороточного инсулина, ФНО α , ЦРБ-hs, лептина, адипонектина а также с интервалом в 3 месеца от начала лекарственной терапии.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике НИИ Кардиологии, Республики Молдова (протокол № 2 от 20 февраля 2020 г.).

Результаты: Большинство исследованных детей имели отягощенный наследственный анамнез по артериальной гипертензии и ожирению, вели малоподвижный или умеренно подвижный образ жизни, также поддерживали неправильную культуру питания. Среди преобладающих компонентов МС (IDF, 2007), ассоциированных с абдоминальным ожирением было выявлено: артериальная гипертензия у 38 (66,7%) детей, гипертриглицеридемия в 32 (56,1%) случаев, повышенный базальный уровень сывороточной глюкозы (БГ) у 17 (29,8%) детей и пониженный уровень ЛПВП у 11 (19,3%) детей. Индекс массы тела, через 3 месеца от начала лекарственной терапии, наиболее значимо снизился в I группе ($-4,025 \pm 1,267$ кг/м²), за ней следовали II группа ($-3,33 \pm 0,972$ кг/м²) и III группа ($-3,046 \pm 0,840$ кг/м²). Объем талии наиболее существенно уменьшилась в III группе ($-10,63 \pm 3,732$ см) по сравнению со II ($-9,167 \pm 1,783$ см) и I группой ($-4,700 \pm 2,352$ см). Аналогичные тенденции были зарегистрированы и для показателей артериального давления: III группа ($-18,75 \pm 1,897$ мм/рт. ст.); II группа ($-12,167 \pm 1,359$ мм/рт. ст.); I группа ($-3,900 \pm 4,613$ мм/рт. ст.). Липопротеиды низкой плотности, более значительно снизились во II группе ($-0,46 \pm 0,211$ ммоль/л), тогда как триглицериды - в III группе ($-0,77 \pm 0,325$ ммоль/л) и во II группе ($-0,53 \pm 0,112$ ммоль/л). Уровень ЛПВП увеличился на $+0,60 \pm 0,274$ ммоль/л в I группе, на $+0,15 \pm 0,066$ ммоль/л во II группе и на $+0,12 \pm 0,031$ ммоль/л в III группе исследования. Сывороточный инсулин снизился более значимо в III группе ($-9,36 \pm 4,53$ мкЕд/мл). Такие же тенденции были зарегистрированы в отношении базального уровня глюкозы (III группа $-1,24 \pm 0,322$ ммоль/л). Сравнивая уровень ФНО- α мы установили, что более значительно данный параметр снизился в III группе на $-2,65 \pm 0,911$ пг/мл по сравнению с I ($-1,24 \pm 0,508$ пг/мл) и II ($-1,61 \pm 1,018$ пг/мл) группами. Определяя динамику сывороточного уровня ЦРБ- hs, было выявлено, что данный маркер был значимо ниже в I ($-0,69 \pm 0,785$ мг/л) и II ($-0,74 \pm 0,593$ мг/л) группах по сравнению с III ($-0,42 \pm 0,617$ мг/л) группой исследования. Уровень лептина достоверно снизился во всех группах через 3 месеца от начала лекарственной терапии (I группа $-8,80 \pm 3,64$ нг/мл, II группа $-10,92 \pm 4,084$ нг/мл, III группа $-9,75 \pm 6,172$ нг/мл), тогда как показатели адипонектина увеличились на $1,83 \pm 1,087$ мкг/л в группе III.

Выводы: В сочетании с низкокалорийной диетой, регулярными физическими упражнениями и поведенческими изменениями, лечение желудочно-кишечными ингибиторами липазы и ингибиторами АПФ у детей с метаболическим синдромом способствовало снижению степени ожирения, показателей артериального давления, привело к нормализации липидного и углеводного обменов, в то же время было подчеркнуто важность профилактики, раннего выявления и лечения ожирения, а также причинно-следственную связь между ожирением, артериальной гипертензией и хроническим воспалением.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, ожирение, артериальная гипертензия.

Introducere.

Prevalența excesului de greutate și a obezității este în continuă creștere, atât la populația adultă, cât și la cea pediatrică, reprezentând o povară substanțială pentru sănătatea publică [1]. Se estimează că cca 39% din populația globală se confruntă cu provocări legate de excesul de greutate [2]. Ascensiunea pandemică a obezității la nivel global, s-a reflectat asupra prevalenței în creștere a SM atât la copii, cât și la adolescenți, iar studiile epidemiologice de resort indică asupra faptului că, prevalența SM variază de la 3,4% la cei cu greutatea normală la 29% în grupul celor obezi [3]. Cumularea de țesut adipos visceral, independent de gradul de obezitate, este puternic asociată atât cu SM, cât și cu complicațiile cardiovasculare ulterioare [4]. O metaanaliză, cu includerea a 76 de articole științifice și peste 142 mii de copii a stabilit o prevalență a SM (IDF) în țările în curs de dezvoltare de până la 3,98%, iar cele mai frecvente componente ale SM au fost obezitatea abdominală și HDL-C diminuat [5].

Absența unei definiții clare a SM la copii face dificilă stabilirea diagnosticului și înțelegerea exactă

a implicației sale clinice la copii [6]. În anul 2007, Federația Internațională de Diabet (IDF) a punctat criterii clare pentru diagnosticul SM la copii (tabelul 1) [7].

Se consideră că SM este rezultatul interacțiunii dintre predispoziția genetică, factorii de mediu și cei comportamentali. De asemenea, factorii de risc pre și postnatali, inclusiv comportamentul mamei în timpul sarcinii, precum și stilul de viață al copiilor, pot contribui la dezvoltarea timpurie a acestui sindrom [8,9,10]. Sedentarismul participă la dezvoltarea obezității, în timp ce obezitatea și dislipidemia sunt consecințele unor obiceiuri alimentare nesănătoase [11].

Originile patofiziologice ale SM începe de la insulinorezistența asociată cu obezitatea, acțiunea insulinei, determinând eliberarea în circulație a acizilor grași liberi și a trigliceridelor, drept rezultat fiind dislipidemia și depunerile adipoase ectopice [12]. Distribuția ectopică a țesutului adipos contribuie la eliberarea de citokine proinflamatorii (TNF, IL-6), reactanților de fază acută (PCR-hs, fibrinogen) provocând o stare de inflamație subclinică [13,14,15].

Tabelul 1.

Consensul IDF, 2007 pentru diagnosticul SM la copil

Vârsta (ani)	CA	Trigliceride	HDL-C	TA	Glicemia
6-<10	≥ percentila 90	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special, la cei cu istoric familial de SM, DZ tip II, dislipidemie, boli cardiovasculare, HTA și/sau obezitate.			
10-<16	≥ percentila 90	≥1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l	- sistolică ≥ 130 - diastolică ≥85 mmHg	≥5,6 mmol/l *la cei cu istoric familial de DZ tip II se recomandă TTGO
>16 ani	Se utilizează criteriile IDF pentru adulți: Circumferința abdominală (caucazieni) >94 cm băieți, >80 cm la fete + oricare două din următoarele: Trigliceride ≥1,7 mmol/l HDL C <1,03 mmol/l la bărbați și <1,29 mmol/l la femei TAS ≥ 130 mmHg, TAD ≥85 mmHg Alterarea glicemiei á jeun				

În patogenia SM se implică un șir de adipokine dintre care leptina, care contribuie la menținerea inflamației subclinice, precum și la activarea sistemului nervos simpatic cu impact asupra dezvoltării HTA [16,17]. O altă adipokină legată de patogeneza SM este adiponectina. Adiponectina este crucială pentru reglarea metabolismului glucidic și lipidic, inhibă dezvoltarea moleculelor de adeziune și atragerea macrofagelor, iar studiile la copiii obezi indică că, nivelele de adiponectină sunt invers asociate cu gradul de obezitate, rezistența la insulină și adipozitatea viscerală [18,19,20].

Deși, SM la copii este un subiect frecvent discutat în literatură, păreri uniforme privind tratamentul acestuia încă lipsesc. Rezistența la insulină, obezitatea centrală, dislipidemia și HTA sunt considerate în mod obișnuit principalele componente ale SM. Prima abordare recomandată a tuturor acestor afecțiuni patologice la copii este intervenția în stilul de viață (dietă și exerciții fizice), totuși, în unele cazuri selecte, un tratament farmacologic s-ar putea dovedi util pentru prevenirea complicațiilor metabolice și cardiovasculare [21]. Indicația farmacoterapiei pentru tratarea obezității pediatrie include: o vârstă ≥10 ani și un IMC în percentila ≥95 cu comorbidități legate de greutate, sau un IMC care este ≥120% din percentila 95, indiferent de comorbidități [22]. Orlistatul a fost permis de către FDA pentru tratamentul obezității la copii. Mecanismul de acțiune a acestuia este inhibarea lipazei gastrointestinale. Studiile efectuate au constatat că tratamentul cu orlistat are ca rezultat o reducere cu 30% a absorbției grăsimilor din alimentație [23]. O metaanaliză finisată în anul 2023, care a inclus peste 800 de cercetări, scopul căreia a fost determinarea efectului orlistatului asupra

parametrilor antropometrici și biochimici la copii, a indicat efectul semnificativ al orlistatului asupra circumferinței taliei (SMD: -0,27, 95% CI: -0,47, -0,07) și a nivelului seric de insulină (SMD: -0,89, 95% CI: -1,52, 0,26) [24].

Pornind de la aceste evidențe, am realizat un proiect din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu denumirea „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, în obiectivele trasate ne-am propus determinarea factorilor de risc pentru SM la copii, a rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α*, *PCR-hs*) și adipokine (*leptina*, *adiponectina*) în SM la copii și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale (ILG).

Material și metode.

Cercetarea a inclus 57 de copii cu SM, stabilit în conformitate cu criteriile IDF, anul 2007, care au fost selectați dintre copiii cu vârsta de 10-18 ani, care prezentau obezitate abdominală. Din copiii incluși în cercetare 39 (68,4%) au avut vârsta 10 -<16 ani, iar 18 (31,6%) – vârsta de 16-18 ani. Raportul de gen a fost următorul: 33 (57,9%) copii de gen masculin și 24 (42,1%) copii de genul feminin (tabelul 2).

Tabelul 2.

Caracteristica în funcție de vârstă și gen

Variabile	N	%	
Vârsta (ani)	10<16	39	68,4
	16-18	18	31,6
Genul	masculin	33	57,9
	feminin	24	42,1

În funcție de terapia medicamentoasă aferentă tratamentului non-farmacologic, copiii din cercetare

s-au divizat în 3 loturi: lotul I – 23 copii, care au primit ILG, lotul II – 15 copii, care au urmat IECA și lotul III – 19 copii, care au administrat atât ILG, cât și IECA. Lotul martor la constituit 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară (raportul de gen: 1:1).

S-au apreciat factorii de risc conform unei anchete special elaborate, care a inclus: factorii de risc prenatali și ai primului an de viață, factorii de risc comportamentali, nocivitățile familiale și ale copilului, ancheta alimentară și ancheta activităților fizice *etc.* S-a determinat indicele IMC, CA și valorile tensionale inițial și la intervalul de 1 și 3 luni de la inițierea terapiei. Profilul lipidic (CT, LDL – C, HDL – C, TG), glucidic (GB, insulina serică), markerii proinflamatori (TNF α , PCR-hs) și adipokinele serice (leptina, adiponectina) au fost apreciate inițial și la intervalul de 3 luni. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova (proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020).

Rezultate.

Factorii de risc la copiii cu SM

a) Factorii de risc prenatali

La analiza antecedentelor morbide heredocolaterale familiale am constatat că doar 17 copii (29,8%) nu prezintă un anamneștic heredocolateral agravat prin HTA și doar 12 copii (21,1%) nu prezintă un anamneștic agravat prin obezitate. Majoritatea copiilor au anamneșticul agravat prin HTA sau obezitate fie că în generația I, generația II sau ambele generații de rudenie (tabelul 3).

Tabelul 3.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de antecedentele morbide heredo-familiale

		N	%
IMA	absent	42	73,7
	rude gr. I	4	7,0
	rude gr. II	11	19,3
HTA	absentă	17	29,8
	rude de gr. I	14	24,6
	rude de gr. II	16	28,1
	rude de gr. I și II	10	17,5
AVC	absent	48	84,2
	rude de gr. I	1	1,8
	rude de gr. II	8	14,0
DZ tip II	absent	42	73,7
	rude de gr. I	5	8,8
	rude de gr. II	10	17,5

Obezitate	absentă	12	21,1
	rude de gr. I	26	45,6
	rude de gr. II	6	10,5
	rude de gr. I și II	13	22,8
Cardiopatie ischemică	absentă	44	77,2
	rude de gr. I	1	1,8
	rude de gr. II	10	17,5
	rude de gr. I și II	2	3,5

Cât privește evoluția sarcinii am constatat următoarele: la circa 31 (54,4%) din mame sarcina a evoluat cu toxicoză și anemie. Diverse erori de alimentație pe perioada gravidității au prezentat 49 (86,0%) persoane. Deși, rezultatele cu referire la consumul de alcool și fumat sunt subiective, totuși o mamă (1,8%) a recunoscut că a consumat alcool pe perioada gravidității, însă conform afirmațiilor în cantități foarte mici, 2 (3,5%) mame au continuat să fumeze pe perioada sarcinii, iar 10 (17,5%) mame au fost expuse fumatului pasiv la domiciliu. Iminență de avort pe perioada sarcinii au avut 23 (40,4%) din mame, la o mamă (1,8%) în timpul sarcinii s-a acutizat pielonefrita cronică. HTA cu debut până la sarcină au prezentat 7 (12,3%) mame, iar la o mamă (1,8%) – HTA a debutat în timpul sarcinii. Diabet zaharat cu debut până la sarcină au avut 3 (5,3%) mame, iar diabet gestațional – 4 (7,0%) (tabelul 4).

Cât privește evoluția nașterii am constatat următoarele: diverse probleme în travaliu cum ar fi naștere accelerată au prezentat 17 (29,8%) din mame, insuficiența forțelor de contracție – 15 (26,3%) mame, traumă natală au suportat 13 (22,8%) copii, iar circulara cordonului ombilical în jurul gâtului au avut 28 copii (49,1%) (tabelul 5).

Majoritatea copiilor au fost normotrofi în primul an de viață (n=33; 57,9%), hipotrofi gr.I au avut 4 (7,0%) din copii, iar paratrofi în primul an au fost 20 (35,1%) din copii. Cu referire la alimentația primului an de viață am constatat că 41 (72%) din copii au avut o alimentație naturală cu o durată < de 6 luni, dintre care 25 (43,9%) copii au fost alimentați natural <3 luni, iar 16 (28,1%) copii – 3-6 luni și doar 12 (21,1%) din copii au primit o alimentație naturală cu durata de 6-12 luni, iar 3 (5,3%) din copii cu durata > 12 luni (tabelul 6).

b) Caracteristica nocivităților familiare

Analizând nocivitățile familiale am constatat următoarele: 20 (35,1%) de copii sunt expuși stresului cronic familial, deoarece în aceste familii s-a constatat un climat psihologic nefavorabil, condiționat de divorțul părinților, copiii locuiesc cu bunicii sau cu un alt membru al familiei *etc.* Totodată, în familiile

Tabelul 4.

Evoluția sarcinii

Evoluția sarcinii		N	%
Toxicoză	nu	26	45,6
	da	31	54,4
Anemie	nu	26	45,6
	da	31	54,4
Hipertensiune arterială	nu	49	86,0
	cu debut până la sarcină	7	12,3
	cu debut în sarcină	1	1,8
Iminență de avort	nu	34	59,6
	da	23	40,4
Acutizarea unei maladii cronice	nu	56	98,2
	da	1	1,8
Fumatul în timpul gravidității	nu	45	78,9
	da, activ	2	3,5
	da, pasiv	10	17,5
Consumul de alcool pe perioada gravidității	nu	56	98,2
	rar (ocazional)	1	1,8
	frecvent	-	-
Erori în alimentația gravidei	nu	8	14,0
	da	49	86,0
Diabet zaharat	nu	50	87,7
	cu debut până la sarcină	3	5,3
	diabet gestațional	4	7,0

Tabelul 5.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii		N	%
Diverse probleme în travaliu	absente	25	43,9
	naștere accelerată	17	29,8
	insuficiența forțelor de contracție	15	26,3
Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	nu	29	50,9
	da	28	49,1
Trauma natală	nu	44	77,2
	da	13	22,8

Tabelul 6.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

Variabile estimate		N	%
Dezvoltarea fizică	normotrof	33	57,9
	hipotrofie gr. I	4	7,0
	paratrof	20	35,1
Durata alimentației naturale	<3 luni	25	43,9
	3-6 luni	16	28,1
	6-12 luni	12	21,1
	>12 luni	3	5,3

Tabelul 7.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de factori de risc comportamentali

Stresul cronic		N	%
Climatul psihologic în familie	favorabil	37	64,9
	nefavorabil (<i>părinți divorțați, copilul locuiește cu alt membru al familiei</i>)	20	35,1
Abuz de alcool	nu	45	78,9
	da (<i>un părinte</i>)	11	19,3
	da (<i>alt membru al familiei, care locuiește cu copilul</i>)	1	1,8
Climatul psihologic în școală	favorabil	30	52,6
	nefavorabil (<i>conflicte cu pedagogii, colegi etc</i>)	27	47,4
Fumatul			
Fumat pasiv (fumatul în familie)	nimeni	25	43,9
	mama	5	8,8
	tata	17	29,8
	mama și tata	10	17,5
Fumat activ	nu	49	86,0
	a încercat	8	14,0
De la ce vârstă a încercat copilul a fuma ?	13 ani	1	1,8
	14 ani	1	1,8
	15 ani	4	7,0
	16 ani	2	3,5

Tabelul 8.

Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de gradul de sedentarism

Ancheta activității fizice	Răspuns	Numărul absolut	Ponderea (%)
Activități fizice desfășurate			
Gimnastica matinală	nu	34	59,6
	da	23	40,4
Activității fizice în timpul liber	activ*	-	-
	moderat activ**	18	31,6
	moderat sedentar***	16	28,1
	sedentar****	23	40,4

Notă: Activ* – frecvențează secții sportive, în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

Moderat activ** - sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

Moderat sedentar***- mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

Sedentar**** - mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

a 11 (19,3%) copii consumă alcool un părinte, iar în familia unui copil (1,8%) consumă alcool un alt membru al familiei, care locuiește cu copilul. Un climat psihologic nefavorabil în școală, determinat de conflicte cu pedagogii, profesorii *etc.* s-a determinat la 27 (47,4%) copii.

Un al factor de risc – fumatul pasiv a fost înregistrat în familiile a 32 (21,1%) de copii, deoarece în mediul familial a 5 (8,8%) copii – fumează mama, în familiile a 17 (29,8%) copii – fumează tatăl copiilor, iar în familiile a 10 (17,5%) copii – fumează ambii

părinți. Cât privește fumatul activ – 8 (14%) copii au recunoscut că au încercat să fumeze, vârsta acestor copiii a fost cuprinsă între 13-18 ani (tabelul 7).

Evaluând gradul de sedentarism am constatat următoarele: practică cu regularitate gimnastica matinală doar 23 (40,4%) de copii, practică timpul liber moderat activ (*sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore*), doar 18 (31,6%) copii, majoritatea copiilor sunt moderat sedentari (*mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2*

Tabelul 9.

Cultura alimentară a familiei

		N	%
Micul dejun	niciodată	5	8,8
	uneori	44	77,2
	cu regularitate	8	14,0
Produse consumate cel mai des la micul dejun	nimic	4	7,0
	terci	8	14,0
	tartine	26	45,6
	chifle	12	21,1
	meniu complex	7	12,3
Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator	nu	-	-
	rar	28	49,1
	cu regularitate	29	50,9
Se consumă produse cu < 2 ore înainte de somn	niciodată	-	-
	rar	1	1,8
	ca regulă	56	98,2
Consumul de sare	puțin sărat	1	1,8
	moderat sărat	29	50,9
	sărat	27	47,4
Consumul de grăsime	se preferă grăsimi vegetale	34	59,6
	se preferă grăsimi animaliere	23	40,4

ore, în fața televizorului > 2 ore) – 16 (28,1%) copii sau sedentari (*mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore*) – 23 copii (40,4%) (tabelul 8).

Analizând cultura alimentară familiară am constatat diverse încălcări a regimului alimentar la 55 (96,5%) copii. Niciodată nu consumă micul dejun la domiciliu 5 (8,8%) copii, iar 44 (77,2%) de copii – consumă doar ocazional și doar 8 (14,0%) copii – servesc cu regularitate micul dejun la domiciliu. Produsele cel mai des consumate la micul dejun sunt tartine (n=26; 45,6%) sau chifle (n=12; 21,1%) și doar 8 copii (14,0%) – consumă de preferință terci. Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator rar de către 28(49,1%) copii, cu regularitate de către 29 (50,9%) copii. Se întrebuințează alimente cu < 2 ore înainte de somn ca regulă de către 56 (98,2%) copii. Se consumă produsele moderat sărate (n=29; 50,9%) și sărate (n=27; 47,4%) de către majoritatea copiilor. Cât privește consumul de grăsime, în familiile a 34 (59,6%) copii se preferă grăsimi vegetale, iar în familiile a 23 (40,4%) copii – de origine animalieră (tabelul 9).

Analizând alimentele consumate în funcție de piramida alimentară am constatat următoarele: 29 (50,9%) copii consumă dulciuri de 3-4 ori pe săptămână, iar 5(8,8%) copii le întrebuințează zilnic. Mezelurile se consumă de majoritatea copiilor de 3-4 ori pe săptămână – 34 (59,6%) copii. Și cartofii prăjiți

sunt preferința copiilor din cercetare, deoarece se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 43(75,4%) de copiii, de 3-4 ori pe săptămână – de către 11 (19,3%) copii. Produsele de patiserie, de asemenea, sunt consumate frecvent: 17 (29,8%) copii le consumă de 1-2 ori pe săptămână, iar 38 (66,7%) din copii le consumă și mai frecvent (de 3-4 ori pe săptămână). Se consumă frecvent și produse de tip fast-food – 14 (24,6%) copii le consumă de 1-2 ori pe săptămână, iar 40 (70,2%) copii de 3-4 ori pe săptămână. Unele alimentele sănătoase precum laptele și derivatele de lapte (n=35; 61,4%), nuci, alune, semințe (n=29; 50,9%) se consumă de majoritatea copiilor doar ocazional (tabelul 10).

Evaluarea în dinamică a parametrilor antropometrici, valorilor tensionale, a parametrilor metabolismului lipidic și glucidic sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale

Valorile inițiale ale IMC în funcție de loturile de cercetare au fost următoarele: lotul I – 31,46±0,932 kg/m², lotul II – 31,68±0,746 kg/m², lotul III – 36,54±1,723 kg/m². IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut în lotul I (-4,03±1,267 kg/m²), urmat de lotul II (-3,33±0,972 kg/m²) și III (-3,05±0,840 kg/m²) (Figura 1).

Valorile inițiale ale CA au fost următoarele: lotul I – 95,0±1,906 cm, lotul II –102,40±2,225 cm, lotul III –107,63±3,207 cm. La intervalul de 1 lună de la inițierea medicației CA cel mai important a scăzut în lotul III

Tabelul 10.

Piramida alimentatiei

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Dulciuri	ocazional	7	12,3
	1-2 ori pe săptămână	16	28,1
	3-4 ori pe săptămână	29	50,9
	consum zilnic	5	8,8
Mezeluri	ocazional	3	5,3
	1-2 ori pe săptămână	18	31,6
	3-4 ori pe săptămână	34	59,6
	consum zilnic	2	3,5
Cartofi prăjiți	ocazional	3	5,3
	1-2 ori pe săptămână	43	75,4
	3-4 ori pe săptămână	11	19,3
Produse de patiserie	ocazional	1	1,8
	1-2 ori pe săptămână	17	29,8
	3-4 ori pe săptămână	38	66,7
	consum zilnic	1	1,8
Lapte și derivate din lapte	ocazional	35	61,4
	1-2 ori pe săptămână	20	35,1
	3-4 ori pe săptămână	2	3,5
Carne slabă	ocazional	6	10,5
	1-2 ori pe săptămână	50	87,7
	3-4 ori pe săptămână	1	1,8
Pește	ocazional	13	22,8
	1-2 ori pe săptămână	44	77,2
Ouă	ocazional	13	22,8
	1-2 ori pe săptămână	40	70,2
	3-4 ori pe săptămână	4	7,0
Nuci, alune, semințe	ocazional	29	50,9
	1-2 ori pe săptămână	28	49,1
Legume, fructe	ocazional	16	28,1
	1-2 ori pe săptămână	28	49,1
	3-4 ori pe săptămână	3	5,3
Cereale	ocazional	14	24,6
	1-2 ori pe săptămână	34	59,6
	3-4 ori pe săptămână	9	15,8
Băuturi carbogazificate	ocazional	5	8,8
	1-2 ori pe săptămână	22	38,6
	3-4 ori pe săptămână	30	52,6
Fast-food	ocazional	1	1,8
	1-2 ori pe săptămână	14	24,6
	3-4 ori pe săptămână	40	70,2
	consum zilnic	2	3,5

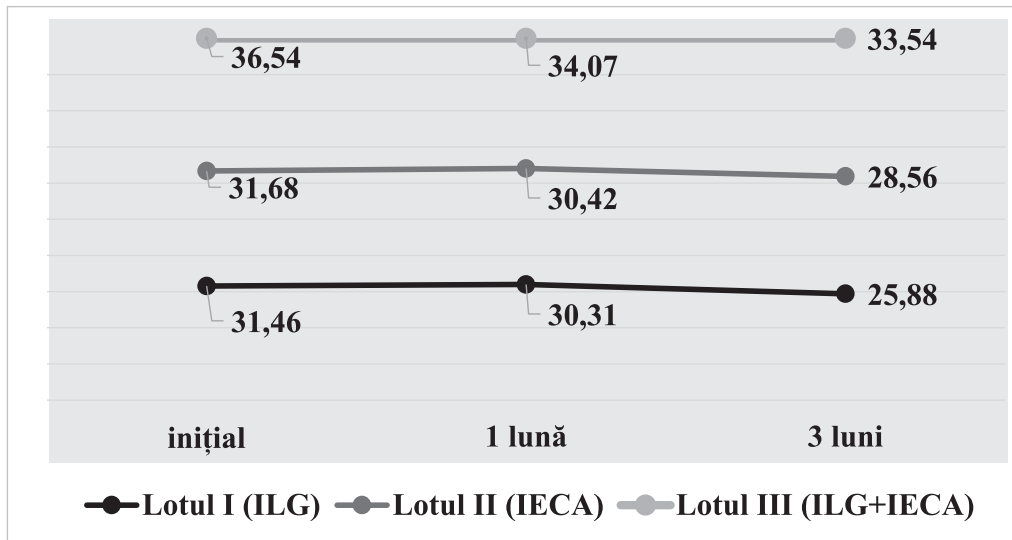


Figura 1. Evaluarea în dinamică a IMC (kg/m²) în funcție de terapia medicamentoasă primită
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

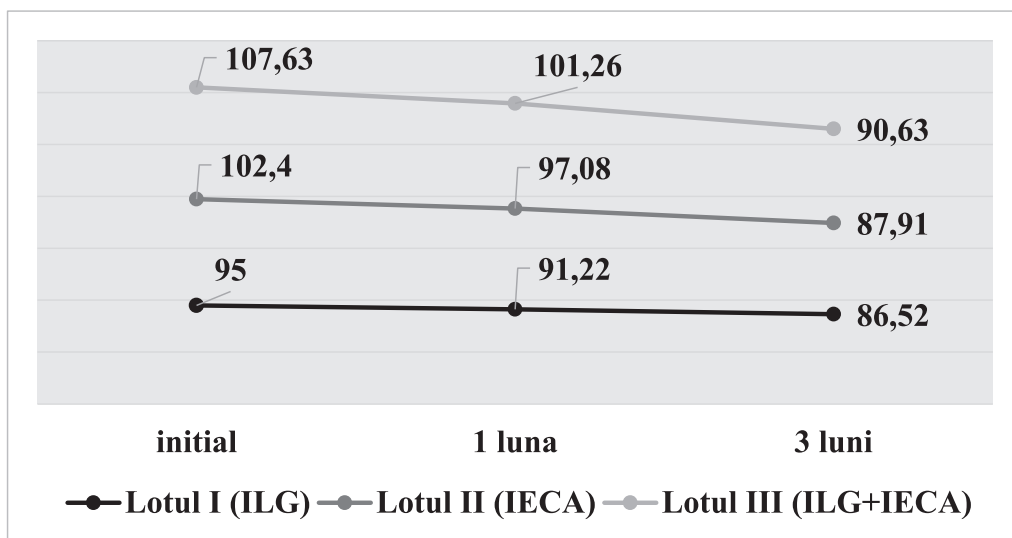


Figura 2. Dinamica valorilor CA (-cm) în funcție de medicația urmată
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

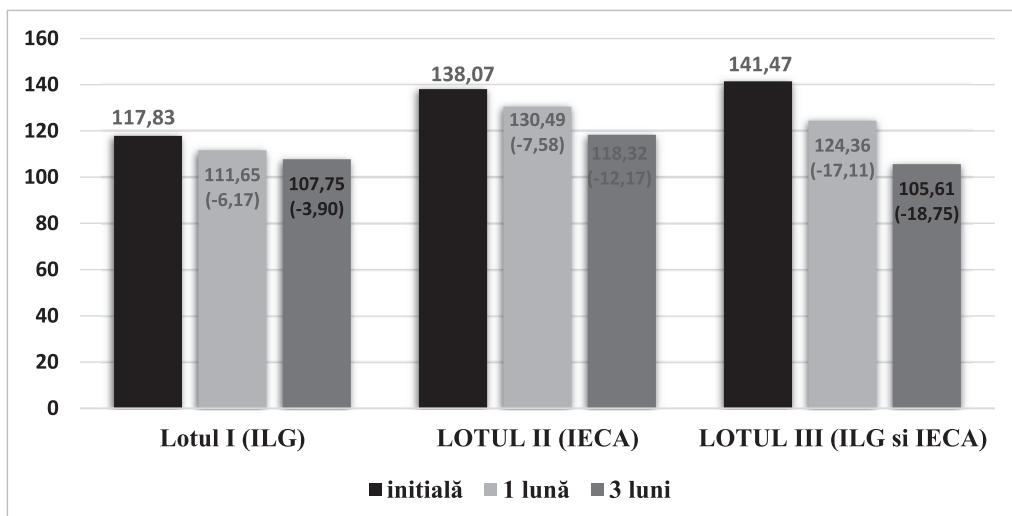


Figura 3. Evaluarea dinamică a valorilor TAS (mm Hg) în dinamică în funcție de terapia medicamentoasă primită
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

(-6,37±1,30 cm) vs lotul II (-4,92±1,00 cm) și lotul I (-3,78±0,846). Aceleași tendințe s-au menținut și peste 3 luni: lotul III (-10,63±3,732 cm) vs lotul II (-9,17±1,783 cm) vs lotul I (-4,70±2,352 cm) (Figura 2).

Valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS), de asemenea, la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important au scăzut în lotul III al cercetării (-18,75±1,897 mm Hg), urmat de lotul II (-12,17±1,359 mm Hg), însă în lotul I valorile TAS au scăzut mai puțin (-3,90±4,613 mm Hg) (Figura 3).

Valorile inițiale ale HDL-C la copiii cu SM au fost net inferioare față de cele înregistrate la lotul martor (0,911±0,30 vs 1,73±0,043 mmol/l; $p<0,001$). În schimb valorile LDL-C s-au constatat mai înalte la copii cu SM vs lotul martor (2,91±0,109 vs 1,82±0,021 mmol/l; $p<0,001$). Tendințe similare s-au obținut și pentru TG (1,80±0,102 vs 0,97±0,039 mmol/l; $p<0,001$) (Tabelul 10 și 11). Deși, valorile GB nu au depășit valorile de referință în conformitate cu recomandările IDF, 2007, totuși copiii cu SM au avut valoarea acesteia mai înaltă, față de lotul martor (4,93±0,996 vs 3,90±0,040 mmol/l; $p<0,001$). Insulina serică, de asemenea, s-a înregistrat mai înaltă la copiii cu SM față de lotul martor (19,60±1,242 vs 10,54±0,590 μ U/ml; $p<0,001$) (Tabelul 11, 12). Valorile insulinei serice s-au corelat pozitiv cu IMC ($r=+0,41$; $p<0,001$).

La intervalul de 3 luni de medicație valorile HDL-C au crescut cu +0,60±0,274 mmol/l în lotul I, cu +0,15±0,066 mmol/l în lotul II și cu +0,12±0,031 mmol/l în lotul III. Nivelul LDL-C a scăzut mai important în lotul II al cercetării (-0,46±0,211 mmol/l), iar al TG – în lotul III (-0,77±0,325 mmol/l) și II (-0,53±0,112 mmol/l) (tabelul 12).

La analiza parametrilor metabolismului glucidic în dinamică la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei medicamentoase am obținut scăderi neînsemnate ale GB în lotul III (-1,24±0,322 mmol/l). Valorile insulinei serice, de asemenea, s-au micșorat mai important în lotul III al cercetării (-9,36±4,53 μ U/mL), în lotul I și II - s-a micșorat cu cca o unitate (tabelul 13).

Aprecierea valorilor TNF α , PCR-hs, leptinei, adiponectinei la copiii cu SM și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale.

Copiii cu SM au avut valori mai înalte ale leptinei (35,79±2,135 vs 7,93±0,230 ng/ml, $p<0,001$), dar mai mici ale adiponectinei față de lotul martor (6,75 ± 0,693 vs 10,95±0,330 μ g/L $p<0,001$). Cu referire la markerii proinflamatorii, atât valorile TNF α (8,66±0,434 vs 3,12 ± 0,980 pg/ml; $p<0,001$), cât și cele ale PCR hs (2,64 ± 0,282 vs 0,23±0,013 mg/l; $p<0,001$) au fost mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor (tabelul 14, 15).

Tabelul 11.

Parametrii metabolismului lipidic și glucidic la copiii cu SM în comparație cu lotul martor

	Lotul de cercetare sindrom metabolic N=57		Lotul martor normotensivi, normoponderali N=50		p
	M	m	M	m	
C-T (mmol/l)	4,50	0,121	4,48	0,048	>0.05
LDL- C (mmol/l)	2,91	0,109	1,82	0,021	<0.001
HDL-C (mmol/l)	0,91	0,030	1,73	0,043	<0.001
TG (mmol/l)	1,80	0,101	0,97	0,390	<0.001
GB (mmol/l)	4,92	0,099	4,48	0,048	<0.001
Insulina (μ U/ml)	19,60	1,241	10,54	0,590	<0.001

Tabelul 12.

Parametrii inițiali ai metabolismului lipidic și glucidic în funcție de loturile cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
C-T	4,17	0,143	4,35	0,118	4,61	0,303	4,48	0,048	<0.05	>0.05	>0.05
HDL-C	0,84	0,052	0,93	0,055	0,97	0,040	1,73	0,043	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C	2,72	0,122	2,82	0,130	3,21	0,266	1,82	0,021	<0.001	<0.001	<0.001
TG	1,73	0,140	1,68	0,140	1,98	0,228	0,97	0,039	<0.001	<0.001	<0.001
GB	4,88	0,158	4,84	0,174	5,04	0,189	3,90	0,040	<0.001	<0.001	<0.001
Insulina	18,52	1,325	15,39	2,317	24,22	2,541	10,54	0,590	<0.001	<0.05	<0.001

Tabelul 13.

Parametrii metabolismului lipidic la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei medicamentoase în funcție de loturile cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
C-T	4,34	0,186	3,89	0,213	4,07	0,220	4,48	0,048	>0.05	<0.01	>0.05
HDL-C	1,45	0,272	1,03	0,075	1,05	0,073	1,73	0,043	>0.05	<0.001	<0.001
LDL-C	2,63	0,2165	2,36	0,165	2,58	0,210	1,82	0,021	<0.001	<0.001	<0.001
TG	1,51	0,146	1,27	0,117	1,45	0,148	0,97	0,039	<0.001	<0.001	<0.001
GB	5,45	0,604	4,79	0,084	5,00	0,229	3,90	0,040	<0,05	<0,001	<0,001
Insulina	16,52	1,987	16,11	1,696	19,22	4,246	10,54	0,590	<0,01	<0,01	<0,05

Tabelul 14.

Valorile serice ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR hs la copiii cu sindrom metabolic în funcție de lotul martor

	SM (IDF, 2007) N=57		Lotul martor N=50		p
	M	m	M	m	
Leptina	35,79	2,135	7,93	0,230	<0.001
Adiponectina	6,75	0,692	10,95	0,330	<0.001
TNF α	8,66	0,433	3,12	0,098	<0.001
PCR hs	2,64	0,282	0,23	0,013	<0.001

Tabelul 15.

Valorile inițiale ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR-hs în funcție de valorile tensionale și lotul martor

	SM (IDF, 2007) N=57				Normotensivi și normoponderali		p ¹	p ²
	TAS < 130 mm Hg N=26		TAS > 130 mm Hg N=31		Lotul martor N=50			
	M	m	M	m	M	m		
Leptina	33,35	2,456	37,84	3,335	7,93	0,230	<0.001	<0.001
Adiponectina	7,09	1,206	6,47	0,789	10,95	0,330	<0.01	<0.001
TNF α	9,03	0,542	8,35	0,658	3,12	0,098	<0.001	<0.001
PCR-hs	2,38	0,399	2,86	0,397	0,23	0,013	<0.001	<0.001

Tabelul 16.

Valorile inițiale ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR hs în funcție de loturile de cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
Leptina	32,9	2,76	34,6	3,70	40,2	4,6	7,9	0,23	<0.001	<0.001	<0.001
Adiponectina	7,2	1,35	8,8	1,30	4,6	0,52	11,0	0,33	<0.01	>0.05	<0.001
TNF α	9,3	0,58	7,9	1,07	8,5	0,70	3,1	0,09	<0.001	<0.001	<0.001
PCR-hs	2,4	0,43	2,6	0,5	3,0	0,55	0,2	0,01	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelul 17.

Valorile leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR-hs la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei în funcție de loturile cercetate

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
Leptina	20,1	2,06	22,3	1,81	23,4	2,55	7,9	0,23	<0.001	<0.001	<0.001
Adiponectina	9,3	1,05	5,5	0,71	6,3	1,17	11,0	0,33	>0.05	<0.001	<0.001
TNFα	7,2	0,61	6,8	0,69	6,6	0,91	3,1	0,09	<0.001	<0.001	<0.001
PCR-hs	1,2	0,39	1,6	0,65	1,8	0,97	0,2	0,01	<0.05	<0.05	>0.05

De asemenea, valorile leptinei au fost înalte, atât la copiii hipertensivi ($37,84 \pm 3,335$ vs $7,93 \pm 0,230$ ng/ml; $p < 0,001$), cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor ($33,35 \pm 2,456$ vs $7,93 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$), însă cele mai înalte valori au fost înregistrate la copiii hipertensivi față de cei normotensivi. Valorile markerilor proinflamatorii s-au obținut mai înalte, atât la copiii hipertensivi, cât și la copiii normotensivi în raport cu lotul martor (tabelul 16).

Valorile leptinei s-au micșorat important în toate loturile de cercetare la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației (lotul I cu $-8,80 \pm 3,64$ ng/ml, lotul II cu $-10,92 \pm 4,084$ ng/ml, lotul III cu $-9,75 \pm 6,172$ ng/ml). Valorile adiponectinei au crescut cu $1,83 \pm 1,087$ μ g/L în lotul III al cercetării.

TNF α s-a micșorat mai important în lotul III al cercetării ($-2,65 \pm 0,911$ pg/ml), iar în lotul I și lotul II s-au micșorat cu o unitate. PCRhs a diminuat mai important în lotul I ($-0,69 \pm 0,785$ mg/l) și lotul II ($-0,74 \pm 0,593$ mg/l) (tabelul 17).

Discuții.

SM este o constelație de factori de risc interconectați de origine metabolică, care conduc la boli cardiovasculare aterosclerotice [25]. Prevalența SM la copii diferă în funcție de criteriile aplicate pentru identificarea lui. O analiză sistemică anterioară a constatat că prevalența SM a variat de la 0,2 la 38,9%, cu o medie de 3,3% (interval, 0-19,2) în populația generală, fiind relativ mai mare la copiii supraponderali (11,9%) și obezi (29,2%) [26,27]. Cauzele SM la copii sunt multiple și implică interacțiuni între factorii genetici, prenatali, de mediu (sedentarism, alimentație hipercalorică), hormonal și metabolici care duc, în final, la apariția condițiilor ce caracterizează acest sindrom [28]. SM al copilului este atribuit relației cu diabetul zaharat gestațional și greutatea mare la naștere (*ipoteza lui Barker*). Ipoteza „fenotipului econom și originile

fetale ale bolilor adulte” sunt alte ipoteze, care descriu factorii antenatali și perinatali, precum și impactul greutății la naștere asupra caracteristicilor SM la sugari [29]. Într-o cercetare care a inclus 175 de copii obezi, cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani s-a constatat că greutatea la naștere, stilul de viață sedentar și antecedentele materne de diabet zaharat gestațional sunt asociate cu SM [30]. Rezultatele altor cercetări sugerează că istoricul familial de obezitate are un impact semnificativ asupra dereglărilor cardiovasculare și metabolice la descendenți. Într-un studiu prospectiv realizat în Țările de Jos s-a constatat că obezitatea maternă în timpul sarcinii s-a corelat cu un IMC mai mare în copilărie, hipertensiune arterială sistolică, hiperinsulinemie și un nivel mai scăzut de HDL-C [31]. Zhaogeng Yang și colaboratorii, în studiul efectuat pe un eșantion de peste 11.000 de copii au constatat că, prezența excesului de greutate la ambii părinți a fost puternic asociată cu un risc crescut de SM la descendenții lor, iar obezitatea maternă a avut o corelație mai puternică cu SM decât obezitatea paternă [32]. În cercetarea noastră doar 17 copii (29,8%) nu au avut un anamnezic heredocolateral agravat prin HTA și doar 12 copii (21,1%) nu au prezentat un anamnezic agravat prin obezitate. HTA cu debut până la sarcină au manifestat 7 (12,3%) mame, iar la o mamă (1,8%) – HTA a debutat în timpul sarcinii. Diabet zaharat până la sarcină au avut 3 (5,3%) mame, iar diabet gestațional – 4 (7,0%). Alte studii au sugerat o asociere între greutatea mică la naștere și realizarea SM la vârsta adultă prin modificări epigenetice, care au avut ca rezultat dislipidemie, obezitate și rezistență la insulină [33,34], iar altele au scos în evidență beneficiile alimentației naturale asupra prevenirii bolilor cardiovasculare inclusiv SM [35]. În cercetarea noastră majoritatea copiilor ($n = 41$; 72%) au avut o alimentație naturală cu o durată < de 6 luni.

Factorii stilului de viață precum lipsa activității fizice, consumul de alimente grase, preferința pentru carbohidrații simpli și mai puține legume sunt factori la fel de importanți ca și factorii ereditari și prenatali în dezvoltarea SM la copii. Totodată, orele prelungite de vizionare a televizorului/calculatorului scad timpul alocat activităților fizice, favorizând în același timp consumul pasiv de alimente nesănătoase și băuturi îndulcite [36]. În cercetare noastră practică cu regularitate gimnastica matinală doar 23 (40,4%) de copii și doar 18 (31,6%) copii practică timpul liber moderat activ (*sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore*). De asemenea, cu regularitate se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator (n=29; 50,9%) și se întrebuințează alimente cu < 2 ore înainte de somn (n=56; 98,2%). Rezultatele unei cercetări la care au participat 367 de copii, cu vârsta medie de 14,7 ani, au dovedit o asociere dintre refuzul de la micul dejun și consumul produselor de fast-food cu SM, obezitatea, majorarea LDL-C, TG, GB, hiperinsulinemie și HOMA-IR [37]. Studiul cercetătorilor mexicani, la care au participat 654 de copii a constatat asocierea frecvenței sporite (mai mult de 3 ori pe săptămână) a consumului alimentelor nesănătoase (fast-food, dulciuri, băuturi recoroitoare, sucuri îndulcite, consum scăzut de fibre) cu componentele SM, hipertrigliceridemie și insulinorezistență [38]. În cercetarea noastră doar 8 (14,0%) copii – servesc cu regularitate micul dejun la domiciliu, însă produsele cel mai des consumate la micul dejun sunt tartine (n=26; 45,6%) sau chifle (n=12; 21,1%) și doar 8 copii (14,0%) – consumă de preferință terci. Se consumă produse nesănătoase destul de des (3-4 ori pe săptămână): 29 (50,9%) copii consumă dulciuri, 34 (59,6%) copii mezeluri, 38 (66,7%) din copii produse de patiserie, 40 (70,2%) copii produse de tip fast-food. Și cartofii prăjiți au fost preferința copiilor din cercetarea noastră, deoarece s-au consumat de 1-2 ori pe săptămână de către 43(75,4%) de copiii, de 3-4 ori pe săptămână – de către 11 (19,3%) copii.

Copiii sunt deosebit de vulnerabili și la efectele stresului cronic [39]. Stresul activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, sistemul nervos simpatic și sistemul simpatoadrenal, rezultând eliberarea de cortizol și catecolamine și activarea altor sisteme endocrine. Efectele directe ale eliberării cronice de cortizol și catecolamine conduce la stocarea energiei sub formă de grăsimi, dereglarea metabolismul de carbohidrați și dislipidemie [40]. În cercetarea noastră am constatat că 20 (35,1%) din copii sunt expuși stresului cronic familiar, iar 27 copii

(47,4%) – stresului social, condiționat de conflicte cu profesorii, colegii *etc.*

Obezitatea abdominală este asociată cu dislipidemia, rezistența la insulină și inflamația sistemică, crescând riscul de boli cardiovasculare și SM. Conform unei analize a studiilor publicate începând cu anul 2015 până în anul 2022, de către Jorge Luis Díaz-Ortega și colegii săi, din factorii de risc cu cea mai mare prevalență la copiii cu SM a fost identificată majorarea CA (94,94% ± 2,86) și a IMC (61,43% ± 32,07), urmat de TG majorate (54,34% ± 38,87), scăderea HDL-C (49,43% ± 38,01), HTA (47,33% ± 35,09) și creșterea GB (19,60% ± 17,79) [41]. Într-o altă metaanaliză s-a constatat că, dintre componentele SM la copii, obezitatea abdominală și HDL-C diminuat au fost cel mai frecvent înregistrate [42]. În studiul nostru, care a inclus 57 de copii cu SM (IDF, 2007), selectați din copiii, care prezentau obezitate abdominală, din componentele SM, asociate obezitității abdominale, a predominat la 38 (66,7%) copii HTA, 32 (56,1%) copii – TG majorate, 17(29,8%) copii au avut majorată GB, iar 11 (19,3%) copii au prezentat un nivel scăzut de HDL-C.

Alte studii au subliniat relevanța dislipidemiei și a HTA ca factori de risc pentru SM. Pelin și colab. în cercetarea efectuată, la care au participat 67 de copii români (vârsta 7-18 ani) cu SM, a obținut nivele diminuate de HDL-C, TG majorate și TA ridicată în 100%, 48% și, respectiv, 50% din eșantion [43]. Jankowska și colab. au înregistrat nivele reduse de HDL-C la toți copiii polonezi obezi din cercetare, care sufereau de SM (n=76, 100%) și nivele crescute de TG la mai mult de jumătate din copii (55,3%). Tensiunea arterială crescută a fost detectată la 73% din copiii cu SM [44]. Smetanina et al. analizând la 73 de copii supraponderali/obezi cu SM componentele acestuia, a constatat că unul din șase copii obezi sau supraponderali lituanieni cu vârsta 10-17 ani prezentau anomalii ale metabolismului lipidic: 45,7% (n=33) au avut nivele crescute de TG, iar 65,7% (n=48) nivel diminuat de HDL-C. Totodată, s-a observat creșterea tensiunii arteriale sistolice sau diastolice la 60,0% și, respectiv, 41,4% dintre acești subiecți [45]. González-Jiménez et al. au înregistrat valori crescute ale obezitității abdominale, tensiunii arteriale și GB la ambele sexe într-un grup de 43 de copii cu SM. În ceea ce privește creșterea TG (n=8, 34,8%) și nivelurile scăzute de HDL-C (n=2; 8,7%), o prevalență mai mare a fost găsită la băieți [46]. Szabelska-Zakrzewska et al. au observat tendințe similare într-un grup de 14 copii cu SM – la care s-a identificat scăderea serică de HDL-C (92,8%, n=13) și o creștere a concentrațiilor de TG (71,4%, n=10), pe lângă obezitatea abdominală diagnosticată în

100% din cazuri. Totodată, HTA a fost găsită la 71,4% (n=10) dintre copiii cu SM, în timp ce GB majorată a fost detectată doar la un copil (7,1%) [47]. Într-un alt studiu italian realizat de către Martino și colab., 38 (13%) de copii au avut tulburări metabolice, tensiune arterială sistolică crescută au prezentat 82,09%, hiperglicemie – 56,72%, niveluri majorate de TG – 55,22%, obezitate abdominală – 37,31% și HDL-C scăzut – 23,88% [48].

Depozitele de grăsime viscerală în obezitatea abdominală sunt asociate și cu disfuncționalitatea acestora. Țesutul adipos disfuncțional secretă biomarkeri proinflamatori, inclusiv prostaglandine, proteina C reactivă (PCR) și citokine, cum ar fi interleukinele (de exemplu, interleukina-6), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și leptină [49]. Într-un studiu retrospectiv din România, care a inclus 286 de copii (61,8% obezi și 38,2% supraponderali) s-a constatat prezența unui statut proinflamator subclinic manifestat prin valori majorate ale PCR-hs, care au avut o corelație directă cu IMC [50]. Într-un studiu al cercetătorilor eleni, care au evaluat valorile serice ale PCR –hs, în postura de factor de risc pentru boli cardiovasculare la 89 de copiii cu SM, s-au obținut valori semnificativ majorate ale acestuia la copiii cu SM [51]. Într-o cercetare coreiană efectuată pe un eșantion de 1723 de copii cu vârsta 10-18 ani, s-a constatat că hs-PCR elevată este asociată cu majorarea IMC și HbA1c, precum și cu un nivel al HDL-C diminuat [52]. În cercetarea noastră, atât valorile TNF α ($8,66 \pm 0,434$ vs $3,12 \pm 0,980$ pg/ml; $p < 0,001$), cât și cele ale PCR hs ($2,64 \pm 0,282$ vs $0,23 \pm 0,013$ mg/l; $p < 0,001$) au fost mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor. Totodată, valorile acestor marcheri proinflamatorii au fost mai înalte, atât la copiii hipertensivi, cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor.

Țesutul adipos secretă și alte substanțe biologice active, care în mod colectiv se numesc adipocitokine. Adipocitokinele secretate de țesutul adipos joacă un rol critic în depozitare, aportul alimentar, consumul de energie, metabolismul lipidelor și glucozei. Aceste proteine pot acționa local, prin mecanisme autocrine/paracrine, sau sistemic, prin efecte endocrine [53]. Leptina secretată de țesutul adipos este implicată în primul rând în reglarea aportului alimentar, a greutății corporale și a homeostaziei energetice prin funcții neuroendocrine. Cercetările contemporane sugerează că leptina influențează, de asemenea, sensibilitatea la insulină și metabolismul lipidic. Concentrațiile mari de leptină sunt direct asociate cu obezitatea, dezvoltarea ulterioară a sechelelor bolilor metabolice, cum ar fi rezistența la insulină, diabetul de tip 2 și bolile cardiovasculare [54]. Într-o cercetare, care

a inclus 200 de copii supraponderali și obezi s-a constatat un nivel al leptinei de peste 13,4 ng/dL asociat semnificativ cu SM, iar la fiecare creștere cu 1 ng/dL a nivelului de leptină, șansele de realizare ale SM au crescut cu cca 3% ($p = 0,002$; OR 1,03; IC 95% 1.01-1.05) [55]. Totodată, în Studiul IDEFICS, la care au participat 1253 de copii cu exces ponderal, concentrația mai mare de leptină a fost asociată cu SM, chiar și după ajustarea pentru IMC [56]. Copiii cu SM din cercetarea noastră, au avut valori mai înalte ale leptinei ($35,79 \pm 2,135$ vs $7,93 \pm 0,230$ ng/ml, $p < 0,001$), față de lotul martor. De asemenea, valorile leptinei au fost înalte atât la copiii hipertensivi ($37,84 \pm 3,335$ vs $7,93 \pm 0,230$ ng/ml; $p < 0,001$), cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor ($33,35 \pm 2,456$ vs $7,93 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$).

Adiponectina constituie o altă adipocitokină, secretată exclusiv de către țesutul adipos, aceasta este implicată în metabolismul lipidelor și glucozei, totodată, are și proprietăți imunologice. Scăderea nivelului de adiponectină duce la reducerea activității lipoprotein lipazei, care poate crește nivelul TG, agrava catabolismul VLDL, promova catabolismul lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL-C), ceea ce contribuie în cele din urmă la creșterea secreției de FFA de către adipocite [57,58]. Într-un studiu mexican, realizat pe un eșantion de 195 de copii obezi și 190 cu greutate normală s-a constatat că, copiii obezi cu valori scăzute ale adiponectinei au prezentat o frecvență mai mare a componentelor SM: obezitate abdominală – 49%, TAS majorată – 3%, TAD majorată – 2%; alterarea GB – 17%, hipertrigliceridemie – 31% și valori scăzute ale HDL-C – 42% [59]. Într-o altă cercetare, care a inclus 216 copii obezi, dintre care 37,96% diagnosticați cu SM, hipoadiponectinemia a corelat pozitiv cu CA, scăderea HDL-C și TG majorate [60]. Noi am obținut valori mai mici ale adiponectinei la copiii cu SM, față de lotul martor ($6,75 \pm 0,693$ vs $10,95 \pm 0,330$ $\mu\text{g/L}$ $p < 0,001$). De asemenea, valorile adiponectinei au fost înalte atât la copiii hipertensivi, cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor.

Cel mai bun mijloc de a reduce prevalența SM constituie prevenirea obezității în rândul copiilor, prin încurajarea unui stil de viață activ de la o vârstă fragedă [61]. OMS recomandă ca activitatea fizică moderată în rândul copiilor să dureze cel puțin 60 de minute pe zi [62]. Activitatea fizică crește metabolismul mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuează rezistența la insulină. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scade insulinorezistența la copii, totodată, îmbunătățește profilul lipidic prin creșterea HDL-C

și diminarea atât a concentrațiilor LDL-C, cât și a TG [63,64,65]. De asemenea, exercițiile fizice pot duce la îmbunătățirea funcției endoteliale, cu reducerea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, independent de tipul de antrenament (aerobic, de rezistență sau combinat) [66]. Pe măsură ce nivelul de activitate fizică crește, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [67]. Totodată, un mare rol pro-sănătate este atribuit consumului crescut de pește, cereale integrale, legume, leguminoase și produse lactate, dar și a unor astfel de nutrienți precum: antioxidanți, calciu și vitamine B. Multe studii subliniază importanța reducerii consumului de carne roșie, carbohidrați simpli și produse cu indice glicemic ridicat și a încărcăturii glicemice [68]. AAP recomandă adoptarea de abordări dietetice pentru reducerea valorilor tensionale (DASH), inclusiv o dietă bogată în fructe, legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale, pește, carne de pasăre, nuci și carne roșie slabă și săracă în zahăr, dulciuri, și sodiu, pentru copiii hipertensivi [69].

Farmacoterapia obezității la copii este limitată, iar opțiunea farmacologică v-a fi luată în considerare după eșecul unui program de modificare a stilului de viață. Medicamentul aprobat pentru tratamentul obezității pe termen lung la copii, dovedit clinic, care duce la o pierdere mai mare în greutate și o probabilitate crescută de a obține o scădere ponderală semnificativă clinic, este orlistatul, inhibitor al lipazei gastrointestinale [70]. Orlistatul este primul agent anti-obezitate aprobat în Statele Unite și pe întreg teritoriul UE, care își exercită efectele farmacoterapeutice complete în tractul gastro-intestinal și nu alterează în primul rând funcțiile neurotransmițătorilor sistemului nervos central. Prin acțiunea sa de inhibare a lipazelor gastrice și pancreatice din lumenul tractului gastro-intestinal, preparatul previne absorbția aproximativ 1/3 a grăsimilor provenite din calorile consumate. În cazul în care acesta este combinat cu dieta hipocalorică și modificarea comportamentului psiho-emoțional, are ca rezultat o pierdere semnificativ mai valoroasă în greutate decât placebo și induce ameliorări modeste ale profilului lipidic, al valorilor glucozei și tensiunii arteriale [71]. Cele mai numeroase studii clinice regăsite pe rețele de PubMed, care vizează folosirea preparatului orlistat ca tratament a SM la copii s-au desfășurat în SUA. Primul studiu clinic a vizat 20 de copii obezi (vârsta medie 14,6±2,0 ani; IMC inițial mediu, 44,1 ± 12,6 kg/m²). Toți copiii din cercetare în anamneză au asociat una dintre următoarele comorbidități: HTA, diabet zaharat de tip 2 sau intoleranță alterată la glucoză, steatoză hepatică. Ca rezultat au fost relatate pierderi semnificative

ale greutății corporale (4,4±4,6 kg; p<0,001) și scăderea IMC (1,9 ± 2,5 kg/m²; p<0,002) după 3 luni de tratament cu orlistat [72]. Chanoine și colab. au efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, pe durata de 54 de săptămâni, care a inclus 539 de copii obezi (vârsta 12-16 ani), din 32 de centre din Statele Unite și Canada. Autorii au constatat o scădere a IMC în grupa de tratament cu orlistat, care a survenit până la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului, în comparație cu grupa placebo. La sfârșitul studiului, IMC a scăzut cu 0,55 în grupa de tratament, dar a crescut cu 0,31 în grupa placebo (p=0.001) [73]. Au urmat apoi și alte cercetări. O metaanaliză a 133 de studii randomizate controlate eligibile, care au evaluat intervențiile farmacologice ale orlistatului asupra obezității la copii, a constatat o micșorare a IMC și CA după cca 6 luni de tratament [74]. O altă metaanaliză, care a încadrat 21 de studii din baza de date CENTRAL, MEDLINE, Embase, PubMed, care a avut același scop a obținut rezultate similare [75]. Pe lângă pierderea în greutate, tratamentul obezității cu orlistat îmbunătățește factorii de risc cardiovasculari și metabolici. Astfel, s-a demonstrat că orlistatul contribuie la reducerea colesterolului total, LDL-C și a nivelului de insulină a jeun. În studiul relizat de către Chanoine J.P. *etc* copiilor cărora li sa administrat orlistat li s-a îmbunătățit semnificativ valorile tensionale în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo [73]. Într-o altă cercetare, utilizarea combinată a orlistatului și a măsurilor dietetice a dus la îmbunătățirea funcției endoteliale, precum și la reducerea IMC, a colesterolului total și LDL-C în rândul copiilor care suferă de obezitate [76]. În cercetarea noastră IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut la copiii, care au asociat la tratamentul non-farmacologic ILG (-4,025 ± 1,267 kg/m²), iar CA cel mai important a scăzut la copiii, care au asociat la tratamentul non-farmacologic atât ILG cât și IECA (-10,63±3,732 cm). Tendințe similare s-au obținut și pentru valorile tensionale: copiii care au asociat la tratamentul non-farmacologic atât ILG cât și IECA au avut scăderi mai importante ale valorilor TAS (-18.75 ± 1,897). Nivelul TG a scăzut mai important la copiii, care au primit ILG în asociere cu IECA (-0,77±0,325) și la copiii care au primit IECA (-0,53±0,112), iar valorile HDL-C au crescut mai important la copiii care au primit ILG (+0,60 ± 0,274). Valorile insulinei serice s-au micșorat mai important la copiii care au primit ILG în asociere cu IECA (-9,36±4,53 μU/mL).

Concluzii:

1. Majoritatea copiilor, din cercetarea realizată, au avut o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA

și obezitate, au fost sedentari sau moderat sedentari și au avut o cultură alimentară precară. Dintre componentele SM (IDF, 2007), asociate obezității abdominale, a predominat: 38 (66,7%) copii – HTA, 32 (56,1%) copii – majorarea TG, 17(29,8%) copii – alterarea GB, 11 (19,3%) copii – scăderea HDL-C.

2. Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia, precum și creșterea valorilor serice ale PCRhs și TNF α , la copiii cu SM din cercetarea realizată, sugerea că aceștea pot contribui la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri de diagnostic

3. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu ILG și IECA la copiii cu SM din cercetare a contribuit la scăderea gradului de obezitate, valorilor tensionale, și respectiv, normalizarea profilului lipidic și glucidic și, totodată, a scos în evidență atât importanța prevenirii, depistării și gestionării precoce a obezității, precum și legătura de cauzalitate dintre obezitate, HTA și inflamația cronică.

Bibliografie.

- Orsini F., D'Ambrosio Floriana A. S., Ricciardi R., Calabrò G. E. *Epidemiological Impact of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese European Children and Adolescents: A Systematic Literature Review*. Nutr., 2023; 15(18), 3895.
- World Health Organization. *Obesity and Overweight*. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Reisinger, C., Nkeh-Chungag, B.N., Fredriksen, P.M. et al. *The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance*. Int J Obes., 2021; 45; 12–24.
- Al-Hamad D, Raman V. *Metabolic Syndrome in children and adolescents*. Transl. Pediatr., 2017; 6 (4): 397-407.
- Bitew, Z.W., Alemu, A., Ayele, E.G. et al. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis*. Diabetol Metab Syndr., 2020;12, 93.
- Gregory J.W. *Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children*. Front. Endocrinol., 2019; 10:669.
- Zimmerman P., Alberti KG., Kaufman F, et al. *IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatr Diab., 2007; 8(5): 299-306.
- Peri H. Fk. et al. *Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions*. F. Sci. and Nut., 2019, vol 59, 2028-2039.
- Koskinen et al. *Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium*. J. Am. Heart Assoc., 2017; 6(8), e005632.
- Agirbasli, M. Tanrikulu A.M., Berenson G.S. *Metabolic Syndrome: Bridging the gap from childhood to adulthood*. Cardiovasc. Ther., 2016; 34(1), 30–36.
- Zhou M, Shao J, Wu CY, et al. *Targeting BCAA Catabolism to Treat Obesity-Associated Insulin Resistance*. Diabetes., 2019; 68(9):1730-1746.
- Codazzi V., Frontino G., Galimberti L., Giustina A., Petrelli A. *Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents*. Endocr., 2024; 84(1):16-28.
- Magge Sh. N., Goodman E., et al. *The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering*. Pediatr., 2017; 140 (2): e20171603. 10.1542/peds.2017-1603
- Torres S. et al. *Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics*. Eur. J. Nutr., 2019; 58(1), 27–43.
- Vassilopoulou E. et al. *Adipokines and C-reactive protein as indicators of MetS presence in obese Greek children: The Healthy Growth Study*. Toxicol. Rep., 2021 (8), 1645–1650.
- Cura-Esquivel et al. *Metabolic, inflammatory and adipokine differences on overweight/obese children with and without metabolic syndrome: A cross-sectional study*. PLoS One, 2023; 18(3), e0281381.
- Fahed G., et al. *Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021*. Int. J. Mol. Sci., 2022; 23(2), 786.
- Yoojin L. Chu., Young-Jun R. *Metabolic Syndrome in children and adolescents*. Ewha Med J., 2022; 45(4):e13.
- Nigro, E., et al. *Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: Association with insulin-resistance*. Cytokine., 2017; 94: 8-13.
- Orlando, A.; Nava, E.; Giussani, M.; Genovesi, S. *Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents*. Int. J. Mol. Sci., 2019; (20): 3228.
- Clemente-Suárez VJ., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., López-Mora C., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera JF. *New Insights and Potential Therapeutic Interventions in Metabolic Diseases*. Int. J. of Mol. Sci., 2023; 24(13):10672.
- Styne DM., Arslanian SA., Connor EL., Farooqi IS., Hassan Murad M., Silverstein JH., et al. *Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin. Endoc. Metab., 2017;102(3):709-75.
- Maahs D., de Serna DG., Kolotkin RL., Ralston S., Sandate J., Qualls C., et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents*. Endocr. Pract., 2006; 12(1):18.
- Nikniaz Z., Nikniaz L., Farhangi M. A., Mehralizadeh H., & Salekzamani, S. *Effect of Orlistat on*

- anthropometrics and metabolic indices in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.* BMC endocrine disorders, 2023; 23(1):142.
25. Madhurantakam Sa., et al. *Metabolic Syndrome—An Emerging Constellation of Risk Factors: Electrochemical Detection Strategies.* Sensors (Basel), 2020; 20(1): 103.
 26. Friend A., Craig L., Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature.* Metab. Syndr. Related Disord., 2013; 11(2):71–80.
 27. Wan Mahmud Sabri, W. M. N., Mohamed, R. Z., Yaacob, N. M., Hussain, S. *Prevalence of Metabolic Syndrome and its Associated Risk Factors in Pediatric Obesity.* J. of the ASEAN Fed. of End. Soc., 2022; 37(1): 24–30.
 28. Cojocari S., Mătrăgună N., Bichir-Thoreac L. *Sindromul metabolic la copii: factori de risc, particularități de diagnostic și tratament.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023; 1(75):73-86.
 29. Prateek K. P. *Metabolic syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management—a brief overview.* Ped. Oncall J. 2019; 16(3): 67-72.
 30. Tagi V. M., Samvelyan S., Chiarelli F. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children.* Horm. Res. Paediatr., 2020; 93 (4): 215–225.
 31. Gaillard R., Steegers EAP., Duijts L., et al. *Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the generation R study.* Hypert., 2014; 63: 683–91.
 32. Yang Z., Li Y., Dong B., Gao D., Wen B., Ma J. *Relationship between parental overweight and obesity and childhood metabolic syndrome in their offspring: result from a cross-sectional analysis of parent-offspring trios in China.* BMJ Open. 2020; 10(12): e036332.
 33. Kopec G., Shekhawat P.S., Mhanna M.J. *Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction.* Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2017; 10:285-295.
 34. Heidemann LA., Procianoy RS., Silveira RC. *Prevalence of metabolic syndrome-like at 2 years of corrected age in very low birth weight preterm infants and associated factors.* J. Pediatr. (Rio J.), 2019; 95:291–297.
 35. Cheshmeh S., Nachvak SM., Hojati N., Elahi N., Heidarzadeh-Esfahani N., Saber A. *The effects of breastfeeding and formula feeding on the metabolic factors and the expression level of obesity and diabetes-predisposing genes in healthy infants.* Physiol. Rep., 2022;10(19):e15469.
 36. De Carvalh R. B. N., De Sousa R. N., Guimaraes M. R. et al. *Risk factors associated with the development of metabolic syndrome in children and adolescents.* Acta Paul Enferm., 2016; 29(4):439-45.
 37. Kara L. Marlatt et al. *Breakfast and fast food consumption are associated with selected biomarkers in adolescents.* Prev. Med. Reports., 2016; 3: 49-52.
 38. Ramírez-López G., Flores-Aldana M., Salmerón J. *Associations between dietary patterns and metabolic syndrome in adolescents.* Sal. Púb. de México, 2019; 61(5): 619-628.
 39. Pervanidou P., Chrousos G. P. *Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence.* IJPO, 2011; (6): 21-28.
 40. Hoveling, L.A., Liefbroer, A.C., Bültmann, U. et al. *Socioeconomic differences in metabolic syndrome development: examining the mediating role of chronic stress using the Lifelines Cohort Study.* BMC Public Health., 2022; (22): 261.
 41. Díaz-Ortega J. L., Yupari-Azabache I. L., Caballero Vidal J., A., et al. Nelson. *Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review.* Diab. Metab. Syndr. Obes., 2023; 16: 3489–3500.
 42. Zebenay W.B., Ayinalem A., Ermias G. A., Zelalem T., Anmut A., Teshager W. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis.* Diabetol. Metab. Syndr., 2020; 12:93.
 43. Pelin, A.M.; Mătășaru, S. *Metabolic syndrome in obese children and adolescents.* Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi., 2012; 116: 957–961.
 44. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. *Metabolic Syndrome in Obese Children-Clinical Prevalence and Risk Factors.* Int. J. Environ. Res. Public Health., 2021; 18; 1060.
 45. Smetanina N., Valickas R., Vitkauskiene A., Albertsson-Wikland K., Verkauskienė R. *Prevalence of Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Metabolism among 10- to 17-Year-Old Overweight and Obese Lithuanian Children and Adolescents.* Obes. Facts., 2021; (14): 271–282.
 46. González-Jiménez E., Montero-Alonso M.A., Schmidt-RioValle J, García-García C.J., Padez C. *Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: A cross-sectional study.* Eur. J. Nutr., 2015; (54): 589–597.
 47. Szabelska-Zakrzewska K., Durko A., Socha-Banasiak A., Majewsk, M., Kolejwa M., Kazanek-Zasada J., Czkwianianc E. *Metabolic syndrome in overweight or obese children and adolescents based on own material Abstract Key words.* Dev. Period Med., 2018; 22: 351–357.
 48. Martino F., Pannarale G., Puddu P.E., Colantoni C., Zanoni C., Martino E., Torromeo C., Paravati, V., Perla F.M., Barillà F. *Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood?* Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2015; 19: 4324–4331.
 49. Paley CA., Johnson MI. *Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine?* BMC Sports Sci Med Rehabil., 2018;10:7.
 50. Pascu BM., Miron VD., Matei ER., Craiu M. *Laboratory Findings in Children with Excess Body Weight in Romania.* Medicina (Kaunas). 2023; 59(2):319.

51. Tragomalou A., Paltoglou G., Manou M., Kostopoulos IV., Loukopoulou S., Binou M., Tsitsilonis OE., Bacopoulou F., Kassari P., Papadopoulou M., et al. *Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Adolescents with Obesity and Metabolic Syndrome May Predict Future Cardiovascular Disease*. *Nutr.*, 2023; 15(20):4342.
52. Shin SH., Lee YJ., Lee YA., Kim JH., Lee SY., Shin CH. *High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Associated with Prediabetes and Adiposity in Korean Youth*. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2020;18(1):47-55.
53. Gunturiz Albarracín M. L., Forero Torres A. Y. *Adiponectin and Leptin Adipocytokines in Metabolic Syndrome: What Is Its Importance?* *Dubai Diab. End. J.* 2020; 26 (3): 93–102.
54. Ghadge A.A., Khaire A.A. *Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome*. *Cyt.*, 2019;121:154735.
55. Madeira Let al. *Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children*. *Arch. End. Metab.*, 2017; 61 (1).
56. Nappo A., González-Gil EM., Ahrens W., Bammann K., Michels N., Moreno LA., Kourides Y. *Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2017; 27(6):543-551.
57. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. *Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ*. *Arch Med Sci.*, 2013; 9(2):191-200.
58. Tkachenko O., Polishchuk I., Gorchakova N., et al. *Metabolic Syndrome and Lipid Metabolism Disorders: Molecular and Biochemical Aspects*. *Acta Facult. Med. Naiss.* 2020; 37(1):5-22
59. Klünder-Klünder M., Flores-Huerta S., García-Macedo, R. et al. *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components*. *BMC Pub. Health.*, 2013; (13):88.
60. Nur Aisyah W. *Metabolic syndrome, HOMA-IR and adiponectin in obese adolescents*. *Med. J.*, 2023; 1(1).
61. DeBoer MD. *Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*. *Nutrients*. 2019; 11(8):1788.
62. World Health Organization. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee*. In *WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
63. Moghetti P., Bacchi E., Brangani C., Donà S., Negri C. *Metabolic effects of exercise*. *Front Horm Res.*, 2016; 47:44–57.
64. Fornari E., Maffei C. *Treatment of metabolic syndrome in children*. *Front. in End.*, 2019;10:702.
65. Escalante Y., Saavedra JM., García-Hermoso A., Domínguez AM. *Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review*. *Prev Med.*, 2012;54:293–301.
66. Farpour-Lambert NJ., Aggoun Y., Marchand LM., Martin XE., Herrmann FR., Beghetti M. *Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children*. *J Am Coll Cardiol.*, 2009;54:2396–406.
67. Stoner L., Rowlands D., Morrison A., Credeur D., Hamlin M., Gaffney K., et al. *Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: meta-analysis and implications*. *Sports Med.*, 2016;46:1737–51.
68. Castro-Barquero S., Ruiz-León A.M., Sierra-Pérez M., Estruch R., Casas R. *Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review*. *Nut.*, 2020; 12, 2983.
69. Flynn JT., Kaelber DC., Baker-Smith CM., Blowey D., Carroll AE., Daniels SR, et al. *Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents*. *Pediatrics.*, 2017;140(3):e20171904.
70. Fornari E., Maffei C. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. *Front End.*, (Lausanne). 2019; 15 (10): 702.
71. Tian-Tian L., Xiao-Tian L., Qing-Xi Ch.Y. Shi: *Lipase Inhibitors for Obesity: A Review*. *Biomed Pharmacother.*, 2020;128:110314.
72. Kelly L.M., Renee M. F. *Treatment of Obesity in Children and Adolescents*. *J. Pediatr. Pharmacol Ther.*, 2012; 17 (1): 45–57.
73. Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C., Boldrin M., Hauptman J. *Effect of Orlistat on Weight and Body, Composition in Obese Adolescents. A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 2005; 293:232.
74. Rajjo T., Mohammed K., Alsawas M., Ahmed AT., Farah W., Asi N., Almasri J, Prokop LJ, Murad MH. *Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2017;102(3):763-775.
75. Mead E., Atkinson G., Richter B., Metzendorf MI., Baur L., Finer N., Corpeleijn E., O'Malley C., Eells LJ. *Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents*. *Cochr. Database Syst Rev.*, 2016; 29;11(11).
76. Yu C.C., Li A.M., Chan C.O., Chook P., Kam J.T., et al. *Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: A randomized trial*. *J. Paediatr. Child. Health Drug.*, 2013; 49, 969–975.

CZU: 616.127-005.8-089-092.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.12>

CONTIGUITATEA FUNCȚIONALĂ A CORDULUI ÎN REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI

Mihaela MUNTEANU¹, doctor în științe medicale, cercetător științific,
Mihail POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar, academician AȘM
Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,
Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,
Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI
Ion MORARU, doctor în științe medicale, conf. cercetător,
Valeriu COBET² doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar.

¹ISMP Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: micaelaivanov@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea in vitro a particularităților funcționale ale VS în cadrul IC la sfârșitul perioadei de remodelare post-infarct a miocardului pentru identificarea mecanismelor patogenetice compensatorii și decompensatorii.

Material și metode. Infarctul miocardic s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin administrarea în 2 prize a isoproterenolului (IMI). Statusul funcțional al cordului izolat s-a estimat la sfârșitul modelului de IMI (statusul funcțional inițial) și după 4 săptămâni (perioada instalării remodelării miocardului) la conotația aprecierii inotropismului miocardic al acțiunea ET-1, inclusiv pe fundalul efortului cu volum și rezistență, toleranței la ischemie și reperfuzie, precum și a reactivității coronariene la diferite stimulări (acetilcolină, bradikinină, adenzină, epoxieicosatriene).

Rezultate. Remodelarea post-infarct a miocardului s-a impus prin reversia efectului inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1 în răspuns pozitiv, manifestat prin creșterea cu până la 10% a presiunii sistolice a VS și debitului cardiac. Acest reviriment s-a asociat cu creșterea valorii $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$, indicatori ai relaxării și contracției izovolumice a cordului, cu până la 9,3%, fapt ce a condus la ameliorarea reglării hetero- și homeometrice a VS, în special notabilă fiind optimizarea adaptării cordului la efort cu rezistență, inclusiv pe fundalul premedicației cu ET-1. Fenomenul coronarian Gregg dependent de endotelium s-a decelat la noima majorării rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, adenzinei și bradikininei cu până la 43%. Remarcabil că pe fundalul remodelării post-infarct a miocardului s-a redus cota coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1 și a crescut aportul receptorilor endoteliali B2. Totodată, este iminentă creșterea toleranței miocardului la ischemie (30 min) și reperfuzie (45 min), astfel că valoarea presiunii telediastolice a VS a fost semnificativ subiacentă indicelui IMI.

Concluzii. 1. Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin ameliorarea inotropismului miocardic și apariția răspunsului pozitiv la acțiunea ET-1 manifestat prin creșterea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac. 2. Revirimentul inotrop s-a asociat cu creșterea vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fapt ce a condus la ameliorarea reglării homeometrice a VS și adaptării cordului la efort cu rezistență. 3. Un marker fiziopatologic important al IC post-infarct este creșterea cotei coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1, iar reducerea acesteia în asociere cu creșterea cotei coronarodilatării mediate de receptorii B2 este o predicție a remodelării post-infarct pozitive a miocardului și ameliorării evoluției IC.

Cuvinte-cheie: remodelare post-infarct, funcția cordului izolat, reactivitate coronariană

Резюме. Функциональный статус сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда.

Цель. Изучение функциональных особенностей изолированного сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда с целью выявления компенсаторных и декомпенсаторных патогенетических механизмов сердечной недостаточности (СН).

Материал и методы. Инфаркт миокарда был воспроизведен у белых лабораторных крыс при двукратном введении изопротеренола (ИИМ). Функциональный статус левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца оценивали в конце модели (исходно) и через 4 недели (период становления ремоделирования миокарда), определив при этом инотропизм миокарда при действии эндотелина 1 (ЕТ-1), в том числе на фоне нагрузок объемом и давлением, толерантность к ишемии и реперфузии, а также коронарную реактивность на действие различных стимулов (ацетилхолин, брадикинин, аденозин, эпоксиэйкозатриены).

Результаты. Постинфарктное ремоделирование миокарда сопровождалось реверсией отрицательного инотропного эффекта сердца на действие ЕТ-1 в положительный ответ, что сочеталось повышением систолического давления ЛЖ и минутного объема до 10%. Этот положительный эффект был выявлен наряду с увеличением значения $-dP/dT_{max}$ и $+dP/dT_{max}$, показателей изоволюмического расслабления и сокращения

сердца, до 9,3%, что привело к улучшению гетеро- и гомеометрической регуляции сердца и оптимизации адаптации сердца к гемодинамическим нагрузкам, в том числе на фоне премедикации ET-1. Выявлено также улучшение эндотелий зависимой коронарной реактивности, в результате чего функциональный коронарный резерв увеличивался до 43% под действием ацетилхолина, аденозина и брадикинина. Примечательно, что на фоне постинфарктного ремоделирования миокарда снижается коронародилатирующий эффект брадикинина опосредованного рецепторами B1 и увеличивается эффект эндотелиальных B2-рецепторов. В то же время обнаружено повышение толерантности миокарда к ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин), вследствие чего величина конечно-диастолического давления ЛЖ была достоверно ниже показателя ИИМ.

Выводы. 1. Связь функционального статуса сердца с постинфарктным ремоделированием миокарда характеризуется улучшением инотропизма миокарда и появлением положительного ответа на действие ET-1, проявляющегося увеличением систолического давления и минутного объема ЛЖ. 2. Положительный инотропный эффект сопровождался увеличением скорости изоволюмического расслабления и сокращения сердца, что приводило к улучшению гомеометрической регуляции и адаптации сердца к нагрузке сопротивлением. 3. Важным патофизиологическим маркером постинфарктной СН является преобладание коронародилатирующего эффект брадикинина, опосредованного B1-рецепторами, при том, как преобладание коронародилатирующего эффект брадикинина, опосредованного B2-рецепторами, является предиктором положительного постинфарктного ремоделирования миокарда и улучшения течения СН.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование, функция изолированная сердца, коронарная реактивность.

Summary. Functional traits of the heart in post-infarction myocardial remodeling.

Aim. The in vitro assessment of the functional peculiarities of heart failure (HF) linked to post-infarction remodeling of the myocardium in order to identify compensatory and decompensatory pathogenetic mechanisms.

Material and methods. Myocardial infarction was reproduced in white laboratory rats by twice administration of isoproterenol (IMI). The functional state of the left ventricle (LV) of isolated heart was estimated at the end of the IMI model (initial) and after 4 weeks (the period of myocardial remodeling installing) in regard to following targets: study of myocardial inotropism to ET-1 action, including its effect on volume and resistance efforts, of myocardial tolerance to ischemia and reperfusion, as well as of coronary reactivity to various stimulations (eg, acetylcholine, bradykinin, adenosine, epoxyeicosatrienes).

Results. Post-infarction remodeling of the myocardium was imposed by the reversal of ET-1 induced negative inotropic effect of the isolated heart to a positive response, manifested by increase in LV systolic pressure and cardiac output up to 10%. This improvement was associated with an increase of $-dP/dT_{max}$ and $+dP/dT_{max}$ values, indices of the isovolumic relaxation and contraction of the heart, by up to 9.3%, which led to a better hetero- and homeometric regulation of the heart, in particularly notable being the optimization of cardiac adaptation to resistance effort, including the condition of ET-1 premedication. The endothelium dependent coronary phenomenon Gregg was markedly improved such as the coronary functional reserve increased by up to 43% under the action of acetylcholine, adenosine and bradykinin. Remarkably, the post-infarction remodeling of the myocardium ensured a diminution of the B1-receptor mediated bradykinin induced coronary dilatation while the B2-receptors mediated bradykinin effect increased. Likewise, the increase of myocardium tolerance to ischemia (30 min) and reperfusion (45 min) was another disentangled benefit inherent to post-infarction remodeling, which was exhibited by significant lowered value of LV end-diastolic pressure.

Conclusions. 1. The functional link of HF to post-infarction remodeling of the myocardium is outlined by the improvement of myocardial inotropism which led to appearance of the positive response to ET-1 manifested by the increase of LV systolic pressure and cardiac output. 2. Inotropic improvement was associated with an increase of isovolumic relaxation and contraction velocity, which contributed to the increased capacity of the homeometric regulation of the LV and of the heart adaptation to resistance effort as well. 3. An important pathophysiological hallmark of post-infarction HF is the increase of bradykinin induced coronary dilation mediated by B1 receptors, but its reduction in association with the increase of the coronary dilation mediated by B2 receptors is a prediction of a positive post-infarction remodeling of the myocardium and of HF evolution as well.

Key words: post-infarction remodeling, isolated heart function, coronary reactivity.

Introducere.

Remodelarea post-infarct a miocardului în lumina conceptului contemporan consemnează un set de modificări structurale, geometrice care evoluează în paralel cu rezolvarea inflamației declanșată de necroză, dezvoltarea fibrozei substitutive și hipertrofia cardiomiocitelor intacte și influențează concludent performanțele funcționale ale cordului. Profunzimea

restabilirii funcției cardiace este în strânsă conexiune cu calitatea remodelării miocardului, care poate avea un caracter adaptiv sau patologic, astfel că ultimul patern influențează detrimental evoluția insuficienței cardiace [1, 2, 3].

Evaluarea paternului remodelării post-infarct (adaptivă sau patologică) este o problemă dificilă a cardiologiei, criteriile ecocardiografice fiind bazate în

fond pe dinamica evoluției diastolei și riscului dilatării ventriculului stâng (VS) prin monitorizarea volumului și presiunii telediastolice, precum și a diametrului telediastolic al VS. Totodată, nu în toate cazurile este decelată o sintonie între paternul remodelării post-infarct a miocardului și revirimentul funcțional al cordului, care la rândul său depinde în mod crucial de inotropismul cumulativ al cardiomiocitelor și reactivitatea coronariană [4, 5, 6]. Astfel, se impune importantă elucidarea mecanismelor patogenetice ale evoluției insuficienței cardiace (IC) la momentul finalizării remodelării post-infarct a miocardului și care au în plan fiziopatologic conotații compensatorii sau decompensatorii. Evidențierea acestora este inteligibilă în vederea marcării țintelor terapeutice și a predictorilor de prognoză.

De menționat în acest context că studiul fundamental, în special bazat pe evaluarea funcțională a cordului izolat, dispune de mai multe posibilități de identificare precisă a suportului fiziopatologic al IC, inclusiv prin manevrele de efort neuroendocrin și hemodinamic aplicate asupra VS și sistemului coronarian. Într-un model de infarct miocardic acut reprodus la șobolanii albi de laborator prin administrarea izoproterenolului (IMI) am demonstrat particularitățile funcționale și mecanismele patogenetice cheie ale IC la sfârșitul modelului [7], astfel că aceste repere pot fi o bornă de ghidare a cercetării contiguității funcționale a VS la finalizarea remodelării post-infarct a miocardului. În condițiile clinice remodelarea post-infarct a miocardului se desfășoară pe o perioadă de 5-6 luni, iar vizavi de IMI aceasta se instalează după 3-4 săptămâni.

Scopul studiului.

Evaluarea in vitro a particularităților funcționale ale VS în cadrul IC la sfârșitul perioadei de remodelare a miocardului în cadrul IMI pentru identificarea mecanismelor patogenetice compensatorii și decompensatorii.

Material și metode.

Modelul de IMI s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin administrarea repetată a izoproterenolului (2 injecții în doză de 150 mg/kg la distanța de 24 de ore). Cercetarea a inclus 2 etape:

1. Evaluarea indicilor funcționali ai VS al cordului izolat perfuzat în regim izovolumic (Langendorff) sau de lucru exterior (Neely-Rovetto) cu soluția Krebs (8, 9) în diferite suprasolicitări neuroendocrine (acțiunea endotelinei 1, ET-1), hemodinamice (efortul cu volum și rezistență), precum și în impactul ischemie-reperfuze (ischemia globală a ischemiei – 30 min și perioada de redresare a perfuziei – 45 min).

2. Evaluarea reactivității coronariene endotelii dependente (fenomenul coronarian Gregg) și endotelii independente (fenomenul coronarian Vanhoutte) la acțiunea acetilcolinei (Ach), adenzinei (Ad), bradikininei (Br), peroxidului de hidrogen (H₂O₂) și epoxieicosatrienelor (EET).

Indicii funcționali de bază ai cordului izolat au fost determinați prin intermediul dispozitivului de înregistrare a parametrilor funcționali în regim de lucru Bio-Shell (Australia) la sfârșitul modelului de IMI și la distanța remodelării miocardului (după 4 săptămâni):

- Funcția de pompă a VS: debitul cardiac (DC), jetul aortic (JA), fluxul coronarian (FC), travaliul cardiac (TC).
- Funcția lusitropă: presiunea telediastolică a VS (PTDVS), *stiffness*-ul diastolic (SD), $-dp/dT_{max}$.
- Funcția contractilă: presiunea sistolică a VS (PSVS), indicele Veragut, indicele Opie, $+dp/dT_{max}$.
- Reactivitatea coronariană: FC și rezerva funcțională coronariană (RFC).

Lotul martor a fost format din șobolani intacti.

Materialul cifric obținut a fost calculat ca valoarea medie (M) și devierea standard ($M \pm DS$) în programul Microsoft Excel 2017, cu determinarea ulterioară a valorii p la compararea indicilor parametrici (discrepanța semnificativă s-a notat când $p < 0,05$).

Rezultate.

Inotropismul miocardului este paradigma principală a rezervelor funcționale ale miocardului implicate în adaptarea cordului la suprasolicitări hemodinamice, iar ET-1 se anunță importantă ca factor inotrop pozitiv prin faptul că induce un răspuns coronaroconstrictor sustenabil, are o metabolizare lentă și acționează detrimental asupra toleranței miocardului expus la ischemie și reperfuze. Rezultatele estimării efectului inotrop al cordului la acțiunea ET-1 inițial (după reproducerea IMI) și la distanța de remodelare post-infarct sunt prezentate în tabelul 1.

Acțiunea ET-1 la momentul reproducerii IMI s-a impus prin efect inotrop negativ, astfel că PSVS în vârful stimulării s-a micșorat cu 9,4% față de valoarea inițială. Drept urmare și debitul cardiac s-a depreciat cu 9,2% comparativ cu valoarea înainte de stimulare. În lotul martor, dimpotrivă, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin efect inotrop pozitiv: PSVS și DC s-au majorat cu 12% și, respectiv, 10%. La distanța remodelării post-infarct inotropismul miocardului s-a ameliorat notabil, astfel că acțiunea ET-1 s-a remarcat prin apariția efectului inotrop pozitiv, deși mai slab comparativ cu lotul martor. Elevarea PSVS în vârful stimulării s-a notat la cotă medie de 2%, iar

Tabelul 1.

**PSVS și DC la stimularea cordului izolat
cu ET-1 (10^{-5} M)**

Indice	Lot	IMI (n=9)		Remodelare (n=9)	
		Inițial	ET-1 (10^{-5} M)	Inițial	ET-1 (10^{-5} M)
PSVS, mm Hg	Martor (n=10)	142,6±7,4	160,3±12,8 +12% vs inițial	142,6±7,4	160,3±12,8 +12% vs inițial
	IMI	113,4±6,6 -20,5% vs martor p<0,05	102,7±10,2 -9,4% vs inițial -35,9% vs martor	118,5±10,1 -16,9% vs martor	120,8±13,6 +2% vs inițial -24,6% vs martor
DC, ml/min	Martor (n=10)	37,3±5,2	41,1±5,4 +10% vs inițial	37,3±5,2	41,1±5,4 +10% vs inițial
	IMI	27,2±1,8 -27% vs martor p<0,05	24,7±3,3 -9,2% vs inițial -39% vs martor	28,4±4,4	29,8±4,4 +5% vs inițial -27,5% vs martor

Tabelul 2.

PSVS și DC în efort cu volum și rezistență și premedicație cu ET-1

Indice	Lot	IMI (n=9)		Remodelare (n=9)	
		ET-1 + efort cu volum	ET-1 + efort cu rezistență	ET-1 + efort cu volum	ET-1 + efort cu rezistență
PSVS, mm Hg	Martor	161,7±16,5	169,5±17,5	161,7±16,5	169,5±17,5
	IMI	118,2±13,3 -26,9% vs martor p<0,01	120,3±14,4 -29% vs martor p<0,01	124,7±14,2 -22,9% vs martor p<0,01	125,8±13,9 -25,8% vs martor p<0,01
DC, ml/min	Martor	45,6±5,5	31,3±5,9	45,6±5,5	31,3±5,9
	IMI	29,6±3,7 -35,1% vs martor p<0,01	20,1±3,6 -35,8% vs martor p<0,01	33,8±4,9 -25,9% vs martor p<0,01	22,2±4,9 -29% vs martor p<0,01

creșterea DC a constituit 5% din valoarea inițială. Drept consecință reculul valorii acestor indici față de nivelul martor atestat în cadrul stimulării cordului cu ET-1 a devenit mai mic: 24,6 vs 35,9% pentru PSVS; 27,3 vs 39% pentru debitul cardiac.

Ameliorarea inotropismului miocardului la acțiunea ET-1 pe fundalul remodelării s-a asociat cu creșterea PSVS și DC în efortul cu volum și rezistență, inclusiv pe fundalul precondiționării cordului cu ET-1 (tabelul 2).

Rezultatele obținute demonstrează că finalizarea remodelării post-infarkt a miocardului ameliorează nu numai inotropismul cardiac la stimularea cu ET-1, dar și reglarea heterometrică și homeometrică a cordului pe fundalul precondiționării cu ET-1 în concentrația oligopeptidului de 10^{-7} M. Astfel, în efort cu volum reprodus prin elevarea presiunii în atriu stâng la nivelul de 25 cm col.H₂O valoarea medie PSVS a crescut de la 118,2 mm Hg până la 124,7 mm Hg, iar reculul față de martor s-a micșorat de la 26,9% până la 22,9%. Drept urmare a fost augmentată și funcția de pompă a VS, iar DC a crescut cu 8,5% (33,8 vs 29,6 ml/min).

În efort cu rezistență reprodus prin elevarea presiunii în estuarul aortic la nivelul de 120 cm col. H₂O valoarea medie PSVS a crescut de la 120,3 mm Hg până la 125,8 mm Hg, iar reculul față de martor s-a micșorat de la 29% până la 25,8%. În mod similar s-a urmărit și creșterea debitului cardiac, dar la cote mai reduse comparativ cu dinamica indicelui inerentă efortului cu volum: 10 vs 14%.

Prin urmare, evoluția funcțională post-infarkt benefică a cordului estimată pe fundalul finalizării remodelării miocardului se caracterizează printr-o adaptare mai concludentă la efort cu volum (reglarea heterometrică), comparativ cu efortul de rezistență (reglarea homeometrică). Totodată, aceste revendicări funcționale sunt asociate cu ameliorarea inotropismului miocardic la acțiunea ET-1.

Eliberarea ET-1 din endoteliocitele coronariene este stimulată de ischemie, fapt ce poate influența negativ toleranța anti-ischemică a miocardului. Pentru a estima legătura între remodelarea miocardului și duranța miocardului la ischemie am determinat dinamica pe perioada de 30 min ischemie globală a cordului izolat izovolumic (tabelul 3).

Tabelul 3.

PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei

Lot	Ischemie (min)			
	5	10	20	30
Martor, (n=10)	16,6±1,4	27,8±1,9	36,5±2,2	40,0±6,7
IMI, (n=9)	21,9±1,5	39,5±2,8	59,8±3,5	69,4±9,4 +73,5%
IMI, remodelare (n=9)	18,9±1,7	31,4±2,3	43,4±3,2	54,9±7,7 +37,2% -21% vs IMI
p (IMI vs martor)	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
p1 (remodelare vs IMI)		<0,05	<0,05	<0,01

Tabelul 4.

PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei

Lot	Reperfuzie (min)			
	10	15	35	45
Martor, (n=10)	36,2±6,8	27,8±1,9	21,3±2,8	15,4±2,2
IMI, (n=9)	63,3±8,2	48,7±6,9	38,2±6,5	27,6±7,7 +79%
IMI, remodelare (n=9)	49,9±7,5	38,9±5,3	29,9±4,9	20,8±4,2 +35% -25% vs IMI
p (IMI vs martor)	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
p1 (remodelare vs IMI)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01

Tabelul 5.

Valoarea -dP/dT max și +dP/dTmax pe fundalul remodelării

Indice	Lot		
	Martor (n=10)	IMI (n=9)	Remodelare (n=9)
-dP/dT max mm Hg/sec	6600±150	5600±140 -16%, p<0,01 vs martor	5950±145 -10%, p<0,05 vs martor +6,3% vs IMI
+dP/dT max mm Hg/sec	8200±180	6720±150 -18%, p<0,01 vs martor	7350±140 -10%, p<0,05 vs martor +9,3% vs IMI

Tabelul 6.

Efectul acetilcolinei asupra cordului izolat izovolumic

Indice	Lot	Inițial	Acțiunea acetilcolinei (M)		
			10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
FC, ml/min RFC (%)	Martor n=10	14,1±0,8	15,8±0,9 12%	16,8±1,1 19%	18,7±1,5 32,6%
FC, ml/min RFC (%)	IMI n=9	13,7± 0,8	15,1±0,9 11%	15,8±1,0 15%	16,2±1,2 * 18,2%
FC, ml/min RFC (%)	Remodelare n=9	13,9±0,8	15,6±1,2 11%	16,2±1,2 16,5%	17,4±1,3 25,2% +43% vs IMI

Notă: * - p<0,05 vs indicele martor

La momentul modelării IMI toleranța anti-ischemică a miocardului este notabil depreciată, astfel că valoarea PTDVS crește progresiv peste nivelul martor odată cu timpul ischemiei. La min 30 al ischemiei PTDVS este cu 73,5% superioară valorii martor. Rata de creștere a PTDVS la perioada remodelării miocardului este redusă. La sfârșitul ischemiei incrementul PTDVS față de martor s-a micșorat de la 73,5% până la 37,2%, deci practic cu 50%. Față de valoarea PTDVS decelată în lotul IMI s-a constatat un recul semnificativ de 21%.

Pe fundalul ameliorării rezistenței miocardului la ischemie s-a urmărit și restabilirea mai completă a relaxării diastolice în raport cu dinamica PTDVS pe perioada de reperfuzie de 45 min (tabelul 4).

La sfârșitul perioadei de reperfuzie valoarea PTDVS în IMI a rămas semnificativ peste nivelul martor cu 79%. La distanța de 4 săptămâni perioadei de remodelare acest increment s-a micșorat până la 35%, iar comparativ cu indicele din lotul cu IMI reculul a constituit 25%.

Așadar, remodelarea post-infarct a miocardului evidențiază încă o particularitate importantă a reactivității cardiace: creșterea notabilă a toleranței miocardului la impactul cu ischemie și reperfuzie.

Ameliorarea inotropismului și toleranței anti-ischemice a miocardului este strâns dependentă de creșterea suportului energetic al cardiomiocitelor. La această conotație este de menționat dependența certă a relaxării și contracției izovolumice a cordului de metabolismul energetic. Caracterul modificării valorii indicilor iminenți acestor faze ale ciclului cardiace este reflectat în tabelul 5.

Remodelarea miocardului a majorat valoarea ambilor indici ce reflectă fezabilitatea funcțională a fazelor izovolumice: creșterea $-dp/dT_{max}$ cu 6,3% și a valorii $+dp/dT_{max}$ cu 9,35. Drept urmare reculul față de martor atestat la momentul modelării IMI a scăzut cu 37-48%.

Un predictor important al fezabilității funcționale a cordului este răspunsul coronarian dependent de endoteliu. În acest context am evaluat modificarea FC și a RFC a cordului izolat izovolumic la acțiunea Ach (tabelul 6).

În toate loturile creșterea concentrației Ach s-a impus prin valori mai mari ale FC în toate loturile. Cele mai reprezentative și discriminante rezultate s-au atestat la concentrația maximă a Ach, 10^{-6} M, care demonstrează că remodelarea post-infarct se manifestă prin creșterea rezervei funcționale coronariene colinergice. Astfel, în momentul reproducerii IMI valoarea RFC se atestă la cote medii de 18,2%, ceea ce este cu 44% mai mică față de

valoarea martor. La momentul finalizării remodelării miocardului valoarea RFC a crescut cu 38% față de valoarea inițială și măsoară în medie 25,2%. Aceste beneficiu al fenomenului coronarian Gregg este important, întrucât consemnează un suport majorat de oxigen necesar capacității de adaptare a cordului la diferite suprasolicitări, care influențează caracterul evoluției IC.

Răspunsul coronarian este mediat nu numai de stimularea colinergică, dar și de factorii metabolici, cum ar fi bradikinina și adenoza, au un aport esențial în majorarea perfuziei miocardului. Efectul bradikininei asupra RFC este prezentat în tabelul 7.

Tabelul 7.

Efectul bradikininei asupra cordului izolat izovolumic

Lot	Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea bradikininei, 10^{-6} M		
	Dependentă de receptorii B1	Dependentă de receptorii B2	p1 vs martor
Martor (n=10)	4,2+0,5	25,8+3,7	
IMI (n=9)	10,8+1,8	11,3+1,2	<0,01
IMI + Remodelare (n=9)	7,3+1,1 -32% vs IMI p<0,05 vs IMI	18,9+2,3 +67% vs IMI p<0,05 vs IMI	<0,05

În lotul martor RFC a bradikininei este predilect dependentă de receptorii endoteliali B2, activarea cărora conduce la eliberarea de oxid nitric (NO). Dimpotrivă, aportul receptorilor miocitari B1 este concludent depreciat. În IMI crește considerabil aportul receptorilor B1, iar RFC mediată de aceștia mai mult ca dublu peste indicele martor. La finalizarea remodelării post-infarct a miocardului se restabilește raportul angrenării acestor receptori în coronarodilatatarea bradikininei, astfel că crește semnificativ RFC mediată de receptorii B2 și se reduce semnificativ RFC mediată de receptorii B1. Astfel, reactivitatea coronariană se apropie de paternul martor, fapt ce se asociază cu ameliorarea fenomenului Gregg mediat de acetilcolină. Prin urmare, remodelarea post-infarct a miocardului este asociată de ameliorarea funcționalității endotelului coronarian și includerea mai concludentă a receptorilor B2, astfel că la sfârșitul remodelării RFC devine cu 67% mai mare comparativ cu FC estimat la momentul reproducerii IMI.

Rezultatele stimulării cordului izolat izovolumic cu adenoza sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8.

Efectul adenozei asupra cordului izolat izovolumic

Indice	Lot	Adenozină (10^{-6} M)	p
Fluxul coronarian (ml/min)	Martor (n=10)	17,2±3,1	
	IMI (n=9)	14,7±2,8 -15%	<0,01 vs martor
	IMI remodelare (n=10)	16,8±3,2 +14% vs IMI	<0,05 vs IMI
RFC (%)	Martor (n=10)	28,6±4,6	
	IMI (n=9)	16,5±3,2 -42% vs martor	<0,001 vs martor
	IMI remodelare (n=10)	22,6±2,9 +37% vs IMI	<0,01 vs IMI

Important de menționat că și Ad s-a impus printr-o valoare semnificativ mai mare a FC și a RFC la momentul finalizării remodelării miocardului comparativ cu valoarea indicilor de la momentul reproducerii IMI. Decalajul acestor indici se notează la cote medii de 14% și, respectiv, 37%, deși valoarea lor rămâne subiacentă nivelului martor.

Așadar, remodelarea miocardului excelează prin ameliorarea concludentă a reactivității coronariene inerente acțiunii vasorelaxante a agenților naturali principali implicați în realizarea fenomenului coronarian Gregg mediat de endoteliu (Ach, Br, Ad) și în parte de mecanismul de hiperpolarizare (Br, Ad). De remarcat, că efectul H₂O₂ și a EET asupra sistemului coronarian al cordului izolat izovolumic mediat prin mecanismul de hiperpolarizare a mediei musculare nu este modificat comparativ cu indicii martor nici la momentul reproducerii IMI, cât și la sfârșitul perioadei de remodelare.

Discuție.

Scopul acestei cercetări fundamentale s-a centrat pe evidențierea mecanismelor patogenetice care pot determina efectiv evoluția post-infarct a IC la perioada când se instalează remodelarea post-infarct a miocardului. Fezabilitatea acesteia din urmă influențează notabil prognosticul clinic, calitatea vieții, precum și riscul evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv decesul cardiac. Predictorii funcționali ai IC, atât de prognostic favorabil, cât și defavorabil, sunt importanți în corectarea terapiei în aspectul estimării independente, dar în special, când se analizează în comun cu markerii biochimici ce semnifică severitatea fibrozei, hipertrofiei, inflamației, stresului oxidativ, activării neuroendocrine, dilatarea ventriculară [10, 11].

Modelul experimental de IMI explorat în acest studiu este considerat similar cu infarctul miocardic acut fără elevare de segment ST, care se impune la

circa 1/3 de pacienți prin IC deja până la angioplastie, rata ei, cât severitatea fiind sustenabilă și după instalarea remodelării miocardului [12].

Evaluarea statusului funcțional al cordului izolat la perioada instalării remodelării post-infarct a miocardului în IMI (săptămâna a 4-a) în comparație cu cel decelat inițial, deci la sfârșitul modelului, a evidențiat un set de particularități care justifică relevanța fiziopatologică unor mecanisme patogenetice importante vizavi de evoluția post-infarct a IC.

În primul rând, s-a constatat ameliorarea inotropismului miocardic la acțiunea ET-1, astfel că efectul inotrop negativ inițial a evoluat într-un răspuns pozitiv al cordului izolat, manifestat prin majorarea PSVS și a DC în vârful stimulării, incrementul acestor indici fiind totuși mai mic comparativ cu lotul martor. Endotelina 1 este actualmente vizată drept un predictor al severității și prognosticului nefavorabil al IC, inclusiv prin faptul că excesul oligopeptidei care este în raport cert cu disfuncția pompă a VS compromise capacitatea inotropă a miocardului [13]. În trialul DAPA-HF s-a stabilit valoarea predictivă a ET-1 vizavi de riscul decesului cardiac la pacienții cu IC, fapt ce argumentează ET-1 drept o țintă terapeutică notabilă, iar antagoniștii SGLT-2 (e.g. dapagliflozina) au demonstrat în acest trial efectul reducerii nivelului circulant al ET-1 în paralel cu diminuarea nivelului seric al NT-pro-BMP, marker fezabil al IC [13].

Ameliorarea efectului inotrop al cordului la acțiunea ET-1 consemnează inteligibil majorarea potențialului energetic al miocardului, fapt ce vine în acord cu ameliorarea relaxării și contracției izovolumice a VS, dată fiind creșterea valorii indicilor iminenți, $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$. Fazele izovolumice ale ciclului cardiac sunt strâns dependente de conținutul ATP, iar semnificația lor funcțională pentru travaliul cardiac este crucială, întrucât în cadrul acestora se asigură o umplere adecvată a VS

facilă angrenării mecanismului Starling, precum și o PSVS suficientă de a depăși rezistența estuarului aortic. Mai mult, pe perioada remodelării post-infarct a miocardului s-a apreciat un reviriment notabil al reglării homeometrice a cordului, fapt ce a condus la un declin mai slab al debitului cardiac, inclusiv pe fundalul premedicației cordului cu ET-1. Efortul cu rezistență reprezintă o suprasolicitare dificilă pentru cordul afectat, iar în condiții de retur venos neschimbat spre cord, contracția izovolumică este pârghia de bază în reglarea homeometrică. De menționat în acest aspect creșterea valorii indicelui $+dP/dT_{max}$ cu 10% față de indicele inițial, iar reculul față de martor s-a redus cu 48%, fapt ce încă o dată confirmă evidența unui potențial energetic augmentat.

Din perspectiva aportului patogenetic al ET-1 în evoluția IC, demonstrat și în acest studiu, este inteligibilă semnificația fiziopatologică a prezenței în sânge a autoanticorpilor activatori specifici către receptorii de tip A ai ET-1 (ETAR), care sunt expresați predilect pe cardiomiocite și miocitele netede vasculare, iar activarea lor mimează efectele ligandului. În populația generală nivelul lor circulant variază în intervalul 10-40%, în special la persoanele cu diferite patologii autoimune, titrul sangvin corelându-se direct cu severitatea patologiilor cardiovasculare, cum ar fi sindromul coronarian acut, IC, aritmiile cardiace, remodelarea negativă a miocardului, hipertensiunea arterială, inclusiv în pre- și eclampsie [14]. Astfel, acești autoanticorpi se anunță un marker diagnostic și prognostic nou al dishomeostaziei circulatorii, iar datele noastre aduc la apel un mecanism patogenetic al IC – periclitarea inotropismului miocardic. Remarcabil, că similar autoanticorpilor către ETAR sunt relatări și vizavi de prezența autoanticorpilor către receptorul AT1 al Ang II, activarea lor conducând la multe efecte detrimentală comune endotelului 1 [14, 15].

Un alt efect apreciabil al contiguității funcționale a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului este creșterea toleranței miocardului la ischemie și reperfuzie. Estimarea dinamicii PTDVS pe perioada ischemiei globale (30 min) și a reperfuziei (45 min) aduce la apel valori micșorate ale acestui marker funcțional al contracturii ischemice a miocardului, precum și a capacității de restabilire în condițiile redresării perfuziei coronariene. Evoluția post-infarct este asociată cu episoade de „no-reflow” și/ sau „low-reflow” predilect în zonele subendocardice ale miocardului, astfel că creșterea duranței la impactul ischemie-reperfuzie consemnează un hazard depreciat de hipokinezie și diskinezie.

Ameliorarea rezervelor funcționale ale cordului pe palierul remodelării post-infarct a miocardului a

fost asociată cu revendicări benefice ale reactivității coronariene endoteliiu dependente. Urmare a acestora a fost majorarea rezervei funcționale coronariene la acțiunea Ach (factor important în controlul arteriolelor medii și mari), precum și a Br și Ad, factori metabolici importanți în controlul arteriolelor mici (16). Un aspect important decelat în cadrul evaluării fenomenului coronarian Gregg a fost creșterea ponderii efectului coronarodilatator al bradikininei prin intermediul receptorilor B2 expresați pe endoteliocitele coronariene și reducerea efectului mediat de receptorii B1, expresați pe miocitele netede coronariene (remarcabil că statusul inițial excela prin relație inversă). Această evidență are 2 semnificații însemnate:

1. Expresia crescută a receptorilor B1 este tranzitorie și indică prezența unei RFC diminuate, iar receptorii B1 promovează coronarodilatarea prin mecanismul de repolarizare. Această particularitate este dovedită în diferite modele de IC și este în contiguitate cu creșterea răspunsului inflamator, activarea stresului oxidativ, remodelarea negativă a miocardului, exacerbarea disfuncției endoteliale și de pompă a VS [17].

2. Reducerea expresiei B1 și creșterea cotei coronarodilatării mediate de receptorii B2 indică ameliorarea controlului perfuziei coronariene dependente de endoteliiu și, totodată, asociază îmbunătățirea evoluției IC.

Fenomenul coronarian Vanhoutte mediat de EET nu a fost periclitat nici după reproducerea IMI, nici la perioada de remodelare post-infarct a miocardului. Acest patern al reactivității coronariene fără echivoc reprezintă un mecanism compensator vizavi de mecanismul endoteliiu dependent afectat și a fost constatat de noi în diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă [18].

Așadar, relevanța fiziopatologică a rezultatelor acestui studiu fundamental se impune prin completarea apanajului conceptual al IC post-infarct coroborat în clinica cardiologică, aducând la apel inerențe importante și sugestii vizavi de managementul pacientului:

- Aportul patogenetic al ET-1 are la bază periclitarea inotropismului miocardic, iar dacă remodelarea post-infarct a miocardului se asociază cu ameliorarea acestuia și apariția răspunsului pozitiv, atunci are loc îmbunătățirea relaxării și contracției izovolumice a cordului, un reper de reviriment al adaptării VS la efort hemodinamic, în primul rând cu rezistență.

- Determinarea autoanticorpilor activatori către ETAR poate fi o pârghie notabilă de prognozare a evoluției IC prin prisma acțiunii lor de mimare a

acțiunii ET-1, iar efectul benefic al antagoniștilor SGLT-2 asupra endoteliului vascular manifestat prin reducerea nivelului circulant al ET-1 poate exonera în mod concludent repercusiunile dărmtoare ale ET-1 pe perioada de remodelare post-infarct a miocardului.

- Îmbunătățirea indicilor ecocardiografici de estimare a relaxării și contracției izovolumice a VS este o predicție a evoluției post-infarct pozitive a IC.

Concluzii:

1. Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin ameliorarea inotropismului miocardic și apariția răspunsului pozitiv la acțiunea ET-1 manifestat prin creșterea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac.

2. Revirimentul inotrop s-a asociat cu creșterea vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fapt ce a condus la ameliorarea reglării homeometrice a VS și adaptării cordului la efort cu rezistență.

3. Un marker fiziopatologic important al IC post-infarct este creșterea cotei coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1, iar reducerea acesteia în asociere cu creșterea cotei coronarodilatării de receptorii B2 este o predicție a remodelării post-infarct pozitive a miocardului și ameliorării evoluției IC.

Referințe.

1. Xu K, Pagano J, Chow K et al. *Cardiac remodeling predicts outcome in patients with chronic heart failure*. ESC Heart Failure. 2021, 8(6):5352-5362. doi: 10.1002/ehf2.13626.

2. Burchfield JS, Xie J, Hill JA. *Pathological ventricular remodeling*. Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation. 2013, 128:388-400. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878>.

3. Frantz S, Hundertmark MJ, Schula-Menger J et al. *Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies*. European Heart Journal. 2022, 43(27):2549-2561. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223>

4. Batt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. *Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction*. Curr Cardiol Rep. (2017), 19:71 DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4.

5. Bostan MM, Stătescu C, Anghel L et al. *Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers—The Key Link between Pathophysiology and Clinic*. Biomolecules. 2020, 10(11):1587. <https://doi.org/10.3390/biom10111587>.

6. Jiang H, Fang T, Cheng Z. *Mechanism of heart failure after myocardial infarction*. J of International Medical research. 2023, 51(10). <https://doi.org/10.1177/03000605231202>.

7. Popovici M, Munteanu M, Popovici I et al. *Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2022, 1(72): 65-72. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>.

8. Langendorff O. *Untersuchungen am unverlebenden augetierherzev*. Pflugers Arch. 1985, vol. 61, p. 291-32.

9. Neely J., Rovetto M. *Techniques for perfusing isolated rat heart*. Methods Enzymol. 1975, vol. 39, p. 43-60.

10. Jonca D, Melencovsky V, Stehlik et al. *Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors*. ESC Heart Failure. 2021, 8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144.

11. Swaroop G. *Post-myocardial Infarction Heart Failure: A Review on Management of Drug Therapies*. Cureus. 2022, 14(6): e25745. doi:10.7759/cureus.25745.

12. Subahi A, Abdulalh A, Yassin AS et al. *Impact and Outcomes of Patients with Congestive Heart Failure Complicating Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, Results from a Nationally-Representative United States Cohort*. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2019, 20(8):659-662. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.09.008>.

13. Yeoh SE, Docherty KF, Campbell RT et al. *Endothelin-1, outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction, and effects of Dapagliflozin: Findings from DAPA-HF*. Circulation. 2023, 147:1670-1683. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063327>.

14. Civeri G, Iop L, Tona F. *Antibodies against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies*. Int J Mol Sci. 2022, 23(2):927. doi: 10.3390/ijms23020927.

15. Catar R, Herse-Naether M, Zhu N. *Autoantibodies Targeting AT₁- and ET_A-Receptors Link Endothelial Proliferation and Coagulation via Ets-1 Transcription Factor*. Int J Mol Sci. 2022 Jan; 23(1): 244. doi: 10.3390/ijms23010244.

16. Yang Z, Liu Y, Li Z et al. *Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023, 164, 115011, ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115011>.

17. Tschöpe C, Spillmann F, Altmann C et al. *The bradykinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effects of AT1 blockade after experimental myocardial infarction*. Cardiovasc Res. 2004, 61(3):559-569. DOI:10.1016/j.cardiores.2003.10.018.

18. Popovici M, Ivanov M, Cobet V et al. *Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact*. European Journal of Heart Failure. European Society of Cardiology 20 (Suppl. S1). 2018, p.335-336, P1281. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1197>.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

CZU: 616.12:314.4(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.13>**REALITATEA CARDIOVASCULARĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA
ÎN CONTEXTUL ULTIMELOR DATE STATISTICE EUROPENE****MOSCALU V.** doctor în științe medicale**RUDI V.** doctor în științe medicale**MARINA A.,** medic cardiolog

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: moscaluvit@gmail.com**Rezumat.**

Bolile cardiovasculare (BCV) continuă să reprezinte o provocare semnificativă la nivel mondial, inclusiv în Republica Moldova, unde rata mortalității cauzate de acestea rămâne ridicată, situându-se între 57-58% în ultimii ani. Odată cu îmbătrânirea populației, prevalența BCV crește și adesea coexistă cu alte boli, ceea ce determina o multi-morbiditate, care este o provocare suplimentară pentru evaluarea și tratarea pacienților. Bolile cardiovasculare sunt și principala cauză a mortalității premature. A fost efectuată analiza dezvoltării și evoluției factorilor de risc cardiovascular, mortalității și morbidității prin boli cardiovasculare în Republica Moldova comparativ cu Țările membre ale European Society of Cardiology (ESC), care se împart conform statutului de venituri, R. Moldova fiind clasată ca țară cu venituri mai mici de medii. Analiza a fost efectuată conform Atlas of Cardiology.

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

Cuvinte cheie: Boli cardiovasculare, factori de risc, morbiditatea cardiovasculară, mortalitatea cardiovasculară, țările membre ESC, Republica Moldova.

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

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

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

Keywords: Cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, cardiovascular mortality, member countries of the European Society of Cardiology, cardiological interventional procedures, Republic of Moldova.

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

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

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

Bolile netransmisibile și, în special bolile cardiovasculare (BCV), sunt recunoscute drept principalele cauze de morbiditate și mortalitate. La nivel mondial numărul deceselor cauzate de BCV a crescut în perioada anilor 1990-2021 de la 12,1 milioane la 20,5 milioane, potrivit raportului Federației Mondiale a Inimii [4]. BCV afectează în mod diferit populația țărilor cu venituri mici și medii, din cauza integrării insuficiente la nivelul medicinei primare a programelor pentru detectare precoce și tratament a persoanelor expuse la riscuri de boli cardiovasculare. În anul 2020 cele mai ridicate rate de deces din cauza BCV s-au înregistrat în Europa Centrală, Europa de Est și regiunea Asiei Centrale. Chiar dacă, numărul total de decese cauzate de BCV a crescut în ultimele trei decenii – în mare parte din cauza îmbătrânirii și a creșterii populației – rata deceselor cauzate de BCV a scăzut la nivel global de la 354,5 decese/100.000 de persoane, la 239,9 decese/100.000 de persoane [6]. Totuși, această scădere a stabilit inegalitate între regiuni; cea mai rapidă scădere a ratei mortalității a fost înregistrată în țările cu venituri mari.

Țările membre ale ESC (57 de țări) se împart conform statutului de venituri în țări cu venituri mari, medii și mici (ori scăzute). În baza datelor indicatorului Băncii Mondiale (BM) se definesc ca și țări cu venituri mari, acele state, al căror venit National brut per capita în anul 2020 a fost de 12 535 \$ USD și mai mult. Termenul “țări cu venituri medii” reprezintă un compus între țările cu venituri medii, medii-superioare și inferioare (Figura 1). R. Moldova este inclusă în lista țărilor cu venituri medii.

Povara BCV cade cel mai greu asupra țărilor membre ESC cu venituri medii, unde ratele de incidență sunt estimate cu aproximativ 30% mai mari în comparație cu țările cu venituri mari. Acest lucru se reflectă în ratele Disability-adjusted life years (DALY) din cauza BCV care sunt aproape de patru ori mai mari în țările cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari [6].

Observațiile privind tendințele la nivel european și național relevă că:

- Proporția populației cu vârsta >65 de ani este estimată să depășească 30% în UE până la sfârșitul secolului. Acest lucru va avea consecințe importante pentru sănătate și economiile naționale [5].

- Femeile născute în țările membre ESC în 2018 sunt de așteptat să trăiască 80,8 ani, iar bărbații 74,8 ani. Speranța de viață este mai mare în țările cu venituri mari (81,6 ani), comparativ cu țările cu venituri medii (74,2 ani) [5].

- Concentrațiile medii de particule fine suspendate PM 2,5 în 2019 din țările membre ESC au fost de peste două ori mai mari în rândul țărilor cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari și au depășit acest standard UE de calitate a aerului în 14 țări, toate cu venituri medii [5].

- În Europa, 55% din populație trăia în medii urbane în 1955, crescând la 74% în 2020. Urbanizarea amenință sănătatea CV din cauza supraaglomerării, poluării aerului, depriverii sociale și stresului [5].

- Deși numărul total de decese cauzate de BCV în toate țările este aproape de două ori la fel de mare ca și numărul deceselor cauzate de cancer, există 15 țări



Figura 1. Țările membre ale Societății Europene de Cardiologie stratificate după definiții ale statutului de venit a. 2020 ale Băncii Mondiale

membre ESC, toate cu venituri mari, în care cancerul ucide mai mulți oameni (în special bărbați) decât bolile cardiovasculare [5].

- Situația în țările cu venituri medii este asociată și cu un deficit procedural în ceea ce privește intervențiile coronariene, proceduri de ablație, implantări de dispozitive cardiace și proceduri chirurgicale în comparație cu țările cu venituri mari [5].

Apariția BCV este favorizată de un complex de factori de risc care sunt clasificați în trei categorii: factori comportamentali (modificabili), biologici (modificabili), generali (modificabili și nemodificabili). În R. Moldova rezultatele celui de-al doilea studiu național STEPS 2021 denotă anumite tendințe alarmante în cazul mai multor factori de risc principali, dar evidențiază și rezultate pozitive, înregistrate datorită eforturilor depuse pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile.

Caracteristici socio-demografice naționale versus țările membre ESC

Este din ce în ce mai recunoscut faptul că bolile cardiovasculare sunt asociate și cu caracteristicile

socio-demografice, cum ar fi vârsta, etnia, urbanizarea și statutul socio-economic (SES). Aceste caracteristici, spre deosebire de factorii stilului de viață menționați anterior, nu sunt ușor de modificat și au primit puțină atenție din partea clinicienilor. Cu toate acestea, ele furnizează un context relevant pentru riscurile de BCV ale populației și contribuie semnificativ la persistența prevalenței ridicate a bolilor în întreaga comunitate a țărilor membre ESC. Datele statistice sunt din 2019 și sunt compilate într-un sondaj realizat în 2020 în țările membre ca parte a programului ESC Atlas. Vârsta medie a populației în țările membre ESC a crescut mult între 1970 și 2020, de la 29,6 la 41,1 ani cu proporția celor peste 65 de ani crescând de la 9,2% la 17,2%. Creșterile au fost similare la femei 10,7% până la 19,4% și bărbați 7,8% până la 14,6% [5]. Populația R. Moldova s-a redus progresiv de la 3.563.695 în a.2010 la 2.626.585 către anul 2021 [3]. Vârsta medie a populației din țările membre ESC a înregistrat o creștere semnificativă între 1970 și 2020, trecând de la 29,6 la 41,1 ani, iar proporția persoanelor cu vârsta peste 65 de ani a crescut de la 9,2% la 17,2%. Această tendință de creștere a fost

similară atât pentru femei, de la 10,7% la 19,4%, cât și pentru bărbați, de la 7,8% la 14,6%. Populația Republicii Moldova a înregistrat o scădere progresivă, trecând de la 3.563.695 în anul 2010 la 2.626.585 în 2021. În anul 2021, persoanele cu vârsta de peste 65 de ani au reprezentat 15,1% din totalul populației din Republica Moldova, comparativ cu 21,1% în țările UE (în România, aceștia reprezentau 18,9%). În același timp, tinerii cu vârste cuprinse între 15 și 29 de ani au reprezentat 16,7% din totalul populației din Republica Moldova, comparativ cu 16,3% în țările UE. Rata de dependență demografică (raportul între populația în vârstă de 0-14 ani și persoanele vârstnice cu vârsta de peste 65 de ani la 100 de persoane cu vârste cuprinse între 15 și 64 de ani) a fost de 56,5% în Republica Moldova, comparativ cu 56,6% în țările UE [3]. Structura populației Republicii Moldova la 1 ianuarie 2022, în funcție de grupele mari de vârstă, prezintă o pondere de 19,3% pentru populația sub vârsta aptă de muncă (0-15 ani), 59,3% pentru populația în vârstă aptă de muncă conform legislației naționale (16-58 ani pentru femei și 16-62 ani pentru bărbați) și 21,5% pentru populația peste vârsta aptă de muncă (59-63 ani) [1]. Repartizarea populației pe regiuni și pe grupe de vârstă este relativ uniformă, cu excepția municipiului Chișinău, unde ponderea persoanelor în vârstă apte de muncă este cea mai mare, iar ponderea persoanelor vârstnice este cea mai mică în comparație cu celelalte regiuni de dezvoltare.

Speranța medie de viață în țările membre ESC a crescut între anii 1970 și 2018 de la 69,9 la 77,5 ani [15]. Durata medie a vieții în Republica Moldova, în anul 2021, a constituit 69 ani, în descreștere cu 0,7 ani în comparație cu anul precedent și cu 11,3 ani mai puțin față de nivelul mediu al speranței de viață la naștere în cele 27 de țări ale UE. Speranța medie de viață în țările UE în anul 2020 a fost de 80,4 ani [1]. În Republica Moldova speranța de viață la naștere pe sexe în anul 2021 a constituit 65,2 de ani pentru bărbați și 73,1 de ani pentru femei [1]. Speranța de viață a înregistrat un avans de aproximativ 2 ani, însă a cunoscut o diminuare treptată de aproximativ 2 ani în perioada 2020-2021, influențată negativ de efectele pandemiei de COVID-19. Astfel, în 2021, speranța de viață a ajuns la 73 de ani pentru ambele sexe, în scădere față de 2020, când aceasta era estimată la 74,2 ani, fiind considerată una dintre cele mai reduse niveluri. De asemenea, se observă o diferență semnificativă între sexe în ceea ce privește durata medie de viață la naștere, cu femeile având o speranță de viață cu 8 ani mai mare decât cea a bărbaților (73 ani comparativ cu 65,2 ani).

Populația cu reședința obișnuită în Republica Moldova se află în continuă descreștere, atingând

cifra de 2 603,8 mii locuitori la începutul anului 2022, din care 1 102,5 mii persoane (42,3%) constituie populația urbană și 1 501,3 mii (57,7%) persoane – cea rurală [3]. Pentru ca o generație să se poată înlocui fără a recurge la migrație internațională, este necesar un indice mediu de fertilitate de 2,1 copii născuți vii per femeie. În țările membre ale ESC, acest indice a scăzut de la 2,6 în 1970 la 1,6 în 2018. Scăderea a fost semnificativ mai accentuată în țările cu venituri medii decât în cele cu venituri mari, înregistrându-se o reducere de 59% față de 30% [5]. În țara noastră, ultimii doi ani au marcat o schimbare radicală în tendința evoluției populației, principalul factor al declinului populației fiind scăderea naturală negativă. Această tendință s-a observat atât în mediul urban, cât și în cel rural. De asemenea, proporția populației în vârstă (58/63 ani) a înregistrat o creștere în toate regiunile de dezvoltare între 2014 și 2022, cu cele mai semnificative creșteri observate în Regiunea Sud, cu un avans de 6,9 puncte procentuale, și în Regiunea Centru, cu un avans de 6,3 puncte procentuale [3].

Cheltuielile de sănătate și finanțarea serviciilor cardiovasculare

În anul 2023 a fost publicat un studiu amplu al ESC și Universității din Oxford, Marea Britanie de evaluare a costurilor economice. Analiza costurilor economice ale BCV pentru țările din UE este cea mai cuprinzătoare din 2006 până în prezent [15]. Acesta reprezintă primul studiu ce a aplicat date reale din registrele de sănătate și informații direct de la pacienți la scala europeană, spre diferență de studiile anterioare care se bazau mai ales pe estimări sau ipoteze. Analiza datelor oferă estimări ale costurilor economice BCV pentru cele 27 de state membre ale UE în anul 2021, inclusiv a) sănătate și asistență socială; b) îngrijire informală și c) pierderi de productivitate. Suma este împărțită astfel: 130 miliarde EUR pentru asistență medicală (46%), 25 miliarde EUR pentru asistență socială (9%), 79 miliarde EUR pentru îngrijire informală (îngrijirea oferită de aparținători, familie etc.) (28%), 15 miliarde EUR sunt pierderi de productivitate din cauza bolii/dizabilității (5%), 32 de miliarde sunt pierderi de productivitate din cauza morții premature (12%). Principalul contribuitor la costurile de asistență medicală a fost îngrijirea spitalicească, care a costat 79 de miliarde de euro, reprezentând 51% din costurile de îngrijire legate de BCV. Medicamentele pentru BCV au reprezentat 31 de miliarde de euro (20%) din costurile de îngrijire, urmate de căminele rezidențiale de îngrijire, cu 15 miliarde de euro (9%) [15]. Printre țările cu venituri medii, Muntenegru, Bulgaria, Federația Rusă, Serbia și Bosnia Herțegovina au avut cele mai mari

cheltuieli, cu peste 1300 USD pe cap de locuitor, în timp ce Kârgâzstan, Uzbekistan, Maroc și Republica Moldova s-au aflat în coada listei, cheltuiind între 260 și 480 USD pe cap de locuitor [5]. Conform datelor BNS, în R. Moldova cheltuielile medii lunare per persoană au crescut de la 130 de lei în 2020 la 174 de lei în 2021 [3]. Totuși, cheltuielile în mediul rural sunt de două ori mai mici decât în mediul urban: 109 lei față de 273 de lei. Este important de menționat că, în ansamblul cheltuielilor, procentul alocat pentru sănătate a înregistrat o creștere de la 5,0% în anul 2020 la 5,6% în anul 2021. În zonele urbane, cheltuielile destinate sănătății constituie 7% din totalul cheltuielilor populației, în timp ce în zonele rurale acestea reprezintă doar 4%. Proporția cheltuielilor de sănătate în cadrul bugetului consolidat a crescut de la 13,3% în 2014 la 16,5% în 2021. Pe de altă parte, Produsul Intern Brut pe locuitor în Republica Moldova a atins în 2021 o valoare nominală de 4424 EUR, față de o medie de 32.440 EUR în țările Uniunii Europene [3]. Potrivit Raportului de execuție a fondurilor de asigurare obligatorie de asistență medicală (FOAM) din 2022, în cadrul programelor speciale, intervențiile chirurgicale pentru afecțiunile cardiace au fost cele mai solicitate servicii [11].

Factorii de risc

Poluarea aerului. Este un pericol major pentru sănătate, responsabil pentru 7,6% din DALY globale și cauzează circa 6,5 milioane de decese premature anual, și care rivalizează cu impactul fumatului, hipertensiunii arteriale și inactivitatea fizică asupra sănătății populației [6]. Decesele timpurii legate de expunerea la particulele fine (PM_{2.5}) sunt adesea legate de BCV, iar Uniunea Europeană a instituit un standard de calitate a aerului pentru PM_{2.5} stabilit la 25 μg/m³ [8]. Un studiu efectuat de Institutul pentru Politici Energetice (EPIC) de la Universitatea din Chicago indică faptul că, la nivel global, poluarea aerului reprezintă o amenințare mai mare pentru sănătatea populației decât fumatul sau consumul de alcool. Calitatea aerului la nivel global este afectată de poluarea cu particule fine suspendate - emise de autovehicule, activități industriale și incendii. Mai precis, expunerea la particulele poluante suspendate în aer amplifică riscul dezvoltării unor probleme respiratorii, afecțiuni cardiace, accidente vasculare cerebrale sau cancer. În 2022, Uniunea Europeană a propus să reducă standardul său de la 25 μg/m³ la 10 μg/m³ până în anul 2030, estimând că acest demers ar putea adăuga 80,3 milioane de ani la speranța de viață a populației, în cazul în care noul standard ar fi atins. Locuitorii din estul Europei trăiesc cu 7,2 luni mai puțin decât vecinii lor din vest din cauza aerului

mai murdar [2]. Republica Moldova nu face excepție, confruntându-se și ea cu fenomenul poluării și înregistrându-se constant un nivel ridicat de poluare a aerului. Un studiu efectuat în anul 2021 de Programul Națiunilor Unite pentru dezvoltare (PNUD) în parteneriat cu Agenția Spațială European (ASE) relevă că în R. Moldova se atestă o concentrație mare de poluanți în capitală și în apropierea centralelor electrice mari. Pe parcursul anului 2022, în municipiul Chișinău s-a observat că limita admisibilă a fost depășită cu jumătate din valoarea permisă în cinci luni ale anului, reprezentând o creștere de 70%. Deși nivelurile poluanților măsurați se mențin, în general, în cadrul limitelor acceptate, s-au constatat excepții la concentrațiile de particule în suspensie (PM₁₀). În intervalul august-noiembrie 2022, aceste concentrații au depășit valoarea de referință de 50 μg/m³. Conform standardelor pentru protecția sănătății umane, limita de 50 μg/m³ nu ar trebui să fie depășită mai mult de 35 de ori pe parcursul unui an calendaristic [10].

Mediul fonic. Se estimează că poluarea fonică este responsabilă pentru 48 000 de cazuri noi de BCV pe an, precum și pentru 12 000 de decese premature în toată Europa [4]. UE a stabilit niveluri admisibile de zgomot în zone rezidențiale de 55 și 50 dB[A] în timpul zilei și respectiv al nopții. Acestea limitele sunt adesea depășite și expunerea la zgomot peste 55 dB[A] poate afecta până la 40% din populația UE. Zgomotul induce stres și perturbă somnul, iar fiecare depășire cu 10 dB[A] a zgomotului zi-noapte predispozează creșterea cu 6% a BCV [2]. Se pare că efectele negative cardiovasculare ale zgomotului sunt însoțite de creșteri ușoare ale tensiunii arteriale, nivelurilor de trigliceride și hemoglobinei glicate, acestea intensificându-se odată cu expunerile la niveluri de zgomot peste 65 decibeli. În contrast cu multe alte probleme de mediu, poluarea sonoră în R. Moldova continuă să crească din cauza dezvoltării industriale și sociale. Cel mai înalt nivel de influență fonică se constată în mediile urbane, în special în mediul urban al municipiului Chișinău, una din cauzele cheie fiind transportul auto, parcul care căruia a crescut numeric în ultimii ani, iar starea tehnică nu este cea mai bună [10].

Stilul de viață și riscul cardiovascular

Principalii factori de risc asociați cu stilul de viață cuprind fumatul, consumul de alcool, inactivitatea fizică, precum și un consum ridicat de calorii și grăsimi trans. Acești factori sunt ajustabili, oferind astfel o oportunitate semnificativă pentru reducerea riscului de BCV prin măsuri de prevenție primară sau secundară.

Fumatul. În țările membre ESC cu venituri medii în anul 2019, 43,4% bărbați erau fumători zilnic obișnuiți, comparativ cu doar 8,8% dintre femei. Totuși, s-au observat diferențe semnificative între țări, cu o rată de peste 30% a femeilor fumătoare în Bosnia și Herțegovina, Bulgaria și Muntenegru. Totodată în țările cu venituri mari, 23,4% de bărbați erau fumători, comparativ cu 15,6% femei (Figura 2) [5]. Conform Studiului STEPS 2021, în R. Moldova s-a constatat o creștere alarmantă de 12% o tendință pentru consumul produselor din tutun, în special a produselor noi (tutun încălzit, țigarete electronice), comparativ cu STEPS 2013. Rata de fumători a crescut în cazul bărbaților – de la 43,6% la 48,9%, și în cazul femeilor – de la 5,6% la 6,3% (STEPS 2021) [13].

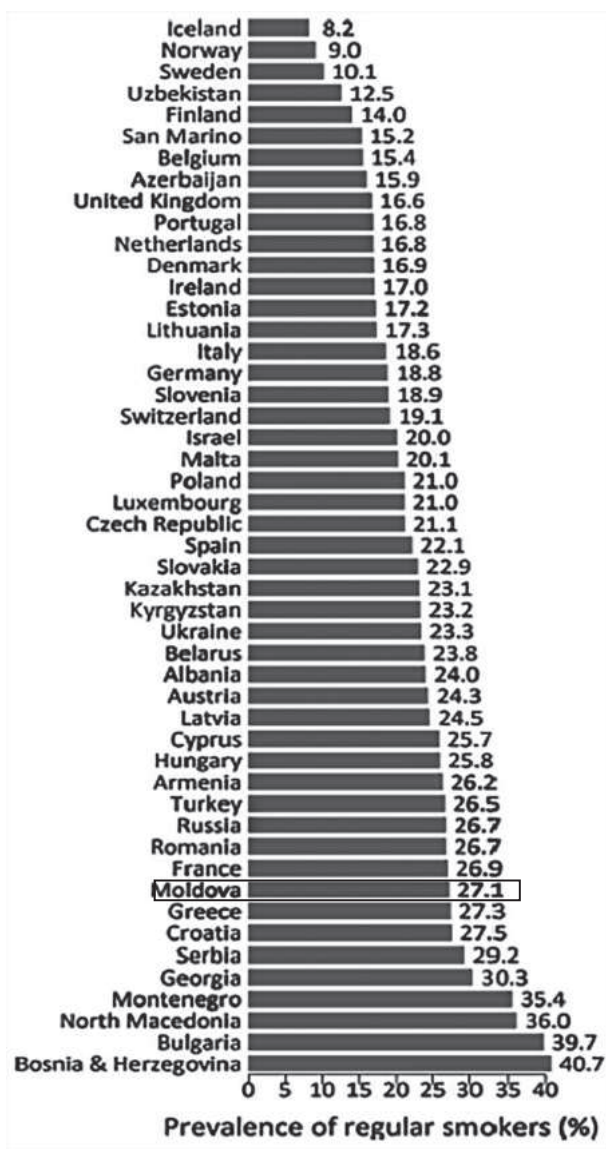


Figura 2. Prevalența (%) fumătorilor zilnic obișnuiți în populație, vârsta de 15+ în țările membre a Societății Europene de Cardiologie. Sursa: European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021

Activitatea fizică. Activitatea fizică insuficientă este definită ca proporția populației care realizează mai puțin de 150 min de activitate fizică de intensitate moderată pe săptămână sau mai puțin de 75 min de activitate fizică intensivă pe săptămână. Datele pentru anul 2016 au arătat că mediana prevalenței activității fizice insuficiente la nivelul țărilor membre ESC a fost de 30,8%, variind de la sub 20% în Finlanda, Belarus, Republica Georgia, Kârgâzstan, Republica Moldova, Federația Rusă, Ucraina și Uzbekistan la <40% în Cipru, Germania, Italia, Malta și Portugalia [5]. În R. Moldova, STEPS 2021 a constatat că inactivitatea fizică este în descreștere, comparativ cu STEPS 2013, atât în rândul bărbaților, de la 10,7% la 9,3%, cât și în rândul femeilor – de la 9,4% la 8,9%. S-a redus inactivitatea fizică și la populația în mediul rural, de la 8,7% - la 5% (STEPS 2021) [13].

Consumul de alcool. Uniunea Europeană se distinge ca regiunea cu cea mai înaltă rată de consum de alcool la nivel global, acesta fiind principalul factor contribuitor la morbiditatea și mortalitatea prematură asociate consumului de alcool. Mediana consumului de alcool per persoană în perioada anilor 2016–2018 în țările membre ESC cu venituri medii a fost de 5,9 L/an (de la 2,0 L/an la 8,4 L/an) (Figura 3) [5]. În R. Moldova, conform STEPS 2021, consumul episodic de alcool în doze mari este în descreștere, comparativ cu STEPS 2013, cu peste 15% în cazul bărbaților și cu 66% în cazul femeilor [13].



Figura 3. Consumul de alcool anual per persoană înregistrat și neregistrat consumat de femei și de bărbați în vârstă de >15 ani în Europa. Sursa: European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021

Obiceiurile alimentare. Consumul de acizii grași polinesaturați la adulții cu vârsta ≥ 25 de ani care locuiau în țările membre ESC în anul 2019 a reprezentat o medie de 2,8% din aportul zilnic, variind de la 1,5% în Albania, Azerbaidjan, Kârgâzstan și Uzbekistan la peste 5,0% în Israel, Norvegia, Liban și Libia, pe când consumul de acizi grași trans a constituit o medie de 0,43% din aportul zilnic, variind de la 0,2% în Belarus și Ucraina la 0,1% în Letonia, Azerbaidjan și Egipt [5]. Consumul mediu de fructe și legume sunt disponibile pentru adulții cu vârsta ≥ 25 de ani care locuiau în țările membre ESC și constituit o medie de 155,4 g/zi, variind de la mai puțin de 100 g/zi în Letonia, Republica Georgia, Kârgâzstan, Republica Moldova și Ucraina la mai mult de 250 g/zi în Grecia, Albania, Muntenegru și Turcia [5]. Potrivit Studiului STEPS din 2021 realizat în Republica Moldova, aproximativ 60% dintre respondenți consumă, în medie, 5 porții de fructe și legume pe zi [13].

Consumul de sare. În țările membre ESC cu venituri medii aportul mediu de sodiu a fost de 3,5 g/zi, similar țărilor cu venituri mari în care media aportului a fost de 3,3 g/zi. Conform Studiului privind consumul alimentar de sare, efectuat de Ministerul Sănătății în parteneriat cu Biroul OMS din Republica Moldova și Agenția elvețiană pentru dezvoltare și cooperare (SDC), în Republica Moldova în a. 2018 adulții consumau de 2 ori mai multă sare, decât cantitatea maximă recomandată de OMS. Astfel, un adult consuma 10,8 grame de sare pe zi. Potrivit studiului, un adult consuma zilnic, în medie, 333 g de pâine sau 5 felii, ceea ce constituie 5,5 g de sare pe zi [14].

Factori clinici de risc

Factorii de risc sunt adesea prost gestionați, chiar și la pacienții cu risc sporit după, cum se arată în componenta de îngrijire primară a recentului Sondaj EUROASPIRE V. O proporție mare de persoane cu un nivel ridicat al riscului de BCV au avut tensiunea arterială, nivelul lipidelor sau diabetul slab controlate și aproape jumătate erau obezi ($IMC \geq 30$ kg/m²). Ancheta a ajuns la concluzia că există un potențial semnificativ pentru diminuarea riscului de BCV viitoare în Europa prin aplicarea mai eficientă a programelor de prevenție în cardiologie

Hipertensiunea arterială. Cercetările internaționale indică faptul că, în ultimele patru decenii, ratele tensiunii arteriale sistolice (≥ 140 mm Hg) au înregistrat o creștere semnificativă, mai ales în țările cu venituri mici și medii, contribuind astfel indirect la creșterea ale DALY și a numărului de decese cauzate de hipertensiune arterială. În anul 2015, prevalența medie standardizată după vârstă pentru tensiune arterială crescută (definită ca

TAS ≥ 140 mmHg sau TAD ≥ 90 mmHg) în rândul adulților de peste 18 ani din țările membre ESC a fost de 25,0%, cu variații între $\leq 18\%$ și $>30\%$ (Figura 4) [7]. De asemenea, datele arată că prevalența hipertensiunii arteriale a fost mai redusă la femei (22,3%) comparativ cu bărbații (26,5%), cu valori mediane ale tensiunii arteriale sistolice la femei de 123,3 mmHg, variind de la 115,3 mmHg în Elveția la 129,9 mmHg în Republica Moldova, și la bărbați de 130,3 mmHg, cu variații de la 119,7 mmHg în Turcia la 137,5 mmHg în Slovenia [10]. Statisticile naționale evidențiază o creștere a prevalenței și incidenței hipertensiunii arteriale.

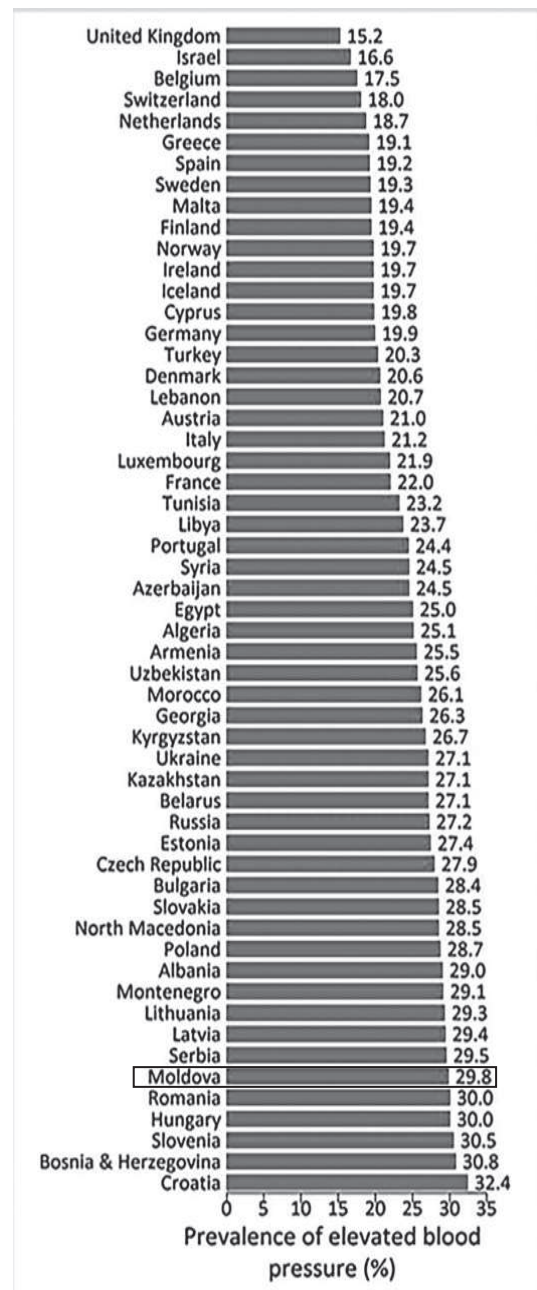


Figura 4. Prevalența standardizată în funcție de vârstă a tensiunii arteriale crescute în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie; Sursa: European Society of Cardiology:cardiovascular disease statistics 2021

În Republica Moldova, aproximativ una din trei persoane este afectată de hipertensiune arterială. În 2021, prevalența bolii hipertensive, a bolii ischemice a inimii asociate cu hipertensiunea și a bolilor cerebrovasculare însoțite de hipertensiune a ajuns la un total de 623,981 de persoane în populația generală, adică 2,386 de cazuri la 10,000 populație [1]. În ultimii 14 ani, incidența hipertensiunii arteriale a prezentat o tendință generală de scădere, cu o medie anuală de 2,45%, în timp ce prevalența bolii a înregistrat o creștere medie anuală de 55,1 cazuri la 10,000 de locuitori (Figura 5).

Colesterolul. Hipercolesterolemia reprezintă un obiectiv principal în programele de reducere a riscului, unde utilizarea statinelor la persoane fără istoric de BCV pentru prevenire primară poate duce la o scădere de 15% a riscului de deces vascular pentru fiecare scădere de 1 mmol/L în nivelul colesterolului

LDL. În anul 2018 concentrațiile de colesterol total standardizate după vârsta medie în toate țările membrii ESC au fost de 4,92 mmol/L la femei și 4,82 mmol/L la bărbați. Concentrațiile de colesterol total standardizate după vârsta medie în rândul persoanelor în țările cu venituri medii au fost de 4,64 mmol/L la femei și 4,53 mmol/L la bărbați [7]. În ceea ce privește R. Moldova nu avem date statistice similare, ca să putem efectua o analiza comparabilă. Conform statisticii oficiale ponderea persoanelor, înregistrate pe lista medicilor de familie cărora le-a fost examinată valoarea colesterolului (cel mai frecvent se estimează doar colesterolul total) a constituit puțin peste 70% în anul 2021, menținându-se cam la aceeași cota în ultimii 5 ani (Figura 6) [1].

Studiul STEPS 2021 a relevat, ca dintre persoanele diagnosticate anterior cu colesterolul total crescut, o treime (34,6%) administra deja medicație

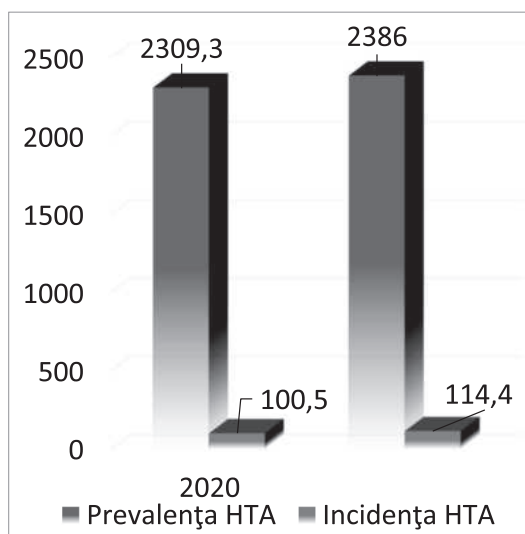


Figura 5. Incidența și Prevalența prin HTA (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM, pentru anii 2020-2021

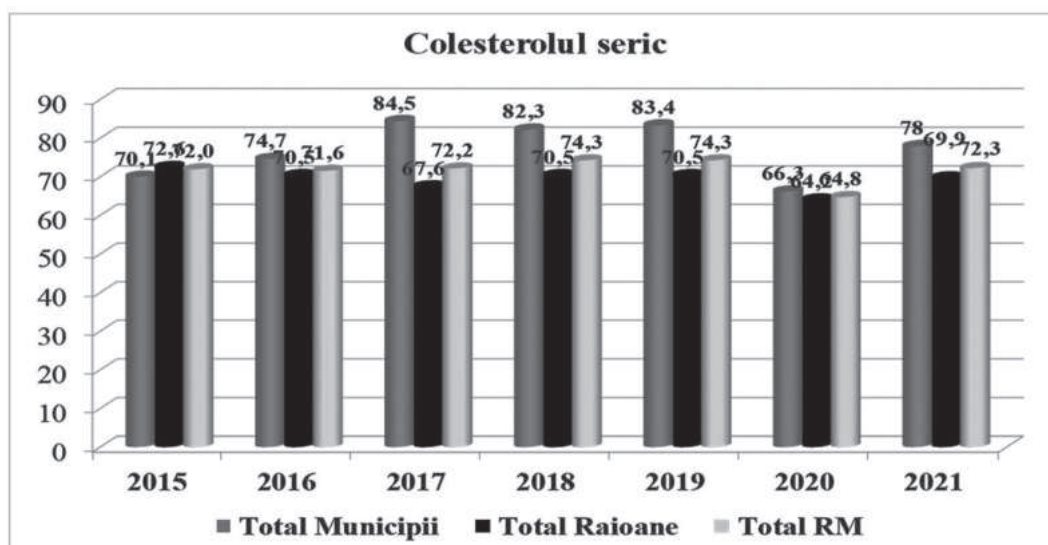


Figura 6. Ponderea persoanelor examinate (%) (colesterolul total), înregistrate pe lista medicilor de familie în anii 2015-2021

hipolipemiantă în ultimele două săptămâni: 32,2% dintre bărbați și 36,0% dintre femei. Proporția persoanelor care au administrat medicamentele hipolipemiante prescrise a crescut odată cu vârsta, în special la bărbați [15].¹⁵

Obezitatea. Prevalența medie globală a obezității în țările membre ESC cu venituri medii a fost de 23,2%, cu o prevalență mediană a obezității la femei și bărbați de 24,1% și 20,4% respectiv. Prevalența medie standardizată a obezității în funcție de vârstă în țările membre ESC a crescut în panta între anii 1980 și 2016 de la 9,6% la 22,5%. (Figura 7) [7].

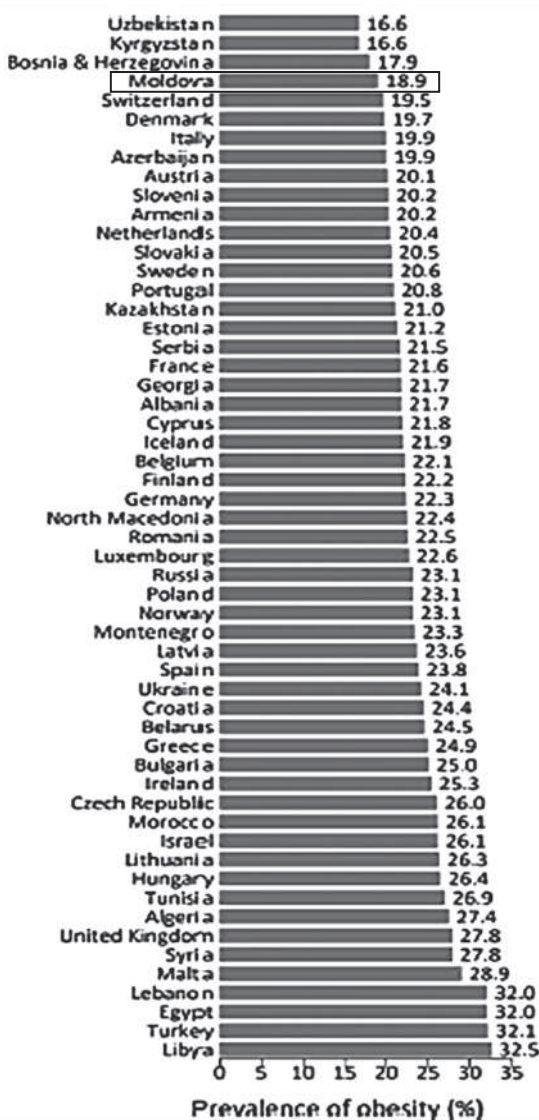


Figura 7. Prevalența obezității (IMC≥30 kg/m²) în rândul adulților în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie; Sursa: European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021

În Republica Moldova, aproximativ 56% din populație prezintă supraponderalitate, iar 22,9% sunt catalogați ca fiind obezi, cu o incidență a obezității la femei de 1,6 ori mai mare comparativ cu bărbații.

Datele statistice din 2021 arată că prevalența obezității în populația rurală a fost de 249,3 cazuri la 10.000 de locuitori, în timp ce în populația urbană a atins 293,7 cazuri la 10.000 de locuitori, ducând la o rată totală de 263,8 cazuri la 10.000 de locuitori în întreaga țară. Incidența obezității în zonele rurale a fost de 29,2 la 10.000 de locuitori, în timp ce în zonele urbane a fost de 22,0 persoane la 10.000 de locuitori, cu o rată totală de 27,3 persoane la 10.000 de locuitori (Figura 9) [1].

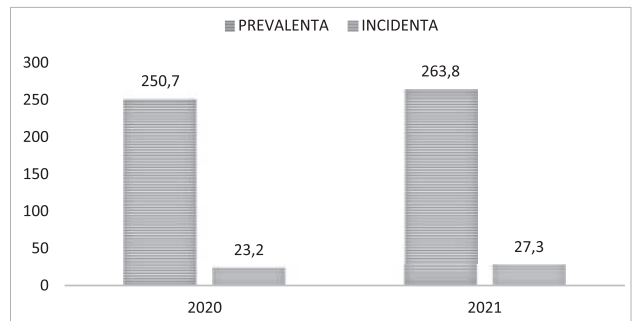


Figura 8. Prevalența și Incidența obezității (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM aa 2020-2021

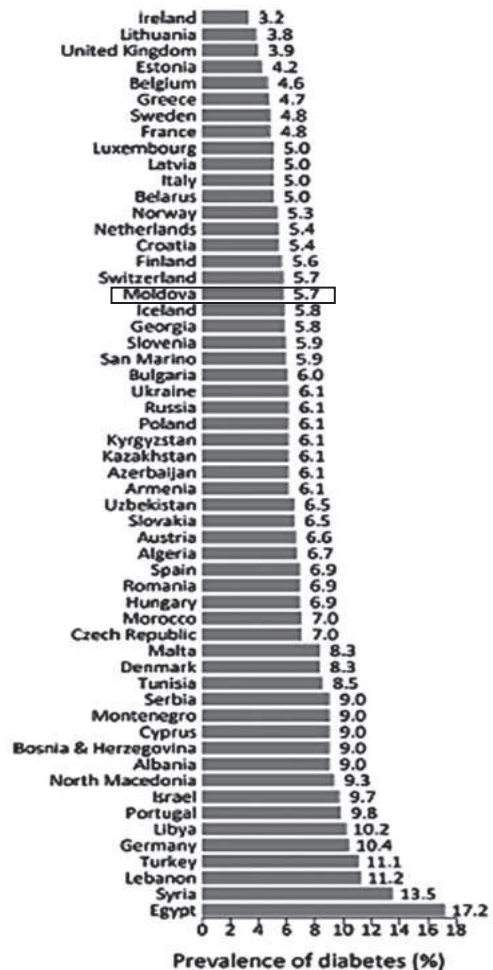


Figura 9. Prevalența standardizată în funcție de vârstă (%) a tipului 1 sau tipului 2 diabet zaharat în rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani în Țările membre a Societății Europene de cardiologie

Diabetul. Prevalența diabetului zaharat este în creștere în toate categoriile de vârstă din Regiunea Europeană, având ca principale cauze creșterea incidenței supraponderalității și a obezității, alimentația nesănătoasă și lipsa activității fizice. În a. 2019, prevalența medie a diabetului zaharat la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani din țările membre ESC a fost de 6,1%, variind de la $\leq 4\%$ în până la $\geq 10\%$. Prevalența mediană a diabetului a fost mai mare în țările cu venituri medii (6,9%) comparativ cu țările cu venituri mari (5,8%) (Figura 9) [7]. În Republica Moldova, incidența diabetului zaharat este într-o continuă ascensiune, fiind diagnosticate anual peste 10.000 de persoane cu această afecțiune. În ultimii trei ani, s-a observat o creștere de 1,5 ori a numărului de cazuri noi, astfel încât în anul 2021,

totalul persoanelor diagnosticate cu diabet a ajuns la aproximativ 126.221, dintre care 18.832 sunt persoane tratate cu insulină [1]. Incidența și prevalența medie a diabetului zaharat la nivel național au fost de 40,2, respectiv 450,9 cazuri la 10.000 de locuitori. Diabetul zaharat reprezintă aproximativ 48% din totalul afecțiunilor endocrine, de nutriție și metabolism (Figura 10) [11]. (Figura 10).

MORBIDITATEA PRIN BOLI CARDIOVASCULARE

Morbiditatea BCV include o serie de afecțiuni care variază epidemiologic în ceea ce privește incidența și prevalența lor. Acestea includ cele mai frecvente patologii, cum sunt de exemplu: cardiopatia ischemică (CI), accidentul vascular cerebral (AVC), boala arterelor periferice (BOAP), fibrilația atrială

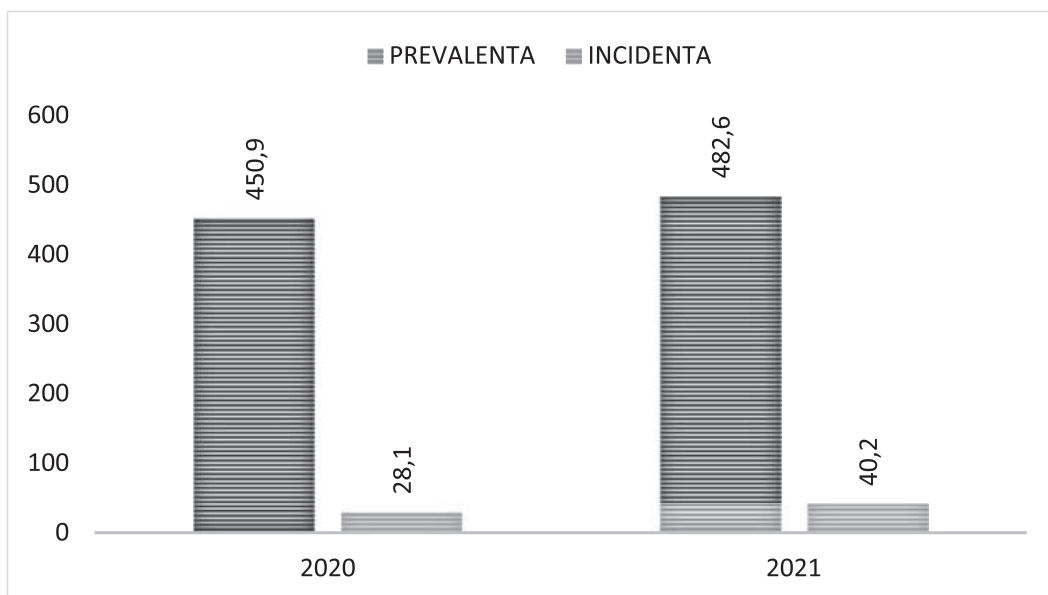


Figura 10. Prevalența și Incidența diabetului zaharat (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM anii 2020-2021

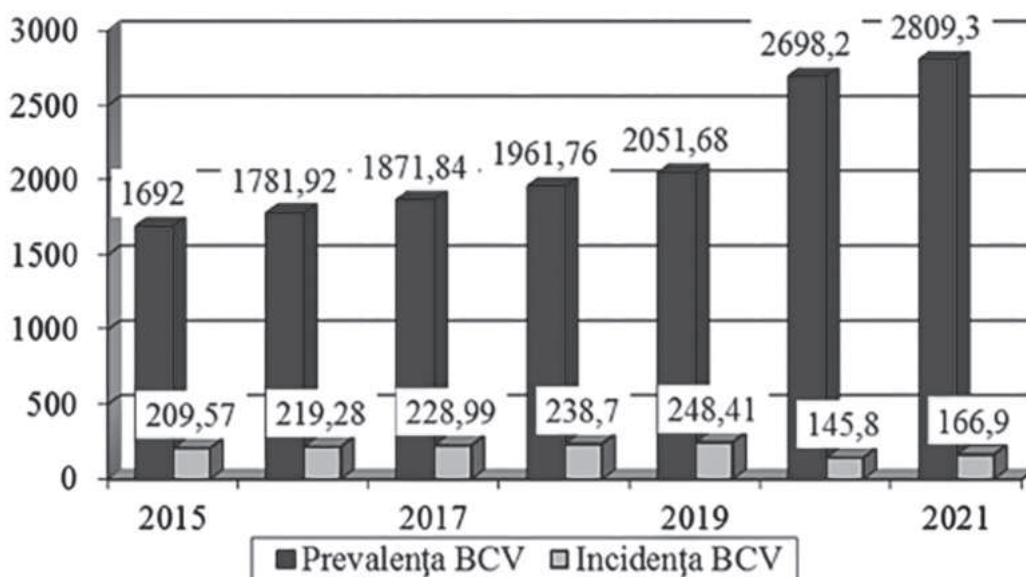


Figura 11. Incidența și Prevalența prin BCV (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM, pentru anii 2015-2021

(FA) și boala valvulară cardiacă. Puține țări sunt capabile să furnizeze date epidemiologice exacte, pentru tot spectrul bolilor cardiovasculare.

Boala cardiovasculară. BCV reprezintă un termen generic pentru o gamă variată de afecțiuni care cuprind decesul și dizabilitatea cauzate de 11 tipuri principale de patologii cardiovasculare, având în frunte cardiopatia ischemică, accidentul vascular cerebral și cardiopatia hipertensivă, precum și dizabilitatea generată de insuficiența cardiacă. Estimarea medie a incidenței standardizate în funcție de vârstă pentru BCV la 100 000 de populație a fost mai mare în țările membre ESC cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari (975,0 vs. 601,5) pentru ambele sexe. În țările cu venituri medii, estimările incidenței a atins un vârf de peste 1200 la 100 000 de locuitori. Estimările prevalenței mediane standardizate în funcție de vârstă pentru BCV la 100 000 populație au fost mai mari în țările cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari (7469 vs. 5819). Prevalența standardizată în funcție de vârstă la 100 000 de locuitori din țările cu venituri medii au variat de la 6241 până la 9281. În a. 2019 BCV a reprezentat aproximativ 85 de milioane de DALY în țările membre ESC [7]. S-a constatat o estimare medie de 4893 DALY standardizate în funcție de vârstă datorate BCV la 100 000 de locuitori, variind de la 2000 la >10 000. În prezent, peste 700 000 de moldoveni suferă de boli cardiace [1]. Morbiditatea asociată cu BCV reprezintă principalul factor de îngrijorare în Republica Moldova și a înregistrat o creștere în ultimii 10 ani. Această tendință poate fi explicată parțial prin îmbunătățirea eficienței în detectarea acestor afecțiuni cronice. Totuși, problema este legată în continuare și de adresarea întârziată pentru fazele incipiente ale bolii, ceea ce rezultă în diagnosticarea tardivă, pierderea capacității de muncă și apariția frecventă a complicațiilor cu risc vital (Figura 11).

Cardiopatia ischemică. Cardiopatia ischemică este cea mai frecventă afecțiune a sistemului cardiovascular, fiind definită ca o boală a arterelor coronare, majoritatea cazurilor fiind induse de ateroscleroză, care poate conduce la infarct miocardic sau ischemie. Această definiție se aliniază cu cea de-a patra definiție universală a infarctului miocardic și a anginei pectorale stabile, potrivit Societății Europene de Cardiologie. Datele indică faptul că media incidenței standardizate pe vârste pentru cardiopatia ischemică, la 100.000 de locuitori, a fost mai mult decât dublă în țările cu venituri medii comparativ cu cele cu venituri mari (552,1 versus 203,2). În țările cu venituri medii, incidența la 100 000 de locuitori a variat între 246,3 și 1011,6, în timp ce în țările cu

venituri mari, acesta a variat între 82,6 și 594,6. Între anii 1990 și 2019 media incidenței standardizate la 100 000 de persoane pentru cardiopatie ischemică a scăzut de la 404,5 până la 293,3 [7]. Media prevalenței standardizate în funcție de vârstă pentru cardiopatie ischemică la 100 000 populație a fost mai mare în țările cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari (3935 vs. 1856), atât la femei, cât și la bărbați. În țările cu venituri medii, estimările de prevalență standardizate pe vârstă la 100 000 de locuitori au variat de la 2529 la 5624, iar în țările cu venituri mari de la 1325 la 4320 [7].



Figura 12. Incidența și prevalența bolii cardiace ischemice standardizate în funcție de vârstă în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie

Numărul mediu DALY, standardizat după vârstă, atribuit cardiopatiei ischemice, a fost estimat la 2.342 per 100.000 de populație, cu variații între 800 și peste 7.000. Anii de viață ajustați de dizabilitate pentru bărbați au fost de două ori mai mari decât la femei (3262 vs. 1616) și de peste trei ori mai mare în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari, respectiv 4036 vs. 1158 [17].

De cardiopatie ischemică în anul 2021 sufereau 129789 de moldoveni. Prevalența generală a

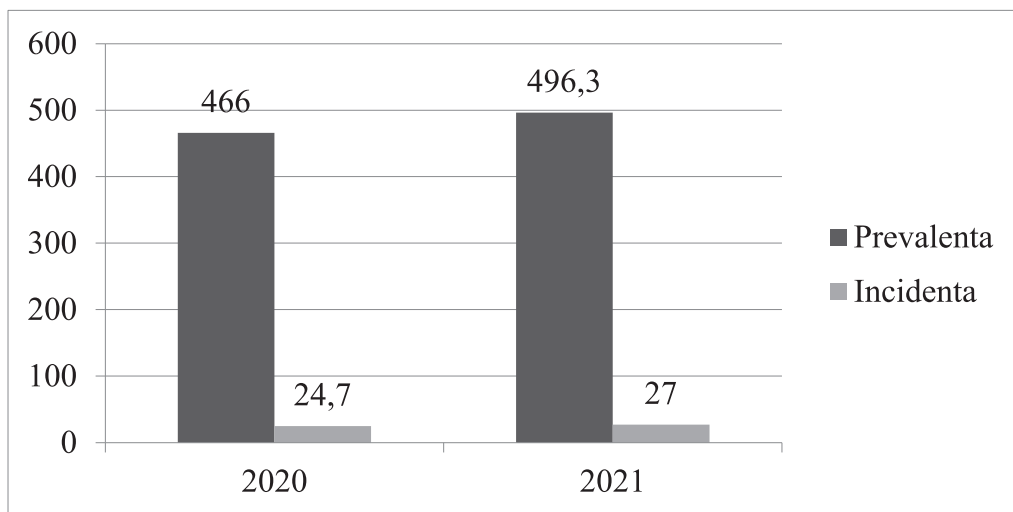


Figura 13. Incidența și Prevalența prin cardiopatie ischemică (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM, pentru anii 2020-2021

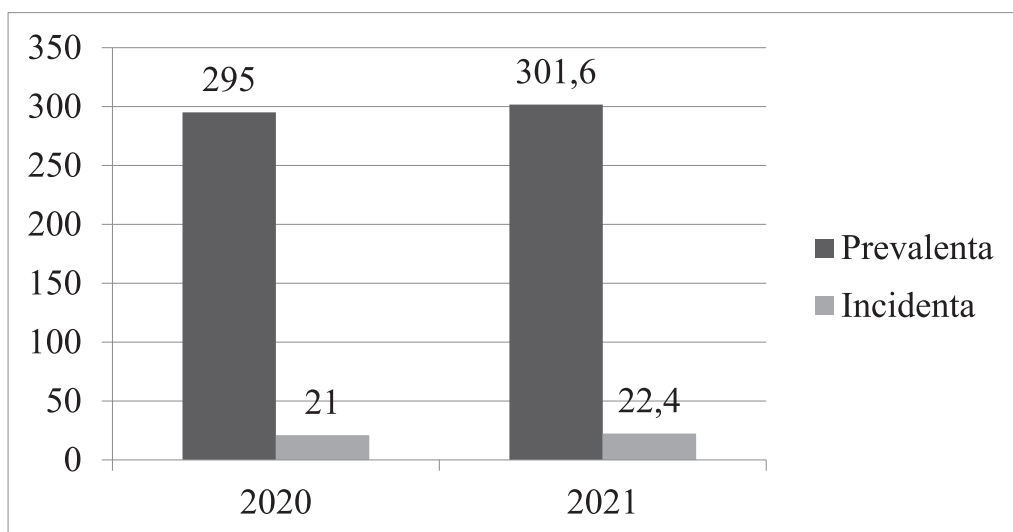


Figura 14. Incidența și Prevalența prin boli cerebrovasculare (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM, pentru anii 2020-2021

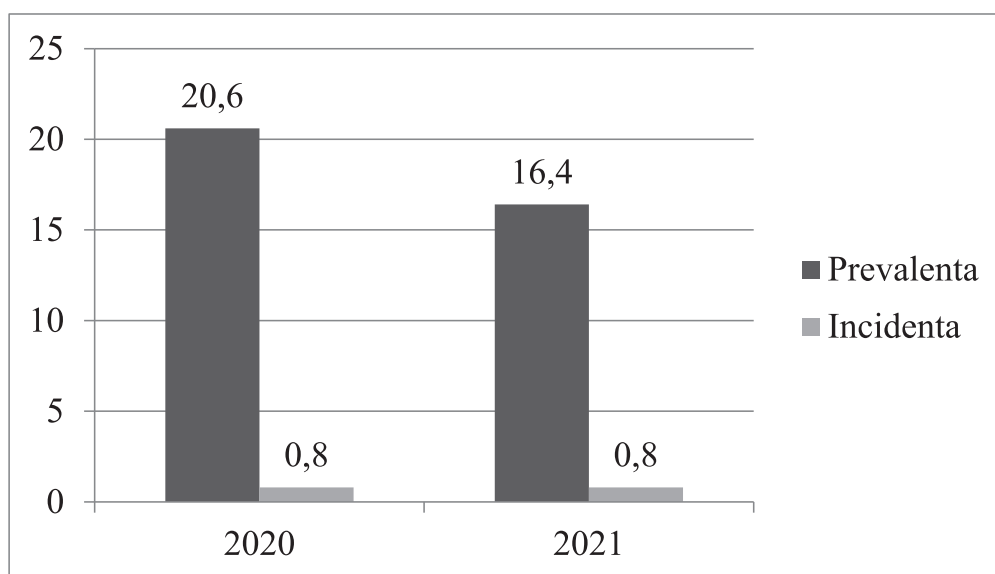


Figura 15. Incidența și prevalența prin cardiopatii reumatismale cronice (0-99 ani) la 10 000 locuitori din RM, pentru anii 2020-2021

populației pentru boala ischemică a fost de 496,3 la 10000 de locuitori. Incidența generală a populației pentru boala ischemică a fost de 27 persoane la 10000 de locuitori (Figura 13) [1].

Stroke. Numărul de persoane cu AVC suportat care locuiesc în Europa a fost destul de stabil în ultimii ani, dar se estimează că va crește cu aproape o treime până în 2047, în principal din cauza îmbătrânirii populației și a ratelor de supraviețuire îmbunătățite. Estimările mediane incidente standardizate în funcție de vârstă pentru accidentul vascular cerebral la 100 000 de persoane au fost de peste două ori mai mari în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari (185,5 vs 76,5). În țările cu venituri medii, estimările incidenței la 100 000 de persoane au variat de la 117,6 la 259,3, în timp ce în țările cu

venituri mari, acestea au variat de la 58,9 la 184,4. În țările cu venituri medii, prevalența standardizată după vârstă per 100 000 de locuitori a variat de la 910,5 la 1806, iar în țările cu venituri mari de la 608,3 până la 1328 [7]. DALY standardizate după vârstă pentru bărbați au fost mai mari comparativ cu femeile (1402 vs. 1096) și de aproape patru ori mai mari în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari (2276 vs. 578,9) [17]. În Republica Moldova, anual, peste 5 mii de persoane suferă un accident vascular cerebral, acesta fiind principala cauză de dezabilitate pentru populația adultă și sunt peste 70000 de persoane cu antecedente de accident vascular cerebral care au supraviețuit evenimentului [1]. Numărul de persoane cu AVC a fost destul de stabil în ultimii ani, dar totuși cu o creștere continuă (Figura 14).



Figura 16. Incidența și prevalența standardizate în funcție de vârstă a bolii valvei aortice în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie

Boală cardiacă reumatică (CPR). Estimările incidenței medii standardizate după vârstă la 100 000 populație au fost de două ori mai mari în rândul țărilor cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari (8,0 vs. 4,2). În țările cu venituri medii incidența per 100 000 populație a variat de la 2,2 la 45,9. În țările cu venituri medii au fost înregistrate de două ori mai multe DALY din cauza CPR în comparație cu țările cu venituri mari (58,4 vs. 24,3). Analiza seriilor cronologice a arătat scăderi abrupte ale DALY standardizate pe vârstă din cauza CPR între anii 1990 și 2019 de la 90,5 la 33,3 [7]. Peste 4000 de moldoveni sunt suferinzi de cardiopatii reumatismale cronice, cu o scădere de circa 1000 de persoane comparativ cu anul 2019, când erau înregistrate 5003 de persoane, cu o prevalență de 14,1 persoane și o incidență de 0,7 persoane la 10 000 locuitori [1]. Estimarea evoluției indicatorilor incidenței și prevalenței CPR în Republica Moldova a reprezentat o curbă stabilă de reducere către anul 2021 (Figura 15).

Boala aortică valvulară (BAV). Ratele de incidență au fost raportate la 2 cazuri la 100.000 de locuitori, cu o rată de 0,40. În anul 2019, incidența medie standardizată pe vârstă pentru stenoza aortică valvulară calcificată la 100.000 de locuitori a fost de patru ori mai mare în țările cu venituri mari comparativ cu cele cu venituri medii (18,4 față de 4,3). Prevalența standardizată pe vârstă la 100.000 de locuitori a fost estimată la 181,1, cu variații de la mai puțin de 15 la peste 500. Estimările mediei prevalenței standardizate pe vârstă pentru BAV calcificate la 100.000 de locuitori au fost de peste trei ori mai mari în țările cu venituri mari comparativ cu țările cu venituri medii (256,4 față de 73,6). DALY standardizați pe vârstă datorată BAV au fost de 32,9 la 100.000 de locuitori. În țările cu venituri mari s-au înregistrat de peste trei ori mai multe DALY din cauza BAV calcificată comparativ cu țările cu venituri medii (48,6 față de 15,1) [7].

Boala degenerativă a valvei mitrale (BMD). În 2019, au existat aproximativ 284 200 de cazuri noi de BMD în cele 57 de țări membre ESC, cu o incidență medie standardizată în funcție de vârstă de 16,7 la 100 000 populație. Estimările ratei de incidență la 100 000 populație au variat pe o scară largă de la <1,0 la >30. Mediana estimată a incidenței standardizate în funcție de vârstă pentru BMD la 100 000 populație a fost de patru de ori mai mare în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari (19,2 vs. 4,8) [7].

Rata de prevalență standardizată în funcție de vârstă estimată la 100 000 populație a fost de 360,6, variind de la <20 la <1000. Mediana estimată a

prevalenței standardizate în funcție de vârstă pentru BMD la 100 000 populație a fost aproape de cinci de ori mai mare în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari (429,4 vs. 87,6). Media DALY standardizate pe vârstă datorate BMD au fost de 11,9 la 100 000 de locuitori ai țărilor membre ESC, cu indici similari la femei și bărbați (12,6 vs. 11,0). DALY datorate BMD au fost similare în țările cu venituri medii și țările cu venituri mari (12,0 vs 11,8). În perioada anilor 1990–2019, DALY cauzate de BMD a arătat puține schimbări în țările cu venituri medii dar a scăzut de la 18,3 la 11,8 în țările cu venituri mari [11].

Mortalitatea cardiovasculară în REPUBLICA MOLDOVA

Mortalitatea cauzată de BCV și AVC este, în general, mai ridicată în Europa Centrală și de Est comparativ cu Europa de Nord, Sud și Vest. Datele furnizate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică arată că 53,2% din totalul deceselor înregistrate sunt cauzate de afecțiuni ale sistemului circulator. O examinare a evoluției mortalității specifice bolilor cardiovasculare în țara noastră, de-a lungul ultimei jumătăți de secol, indică o tendință crescătoare a acesteia (Figura 17).

Dupa cum se poate observa, deși mortalitatea prin boli cardiovasculare este pe un trend descendent în ultimii ani, totuși tendința macro, la nivel de perioadă (50 de ani), este de creștere. O reprezentare grafică a mortalității pe principalele cinci cauze de deces în R. Moldova pentru anul 2021, confirmă încă o dată locul întâi ocupat de decesele prin boli ale aparatului circulator (Figura 18).

Mortalitatea pe principalele clase ale cauzelor de deces diferă semnificativ și în profil teritorial. O pondere mai mare a deceselor prin bolile aparatului circulator au fost înregistrate în regiunea Nord a Republicii Moldova (56,6% din numărul total al decedaților în regiune). Ponderea cea mai înaltă a deceselor prin tumori maligne a fost înregistrată în UTA Găgăuzia (15,5%) și municipiul Chișinău (13,9%) (Figura 19) [1].

Asistența medicală cardiovasculară

Dezvoltarea și implementarea de noi tehnologii și tratamente farmacologice, combinate cu inițiativele politice pentru reducerea mortalității CV în ultimii 50 de ani, au fost o realizare remarcabilă a medicinei contemporane.

Specialiști cardiologi. Lipsa unei definiții universale acceptate pentru profesia de cardiolog complică interpretarea comparațiilor internaționale ale forței de muncă în acest domeniu. În timp ce unele țări impun ani de pregătire specializată pentru

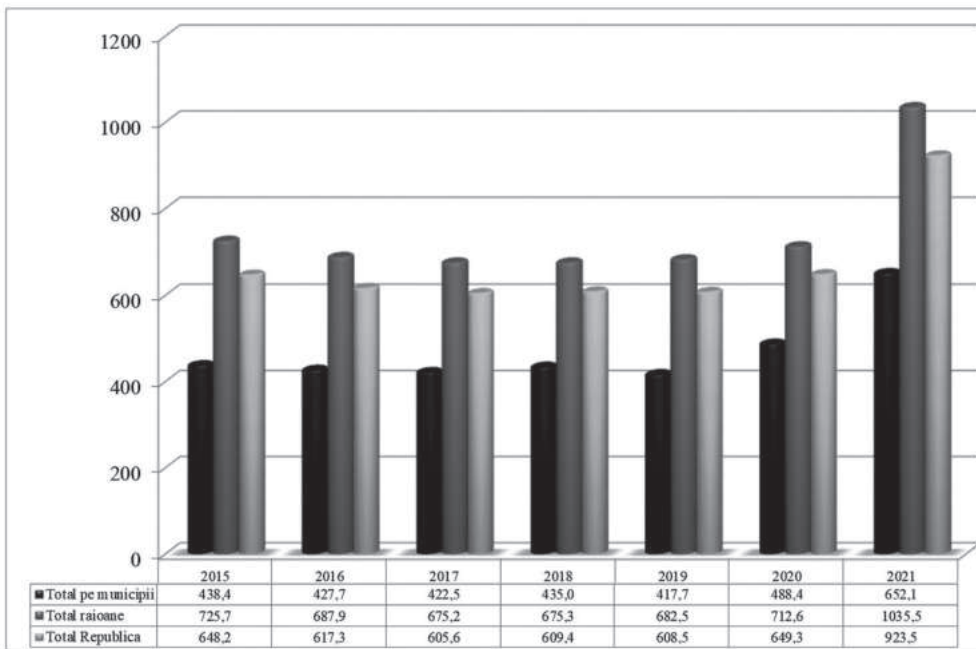


Figura 17. Evoluția mortalității prin BCV (0-99 ani) la 100 000 populație pentru anii 2015-2021

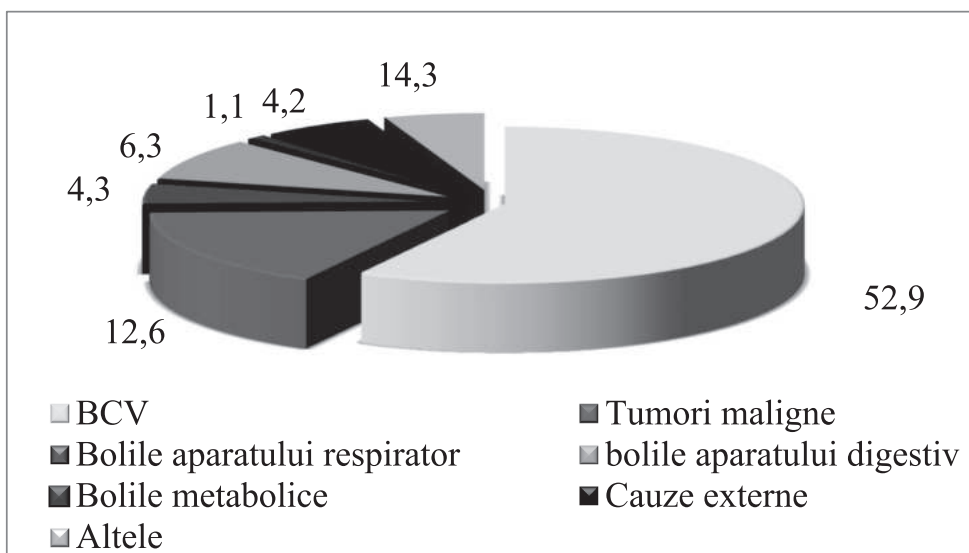


Figura 18. Structura mortalității pe principalele clase ale cauzelor de deces a. 2021

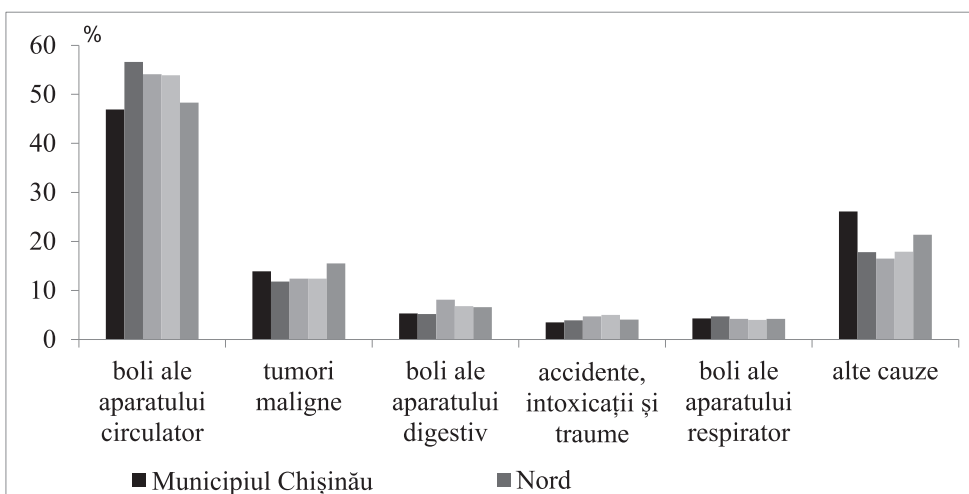


Figura 19. Structura mortalității pe principalele clase ale cauzelor de deces, pe regiuni de dezvoltare, 2021

a practica ca cardiolog, altele adoptă criteriile mai flexibile, permițând utilizarea titlului de „cardiolog” în mod mai liber. Această variație în cerințele de calificare între diferitele jurisdicții face dificilă evaluarea comparativă a resurselor umane în cardiologie la nivel global. În toate țările membre ESC în anul 2019, a existat o medie de 85,1 cardiologi per un milion de populație, cu cifre variind de la <30 la >250 per milion. Numărul mediu de cardiologi la un milion de locuitori în țările membre ESC cu venituri medii a fost mai mic în comparație cu țările cu venituri mari (61,1 vs. 99,0). [7]. (Figura 20).



Figura 20. Cardiologi și angiografiile coronariene (datele angiografiilor coronariene de diagnostic pentru Marea Britanie se referă numai la Anglia) per million oameni din țările membre ale Societății Europene de Cardiologie.

În Republica Moldova deficitul de cadre medicale a crescut în 2022, accentuând tendința de cel puțin un deceniu. Ministerul Sănătății confirmă că „asigurarea” cu medici este în continuă scădere, dar subliniază că cu toate acestea numărul de medici raportat la populație este peste media acceptată. Situația cu cadrele continue să fie nesatisfăcătoare: cu toate ca numărul de medici cardiologi către anul 2021 a crescut la 176 de medici (comparativ cu anul 2019 când total în cadrul IMSP

activau 147 de medici), dintre acestea: 37 de medici cardiologi activau în raioane (în anul 2019 au fost 39 medici), 42 în municipii (în anul 2019 au fost 37 medici). (Figura 21) [1].

În Republica Moldova, numărul medicilor specializați în diagnostic funcțional a crescut de la 84 în anul 2019 la 99 în anul 2021, ceea ce reprezintă o creștere absolută. Raportat la populație, aceasta înseamnă o creștere a indicatorului de la 0,2 medici la 10.000 de locuitori în anul 2015, la 0,4 medici la 10.000 de locuitori în anul 2021.

Referitor la infrastructura de îngrijire cardiologică, în anul 2021, în Republica Moldova funcționau 661 de paturi dedicate pacienților cu afecțiuni cardiologice. Aceste paturi sunt repartizate în secții spitalicești de nivel raional, municipal și terțiar. Dintre acestea, 248 de paturi se află în spitalele raionale, iar 135 sunt localizate în orașele Chișinău, Bălți și Cahul, evidențiind distribuția resurselor pentru îngrijirea sănătății inimii în diferite regiuni ale țării (Figura 22) [1].

Diagnosticul prin angiografie coronariană.

Numărul mediu de spitale per milion de locuitori din țările membre ESC care oferă facilități pentru diagnostic prin cateterism cardiac a fost similar în țările cu venituri medii comparativ cu țările cu venituri mari (2,4 vs.2,8). În țările membre ESC în anul 2019, cel mai recent an cu date disponibile, la un milion de populație au fost efectuate o medie de 4084 angiografii coronariene diagnostice, variind de la 1000 la aproape 7000. Cifrele medii de proceduri de angiografie efectuate per un milion de populație au fost mai mici în țările cu venituri medii, comparativ cu țările cu venituri mari (2231 vs. 4553).⁷ În conformitate cu tendințele înregistrate, în anul 2022 se constată o solicitare constantă a serviciilor medicale de diagnostic prin coronarangiografie efectuate în R. Moldova (Figura 23).[14]

Cardiologia intervențională. Numărul mediu de spitale per milion de locuitori din țările membre ESC care au oferit o unitate de 24 de ore/7 zile pentru cateterismul cardiac a fost de 1,8, variind de la <1 spital per un milion de locuitori la >4. Numărul mediu de proceduri PCI per milion de locuitori din țările membre ESC raportate pentru a. 2020 au variat de la 1000 de proceduri la un milion de locuitori la 3000 proceduri. A fost raportată o medie de 522,8 de proceduri PCI primare per milion de locuitori din țările membre ESC (Figura 24) [7].

Proceduri intervenționale valvulare. O medie de circa 1,1 spitale per milion de locuitori din țările membre ESC au raportat laboratoare de cateterism echipate pentru intervenții cardiace. Cifrele au variat de la 0,5 spitale per milion populație la >3,0.

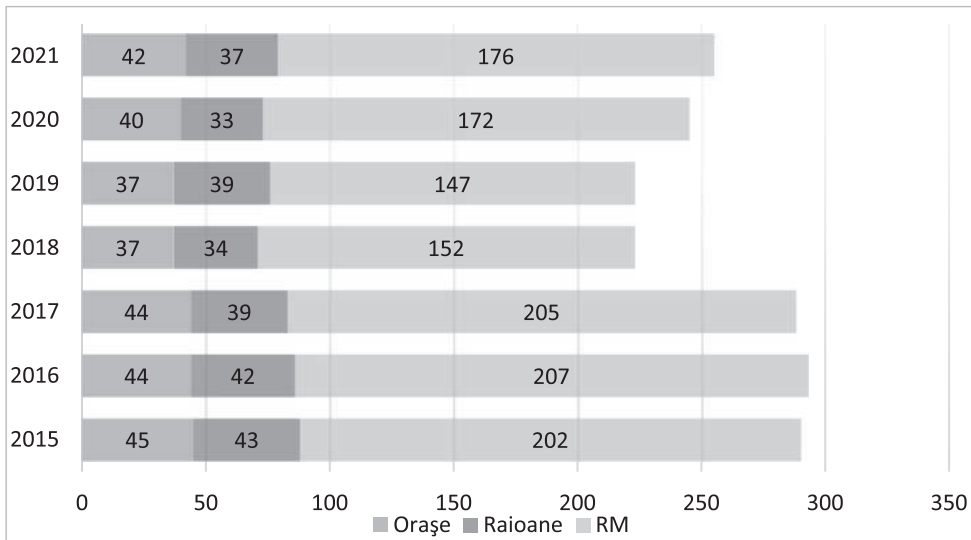


Figura 21. Gradul de asigurare cu medici cardiologi din RM (abs.) pentru anii 2015-2021

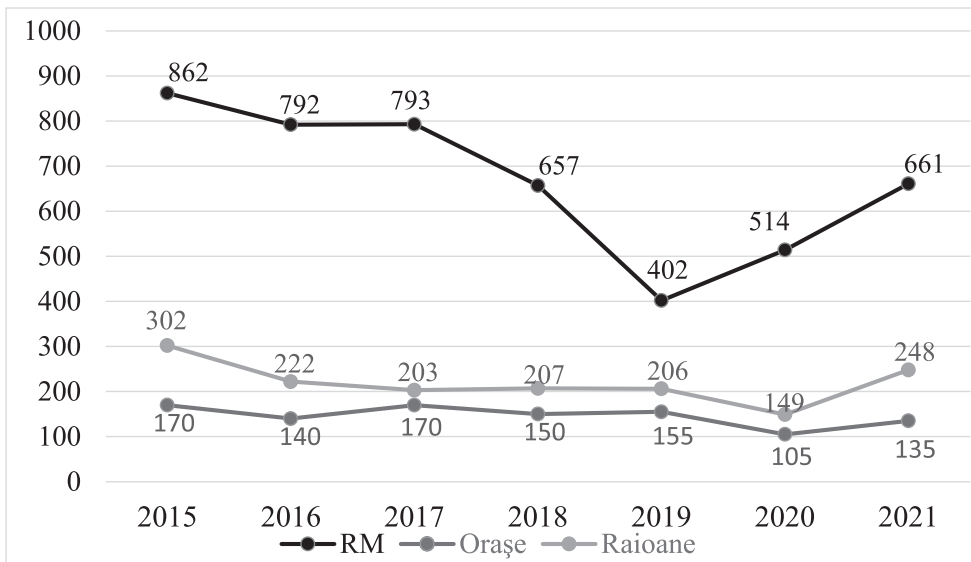


Figura 22. Numărul de paturi cardiologice din RM (abs.) pentru anii 2015-2021

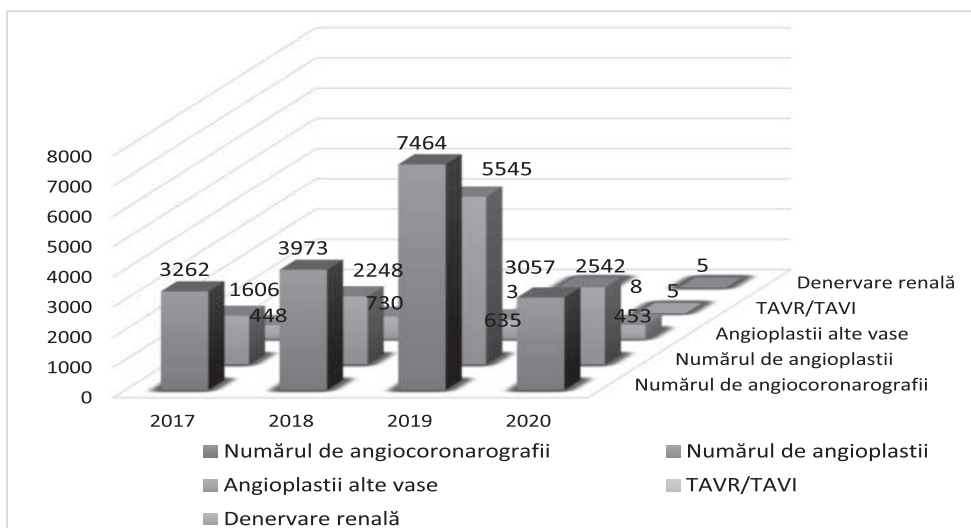


Figura 23. Activitatea intervențională R. Moldova *, anii 2017-2020 *IMSP Institutul de Cardiologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Mosneaga”, Spitalul Internațional Medpark, Clinica Novamed



Figura 24. Cardiologi intervenționaliști, intervenții coronariene percutanate și intervenții coronariene percutanate primare per milion populație din țările membre ale Societății Europene de Cardiologie

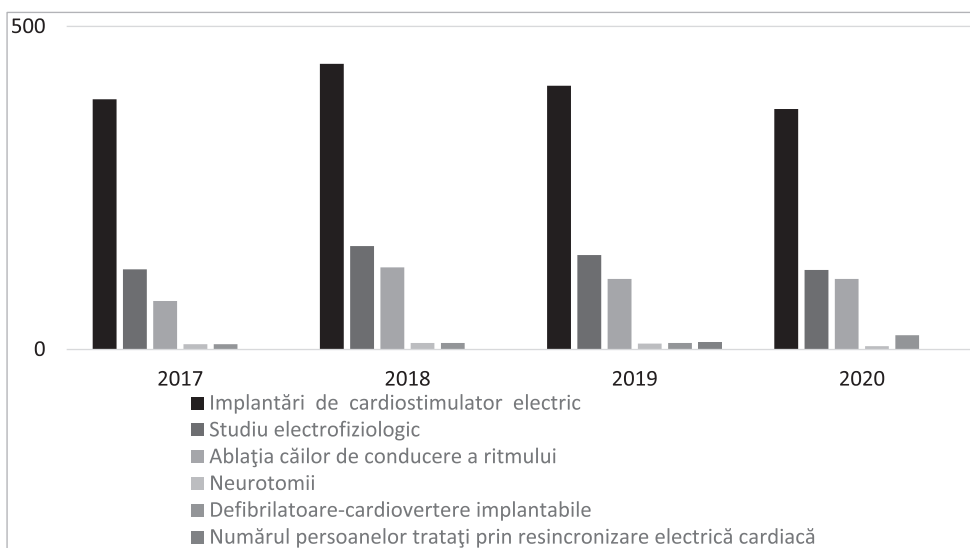


Figura 25. Explorări electrofiziologice cardiace in anii 2017-2020*

*IMSP Institutul de Cardiologie, IMSP_Spitalul Clinic Republican „Timofei Mosneaga”, Spitalul International Medpark

Numărul mediu de spitale la un milion populație în țările membre ESC care aveau echipate laboratoare de cateterism pentru a trata boala cardiacă structurală a fost mai scăzută în țările cu venituri medii în comparație cu țările cu venituri mari (0,5 vs. 1,2). Totodată, proceduri TAVR efectuate în anul 2019 au fost în medie de 5,4 proceduri per milion populație. [7]. În Republica Moldova prima intervenție TAVI a fost efectuată în anul 2019. De atunci numărul acestor intervenții a crescut progresiv anual și în anul 2022 acesta constituit 25 de proceduri. (Figura 23) [14].

Electrofiziologie: proceduri de ablație și implantări de dispozitive. Un sondaj realizat în 2020 printre țările membre ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a dezvăluit că există, în medie, 2,8 spitale per milion de populație capabile să implanteze stimuloare cardiace, 1,9 spitale per milion de populație pentru implantarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile (ICD) și 1,6 spitale per milion de populație pentru implantarea stimuloarelor cardiace destinate terapiei de resincronizare cardiacă (CRT). Analiza a indicat, de asemenea, că numărul spitalelor care oferă aceste proceduri de implantare este general mai mic în țările cu venituri medii comparativ cu cele cu venituri mari.

În comparație cu țările cu venituri mari, țările cu venituri medii au înregistrat un număr mediu mai scăzut de proceduri per milion de populație. Această diferență a fost observată în ceea ce privește tratamentele pentru aritmii cardiace (78,9 proceduri în țările cu venituri medii față de 438,2 în țările cu venituri mari), implantările de stimuloare cardiace (148,0 comparativ cu 830,4), implantările de ICD (13,2 față de 134,8) și implantările de dispozitive CRT (9,1 comparativ cu 114,1). Aceste diferențe subliniază disparitățile semnificative în accesul la îngrijirea cardiacă avansată între țările cu diferite niveluri de venituri [7]. În țara noastră proceduri de ablație și implantări de dispozitive sunt efectuate continuu atât în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (Figura 25), cât și în unele spitale private [14].

Chirurgia cardiacă.

Chirurgia de bypass coronarian (GABC). În țările membre ESC, există, în medie, 8,0 cardiochirurși care practică per milion de populație, cu o variație semnificativă de la mai puțin de 5 chirurși per milion de locuitori la peste 15 chirurși per milion. De asemenea, se raportează că, în medie, 1,2 spitale per milion de locuitori în aceste țări dispun de facilități pentru chirurgia cardiacă, cu variații de la mai puțin de 0,7 la peste 2 spitale per milion de locuitori. A fost înregistrată o medie de 272,0 proceduri de CABG per milion de populație în țările membre ESC, cu

rate variind de la mai puțin de 100 la peste 500 de proceduri CABG per milion de populație.

Când se compară țările cu venituri medii cu cele cu venituri mari, numărul mediu de chirurși cardiaci per milion de locuitori este puțin mai mic în țările cu venituri medii (7,9 comparativ cu 8,0). Totuși, diferența în numărul mediu de spitale care oferă facilități de chirurgie cardiacă este inversă, fiind 1,3 în țările cu venituri medii față de 1,1 în țările cu venituri mari, indicând o distribuție relativ similară a resurselor pentru chirurgia cardiacă. În ceea ce privește procedurile CABG, țările cu venituri medii au raportat o medie de 217,4 proceduri per milion de locuitori, în timp ce în țările cu venituri mari media a fost de 278,5 proceduri per milion populație de în țările cu venituri mari. [7].



Figura 26. Chirurgii cardiaci și intervenții de bypass ale arterelor coronare per un milion populație din țările membre ale Societății Europene de Cardiologie.

În țara noastră serviciile de chirurgie cardiacă la adulți se efectuează în cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, IMSP Institutul de Cardiologie și Spitalul Internațional Medpark, instituții dotate cu săli de operație și posibilități de corecție a patologiilor cardiace în condiții de Circulație Extracorporeală. În perioada anilor 2014-2020 au fost efectuate per total în aceste instituții 3583 de intervenții chirurgicale. [14]

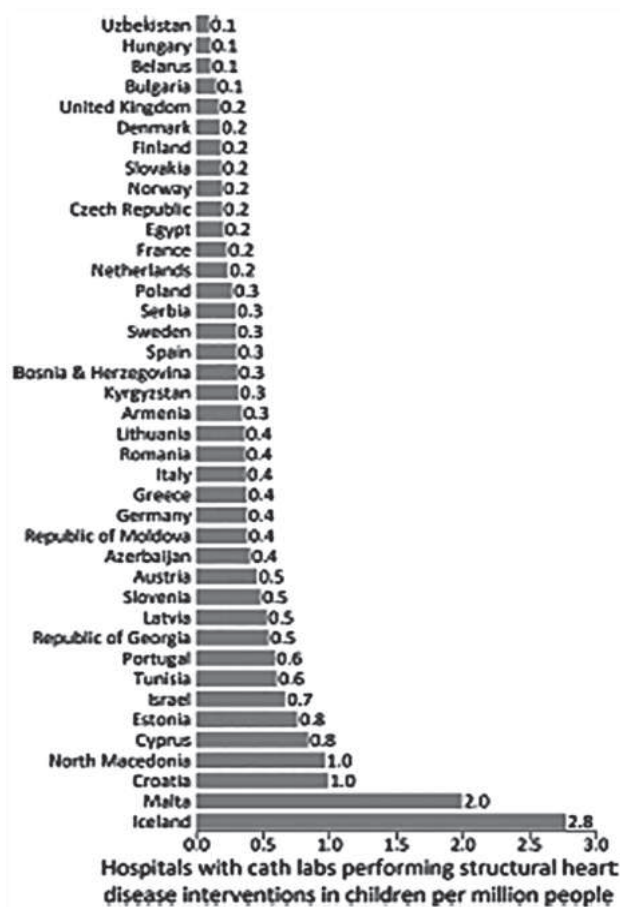


Figura 27. Spitale cu laboratoare de cateterism pentru bolile cardiace structurale la copii per un milion populație din țările membre a Societatea Europene de Cardiologie.

Malformațiile cardiace congenitale. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie (ESC), există în medie 0,3 spitale echipate cu laboratoare de cateterism pentru intervenții cardiace pediatrice, raportate la fiecare milion de locuitori (Figura 27). Acest număr variază de la <0,1 spitale care efectuează proceduri intervenționale percutanate la un milion de populație la >0,75 proceduri. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie cu venituri medii și mari, disponibilitatea unităților chirurgicale dedicate bolilor cardiace congenitale variază între 0,7 și 0,4 spitale per milion de locuitori, indicând o medie de 33,3 proceduri percutanate și 54,4 intervenții chirurgicale destinate malformațiilor congenitale pe milion de populație. Deși facilitățile pentru managementul intervențional al bolilor

cardiace congenitale par să fie relativ similare, există o diferență semnificativă în rata procedurilor per milion de populație între țările cu venituri medii și cele cu venituri mari. În țările cu venituri medii, ratele sunt mai scăzute atât pentru procedurile percutanate (9,8 comparativ cu 48,6) cât și pentru intervențiile chirurgicale (50,0 față de 56,6) [7].

În Republica Moldova serviciile de intervenții cardiocirurgicale la copii sunt efectuate doar la Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, iar intervențiile percutanate atât la copii, cât și la adulți se efectuează și la Spitalul Novamed prin program special al Ministerului Sănătății (Tabelul 1)[14].

Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAM) oferă finanțare pentru o varietate largă de proceduri cardiocirurgicale și intervenții cardiace minim-invazive. În anul 2022, aproximativ 5,700 de pacienți au beneficiat de intervenții chirurgicale cardiovasculare, cu finanțări din partea Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală (AOAM) care au totalizat peste 294 de milioane de lei. Aceasta reprezintă o creștere de 48 de milioane de lei comparativ cu suma alocată în anul 2021. Majoritatea acestor intervenții, numărând peste 4,000, au fost proceduri coronariene efectuate în cazuri de infarct miocardic, subliniind importanța și prevalența îngrijirilor medicale specializate în tratarea afecțiunilor cardiace acute în cadrul populației.

Concluzii.

Prezentarea tendințelor în acest articol reprezintă un pas crucial în recunoașterea și înțelegerea diferențelor dintre țările cu venituri medii și cele cu venituri mari. Această analiză evidențiază necesitatea de cercetări suplimentare care să includă evaluări mai detaliate și analize longitudinale, pentru a oferi o înțelegere mai profundă a dinamicilor și a evoluției acestor discrepanțe. În ciuda diferențelor economice, există anumite tendințe socio-demografice care sunt comparabile între Republica Moldova, care face parte din grupul de țări cu venituri medii, și țările cu venituri mari:

✓ Populațiile țărilor membre ESC, inclusiv și în R. Moldova, este în curs de îmbătrânire continuă. Între anii 1970 și 2019, vârsta medie a crescut de la 29,6 la 41,1 ani. Odată cu îmbătrânirea crește și prevalența BCV;

Tabelul 1.

Intervenții de chirurgie cardiovasculară pentru copii la IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Anul	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		Total	
Intervenții cu CEC și Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump	CEC	Off pump
copii	155	111	163	112	159	119	140	119	94	90	158	72	112	71	981	694

✓ Speranța de viață este mai mare în țările cu venituri mari (81,6 ani), comparativ cu țările cu venituri medii (74,2 ani);

✓ Urbanizarea avansează în țara noastră la fel ca și în țările membre ESC, contribuind important la creșterea continuă a prevalenței BCV. În anul 1970, o medie de 52,3% dintre cetățeni trăiau în medii urbane, dar până în 2019 numărul acestora aceasta a crescut la 69,4% în cazul populațiilor cu venituri medii în general mai puțin urbanizate decât populațiile cu venituri mari (62,1% față de 75,6%);

✓ Reducerea incidenței standardizate în funcție de vârstă a BCV la nivelul țărilor membre ESC au fost mici în ultimii 30 de ani, totuși în 7 țări cu venituri medii s-a observat creșterea acesteia. Povara BCV cade cel mai greu asupra țărilor membre ESC cu venituri medii, țări în care ratele de incidență sunt cu aproximativ 30% mai mari, în comparație cu țările cu venituri mari;

✓ Rata medie a incidenței standardizate în funcție de vârstă a bolii cardiace ischemice și al accidentului vascular cerebral de asemenea au relevat reduceri variabile în ultimii 30 de ani, dar continuă să reprezinte o povară considerabilă pentru sănătatea populației, adunând în anul 2019 circa 70 de milioane de DALY în țările membre ESC, care sunt de aproape patru ori mai mari în rândul țărilor cu venituri medii;

✓ BCV rămâne cea mai frecventă cauză de deces în regiunea estică a Europei, reprezentând 46% din toate decesele la femei și 38% la bărbați;

✓ Există o eterogenitate considerabilă între țările membre ESC în numărul de specialiști cardiologi;

✓ Țările cu venituri medii sunt extrem de deficitare în comparație cu țările cu venituri mari atât în ceea ce privește cardiologii, cât și a infrastructurii tehnologice;

✓ Situația insuficientă a țărilor cu venituri medii este asociată cu un deficit procedural în comparație cu țările cu venituri mari în termeni de intervenție coronariană, proceduri de ablație și implantare de dispozitive.

Bibliografie:

1. Agenția Națională de Sănătate Publică, <https://drive.cloud.gov.md/index.php/s/kscstWJqXnstjRRW?path=%2F3.ANUARE%20%20STATISTICE%20%20AL%20%20SISTEMULUI%20%20DE%20%20S%20C4%82N%C4%82TATE%20%20DIN%20%20MOLDOVA>
2. Air Pollution and its Threat to Health are Unequally Spread Throughout the World, and so are the Opportunities to Combat it, <https://aqli.epic.uchicago.edu/news/air-pollution-and-its-threat-to-health-are-unequally-spread-throughout-the-world-and-so-are-the-opportunities-to-combat-it/>
3. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, https://statistica.gov.md/ro/statistic_domains
4. Deaths from cardiovascular disease surged 60% globally over the last 30 years: report <https://world-heart-federation.org/news/deaths-from-cardiovascular-disease-surged-60-globally-over-the-last-30-years-report/>
5. ESC Cardiovascular Realities 2022
6. Europe-FactSheet-2023
7. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021, *European Heart Journal* (2022) 43, 716–799
8. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study, Ramon Luengo-Fernandez, Marjan Walli-Attaei, Alastair Gray, Aleksandra Torbica, Aldo P Maggioni, Radu Huculeci, Firoozeh Bairami, Victor Aboyans, Adam D Timmis, Panos Vardas, *European Heart Journal*, Published: 26 August 2023, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad583>
9. Global population exposure to landscape fire air pollution from 2000 to 2019, Rongbin Xu, Tingting Ye, Xu Yue, Zhengyu Yang and all, *Nature* volume 621, pages 521–529 (2023)
10. Global report on hypertension: the race against a silent killer, World Health Organization 2023, <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/hypertension-report>
11. Guțu Luminița, Rîmiș Paola. Diabetul zaharat în Republica Moldova – realități și perspective. In: *One Health & Risk Management*. 2023, ed. spec. „Tendințe actuale și provocări în medicina preventivă”, 8-9 iunie 2023: mater. conf. naț. cu particip. internațională. p. 67. ISSN 2587-3458.
12. Raportul bial actualizat trei al Republicii Moldova către Convenția-cadru a organizației Națiunilor Unite cu privire la schimbarea climei, https://am.gov.md/sites/default/files/document/attachments/535782_md_bur3_ro_211211_compressed_0.pdf
13. Raportul privind executarea fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală, Guvernul Republicii Moldova, Compania Națională de Asigurări În Medicină, http://www.cnam.md/httpdocs/editorDir/file/RapoarteActivitate_anuale/2022/Raport%20privind%20executarea%20FAOAM%20in%20anul%202021%20rom_.pdf
14. Raportului despre executarea prevederilor „Programului național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020”, <https://icardiologie.md/wp-content/uploads/2022/10/Final-program-25-03-2021.pdf>
15. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in the Republic of Moldova, 2021, WHO, <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6785-46551-67555>
16. Studiu Privind Consumul Alimentar de Sare în Republica Moldova, 2016 chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://msmps.gov.md/sites/default/files/mda_salt_intake_survey_ro.pdf
17. World Heart Observatory, World Health Organization, The Lancet, IHME Global Burden of Disease, NCD Risk Factor Collaboration, <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgzGtxSvtwbqlbPNMvpxXzLndtMS>

CZU: CZU: 616.12-008.331.1-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.14>

NOI PERSPECTIVE ÎN TEMPERAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE LA TRATAMENT

Alexandru CARAUŞ, dr. hab. şt. med., profesor cercetător,

Maria COCIU, doctorand, cercetător ştiinţific.

Anna MOISEEVA, dr. şt. med, cercetător ştiinţific

Liuba POPESCU, dr. şt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: dr.cociumaria@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obţinute în cadrul proiectului instituţional cu acronimul *DIAFEREZIS*.

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate din întreaga lume datorită asocierii sale cu un risc cardiovascular extrem de ridicat şi rămâne o dificultate terapeutică determinată de căi fiziopatologice complexe şi insuficient abordate de terapia convenţională. O serie de medicamente aflate în diferite stadii de investigare ar putea avea un impact semnificativ pe viitor asupra tratamentului HTA rezistente la tratament. Pe lângă terapia farmacologică, studiile arată dovezi promiţătoare în privinţa desimpatizării arterelor renale (DSAR) în gestionarea HTA rezistente. Utilizarea mai bună a terapiilor aprobate în prezent şi integrarea terapiilor emergente sunt completări binevenite în arsenalul terapeutic antihipertensiv.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială rezistentă la tratament, aprocicentan, fribastat, baxdrostat, desimpatizarea arterelor renale.

Summary. New perspectives in taming resistant hypertension.

Resistant hypertension represents a significant burden for healthcare systems worldwide due to its association with extremely high cardiovascular risk and remains a therapeutic challenge driven by complex and inadequately addressed by conventional therapy pathophysiological pathways. Several drugs in various stages of investigation could potentially have a significant impact on the ultimate treatment of resistant hypertension. In addition to pharmacological therapy, studies show promising evidence regarding renal artery denervation in managing resistant hypertension. Better usage of currently approved therapies and the integration of emerging therapies are welcomed additions to the anti-hypertensive therapeutic arsenal.

Keywords: resistant hypertension, aprocicentan, fribastat, baxdrostat, renal artery denervation.

Резюме. Новые перспективы в лечении устойчивой к лечению гипертонии.

Резистентная гипертония представляет собой значительное бремя для всех систем здравоохранения во всем мире из-за ее связи с чрезвычайно высоким сердечно-сосудистым риском и остается терапевтической трудностью, обусловленной сложными физиологическими путями, которые недостаточно решаются традиционной терапией. В дополнении к фармакологической терапии, исследования показывают многообещающие доказательства десимпатизация почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертонии. Более использование одобренных в настоящее время методов лечения и интеграция новых методов лечения является арсенал антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, резистентная к лечению, апроцицентан, фибрибаст, баксдростат, десимпатизация почечных артерий.

Introducere.

Prevalenţa globală a hipertensiunii este de aşteptat să crească de la 972 milioane de persoane (26,4% din populaţia adultă) în 2000 la 1,56 miliarde (29,2%) până în 2025 – o creştere de 60% [2]. O meta-analiză care a implicat 3,2 milioane de pacienţi cu hipertensiune arterială esenţială din 91 de studii efectuate între anii 1991 şi 2017 a raportat o prevalenţă de 10,3% [3]. Estimările au fost mai mari la vârstnici (12,3%), la

pacienţii cu BCR (22,9%) şi la pacienţii cu transplant renal (56,0%). În 2018 Asociaţia Americană a Inimii a definit hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă ca o afecţiune în care tensiunea arterială (TA) rămâne peste intervalul ţintă, în ciuda utilizării a trei sau mai multe medicamente antihipertensive, inclusiv un diuretic tiazidic sau tiazidic-like, la dozele maxim tolerate [1]. Definiţia HTA rezistentă este, mai degrabă, strâns legată de numărul de medicamente antihipertensive

utilizate, decât de prezența hipertensiunii în sine, aceasta poate fi catalogată în TA necontrolată și controlată.

Cu toate acestea, este important să recunoaștem impactul factoriilor care pot duce la diagnosticarea greșită a HTA rezistentă precum :

- măsurarea incorectă a TA,
- efectul de „halat alb” și
- aderarea slabă la tratament.

TA de birou este adesea prost standardizată, ceea ce duce la estimări inexacte ale TA, care constă adesea într-o supraestimare a TA - supradiagnostic și supratratament al hipertensiunii.

O revizuire sistematică a 328 de articole a identificat 29 de surse potențiale de inexactitate legate de pacient, dispozitiv, procedură și observator, care pot influența nivelul TA și pot duce la un diagnostic nesigur. Spre exemplu, prezența la pacient a unei vezici urinare pline poate eleva TAS cu + 33 mmHg și TAD cu 18,5 mmHg (tabel 1). [4].

Prin urmare, măsurarea precisă a TA la birou, după protocoale standardizate și monitorizarea în afara cabinetului, sunt necesare pentru a confirma diagnosticul.

Neaderarea la medicație este predominantă în rândul pacienților hipertensivi, afectând între 27% și 40% la nivel global [5]. Factori precum complexitatea regimului terapeutic, povara tratamentului, costul, reacțiile adverse și inerția clinicianului contribuie la aderența slabă la tratament, putând influența negativ diagnosticul de HTA. Rezultate similare cu privire la procentul de neaderență la medicație au fost furnizate de o meta-analiză a lui Bourque și colab. [6], unde neaderența a fost de 37%. Interesant este că metodele directe, cum ar fi testele de urină sau terapia direct observată, s-au dovedit a fi mult mai eficiente în evaluarea aderenței la medicamente - neaderarea a fost diagnosticată la 46% și dimpotrivă, metodele indirecte precum chestionarele sau numărul de pastile

s-au dovedit a fi nesigure, iar odată cu utilizarea lor, rata de neaderență a ajuns la doar 20% [6].

Fiziopatologia

Fiziopatologia HTA este una complexă – de bază sânt cele 3 verigi în declanșarea și susținerea HTA - hiperreactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS)-cărui i se atribuie o pondere mare în declanșarea și susținerea HTA rezistente la tratament. Următoarea verigă este activarea SRAA și în același timp creșterea rezistenței vasculare periferice.

Sunt o multime de factori care pot să activeze aceste 3 verigi – aportul excesiv de sare și disfuncția endotelială, diverși factori de mediu și genetici, obezitatea și apneea în somn, toate concurează pentru a determina HTA rezistentă [7].

Un mecanism fiziopatologic pe larg studiat al hipertensiunii arteriale implică sistemul endotelinei, în special endotelina-1 (ET-1), produsă în endoteliul vascular [8, 9]. ET-1 reglează tonusul vascular și TA și contribuie la hipertensiune arterială prin vasoconstricție, hipertrofie și remodelare vasculară, activare neurohormonală și simpatică, secreție crescută de aldosteron, disfuncție endotelială și leziuni ale organelor țintă [11]. Pe lângă vasoconstricția și creșterea celulelor musculare netede, activarea ET-1 sporește producția de factori de creștere și mediatori inflamatori, reglează moleculele de adeziune, chemokinele și citokinele, provocând astfel procesele de ateroscleroză, fibroză și leziuni vasculare [8]. Expresia ET-1 este sporită în hipertensiunea arterială rezistentă, obezitate, DZ și BCR [10, 11]. În sistemul vascular, ET-1 acționează prin doi receptori: receptorii ETA și receptorii ETB (ETB1+ETB2) care sunt localizați pe celulele musculare netede vasculare și celulele endoteliale care reglează TA prin inducerea vasoconstricției sau vasodilației. ET-1 este un vasoconstrictor extrem de puternic cu timp de înjumătățire lung, al cărui mecanism principal de inducere a vasoconstricției este prin interacțiunea cu

Tabelul 1.

Surse potențiale care pot influența valorile TA

1. Acute meal ingestion [16,17]	-6 ^a	-5 to -1.9	12. Body position		
2. Acute alcohol use [18-35]	-23.6 to +24	-14 to +16	Standing [251,252]	-2.9 to +5	+7
3. Acute caffeine use [40-74]	+3 to +14	+2.1 to +13	Supine [251-259]	-10.7 to +9.5	-13.4 to +6.4
4. Acute nicotine use or exposure [70,75-103]	+2.81 to +25	+2 to +18	13. Legs crossed at knees [260-266]	+2.5 to +14.89	+1.4 to +10.81
5. Bladder distension [104-106]	+4.2 to +33	+2.8 to +18.5	14. Unsupported back [267]	No significant effects reported	+6.5 ^a
6. Cold exposure [107-115]	+5 to +32	+4 to +23	15. Unsupported arm [268-270]	+4.87 ^a	+2.7 to +4.81
7. Paretic arm [116,117]	+2 ^a	+5 ^a	16. Arm lower than heart level [255,269,271-278]	+3.7 to +23	+2.8 to +12
8. White-coat effect [120-160]	-12.7 to +26.7	-8.2 to +21	17. Incorrect choice of cuff size		
Device-related			Smaller cuff [279-283]	+2.08 to +11.2	+1.61 to +6.6
9. Device model bias			Larger cuff [279-283]	-3.7 to -1.45	-4.7 to -0.96
Mercury models			18. Cuff placed over clothing [284-287]	No significant effects reported	No significant effects reported
vs. invasive criterion [167-170]	-10.6 to -4	+1.9 to +4	19. Stethoscope under cuff [288,289]	+1.0 to +3.1	-10.6 to -3.5
Aneroid models			20. Talking during measurement [290-295]	+4 to +19	+5 to +14.3
vs. invasive criterion [162,171,172]	-9.7 to -4.0	+5.1 ^a	21. Use of stethoscope bell (vs. diaphragm) [267,296-299]	-3.8 to +1.54	-1.61 ^a
vs. noninvasive criterion [173-179]	-0.8 ^a	-1.7 ^a	22. Excessive pressure on stethoscope head [300]	No significant effects reported	-15 to -9
Automated models			23. Fast cuff deflation rate [301-303]	-9 to -2.6	+2.1 to +6.3
vs. invasive criterion [162,167,168,171,182-189]	-23 to +6	-3 to +5.6	24. Short interval between measurements [304-306]	No significant effects reported ^b	No significant effects reported
vs. noninvasive criterion [167,176,190-227]	-3.7 to +16.53	-8 to +9.71	25. Reliance on a single measurement [147,258,259,275,307,308]	+3.3 to +10.4	-2.4 to +0.6
10. Device calibration error			26. Interarm variability [311-325]	[3.3] to [6.32]	[2.7] to [5.06]
Mercury [229-238]	0-61.8% of individual devices > ±3 mmHg calibration error		27. Observer hearing deficit [328]	-1.55 to -0.11	+1.05 to +4.32
Aneroid [229-237,239-247]	1.4-69.7% of individual devices > ±3 mmHg calibration error		28. Korotkoff Phase IV (vs. V) for DBP [334,335]	N/A	+12.5 ^a
Automated [229-231]	4.5-26% of individual devices > ±3 mmHg calibration error		29. Terminal digit preference for zero [8,275,334,336-366]	1-79% over-representation of	3-79% over-representation of
Procedure-related					
11. Insufficient rest period [249,250]	+4.2 to +11.6	+1.8 to +4.3			

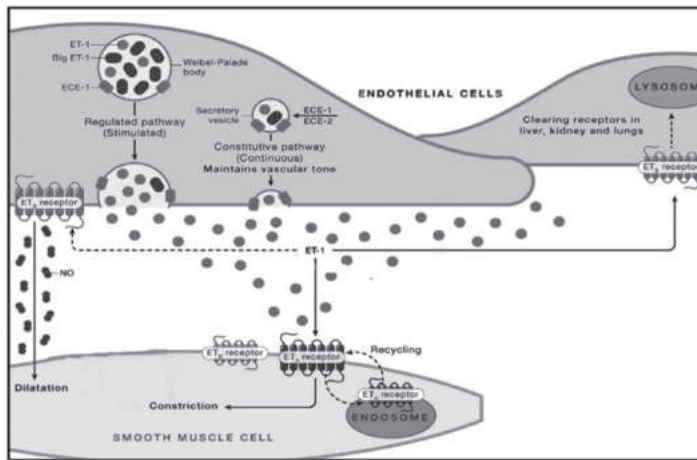


Figura 1. Sistemul endotelinei

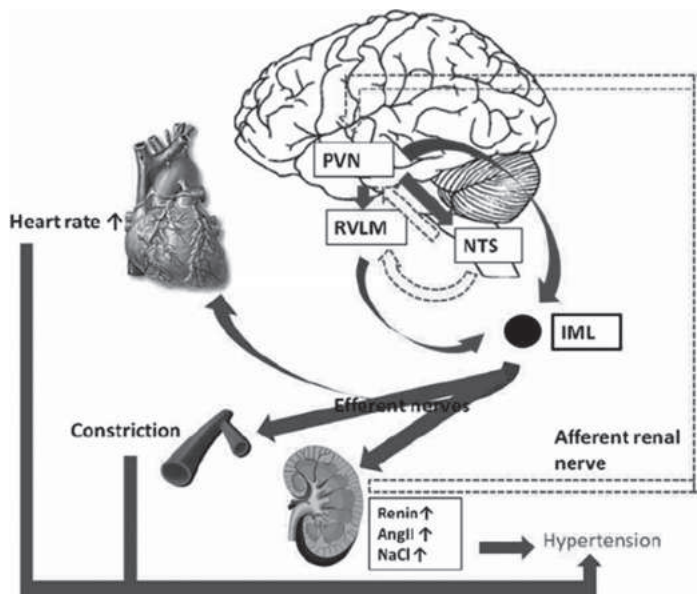


Figura 2. Reglarea TA de către SNS

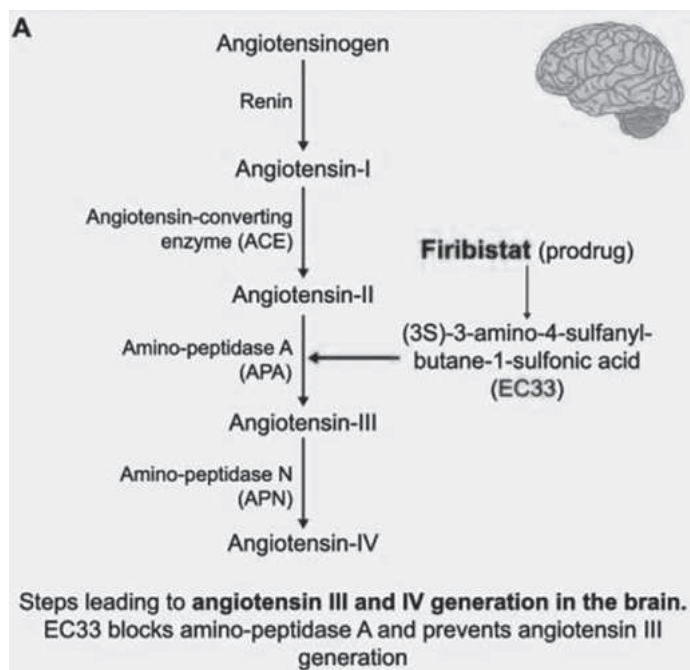


Figura 3. Acțiunea Firibastatului

receptorul ETA. În contextul stărilor fiziopatologice, precum hipertensiunea arterială sau hipertensiunea pulmonară, interacțiunea dintre ET-1 și ETB2 în celulele musculare netede duce, de asemenea, la vasoconstricție. Vasodilatația ET-1 este mediată de ETB1 pe celulele endoteliale prin producerea de NO și PGI2 (Fig. 1).

Sistemul nervos simpatic

Activitatea crescută a SNS, eventual cuplată cu scăderea activității sistemului nervos parasimpatic, provoacă creșteri ale TA printr-o multitudine de acțiuni fiziologice, inclusiv vasoconstricție, rigiditate arterială, disfuncție endotelială, acțiunea baroreceptorilor, precum și prin contribuția sporirii sensibilității la sare [12]. Hiperactivitatea SNS și/sau excesul de activitate a SNS în raport cu activitatea sistemului nervos parasimpatic au fost asociate atât cu inițierea, cât și cu menținerea hipertensiunii. Datele arată că pacienții cu hipertensiune arterială au o activitate SNS mai mare decât indivizii normotensivi, în special în rândul celor obezi, iar nivelul activității simpatică este corelat pozitiv cu severitatea hipertensiunii (fig.2) [12].

Astfel vechea teorie de patogenie multifactorială a lui Page – teoria „mozaicului” lansată în urma cu peste 70 de ani este actuală și în prezent. La nivel practic, această fiziopatologie interactivă multimecanistă implică faptul că încercările de diagnostic de a identifica un singur mecanism responsabil pentru hipertensiunea arterială primară pot fi adesea nu numai dificile din punct de vedere metodologic, ci și zadarnice. Motiv pentru care tratamentul HTA este și el unul complex care lovește mai multe verigi în acest lanț patogenetic pentru a avea un efect scontat.

Cercetări farmacologice recente în HTA rezistentă

Pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă reprezintă un grup de pacienți dificil de tratat, care sunt expuși riscurilor amplificate pentru insuficiență multiorganică, morbiditate și mortalitate semnificativă legată de hipertensiune arterială [13]. Astfel, există o cerință presantă de a îmbunătăți mai bine controlul tensiunii arteriale prin generarea farmaceutică de noi clase de medicamente antihipertensive care acționează asupra țintelor terapeutice alternative [14].

După ani de „tăcere” în cercetarea farmacologică asupra HTA rezistentă la tratament, s-au elaborat trei studii recente, testând noi compuși care vizează trei căi fiziopatologice critice în hipertensiunea rezistentă la tratament, și anume:

- Firibastat – inhibitor al aminopeptidazei A (APA) care scade conversia angiotensinei II în angiotensină III în creier.

- Aprocicentan – antagonist al endotelinei A și B
- Baxdrostat – inhibitor selectiv al aldosteron-sintazei.

Firibastat este un medicament cu acțiune centrală dezvoltat de *Quantum Genomics* pentru a trata HTA rezistentă și a preveni riscurile acestuia. Spre deosebire de alte tratamente antihipertensive care vizează sistemul renină-angiotensină-aldosteron sistemic, acest compus vizează sistemul renină-angiotensină a creierului [15] (Fig. 3).

Firibastat, fiind un promedicament, este transformat în două molecule active de acid (3S)-3-amino-4-sulfanil-butan-1-sulfonic (EC33) după ce traversează bariera hematoencefalică. EC33 se leagă de situsul activ al APA. Această enzimă hidrolizează angiotensina II, ducând la formarea angiotensinei III, care este în sine un vasoconstrictor ca angiotensina II. În creier, angiotensina III este ligandul principal pentru receptorii angiotensinei de tip 1 și 2. Prin urmare, formarea redusă a angiotensinei III secundar inhibării APA are ca rezultat reducerea TA. În plus, blocarea APA a creierului, pot determina activarea căilor alternative ale metabolismului angiotensinei II, prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Această enzimă dă naștere la angiotensina VII, o peptidă vasodilatatoare, în timp ce aminopeptidazele și endopeptidazele transformă angiotensina II în fragmente inactive. Din aceste motive, inhibarea conversiei angiotensinei II în angiotensină III are ca rezultat un efect de scădere a TA [15]. Studiile preliminare de fază 2 cu firibastat au arătat că acest remediu este sigur și bine tolerat la pacienții hipertensivi [16].

Pe baza acestor studii, a fost efectuat un studiu internațional de fază 3 cu firibastat, studiul FRESH. Rezultatele acestui studiu prezentat la Congresul *American Heart Association* din 2022 nu au reușit să demonstreze o reducere semnificativă a pacienților cu HTAr [17]. Lipsa efectului a fost consecventă în toate subgrupurile analizate și în toate obiectivele secundare. Studiul a randomizat 514 pacienți din 11 țări cu HTA necontrolată. Pacienții au fost divizați pentru a primi firibastat 500 mg de două ori pe zi (255 pacienți) sau placebo (259 pacienți) timp de 12 săptămâni și au fost urmăriți încă timp de 4 săptămâni. Obiectivul principal a fost modificarea TAS de birou de la momentul inițial la săptămâna 12. Vârsta medie a fost de 63 de ani, 58,4% erau bărbați, 81,2% erau caucazieni, 13,6% pacienți de culoare, iar 73% din totalul pacienților o consituiu pacienții cu HTA rezistentă. La sfârșitul săptămânii a 12-a, TAS în brațul firibastat a scăzut cu 7,82 mmHg, comparativ cu -7,85 mmHg pentru brațul placebo, o diferență de 0,03 mmHg (P = 0,98) (Tabelul 2).

Tabelul 2.

Sudiul FRESH

Trial	Target population	Drug and comparator (and number of patients)	Duration of the trial	Main endpoint	Results	Limitations/side effects
Firibistat in Resistant Hypertension (FRESH) phase 3 trial [16]	RH	Firibastat (500 mg twice daily, $N = 255$) vs placebo ($N = 259$)	12 weeks	Office SBP change	Firibistat – 7.82 mmHg; placebo – 7.85 mmHg	Skin allergic reactions; firibistat 5.1%; placebo 0.004%

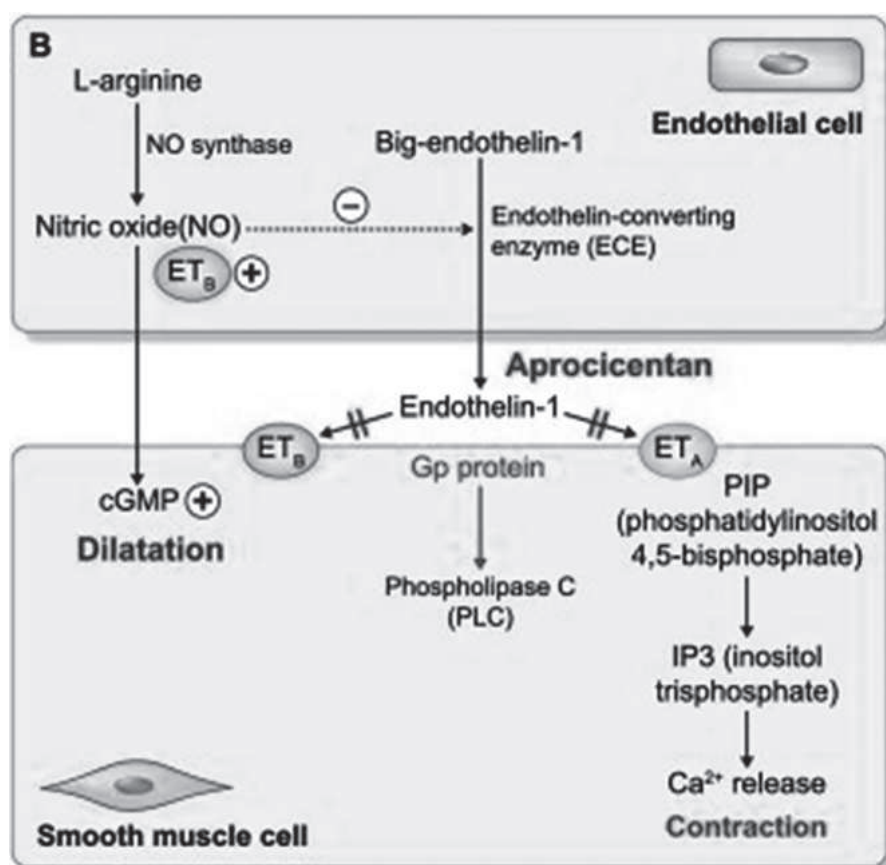


Figura 4. Acțiunea Aprocicentanului

Firibastat nu a reușit să demonstreze eficacitate în acest studiu. Astfel, FRESH este un studiu dezamăgitor, iar *Quantum Genomics* a anunțat că un alt studiu mai mare care testează același medicament, studiul randomizat al tratamentului prelungit cu Firibastat în tratamentul hipertensiunii rezistente la tratament REFRESH, a fost întrerupt și abandonat prematur.

Aprocicentan

Blocarea căii endotelinei ar putea fi o abordare nouă pentru reducerea TA la persoanele cu HTA rezistentă. Studiile inițiale cu antagoniști

ai receptorilor de endotelină precum bosentan și darusentan au demonstrat un efect pozitiv în scădere a TA la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și HTA rezistentă, fără a provoca activarea neurohormonală reflexă. Cu toate acestea, în timp ce darusentanul a arătat rezultate promițătoare ca terapie suplimentară pentru HTA rezistentă într-un studiu inițial de fază 3, aceste constatări nu au fost replicate într-un studiu ulterior.

Aprocicentanul, este un medicament administrat pe cale orală o dată pe zi și acționează ca un antagonist dublu al receptorilor endotelinei A și B (Fig. 4).

Are un timp de înjumătățire de 44 de ore și un potențial scăzut de interacțiuni medicamentoase. Într-un studiu de fază 2, de determinare a dozei care a implicat pacienți hipertensivi, aprocitantanul a demonstrat cel mai favorabil profil atunci când a fost administrat ca monoterapie în intervalul dozei de 10-25 mg. TA a scăzut efectiv, menținând în același timp rate scăzute de retenție de lichide. Pe baza acestor constatări, dozele de 12,5 mg și 25 mg au fost selectate pentru investigații suplimentare pentru a simplifica abordarea tratamentului. Pentru a explora în continuare efectul antihipertensiv pe termen scurt al aprocitantanului și susținabilitatea acestuia la pacienții cu HTA rezistentă, a fost efectuat studiul de fază 3 – PRECISION [18].

Acest studiu susține ideea de a viza calea endotelinei ca o potențială strategie de tratament pentru HTA rezistentă. Studiul s-a desfășurat în perioada 18 iunie 2018 până în 25 aprilie 2022, înrolând 730 de pacienți HTA rezistentă din mai

multe centre din America de Nord, Europa, Asia și Australia. Faza inițială a constat dintr-un segment de 4 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, în care pacienților li s-a administrat fie aprocitantan 12,5 mg, aprocitantan 25 mg, fie placebo într-un raport 1:1:1. A doua fază a fost o perioadă de 32 de săptămâni, single-orb, timp în care toți pacienții au primit aprocitantan 25 mg. Faza finală a fost un segment de sevraj de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, în care pacienților li s-a alocat din nou aprocitantan 25 mg sau placebo într-un raport de 1:1. Studiul PRECISION a dat următoarele concluzii: Scaderea TAS la 4 săptămâni a fost de - 15,3 mm Hg pentru aprocitantan 12,5 mg, -15,2 mm Hg pentru aprocitantan 25 mg, și -11,5 mm Hg pentru placebo, rezultând o diferență față de placebo de - 3,8 (1,3) mm Hg (IC 97,5% - 6,8 până la - 0,8, p = 0,0042) și - 3,7 (1,3) mm Hg (-6,7) la -0,8, respectiv p = 0,0046) (Fig. 5).

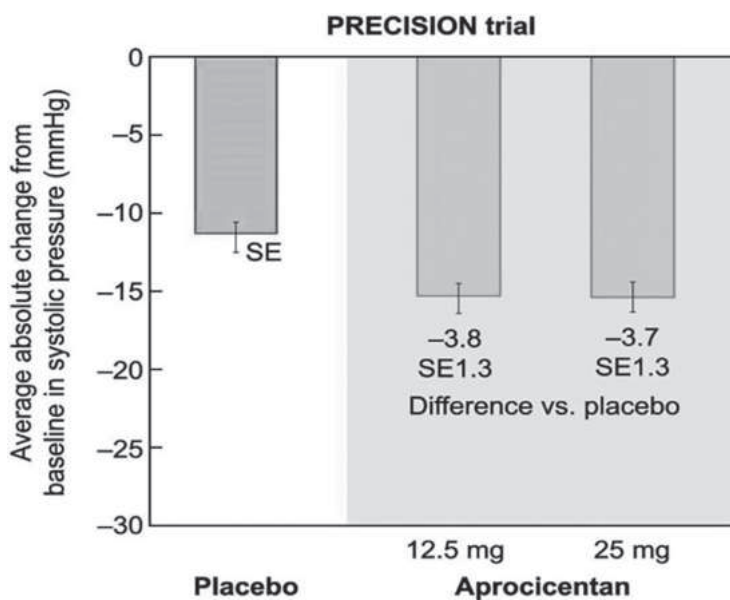


Figura 5. Efectul hipotensiv - Aprocitantan vs Placebo

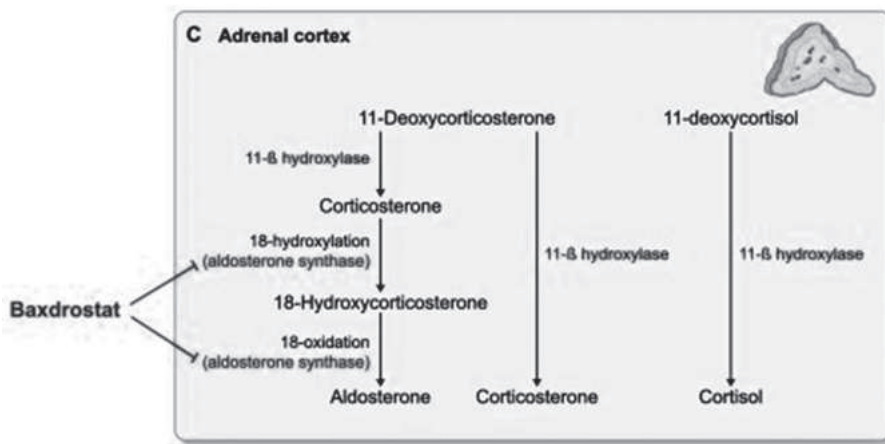


Figura 6. Acțiunea Baxdrostatului

În prezent, aprocitenanul este singurul medicament din studiile clinice de fază 3 pentru HTA rezistentă, reprezentând probabil cel mai promițător candidat pentru aplicarea clinică în abordarea provocărilor actuale în tratamentul HTA rezistentă.

Baxdrostat

Este un inhibitor selectiv al aldosteron-sintazei, ca tratament potențial pentru hipertensiune arterială. Aldosteron sintaza este o enzimă care controlează sinteza aldosteronului. Inhibarea aldosteron-sintazei într-un mod selectiv este dificilă, deoarece împărtășește o similaritate de secvență de 93% cu o altă enzimă care catalizează sinteza cortizolului (11- β hidroxilază) (Fig. 6).

În studiile preclinice și de fază 1, baxdrostat a demonstrat o selectivitate ridicată pentru inhibarea aldosteron-sintazei (100:1) în comparație cu sinteza cortizolului. De asemenea, a redus nivelurile plasmatice de aldosteron fără a afecta nivelurile de cortizol, o proprietate lipsită de alți antagoniști neselectivi ai receptorilor mineralocorticoizi, cum ar fi spinolactona. Pe baza acestor rezultate promițătoare, a fost efectuat studiul Baxdrostat în hipertensiune arterială rezistentă BrigHTN. [19]

Studiul a fost efectuat pe 248 de pacienți cu HTA rezistentă. Modificările TAS cu dozele de 2 mg, 1 mg și 0,5 mg de baxdrostat au fost -20,3, -17,5 și -12,1 mmHg și -9,4 mmHg cu placebo. Diferența de modificare a TAS între grupul tratat cu baxdrostat de 2 mg și grupul placebo a fost de -11,0 mmHg (IC 95% -16,4 până la -5,5; $P < 0,001$), iar diferența a fost progresiv mai mică în celelalte două grupuri de doze, dar totuși statistic semnificativă. (Tabelul 3).

După cum era de așteptat, baxdrostat a redus nivelurile de aldosteron seric și urinar cu >50%, cu o creștere reciprocă a activității reninei plasmatice de până la 3 ori, fără a reduce nivelurile serice de cortizol.

Medicamentul a fost destul de sigur, fără decese și fără evenimente adverse grave și nu au existat cazuri de insuficiență adrenocorticală. Hiperpotasemia ($\geq 6,0$ mmol/L) a apărut doar la doi pacienți, dar aceste creșteri nu s-au repetat după oprirea și reluarea medicamentului.

Datorită acestor rezultate destul de pozitive, comitetul independent de analiză a datelor a oprit mai devreme studiul din cauza beneficiului copleșitor în HTA rezistentă la tratament.

Cu toate acestea, un studiu ulterior al aceluiași medicament, a fost studiul de fază 2 HALO la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, care a fost prezentat în cadrul congresului Colegiului American de Cardiologie [30], nu și-a îndeplinit obiectivul principal.

HALO a înrolat un grup diferit de pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată (TA sistolica medie ≥ 140 mm Hg) pe un regim antihipertensiv stabil constând dintr-un inhibitor IECA/ARA plus un diuretic tiazidic; sau un inhibitor IECA/ARA plus un blocant al canalelor de calciu. După o perioadă de studiu care a durat 2 până la 4 săptămâni pentru a evalua aderența, au fost înrolați 249 de pacienți (vârsta medie 60 de ani, dintre care 47% femei, de etnie mixtă) au fost randomizați 1:1:1:1 pentru a primi placebo sau una dintre cele trei doze de baxdrostat (0,5, 1, sau 2 mg), pe lângă regimurile lor de bază. Obiectivul principal a fost modificarea TAS de birou de la momentul inițial la săptămâna 8. TAS de birou pentru baxdrostat 0,5 mg, 1 mg, 2 mg sau placebo, a scăzut: -17,0 vs. -16,0 vs. -19,8 vs. -16,6 mm Hg ($p > 0,05$).

Proporția de pacienți care au atins o TA sistolică mai mică de 130 mm Hg la 8 săptămâni a fost de 56,3% în grupul placebo și de 57,1%, 53,2% și 71,7% în cele trei grupuri de doze de baxdrostat; nu au existat diferențe semnificative comparativ cu placebo (fig. 7).

Tabelul 3.

Sudiul BrigHTN

Baxdrostat in	RH	Baxdrostat	12 weeks	Office	Baxdrostat	Hyperkaliemia in 2
Resistant		0.5 mg		SBP	0.5 mg	patients on
Hypertension		(N = 69);		change	12.1 mmHg;	baxdrostat (it did not
(BrigHTN)		baxdrostat			baxdrostat	recur after
phase 2 trial		1 mg (N = 70);			1.0 mg, -	stopping/restarting
[18]		baxdrostat			17.5 mmHg;	the drug)
		2 mg (N = 67);			baxdrostat	
		placebo			2 mg, -	
		(N = 69)			20.3 mmHg;	
					placebo,	
					-9.4 mmHg	

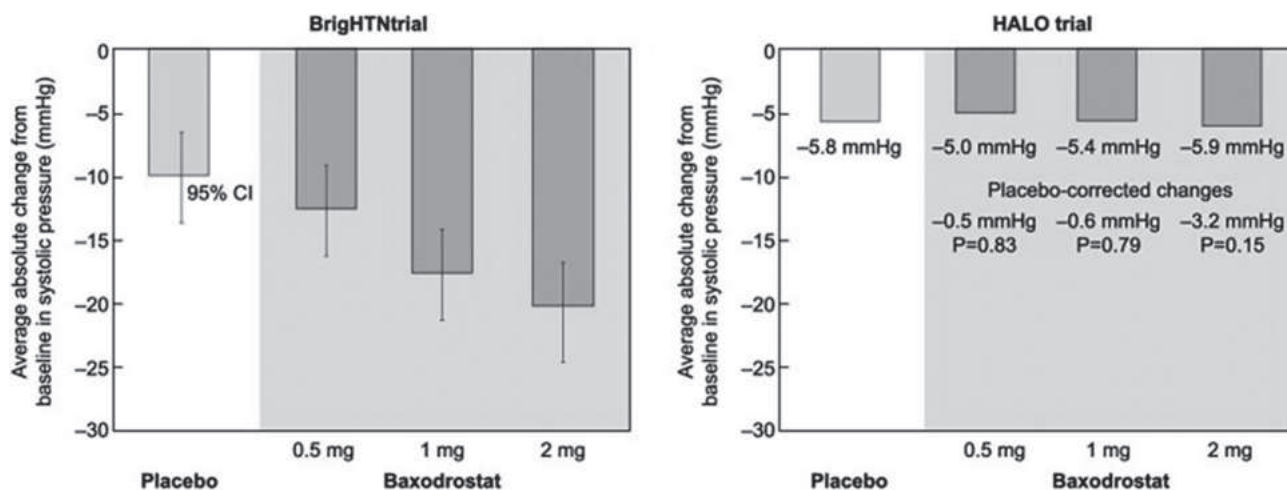


Figura 7. Studiul BrigHTNtrial vs HALO trial

Povestea HALO amintește de studiul SYMPPLICITY HTN-3 [31], în care pacienții cu TA necontrolată devin mult mai controlați în brațul placebo cu management terapeutic conservativ, ceea ce face dificilă exprimarea unei diferențe cu tratamentul activ. În ciuda rezultatelor dezamăgitoare al studiului HALO, eficacitatea baxdrostatului pare a fi promițătoare, o problemă care va fi rezolvată definitiv prin studiul de fază 3, care este în curs de elaborare.

Abordari intervenționale în HTA rezistentă

Ideea că sistemul nervos simpatic joacă un rol crucial în reglarea TA a apărut pentru prima dată la începutul secolului al XX-lea, odată cu publicările experiențelor umane cu splanchnicectomia toracolombară, apoi aprobată ca tratament standard pentru hipertensiunea arterială severă [20].

Dovezile supraactivării sistemului nervos simpatic în inițierea și menținerea hipertensiunii arteriale, denumită adesea hipertensiune neurogenă, au fost documentate în mod constant prin diferite metode, inclusiv măsurarea nivelurilor circulante de noradrenalina, înregistrarea fluxului simpatic folosind microneurografie și măsurarea eliberării noradrenalinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatică folosind metodologia de diluare a izotopilor [21]. Nervii eferenți simpatici se termină în aparatul juxtaglomerular, vasele renale și tubii renali, stimularea acestor fibre nervoase promovează eliberarea de renină (supra-reglarea SRAA), retenția de sodiu și vasoconstricția arterelor renale [22].

Caracterizarea anatomiei și rolul fundamental al structurilor nervoase renale în hipertensiunea arterială a stârnit interesul pentru conceptul de ablație a nervilor renali, denumit DSAR. În acest context, au fost investigate terapii bazate pe dispozitive pentru modularea activității sistemului nervos [23].

Această abordare terapeutică, prin întreruperea căilor de semnalizare aferente și eferente rinichi-creier, atenuează activarea sistemului nervos simpatic și, în consecință, scăderea TA.

Mai multe studii randomizate, controlate [32-36] și meta-analize [37, 38] au demonstrat eficacitatea și siguranța DSAR la pacienții cu și fără terapie antihipertensivă concomitentă. Datele pe termen lung din Global Symplicity Registry și studiile randomizate, controlate simulator SPYRAL-ON MED și RADIANCE-HTN SOLO au demonstrat atât siguranța, cât și eficacitatea procedurii, cu reduceri semnificative și susținute ale TA de birou și monitorizarea ambulatorie a TA până la 3 ani [39].

Managementul hipertensiunii arteriale este un maraton și necesită un control bun pe termen lung a TA pentru a reduce în mod eficient riscul general al riscului cardiovascular (CV). În timp ce efectele hipotensive pe termen scurt ale DSAR au fost demonstrate, rămâne deschisă întrebarea dacă nervii ablați s-ar putea regenera sau dacă ar putea apărea mecanisme de contrareglare și, în consecință, dacă efectele sunt susținute dincolo de urmărirea timpurie. Durabilitatea eficacității de scădere a tensiunii arteriale a DSAR la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă pe medicamente antihipertensive este susținută de datele de urmărire pe 36 de luni din studiul pilot SPYRAL HTN-ON MED care a arătat reduceri semnificative și susținute ale TAS medie (-10,0 mmHg) și TAD medie (-5,9 mmHg) și, important, în TAS pe timp de noapte (-11,8 mmHg) [24]. În mod similar, datele de urmărire la 6 și 12 luni din studiul RADIANCE-HTN SOLO au arătat eficacitatea DSAR în scăderea TA, iar pacienții au necesitat mai puține medicamente antihipertensive în comparație cu grupul de control simulat [25]. O analiză a datelor pentru 1742 de pacienți din Registrul

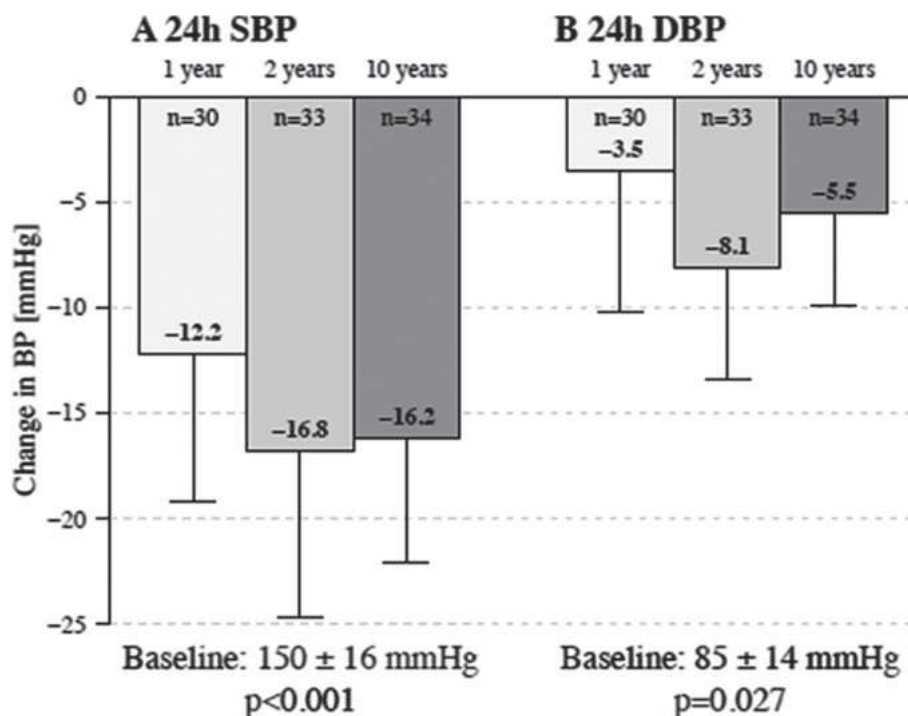


Figura 8. Efectul hipotensiv al DSAR 1-10 ani

Global SYMPPLICITY prospectiv, deschis, a arătat că, la o urmărire de 3 ani, procedura cu DSAR (cu cateterul Symplicity mono-electrode Flex) a fost asociată cu reducerea TAS ambulatorie de 24 de ore de - 8,0 mmHg față de valoarea inițială [26]. Cele mai recente date de urmărire pe 66 de participanți din diferite studii DSAR efectuate între 2009 și 2014 au arătat efecte susținute de scădere a TAS/TAD până la ≈10 ani cu mai puține medicamente și fără niciun semn pentru reacții adverse renale [27] (fig. 8).

Impactul reducerilor TA derivate din DSAR sugerează scăderea riscul relativ de accident vascular cerebral cu 43% și riscul absolut de evenimente cardiovasculare adverse majore de la 11,7% în grupul de control la 8,6% în grupul DSAR pe o perioadă de urmărire de 3 ani [29]. Dincolo de scăderea TA, datele observaționale sugerează că DSAR este asociată cu o îmbunătățire a indicilor de afectare a organelor țintă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă [28]. Astfel, DSAR reprezintă clinicianului și pacientului o opțiune terapeutică care abordează deficiențele farmacoterapiei.

În concluzie, gestionarea HTA rezistente este crucială pentru reducerea riscului de complicații cardiovasculare și renale. Aceste constatări evidențiază complexitatea tratării HTA rezistente și necesitatea cercetării și explorării ulterioare a opțiunilor de tratament pentru a gestiona eficient această afecțiune.

Bibliografie.

- Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al.. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53–90.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner .P, Whelton P.K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
- Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F. et al.. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105:98–105. 10.1136/heartjnl-2018-313599
- Kallioinen Noa, Hill A., Mark S., Helen E. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017 Mar; 35(3): 421–441.
- Lee E.K.P., Poon P., et al.. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc* 2022;11:26582. 10.1161/JAHA.122.026582
- Bourque G.; Ilin J.V.; Ruzicka M.; Hundemer G.L. et al. Non-Adherence is Common in Patients with Apparent Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Hypertens*.2023.
- Champaneria M.K., Patel R.S., Oroszi T.L. When blood pressure refuses to budge: exploring the complexity of resistant hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1211199. 10.3389/fcvm.2023.1211199
- Schiffirin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):83S-S89. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02074-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02074-x).

9. Correale M., Ferraretti A., Monaco I., Grazioli D. et al. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253–64. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S133921>.
10. Sidharta P.N., Treiber A., Dingemans J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin receptor antagonist macitentan. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(5):457–71.
11. Angeli F., Verdecchia P., Reboldi G. Aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist under development for the treatment of resistant hypertension. *Cardiology and therapy.* 2021;10(2):397–406.
12. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., et al. Hypertension *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
13. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;
14. Aronow W.S. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:3.
15. Wright J.W., Mizutani S., Harding J.W. Focus on brain angiotensin III and aminopeptidase A in the control of hypertension. *Int J Hypertens* 2012;2012:1–12. 10.1155/2012/124758
16. Quantum Genomics—Firibastat Phase III to start by end of the year - Edison Group. <https://www.edisongroup.com/research/firibastat-phase-iii-to-start-by-end-of-the-year/25253/> (6 June 2023, date last accessed). [Google Scholar] [Ref list]
17. Firibastat fails to improve BP in resistant hypertension: FRESH. <https://www.healio.com/news/cardiology/20221111/firibastat-fails-to-improve-bp-in-resistant-hypertension-fresh> (21 July 2023, date last accessed). [Google Scholar] [Ref list]
18. Schlaich M.P., Bellet M., Weber M.A. et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet North Am Ed* 2022;400:1927–37. 10.1016/S0140-6736(22)02034-7
19. Freeman M.W., Halvorsen Y-D, Marshall W. et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
20. Longland C. J., & Gibb, W. E. (1954). Sympathectomy in the treatment of benign and malignant hypertension; a review of 76 patients. *The British Journal of Surgery*, 41(168), 382–392.)
21. Esler M., Jennings G., Korner P., et al (1984). Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *The American Journal of Physiology*, 247(1 Pt 1), E21–E28.).
22. Johns E. J., Kopp U. C., DiBona G. F. (2011). Neural control of renal function. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 731–767.)
23. Lauder L., Azizi M., Kirtane A.J., Böhm M., Mahfoud F. (2020) Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 17:614–628.).
24. Mahfoud F., Kandzari D. E., Kario K., Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 399(10333), 1401–1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00455-X\(2022\)](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00455-X(2022)).
25. Azizi M., Daemen J., Lobo M. D., Mahfoud. 12-month results from the unblinded phase of the RADIANCE-HTN SOLO trial of ultrasound renal denervation. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 13(24), 2922–2933. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.054>
26. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*, 40(42), 3474–3482.(2019).
27. Hussam Al Ghorani, Saarraaken Kulenthiran, Lucas Lauder. Ultra-long-term efficacy and safety of catheter-based renal denervation in resistant hypertension: 10-year follow-up outcomes. *Clin Res Cardiol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02417-2>
28. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: A meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 36(8), 1614–1621. (2018).
29. Schmieder R. E., Mahfoud F., Mancina G., Narkiewicz K., Ruilope L., et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPPLICITY registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 9, 575–582. (2023).
30. Bhatt D. Presented at the American College of Cardiology Meeting 4 March 2023. HALO trial. In: acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01
31. Epstein M., Marchena E.. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens* 2015.
32. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* (2020)
33. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* (2018)
34. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* (2018).
35. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., Weber MA, et al. Six-month results of treatment-blinded medication

- titration for hypertension control after randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. (2019).
36. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* (2021)
 37. Syed M., Osman M., Alhamoud H., et al. The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. (2021)
 38. Ahmad Y., Kane C., Arnold A.D., et al. Randomized blinded placebo-controlled trials of renal sympathetic denervation for hypertension: a meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 34:112–118. (2022)
 39. Mahfoud F., Mancia G., Schmieder R.E., et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 80(20):1871–1880. (2022).

CZU: 616.12-084(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.15>

NOI ABORDĂRI ÎN ESTIMAREA ȘI STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR

GROSU Aurel, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar

MARINA Angela, medic cardiolog

RUDI Victor, doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

E-mail: grosuaa@gmail.com

Rezumat.

Bolile cardiovasculare rămân o problemă semnificativă și în continuă creștere în Republica Moldova, reprezentând mai mult de jumătate din toate decesele și ducând la o morbiditate semnificativă. Actualmente se recunoaște că povara bolilor cardiovasculare (BCV) poate fi ameliorată printr-o reducere viguroasă a riscului și prevenirea primară, care rămân o prioritate importantă pentru toți dezvoltatorii politici de sanătate. Fiind una din țările europene cu risc crescut pentru bolile cardiovasculare, Moldova se confruntă cu dificultăți majore în realizarea măsurilor de prevenție a BCV atât la nivel populațional cât și individual. Prezentul articol rezumă principalele noutăți din ghidurile de prevenire a bolilor cardiovasculare ale Societății Europene de Cardiologie (ESC), publicate recent, examinând aspectele lor pozitive, dar și aplicabilitatea lor la practica clinică de rutină, ținând cont de caracteristicile socioeconomice ale Moldovei. Estimarea riscului cardiovascular este un pas esențial pentru reducerea apariției evenimentelor cardiovasculare adverse. În acest scop, în Europa a fost utilizată metoda grafică a riscului de evaluare sistematică a riscului coronarian (SCORE). Efortul de a preveni BCV aterosclerotic se concentrează pe identificarea pacienților care ar beneficia cel mai mult de tratamentul factorilor de risc BCV.

Cuvinte cheie: Bolile cardiovasculare, Predicția riscului, Evaluarea riscului, Boli cardiovasculare, Prevenție primară, Risc de BCV pe 10 ani, Persoane în vârstă, Diabet zaharat tip 2.

Summary. New approaches in cardiovascular risk estimation and stratification.

Cardiovascular diseases remain a significant and growing problem in the Republic of Moldova, representing more than half of all deaths and leading to significant morbidity. It is now recognized that the burden of cardiovascular disease (CVD) can be ameliorated by vigorous risk reduction and primary prevention, which remain an important priority for all health policy developers. Being one of the European countries with a high risk for cardiovascular diseases, Moldova faces major difficulties in implementing CVD prevention measures both at the population and individual level. This article summarizes the main novelties of the guidelines for the prevention of cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC), recently published, examining their positive aspects, but also their applicability to routine clinical practice, taking into account the socioeconomic characteristics of Moldova. Cardiovascular risk estimation is an essential step to reduce the onset of adverse cardiovascular events. For this purpose, the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk chart method was used in Europe. The effort to prevent atherosclerotic CVD is focused on identifying patients who would benefit mostly from the treatment of CVD risk factors.

Key words: Cardiovascular disease, Risk prediction, Risk assessment, Cardiovascular disease, Primary prevention, 10-Year CVD risk, Older persons, Diabetes Mellitus.

Резюме. Новые подходы к оценке и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются серьезной и растущей проблемой в Республике Молдова, на которую приходится более половины всех случаев смерти и которые приводят к значительной заболеваемости. В настоящее время признано, что бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно уменьшить за счет энергичного снижения риска и первичной профилактики, которые остаются важным приоритетом для всех разработчиков политики в области здравоохранения. Будучи одной из европейских стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, Молдова сталкивается с большими трудностями в реализации мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. В данной статье обобщены основные новшества недавно опубликованных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрены их положительные стороны, а также применимость в рутинной клинической практике с учетом социально-экономических особенностей Молдовы. Оценка сердечно-сосудистого риска является важным шагом для уменьшения возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Усилия по профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточены на выявлении пациентов, у которых лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний принесет наибольшую пользу.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистые заболевания, прогнозирование риска, оценка риска, сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, 10-летний риск ССЗ, пожилые люди, сахарный диабет.

La nivel global bolile cardiovasculare sunt cauza principală de mortalitate, dar și motivul principal al pierderii anilor de viață ajustați în funcție de dizabilități. Bolile cardiovasculare rămân o problemă semnificativă și în continuă creștere în Republica Moldova, reprezentând mai mult de jumătate din toate decesele și cauzând o morbiditate semnificativă. Actualmente se recunoaște că povara bolilor cardiovasculare (BCV) poate fi ameliorată printr-o reducere viguroasă a riscului și prevenire primară, care rămân o prioritate importantă. Fiind una din țările europene cu risc crescut pentru bolile cardiovasculare, Moldova se confruntă cu dificultăți majore în realizarea măsurilor de prevenție a BCV atât la nivel populațional cât și individual. Prezentul articol rezumă principalele noutăți din ghidurile de prevenire a bolilor cardiovasculare lansate în ultimii ani [1,2]. Acestea sunt documente foarte cuprinzătoare bazate pe scoruri de risc actualizate și conțin recomandări noi revizuite, legate de factorii de risc și managementul acestora. Vom examina aspectele lor pozitive, dar și aplicabilitatea acestora în practica clinică de rutină, ținând cont de caracteristicile socioeconomice ale Moldovei.

Boala cardiovasculară (BCV) este termenul care include un grup de patologii înrudite între ele și definite în mod obișnuit ca boala coronariană (BC), boala cerebrovasculară, boala arterială periferică, bolile cardiace reumatice și congenitale și tromboembolismul venos. La nivel global, BCV reprezintă 31% din mortalitate, majoritatea sub formă de BC și accident vascular cerebral (AVC). În Europa 45% din toate decesele sunt atribuite bolilor cardiovasculare.

În Republica Moldova, BCV reprezintă circa 57,5% din toate decesele (conform anuarului statistic pentru anul 2022), în timp ce cifra aproximativă în Uniunea Europeană este de 40%. În R. Moldova cardiopatia ischemică este cea mai frecventă cauză de deces cardiovascular – 51,1%, urmata de bolile cerebro-vasculare – 25,6%, iar infarctul miocardic are o pondere de 7,5% în structura mortalității prin BCV [3]. Se preconizează că rata de BCV la nivel mondial va crește pe măsură ce prevalența factorilor de risc pentru BCV crește în țările cu risc scăzut anterior. Deși vârsta este recunoscută drept un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, dovezile multiplelor studii demonstrează că procesul de dezvoltare a BCV în raport cu vârsta nu este inevitabil, astfel că reducerea riscului este crucială.

Starea de sănătate are drept factori determinanți: stilul de viață (40%), factori biologici (30%), factori de mediu (20%), calitatea asistenței medicale (10%). Prevenția bolilor cardiovasculare rămâne o provocare

majoră în egală măsură pentru populația generală și pentru sistemul de sănătate publică. Prevalența stilului de viață nesănătos este încă crescută, iar factorii de risc pentru BCV aterosclerotică (BCVAS) sunt foarte frecvent slab controlați, chiar și la pacienți considerați a avea un risc înalt și foarte înalt de boală cardiovasculară. Activitățile de prevenție trebuie să dureze pe parcursul întregii vieți, de la naștere (dacă nu chiar mai devreme) până la vârstele înaintate.

În acest context apar mai multe întrebări cheie: Sunt în prezent utilizate scorurile recomandate de ghidurile actuale? Cine sunt actorii principali implicați în implementarea măsurilor de prevenție – populația? medicii de familie? cardiologii?. Pentru Republica Moldova rămâne o întrebare dificilă. Realitatea este că scorurile de prevenție a bolilor cardiovasculare reflectate în Ghiduri și Protocolale Clinice Naționale nu sunt folosite în deplină măsură, sau nu atât de mult pe cât ar trebui. Medicii de familie, preocupați de sănătatea populației, probabil că nu au suficient timp sau nu consideră scorul de risc CV o prioritate. Cardiologii în majoritate sunt interesați de pacienți și nu consideră activitatea de prevenție în populație, parte a obligațiilor lor. În cel mai bun caz, cardiologii sunt antrenați „o singură dată” în ocazii speciale, cum ar fi o zi de prevenire, o săptămână sau rareori vre-o campanie dedicată problemelor de prevenție a bolilor cronice netransmisibile. Este regretabil, deoarece BCV ar putea fi prevenite prin reducerea factorilor de risc, așa cum au demonstrat în mod clar multiple studiile clinice randomizate [4,5,6,22].

Măsurile de prevenție sunt direcționate cu precădere spre corecția stilului de viață, factorilor biologici și celor de mediu. Sistemele de estimare a riscului cardiovascular sunt recomandate pentru implementarea strategiilor de prevenție primară la indivizi aparent sănătoși. Modelul de evaluare sistematică a riscului coronarian (SCORE) a fost recomandat în acest scop din anul 2003. Evoluțiile recente în prevenția riscului bolilor cardiovasculare și beneficiile tratamentului, precum și noile terapii și obiective de tratament au necesitat actualizări. Ghidurile actuale oferă recomandări cu privire la personalizarea prevenției pentru a sprijini luarea deciziilor în comun de către pacient și medic pe baza caracteristicilor individuale ale pacientului [1,3]. S-au acordat considerații speciale diferențelor de vârstă, sex, speranța de viață, profilurilor factorilor de risc, diferențelor etnice și geografice. Ghidul ESC 2021 privind prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică oferă o viziune cuprinzătoare asupra cardiologiei preventive și urmează o structură similară cu cea din anii precedenți, abordând atât prevenirea primară cât și cea secundară a BCV

[1,7,8]. Sunt reflectate numeroase noi domenii și secțiuni, dar sunt păstrate și recomandări detaliate din ghidurile specifice anterioare, cum ar fi cele privind dislipidemia, terapia antiplachetă și hipertensiunea arterială. Toate recomandările reprezintă strategii de reducere a poverii bolii cardiovasculare aterosclerotice, atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. Stilul de viață sănătos și controlul agresiv al factorilor de risc cardiovascular rămân piatra de temelie a prevenției. Sistemul de risc cardiovascular fatal SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) este înlocuit cu un alt instrument de evaluare a riscului cardiovascular pentru evenimente fatale și non-fatale, aspect important atât la nivel individual, luându-se în considerare povara bolii asupra calității vieții pacientului, dar și la nivel populațional, având relevanță pentru sistemul de sănătate publică. Clasificarea indivizilor în grupuri de risc pe baza caracteristicilor lor clinice, urmată de o intensificare a tratamentului în etape este o abordare recomandată.

Diagramele de risc actualizate – SCORE2 și SCORE2-OP – sunt destinate estimării riscului de BCV fatal și non-fatal pe 10 ani la indivizii aparent sănătoși. Țintele și obiectivele pentru colesterolul LDL, tensiunea arterială și controlul glicemic rămân așa cum sunt recomandate în Ghidurile ESC recente [9,10,11]. Noul model SCORE2, a fost dezvoltat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 40-69 de ani și este completat de un model SCORE2-OP (*old people*) pentru persoane cu vârsta peste 70 de ani. Această schimbare a fost necesară pentru a evita dependența excesivă de vârstă atunci când se iau decizii de prevenire a BCV. Evaluarea se face diferit, în funcție de categoria de vârstă căreia îi aparține individul, folosindu-se SCORE2 pentru populația între 40 și 69 de ani și SCORE2-OP pentru persoanele ≥ 70 de ani. În acest ultim caz, estimarea riscului cardiovascular se face pe 5 și 10 ani, cu ajustarea celorlalți factori de risc întâlniți frecvent la această categorie de vârstă. Diagramele de risc SCORE2 și SCORE2-OP sunt ușor de utilizat deoarece includ puțini parametri: vârstă, sex, tensiunea arterială sistolică (TAS), colesterolul total (TC), colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (non-HDL-C) și fumatul. Aceste modele au fost integrate în Ghidul de prevenire a ESC din 2021 și sunt disponibile pentru regiunile cu risc scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat din Europa. Republica Moldova este atribuită la regiunea cu risc foarte înalt. Limitele de risc specifice vârstei sunt recomandate pentru a stratifica populația aparent sănătoasă în subgrupuri cu risc total de BCV scăzut până la moderat, înalt și foarte înalt.

SCORE2 și SCORE2-OP vizează persoanele aparent sănătoase. În ceea ce îi privește pe pacienții

cu boli cardiovasculare documentate, aceștia sunt în continuare încadrați direct într-o categorie de risc înalt sau foarte înalt. Mai nou este recomandarea de utilizare a **SCORE2-Diabetes**, pentru a estima riscul la 10 ani de infarct miocardic și accident vascular cerebral fatal și non-fatal la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [11].

În Republica Moldova prevalența stilului de viață nesănătos este încă crescută, iar factorii de risc pentru BCV aterosclerotică sunt foarte frecvent slab controlați, chiar și la pacienți considerați a avea un risc înalt (rezidual) de boală cardiovasculară. **Datele studiului STEPS 2021** (realizat repetat în Republica Moldova) denotă anumite tendințe alarmante în cazul mai multor factori de risc principali, dar evidențiază și rezultate pozitive, înregistrate datorită eforturilor depuse pentru prevenirea și controlul bolilor cardiovasculare. Astfel, s-a îmbunătățit controlul hipertensiunii, în special în ce privește depistarea precoce, diagnosticarea și tratamentul. Proporția adulților de ambele sexe care aveau tensiune arterială crescută și nu urmau un tratament medicamentos a scăzut de 1,5 ori, comparativ cu studiul din anul 2013. Rezultatele studiului STEPS 2021 mai indică asupra faptului, că fiecare a treia persoană adultă din Republica Moldova are trei sau mai mulți factori de risc, proporția acestora în cazul bărbaților fiind de două ori mai mare decât în cazul femeilor [12].

Toate ghidurile actuale privind prevenirea primară a BCVAS în practica clinică, inclusiv cele ale Societății Europene de Cardiologie (ESC), recunosc originea multifactorială a patologiei de bază și recomandă utilizarea sistemelor standardizate de estimare a riscului pentru a stratifica populația aparent sănătoasă în subgrupe conform riscului total de BCVAS. Clasificarea populației în diferite categorii de risc permite ajustarea intensității managementului factorilor de risc pornind de la severitatea riscului total de BCVAS: cu cât riscul este mai mare, cu atât măsurile de prevenție ar trebui să fie mai intense. Aceste ajustări sunt necesare deoarece resursele pentru medicina preventivă sunt limitate în majoritatea sistemelor de sănătate, prin urmare, ar trebui folosite cât mai eficient posibil. Aspectele cost-beneficiu și beneficiu-risc nu pot fi ignorate și în domeniul profilaxiei.

Estimarea riscului total de BCVAS

Cum se estimează riscul total de BCVAS? În primul rând, există pacienți la care riscul total de BCVAS este oricum mare sau foarte mare și au nevoie de un management strict al factorilor de risc. Conform ghidurilor de prevenire a ESC 2021 și PCN 2022, aceștia sunt pacienți cu BCVAS documentată, cei cu

diabet zaharat de tip 2 sau tip 1, pacienți cu tulburări genetice/mai rare ale lipidelor sau ale tensiunii arteriale și pacienți cu boală renală cronică moderată și severă. Riscul lor total de BCVAS este înalt sau foarte înalt [1,2]. La persoanele aparent sănătoase, reprezentând marea majoritate a populației adulte și vârstnice, riscul total de BCVAS este constituit din mai mulți factori de risc care interacționează între ei, uneori sinergic, și care, în combinație, pot duce la niveluri ridicate de risc total pentru BCVAS. Dar estimarea clinică a acestor efecte combinate este nesigură. Mai mult, clinicienii tratează pacienții, nu factori de risc izolați. Pentru a depăși aceste probleme, au fost dezvoltate aceste sisteme de estimare a riscului. Strict vorbind, estimările de risc sunt aplicabile numai populației din care sunt derivate. Dar, în practica de zi cu zi, ar trebui extins acest lucru folosind modelul recent, care se bazează pe observații dintr-o cohortă de oameni, care este ușor de recunoscut, comparabilă cu populația examintă.

Modelul SCORE utilizat anterior permitea estimarea riscul unui prim eveniment fatal de BCV în următorii 10 ani. Acesta se bazează pe nivelurile factorilor de risc și pe ratele mortalității prin BCV în cohorte care au fost examinate cu mulți ani în urmă. Când este aplicat la populațiile în care incidența BCVAS a scăzut, modelul poate supraestima riscul total de BCVAS, iar nivelul adevărat îl vom avea atunci când este aplicat la populațiile în care prevalența bolii este în creștere. Variația uriașă a dinamicii incidenței BCVAS între țările europene, limitează aplicabilitatea modelului SCORE pentru țările cu risc scăzut și risc înalt [23].

Modelul SCORE 2

Pentru a depăși aceste și alte restricții, un nou model (SCORE 2) a fost dezvoltat, validat și publicat devenind parte a ghidurilor de prevenire a ESC din 2021. Modelele de risc concurente, ajustate în funcție de sex, au fost derivate din 45 de studii de cohortă, recrutate între 1990 și 2009 în 13 țări europene și care au inclus peste 670.000 de bărbați și femei aparent sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 40 și 69 de ani la momentul inițial, printre care au fost înregistrate peste 30.000 de evenimente BCVAS. Prin aplicarea modelului SCORE2, 43,91% din întreaga populație au fost clasificată cu un nivel de risc mai mare, ceea ce reprezintă o creștere radicală a numărului de pacienți cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt. Rezultatele au fost recalibrate la patru regiuni europene distincte utilizând valorile factorilor de risc specifice vârstei, sexului și regiunii și ratele de incidență a BCV derivate, folosind date de la aproximativ 10,8 milioane de indivizi. Au fost dezvoltate patru versiuni pentru regiunile cu risc scăzut, moderat, înalt și foarte înalt,

pe baza ratelor de mortalitate prin BCV standardizate în funcție de vârstă și sex ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). În fiecare dintre aceste regiuni, stratificarea riscului este propusă în trei categorii de risc: risc BCVAS scăzut până la moderat, ridicat și foarte ridicat. Validarea externă a avut loc în 25 de cohorte potențiale din 15 țări europene, inclusiv aproximativ 1,1 milioane de persoane și 43.000 de evenimente BCV.

În modelul SCORE2 este utilizat colesterolul lipoproteine cu densitate joasă (colesterolul non-HDL) în comparație cu colesterolul total din SCORE. Colesterolul non-HDL reflectă mai bine majoritatea fracțiilor lipoproteice aterogene și ține cont, de asemenea, de efectele colesterolului HDL asupra riscului de BCV. În comparație cu modelul SCORE, rezultatele SCORE2 sugerează că acest model estimează mai bine povara totală a BCVAS, în special în rândul persoanelor mai tinere și prezintă o mai bună determinare a riscurilor.

Astfel, sistemul SCORE2 oferă estimări ale riscurilor atât pentru evenimentele BCV fatale, cât și pentru cele nefatale, ceea ce reflectă mai bine sarcina reală a BCV; poate fi recalibrat sistematic folosind ratele CVD contemporane; ține cont de impactul riscurilor concurente ale deceselor non-BCV; aceasta previne supraestimarea riscului de BCV și supraestimarea beneficiului tratamentelor în populațiile în care riscul de decese concurente non-BCV este ridicat, în special la subiecții mai în vârstă; recalibrarea la patru regiuni europene distincte prin diferite niveluri de risc de BCV îmbunătățește stratificarea regională; derivarea, calibrarea și validarea SCORE2 se bazează pe seturi de date puternice, extinse și contemporane, sporind acuratețea, generalizarea și validitatea abordării [1,7,14].

Modelul SCORE 2 OP

Limita de vârstă în diagrama SCORE2 a fost bine stabilită ținând cont că vârsta este factorul dominant al riscului de BCVAS; aproximativ două treimi din toate decesele cauzate de BCV în Europa apar la populația cu vârsta peste 75 ani. BCV este, de asemenea, responsabilă pentru morbiditatea considerabilă și reducerea calității vieții. Indiferent de durata anilor de viață, prevenția la vârstnici se consideră necesară și se va ajusta în funcție de dizabilități, deși se recunoaște drept o provocare majoră pentru cardiologia preventivă. Consecințele evenimentelor CV non-fatale precum accidentul vascular cerebral sau insuficiența cardiacă asupra calității vieții ar trebui prevenite prin toate mijloacele și la vârstnici. În studiile observaționale s-a documentat

că factorii de risc CV, cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipidemia și diabetul zaharat continuă să prezică riscul de BCVAS la vârstnici. Există, de asemenea, dovezi din studiile clinice randomizate care demonstrează beneficiile în ceea ce privește prevenirea BCVAS prin tratarea tensiunii arteriale crescute, a diabetului și a dislipidemieii la persoanele în vârstă. Prin urmare, este rezonabil să se estimeze riscul de BCV chiar și la populația în vârstă [15,16]. Astfel, experții grupului de lucru SCORE 2 au convenit să dezvolte un sistem actualizat SCORE2 OP, care este derivat dintr-un set de date bazat pe cohorta norvegiană CONOR (Cohorta Norvegiei) din care au fost obținuți coeficienți concurenți ajustați în funcție de risc, specifici sexului, din observațiile la 28.500 de participanți. Aceasta a inclus și interacțiunile vârstei cu toți factorii de risc pentru a ține seama de diferențele în relația dintre factorii de risc și rezultatele CV la diferite vârste. Modelul a fost recalibrat la patru regiuni europene distincte folosind ratele de evenimente BCV specifice regiunii contemporane și nivelurile factorilor de risc. Modelul a fost validat extern la aproximativ 340.000 de persoane din diferite regiuni cu risc CV și permite estimarea riscului la 10 ani specific sexului pentru a dezvolta un eveniment CV fatal sau non-fatal la categoriile de vârstă între 70 și 89 de ani, în funcție de statutul de fumător, tensiunea arterială sistolică și nivelul colesterolului non-HDL.

Astfel datele din studiul CONOR, prin care cercetatorii au confirmat că modelul SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP) este ajustat și validat extern pentru a estima riscul de BCV la 5 și 10 ani la adulții în vârstă (cu vârsta ≥ 70 de ani) în patru regiuni geografice, în plus aceste modele pot fi utilizate pentru a comunica riscul de BCV și beneficiul potențial al tratamentului factorilor de risc și pentru a facilita luarea deciziilor comune între clinicieni și pacienți în managementul riscului BCV la persoanele în vârstă [17,25].

Este de menționat că, riscul total de BCVAS este afectat și de alți factori de risc calificativi sau modificatori decât cei incluși în modelele SCORE 2 și SCORE 2 OP, cum ar fi statutul socio-economic, etnia, inactivitatea fizică, antecedentele familiale de BCVAS prematur, IMC, circumferința taliei, fragilitate, expunere la mediu (aer, sol, zgomot) și afecțiuni inflamatorii (artrita reumatoidă). Acești factori ar trebui luați în considerare în special atunci când riscul estimat al persoanei conform SCORE 2 sau SCORE 2 OP este aproape de pragurile de decizie, cum ar fi în categoria cu risc total intermediar pentru BCVAS. Acești modificatori de risc pot schimba apoi riscul total estimat de BCVAS în ambele direcții.

Includerea modificatorilor de risc în sistemele existente de estimare a riscului BCVAS, separat sau ca multimarker, demonstrarea valorii predictive a unui biomarker, independent de factorii de risc convenționali, este în sine o dovadă insuficientă că acest marker are valoare incrementală în modelele existente de estimare a riscului. În ghidurile de prevenire a ESC din 2021, colectarea de rutină a altor potențiali modificatori, cum ar fi scorurile de risc genetic, biomarkerii circulanți sau urinari nu este recomandată [18,24]. Estimarea riscului poate fi, de asemenea, îmbunătățită prin luarea în considerare a rezultatelor investigațiilor care caută BCVAS subclinică, în special prin utilizarea tehnicilor imagistice. Scorul de calciu al arterei coronare (CAC) este un marker surogat al BCVAS subclinic la indivizi aparent sănătoși și prezice BCVAS în mod independent. Estimările de risc furnizate de scorul CAC pot îmbunătăți acuratețea sistemelor existente de estimare a riscului BCVAS. Dar la persoanele cu risc total ridicat sau foarte scăzut de BCVAS, conform modelelor existente, scorul CAC are o capacitate limitată de a reclasifica riscul de BCVAS. Detectarea plăcii prin ecografie carotidiană este o alternativă atunci când scorul CAC nu este disponibil sau nu este fezabil. Acest lucru poate ajuta la luarea deciziilor cu privire la terapiile medicamentoase atât din punctul de vedere al profesioniștilor din domeniul sănătății, cât și din punctul de vedere al pacientului, la persoanele cu estimări intermediare ale riscului total de BCVAS.

La persoanele aparent sănătoase cu vârsta cuprinsă între 40-69 de ani se recomandă estimarea riscului total de boală cardiovasculară aterosclerotică pe 10 ani cu modelul SCORE 2 și la cei cu vârsta ≥ 70 de ani cu modelul SCORE 2 OP. După cum s-a menționat, modele sunt calibrate la patru subgrupuri de țări care variază în ratele scăzute, moderate, ridicate și foarte mari ale mortalității cardiovasculare standardizate în funcție de vârstă. Accentuăm, că Republica Moldova se regăsește în lista țărilor cu risc foarte înalt. Limitele de risc pentru BCVAS la 10 ani, specifice vârstei, împreună cu considerațiile modificatorilor și calificativelor de risc, comorbiditățile și preferințele pacientului, ar trebui utilizate pentru a ghida deciziile și acțiunile preventive la persoanele aparent sănătoase.

Ghidul ESC actual de prevenție a BCV în practica clinică se concentrează în principal, dar nu exclusiv, asupra riscului și prevenției BCV aterosclerotice. Aceasta include factorii de risc, predicția riscului, factorii modificatori ai riscului, dar și afecțiunile care frecvent cresc riscul de apariție a BCV aterosclerotice.

Efortul de prevenție a BCV aterosclerotice este centrat pe identificarea pacienților care ar beneficia

cel mai mult de tratamentul factorilor de risc ai BCV aterosclerotice. În general, cu cât riscul absolut CV este mai mare, cu atât mai mare este beneficiul absolut al tratamentului factorilor de risc, și cu atât este mai mic numărul de persoane ce trebuie tratate pentru a preveni un eveniment cardiovascular într-o perioadă de timp. Luând în considerare aceste lucruri, estimarea riscului CV rămâne elementul fundamental.

SCORE2-Diabet

SCORE2-Diabet integrează factorii de risc cardiovascular, precum vârsta, fumatul, tensiunea arterială și colesterolul, cu date specifice legate de diabet, incluzând vârsta la diagnostic, nivelul glicemiei și funcția renală [20]. Pe baza acestui scor, pacienții cu diabet zaharat sunt clasificați în 4 clase de risc: scăzut, moderat, înalt și foarte înalt. SCORE2-Diabet a fost dezvoltat prin extinderea algoritmului SCORE2 utilizând date din patru loturi care au cuprins 229 460 de participanți (43 706 evenimente BCV) cu diabet zaharat de tip 2 și fără BCV în antecedente. Au fost utilizate modele concurente ajustate în funcție de sex, inclusiv factori de risc convenționali (de exemplu, vârsta, fumatul, tensiunea arterială sistolică, colesterolul total și non-HDL), precum și variabilele legate de diabet (vârsta la diagnosticarea diabetului zaharat, hemoglobina glicată [HbA1c] și rata de filtrare glomerulară estimată pe baza de creatinină (eGFR)). Modelele au fost recalibrate la incidența BCV în patru regiuni de risc europene. Validarea externă a inclus 217 036 de persoane suplimentare (38 602 evenimente CVD) și a arătat o bună discriminare și o îmbunătățire față de SCORE2. Calibrarea regională a fost satisfăcătoare. Predicția riscului apreciată prin SCORE2-Diabet a variat de câteva ori, în funcție de nivelurile individuale a factorilor legați de diabet. De exemplu, în regiunea cu risc moderat, riscul estimat de BCV la 10 ani a fost de 11% pentru un bărbat de 60 de ani, nefumător cu DZ tip 2, factori de risc convenționali medii, HbA1c de 50 mmol/mol, eGFR de 90 mL/min/1,73 m² și vârsta de 60 ani la diagnosticarea DZ. În schimb, riscul estimat a fost de 17% la un bărbat similar, cu HbA1c de 70 mmol/mol, eGFR de 60 mL/min/1,73 m², iar vârsta la diagnosticarea DZ de 50 de ani. Pentru o femeie cu aceleași caracteristici, riscul a fost de 8% și 13%, respectiv [11, 21].

Așa dar, **SCORE2-Diabet**, este un nou algoritm, calibrat și validat pentru a prezice riscul de BCV pe 10 ani la persoanele cu diabet de tip 2, care îmbunătățește identificarea persoanelor cu risc mai mare de a dezvolta BCV. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au o probabilitate de 2-4 ori mai ridicată de a dezvolta boli cardiovasculare, precum boala

coronariană, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, boala arterială periferică, iar prognosticul acestora este nefavorabil. Spre exemplu, riscul de deces este cu 50-90% mai crescut la persoanele cu insuficiență cardiacă și diabet, față de persoanele care au doar insuficiență cardiacă. În acest context, elaborarea unor recomandări specifice pentru prevenția și managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet este o necesitate, împreună cu îngrijirea centrată pe pacient de tip interdisciplinar, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea și pentru a îmbunătăți calitatea vieții acestor persoane. Totodată, se estimează că între 25 și 40% dintre persoanele cu boli cardiovasculare au diabet nedagnosticat. Deoarece prezența simultană a acestor afecțiuni asociază implicații majore asupra prognosticului și terapiei, ghidul recomandă screeningul sistematic pentru diabet la toate persoanele cu boli cardiovasculare, precum și evaluarea riscului și prezenței bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet [11].

Stratificarea riscului BCVAS

În cele din urmă, există o altă modificare importantă în ghidurile de prevenție a ESC din 2021, comparativ cu versiunea anterioară, care va afecta strategiile de management al riscului. Aceasta se referă la stratificarea riscului într-un anumit segment. Riscul total de BCVAS este un continuum, iar limitele pentru definirea categoriilor de risc sunt arbitrare, și se bazează în principal pe considerații practice fiind legate de sistemul de sănătate, programul de asigurări în sănătate și determinanții economici. Alegerea limitelor reflectă capacitatea sistemului de sănătate de a îngriji persoanele cu risc. Acestea depind de raporturile risc/beneficiu și de resursele disponibile. Din punct de vedere teoretic, o estimare a riscului total de BCVAS poate fi etichetată drept „înalt” atunci când atinge un nivel peste care șansa de a dezvolta BCVAS este crescută și o reducere a riscului total de BCVAS este mai eficientă la acest nivel decât nocivă cu un coraport cost-eficient redus.

În ghidurile de prevenire a ESC din 2016, intensitatea măsurilor de prevenție trebuia să crească odată cu creșterea riscului. Rezultatele intervențiilor asupra probabilității absolute de apariție a evenimentelor CV crește odată cu valoarea riscului. Indivizilor cu risc scăzut până la moderat (definit prin SCORE < 5%) li se recomandă sfaturi pentru modificarea stilului de viață pentru a menține un status al riscului scăzut până la moderat. Persoanele cu risc înalt (SCORE ≥ 5 și < 10%) necesitau măsuri intense pentru modificarea stilului de viață, în unele circumstanțe puteau fi candidați pentru tratament

medicamentos. O estimare a SCORE $\geq 10\%$, considerată risc foarte înalt pentru controlul factorilor de risc, de obicei, impune tratamentul medicamentos (19).

În Ghidul ESC din 2021, tălmăcirea riscului de BCV și stratificarea riscului s-au schimbat substanțial. Limitele pentru diferite categorii de risc de BCVAS sunt numeric diferite pentru diferite grupe de vârstă, pentru a evita subtratamentul la tineri și supratratamentul la persoanele în vârstă. Această modificare este prezentată în tabelul 1. Deoarece vârsta este un factor major al riscului de BCV, iar beneficiul tratamentului factorilor de risc pe tot parcursul vieții este mai mare la persoanele mai tinere, pragurile de risc pentru intensificarea acțiunilor preventive sunt mai mici pentru pacienții mai tineri [1].

Astfel, împărțirea populației în trei grupe de vârstă distincte (<50, 50-69 și >70 de ani) are ca rezultat o creștere discontinuă a pragurilor pentru risc scăzut până la moderat, înalt și foarte înalt. În realitate, vârsta este continuă și o aplicare sensibilă a pragurilor în practica clinică necesită o oarecare flexibilitate în gestionarea acestor praguri de risc, pe măsură ce pacienții se îndreaptă către următoarea grupă de vârstă sau au depășit recent limita de vârstă. Folosind aceste limite în stratificarea riscului, trebuie să ne amintim întotdeauna de necesitatea adaptării intensității intervenției în funcție de nivelul riscului total de BCVAS. Deși nu există un prag ridicat pentru riscul total de BCVAS care să implice tratament obligatoriu. În întreaga gamă de riscuri pentru BCVAS, decizia de a iniția intervenții rămâne o chestiune de considerații individuale și de luare a deciziilor în comun. Categoriile de risc nu se traduc automat în recomandări pentru începerea unor terapii hipolipemice sau antihipertensive. În luarea deciziilor se va ține cont și de alți modificatori ai riscului, comorbidități și preferințele pacientului.

Numărul pacienților cu multiple comorbidități CV și non-CV este în rapidă creștere. Competiția terapeutică ar trebui luată în considerare la pacienții cu multiple comorbidități, întrucât tratamentul unei afecțiuni poate agrava o altă afecțiune coexistentă.

Este recomandată o schimbare a paradigmei de la centrarea pe boală, la centrarea pe pacient, în cazul indivizilor cu BCV și multiple comorbidități.

După o evaluare amănunțită a pacientului, medicul trebuie să ofere recomandări specifice în funcție de rezultatele obținute, atât privitor la medicație, cât și la modificarea stilului actual de viață. Aceste recomandări trebuie să fie bazate pe ghidurile medicale de profil. Nu mai suntem în perioada în care să ne bazăm deciziile pe opinii personale și impresii, acțiunile medicale trebuie fundamentate pe dovezile medicale existente, dovezi care pot fi regăsite în ghidurile de specialitate. Așadar, medicul împreună cu pacientul ar trebui să lucreze în echipă pentru a menține calitatea vieții acestuia la un nivel optim, pentru ca cel din urmă să se poată bucura de o viață lipsită de limitări generate de boală. Medicul trebuie să ofere recomandări personalizate pentru pacient în funcție de riscul cardiovascular al acestuia, iar pacientul are responsabilitatea de a urma acele recomandări pentru a-și îmbunătăți starea de sănătate și pentru a preveni exacerbările.

Prin ordinul nr. 96 din 15.02.2023 al Ministerului Sănătății a fost aprobat Protocolul Clinic National „Prevenția bolilor cardiovasculare”, care a fost elaborat pentru implementarea recomandarilor de prevenție cardiovasculară al Societății Europene de Cardiologie și este destinat medicilor de familie, internștilor, cardiologilor și altor specialiști, având ca scop ameliorarea prognosticului pacienților, a micșorării morbidității și mortalității cardiovasculare. Implementarea exhaustivă a recomandărilor protocolului menționat este în prezent parțial dificilă, fiind motivată de informația incompletă furnizată de către unele dintre laboratoarele din teritoriu, care evaluează în marea majoritate a cazurilor doar colesterolul total și trigliceridele, fapt care implică imposibilitatea aplicării tabelelor SCORE2 și SCORE-OP (unde este necesară cunoașterea și a non-HDL colesterolului). Totuși, aceasta nu este decât un impediment subiectiv, care prin sensibilizarea managerilor poate fi rezolvat, iar implicarea specialiștilor rămâne decisivă pentru asigurarea

Tabel 1.

Categoriile de risc BCVAS bazate pe SCORE 2 și SCORE 2 OP (risc de 10 ani de un eveniment BCV fatal sau non-fatal) la persoanele aparent sănătoase în funcție de vârstă

	<50 ani	50-69 ani	≥ 70 ani ^a
Risc CV moderat-scăzut: tratamentul factorilor de risc nu este în general recomandat	<2,5%	<5%	<7,5%
Risc CV înalt: tratamentul factorilor de risc ar trebui luat în considerare	2,5 până la <7,5%	5 până la <10%	7,5 până la <15%
Risc CV foarte înalt: tratamentul factorilor de risc este în general recomandat	$\geq 7,5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 15\%$

Sursa: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-337

la standarde de calitate atât a prevenției primare, secundare, cât și a celei terțiare de reducere a riscului rezidual.

Totodata, deoarece au fost revizuite și recomandările pentru persoanele cu diabet zaharat care au deja boli cardiovasculare, evaluarea SCORE2-Diabet este importanta pentru prevenția și managementul bolii aterosclerotice cardiovasculare și al insuficienței cardiace, iar factorii de risc cardiovasculari ar trebui identificați și evaluați sistematic cel puțin anual la toți pacienții cu diabet zaharat. Subliniem importanța evaluării factorilor de risc cardiovascular la momentul diagnosticării și, de asemenea, periodic pe parcursul evoluției diabetului de tip 2. Abordarea multifactorială este esențială în gestionarea acestor riscuri, având în vedere interconexiunile complexe dintre diabet și afecțiunile cardiovasculare. Prin identificarea și gestionarea atentă a acestor factori de risc, putem contribui semnificativ la reducerea incidenței și a impactului bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet de tip 2. În plus, este importanta utilizarea medicamentelor noi și inovatoare în gestionarea diabetului, care nu numai că îmbunătățesc controlul glicemic, dar au și beneficii semnificative în reducerea riscului cardiovascular.

În concluzie, abordarea holistică și inovatoare prin aplicarea SCORE2, SCORE-OP și SCORE2-Diabet este esențială pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților și prevenirea bolilor cardiovasculare.

Bibliografie:

- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *Eur Heart J*, Vol 42, 2021, p. 3227–3337
- 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646
- Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova, Chișinău aa 2021 - 2022
- Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. *Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001561
- Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. *Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Gen Pract* 2014;64:e47-53.
- Koon K. Teo, MBBCh, PhD, FRCPC, FCCS, and Talha Rafiq, MSc *Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries*. *Canadian Journal of Cardiology* 37 (2021) 733-743
- Guy De Backer, *New insights in cardiovascular risk estimation and stratification*. *e-Journal of Cardiology Practice* Vol. 22, N° 16 - 22 Jun 2022
- V.Arrarte, et al./Comments on the 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*.2022;75(5):364–369367
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, Vol 41, Issue 1, 2020, p. 111–188
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071.
- 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, Vol 44, Issue 39, 2023, p. 4043–4140
- STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in the Republic of Moldova, 2021, WHO, <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6785-46551-67555>
- Protocol Clinic Național „Prevenția Bolilor Cardiovasculare”, PCN-423, Ministerul Sănătății, Republica Moldova, <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/cardiologie-2/>
- Ian M Graham, Emanuele Di Angelantonio, Radu Huculeci, New Way to „SCORE” Risk: Updates on the ESC Scoring System and Incorporation into ESC Cardiovascular Prevention Guidelines, *Curr Cardiol Rep* 2022 Nov;24(11):1679-1684.
- SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions, SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, *European Heart Journal* (2021) 42, p. 2455–2467
- Carlos Brotons, Irene Morala, Diana Fernández, et al. *Assessment of the New SCORE OP Cardiovascular Risk Charts in Patients Older Than 65 Years*. *Rev Esp Cardiol.*, Vol. 69. Issue 10, pages 981-983
- SCORE2-OP Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455-67
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, et al. *Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA* 2018;320:281–297
- Orsolya Csenteri1, Zoltán Jancsó1, Gergő József Szöllösi1, *Differences of cardiovascular risk*

- assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2*, BMJ (2022) Volume 9, Issue 2
20. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe, SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, *European Heart Journal* (2023) 44, 2544–2556
 21. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes, *Circulation*. 2022;145:e722–e759. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001040
 22. Liew SM, Lee WK, Khoo FM, et.al. *Can doctors and patients correctly estimate cardiovascular risk? A cross-sectional study in primary care*. *BMJ Open*. 2018;8:e01771.
 23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003
 24. De Backer GG. *New risk markers for cardiovascular prevention*. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:1-8.
 25. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, De Backer G, De Bacquer D, Tell GS, Njølstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. *Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE-O.P*. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1093-103.

CZU: 161.132.2-07-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.16>

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOALĂ CORONARIANĂ CRONICĂ NON-OBSTRUCTIVĂ

Olga DICUSAR, cercetător științific, doctorand,
Tatiana CARAGEA, cercetător științific, doctorand,
Mihaela MUNTEANU, cercetător științific, dr. șt. med.
Victoria IVANOV, prof.cercet., dr.hab.șt.med.,
Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”

Rezumat.

O mare majoritate (până la 70%) dintre pacienții supuși angiografiei coronariene din cauza anginei și a semnelor de ischemie miocardică nu au artere coronare obstructive. Studiile efectuate în ultimele decenii au evidențiat că disfuncția coronariană microvasculară (DCM) și vasospasmul epicardic sunt mecanismele fiziopatologice de bază ale bolii coronariene cronice (BCC) non-obstructive, iar în funcție de mecanismul subiacent se diferențiază trei endotipuri clinice: angina microvasculară, vasospastică și mixtă. Este demonstrat că diagnosticul corect și tratamentul personalizat în funcție de endotipul BCC non-obstructive este asociat cu o calitate mai bună a vieții și un prognostic mai favorabil pe termen lung.

Pacienții cu BCC non-obstructivă necesită un control la fel de bun al factorilor lor de risc cardiovascular ca și pacienții cu obstrucția arterelor coronare. Statinele și inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) au efecte benefice la majoritatea pacienților. Tratamentul anti-anginal de prima linie sunt betablocaștele și/sau blocante ale canalelor de calciu, în funcție de mecanismul subiacent (disfuncție coronariană microvasculară sau vasospastică). Medicamentele de linia a doua sunt ivabradina, ranolazina și nicorandilul, iar inhibitorii de rho-kinaza și antagoniștii receptorilor de endotelină reprezintă potențiale medicamente pentru tratamentul pacienților cu BCC non-obstructivă în viitor.

Cuvinte cheie: BCC non-obstructivă, angina microvasculară, angină vasospastică.

Summary. Updates in the management of patients with non-obstructive coronary artery disease.

A large majority (up to 70%) of patients undergoing coronary angiography because of angina and signs of myocardial ischemia do not have obstructive coronary arteries. The studies carried out in the last decades have shown that microvascular coronary dysfunction (CMD) and epicardial vasospasm are the basic pathophysiological mechanisms of non-obstructive coronary artery disease (CAD), and depending on the underlying mechanism, three clinical endotypes are differentiated: microvascular angina, vasospastic and mixed. Correct diagnosis and endotype-specific treatment of non-obstructive CAD is shown to be associated with a better quality of life and a more favorable long-term prognosis. Patients with non-obstructive CAD require a strict control of their cardiovascular risk factors. Statins and ACE inhibitors have beneficial effects in most patients. First-line anti-anginal treatment are beta-blockers and/or calcium channel blockers, depending on the underlying mechanism (microvascular or vasospastic coronary dysfunction). Second-line drugs are ivabradine, ranolazine, and nicorandil. Rho-kinase inhibitors and endothelin receptor antagonists represent potential drugs for the treatment of these patients in the future.

Key-words: Non-obstructive coronary artery disease, microvascular angina, vasospastic angina.

Резюме. Обновления в ведении больных хронической неструктивной ишемической болезнью сердца.

У подавляющего большинства (до 70%) больных, перенесших коронарографию по поводу стенокардии и признаков ишемии миокарда нет обструкции коронарных артерий. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что микрососудистая коронарная дисфункция и эпикардиальный вазоспазм являются основными патофизиологическими механизмами неструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), при этом в зависимости от лежащего в ее основе механизма различают три клинических эндотипа: микровазкулярная стенокардия, вазоспастическая и смешанная. Показано, что правильная диагностика и лечение на основе эндотипа неструктивной ИБС связаны с лучшим качеством жизни и более благоприятным долгосрочным прогнозом. Пациенты с неструктивной ИБС требуют строгого контроля сердечно-сосудистых факторов риска. Статины и ингибиторы АПФ оказывают положительный эффект у большинства пациентов. Антиангинальная терапия первой линии – бета-блокаторы и/или блокаторы кальциевых каналов, в зависимости от основного механизма (микрососудистая или вазоспастическая коронарная дисфункция). Препаратами второго ряда являются ивабрадин, ранолазин и никорандил. Ингибиторы Rho-киназы и антагонисты рецепторов эндотелина представляют собой потенциальные препараты для лечения этих пациентов в будущем.

Ключевые слова: неструктивная ишемическая болезнь сердца, микровазкулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия.

Introducere.

Boala coronariană cronică (BCC) non-obstructivă reprezintă o provocare clinică și economică pentru sistemul de sănătate la nivel global. Conform datelor registrului american NCDR (National Cardiovascular Data Registry), doar 37.6% dintre pacienții fără boală coronariană cunoscută, evaluați prin angiografie coronariană invazivă au avut BCC obstructivă [33]. Datele unui alt studiu multicentric, realizat în 18 centre din Europa și SUA, de asemeni denotă o rată scăzută a BCC obstructive, diagnosticată la doar 29% dintre pacienții evaluați angiografic.

În toate studiile, rata BCC non-obstructivă este mai mare la femei (50-70%), comparativ cu bărbații (30-50%) [18]. Un registru retrospectiv din Danemarca care a inclus 11 223 de pacienți cu angină pectorală stabilă a elucidat că diagnosticul de BCC non-obstructivă a fost stabilit la 65% femei și la 32% dintre bărbați. Totodată, acest studiu a demonstrat o tendință de creștere a ratei BCC non-obstructive timp de 10 ani, de la 54 la 73% la femei și de la 19 la 41% la bărbați [14]. Se consideră că acest fenomen ar fi determinat de scăderea pragului de indicare a angiografiei coronariene și creșterea numărului de proceduri efectuate anual.

Una dintre cauzele principale ale efectuării pe larg a angiografiei coronariene este lipsa unor teste non-invazive cu o valoare predictivă înaltă pentru leziunile coronariene obstructive. Conform studiului Patel et al., pacienții cu un rezultat pozitiv la teste non-invazive au avut o rată ușor mai mare a BCC obstructive, comparativ cu pacienții care n-au efectuat un test înainte de angiografie coronariană (41.0% vs. 35.0%, $P < 0.001$) [34].

Prognosticul pacienților cu BCC non-obstructivă a fost considerat mai mulți ani la rând ca fiind unul favorabil, convingere inspirată din tabloul anatomic aparent benign al arterelor coronare, dar și din rezultatele studiilor clinice timpurii. Majoritatea studiilor care au evaluat prognosticul pacienților cu BCC non-obstructivă au demonstrat că deși prognosticul este mai bun decât cel al pacienților cu BCC obstructivă, acesta nu este unul neglijabil, având în vedere că pacienții cu BCC non-obstructivă au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore (MACE) comparativ cu populația generală [22; 50]. În același timp, calitatea vieții acestor pacienți este scăzută, continuă să aibă dureri anginale, capacitate fizică limitată și anxietate, sunt spitalizați frecvent pentru re-evaluare, inclusiv prin angiografie coronariană invazivă [4; 13].

Actualmente, ghidurile internaționale recomandă clasificarea endotipurilor BCC non-obstructive în baza mecanismelor patogenetice subiacente: angina

microvasculară, angina vasospastică și angină mixtă (microvasculară și vasospastică) [17; 52]. Mai mult ca atât, datele unui trial clinic din 2018 demonstrează că la pacienții cu boală coronariană non-obstructivă, un tratament ghidat de rezultatele testelor intracoronarilor: rezerva de flux coronarian (CFR), rezistența microcirculatorie și testarea cu acetilcolină a dus la o reducere semnificativă a simptomelor anginale, în comparație cu tratamentul medical convențional, neghidat [11].

Diagnostic

În cadrul BCC non-obstructive, dezechilibrul dintre aportul și necesitățile miocardice de oxigen poate fi cauzată de disfuncția coronariană microvasculară și/sau spasmul arterei coronare epicardice. În funcție de mecanismul subiacent, diagnosticat cu ajutorul testelor funcționale intra-coronariene, au fost identificate următoarele endotipuri: angina microvasculară, angina vasospastică, angina mixtă (microvasculară/vasospastică) și pacienții cu durere non-cardiacă.

Angina microvasculară

Angina microvasculară este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzate de disfuncția coronariană microvasculară (DCM). DCM poate rezulta din remodelarea structurală a arborelui microvascular, condiționând o reducere fixă a conductanței microcirculatorii și/sau tulburări vasomotorii care afectează arteriolele coronare, provocând o obstrucție arteriolară dinamică [20]. Grupul COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) a propus o standardizare a criteriilor pentru angina microvasculară la pacienții care prezintă angină pectorală sau simptome asemănătoare ischemiei, în absența BCC obstructive (*Tabelul 1*) [31].

În aspectul manifestărilor clinice, angina microvasculară nu diferențiază de BCC obstructivă. Pacienții se prezintă cu angină pectorală tipică, angină atipică sau simptome echivalente anginei [31]. Pondere factorilor de risc cardiovascular este aproape aceeași ca în BCC obstructivă, mai mult ca atât, datele mai multor studii sugerează că factorii de risc ar avea un rol esențial în inducerea disfuncției coronariene microvasculare [53].

Pentru diagnosticul anginei microvasculare este necesară demonstrarea obiectivă a ischemiei miocardice în cadrul ECG de repaos și/sau a testelor funcționale non-invazive (ECG sau imagistice: ecocardiografia de stres, RMN, PET sau SPECT). Spre deosebire de BCC obstructivă, la pacienții cu angină microvasculară, rareori se determină afectarea regională a cineticii peretelui VS în timpul efortului sau

Tabelul 1.

Criterii diagnostice pentru AP microvasculară

	Criterii	Dovezi	Parametri de diagnostic
1.	simptome specifice ischemiei miocardice		<ul style="list-style-type: none"> ▪ angina de efort și/sau de repaos; ▪ dispnee la efort
2.	lipsa BCC obstructive (stenoze a arterelor coronare <50% sau FFR >0.8)		Angiografia coronariană prin CT; Angiografia coronariană invazivă
3.	dovezi obiective ale ischemiei miocardice		<ul style="list-style-type: none"> ▪ modificări ischemice la ECG în timpul unui episod de durere anginală; ▪ durere toracică indusă de stres: ▪ +/- modificări ischemice la ECG ▪ +/- dereglări de perfuzie de miocardică ▪ +/- dereglări de cinetică a miocardului VS.
4.	dovezi ale disfuncției coronariene microvasculare		<ul style="list-style-type: none"> ▪ indice CFR anormal (<2.0 sau < 2.5, valori cut-off dependente de metodologia folosită) ▪ spasm coronarian microvascular (testul cu acetilcolina determina apariția durerii toracice, modificari ischemice pe ECG, dar nu provoacă spasm epicardial) ▪ indice IMR >25 ▪ fenomenul de slow-flow coronarian TIMI frame count.

Notă: CFR-rezistența fluxului coronarian; IMR - indice de rezistență coronariană microvasculară; TIMI frame count - numărul de cadre cinematografice necesare pentru ca contrastul să atingă un reper coronarian distal

Angina pectorală microvasculară suspectă – prezența a 3 criterii: 1 +2 + 3 SAU 4

Angina pectorală microvasculară definitivă – prezența tuturor celor 4 criterii

Tabelul 2.

Criterii diagnostice pentru angina vasospastică

1.	Angina pectorală sensibilă la nitrați: în timpul unui episod spontan, cu cel puțin 1 dintre următoarele:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angina de repaus, în special între noapte și dimineața devreme ▪ Variație diurnă marcată a toleranței la efort, redusă dimineața ▪ Hiperventilația poate precipita un episod ▪ Blocantele canalelor de calciu (nu beta-blocante) suprimă episoadele
2.	Modificări electrocardiografice ischemice tranzitorii în timpul episodului spontan, incluzând oricare dintre următoarele în cel puțin 2 derivații contigue:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ elevarea segmentului ST ≥ 1 mV ▪ subdenivelare de segment ST ≥ 1 mV ▪ noi unde U negative
3.	Spasmul arterei coronare: definit ca ocluzie sau subocluzie tranzitorie a arterei coronare (>90% constricție) cu angină și modificări ECG ischemice spontane sau ca răspuns la un stimul provocator (acetilcolină, ergot sau hiperventilație)

Angina vasopastică „definitivă” (1) episod spontan de angina sensibilă la nitrați + (2) modificări ischemice tranzitorii electrocardiografice SAU (3) criteriile de spasm al arterei coronare

Angina vasopastică „suspectă” (1) episod spontan de angină sensibilă la nitrați, iar modificările ischemice electrocardiografice și criteriile de spasm coronarian nu sunt indisponibile sau sunt echivoce.

stresului [45]. Lipsa unei concordanțe între afectarea cineticii VS cu perfuzia regională este determinată de DCM care induce o ischemie cu distribuție neregulată, spre deosebire de ischemia miocardică cauzată de stenoze epicardice obstructive [31].

Diagnosticul de angină microvasculară, necesită, în primul rând, excluderea BCC obstructive ca cauză a simptomelor ischemice. La evaluarea prin angiografie coronariană invazivă sau prin tomografie computerizată se determină artere coronare normale, cu stenoze ușoare (<30%) sau stenoze moderate (30-50%). Deseori, în cazul stenozelor moderate este necesară evaluarea suplimentară prin FFR, pentru a aprecia semnificația funcțională a stenozei. Stenozele cu un FFR >0.8 sunt considerate non-obstructive [17].

Una dintre principalele provocări în efectuarea unei evaluări comprehensive a funcției microvasculare este testarea separată a celor două mecanisme principale ale DCM: *alterarea conductanței microcirculatorii și dereglarea arteriolară*. Elucidarea mecanismului subiacent este extrem de relevantă în selectarea tratamentului optim pentru ameliorarea simptomelor pacientului [17]. *Afectarea conductanței microcirculatorii* poate fi diagnosticată prin măsurarea CFR sau indicelui de rezistență microcirculatorie (IMR). CFR poate fi măsurată non-invaziv, prin ecocardiografie Doppler transtoracică, imagistica prin rezonanță magnetică (indice de perfuzie miocardică) și PET sau invaziv cu un ghid Doppler sau ghid presiune/termodiluție. Indiferent de tehnica folosită, CFR < 2.0 sau 2.5 indică DCM [38]. IMR poate fi măsurat doar în laboratorul de cateterism prin combinarea presiunii intracoronare cu date bazate pe termodiluție, valorile IMR ≥ 25 unități sunt indicative unei funcții microcirculatorii anormale [24]. Diagnosticul *dereglării arteriolare* necesită evaluarea funcției endoteliale în microcirculația coronariană prin perfuzie intracoronară selectivă de acetilcolină [17]. Spasmul microvascular coronarian este diferit de spasmul arterei coronare epicardice focale (așa cum se observă în angina vasospastică), testul cu acetilcolina determină apariția durerii toracice, modificări ischemice pe ECG, dar nu provoacă spasm epicardic [31].

O metodă alternativă de evaluare indirectă a DCM este metoda de numărare a cadrelor TIMI pentru aprecierea fluxului întârziat al contrastului angiografic, care reflectă o rezistență coronariană distală crescută [3].

Angina vasospastică

Diagnosticul de angină vasospastică este stabilit în următoarele 2 scenarii clinice: angină pectorală cu modificări ECG ischemice *spontane* sau ca *răspuns*

la un stimul provocator (teste intracoronariene cu acetilcolină, ergot sau hiperventilație).

Importanța diagnosticării anginei pectorale vasospastice este determinată de evenimentele cardiovasculare majore (MACE) asociate cu această entitate clinică, inclusiv sincopa, moartea cardiacă subită și infarct miocardic acut. Aceste evenimente pot fi prevenite prin indicarea unui tratament corect: nitrații și blocanțele canalelor de calciu și evitarea beta blocanțelor. Grupul de lucru COVADIS a stabilit în 2013 criteriile diagnostice pentru angina vasospastică [2], unanim acceptate până în prezent și regăsite în noile ghiduri internaționale pentru boala arterială cronică [17; 52].

Caracteristica clinică distinctivă a anginei vasospastice este angina de repaus, care răspunde prompt la nitrații cu acțiune scurtă. Simptomele anginale pot prezenta un model circadian, pot fi precipitate de hiperventilație, de obicei nu au o legătură certă cu efortul fizic și sunt suprimate de blocanțele canalelor de calciu (Tabelul 1) [2]. Dintre factorii de risc cardiovascular asociați anginei vasospastice, doar fumatul a avut o corelație semnificativă cu spasmul coronarian. În același timp, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială au demonstrat un rol neutru în patogenia anginei vasospastice [27], iar relația cu dislipidemia este neclară, fiind totuși elucidată o corelație semnificativă între spasmul coronarian și nivelul de HDL-colesterol [27; 49].

Dacă un episod spontan de angină pectorală în repaus este asociat cu modificări ischemice tranzitorii pe ECG și nu există nicio altă cauză a acestor modificări, atunci poate fi stabilit un diagnostic definitiv al anginei vasospastice, fără alte dovezi ale spasmului arterei coronare (Tabelul 1). Cu toate acestea, documentarea modificărilor ECG ischemice în timpul episoadelor spontane de angină pectorală de repaus apare rar, astfel încât, deseori sunt necesare teste provocatoare ale spasmului arterei coronare. Un test provocator pozitiv pentru spasmul arterei coronare trebuie să întrunească toate 3 condiții: reproducerea durerii toracice obișnuite, modificări ECG ischemice și vasoconstricție epicardică > de 90% la angiografie [2].

Angina mixtă

Angina microvasculară și vasospastică pot coexista, ceea ce este asociat cu un prognostic nefavorabil, fiind probabil determinat de incapacitatea de vasodilatare microcirculatorie, care în cazul unei microcirculații coronariene intacte, reprezintă un mecanism compensator pentru a menține fluxul sanguin coronarian în fața vasoconstricției epicardice [48]. Co-existența dintr-un DCM și

vasospasmul epicardic sugerează un mecanism comun al acestora. Suda et. al. au demonstrat rolul Rho-kinazei în patogenia anomaliilor coronariene funcționale [16; 26]. Mai mult ca atât, au demonstrat ameliorarea IMR după administrarea intracoronariană de fusadil (inhibitor la Rho-kinazei) la pacienții cu angină mixtă [48], totuși sunt necesare studii clinice ulterioare pentru a aprecia valoarea clinică a acestora.

Metode de diagnostic

Metode non-invazive de detectare a ischemiei miocardice

Metodele non-invazive utilizate în evaluarea pacienților cu BCC se bazează pe detectarea afectării regionale ale miocardului ventricolului stâng (dereglări de cinetică ale peretelui VS la PET-CT sau ecocardiografia de stres cu dobutamina). Aceste tehnici sunt inefficiente în contextul disfuncției

coronariene microvasculare care afectează tot miocardul ventricolului stâng [32]. În prezent, nici o tehnică nu permite o vizualizare anatomică directă a microcirculației coronariene *in vivo* la om. Prin urmare, evaluarea sa se bazează pe măsurarea parametrilor care reflectă starea sa funcțională, cum ar fi fluxul sanguin miocardic și rezerva de flux coronarian (CFR). CFR este raportul dintre fluxul sanguin în hiperemie ca răspuns la diverși stimuli vasoactivi și de fluxul sanguin în repaus. Rezerva de flux coronarian este o măsură integrată a fluxului atât prin arterele epicardice mari, cât și prin microcirculația coronariană, dar odată ce boala obstructivă severă a arterelor epicardice este exclusă, reducerea CFR este un marker al DCM. Vasodilatația și hiperemia maximă necesare pentru a calcula CFR sunt de obicei obținute prin administrarea intravenoasă de

Tabel 3.

Avantajele și dezavantajele tehnicilor non-invazive de evaluare a CFR

Metode	PRO	CONTRA
Doppler-ecocardiografie transtoracică	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cost redus ▪ lipsa radiațiilor ionizante ▪ accesibilă ▪ reproductibilitate bună ▪ validitate comparativ cu evaluarea invazivă ▪ valoare predictivă dovedită a evoluției nefavorabile 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesită experiență crescută a operatorului • fezabil pe LAD, mai puțin pe alte artere
Ecocardiografia cu contrast miocardic	<ul style="list-style-type: none"> • Lipsa radiațiilor ionizante • accesibilă 	<ul style="list-style-type: none"> - fără validare în trialuri clinice - reacții adverse rare, dar severe la substanța de contrast
PET	<ul style="list-style-type: none"> • validat de trialuri clinice, precis și reproductibil • sensibilitate înaltă, rezoluție spațială, doză redusă de radiație a dispozitivelor de ultimă generație • valoare predictivă dovedită a evoluției nefavorabile 	<ul style="list-style-type: none"> • accesibilitate redusă • Costitor • Radiații ionizante
RMN	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilitate mai bună decât PET • Mai puțin costisitor decât PET • rezoluție spațială și temporală ridicată • Lipsa radiațiilor ionizante 	<ul style="list-style-type: none"> Artefactele marginale întunecate în subendocard care necesită a fi diferențiate de defecte de perfuzie • Lipsesc validarea și Reproducibilitatea în cadrul studiilor
CCTA	<ul style="list-style-type: none"> • Test anatomic • Sensibilitate mare pentru boala arterială coronariană obstructivă • Sensibilitate mare pentru plăcile de ateroscleroză coronariană 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipsesc informații despre funcția vasomotorie coronariană • Expunerea la radiații ionizante • necesitatea de control al ritmului cardiac și de blocare beta-adrenergică • Rezultate fals negative
CFR -CT	<ul style="list-style-type: none"> • Oportunitatea de a combina evaluarea anatomică și funcțională atât a miocardului cât și a arterelor coronare 	<ul style="list-style-type: none"> • Doză mare de radiații • utilizarea unei doze mai mari de contrast • necesitatea de control a ritmului cardiac și blocarea beta-adrenergică • Necesită validare clinică • Radiații ionizante • Lipsesc dovezi din Studii clinice randomizate

Notă: PET – tomografie cu emisie de protoni; RMN- rezonanța magnetică nucleară; CCTA – angografie coronariană prin tomografie cardiacă; CFR -CT – rezerva de flux coronarian prin tomografie computerizată;

vasodilatatoare independente de endoteliu, cum ar fi adenzina sau regadenoson [36]. În *Tabelul 3* sunt expuse avantajele și dezavantajele tehnicilor non-invazive cunoscute pentru evaluarea CFR.

Angiografia coronariană invazivă funcțională este o tehnică combinată care implică măsurători invazive directe ale funcției vasomotorii coronariene cu un ghid de diagnostic în combinație cu testarea reactivității farmacologice. Artera coronară descendentă anterioară stângă este de obicei preferată ca vas țintă pre-specificat [11; 40]. Opțiunile de diagnostic includ termodiluția coronariană folosind un ghidaj al senzorului de presiune-temperatură sau o tehnică Doppler. Abordarea obișnuită pentru inducerea hiperemiei la starea de echilibru este prin utilizarea adenzinei intravenoase (140 μg/kg/min) pentru a obține vasodilație independentă de endoteliu [39; 54].

Rezerva de flux coronarian poate fi calculată utilizând termodiluția (ca timp de tranzit mediu de repaus împărțit la timpul de tranzit mediu hiperemic sau viteza Doppler (viteza în hiperemie raportată la viteza în repaus). În general, majoritatea studiilor demonstrează că la CFR bazată pe termodiluție au folosit o valoare limită de 2.0, în timp ce CFR bazat pe Doppler au folosit o limită CFR de 2.5 sau mai mică [8; 37].

Rezistența microcirculației poate fi calculată prin combinarea măsurătorilor de presiune și flux coronarian (fie pe baza de termodiluție, fie pe bază Doppler). Indicele rezistenței microvasculare (IMR) este calculat ca produsul presiunii coronariene distale la hiperemia maximă înmulțit cu timpul de tranzit mediu hiperemic. Un IMR (≥ 25) este reprezentativ pentru disfuncția microvasculară [9].

Metoda aplicată pentru testarea vasoreactivității este prin **perfuzia intracoronară de acetilcolină**, care influențează tonusul vascular coronarian prin receptorii muscarinici de pe celulele musculare netede endoteliale și vasculare. Utilizarea acetilcolinei intracoronariene pentru diagnosticul de MVA și VSA este recomandată de ghidul de practică clinică al Societății Europene de Cardiologie, Sindroame coronare cronice din 2019 determinată de siguranța și eficacitatea demonstrată a acestuia [17].

Tratament

Tratamentul BCC non-obstructive reprezintă o provocare pentru clinicieni, în primul rând din cauza eterogenității acestui grup de pacienți, cât și de lipsa unor recomandări bazate pe dovezi. Tratamentul anti-ischemic standard, deseori nu oferă rezultatul scontat [6].

Studiul CorMicA este unul dintre puținele studii clinice randomizate care a evaluat tratamentul stratificat al BCC non-obstructive în baza endotipurilor diagnosticate cu ajutorul testelor intracoronariene. Rezultatele obținute au demonstrat că o astfel de abordare diagnostică și terapeutică este asociată cu o ameliorare a simptomelor anginale și a calității vieții la 6 luni și la 1 an [11]. Având la bază aceste evidențe, *Ghidul american de management al bolii coronariene cronice AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA din 2023* sugerează următoarea abordare terapeutică a BCC non-obstructive (vezi *Tabelul 4*).

Tabelul 4.

Tratamentul antianginal al BCC non-obstructive

Endotip	Farmacoterapia specifică
Angină microvasculară	Terapia de bază:
	1. Luați în considerare aspirina, statine și IECA la toți pacienții.
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.
Angină vasospastică	Tratament antianginal:
	I-a linie - beta-blocante (Carvedilol 6.25 mg – 1 tab. x 2 ori/zi, Nebivolol 2,5 -10 mg)
	A II-a linie - BCC non-DHP (de ex., verapamil 40mg x 2ori/zîn cazul în care beta-blocantele nu sunt tolerate sau sunt ineficiente)
	a III-a linie: - BCC dihidropiridine (de ex., amlodipină) - numai pentru cei care administrează betablocante - Nicorandil (5 mg x 2 ori/zi, uptitrat) - Ranolazină (375 mg x 2 ori/zi, uptitrat)
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Terapia de bază:
	1. în cazul aterosclerozei sau disfuncției endoteliale, trebuie luate în considerare aspirina și statine.
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Tratament antianginal:
	I-a linie: BCC non-DHP (de exemplu, verapamil 40 mg BID uptitrat)
	a II-a linie: nitrat cu acțiune prelungită (de exemplu, izosorbide monotitrat 10 mg x 2 ori/zi)
	a III-a linie : Schimbați nitratul în nicorandil* (de exemplu, nicorandil 5 mg x 2 ori/zi)
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	Terapia de bază:
	1. Luați în considerare aspirina, statine și IECA la toți pacienții
	2. Nitroglicerina sublinguală la necesitate.
Angină mixtă (microvasculară și vasospastică)	3. Renunțarea la fumat și modificări ale stilului de viață.

Managementul factorilor de risc

Factorii de risc cardiovascular tradiționali (hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul și diabetul) contribuie la apariția și progresia disfuncției coronariene microvasculare și vasospastice, cât și la remodelarea structurală a microcirculației [55]. Recomandările pentru modificarea stilului de viață sunt comparabile cu cele din ghidurile de prevenire a bolii coronariene cronice [25; 52]. Alegerea medicamentelor antihipertensive depinde de mecanismul predominant al simptomelor anginale (vasospastic și/sau microvascular). Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) îmbunătățește CFR în DCM [35] și poate fi ușor combinată atât cu antagoniștii de calciu, cât și cu beta-blocantele [10; 21; 29].

Statinele sunt benefice la pacienții cu BCC non-obstructivă datorită ameliorării funcției endoteliale coronariene, cât și a efectului său pleiotrop antiinflamator [1; 42; 56].

Medicația antianginală

Eficacitatea nitraților cu acțiune scurtă asupra durerii anginale la pacienții cu disfuncție microvasculară a fost evaluată în mai multe studii dar cu rezultate neconcludente, variind de la 18% la 64% [30]. Nitrații cu acțiune prelungită sunt adesea ineficienți, slab tolerați și pot agrava simptomele la pacienții cu angină microvasculară datorită efectului de furt [44].

Beta-blocantele s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul DCM și sunt utilizate ca medicamente de primă linie la pacienții cu angină microvasculară, în timp ce la pacienții cu tulburări vasospastice concomitente acestea ar trebui evitate [43]. Nebivololul, datorită efectului suplimentar antioxidant a demonstrat o eficiență superioară metoprololului în tratamentul anginei microvasculare [7], iar carvedilolul s-a dovedit superior prin ameliorarea funcției endoteliale. [19].

La pacienții cu semne de spasm epicardic sau microvascular în urma testării acetilcolinei, antagoniștii de calciu trebuie considerați ca terapie de primă linie. La pacienții cu angină vasospastică severă poate fi necesară administrarea unor doze neobișnuit de mari de antagonist de calciu (diltiazem 200 mg x 2 ori/zi), sau chiar o combinație de non-dihidropiridină cu blocante de calciu dihidropiridinice (cum ar fi amlodipina) [15].

Utilizarea nicorandilului, un agent vasodilatator combinat care acționează prin activarea nitraților și a canalelor de potasiu s-a dovedit eficient în tratamentul anginei, dar administrarea acestuia este, deseori însoțită de efecte secundare [12]. Terapia

de primă linie poate fi completată și cu ranolazina, un agent antianginal, care îmbunătățește relaxarea miocitelor și complianța ventriculară prin scăderea supraîncărcării cu sodiu și calciu [5]. La pacienții cu angină microvasculară au fost publicate rezultate benefice mixte ale ranolazinei, demonstrând beneficii în special la pacienți cu CFR scăzut [28].

Ivabradina reduce ritmul cardiac prin efectul său asupra canalelor If ale nodului sinoatrial, îmbunătățind rezerva de flux coronarian. Totuși, eficacitatea ivabradinei în angina microvasculară este slab investigată, iar rezultatele sunt controversate [47; 51].

Utilizarea antidepresantelor triciclice (imipirina) poate fi utilă pentru a reduce intensitatea simptomelor anginale. Acționând central, prin modularea captării norepinefrinei și acțiunea anticolinergică acești agenți au efect analgezic și reprezintă o opțiune alternativă la pacienții cu simptome refractare la tratamentul antianginal convențional [10; 21; 30].

Dintre medicamentele noi, care ar putea fi utile în tratamentul BCC non obstructive se evidențiază: atrasentanul, antagonist al receptorului de endotelină-A și fasadil – inhibitor al Rho-kinazei. Antrasetan (10 mg/zi) a demonstrat o creștere semnificativă a fluxului sanguin coronarian ca răspuns la acetilcolină comparativ cu placebo. Totuși, costurile ridicate ale acestui medicament limitează în prezent utilizarea pentru această indicație [41]. Inhibitorii Rho kinazei reduc contractilitatea peretelui vascular și sunt în prezent în cercetare pentru reducerea vasoreactivității coronariene [46]. Fasudil, reprezentantul acestei grupe s-a dovedit a fi eficient pentru angina vasospastică. Studiile preliminare au arătat că pacienții pretratați cu fasudil n-au avut semne de ischemie în urma testării cu acetilcolină, comparativ cu pre-tratamentul cu ser fiziologic [23].

Concluzii.

BCC non-obstructivă reprezintă o problemă majoră de sănătate, sub-diagnosticată, sub-tratată și asociată cu un prognostic nefavorabil. În baza studiilor clinice existente, se conturează eficacitatea unei abordări terapeutice în funcție de endotipul diagnosticat cu ajutorul testelor funcționale intracoronariene. Totuși, sunt necesare studii clinice ulterioare pentru a fortifica aceste recomandări, pentru a dovedi eficiența noilor medicamente, cât și pentru a identifica metode non-invasive fezabile pentru diagnosticul endotipurilor BCC non-obstructive,

Bibliografie.

1. Ballantyne, C.M.; Raichlen, J.S.; Nicholls, S.J.; Erbel, R.; Tardif, J.C.; Brener, S.J.; Cain, V.A.; and Nissen, S.E. Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery

Stenoses Assessed by Quantitative Coronary Angiography. *Circulation*, 117, 19 (2008), 2458–2466.

2. Beltrame, J.F.; Crea, F.; Kaski, J.C.; Ogawa, H.; Ong, P.; Sechtem, U.; Shimokawa, H.; and Merz, C.N.B. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European Heart Journal*, 38, 33 (2017), 2565–2568.

3. Beltrame, J.F.; Limaye, S.B.; and Horowitz, J.D. The Coronary Slow Flow Phenomenon – A New Coronary Microvascular Disorder. *Cardiology*, 97, 4 (2002), 197–202.

4. Brainin, P.; Frestad, D.; and Prescott, E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 254, (2018), 1–9.

5. Cattaneo, M.; Porretta, A.P.; and Gallino, A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *International Journal of Cardiology*, 181, (2015), 376–381.

6. Crea, F.; and Lanza, G.A. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine. *European heart journal*, 37, 19 (2016), 1514–1516.

7. Erdamar, H.; Sen, N.; Tavil, Y.; Yazici, H.U.; Turfan, M.; Poyraz, F.; Topal, S.; Okuyan, H.; Cemri, M.; and Cengel, A. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coronary Artery Disease*, 20, 3 (2009), 238–244.

8. Everaars, H.; de Waard, G.A.; Driessen, R.S.; Danad, I.; van de Ven, P.M.; Raijmakers, P.G.; Lammertsma, A.A.; van Rossum, A.C.; Knaapen, P.; and van Royen, N. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [15O]H₂O PET. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11, 20 (2018), 2044–2054.

9. Fearon, W.F.; Balsam, L.B.; Farouque, H.M.O.; Robbins, R.C.; Fitzgerald, P.J.; Yock, P.G.; and Yeung, A.C. Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation. *Circulation*, 107, 25 (2003), 3129–3132.

10. Ford, T.J.; and Berry, C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interventional Cardiology Review*, 14, 2 (2019), 76.

11. Ford, T.J.; Stanley, B.; Sidik, N.; Good, R.; Rocchiccioli, P.; McEntegart, M.; Watkins, S.; Eteiba, H.; Shaukat, A.; Lindsay, M.; Robertson, K.; Hood, S.; McGeoch, R.; McDade, R.; et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *Cardiovascular Interventions*, 13, 1 (2020), 33–45.

12. Guarini, G.; Huqi, A.; Morrone, D.; Capozza, P.; Todiere, G.; and Marzilli, M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacology & Therapeutics*, 144, 3 (2014), 283–302.

13. Jespersen, L.; Abildstrøm, S.Z.; Hvelplund, A.; and Prescott, E. Persistent angina: Highly prevalent and

associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clinical Research in Cardiology*, 102, 8 (2013), 571–581.

14. Jespersen, L.; Hvelplund, A.; Abildstrøm, S.Z.; Pedersen, F.; Galatius, S.; Madsen, J.K.; Jørgensen, E.; Kelbæk, H.; and Prescott, E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*, 33, 6 (2012), 734–744.

15. Kaski, J.C.; Crea, F.; Gersh, B.J.; and Camici, P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 138, 14 (2018), 1463–1480.

16. Kikuchi, Y.; Yasuda, S.; Aizawa, K.; Tsuburaya, R.; Ito, Y.; Takeda, M.; Nakayama, M.; Ito, K.; Takahashi, J.; and Shimokawa, H. Enhanced Rho-Kinase Activity in Circulating Neutrophils of Patients With Vasospastic Angina: A Possible Biomarker for Diagnosis and Disease Activity Assessment. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 12 (2011), 1231–1237.

17. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.F.; Deaton, C.; Cuisset, T.; Agewall, S.; Dickstein, K.; Edvardsen, T.; Escaned, J.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 3 (2020), 407–477.

18. Kunadian, V.; Chieffo, A.; Camici, P.G.; Berry, C.; Escaned, J.; Maas, A.H.E.M.; Prescott, E.; Karam, N.; Appelman, Y.; Fraccaro, C.; Buchanan, G.L.; Manzo-Silberman, S.; Al-Lamee, R.; Regar, E.; et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with european society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international. *EuroIntervention*, 16, 13 (2021), 1049–1069.

19. Matsuda, Y.; Akita, H.; Terashima, M.; Shiga, N.; Kanazawa, K.; and Yokoyama, M. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 140, 5 (2000), 753–759.

20. Mejía-Rentería, H.; van der Hoeven, N.; van de Hoef, T.P.; Heemelaar, J.; Ryan, N.; Lerman, A.; van Royen, N.; and Escaned, J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2017 33:7, 33, 7 (2017), 1041–1059.

21. Merz, C.N.B.; Pepine, C.J.; Walsh, M.N.; Fleg, J.L.; Camici, P.G.; Chilian, W.M.; Clayton, J.A.; Cooper, L.S.; Crea, F.; Carli, M. Di; Douglas, P.S.; Galis, Z.S.; Gurbel, P.; Handberg, E.M.; et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA). *Circulation*, 135, 11 (2017), 1075–1092.

22. Min, J.K.; Dunning, A.; Lin, F.Y.; Achenbach, S.; Al-Mallah, M.; Budoff, M.J.; Cademartiri, F.; Callister, T.Q.; Chang, H.J.; Cheng, V.; Chinnaiyan, K.; Chow, B.J.W.; Delago, A.; Hadamitzky, M.; et al. Age- and Sex-

Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings: Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 8 (2011), 849–860.

23. Mohri, M.; Shimokawa, H.; Hirakawa, Y.; Masumoto, A.; and Takeshita, A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1 (2003), 15–19.

24. Murai, T.; Yonetsu, T.; Kanaji, Y.; Usui, E.; Hoshino, M.; Hada, M.; Hamaya, R.; Kanno, Y.; Lee, T.; and Kakuta, T. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92, 6 (2018), 1063–1074.

25. Neumann, F.J.; Sechtem, U.; Banning, A.P.; Bonaros, N.; Bueno, H.; Bugiardini, R.; Chieffo, A.; Crea, F.; Czerny, M.; Delgado, V.; Dendale, P.; Knuuti, J.; Wijns, W.; Flachskampf, F.A.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 3 (2020), 407–477.

26. Nihei, T.; Takahashi, J.; Hao, K.; Kikuchi, Y.; Odaka, Y.; Tsuburaya, R.; Nishimiya, K.; Matsumoto, Y.; Ito, K.; Miyata, S.; Sakata, Y.; and Shimokawa, H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *European Heart Journal*, 39, 11 (2018), 952–959.

27. Nobuyoshi, M.; Abe, M.; Nosaka, H.; Kimura, T.; Yokoi, H.; Hamasaki, N.; Shindo, T.; Kimura, K.; Nakamura, T.; Nakagawa, Y.; Shiode, N.; Sakamoto, A.; Kakura, H.; Iwasaki, Y.; et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: Identification of the most important determinant. *American Heart Journal*, 124, 1 (1992), 32–38.

28. Noel Bairey Merz, C.; Handberg, E.M.; Shufelt, C.L.; Mehta, P.K.; Minissian, M.B.; Wei, J.; Thomson, L.E.J.; Berman, D.S.; Shaw, L.J.; Petersen, J.W.; Brown, G.H.; David Anderson, R.; Shuster, J.J.; Cook-Wiens, G.; et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *European Heart Journal*, 37, (2016), 1504–1513.

29. Ong, P.; Athanasiadis, A.; and Sechtem, U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1, 1 (2015), 65–71.

30. Ong, P.; Athanasiadis, A.; and Sechtem, U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1, 1 (2015), 65–71.

31. Ong, P.; Camici, P.G.; Beltrame, J.F.; Crea, F.; Shimokawa, H.; Sechtem, U.; Kaski, J.C.; and Bairey Merz, C.N. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*, 250, (2018), 16–20.

32. Panting, J.R.; Gatehouse, P.D.; Yang, G.-Z.; Grothues, F.; Firmin, D.N.; Collins, P.; and Pennell, D.J. Abnormal Subendocardial Perfusion in Cardiac Syndrome X Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *New England Journal of Medicine*, 346, 25 (2002), 1948–1953.

33. Patel, M.R.; Peterson, E.D.; Dai, D.; Brennan, J.M.; Redberg, R.F.; Anderson, H.V.; Brindis, R.G.; and Douglas, P.S. 1056/NEJMoa0907272) was updated on. *N Engl J Med*, 362, 10 (2010), 886–95.

34. Patel, M.R.; Peterson, E.D.; Dai, D.; Brennan, J.M.; Redberg, R.F.; Anderson, H.V.; Brindis, R.G.; and Douglas, P.S. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>, 362, 10 (2010), 886–895.

35. Pauly, D.F.; Johnson, B.D.; Anderson, R.D.; Handberg, E.M.; Smith, K.M.; Cooper-Dehoff, R.M.; Sopko, G.; Sharaf, B.M.; Kelsey, S.F.; Merz, C.N.B.; and Pepine, C.J. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*, 162, 4 (2011), 678–684.

36. Pepine, C.J.; Anderson, R.D.; Sharaf, B.L.; Reis, S.E.; Smith, K.M.; Handberg, E.M.; Johnson, B.D.; Sopko, G.; and Bairey Merz, C.N. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 25 (2010), 2825–2832.

37. Pijls, N.H.J.; De Bruyne, B.; Smith, L.; Aarnoudse, W.; Barbato, E.; Bartunek, J.; Bech, G.J.W.; and Van De Vosse, F. Coronary Thrombolysis to Assess Flow Reserve. *Circulation*, 105, 21 (2002), 2482–2486.

38. Pijls, N.H.J.; Klauss, V.; Siebert, U.; Powers, E.; Takazawa, K.; Fearon, W.F.; Escaned, J.; Tsurumi, Y.; Akasaka, T.; Samady, H.; and De Bruyne, B. Coronary Pressure Measurement After Stenting Predicts Adverse Events at Follow-Up. *Circulation*, 105, 25 (2002), 2950–2954.

39. Radico, F.; Cicchitti, V.; Zimarino, M.; and De Caterina, R. Angina Pectoris and Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: Practical Considerations for Diagnostic Tests. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7, 5 (2014), 453–463.

40. Rahman, H.; Corcoran, D.; Aetesam-Ur-Rahman, M.; Hoole, S.P.; Berry, C.; and Perera, D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart*, 105, 20 (2019), 1536–1542.

41. Reriani, M.; Raichlin, E.; Prasad, A.; Mathew, V.; Pumper, G.M.; Nelson, R.E.; Lennon, R.; Rihal, C.; Lerman, L.O.; and Lerman, A. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 122, 10 (2010), 958–966.
42. Ridker, P.M.; MacFadyen, J.; Libby, P.; and Glynn, R.J. Relation of Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Level to Cardiovascular Outcomes With Rosuvastatin in the Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *The American Journal of Cardiology*, 106, 2 (2010), 204–209.
43. Robertson, R.M.; Wood, A.J.J.; Vaughn, W.K.; and Robertson, D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation*, 65, 2 (1982), 281–285.
44. Russo, G.; Di Franco, A.; Lamendola, P.; Tarzia, P.; Nerla, R.; Stazi, A.; Villano, A.; Sestito, A.; Lanza, G.A.; and Crea, F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27, 3 (2013), 229–234.
45. Sara, J.D.; Widmer, R.J.; Matsuzawa, Y.; Lennon, R.J.; Lerman, L.O.; and Lerman, A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. (2015).
46. Shimokawa, H.; Sunamura, S.; and Satoh, K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 118, 2 (2016), 352–366.
47. Skolidis, E.I.; Hamilos, M.I.; Chlouverakis, G.; Zacharis, E.A.; and Vardas, P.E. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 215, 1 (2011), 160–165.
48. Suda, A.; Takahashi, J.; Hao, K.; Kikuchi, Y.; Shindo, T.; Ikeda, S.; Sato, K.; Sugisawa, J.; Matsumoto, Y.; Miyata, S.; Sakata, Y.; and Shimokawa, H. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 19 (2019), 2350–2360.
49. Sugano, Y.; Anzai, T.; Yagi, T.; and Noma, S. Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. *International Journal of Cardiology*, 140, 2 (2010), 175–181.
50. Timmis, A.; Townsend, N.; Gale, C.P.; Torbica, A.; Lettino, M.; Petersen, S.E.; Mossialos, E.A.; Maggioni, A.P.; Kazakiewicz, D.; May, H.T.; De Smedt, D.; Flather, M.; Zuhlke, L.; Beltrame, J.F.; et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*, 41, 1 (2020), 12–85.
51. Villano, A.; Di Franco, A.; Nerla, R.; Sestito, A.; Tarzia, P.; Lamendola, P.; Di Monaco, A.; Sarullo, F.M.; Lanza, G.A.; and Crea, F. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients With Microvascular Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*, 112, 1 (2013), 8–13.
52. Virani, S.S.; Newby, L.K.; Arnold, S. V.; Bittner, V.; Brewer, L.P.C.; Demeter, S.H.; Dixon, D.L.; Fearon, W.F.; Hess, B.; Johnson, H.M.; Kazi, D.S.; Kolte, D.; Kumbhani, D.J.; LoFaso, J.; et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 82, 9 (2023), 833–955.
53. Wessel, T.R.; Arant, C.B.; McGorray, S.P.; Sharaf, B.L.; Reis, S.E.; Kerensky, R.A.; Von Mering, G.O.; Smith, K.M.; Pauly, D.F.; Handberg, E.M.; Mankad, S.; Olson, M.B.; Johnson, B.D.; Merz, C.N.B.; et al. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: Results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clinical Cardiology*, 30, 2 (2007), 69–74.
54. Widmer, R.J.; Samuels, B.; Samady, H.; Price, M.J.; Jeremias, A.; Anderson, R.D.; Jaffer, F.A.; Escaned, J.; Davies, J.; Prasad, M.; Grines, C.; and Lerman, A. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention*, 14, 16 (2019), 1694–1702.
55. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Rosei, E.A.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.F.; Kahan, T.; Mahfoud, F.; Redon, J.; Ruilope, L.M.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*, (2019), 543–627.
56. Zhang, X.; Li, Q.; Zhao, J.; Li, X.; Sun, X.; Yang, H.; Wu, Z.; and Yang, J. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coronary Artery Disease*, 25, 1 (2014), 40–44.

CZU: 616.12-092-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.17>

MICROVEZICULELE DERIVATE DIN TROMBOCITE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

¹Tatiana CARAGEA, doctorand, cercetător științific;¹Mihaela IVANOV, dr.șt.med.;¹Lucia CIOBANU, dr.hab.șt.med.,conf.cercetător;¹Valeriu COBEȚ, dr.hab.șt.med., prof.univ.,^{1,2}Mihail POPOVICI, dr.hab.șt.med.,prof.univ.,academician al AȘM;¹Olga DICUSAR, doctorand, cercetător științific;¹Dumitru TĂRÎȚĂ, cercetător științific.¹IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”e-mail: t.bindiu@gmail.com

Rezumat.

Veziurile extracelulare (EV) sunt o familie de particule/vezicule prezente în sânge și fluide corporale, delimitate de un strat dublu lipidic și care nu se pot replica, adică nu conțin un nucleu funcțional. Acestea poartă o varietate de molecule importante în medierea comunicării celulare, modulând astfel procese celulare cruciale, cum ar fi homeostazia, inducerea/atenuarea inflamației și promovarea reparației. [1]

Existența lor, suspectată inițial în 1946 și confirmată în 1967, a determinat o creștere bruscă a numărului de publicații științifice, a interesului pentru EV și aplicațiile lor potențiale în înțelegerea mecanismelor care stau la baza diferitelor boli, cum ar fi cancerul, bolile cardiovasculare, metabolice, neurologice și infecțioase, printre altele, care au dezvăluit un rol pentru EV ca biomarkeri candidați promițători pentru diagnostic, prognostic și chiar instrumente terapeutice, în bolile cardiovasculare (CV) și alte boli [2].

Populația veziculelor derivate din trombocite (pEV) este cea mai mare printre alte tipuri de EV din circulație.

Caracteristicile fizice ale membranei celulare și încărcătura biologică definesc rolul pivot al veziculelor derivate din trombocite în patogeneza bolilor cardiovasculare (CV).

pEV-urile sunt, așadar, jucători cheie în mediarea reacțiilor inflamatorii și de coagulare care implică endoteliul, trombocitele, celulele musculare netede și celulele inflamatorii și contribuie astfel la dezvoltarea aterosclerozei și angiogenezei, dereglării microcirculației coronariene în contiguitate cu disfuncția endotelială [3]. În plus, EV joacă un rol esențial în repararea țesuturilor, angiogeneză și neovascularizare prin cascade de semnalizare intracelulară. De fapt, EV-urile mediază semnale autocrine și paracrine care sunt capabile să reconstruiască micro-mediul homeostatic din inimă și vase [4].

Această revizuire își propune să ofere o scurtă privire de ansamblu asupra biogenezei, caracteristicilor microparticulelor plachetare cu un accent special pe implicarea lor în bolile cardiovasculare, dar, mai ales, pe legătura dintre tromboză, disfuncție endotelială și inflamație. Tot aici trecem în revistă experimentele timpurii, rezumăm constatările cheie care au propulsat domeniul, descriem creșterea unei comunități organizate de EV și discutăm starea actuală a domeniului.

Cuvinte cheie: vezicule extracelulare derivate din trombocite, disfuncție endotelială, inflamație, tromboză.

Summary. Platelet-derived microvesicles in cardiovascular diseases.

Extracellular vesicles (EVs) are a family of particles/vesicles present in blood and body fluids, bounded by a lipid dual-layer and non-replicable. They do not contain a functional core and carry a variety of molecules important in mediating cellular communication, thereby modulating crucial cellular processes such as homeostasis, induction/attenuation of inflammation, and support of cellular repair.

Their existence, initially suspected in 1946 and confirmed in 1967, led to a sudden increase in the number of scientific publications, given their potential significance in understanding the mechanisms underlying various diseases, such as cancer, cardiovascular, metabolic, neurological diseases and infectious. These researches revealed a role for EVs as promising candidate biomarkers for diagnosis, prognosis, and even therapeutic purposes.

The population of platelet-derived vesicles (pEVs) is the largest among other types of circulating EVs.

Cell membrane physical characteristics and biological burden define the pivotal role of platelet-derived vesicles in the pathogenesis of cardiovascular (CV) diseases.

Platelet-derived EVs are, therefore, key players in mediating inflammatory and coagulation reactions involving endotheliocytes, platelets, smooth muscle cells and inflammatory cells and thus contribute to the development of

atherosclerosis and angiogenesis, dysregulation of the coronary microcirculation in contiguity with endothelial dysfunction. In addition, EVs play an essential role in tissue repair, angiogenesis, and neovascularization through intracellular signaling cascades. In fact, EVs mediate autocrine and paracrine signals that are able to rebuild the homeostatic microenvironment in the heart and vessels.

This review aims to provide a brief overview of the biogenesis, characteristics of platelet micro-particles with a special focus on their involvement in cardiovascular disease, but especially on the link between thrombosis, endothelial dysfunction and inflammation.

In addition, here we review early experiments, summarize key findings that propelled the field, describe the growth of an organized EV community, and discuss the current state of the field.

Key words: platelet-derived extracellular vesicles, endothelial dysfunction, inflammation, thrombosis.

Резюме. Тромбоцитные микровезикулы при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой семейство частиц/везикул, присутствующих в крови и жидкостях организма, ограниченных липидным бислоем и нереплицируемых, т. е. они не содержат функционального ядра, неся множество молекул, важных для обеспечения клеточной коммуникации, тем самым модулируя важнейших клеточных процессов, таких как гомеостаз, индукция/ослабление воспаления и содействие восстановлению [1].

Их существование, первоначально заподозренное в 1946 году и подтвержденное в 1967 году, привело к внезапному увеличению количества научных публикаций, учитывая их потенциальную значимость для понимания механизмов, лежащих в основе различных заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые, метаболические, неврологические заболевания и инфекционные заболевания, в том числе другие, которые показали роль ЭВ как многообещающих биомаркеров-кандидатов для диагностики, прогноза и даже терапевтических инструментов [2].

Популяция везикул тромбоцитарного происхождения (ПЭВ) является самой большой среди других типов циркулирующих ВВ.

Физические характеристики клеточных мембран и биологическая нагрузка определяют ключевую роль тромбоцитарных везикул в патогенезе сердечно-сосудистых (СС) заболеваний.

Таким образом, ПЭВ являются ключевыми игроками в опосредовании воспалительных и коагуляционных реакций с участием эндотелиоцитов, тромбоцитов, гладкомышечных клеток и воспалительных клеток и, таким образом, способствуют развитию атеросклероза и ангиогенеза, нарушению регуляции коронарной микроциркуляции в сочетании с эндотелиальной дисфункцией. [3]. Кроме того, ЭВ играют важную роль в восстановлении тканей, ангиогенезе и неоваскуляризации посредством внутриклеточных сигнальных каскадов. Фактически, ЭВ передают аутокринные и паракринные сигналы, которые способны восстанавливать гомеостатическую микросреду в сердце и сосудах [4].

Целью этого обзора является предоставление краткого обзора биогенеза, характеристик микрочастиц тромбоцитов с особым акцентом на их участие в сердечно-сосудистых заболеваниях, но особенно на связи между тромбозом, эндотелиальной дисфункцией и воспалением. Также здесь мы рассматриваем ранние эксперименты, суммируем ключевые результаты, которые способствовали развитию этой области, описываем рост организованного сообщества электромобилей и обсуждаем текущее состояние этой области.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы тромбоцитарного происхождения, эндотелиальная дисфункция, воспаление, тромбоз.

Constatări istorice privind rolul veziculelor extracelulare

Alimentat de importanța lor biologică potențială, vehiculele electrice au fost de un interes din ce în ce mai mare pentru cercetători de peste 50 de ani.[5] Cea mai timpurie observație menită să documenteze activitatea atribuită mai târziu PEV-urilor a fost de către Erwin Chargaff și Randolph West, care au demonstrat că plasma fără trombocite (PFP) era încă capabilă de coagulare [6]. Mai târziu, un studiu realizat de Sinauridze și colaboratorii au arătat o activitate coagulantă superioară trombocitelor în ser, identificată printr-un test de generare a trombinei, dar care nu a fost încă asociată PEV-urilor. Prima observație a particulelor mici care se potrivesc cu descrierea

actuală a EV-urilor a fost făcută de Peter Wolf, în 1967 [6]. El a arătat prin microscopie electronică că această fracțiune este alcătuită din particule derivate din trombocite activate, bogate în fosfolipide, pe care le-a numit „praf de trombocite”. Crawford a arătat, de asemenea, că acestea conțineau lipide și transportau încărcătură, inclusiv ATP și proteine contractile. [7] Respectiv, aceste experimente de pionierat cu trombocite au fost primele care au descris prezența și structura grosieră a unor astfel de componente fără celule și au sugerat repere patogenetice posibile.

În ceea ce privește începutul expansiunii masive a cercetării EV, în articolele care reflectau înțelegerea naturii fundamentale a EV, forma părea să vină înaintea funcției.

Apoi, în anii 1980 și 1990, mai multe articole au raportat cuantificarea EV-urilor, demonstrând modificări cantitative ale EV în diverse patologii. [8]. Fenomenul a început în jurul anului 1993 cu o lucrare despre microparticulele crescute în ischemia cerebrală tranzitorie și alte infarctele [9], dar continuă să fie explorat în boli precum angina pectorală [10] și boala Crohn [11]. Au început să apară, de asemenea, lucrări care descriu caracteristicile fizice și biochimice ale vehiculelor electrice. Vezicularea membranei s-a dovedit a fi un mecanism potențial de protecție pentru a preveni liza celulară [12] și o modalitate de expunere specifică a fosfatidilserinei pentru a îmbunătăți coagularea. De asemenea, a fost dezvăluit că alte enzime active ar putea exista în EV [13]. În afara domeniului biologiei trombocitelor, s-a descoperit că EV din celulele imune sunt capabile să prezinte antigen [14]. Luate împreună, aceste idei conform cărora VE-urile ar putea avea roluri fiziologice, că ar putea fi utilizate ca biomarkeri și că ar putea avea aplicații terapeutice, au condus la explozia interesului pentru EV la începutul secolului XXI.

Astfel, în deceniul următor anului 2000 au început să fie publicate primele recenzii în domeniul biologiei EV. Comunitatea din ce în ce mai mare de cercetători a început să exploreze natura EV-urilor în profunzime, investigând proteomul EV-urilor din diferite tipuri de celule [15], precum și lipidomul. [16]. S-a demonstrat că citokinele sunt eliminate prin intermediul EV-urilor, contribuind astfel la funcționarea sistemului imunitar. [17] Interesul crescut pentru EV-uri derivate din tumori, combinat cu noile cunoștințe despre rolul EV-urilor în sistemul imunitar, a pus lumina asupra potențialului lor rol ca terapie antitumorală. [18]. Pe măsură ce deceniul se sfârșește, a început expansiunea reală a cercetării EV în vivo. A fost demonstrat transferul funcțional al acizilor nucleici și a fost publicat, de asemenea, un raport conform căruia celulele vegetale pot folosi EV-urile ca mijloc de comunicare [19]. Interesul crescut pentru terapia bazată pe EV a fost îmbinat cu interesul în creștere pentru celulele stem ca terapie, iar 2009 a văzut apariția unei multitudini de lucrări despre veziculele derivate din celulele stem mezenchimale (MSC) [20], crescând și mai mult oportunitățile terapeutice oferite de EV [8].

Din 2010 până astăzi, extinderea domeniului a fost enormă. S-a demonstrat că EV-urile sunt implicate în numeroase procese biologice la nivelul multor specii și contribuie la o multitudine de boli atunci când sunt dereglate. La începutul anilor 2000 au avut loc și primele întâlniri tematice organizate, iar întâlnirile regulate ale Societății Internaționale pentru Vezicule Extracelulare (ISEV) înființată în

2011, au acum mii de participanți care lucrează într-o multitudine de discipline din întreaga lume. Acestea au jucat un rol important în a ajuta la colectarea și concentrarea eforturilor din domeniu. Acest lucru este probabil cel mai bine exemplificat de publicarea ghidurilor „Minimal Information for Studies of EVs” (MISEV) în 2014, care a fost revizuită mai recent, în 2018 [8] [21].

Ajunși în acest punct, cercetarile recente ale veziculelor extracelulare (EV) au condus la o reimaginare a ideii unui semnal secretat. Înțelegerea noastră despre comunicarea dintre celule, țesuturi și organe se schimbă radical datorită posibilității ca microveziculele, care sunt mici vezicule extracelulare eliberate de celule, să livreze ARN, proteine, lipide și organite.

Tipul veziculelor extracelulare

În acord cu orientările privind informații minime pentru studiile veziculelor extracelulare (“MISEV”) propuse în 2018 de către Societatea Internațională pentru Vezicule Extracelulare (ISEV), „veziculă extracelulară” (EV) este recunoscut ca termen generic pentru particulele eliberate în mod natural din celulă care sunt delimitate de un strat dublu lipidic și nu se pot replica, adică nu conțin un nucleu funcțional [21].

Prin urmare, EV-urile sunt vezicule submicronice (dimensiuni între 10 nm și 1 μm) eliberate în mediul extracelular (plasmă, urină, salivă, lichid cefalorahidian) de majoritatea tipurilor de celule [22]. Există mai multe subtipuri de vehicule electrice și pot fi clasificate în funcție de origine, dimensiune, conținut și biogeneza. Detaliind, au fost identificate patru subtipuri majore de EV: exozomi (30-150 nm); ectozomi (100-1000 nm); corpuri apoptotice (50-5000 nm) și microveziculele mediate de proteina 1 care conțin domeniul Arrestin (ARRDC1, 40-100 nm) [23] [24]. O descriere detaliată a ectozomilor, corpurilor apoptotice și ARRDC1 depășește domeniul de aplicare al acestui articol [22] [25].

Deoarece nu a apărut încă un consens asupra markerilor specifici ai subtipurilor de EV, cum ar fi „exozomii” de origine endozomală și „ectozomii” derivați de membrana plasmatică (microparticule/microvezicule), alocarea unui EV unei anumite căi de biogeneza rămâne extraordinar de dificilă, cu excepția cazului în care, EV-ul este surprins în actul eliberării prin tehnici de imagistică în direct. Prin urmare, cu excepția cazului în care autorii pot stabili markeri specifici de origine subcelulară, autorii sunt îndemnați să ia în considerare utilizarea termenilor operaționali pentru subtipurile de VE care se referă la caracteristicile fizice ale VE, cum ar fi dimensiunea (mica cu intervale definite, de exemplu, < 100 nm sau

< 200 nm sau mari și/sau mediu cu interval > 200 nm) sau densitate (scăzut, mediu, ridicat), compoziție biochimică (EV-uri CD63+/CD81+/-, EV-uri colorate cu anexină A5 etc.); sau descrieri ale condițiilor sau ale celulei de origine (EV-uri podocite, EV-uri hipoxice, oncozomi mari, corpi apoptotici) în locul termenilor precum exozom și microveziculă care sunt împovărați istoric atât de definiții multiple, contradictorii, cât și de date inexacte asupra biogenezei [21].

În cele din urmă, exozomii sunt cel mai mic tip de EV, formarea lor necesită o înmugurire a membranei plasmatică în interior, rezultând vezicule intraluminală care se acumulează în corpuri multiveziculare care pot fi fie degradate de lizozom, fie fuzionează cu membrana plasmatică fiind secretate ulterior în spațiul extracelular prin exocitoză. Exozomii au o morfologie asemănătoare cupei și afișează markeri specifici, inclusiv LAMP, Alix, CD81, CD9 și CD63 (tetraspanine). [25]. EV-urile pot proveni din celule diferite în timpul transformării celulare fiziologice, ca răspuns la stres, leziune, activare celulară sau apoptoză. În funcție de celula din care provin, EV-urile au compoziții antigenice diferite, deoarece rețin markerii de suprafață ai celulei parentale și, prin urmare, EV-urile circulante pot fi identificate ca vezicule extracelulare plachetare (pEV), vezicule extracelulare endoteliale (eEV), vezicule extracelulare leucocitare (LeuEV) și vezicule extracelulare eritrocitare (ErEV). [26].

Baza biogenezei EV-urilor este translocarea exoplasmatica a membranei citoplasmatică (PM). Cele două prospecte ale PM au o compoziție diferită, fosfatidiletanolamină și fosfatidilserina (PS) (fosfolipide anionice) de preferință pe prospectul interior și fosfatidilcolină și sfingomielină (fosfolipide neîncărcate) pe prospectul extern [27]. Distribuția asimetrică a fosfolipidelor este menținută de transportoare de fosfolipide dependente de ATP. În timpul activării sau leziunii celulare, calciul intracelular crește, acumularea de calciu activează enzimele citosolice și induce dezasamblarea și degradarea citoscheletului cu pierderea asimetriei membranei ulterioare, provocând externalizarea PS încărcat negativ din stratul interior care conduce la întreruperea membranei și eliminarea EV-urilor [28].

Vizavi de eliberarea EV-urilor, acesta este un proces extrem de reglementat condus de diferiți stimuli, cum ar fi citokine inflamatorii, agenți infecțioși, lipoproteine, stres oxidativ, mediatori de coagulare, hipoxie sau stres de forfecare [25] [29]. EV-urile sunt „încărcate” cu biomarkerii lor specifici de suprafață parentală care conferă proprietăți biologice distincte și pot fi utilizați pentru caracterizarea lor. Încărcătura lor luminală conține proteine și acizi

nucleici sub formă de microARN (miARN), care s-ar putea transfera în cele din urmă la celulele primitoare, funcționând ca vehicule de transport pentru livrarea macromoleculilor. În plus, miARN-urile pot regla expresia unor gene specifice. EV-urile sunt implicate în multiple procese biologice, cum ar fi coagularea, inflamația, metastazarea, modularea răspunsului imun, stimularea angiogenezei, creșterea tonusului vascular, reglarea relaxării vasculare și formarea radicalilor liberi. S-a sugerat că efectele biologice ale EV pot fi determinate de fracțiile lor lipidice sau proteice prin activarea receptorilor liganzi specifici, stimularea directă a celulelor sau transferul receptorilor de suprafață sau moleculelor bioactive (lipide, acid arahidonic) conducând la modularea răspunsurilor biologice. Nivelurile vehiculelor electrice nu depind doar de formarea lor, ci și de clearance. Au fost propuse diverse mecanisme de preluare și internalizare a vehiculelor electrice, cea mai acceptată până în prezent fiind fagocitoza. Aceste mecanisme au o relevanță deosebită în medierea comunicării celulă-celulă și în livrarea mărfurilor [30].

În altă ordine de idei, revenind la aspectele practice, purificarea absolută sau izolarea completă a EV-urilor de alte entități este considerat un obiectiv nerealist. În mod obișnuit, o activitate asociată EV este explorată prin: separarea și concentrarea EV-urilor dintr-un mediu de cultură biofluid sau celulară, aplicarea EV-urilor la o celulă sau un organism receptor și observarea unui fenotip de citire. La sfârșitul anului 2015, conform unui sondaj ISEV la nivel mondial, ultracentrifugarea diferențială a fost cea mai utilizată tehnică primară de separare și concentrare a EV, cu diverse alte tehnici, cum ar fi precipitarea, filtrarea, cromatografia și imunoizolarea [21].

Vezicule extracelulare plachetare (pEV)

Veziculele derivate din trombocite sunt cea mai abundentă fracțiune de EV în sânge și reprezintă ~70-90% din toate EV-urile circulante. Specialiștii se pun de acord ca pEV-urile ar putea juca un rol crucial în tromboză și coagulare și în alte procese fiziologice, cum ar fi în imunitate și inflamație, prin legarea și activarea leucocitelor, sau prin comunicare intercelulară (prin livrarea de molecule bioactive și interacțiunea celulă la celulă). Eliberarea lor poate fi promovată prin coagulare, agregarea cronică a trombocitelor, mediatori proinflamatori (complexul de atac al membranei C5b-9, ligand CD40 solubil, lipopolizaharidă și citokine), stresul de forfecare și hipoxie [28].

pEV-urile au o capacitate procoagulantă puternică, ne demonstrează, un studiu timpuriu, care

a raportat o activitate procoagulantă de 50-100 de ori mai mare atribuită EV-urilor decât trombocitelor activate [31]. Această proprietate se datorează, vom observa, densității de suprafață mai mari a integrinei B (CD61) și P-selectinei și externalizării fosfatidilserinei (PS) care permite legarea acestora cu proteinele și enzimele de coagulare, facilitând formarea complexului de coagulare și promovând activarea factorului tisular (TF) [32]. PEV-urile susțin, de asemenea, generarea de trombina, acestea afișează TF, (receptori pentru factorii de coagulare VIII și Va) și fosfolipidele anionice pe suprafața lor, care funcționează ca procoagulante.

Mai mult ca atât, pEV-urile pot facilita aterogeneza, îmbunătăți expresia moleculelor de adeziune celulară, promova proliferarea celulelor musculare netede, stimula inflamația (prin activarea celulelor endoteliale și îmbunătățirea răspunsului la citokine), determina, de asemenea recrutarea trombocitelor în subendoteliul lezat, recrutarea leucocitelor, modularea interacțiunii monocite-endoteliu, se atașează de neutrofile cu activarea ulterioară și declanșarea aderenței acestora la peretele endotelial [33] [34]. În ultimele decenii, căutarea de noi biomarkeri biologici care să reflecte în mod obiectiv procesele fiziologice și patologice a fost o țintă majoră de cercetare. Recent, interesul major s-a concentrat asupra rolului potențial al veziculelor extracelulare, în acest sens. Există tot mai multe dovezi care sugerează o asociere între EV și boala cardiovasculară. Creșterea EV circulante a fost legată de diferite afecțiuni clinice care influențează integritatea vasculară, funcția endotelială, inflamația și tromboza, cum ar fi hipertensiunea arterială, ateroscleroza, insuficiența cardiacă și altele [35] [29]. O înțelegere suplimentară a utilizării și manipulării pEV va duce la un diagnostic și prognostic îmbunătățit al bolilor CV.

Implicarea microveziculele derivate din trombocite în ateroscleroză și aterotromboză

Ateroscleroza este o boală inflamatorie sistemică care poate avea o progresie asimptomatică lentă timp de câteva decenii. Leziunile endoteliale și inflamația peretelui vascular joacă un rol important în progresia aterosclerozei și a bolii coronariene (CAD) [36] [37].

Mai multe studii, cu diferite obiective clinice, au subliniat asocierea nivelurilor circulante crescute atât ale eEV-urilor cât și ale pEV-urilor cu boala coronariană, ceea ce ne pune în lumină relația dintre afectarea endotelială, activarea trombocitelor și hipercoagulabilitatea prezente în această afecțiune [38]. Se crede că EV-urile participă pe tot parcursul procesului aterogen, deoarece veziculele au fost găsite atât în plăcile în curs de dezvoltare, cât și în

cele avansate. În contextul aterosclerozei, stresul de forfecare hemodinamic crescut din cauza stenozei luminale asociate plăcii, precum și acumularea de lipoproteine oxidate de densitate joasă pot activa trombocitele și pot stimula generarea de pEV proinflamatorii.

pEV-urile, împreună cu microveziculele endoteliale, cresc permeabilitatea endotelială, influențând astfel disfuncția endotelială vasculară, un pas timpuriu în dezvoltarea aterosclerozei. Prezența P-selectinei exprimată de pEV le permite să interacționeze cu leucocitele prin intermediul ligandului GP-1 de P-selectină, facilitând astfel acumularea leucocitelor la locul leziunii endoteliale și sporind infiltrarea acestora în intimă. În plus, veziculele derivate din trombocite pot determina eliberarea citokinelor inflamatorii leucocitare, cum ar fi interleukina (IL)-1 β , IL-6, IL-17, interferon-gamma, factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa, proteina chemoattractantă a monocitelor-1 și metaloproteinaza matriceală (MMP)-6, MMP-9, care promovează inflamația endotelială, lezarea integrității vasculare și disfuncția endotelială [39]. Există date care clarifică faptul că veziculele derivate din trombocite pot sprijini diferențierea celulelor T cu fenotip reglator în celule T cu fenotip proinflamator. Mai mult, PEV-urile încapsulează caspaza-3 activă care poate induce apoptoza macrofagelor. Ca o consecință, în ateroscleroză, lipidele derivate din macrofagele moarte se pot acumula și pot contribui la formarea miezului necrotic. În plus, s-a demonstrat că PEV-urile stimulează celulele musculare netede, ducând la migrarea mușchilor netezi din medii în intima, sporind astfel progresia leziunii.

Trebuie avută în vedere că creșterea numărului de microvezicule trombocitare se corelează cu mai mulți parametri, inclusiv grosimea intima medie a arterei carotide, plăcile aterosclerotice bogate în lipide și încărcatura plăcii [40]. Se pare că nivelurile și subtipurile de EV eliberate în CAD depind și de prezentarea clinică și angiografică (leziune cu risc mare sau scăzut, prezența trombozei, artera coronară afectată). Aceste modele pot reflecta mecanismele fiziopatologice care apar în timpul diferitelor tipuri de sindroame coronariene (infarct miocardic, angină instabilă sau angină stabilă) în ceea ce privește afectarea endotelială și trombocitară, sugerând că EV-urile pot fi utile pentru a discrimina ischemia acută de alte forme [4]. Luând în considerare compoziția și stabilitatea plăcii, gradul de hipoxie, inflamație și tromboză, Cui et al. a găsit o corelație statistică între IL-6, proteina C reactivă, pEV-uri și eEV-uri la pacienții cu CAD, subliniind importanța inflamației în acest cadru clinic [41] [39].

Cel mai important, nivelurile circulante ale EV au fost, de asemenea, corelate cu rezultate clinice mai proaste. Pacienții care s-au prezentat ulterior cu un eveniment advers cardiovascular major au avut niveluri circulante mai mari de eEV la momentul inițial decât pacienții fără eveniment [36] [42].

Vedem de asemenea, un număr crescut de pEV raportat și în rândul pacienților cu boală arterială periferică și corelat cu severitatea acesteia, evidențiind asocierea EV cu boala arterială [43]. O proporție substanțială de pacienți cu CAD va dezvolta ulterior insuficiență cardiacă (IC) [44]. Aceste studii sugerează că ar putea exista o oportunitate ca EV-urile să contribuie la o stratificare mai precisă a riscului la pacienții cu boală arterială.

Luate împreună, aceste date sugerează că PEV-urile detectate la pacienții cu CAD pot de asemenea să acționeze ca reporteri ai inflamației vasculare, obstrucției microvasculare și leziunilor miocardice în bolile cardiovasculare.

Sindromul coronarian acut (SCA) și microveziculele derivate din trombocite

Niveluri circulante elevate ale pEV-urilor au fost decelate la pacienții cu SCA, acestea fiind în raport direct cu nivelul enzimelor de leziune a cardiomiocitelor (ex. troponine, MB- creatinkinaza), precum și cu conținutul seric al markerilor inflamației, cum ar fi IL-6, TNF- α și CRP [45] [46] [47]. Remarcabil, pEV corelează cu suprafața zonei de infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, rămânând majorate în plasmă și la distanța de 4 ani în asociere cu markerii disfuncției hemostazei și inflamației, demonstrând astfel aportul lor patogenetic și în procesele de remodelare post-infarct a miocardului și evoluției IC [48]. Este întemeiată coroborarea opiniei privind rolul pEV în patogenia leziunii inflamatorii și disfuncției endoteliale, dat fiind faptul că conțin monomeri de CRP care declanșează și susțin dereglarea microcirculației coronariene în baza interfeței ce angrenează inflamația și statusul pro-trombotic activat [49]. Totodată, pEV sunt implicate ca factor trigger al instalării fenotipului inflamator al arterelor coronare în primele 48 ore de la debutul IMA, efect ce se datorează transferului de mediatori ai inflamației și stresului oxidativ endotelocitelor care expresează sub acțiunea citokienilor inflamatoare selectina P ca ligand pentru selectina P a plachetelor [50]. Q.Leng et al (2022) menționează în acest context că pEV sunt cariere fezabile ai diferitor genuri de micro-RNA (eg, mRNA-208,143,145), care au impact negativ asupra endotelului coronarian, reactivității coronariene, inflamației endoteliale și a miocardului care determină un risc notabil al SCA [51].

Microparticulele plachetare sunt analizate la pacienții cu SCA în paralel cu microparticulele endoteliale pentru a determina care este interrelația lor patogenetică, precum și valoarea prognostică. Mai multe studii realizate în acest sens evidențiază o corelație directă între acești markeri, dar microparticulele endoteliale elevează în sânge mai concludent după revascularizare, spre deosebire de pEV care au un nivel ridicat constant periprocedural [52] [53]. Angioplastia coronariană percutană (PCI), vizată în contextul impactului ei traumatic asupra endotelului coronarian conduce la leziunea endotelocitelor, fapt ce lămurește elevarea microparticulelor endoteliale după PCI. Pe de altă parte se poate concluziona că injuria endotelială nu ar fi un mecanism notabil de creștere a nivelului circulant al pEV, deși ambii factori acționează sinergic și în manieră de potențare reciprocă asupra disfuncției endoteliale și evoluției SCA. Prin urmare impactul pro-trombotic al pEV este augmentat de leziunea endotelială accentuată după angioplastie, fapt ce poate explica o rată înaltă, dar relativ similară, a complicațiilor cardiace (re-infarctul, decesul cardiac) la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 1 an. Mai mult, nivelurile circulante ale pEV nu diferă semnificativ la pacienții cu STEMI și NSTEMI, fapt ce justifică, totodată, și rolul lor patogenetic în evoluția post-infarct, în primul rând, privind riscul MACE [54] [55] [56]. În acest aspect este inteligibilă necesitatea evaluării pEV cu scop de predicție a prognozei MACE și corectare a tratamentului post-infarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

K. Supriami et. al (2022) indică o corelare strânsă între nivelul LDL și conținutul plasmatic al pEV la pacienții cu IMA, fapt ce evidențiază o fațetă patogenetică deosebită a rolului LDL în patogenia SCA [57]. Autorii sugerează importanța estimării pEV-urilor la persoanele cu valori elevate ale LDL în vederea predicției riscului de evoluție a SCA.

În plan patogenetic excesul de pEV este apreciat drept un factor de potențare a adeziunii și agregării plachetelor pe fundalul leziunii endoteliale în contextul formării trombilor coronarieni, de declanșare a răspunsului inflamator, inclusiv prin adeziunea lor la leucocite ce rezultă în eliberarea de citokine pro-inflamatoare și radicali liberi de oxigen cu riscul de destabilizare a plăcii aterogene și declanșarea SCA [58], [59]. Aportul lor patogenetic vizavi de SCA trebuie să fie apreciat în context cu excesul de LDL, microparticulele endoteliale, ca un marker al leziunii endoteliale, precum și cu markerii inflamației.

La pacienții cu angină pectorală stabilă nivelul plasmatic al pEV este semnificativ majorat față de

markerul control, dar, totuși, subiacent nivelului constatat la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Aportul lor patogenetic este mult mai puțin elucidat, în special la pacienții cu boala coronariană cronică non-onstructivă.

Microveziculele derivate din trombocite în boala coronariană cronică non-obstructivă

Lipsa dovezilor disponibile în sprijinul implicării PEV în boala coronariană cronică non-onstructivă nu ar trebui să subestimeze utilitatea studierii lor, având în vedere rolul microveziculelor derivate din trombocite în patogeniza bolii CV.

Disfuncția microvasculară coronariană (CMD) este una dintre principalele cauze de ischemie cu boală coronariană neobstructivă (INOCA) [60]. Se știe că un spectru larg de agenți și factori de risc cardiovascular, cum ar fi bolile cronice, diabetul, sindromul metabolic, fumatul și forțele hemodinamice pot perturba homeostazia celulelor endoteliale și astfel pot determina CMD [60] [61]. Mai cu seamă, disfuncția endotelială se bazează pe patru piloni principali: inflamația, activarea trombocitelor, forțele hemodinamice și disfuncția autonomă.

Conștientizarea rolului EV derivate din trombocite drept o cale majoră de transducție a semnalului în condiții patologice, inclusiv inflamație, ateroscleroză și angiogeneză, pare necesară în sublinierea importanței acestora ca contribuitori suplimentari la dezvoltarea atât a aterosclerozei, cât și a disfuncției endoteliale. Mecanismele care dezvaluie implicarea EV-urilor derivate din trombocite în patogeniza disfuncției endoteliale includ acțiunea inflamatorie prin secreția citokinelor proinflamatorii și efectul procoagulant.

CMD este cel mai frecvent evaluat prin măsurarea rezervei de flux coronarian CFR, un raport dintre fluxul hiperemic maxim prin circulația coronariană și fluxul de repaus. În acest sens, studiul PROFLOW care a investigat legătura dintre rezerva de flux coronarian (CFR), un parametru clinic de prognostic care reflectă fluxul sanguin în inimă, cu nivelurile de EV și încărcătura acestora, în plasma pacienților cu boli cardiovasculare. Dovezile au arătat o corelație negativă între concentrația EV și nivelurile mai multor biomarkeri proteomici și valorile CFR. Nivelurile plachetare și endoteliale EV au fost semnificativ crescute în plasmă din grupul CFR scăzut [62].

Mai multe studii in vitro și in vivo sugerează că EV-urile, dincolo de rolul lor ca biomarkeri ai funcției endoteliale afectate, pot interacționa direct cu endoteliul și pot juca un rol central în promovarea disfuncției celulare. În ciuda heterogenității semnificative atât în condițiile de tratament celular,

cât și în protocoalele de izolare, s-a demonstrat în mod constant prin studii in vitro că, în condiții patologice, EV afectează vasorelaxarea prin reducerea biodisponibilității NO, inhibarea eNOS (NO-sintaza endotelială) și activarea semnalizării ERK (kinaza reglată de semnal extracelular) [63]. Concentrația ridicată de glucoză și AngII cresc în mod semnificativ efectul dăunător al EV-urilor derivate din endoteliu și trombocite asupra funcției endoteliale, iar stimulii lor combinați au demonstrat un efect sinergic asupra celulelor endoteliale primitoare. În mod similar, factorii de stres al reticulului endoplasmatic (care imită efectul rezistenței la insulină și al glucozei ridicate asupra reticulului endoplasmatic) stimulează eliberarea de EV plachetare și endoteliale, care reduc producția de NO în celulele receptoare endoteliale [64]. De asemenea, studiile care investighează efectele EV circulante umane asupra funcției endoteliale au subliniat importanța comorbidităților în determinarea proprietăților EV in vitro. Conform datelor, eliberarea EV de la pacienții cu sindrom metabolic reduce biodisponibilitatea NO prin fosforilarea eNOS în celulele endoteliale. În mod similar, la pacienții cu boală renală cronică (CKD) EV circulante reduc vasorelaxarea mediata de acetilcolină [64].

Dincolo de utilitatea diagnostică a EV-urilor demonstrate in vitro, prin promovarea stresului oxidativ, cu un rol critic în disfuncția endotelială, au fost studiate pe larg și efectele EV-urilor derivate din trombocite asupra diferitelor etape ale inflamației vasculare. EV-urile circulante eliberate din diferite tipuri de celule, inclusive trombocite pot modula interacțiunea leucocite-endoteliu și pot participa activ la răspunsul inflamator vascular, prin mecanisme diverse și cu mai multe fațete, inclusiv transferul miARN, proteinelor sau fosfolipidelor către celulele țintă. Cele mai multe dintre rapoartele științifice disponibile se concentrează pe EV eliberate de monocite, neutrofile și trombocite care par să acționeze ca mediatori ai inflamației vasculare la diferite niveluri, inclusiv activarea endotelială, aderența leucocitelor și diapedeză [65].

În concluzie, mai mulți stimuli proinflamatori și factori destres pot modifica încărcăturile și proprietățile biologice ale vehiculelor electrice care acționează în mod autocrin, paracrin și endocrin, reglând etapele multiple ale inflamației vasculare. Deși efectele EV eliberate de diferite tipuri de celule au fost investigate în studii de cultură celulară multiple, studiile cu EV umane sunt în prezent limitate. Cercetările viitoare ar trebui să exploreze efectele unor condiții patologice și boli specifice în modelele animale pentru a înțelege mai bine potențialul diagnostic și terapeutic al descoperirilor in vitro.

Implicarea veziculelor plachetare în hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială (HTA) este considerată o afecțiune multifactorială, în mod tradițional caracterizată printr-o combinație de inflamație cronică și stres de forfecare care promovează o stare pro-trombotică, așa cum o relevă riscul crescut de complicații trombotice majore, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic și decesul cardiovascular [66]. În general, disfuncția endotelială și rigidizarea arterială joacă un rol important în patogeneza hipertensiunii arteriale, reprezintă semnele distinctive ale leziunii vasculare hipertensive și constituie un factor de risc independent pentru evenimente vasculare [67].

Degajând mecanismele fiziopatologice, microveziculele endoteliale (eEV) și derivate din trombocite (pEV) au fost relațate ca regulatori potenți ai comunicării intercelulare cu efecte biologice semnificative în homeostazia vasculară [68]. Mai mult decât atât, activarea trombocitelor este obișnuită pentru hipertensiunea arterială și este asociată cu creșterea numărului circulant al veziculelor plachetare cu o expresie îmbogățită a fosfatidilserinei, care indică o activitate pro-coagulantă. S-a postulat, mai cu seamă, că activarea trombocitelor la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată este în principal rezultatul forței de forfecare crescute, inflamației sistemice de grad scăzut și activării simpatice [69].

În concordanță cu elementele patogenetice sugerate, mai multe studii au investigat modul în care eliberarea veziculelor extracelulare în circulație este legată de hipertensiunea arterială și disfuncția endotelială. Datele obținute de Wang și colab. au aratat că eEV-urile și pEV-urile au fost semnificativ mai mari în cazul pacienților hipertensivi necontrolați, comparativ cu subiecții hipertensivi bine controlați și martorii sănătoși. În plus față de asta, aceștia au relatat că valorile vitezei unde pulsului gleznă-braț sunt corelate cu nivelurile circulante ale eEV, susținând astfel o potențială asociere între rigiditatea arterială și funcția endotelială. Similar, un alt studiu realizat de Preston et al. a raportat că atât eEV-urile, cât și pEV-urile au fost semnificativ crescute la pacienții cu hipertensiune arterială severă, comparativ cu hipertensiune arterială ușoară și martorii sănătoși și că atât eEV-urile, cât și pEV-urile s-au corelat cu nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Există dovezi că preeclampsia/eclampsia are un impact negativ asupra circulației cerebrale și că acest efect este asociat cu activarea trombocitelor și eliberarea veziculelor derivate din trombocite. [70] Cu toate acestea, femeile care nu sunt însărcinate, în schimb cu factori de risc prezenți pentru preeclampsie/

eclampsie (exces de greutate/obezitate, diabet zaharat, boală reumatică, vasculită sistemică, dislipidemie, anemie) precum și persoanele cu hipertensiune arterială au fost identificate ca având și ele niveluri crescute de EV-uri derivate din trombocite [71] [67].

Deși există o puternică interrelație între disfuncția endotelială în hipertensiune arterială și generarea spontană de vezicule derivate din trombocite, nu este pe deplin înțeles dacă un control strict al tensiunii arteriale se va traduce printr-o scădere semnificativă a agregării trombocitelor și reducerea a numărului de vezicule pro-coagulante provenite din trombocite [72]. Totuși, diminuarea activității pro-coagulante a veziculelor circulante derivate din trombocite a putut fi obținută în timpul terapiei antihipertensive eficiente. [73]. S-a observat că o gamă largă de medicamente antihipertensive, cum ar fi blocanții canalelor de calciu, antagoniștii receptorilor angiotensinei II, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sunt capabile să împiedice procesul de microvezicularizare și, prin urmare, să reducă numărul circulant de vezicule derivate din trombocite [74] [73].

Totodată, denervarea renală care a reușit să reducă suficient activitatea simpatică la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă a dus la o reducere a activării trombocitelor, o scădere a numărului circulant de vezicule trombocitare în relație apropiată cu nivelurile scăzute ale mai multor markeri inflamatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa, interleukina-1beta și interleukina-12 [69].

Aceste rezultate sugerează importanța evaluării endoteliale întrucât progresia hipertensiunii arteriale implică disfuncția endotelială și remodelarea vasculară, promovând o stare protrombotică, prin urmare. Per total, dovezile științifice susțin faptul că generarea EV derivate din trombocite ar putea reflecta modificări ale stării hemodinamice și ale stresului de forfecare, și poate fi considerat biomarker al disfuncției endoteliale și al activității pro-coagulante, cu rol predictiv în apariția complicațiilor CV, cum ar fi evenimentele aterotrombotice și insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, caracteristicile și rolul diagnostic și predictiv al acestui biomarker în hipertensiune arterială nu sunt încă pe deplin înțelese și necesită a fi investigate în studii clinice mari în viitor.

Vezicule derivate din trombocite în fibrilația atrială

La fel ca alte multe patologii, unele dintre care explicate în capitolele anterioare, fibrilația atrială (FA), pare să fie în stransă legătură cu o stare protrombotică asociată cu eliminarea EV de multiple tipuri de celule activate și apoptotice, ca răspuns la stresul de forfecare scăzut sau oscilator, întindere,

frecvența cardiacă ventriculară ridicată, inflamație sistemică de grad scăzut și stresul oxidativ, hemoliză și remodelare cardiacă adversă.

Pornind de la aceasta premisă, nivelul EV-urilor plachetare au fost studiate la pacienții cu FA non-valvulară de către mai mulți cercetători. Siwaponanan, P. și colab. (2019) [75] au raportat că pacienții cu FA non-valvulară au avut niveluri crescute de EV totale cât și niveluri crescute de EV-uri derivate din trombocite și endoteliale în comparație cu martorii sănătoși, chiar și după ajustarea pentru potențiali cofactori. Un element important, prezența FA s-a dovedit a fi un predictor solid al nivelului anexinei V(+) MV, care pare a fi un marker pentru hipercoagulare și un risc crescut atât de tromboză atrială, cât și de tromboembolism sistemic. Totodată, există dovezi pentru faptul că cantitatea de EV derivate din trombocite a fost corelată pozitiv cu diametrul trombului la pacienții cu FA non-valvulară. [75]. Într-un alt studiu, Wang, H. et al. (2020) [76] au stabilit că nivelurile de EV derivate din trombocite la pacienții cu AVC cu risc ridicat conform scorului CHADS2 au fost semnificativ mai mari în comparație cu pacienții cu FA cu risc scăzut până la moderat. În cele din urmă, datele pacienților care au fost incluși în registrul de embolia pulmonară (PERT) au arătat că EV-urile pot fi un indicator predictiv promițător pentru episoadele de tromboembolism pulmonar acut la pacienții non-valvulari cu FA [77], dar semnificația clinică a acestor constatările necesită elucidare în studiile clinice la scară largă.

În cazul pacienților tratați cu ACO, studiile au descoperit că administrarea de rivaroxaban a fost asociată cu o creștere a numărului circulant de pEV, concentrația plasmatică de vârf a medicamentului fiind corelată cu cantitatea de pEV. În confirmarea acestor constatări, Lenart-Migdalska, A. et al. (2020) [78] [79] au raportat că administrarea de dabigatran a fost asociată cu creșterea nivelurilor circulante de EV-uri derivate din trombocite (CD42b) la pacienții cu FA. Similar, studiul lui Duarte, R. et al. (2021) [80] a arătat că pacienții cu FA non-valvulară supuși tratamentului cu warfarină sau rivaroxaban au avut niveluri mai mari de EV derivate din trombocite, fara nicio diferență în nivelurile de EV derivate din celule endoteliale între grupuri. Un alt studiu realizat de Weiss et al. a demonstrat că pacienții cu FA non-valvulară sub tratament cu rivaroxaban au avut un profil proteomic semnificativ modificat al EV în comparație cu cei tratați cu warfarină, proteinele proinflamatorii și factorii de complement au fost scăzuți, în timp ce regulatorii negativi ai căilor inflamatorii au fost ridicați la pacienții tratați cu rivaroxaban [81].

Astfel, îmbunătățirea ulterioară în acest domeniu poate duce la individualizarea tratamentului și stratificarea riscului de complicații tromboembolice în timpul terapiei anticoagulante, EV-urile fiind potențiali predictorii ai răspunsului la tratament la pacienții cu FA.

Datele privind modificările pEV în istoria naturală a valvulopatiilor la pacienții cu FA, sunt limitate. H. și Zagloul M (2009) [82] au raportat nivelurile de EV circulante derivate din trombocite, etichetate ca particule CD41(+), semnificativ crescute la pacienții cu stenoză mitrală reumatică și orice formă de FA comparativ cu voluntarii sănătoși. În plus, autorii au observat o corelație semnificativă statistic între severitatea stenozei mitrale și nivelurile circulante ale EV derivate din trombocite.

Ablația cu cateter este acum abordarea intervențională bine stabilită pentru tratamentul FA simptomatice, tehnică care a lasat loc de cercetare, ținând cont de studiile care nu au întârziat să apară, în acest sens. Herrera-Siklódy și colab. au studiat diferențele dintre pacienții cu FA supuși crioablației și ablației cu radiofrecvență (RF) în ceea ce privește EV-urile ca markeri de deteriorare celulară. În ambele grupuri de pacienți, aceștia au observat o creștere a EV-urilor derivate din trombocite și leucocite (nu și a celor derivate din endotelialocite) după procedura de ablație. Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative între grupuri. [83]. Jesel și colab. [84] au comparat concentrațiile de EV între atriul drept și cel stâng la pacienții cu FA supuși ablației. Ei au investigat EV-urile procoagulante derivate din trombocite, leucocite și celule endoteliale. Interesant este că doar EV-urile derivate din endotelialocite au prezentat diferențe specifice atriale, fiind crescute în atriul drept [84]. Pourtau et al. au demonstrat activitatea procoagulantă dependentă de factor tisular a EV atât la pacienții cu FA paroxistică, cât și la cei cu FA persistentă supuși ablației, comparativ cu martorii sănătoși, cu toate acestea, numai pacienții cu FA paroxistică au prezentat o activitate fibrinolitice scăzută a EV în comparație cu martorii. Zhang, XZ și colab. (2018) [85] au evaluat, și ei, impactul ablației cu radiofrecvență asupra microveziculelor plachetare. Aceștia au demonstrat că starea de hipercoagulare după ablația cu cateter cu radiofrecvență a fost semnificativ crescută și a prezentat o corelație pozitivă cu numărul total de EV CD62P derivate din trombocite. Mai mult, au dezvăluit că nivelurile de EV derivate din trombocite (CD62P) la șapte zile după ablația cu radiofrecvență au fost semnificativ mai mari în comparație cu valorile obținute imediat după procedura.

Este esențial de remarcat descoperirile care susțin implicarea EV-urilor în complicațiile trombotice la pacienții cu diferite forme de FA. Nivelul EV-urilor circulante care sunt derivate în principal din celule apoptotice și trombocite activate și celule endoteliale s-a dovedit a fi un predictor promițător al potențialelor complicații tromboembolice, cum ar fi tromboza cardiacă, accidentul vascular cerebral și tromboembolismul sistemic. Înafara de necesitatea elicidării în studii clinice mari a impactului diferitelor anticoagulante asupra dinamicii acestor biomarkeri, implimentarea pe scară largă a ablației prin cateter, impune utilizarea noilor instrumente diagnostice în reevaluarea potențialului risc tromboembolic la aceasta categorie de pacienți. În cele din urmă, dacă măsurarea nivelurilor circulante ale veziculelor derivate din trombocite este utilă pentru a determina un risc ridicat în rândul pacienților cu FA nu este pe deplin înțeles și necesar a fi elucidat în studii clinice mari.

Concluzie.

Există tot mai multe dovezi care sugerează că microveziculele plachetare ar putea servi ca un biomarker nou care poate lega tromboza, inflamația și disfuncția endotelială. S-a propus că profilul pEV-urilor poate oferi o mai bună înțelegere a bolii cardiovasculare și reflecta progresia acesteia. Poate, mai mult decât atât, pEV-urile ar asigura, de asemenea, discriminarea pacienților care ar putea să beneficieze cel mai mult de modularea mecanismelor specifice subiacente (de exemplu, inflamație, disfuncție endotelială și tromboză) sau care ar putea necesita terapii mai agresive.

Ar fi de un interes deosebit să se determine corelația dintre modelele specifice ale subtipurilor de pEV și nivelul acestora în progresia bolii cardiovasculare, predicția rezultatului și modularea acestuia prin terapia medicală pe termen scurt, mediu sau lung. Confirmarea ipotezei ar putea îmbunătăți performanța modelelor de predicție dincolo de cele furnizate numai de factorii de risc stabiliți.

Sunt însă necesare investigații ulterioare și studii longitudinale mai mari dedicate pentru a înțelege modul în care utilizarea pEV-urilor poate fi transpusă în practica clinică reală.

Bibliografie.

[1] E. Bazzan *et al.*, “Critical Review of the Evolution of Extracellular Vesicles’ Knowledge: From 1946 to Today,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 12, Jun. 2021, doi: 10.3390/IJMS22126417.

[2] M. Mabrouk, F. Guessous, A. Naya, Y. Merhi, and Y. Zaid, “The Pathophysiological Role of Platelet-Derived Extracellular Vesicles,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol.

49, no. 3, pp. 279–283, Apr. 2023, doi: 10.1055/S-0042-1756705/ID/JR03047-14/BIB.

[3] S. Fu, Y. Zhang, Y. Li, L. Luo, Y. Zhao, and Y. Yao, “Extracellular vesicles in cardiovascular diseases,” *Cell Death Discov.* 2020 61, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41420-020-00305-y.

[4] A. Hafiane and S. S. Daskalopoulou, “Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease,” *Metabolism*, vol. 85, pp. 213–222, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.METABOL.2018.04.008.

[5] S. Palazzolo, V. Canzonieri, and F. Rizzolio, “The history of small extracellular vesicles and their implication in cancer drug resistance,” *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 948843, Aug. 2022, doi: 10.3389/FONC.2022.948843/BIBTEX.

[6] P. Wolf, “The nature and significance of platelet products in human plasma,” *Br. J. Haematol.*, vol. 13, no. 3, pp. 269–288, 1967, doi: 10.1111/J.1365-2141.1967.TB08741.X.

[7] S. Saheera, V. P. Jani, K. W. Witwer, and S. Kutty, “Extracellular vesicle interplay in cardiovascular pathophysiology,” *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 320, no. 5, pp. H1749–H1761, May 2021, doi: 10.1152/AJPHEART.00925.2020/ASSET/IMAGES/LARGE/AJPHEART.00925.2020_F003.JPEG.

[8] Y. Couch *et al.*, “A brief history of nearly EV-erything – The rise and rise of extracellular vesicles,” *J. Extracell. Vesicles*, vol. 10, no. 14, Dec. 2021, doi: 10.1002/JEV2.12144.

[9] Y. J. Lee *et al.*, “Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multiinfarct dementias,” *Thromb. Res.*, vol. 72, no. 4, pp. 295–304, Nov. 1993, doi: 10.1016/0049-3848(93)90138-E.

[10] “Elevated platelet-derived microparticle levels during unstable angina - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8542543/> (accessed Apr. 07, 2024).

[11] J. J. Powell, R. S. J. Harvey, and R. P. H. Thompson, “Microparticles in Crohn’s disease—has the dust settled?,” *Gut*, vol. 39, no. 2, p. 340, 1996, doi: 10.1136/GUT.39.2.340.

[12] “Membrane vesiculation protects erythrocytes from destruction by complement - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1918984/> (accessed Apr. 07, 2024).

[13] O. Fourcade *et al.*, “Secretory phospholipase A2 generates the novel lipid mediator lysophosphatidic acid in membrane microvesicles shed from activated cells,” *Cell*, vol. 80, no. 6, pp. 919–927, Mar. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90295-3.

[14] G. Raposo *et al.*, “B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles,” *J. Exp. Med.*, vol. 183, no. 3, pp. 1161–1172, Mar. 1996, doi: 10.1084/JEM.183.3.1161.

[15] R. Wubbolts *et al.*, “Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 13, pp. 10963–10972, Mar. 2003, doi: 10.1074/JBC.M207550200.

[16] C. Subra, K. Laulagnier, B. Perret, and M. Record, “Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of

multivesicular bodies,” *Biochimie*, vol. 89, no. 2, pp. 205–212, Feb. 2007, doi: 10.1016/J.BIOCHI.2006.10.014.

[17] G. Van Niel *et al.*, “Intestinal epithelial exosomes carry MHC class II/peptides able to inform the immune system in mice,” *Gut*, vol. 52, no. 12, pp. 1690–1697, Dec. 2003, doi: 10.1136/GUT.52.12.1690.

[18] N. Chaput, N. E. C. Scharz, F. Andre, and L. Zitvogel, “Exosomes for immunotherapy of cancer,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 532, pp. 215–221, 2003, doi: 10.1007/978-1-4615-0081-0_17.

[19] H. Valadi, K. Ekström, A. Bossios, M. Sjöstrand, J. J. Lee, and J. O. Lötvall, “Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells,” *Nat. Cell Biol.*, vol. 9, no. 6, pp. 654–659, Jun. 2007, doi: 10.1038/NCB1596.

[20] S. Bruno *et al.*, “Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 5, pp. 1053–1067, May 2009, doi: 10.1681/ASN.2008070798.

[21] C. Théry *et al.*, “Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines,” *J. Extracell. Vesicles*, vol. 7, no. 1, p. 1535750, Dec. 2018, doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.

[22] S. I. Ohno, G. P. C. Drummen, and M. Kuroda, “Focus on Extracellular Vesicles: Development of Extracellular Vesicle-Based Therapeutic Systems,” *Int. J. Mol. Sci. 2016, Vol. 17, Page 172*, vol. 17, no. 2, p. 172, Feb. 2016, doi: 10.3390/IJMS17020172.

[23] J. F. Nabhan, R. Hu, R. S. Oh, S. N. Cohen, and Q. Lu, “Formation and release of arrestin domain-containing protein 1-mediated microvesicles (ARMMs) at plasma membrane by recruitment of TSG101 protein,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, no. 11, pp. 4146–4151, Mar. 2012, doi: 10.1073/PNAS.1200448109.

[24] Q. Wang, J. Yu, T. Kadungure, J. Beyene, H. Zhang, and Q. Lu, “ARMMs as a versatile platform for intracellular delivery of macromolecules,” *Nat. Commun.*, vol. 9, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41467-018-03390-X.

[25] D. Burger, S. Schock, C. S. Thompson, A. C. Montezano, A. M. Hakim, and R. M. Touyz, “Microparticles: biomarkers and beyond,” *Clin. Sci. (Lond.)*, vol. 124, no. 7, pp. 423–441, Apr. 2013, doi: 10.1042/CS20120309.

[26] D. K. Jeppesen *et al.*, “Reassessment of Exosome Composition,” *Cell*, vol. 177, no. 2, pp. 428–445.e18, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.CELL.2019.02.029.

[27] E. Petrovčíková, K. Vičíková, and V. Leksa, “Extracellular vesicles – biogenesis, composition, function, uptake and therapeutic applications,” *Biol. 2018 734*, vol. 73, no. 4, pp. 437–448, May 2018, doi: 10.2478/S11756-018-0047-0.

[28] L. Badimon, R. Suades, E. Fuentes, I. Palomo, and T. Padró, “Role of Platelet-Derived Microvesicles As Crosstalk Mediators in Atherothrombosis and Future Pharmacology Targets: A Link between Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis,” *Front. Pharmacol.*, vol. 7, no. AUG, Aug. 2016, doi: 10.3389/FPHAR.2016.00293.

[29] L. M. Lugo-Gavidia *et al.*, “Role of Microparticles in Cardiovascular Disease: Implications for Endothelial Dysfunction, Thrombosis, and Inflammation,” *Hypertension*, vol. 77, no. 6, pp. 1825–1844, Jun. 2021, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.

[30] L. A. Mulcahy, R. C. Pink, and D. R. F. Carter, “Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake,” *J. Extracell. vesicles*, vol. 3, no. 1, 2014, doi: 10.3402/JEV.V3.24641.

[31] S. Nomura and M. Shimizu, “Clinical significance of procoagulant microparticles,” *J. Intensive Care*, vol. 3, no. 1, Jan. 2015, doi: 10.1186/S40560-014-0066-Z.

[32] B. Chyrchel, A. Drożdż, D. Długosz, E. Stępień, and A. Surdacki, “Platelet Reactivity And Circulating Platelet-Derived Microvesicles Are Differently Affected By P2Y12 Receptor Antagonists,” *Int. J. Med. Sci.*, vol. 16, no. 2, pp. 264–275, 2019, doi: 10.7150/IJMS.28580.

[33] A. Blann, E. Shantsila, and A. Shantsila, “Microparticles and arterial disease,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 35, no. 5, pp. 488–496, 2009, doi: 10.1055/S-0029-1234144.

[34] J. D. Allbritton-King and G. García-Cardena, “Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: driver or consequence?,” *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 11, 2023, doi: 10.3389/FCELL.2023.1278166.

[35] A. E. Berezin and A. A. Berezin, “Extracellular Endothelial Cell-Derived Vesicles: Emerging Role in Cardiac and Vascular Remodeling in Heart Failure,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 7, p. 519297, Apr. 2020, doi: 10.3389/FCVM.2020.00047/BIBTEX.

[36] L. Bernal-Mizrachi *et al.*, “Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 97, no. 3, pp. 439–446, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.029.

[37] D. J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez, A. González-Garrido, T. Villarreal-Molina, and L. Jacobo-Albavera, “Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches,” *Int. J. Mol. Sci. 2021, Vol. 22, Page 3850*, vol. 22, no. 8, p. 3850, Apr. 2021, doi: 10.3390/IJMS22083850.

[38] J. D. Allbritton-King and G. García-Cardena, “Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: driver or consequence?,” *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 11, 2023, doi: 10.3389/FCELL.2023.1278166.

[39] Y. Cui *et al.*, “Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein,” *Mol. Biol. Rep.*, vol. 40, no. 11, pp. 6437–6442, Nov. 2013, doi: 10.1007/S11033-013-2758-1.

[40] L. M. Lugo-Gavidia *et al.*, “Association of Circulating Platelet Extracellular Vesicles and Pulse Wave Velocity with Cardiovascular Risk Estimation,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 18, p. 10524, Sep. 2022, doi: 10.3390/IJMS231810524/S1.

[41] D. J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez, A. González-Garrido, T. Villarreal-Molina, and L. Jacobo-Albavera, “Endothelial Dysfunction,

Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches,” *Int. J. Mol. Sci.* 2021, Vol. 22, Page 3850, vol. 22, no. 8, p. 3850, Apr. 2021, doi: 10.3390/IJMS22083850.

[42] C. Christersson, Å. Thulin, and A. Siegbahn, “Microparticles during long-term follow-up after acute myocardial infarction,” *Thromb. Haemost.*, vol. 117, no. 08, pp. 1571–1581, 2017, doi: 10.1160/th16-11-0837.

[43] F. Zeiger, S. Stephan, G. Hoheisel, D. Pfeiffer, C. Ruehlmann, and M. Kokschi, “P-Selectin expression, platelet aggregates, and platelet-derived microparticle formation are increased in peripheral arterial disease,” *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 11, no. 8, pp. 723–728, 2000, doi: 10.1097/00001721-200012000-00005.

[44] T. Nozaki *et al.*, “Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 12, no. 11, pp. 1223–1228, Nov. 2010, doi: 10.1093/EURJHF/HFQ145.

[45] R. R. Koenen *et al.*, “Platelet-Derived Microvesicles in Cardiovascular Diseases,” vol. 4, 2017, doi: 10.3389/fcvm.2017.00074.

[46] J. Mörtberg, K. Lundwall, F. Mobarrez, H. Wallén, S. H. Jacobson, and J. Spaak, “Increased concentrations of platelet- and endothelial-derived microparticles in patients with myocardial infarction and reduced renal function- a descriptive study,” *BMC Nephrol.*, vol. 20, no. 1, Mar. 2019, doi: 10.1186/S12882-019-1261-X.

[47] E. Zacharia *et al.*, “Cell-Derived Microparticles and Acute Coronary Syndromes: Is there a Predictive Role for Microparticles?,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 27, no. 27, pp. 4440–4468, Dec. 2020, doi: 10.2174/0929867327666191213104841.

[48] C. Jung, P. Sörensson, N. Saleh, H. Arheden, L. Rydén, and J. Pernow, “Circulating endothelial and platelet derived microparticles reflect the size of myocardium at risk in patients with ST-elevation myocardial infarction,” *Atherosclerosis*, vol. 221, no. 1, pp. 226–231, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2011.12.025.

[49] D. Braig *et al.*, “Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites,” *Nat. Commun.*, vol. 8, Jan. 2017, doi: 10.1038/NCOMMS14188.

[50] M. Brambilla *et al.*, “Different Contribution of Monocyte- and Platelet-Derived Microvesicles to Endothelial Behavior,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 9, May 2022, doi: 10.3390/IJMS23094811.

[51] Q. Leng *et al.*, “Insights Into Platelet-Derived MicroRNAs in Cardiovascular and Oncologic Diseases: Potential Predictor and Therapeutic Target,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, p. 879351, Jun. 2022, doi: 10.3389/FCVM.2022.879351/BIBTEX.

[52] C. A. Mavroudis *et al.*, “Microparticles in acute coronary syndrome,” *Thromb. Res.*, vol. 156, pp. 109–116, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.THROMRES.2017.06.003.

[53] S. Koganti, D. Eleftheriou, R. Gurung, Y. Hong, P. Brogan, and R. D. Rakhit, “Persistent circulating platelet and endothelial derived microparticle signature may explain on-going pro-thrombogenicity after acute coronary

syndrome,” *Thromb. Res.*, vol. 206, pp. 60–65, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.THROMRES.2021.07.018.

[54] A. H. Bryk-Wiązania and A. Undas, “Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation,” *Cardiovasc. Diabetol.* 2021 201, vol. 20, no. 1, pp. 1–16, Sep. 2021, doi: 10.1186/S12933-021-01372-W.

[55] A. B. Hartopo, I. Puspitawati, P. P. R. Gharini, and B. Y. Setianto, “Platelet microparticle number is associated with the extent of myocardial damage in acute myocardial infarction,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 12, no. 3, pp. 529–537, 2016, doi: 10.5114/AOMS.2016.59926.

[56] C. Sun, W. B. Zhao, Y. Chen, and H. Y. Hu, “Higher Plasma Concentrations of Platelet Microparticles in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 32, no. 11, p. 1325.e1, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.CJCA.2016.02.052.

[57] K. Supriami, I. Puspitawati, D. S. Mayasari, and A. B. Hartopo, “Increased Platelet-derived Microparticles Counts is Correlated with Elevated Blood LDL Cholesterol in Acute Myocardial Infarction,” *Indones. Biomed. J.*, vol. 14, no. 3, pp. 261–8, Sep. 2022, doi: 10.18585/INABJ.V14I3.1892.

[58] E. Zacharia *et al.*, “Plasma signature of apoptotic microvesicles is associated with endothelial dysfunction and plaque rupture in acute coronary syndromes,” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 138, pp. 110–114, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.YJMCC.2019.11.153.

[59] A. Awad, I. Ahmed, M. Abdul-Fattah, I. Shalaby, M. Abd El-Hameed, and M. S. Mohamed, “MICROPARTICLES AS A PREDICTIVE BIOMARKER IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION,” *Al-Azhar Med. J.*, vol. 50, no. 3, pp. 2185–2200, Jul. 2021, doi: 10.21608/AMJ.2021.178680.

[60] S. Godo and H. Shimokawa, “Endothelial Functions,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 37, no. 9, pp. e108–e114, Sep. 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.

[61] P. Collins, A. Maas, M. Prasad, L. Schierbeck, and A. Lerman, “Endothelial Vascular Function as a Surrogate of Vascular Risk and Aging in Women,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 95, no. 3, pp. 541–553, 2020, doi: 10.1016/j.mayocp.2019.07.001.

[62] T. Toya *et al.*, “Prognostic impact and clinical outcomes of coronary flow reserve and hyperaemic microvascular resistance: CFR, HMR, and MACE,” *EuroIntervention*, vol. 17, no. 7, p. 569, Sep. 2021, doi: 10.4244/EIJ-D-20-00853.

[63] K. Taguchi, M. Hida, H. Narimatsu, T. Matsumoto, and T. Kobayashi, “Glucose and angiotensin II-derived endothelial extracellular vesicles regulate endothelial dysfunction via ERK1/2 activation,” *Pflugers Arch.*, vol. 469, no. 2, pp. 293–302, Feb. 2017, doi: 10.1007/S00424-016-1926-2.

[64] A. Osman *et al.*, “Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-Generated Extracellular Vesicles (Microparticles) Self-Perpetuate ER Stress and Mediate Endothelial Cell Dysfunction Independently of Cell Survival,” *Front.*

Cardiovasc. Med., vol. 7, Dec. 2020, doi: 10.3389/FCVM.2020.584791.

[65] F. Buffolo, S. Monticone, G. Camussi, and E. Aikawa, "Role of Extracellular Vesicles in the Pathogenesis of Vascular Damage," *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 79, no. 5, p. 863, May 2022, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17957.

[66] C. M. Boulanger, "Microparticles, vascular function and hypertension," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 19, no. 2, pp. 177–180, Mar. 2010, doi: 10.1097/MNH.0B013E32833640FD.

[67] R. A. Preston *et al.*, "Effects of Severe Hypertension on Endothelial and Platelet Microparticles," *Hypertension*, vol. 41, no. 2, pp. 211–217, Feb. 2003, doi: 10.1161/01.HYP.0000049760.15764.2D.

[68] T. Helbing, C. Olivier, C. Bode, M. Moser, and P. Diehl, "Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension," *World J. Cardiol.*, vol. 6, no. 11, p. 1135, Nov. 2014, doi: 10.4330/WJC.V6.I11.1135.

[69] M. T. K. Zaldivia *et al.*, "Successful renal denervation decreases the platelet activation status in hypertensive patients," *Cardiovasc. Res.*, vol. 116, no. 1, pp. 202–210, Jan. 2020, doi: 10.1093/CVR/CVZ033.

[70] J. N. Barnes *et al.*, "Cerebrovascular Reactivity and Vascular Activation in Postmenopausal Women With Histories of Preeclampsia," *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 71, no. 1, pp. 110–117, Jan. 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10248.

[71] S. I. Gilani, T. L. Weissgerber, V. D. Garovic, and M. Jayachandran, "Preeclampsia and Extracellular Vesicles," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 18, no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1007/S11906-016-0678-X.

[72] N. C. Bacha *et al.*, "Treprostinil treatment decreases circulating platelet microvesicles and their procoagulant activity in pediatric pulmonary hypertension," *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 54, no. 1, pp. 66–72, Jan. 2019, doi: 10.1002/PPUL.24190.

[73] J. Rosińska, M. Łukasik, and W. Kozubski, "The Impact of Vascular Disease Treatment on Platelet-Derived Microvesicles," *Cardiovasc. drugs Ther.*, vol. 31, no. 5–6, pp. 627–644, Dec. 2017, doi: 10.1007/S10557-017-6757-7.

[74] F. Santilli, M. Marchisio, P. Lanuti, A. Boccatonda, S. Miscia, and G. Davl, "Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond," *Thromb. Haemost.*, vol. 116, no. 2, pp. 220–234, Aug. 2016, doi: 10.1160/TH16-03-0176.

[75] A. Extracellular Vesicles, T. in Atrial, A. E. Berezin, and A. A. Berezin, "Extracellular Vesicles and Thrombogenicity in Atrial Fibrillation," *Int. J. Mol. Sci.* 2022, Vol. 23, Page 1774, vol. 23, no. 3, p. 1774, Feb. 2022, doi: 10.3390/IJMS23031774.

[76] H. Wang *et al.*, "The microvesicle/CD36 complex triggers a prothrombotic phenotype in patients with non-valvular atrial fibrillation," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 24, no. 13, p. 7331, Jul. 2020, doi: 10.1111/JCMM.15311.

[77] D. Patel *et al.*, "Biomarkers of Thrombo-Inflammatory Responses in Pulmonary Embolism Patients With Pre-Existing Versus New-Onset Atrial Fibrillation," *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, vol. 27, 2021, doi: 10.1177/10760296211014964.

[78] B. Ibanez *et al.*, "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 2, pp. 119–177, Jan. 2018, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHX393.

[79] A. Lenart-Migdalska, L. Drabik, M. Kaźnica-Wiatr, L. Tomkiewicz-Pająk, P. Podolec, and M. Olszowska, "Flow Cytometric Assessment of Endothelial and Platelet Microparticles in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran," *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 26, Nov. 2020, doi: 10.1177/1076029620972467/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1076029620972467-FIG2.JPEG.

[80] R. C. F. Duarte *et al.*, "Thrombin Generation and other hemostatic parameters in patients with atrial fibrillation in use of warfarin or rivaroxaban," *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 51, no. 1, pp. 47–57, Jan. 2021, doi: 10.1007/S11239-020-02126-3/METRICS.

[81] L. Weiss *et al.*, "Nonvalvular atrial fibrillation patients anticoagulated with rivaroxaban compared with warfarin exhibit reduced circulating extracellular vesicles with attenuated pro-inflammatory protein signatures," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 19, no. 10, pp. 2583–2595, Oct. 2021, doi: 10.1111/JTH.15434.

[82] H. Azzam and M. Zagloul, "Elevated platelet microparticle levels in valvular atrial fibrillation," *Hematology*, vol. 14, no. 6, pp. 357–360, Dec. 2009, doi: 10.1179/102453309X12473408860460.

[83] C. Herrera Siklidy *et al.*, "Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: A randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation," *Hear. Rhythm*, vol. 9, no. 2, pp. 189–196, Feb. 2012, doi: 10.1016/J.HRTHM.2011.09.017.

[84] L. Jesel *et al.*, "Do Atrial Differences in Endothelial Damage, Leukocyte and Platelet Activation, or Tissue Factor Activity Contribute to Chamber-Specific Thrombogenic Status in Patients with Atrial Fibrillation?," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 25, no. 3, pp. 266–270, Mar. 2014, doi: 10.1111/JCE.12312.

[85] X.-Z. Zhang *et al.*, "CD62P and GP IIb/IIIa in hypercoagulation after RFCA," 2016.

CZU: 616.126.42-073-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.18>

PREVENIREA FENOMENULUI SAM DUPĂ CHIRURGIA RECONSTRUCTIVA DE VALVĂ MITRALĂ

V.V. MOSCALU,
A. URECHE,
A. BATRINAC,
P. ȘERBAN,
N. CIOBANU,
V. MOSCALU

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: moscaluvit@yahoo.com

Rezumat.

Mișcarea anterioară sistolică (SAM) a valvei mitrale (VM) poate pune în pericol unele condiții vitale. SAM poate duce la obstrucție severă a tactului de ieșire a ventriculului stâng și/sau insuficiență mitrală, care este asociată cu un risc de până la 20% de deces subit, care este substanțial mai mic în cardiopatia hipertrofică (CMH).

Mecanismele de SAM sunt complexe și depind de starea funcțională a VS. SAM poate apărea în toate cazurile, dar este de obicei observată la pacienții cu CMH sau în urma reparației de VM.

Ecocardiografia (2D, 3D și stresul) are un rol diagnostic central de apariție a SAM în imagine ecocardiografică, iar unii predicatori permit încorporarea tehnicilor de prevenire în timpul intervenției chirurgicale și constatarea de SAM postoperatorie.

Imagistica prin rezonanța magnetică are un rol aparte în înțelegerea naturii dinamice a SAM, în special în anatomia atipică a cordului (care include CMH).

Acest articol descrie ce trebuie clinicianul să știe despre SAM, de la mecanismele fiziopatologice și modalități imagistice la abordări conservatoare (medicale) și chirurgicale și rezultatele lor respective.

Se recomandă a abordare treptată ce cuprinde o terapie medicală, urmată de încărcare agresivă cu volum circulator și blocarea receptorilor adrenergetici. Alegerea corectă a tehnicilor chirurgicale necesită o înțelegere al substratului anatomic de SAM.

Cuvinte cheie: Mișcarea anterioară sistolică, valva mitrală, intervenție chirurgicală.

Summary. Prevention of SAM phenomenon after reconstructive mitral valve surgery.

Systolic anterior motion (SAM) of the mitral valve (MV) can be a life-threatening condition. The SAM can result in severe left ventricular outflow tract obstruction and/or mitral regurgitation and is associated with up to 20% risk of sudden death (which is substantially lower in hypertrophic cardiomyopathy (HCM)).

The mechanisms of SAM are complex and depend on the functional status of the ventricle. The SAM can occur in all cases, but is typically observed in patients with HCM or following MV repair.

Echocardiography (2D, 3D and stress) has a central diagnostic role as the application of echocardiographic SAM predictors allows the incorporation of prevention techniques during surgery and post-operative SAM assessment.

MRI (magnetic resonance imaging) has a special role in understanding the dynamic nature of SAM, especially in anatomically atypical hearts (including HCM).

This article describes what the clinician needs to know about SAM ranging from pathophysiological mechanisms and imaging modalities to conservative (medical) and surgical approaches and their respective outcomes.

A stepwise approach consisting of medical therapy, followed by aggressive volume loading and beta-adrenoreceptor blockers. Surgery is the final option. The correct choice of surgical technique requires an understanding of the anatomical substrate of SAM.

Key words: Anterior systolic motion, mitral valve, surgery.

Резюме. Предотвращение феномена САМ после реконструктивных операций на митральном клапане.

Систолическое переднее движение (САМ) митрального клапана (МК) может поставить под угрозу некоторые жизненно важные состояния. САМ может привести к тяжелой обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) и/или митральной регургитации, что связано с риском внезапной смерти до 20%, который существенно ниже при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Механизмы САМ сложны и зависят от функционального состояния. САМ может возникнуть во всех случаях, но обычно наблюдается у пациентов с ГКМП или после восстановления МК. Эхокардиография (2D, 3D и стресс) играет центральную диагностическую роль в возникновении САМ, но эхокардиографическое изображение и некоторые предикторы позволяют использовать методы профилактики во

время операции и выявлять послеоперационный САМ. Магнитно-резонансная томография играет особую роль в понимании динамической природы САМ, особенно при атипичной анатомии сердца (включая ГКМП). В этой статье описывается, что клиницисту необходимо знать о САМ, от патофизиологических механизмов и методов визуализации до консервативных (медицинских) и хирургические подходы и их соответствующие результаты. Рекомендуется постепенный подход, включающий медикаментозную терапию с последующей агрессивной нагрузкой объемом циркулирующей крови и блокированием адренергических рецепторов. Правильный выбор хирургической техники требует понимания анатомической основы САМ.

Ключевые слова: систолическое переднее движение, митральный клапан, хирургическое вмешательство.

Ca noțiune – SAM presupune deplasarea porțiunii distale a foii anterioare a VM cu obstrucția tractului de ieșire a VS. Inițial considerată ca o stare specifică a cardiomiopatiei hipertrofice, ulterior a fost recunoscută ca un complex de factori, care contribuie la modificarea dinamică a anatomiei complexului valvular stâng. Astfel, mișcarea anterioară sistolică (SAM) de orice severitate apare în 4% până la 10% cazuri.

Studiul Framingham prezintă SAM ca o consecință a bolii mixomatoase neoperate, indiferent de dimensiunile foii valvulare. Ca incidență este prezentată o frecvență de 1-16%, ca stare critică cu eșec tardiv apare la 2-7% de pacienți.

Trebuie să recunoaștem că SAM este o afecțiune care pune viața în pericol, apare la pacienții fără cardiomiopatie hipertrofică, poate duce la obstrucție severă în tractul de ieșire a VS cu sau fără insuficiență mitrală, se asociază cu 20% de deces subit, instalează o hipertensiune arterială brusc, inexplicabilă în situații preoperatorii.

Etiopatogenetic mecanismul SAM este complex, depinde starea funcțională a VS. Poate apărea în

toate cazurile, dar de obicei se observă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, după repararea VM sau înlocuirea valvulară aortică percutană.

Dezvoltarea SAM în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamină prezintă dereglări hemodinamice predispușe.

Astfel:

- în cardiomiopatia hipertrofică des se determină o displazie a mușchilor papilari cu elongare cuspeilor;
- hipertrofia SIV îngustează tractul de ieșire a VS și crește efectul de ventură în timpul sistolei care trage VM în LVTO;

- un sept îngroșat care deplasează fluxul sanguin în spate în timpul sistolei, creând „un unghi de atac” similar cu vela de vânt rezultând MV SAM.

SAM după reparare – VM este cauzat de o nepotrivire (mismatch) între dimensiunea inelară și cantitatea de țesut prezent (țesut redundant). Se creează 2 mecanisme care determină apariția SAM:

- „efectul ventura” – foia anterioară displiază în LVTO prin tragere (sucție);
- efectul de împingere – ca consecință a turbulențelor create de foia anterioară și potențial MR.

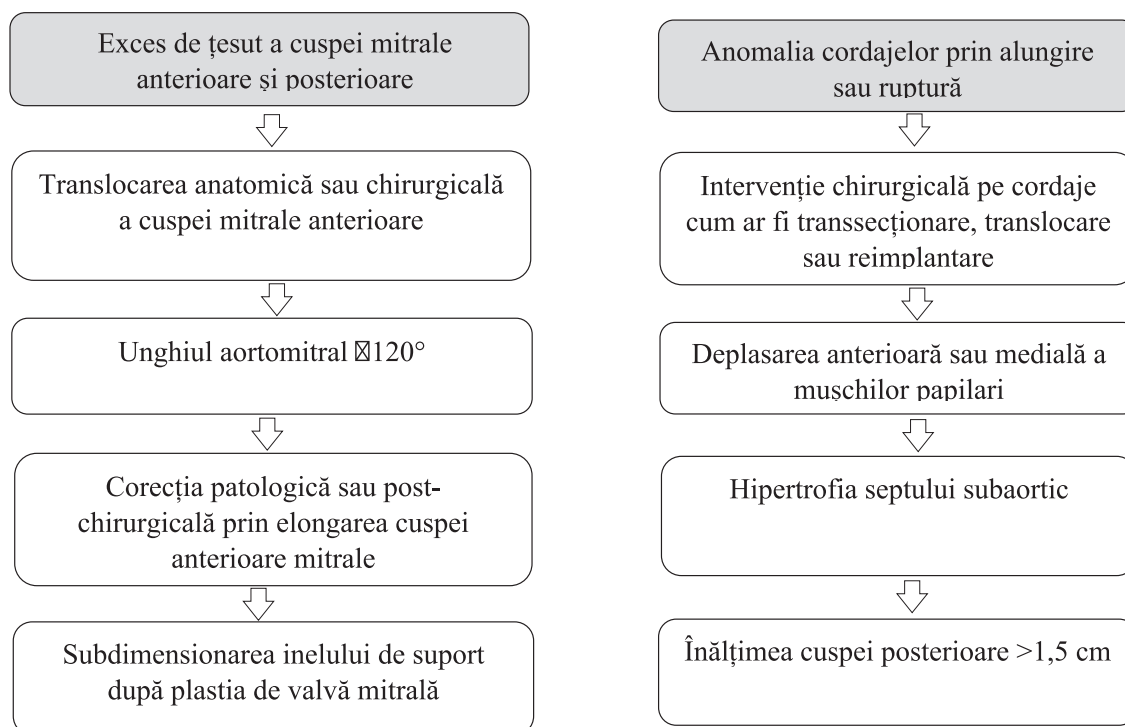


Figura 1. Factorii predispozanți ce cauzează SAM

Un rol decisiv în etiopatogenia SAM revine: anatomii structurale, factorilor geometrici, factorilor chineticici.

Se creează o stare hiperdinamică localizată ori generale, cu consecința pentru VS importante.

Factorii de risc predispozanți de SAM includ:

- un unghi aorto-mitral îngust;
- un sept ventricular stâng bombat;
- VS mic - hiperdinamic (Figura 1).

Au fost menționate și o serie de mecanisme cauzale ce pot contribui la realizarea obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng:

- țesutul cuspei anterioare sau posterioare excesiv;
- translocarea anatomică a valvei mitrale;
- corectare patologică sau post-chirurgicală prin alungirea a foței anterioare;
- subdimensionarea inelară în repararea valvei mitrale;
- examinarea anomaliilor de cordaje cu elongarea lor;
- intervenții pe cordaje, translocarea și reimplantarea;
- deplasarea anterioară a mușchilor papilari;

Atunci când inima este susceptibil anatomic, o serie de condiții fiziologice pot fi permissive pentru apariția de SAM, acestea fiind - presarcină redusă, stare inotropă redusă, postsarcină redusă (Figura 2).

Condițiile fiziologice cauzante de SAM



Figura 2. Condițiile fiziologice cauzante de SAM

Sunt actuale și o serie de indicatori morfometri, care ar putea completa factorii de risc predictibili în SAM:

- raportul dintre lungimea foței anterioare și lungimea foței posterioare;
- distanța dintre punctul de coaptare și septul interventricular (figura 3).

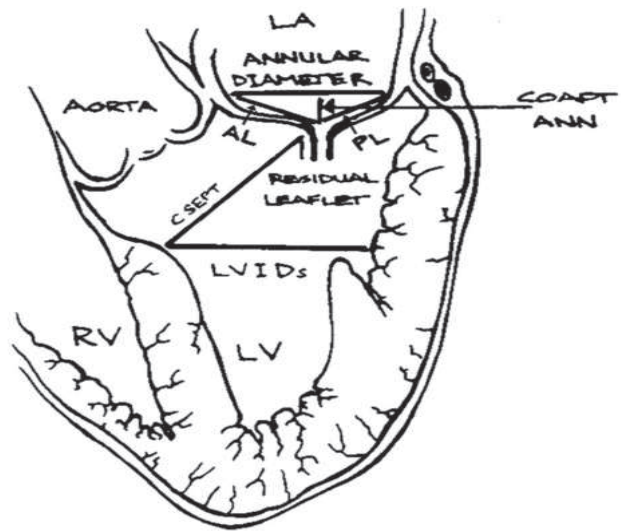


Figura 3. Factorii de risc previzibili în dezvoltarea SAM Raporturi mici dintre lungimea foței anterioare (AL) și lungimea foliței posterioare.

Maslow AD, Am.Coll.Cardiol,1999,34:2096-2104

Acest raport a fost de 0,99 la pacienții care au dezvoltat ulterior SAM și de 1,95 la cei care nu au dezvoltat. Acest lucru se traduce printr-un pliânt posterior înalt fiind unul dintre vinovați.

În altă publicație se menționează - deplasarea anterioară a punctului de coaptare a foței anterioare și SIV. Distanțe scurte între punctul de coaptare și septul interventricular măsurate preoperator: 2,53 cm la pacienții care au dezvoltat SAM față de 3,01 cm la cei care nu au dezvoltat.

- Creșterea distanței de la inelul posterior la punctul de coaptare (D)

Clasificarea ecografică modernă a SAM - în dependență de durata contactului foțelor valvulare cu SIV (Figura 4).

Clasa I	• Fără contact mitrală-septul, distanța minimă între valva mitrală și septul ventricular în timpul sistolei = 10 mm
Clasa II	• Fără contact mitrală-septul, distanța minimă între valva mitrală și septul ventricular în timpul sistolei <10 mm
Clasa III	• Contact scurt mitral folio-sept (<30% din timpul sistolei)
Clasa IV	Contact mitral prelungit folio-sept

Figura 4. Clasificarea ecoului modern SAM

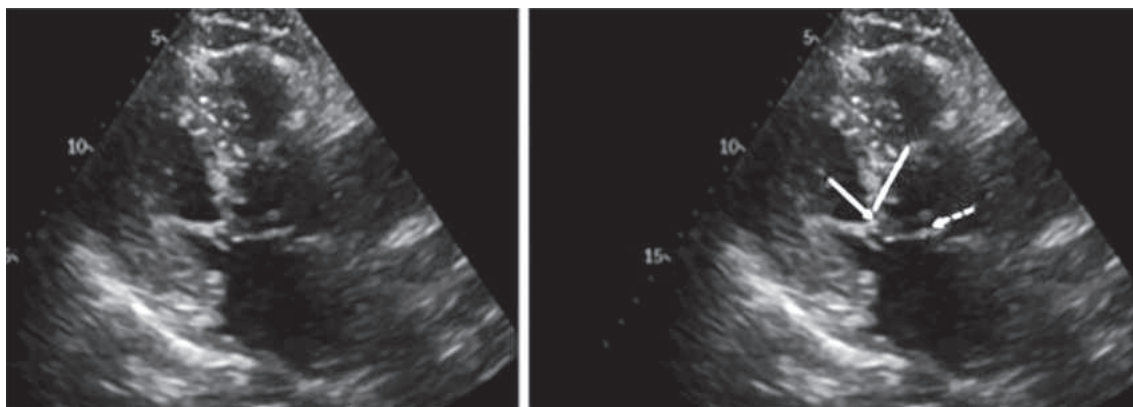


Figura 5. Imagine Ecografica de SAM

În imagine:

- a) Eco-grafic este prezentat un caz de SAM sever la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică și îngroșare a septului superior (sept sigmoid).
- b) Caz cu obliterarea sistolică a LVTO – săgeată întreruptă .

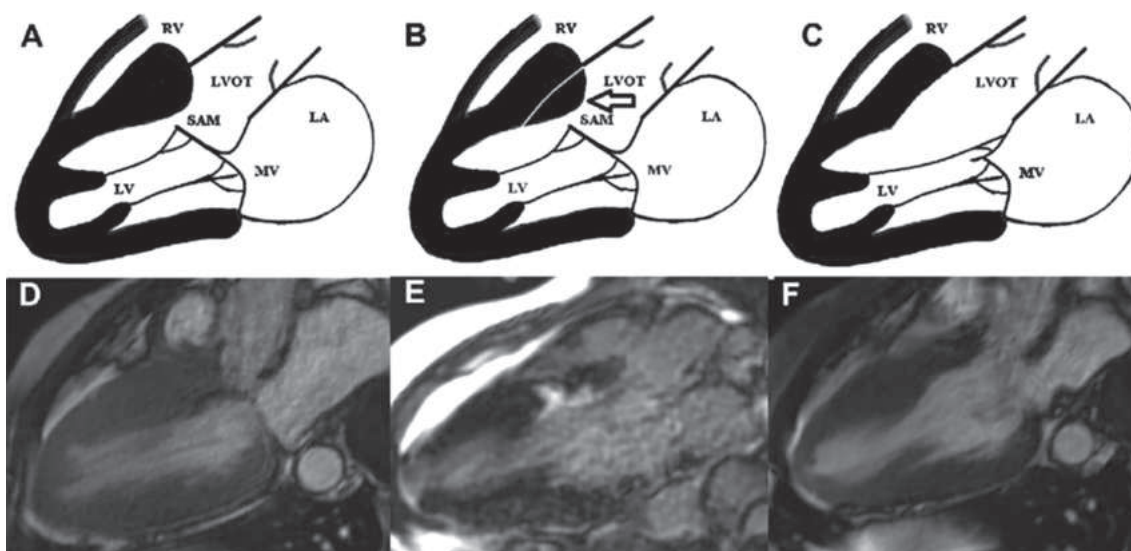


Figura 6. Un caz de SAM primar, la un pacient cu CMH și lărgirea TEVS după intervenție de reducere a septului (A) Hipertrofie septală tipică cu mișcare anterioară sistolică (SAM) a valvei mitrale (MV). (B) Ținta pentru reducerea septului. (C) Rezultat după reducerea septului. (D) Cardiomiopatie hipertrofică în sistolă cu SAM al MV). (E) Imagine tardivă de îmbunătățire a gadolinului cu intensitate ridicată a (F) micșorarea și lărgirea septală a LVOT, nu se observă SAM.

Imagine originală: Robert M Cooper, et al. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2017 Oct;33(10):1254-1265.

Severitatea SAM poate fi clasificată după cum urmează:

- Ușoară pentru SAM durată scurtă fără contact septal;
- Moderată pentru SAM cu contact septal care durează <1/3 din perioada sistolică;
- Severă pentru SAM cu contact septal care durează mai mult de o treime din perioada sistolică;

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este o modalitate de imagistică complementară în

evaluarea detaliată a cardiomiopatiei hipertrofice și a anomaliilor structurale ale aparatului MV.

Oferă rezoluție spațială superioară, imagistică tomografică și posibilități de reconstrucție a inimii. Limitările utilizării RMN includ lipsa disponibilității pe scară largă, costul, factorii pacientului cum ar fi vârsta, obiceiurile habituale, claustrofobia și anumite contraindicații medicale.

În imagine – Este prezentat un caz de SAM primar, la un pacient cu CMH și lărgirea TEVS după intervenție de reducere a septului (figura 6).

La necesitate, cazurile complex sunt examinate atât prin MRI cât și prin ecografia transtoracică.

Prevenirea – apariției SAM poate fi redusă la minimum prin utilizarea de măsuri profilactice în timpul intervenției chirurgicale de reparare a VM, cât și prin identificarea pacienților cu risc sporit în baza tabloului ecocardiografic.

Strategia de management inițială a s-m SAM diagnosticat (sau presupus) cuprinde:

- tratament cu blocarea receptorilor beta-adrenergici;
- încărcarea de volum a circuitului de fluid;
- creșterea postîncărcării pentru a corecta SAM;
- utilizarea de inotropi;
- vasopresoare.

Strategia de tratament secundar:

- îndepărtarea unei membrane subaortice în stenoza subaortică sau mioectomia septală CMP hipertrofică.

Minimizarea intraoperatorie a riscului de SAM, prin reducerea înălțimii foliei posterioare deasupra zonei de coaptare, ea nu trebuie să depășească înălțimea (>15 mm). Astfel:

1. Inelul de anuloplastie trebuie să fie ajustat dimensiunilor corespunzătoare;

2. Se poate folosi o tehnică de alunecare (sliding) a foliei pentru a scurta înălțimea foliei posterioare în cazurile de rezecție a foliei posterioare;

3. „test de cerneală” intraoperator pentru a evalua coborârea excesivă a adâncimea coaptării foii anterioare.

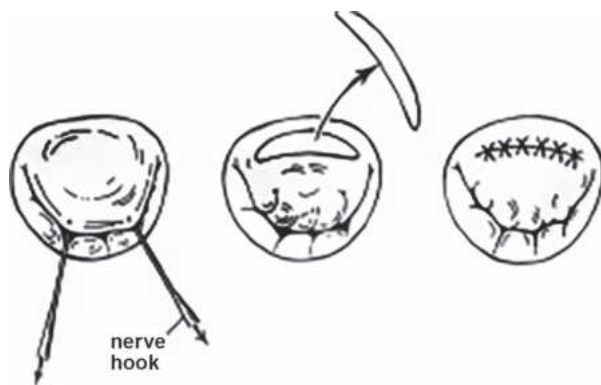
Dacă SAM ușoară este prezentă în cursul intervenției (mai puțin decât RM ușoară și un gradient LVOT mai mic de 50 mmHg) = nicio intervenție chirurgicală suplimentară și treceți la neutralizarea heparinei și decanularea.

Dacă SAM este semnificativă fiziologic (RM ușoară sau mai mare și/sau un gradient LVOT mai mare de 50 mmHG) = reinstituirea bypass-ului cardiopulmonar și efectuarea reparației chirurgicale.

Gestionarea SAM care este descoperită după ce pacientul a părăsit sala de operație, dar înainte de externare, este mai dificilă și necesită o abordare mai costisitoare.

Dacă SAM este încă semnificativă la controlul ecocardiografic după începerea manevrelor de corecție, se recomandă reoperație electivă dacă pacientul nu are comorbidități majore.

Au fost sugerate o serie de metode chirurgicale pentru abordarea SAM. Toate aceste proceduri au



a. Excizia eliptică la baza valvei mitrale anterioare (vedere atrială stângă)



b. Reprezentarea schematică a plastiei de alunecare asociată cu o rezecție ovoidă a valvei anterioare



c. Diametrul mare 40mm al inelului de suport implantat

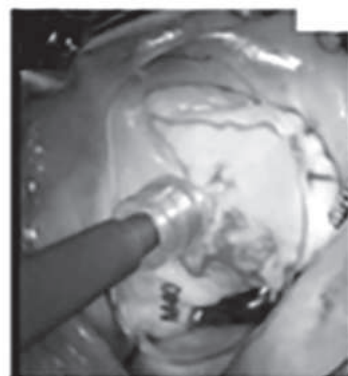


Figura 7. Tehnicile chirurgicale utilizate în corecția sindromului SAM persistent

aceleași obiective de a aborda țesutul excesiv al foliei posterioare și de a deplasa linia de coaptare a cuspelelor către inelul posterior.

Tehnicile chirurgicale utilizate în corecția sindromului SAM persistent după corecția valvei mitrale pot fi:

- excizia eliptică la baza valvei mitrale anterioare;
- plastia de alunecare (slaiiding) la cuspa posterioară cu rezecție triunghiulară, cvadrangulată a cuspelelor;
- utilizarea inelelor de suport cu diametrul mare (figura 7)

Ca puncte cheie menționate studiului nostru sunt acei factori de risc determinanți care ar permite evitarea manifestărilor de SAM. A fost efectuat un studiu statistic multifuncțional cu calcularea coeficientului de risc relativ de SAM. În tabelul următor Vă prezint valoarea și ponderea succesivă a factorilor de risc de apariție a SAM (tabela 1).

Tabela 1

Punctele cheie ce determina SAM

Factorii de risc	Coeficientul de risc relativ	P
Alungirea CMA > 27mm	11.93	<0.0001
Alungirea CMP > 15mm	7.57	<0.0001
Dilatara inelara > 38mm	6.91	<0.0001
Ventricul mic (118-165ml)	4.91	<0.0001
Annuloplastia cu inel supra-dimensionat	3.36	<0.001
Sept hipertrofiat	2.47	<0.01

Concluzii:

– Tehnicile chirurgicale concepute pentru a preveni sindromul SAM urmează să fie gestionate cât mai efectiv utilizând pe larg măsura terapeutică conservativă, la necesitate tratament chirurgical.

– Metoda de diagnostic rămâne ecografia TE intraoperatorie, capabilă să determine cauza și mecanismul sindromului SAM cu propuneri de soluționare.

– Asigurarea unei înălțimi a foliei posterioare mai mică de 15 mm, cu o linii posterioară de coaptare, evitarea utilizării unui inel de anuloplastie subdimensionat, sunt elemente cheie pentru a minimiza incidența SAM.

– Rezecția PMVL, plastia glisante și anuloplastia cu inel de suport de dimensiuni mare ajută permite minimizarea riscului de apariție a SAM.

Bibliografie.

1. Andrew D.Maslow, Meredith M.Regan., J.Michael Haering et al. Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. *JACC*. December 1999; 34 (7):2096-104.
2. Kitae Kim, Toshiaki Toyota, Yoko Fujii, et al. Reversible severe mitral regurgitation caused by systolic anterior motion of the mitral valve in the absence of left ventricular hypertrophy: A case report. *Journal of cardiology cases*. 2016; 13:42-44.
3. Monish Raut, Arun Maheshwari, Baryon Swain. Awareness of ‘Systolic Anterior Motion’ in different conditions. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2018; 12: 1-2.
4. Satoshi Numata, Hitoshi Yaki, kiyoshi Doi, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. *Circulation*. 2015; 131(18):1605-1607.
5. Yoshiyuki Tokuda, Kazuro Fujimoto, Yuji Narita et al. Sutures on the mitral leaflet to prevent systolic anterior motion. *Ann Thorac Surg*. 2021; 111: e213-5.
6. Yochun Jung, Sebastian Streukens, Jindrich Vainer, et al. Spontaneously resolved systolic anterior motion of native mitral valve leaflet after transcatheter mitral valve replacement. *JACC: Case reports*. 2023; 23: 102005.
7. Susumu Manabe, Hitoshi Kasegawa, Hirokuni Arai, Shuichiro Takanashi. Management of systolic anterior motion of the mitral valve: a mechanism-based approach. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 7: 379-389.
8. Ryo Tohma, Yoshihisa Morimoto, Masonobu Sato, Akitoshi Yamada. Systolic anterior motion of the mitral valve following mitral valve repair in the presence of narrow left ventricle outflow. *BMJ. Case Rep*. 2023;16:e256345.
9. Samuel Seidler, Surani De Zoysa Anthony, Chinwe C.C.Obiano, et al. Systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet begins in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2024, 25 (1):86-94.
10. Sherrid M., Kushne J., Yang G., et al. Mitral valve coaptation and its relationship to late diastolic flow: Doppler and vector flow map echocardiographic study in normal subjects. *Echocardiography*. 2017; 34: 537.
11. Ro R., Halpern D., Sahn DJ., et al. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to as relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1984-95.
12. Nicolas G.Smedira. 10 Commandments to avoid systolic anterior mitral leaflet motion. *Innovations*. 2023; 18 (1):7-10.
13. Michael Ibrahim, Christopher Rao, Hutan Ashrafian, et al. Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012; 41 (6):1260-1270.

14. Renker Matthias, Fischer-Rasokat Ultich, Walter Claudia, et al. Evaluation of patients for percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Comparison of cardiac computed tomography angiography with transesophageal echocardiography. *Journal of Thoracic Imaging*. 2022; 37 (3):187-193.
15. Joerg Seeburger, Jurgen Passage, Michael A.Borger, et al. A new concept for correction of systolic anterior motion and mitral valve regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):481-3.
16. Walker Christopher M., Reddy Gautham, Mohammed Tan-Lucien M., Ghung Jonathan H. Systolic anterior motion of the mitral valve. *J Thorac Imaging*. 2012;27(4):W87

CZU: 616.12-008.46-085.225.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.19>

UNELE DILEME CLINICE IN MEDICATIA CU INHIBITORII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA LA PACIENTII CU INSUFICIENTA CARDIACA

Liuba POPESCU, conf. cerc., dr. st. med.
Alexandru CARAUŞ, professor, dr. hab. st. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Departamentul Hipertensiuni Arteriale

e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat.

Utilizarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție redusă este asociată cu ameliorarea capacității funcționale, o creștere a calității și speranței de viață percepute, o rata de deces cardiovascular scăzută și o reducere a numărului de spitalizări din exacerbarea insuficienței cardiace. Unele dintre aceste medicamente sunt, de asemenea, eficiente la pacienții cu boală renală cronică și albuminurie, precum și la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. În ciuda numeroaselor beneficii, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau asociat cu creșterea incidenței hiperkalemiei, în special la pacienții cu boală cronică de rinichi concomitentă. Hiperkalemia este o tulburare electrolitică comună care este definită ca o creștere a concentrațiilor plasmatice de potasiu peste 5 mEq/L. Hiperkalemia s-a asociat cu creșterea ratei de respitalizari, aritmii maligne și o creștere a mortalității. Pe de altă parte, tratamentul optimizat cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron necesită creșteri progresive ale dozei care pot determina, la rândul lor, o probabilitate mai mare de hiperkaliemie. Din toate aceste motive, aducem recomandările ghidului de conduită și tratament pentru aceasta categorie de pacienți.

Cuvinte-cheie: inhibitorii sistemului renina-angiotensina-aldosterona, insuficienta cardiaca, hiperkaliemie.

Abstract. Some clinical dilemmas in medication with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure.

Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction is associated with functional improvement, an increase in perceived quality of life, a reduction in the probability of cardiovascular death, and a decrease in the number of hospitalizations. Some of these drugs are also efficacious in patients with chronic kidney disease and albuminuria as well as in patients with resistant hypertension. Despite their numerous benefits, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors are associated with an increase in incidence of hyperkalemia, especially in patients with concomitant chronic kidney disease. Hyperkalemia is a common electrolyte disorder that is defined as an elevation in plasma concentrations of potassium above 5 mEq/L. It has been related to rehospitalizations, malignant arrhythmias, and an increase in mortality. On the other hand, optimized treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors requires progressive dose increases which can in turn entail a greater probability of hyperkalemia.

Keywords: inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, heart failure, hyperkalemia.

Резюме. Некоторые клинические проблемы применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью.

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса связано с функциональным улучшением и качества жизни, снижением вероятности сердечно-сосудистой смерти и снижением риска госпитализаций. Некоторые из этих препаратов также эффективны у пациентов с хронической болезнью почек и альбуминурией, а также у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Несмотря на многочисленные преимущества, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут привести к гиперкалиемии, особенно у пациентов с сопутствующим хроническим заболеванием почек. Гиперкалиемия – распространенное электролитное нарушение, которое определяется как повышение концентрации калия в плазме выше 5 мэкв/л. Это связано с повторными госпитализациями, злокачественными аритмиями и увеличением смертности. С другой стороны, оптимизированное лечение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы требует постепенного увеличения дозы, что, в свою очередь, может повлечь за собой большую вероятность гиперкалиемии.

Ключевые слова: ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сердечная недостаточность, гиперкалиемия.

Introducere.

Utilizarea antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi (MRA) împreună cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitorii receptorilor angiotensinei II-neprilizină (ARNI) este asociată cu îmbunătățirea funcțională, o creștere a calității vieții, o reducere a probabilității de deces cardiovascular și o scădere a numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă (IC) la pacienții cu IC cronică și fracție de ejeție redusă (FE) [1]. Pe de o parte, inhibitorii ECA/BRA sunt benefici la pacienții cu boală cronică renală (BCR) și albuminurie [2], precum și la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, contribuind la reducerea evenimentelor nefavorabile cauzate de afectarea organelor țintă, în special la pacienții cu diabet zaharat (DZ) și BCR [3]. Cu toate acestea, medicamentele ce influențează axul renina-angiotensina-aldosterona sunt asociate cu creșterea incidenței pentru hiperkalemie, în special la pacienții cu BCR [4] concomitentă. Hiperkalemia a fost legată de prezența aritmiilor maligne și de creșterea mortalității [5]. Pe de altă parte, tratamentul

optimizat cu aceste medicamente necesită o creștere progresivă a dozei care implică o mai intensă inhibare a sistemului renina-angiotensină-aldosteron (RAAS) și astfel o probabilitate mai mare de hiperkalemie [6]. Prin urmare, au fost adăugate noi medicamente care pot corecta această creștere progresivă a potasiului fără a fi necesară suspendarea sau limitarea dozelor de medicamente care s-au dovedit benefice. În acest articol sunt aduse recomandări legate în special de hiperkalemia moderată asociată cu medicamente în contextul tratamentului IC cu FE redusă.

Epidemiologia hiperkalemiei

Nu există o definiție convenită la nivel internațional a hiperkalemiei, iar pragurile pentru definirea severității hiperkaliemiei diferă între ghiduri (Tabel 1) [7, 8-11]. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) definește hiperkalemia drept niveluri de potasiu seric $>5,0$ mmol/L [7], care este cea mai comună definiție; acest nivel, deși în general nu este un factor de risc pentru aritmiile cardiace, ar trebui să declanșeze o monitorizare mai atentă și mai frecventă deoarece prezintă, în sine, un risc mai mare de hiperkalemie severă [7, 8-11]. În funcție de

Tabelul 1.

Pragurile de definire a hiperkalemiei după diverse societăți

Guideline	Serum potassium levels that define hyperkalemia, mmol/L		
	Mild	Moderate	Severe
American Heart Association, 2005 [11]	5.1–5.9	6.0–7.0	> 7.0
US National Kidney Foundation, 2014 [13]	5.1–5.5	5.6–6.0	> 6.0
Canadian Cardiovascular Society, 2016 [12]	5.0–5.5	5.6–5.9	> 5.9
European Society of Cardiology, 2018 [1]	5.1–5.4	5.5–6.0	> 6.0
UK Renal Association, 2020 [10]	5.5–5.9	6.0–6.4	≥ 6.5

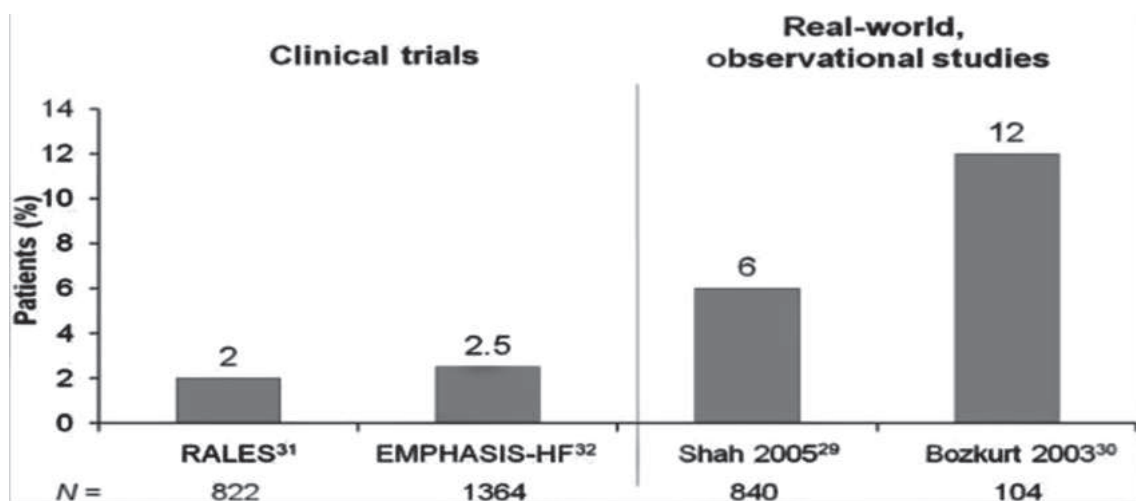


Figura 1. Rata hiperkalemiei la pacienții cu ICC în studii clinice comparativ în mediul real.

definiție, prevalența estimată a hiperkalemiei este de 2–3% în populația generală și de 1–10% la pacienții internați [12]. Prevalența hiperkalemiei crește odată cu vârsta [13, 14], înrăutățirea funcției renale [13–16], prezența diabetului zaharat sau IC [13, 14], antecedente de infarct miocardic [13], utilizarea ISRAA [13, 15] sau hipertensiune arterială rezistentă tratată cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) [17]. Prin urmare, prevalența hiperkalemiei poate fi de până la 40-50% în aceste grupuri cu risc ridicat [18]. În schimb, utilizarea inhibitorilor de cotransportator sodiu-glucoză 2 (SGLT2is) scade riscul de hiperkalemie la pacienții cu BCR tratați cu ISRAA, probabil din cauza kaliurezei induse de diureza osmotică, a eliberării distale crescute de sodiu și a păstrării funcției renale [17, 18].

Ratele de hiperkalemie variază de la 2% la >50% în studiile observaționale, în funcție de populația de pacienți și de severitatea BCR [19, 20]. Dar, aspectul ironic este ca pacienții cu factori de risc pentru hiperkaliemie (de exemplu, vârsta înaintată, DZ, BCR) [21] sunt, de asemenea, cei care primesc cel mai mare beneficiu absolut de la ISRAA [22].

Rapoartele recente au evidențiat câteva aspecte importante ale regimurilor de tratament ISRAA care nu au fost apreciate unanim.

În primul rând, ratele de hiperkalemie documentate în studiile clinice, inclusiv RALES (Studiu de evaluare aleatorie cu Aldactone), EPHEBUS (Studiu de supraviețuire și eficacitate asupra insuficienței cardiace post-infarct miocardic acut cu eplerenonă) și EMPHASIS-HF (Studiu de supraviețuire și spitalizare cu eplerenonă a pacienților ușori în Insuficiență cardiacă) – nu reflectă prevalența acestei complicații în lumea reală. După cum se arată în figura 1, Shah și colab. [23] și Bozkurt și colab. [24] au raportat rate de hiperkaliemie care depășesc substanțial pe cele raportate în studiile clinice originale [25, 26].

Importanța hiperkalemiei

Hiperkalemia este o tulburare comună a echilibrului electrolitic și este definită ca o creștere a concentrațiilor plasmatiche de potasiu mai sus 5 mEq/L. Poate fi clasificată în funcție de nivelul de potasiu ușoară (5–5,4 mEq/L), moderată (5,5–6 mEq/L) sau severă (>6 mEq/L) [28]. După forma sa de prezentare și număr de episoade, poate fi acută sau cronică/recurentă (cel puțin două măsurători de potasiu crescut într-o perioadă de un an). Severitatea simptomelor pe care le provoacă depinde nu numai de nivelul de potasiu, dar și de alți factori precum viteza de debut, de comorbiditățile pacientului, medicamentele administrate concomitent și prezența altor anomalii electrolitice [29].

Hiperkalemia este asociată cu anomalii la nivelul celulelor musculare și cardiomiocite excitabile, poate provoca tulburări de conducere și mărește riscul de aritmii maligne fiind asociată cu o creștere a mortalității [5]. În practica clinică, boala cronică renală (BCR) și medicamentele administrate concomitent, sunt factorii care cel frecvent influențează hiperkalemia [4], dar prevalența și recurența acesteia crește odată cu numărul comorbidităților. Din acest motiv, hiperkalemia devine din ce în ce mai frecventă în rândul persoanelor vârstnice, polimedicației, în special, asociate cu diabet zaharat, BCR sau IC [30]. La pacienții cu IC decompensată, utilizarea intensivă a diureticelor – economizoare de potasiu, activarea sistemului neurohormonal și fluctuații ale funcției renale contribuie la creșterea spitalizarilor, cu o rata mai mare a hiperkalemiei decât în rândul pacienților cu IC cronică stabilă [31].

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt incluși în tratamentul bazat pe dovezi pentru multe persoane cu IC și BCR pentru a preveni sau încetini progresia bolii [32]; cu toate acestea, utilizarea ISRAA este, de asemenea, un factor de risc crescut pentru hiperkalemie [33]. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), Societatea Canadiană de Boli Cardiovasculare (the Canadian Cardiovascular Society) și ghidurile de nefrologie (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) recomandă utilizarea de rutină a ISRAA, titrată la o doză maximă tolerată, pentru a îmbunătăți rezultatele scontate la indivizii cu sindrom cardiorenal [34-37]. În practică, optimizarea terapiei cu ISRAA este adesea limitată fiind urmată de dezvoltarea hiperkalemiei [38]. Aceasta situație crează o dilemă medicală în ceea ce privește creșterea supraviețuirii la medicația cu ISRAA în contextul riscului crescut pentru hiperkalemie.

În fața hiperkalemiei, reducerea dozei de ISRAA sau discontinuarea tratamentului sunt cele mai frecvente opțiuni terapeutice utilizate. Dozarea submaximală a dozelor sau întreruperea tratamentului cu ISRAA este asociată cu consecințe cardiorenale nefavorabile și mortalitate crescută [39, 40] și tratamentul odată oprit, adesea nu este reinițiat [41]. Prin urmare, scopul trebuie să fie menținerea tratamentului cu medicamente care modifică boala (de ex. ISRAA) cât mai mult timp posibil, o abordare susținută de ESC (2021), KDIGO (2020, 2021) și ghidurile UKRA (2020) [42, 43, 44, 45]. În cazurile în care hiperkalemia este o barieră în calea terapiei medicale dirijate de ghid, recomandările Societății Europene de Cardiologie în Insuficiența cardiacă (ESC HF) (2021) precizează că administrarea terapiei de scădere a potasiului poate permite mai

multor persoane să inițieze și să optimizeze medicația cu ISRAA [42]. În mod similar, ghidurile KDIGO pentru gestionarea diabetului în BCR (2020) și pentru gestionarea tensiunii arteriale în BCR (2021) afirmă, de asemenea, că hiperkalemia ar trebui gestionată folosind terapia de scădere a potasiului înainte de a lua în considerare de-escaladare a medicației cu ISRAA [44, 45].

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron și suspendarea tratamentului datorită hiperkalemiei

Inhibitorii SRAA (ISRAA) sunt o gamă largă de medicamente care include inhibitorii ECA, ARA, ARNI și ARM și constituie în prezent piatra de temelie în tratamentul diverselor boli cardiovasculare. Cu toate acestea, creșterea utilizării lor, îndeosebi la atingerea dozelor – tinta, la doze mari și în combinație cu alți agenți – modulatori ai sistemului neurohumoral, hiperkalemia devine o problemă, în special în grupurile cu risc ridicat, precum sunt vârstnicii și pacienții cu diabet zaharat, IC sau BCR [4] asociată.

Hiperkalemia este principalul motiv pentru care nu se ating dozele țintă cu clasele de ISRAA și întreruperea tratamentului cu MRA plasându-se pe locul trei de discontinuitate printre ceilalți ISRAA [46]. ISRAA sunt, de asemenea, subutilizați la pacienții cu BCR care nu fac dializă [47]. Acești pacienți sunt mai sensibili la efectele adverse precum deteriorarea funcției renale și hiperkalemia. Din acest motiv, medicația cu ISRAA în acest context devine o provocare și există informații limitate în acest sens. Pe de altă parte, este important de luat în considerare că întreruperea tratamentului cu ISRAA după un episod de exacerbare a IC este asociat cu un risc mai mare de mortalitate, respitalizate sau crește necesitatea de transplant de cord [48]. S-a observat că pacienții care ajung la <50% din doza recomandată s-a soldat cu o mortalitate sporită și spitalizări repetate din cauza IC decât cei la care dozele maxime pot fi titrate [49].

În sfârșit, hiperkalemia este considerată un factor de prognostic prost în IC și de tratament suboptimal cu ISRAA [50]. Prin urmare, căutarea strategiilor care să permită menținerea tratamentului cu ISRAA în doze optime evitând în același timp efectele adverse asupra funcției renale și echilibrului electrolitic este important.

Managementul hiperkalemiei și inhibitorii sistemului renina-angiotensina-aldosterona

Recomandările privind managementul hiperkaliemiei cronice la pacienții aflați în tratament cu ISRAA variază în funcție de recomandările aduse de ghiduri. În acest articol aducem recomandările propuse de ESC [1] pentru diagnosticul și tratamentul

IC și recentul document de consens al Grupului de lucru al ESC pentru boli cardiovasculare și Farmacoterapie [51]. În conformitate cu cele expuse anterior, adoptarea de măsuri în funcție de nivelurile de potasiu seric. Obiectivul acestor ghiduri este de a maximiza utilizarea ISRAA și obținerea beneficiilor cardiorenale majore, inițiind tratamente pentru reducerea potasiului atunci când nivelurile sunt mai mari de 5 mEq/L. În cazul pacienților cu IC cronică și un medical istoric de hiperkalemie cu sau fără deteriorarea funcției renale, **se recomandă:**

- Depistarea cauzelor care au declanșat hiperkaliemia; determinarea severității, persistenței și reversibilității acesteia și consemnarea acesteia în fișa medicală.
- Identificarea pacienților cu risc de a dezvolta hiperkaliemie și deciderea pentru retragere sau reintroducerea medicamentului.
- Stabilirea dozei țintă, având în vedere utilizarea medicamentelor care liganzi de potasiu și un program de titrare și teste de sânge de urmărire, așa cum este indicat în ghidul clinic [1].
- Monitorizarea atentă a funcției renale și a electroliților.

Măsurile care vizează prevenirea hiperkalemiei includ:

- Scăderea aportului de potasiu: dietă cu conținut scăzut de potasiu, evitarea suplimentelor minerale, suplimentelor alimentare sau compuși multivitaminici precum și medicamente care conțin potasiu.
- Creșterea eliminării potasiului: liganzii potasiului (săruri sulfonate de calciu, patiomer, sodiu ciclosilicat de zirconiu [ZS-9]).
- Evitarea sau optimizarea medicamentelor care pot deteriora filtrarea glomerulară și produc hiperkalemie (antiinflamatorii nesteroidiene și o utilizare prudentă a diureticelor care economisesc potasiu).
- Realizarea celui mai bun echilibru de fluide posibil pentru a evita deteriorarea funcției renale ca declanșator al hiperkalemiei (aport adecvat de lichide în funcție de vârstă, anotimp etc. și optimizarea dozelor de diuretice).

Următoarele sunt indicate unele dintre recomandările create de către grupul de lucru pentru identificare și management a pacienților cu hiperkalemie și IC.

Recomandări privind identificarea și managementul pacienților cu hiperkalemie și insuficiență cardiacă

1. Determinați nivelurile de K și RFG la toți pacienții cu IC.
2. Identificați tipul de hiperkaliemie:
 - Urgență hiperkaliemică.

- Hiperkaliemie izolat a.
- Hiperkaliemie recurenta, usoara-moderata, fără semne de severitate.

3. La toți pacienții cu IC se verifică antecedentele de hiperkaliemie, determinându-se etiologia și gradul de reversibilitate.

4. Cei mai frecvenți factori de risc sunt vârsta înaintată, DZ, IRC, CVA, neoplasm, istoricul de hiperkaliemie.

5. Aspecte de revizuit pentru a reduce riscul de hiperkaliemie:

- Scade aportul de K; evita alimentele bogate în suplimente de potasiu.
- Evitați medicamentele: AINS, diuretice distale.
- Echilibrarea echilibrului fluidelor; optimizarea dozei de diuretice.
- Evaluați introducerea unui agent de reducere a Kaliului.

6. Indicații cu dovezi științifice pentru prescrierea unui ISRAA:

- BRC cu albuminurie/proteinurie.
- HT cu risc cardiovascular ridicat.
- IC cu FE redusă.

7. După indicarea unui ISRAA, stabiliți doza țintă pentru a o titra în mod corespunzător.

8. Acțiune terapeutică bazată pe niveluri K (algoritmul figura 2):

K = 4---5 mEq/L → Se prescrie și/sau se titrează ISRAA

K = 5,1---6,0 mEq/L → Evaluați introducerea unui medicament care reduce Kaliul și prescrieți/ titrați un ISRAA

K > 6,0 mEq/L → Suspendați ISRAA și reevaluați

9. Sunt necesare teste periodice frecvente de urmărire la inițierea unui ISRAA:

- Prima măsurare: 1-4 săptămâni după introducere sau titrare.
- Repetați la 8---12 săptămâni. Apoi la fiecare 4 luni.
- Monitorizare mai atentă a RFG și Kaliului la pacienții cu risc ridicat.

10. Dacă există criteriile pentru indicarea unui ISRAA și nu este posibilă prescrierea sau titrarea adecvată a acestuia, se recomandă medicamentul care leagă potasiul.

Există o serie de opțiuni de tratament recomandate pentru utilizarea în gestionarea hiperkaliemiei la adulții cu boală cardiorenală:

Diureticele de ansă și tiazidice pot fi utilizate pentru a crește excreția de potasiu prin creșterea livrării de sodiu în canalele colectoare. Diureticele sunt recomandate pentru utilizarea în tratarea hiperkaliemiei ușoare până la moderate la persoanele cu funcție renală adecvată [42]. Diureticele au utilitate și la cei cu hiperkaliemie și supraîncărcare de volum concomitentă sau hipertensiune arterială [44].

Bicarbonatul de sodiu oral poate fi luat în considerare la persoanele cu hiperkaliemie și acidoză

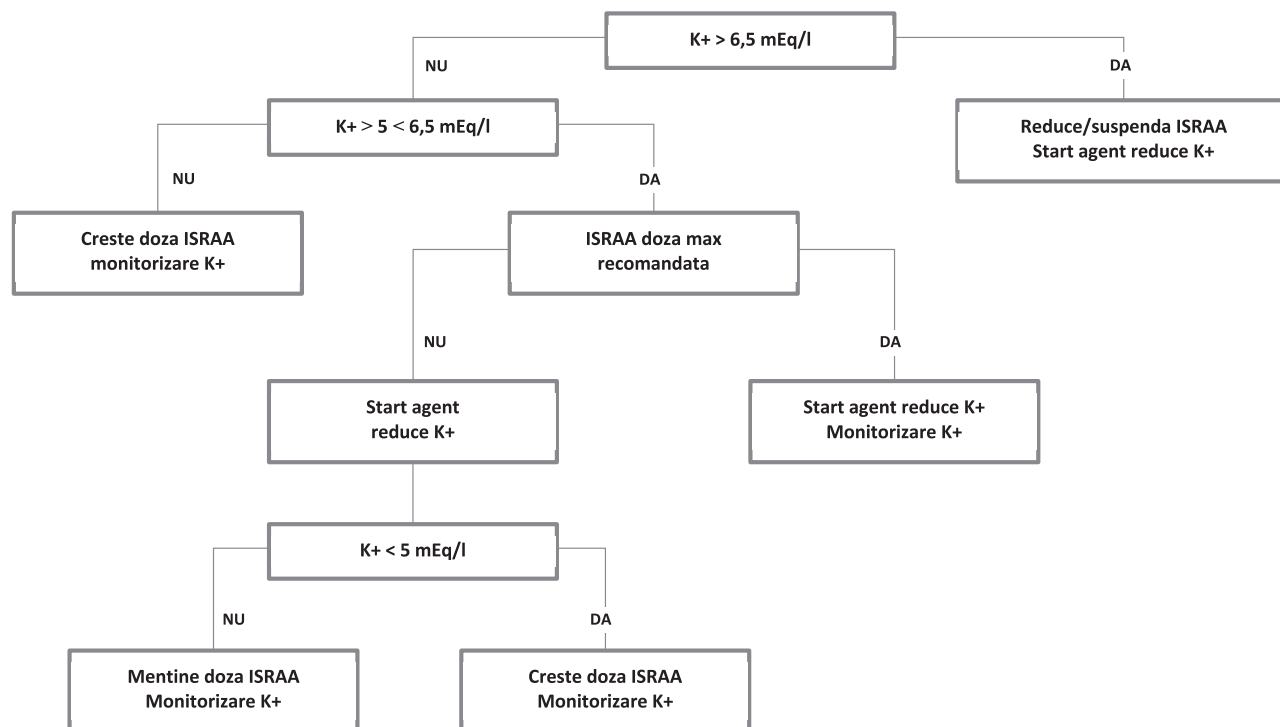


Figura 2. Algoritmul de management în funcție de nivelul de potasiu.

metabolică, în special la cei cu un nivel seric de bicarbonat de <22 mmol/L, dar este important să se ia în considerare încărcarea de sodiu, în special la cei cu risc de supraîncărcare cu lichide [42]. La cei cu risc de supraîncărcare cu lichide, trebuie luată în considerare utilizarea concomitentă de diuretice [44].

Recent, au fost dezvoltăți doi noi lianți de potasiu, patiromer și ciclosilicat de zirconiu de sodiu (SZC). Ambele și-au demonstrat eficacitatea [52, 53] și ghidurile ESC HF (2021) și ghidurile KDIGO pentru gestionarea DZ în BCR (2020) și pentru gestionarea tensiunii arteriale în BCR (2021) recomandă utilizarea lor pentru tratamentul cu ISRAA asociat hiperkalemiei [42,44, 45].

Patiromerul este un polimer neabsorbit cu schimb cationic, care conține un complex de calciu-sorbitol drept contra-ion. Patiromerul crește excreția potasiului în materiile fecale prin legarea potasiului la nivelul lumenului tractului gastro-intestinal. Legarea potasiului reduce concentrația de potasiu liber în lumenul gastro-intestinal, având ca rezultat o reducere a valorilor potasiului seric [54]. Patiromerul schimbă potasiu cu ionii de calciu; prin urmare, poate fi mai eficient la pacienții care cu hipertensiune arterială severă, BCR sau IC [54]. Patiromer este desemnat pentru ionizare maximă la pH-ul fiziologic al tractului gastrointestinal, unde concentrațiile de potasiu sunt cele mai mari.

SZC este un silicat de zirconiu microporos care imită acțiunea canalelor fiziologice ale ionilor de potasiu [55]. Este foarte selectiv pentru potasiu, cu efect minim asupra absorbției altor cationi, cum ar fi calciul sau magneziul [55]. SZC are un debut rapid al efectului (în decurs de 1 oră) și, prin urmare, este opțiunea preferată în cazurile în care este necesară o reducere relativ rapidă a nivelurilor de potasiu seric [56]. Prin comparație, debutul de acțiune pentru patiromer este 4–7 ore și nu este potrivit pentru tratamentul de urgență [56].

Concluzie.

Având în vedere riscul de hiperkalemie în timpul tratamentului cu ISRAA, este recomandabil să se monitorizeze concentrațiile serice de potasiu înainte de la inițierea acestor tratamente și apoi în mod regulat pe tot parcursul tratamentului.

Dacă medicația cu ISRAA este indicată la pacienții cu boală cardiorenală, medicul trebuie să trateze mai întâi hiperkalemia, înainte de a reduce doza sau de a întrerupe tratamentul cu ISRAA, deoarece reducerea sau discontinuarea tratamentului cu ISRAA poate majora riscul evenimentelor cardiovasculare și renale majore sau de deces. Gestionarea hiperkaliemiei ar trebui să implice utilizarea lianților de potasiu mai

noi, cum ar fi ciclosilicatul de sodiu și zirconiu sau patiromer, deoarece acești agenți pot permite eficient tratamentul optim cu ISRAA. În cele din urmă, pacienții ar trebui să primească educație cu privire la hiperkalemie, riscurile întreruperii tratamentelor lor curente și necesitatea de a evita aportul excesiv de potasiu alimentar.

Bibliografia.

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129---200, doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

2. Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:768--79, doi:10.1159/000489913.

3. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1061---70, doi:10.1161/circresaha.118.312156.

4. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:1156---62, doi:10.1001/archinternmed.2009.132.

5. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, et al. Association of abnormal serum potassium levels with arrhythmias and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:197---212, doi:10.1007/s10557-018-6783-0.

6. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin 239 L. Almenar Bonet and Á. González-Franco receptor blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e156---166, doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x.

7. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lewis BS, et al. (2018) Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 4:180–188.

8. Alfonzo A, Harrison A, Baines R, et. All. UK Kidney Association (2020) Renal association clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults.

9. American Heart Association (2005) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 112:IV121– IV125.

10. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et. al. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels (2016) The Canadian Cardiovascular Society heart failure companion: bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol* 32:296–310.

11. National Kidney Foundation (2014) Clinical update on hyperkalemia.
12. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, et al. (2019) Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 32:499–516.
13. Nilsson E, Gasparini A, et al. (2017) Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 245:277–284.
14. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group (2020) Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail* 22:1378–1389.
15. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. (2009) The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169:1156–1162.
16. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. (2012) Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1234–1241.
17. Luo X, Xu J, Zhou S, Xue C, et al. (2023) Influence of SGLT2i and RAASi and their combination on risk of hyperkalemia in DKD: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*.
18. Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, et al. (2021) Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 42:4891–4901.
19. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014;174:347–354.
20. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850–2870.
21. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl*. 2016;6:3–6.
22. Ferrario CM. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension*. 2010;55:445–452.
23. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:845–849.
24. Bozkurt B, Agoston MD, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:211–214.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
26. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al., for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
27. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 suppl): S212–S220. 5220.
28. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:180–8, doi:10.1093/ehjcvp/pvy015.
29. Alvo M, Warnock DG. Hyperkalemia. *West J Med*. 1984;141:666–71.
30. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med*. 1997;12:646–56, doi:10.1046/j.1525-1497.1997.07128.x.
31. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613–25, doi:10.1002/ejhf.566.
32. Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S. Hyperkalemia and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors dose therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2019;5:130–2.
33. Renal Association. Clinical Practice Guideline. Treatment of acute hyperkalaemia in adults. 2020.
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1–S115.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1–S87.
37. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342–433.
38. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95:1304–17.
39. Wang AY. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:iii36–44.

40. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21:S212–20.
41. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1217–26.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4–131.
43. Renal Association. Clinical Practice Guideline. Treatment of acute hyperkalaemia in adults. 2020.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1–S115.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1–S87.
46. Lisi F, Parisi G, Gioia MI, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist withdrawal for hyperkalemia and mortality in patients with heart failure. *Cardiorenal Med*. 2020;10:145–53, doi:10.1159/000505286.
47. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:650–8, doi:10.1016/j.jacc.2013.10.050.
48. Darden D, Drazner MH, Mullens W, Dupont M, Tang WHW, Grodin JL. Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. *Clin Cardiol*. 2019;42:1010–8, doi:10.1002/clc.23260.
49. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L, et al. Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-world cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55:65–9, doi:10.1016/j.regg.2019.10.002.
50. Núñez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018;137:1320–30, doi:10.1161/circulationaha.117.030576.
51. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:180–8, doi:10.1093/ehjcvp/pvy015.
52. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, et al.; Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2018;5: 257–66.
53. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372: 222–31.
54. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, et al. (2016) Mechanism of action and pharmacology of patiromer, a nonabsorbed cross-linked polymer that lowers serum potassium concentration in patients with hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 21:456–465.
55. European Medicines Agency (2022) Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate): summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-eparproduct_information_en.pdf.
56. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J (2017) Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 37:401–411.

CZU: 616-056.52:616.12-008.46

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.20>

ASPECTELE STATUTULUI PRO- INFLAMATOR LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ ÎN CONTEXTUL PARADOXULUI OBEZITĂȚII

Inesa GUȚAN, medic cardiolog¹, cercetător științific¹,
doctorand anul II².

¹Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: inesa.gutan@gmail.com

Rezumat.

Obezitatea este un predictor independent al bolilor cardiovasculare, cu un risc crescut în prevenția primară, dar conform mai multor studii a fost demonstrat efectul potențial protector al obezității atunci când coexistă cu boala cardiovasculară, fenomen numit „paradoxul obezității”.

În timp ce cercetările anterioare au demonstrat că mediatorii inflamatori au fost asociați cu o supraviețuire mai scurtă, efectul inflamației asupra asocierii dintre obezitate și insuficiența cardiacă nu a fost luat în considerare. Se cunoaște că țesutul adipos are un rol crucial în reglarea inflamației și homeostaziei metabolice, însă unele aspecte ale inflamației cronice au și efect adaptativ sau compensator în anumite condiții la persoanele obeze.

În acest context, este important să investigăm mecanismele efectului protector a obezității în relație cu insuficiența cardiacă pentru a înțelege acest paradox și pentru a dezvolta strategii de tratament mai eficiente.

Cuvinte cheie: paradoxul obezității, inflamație, insuficiență cardiacă.

Summary. Pro- inflammatory status in patients with ischemic heart failure in the setting of obesity paradox.

Obesity is an independent predictor of cardiovascular disease, with an increased risk in primary prevention, but according to several studies, the potential protective effect of obesity when it coexists with cardiovascular disease has been demonstrated, a phenomenon called the „obesity paradox”.

While previous research has shown that inflammatory mediators have been associated with shorter survival, the effect of inflammation on the association between obesity and heart failure has not been considered. Adipose tissue is known to have a crucial role in regulating inflammation and metabolic homeostasis, but some aspects of chronic inflammation also have an adaptive or compensatory effect under certain conditions in obese individuals.

In this context, it is important to investigate the mechanisms of the protective effect of obesity in relation to heart failure in order to understand this paradox and develop more effective treatment strategies.

Keywords: obesity paradox, inflammation, heart failure.

Резюме. Воспалительный статус у больных ишемической сердечной недостаточностью на фоне парадокса ожирения.

Ожирение является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний с повышенным риском при первичной профилактике, но, согласно нескольким исследованиям, был продемонстрирован потенциальный защитный эффект ожирения, когда оно сосуществует с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – явление, названное «парадоксом ожирения».

Хотя предыдущие исследования показали, что медиаторы воспаления связаны с более короткой выживаемостью, влияние воспаления на связь между ожирением и сердечной недостаточностью не рассматривалось. Известно, что жировая ткань играет решающую роль в регуляции воспаления и метаболического гомеостаза, но некоторые аспекты хронического воспаления также оказывают адаптивное или компенсаторное действие при определенных условиях у людей с ожирением.

В этом контексте важно исследовать механизмы защитного эффекта ожирения в отношении сердечной недостаточности, чтобы понять этот парадокс и разработать более эффективные стратегии лечения.

Ключевые слова: парадокс ожирения, воспаление, сердечная недостаточность.

Introducere.

Obezitatea este un predictor independent al bolilor cardiovasculare (BCV), chiar și în absența altor factori de risc, cu toate acestea, este interesant, că după debutul BCV, relația dintre indicele masei corporale (IMC) crescut și rezultatele clinice nu este una liniară. În timp ce IMC, definit prin greutatea (kg) împărțită la pătratul înălțimii (m²), este utilizat cel mai larg ca indicator pragmatic al excesului de greutate, circumferința taliei (WC) și raportul talie-șold (WHR) sunt predictorii mai buni a distribuției grăsimii și a obezității centrale și au o asociere mai strânsă cu morbiditatea. Raportul talie-înălțime a demonstrat, de asemenea, utilitate în stratificarea indivizilor în funcție de riscul cardiovascular (CV) [1]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a publicat pragurile recomandate pentru IMC și WC ca indicatori ai riscului de BCV: un IMC între 25 și 29,9 kg/m² și ≥30 kg/m² sunt, în general, definiți ca având supraponderalitate și, respectiv, obezitate. Un WC care măsoară >102 cm la bărbați și >88 cm la femei este asociat cu risc CV și risc de mortalitate, dar există complexități și factori precum vârsta, traiectoria greutateii pe parcursul vieții care influențează nivelul de risc [2].

Conceptele de obezitate cu greutate normală, paradoxul obezității și obezitatea metabolic sănătoasă (MHO) se numără printre controversile majore legate de tratamentul BCV sau cardiometabolice [3].

Obezitatea cu greutate normală

IMC este principalul indicator de diagnostic al excesului de greutate/obezitate utilizat în practica clinică, dar această măsură nu poate oferi o indicație precisă a masei sau distribuției de grăsime. Persoanele cu greutate normală ar putea avea sarcopenie cu scăderea masei musculare și procent crescut de grăsime corporală, totuși să fie considerate a avea un IMC sănătos [4].

Un studiu care au examinat datele a 15 184 de persoane incluse în al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III) din Statele Unite a arătat că mortalitatea generală a fost mai mare pentru persoanele cu IMC normal și obezitate centrală, în comparație cu cele cu același IMC, dar fără adipozitate centrală [5]. Măsurile antropometrice complementare, cum ar fi WC sunt utile în identificarea persoanelor cu IMC normal și obezitate centrală care ar putea beneficia de investigații suplimentare privind factorii de risc CV (de exemplu, nivelul lipidelor, diabetul).

Obezitatea metabolic sănătoasă

Obezitatea metabolic sănătoasă (MHO) descrie acele persoane cu un IMC > 30 kg/m², care nu au factori

de risc crescuți pentru BCV. Studiul MESA de 12 ani, care examinează relația dintre obezitate, sindromul metabolic și BCV, a concluzionat că persoanele cu MHO nu au un risc crescut de deces CV în comparație cu persoanele cu greutate normală, sănătoase din punct de vedere metabolic [6]. Cu toate acestea, aceste date au arătat, de asemenea, că 48% dintre cei din grupul MHO au continuat să dezvolte sindrom metabolic de-a lungul timpului. Persoanele MHO care au dezvoltat factori de risc au avut o șansă cu 60% mai mare de a suferi un eveniment CV major în comparație cu persoanele sănătoase, fără obezitate [7].

Paradoxul obezității

Obezitatea crește riscul de BCV în prevenția primară [8] și, ca atare, clinicienii și cercetătorii au presupus istoric că excesul de masă corporală ar fi, de asemenea, dăunător în prevenția secundară, prin asocierea acesteia cu rezistența la insulină și diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială și inflamația cronică.

Contrar acestei ordine de idei, presupunerea dată nu este una unanimă, deoarece mai multe studii epidemiologice retrospective și prospective au demonstrat un efect potențial protector al obezității atunci când coexistă BCV, fenomen numit „paradoxul obezității” [9, 10].

A devenit un pic clișeu să spunem că obezitatea este unul dintre factorii principali de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace (IC). Chiar dacă acest lucru este cu siguranță adevărat, situația pare să se schimbe semnificativ la pacienții cu IC manifestă pentru care o a fost sugerat „paradoxul obezității”. Într-adevăr, au trecut mai bine de două decenii de când paradoxul obezității a fost raportat pentru prima dată la pacienții aflați în hemodializă de întreținere [11]. Mai mulți autori au confirmat existența acestuia în seturi de date ale studiilor clinice la scară largă în IC, sugerând că pacienții cu IC cu IMC mai înalt au un prognostic mai bun decât cei cu valori mai mici [12]. Având în vedere presupunerea că paradoxul obezității nu este o aberație statistică, există potențiale explicații pentru rezultatele îmbunătățite observate la pacienții obezi.

Opinie contradictorie cu privire la beneficiile scăderii în greutate la persoanele cu IC, BCV și/sau diabet zaharat tip 2, se bazează pe studii care sugerează că IMC mai scăzut poate fi asociat cu rate mai mari de mortalitate în unele grupuri cu risc ridicat [13]. O revizuire sistematică de reper, care a examinat 40 de studii, inclusiv 250152 de persoane cu boală coronariană, a arătat că supraponderalitatea sau obezitatea ușoară nu era predictivă pentru creșterea mortalității sau a mortalității CV, în comparație cu IMC normal, în timp ce persoanele cu obezitate severă

(≥ 35 kg/m²) erau la cel mai mare risc de mortalitate CV [14].

Studiul MAGGIC a inclus aproape 40 000 de persoane cu IC cronică în 30 de cohorte și a arătat că rata mortalității a crescut pe măsură ce fracția de ejeție a scăzut, în timp ce rata mortalității a fost diminuată odată cu creșterea IMC [15].

PARADIGM-HF a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea sacubitril/valsartan, un inhibitor al receptorului de angiotensină și al neprilazinei (ARNI) în comparație cu enalapril la 8339 de pacienți cu IC cronică cu fracția de ejeție redusă (IC-FEr) în 47 de țări, pe șase continente [16]. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, Butt și colab. au evaluat impactul prognostic al IMC și WHtR la pacienții cu IC-FEr, unde au confirmat „paradoxul obezității”, s-a evidențiat un risc mai scăzut de mortalitate de orice cauză la pacienții cu un IMC de 25 kg/m² sau mai mult [17].

Asocierea obezității și a inflamației cronice este considerată unul dintre mecanismele fiziopatologice majore responsabile de dezvoltarea BCV la persoanele obeze [18], dat fiind faptul că țesutul adipos joacă un rol crucial în reglarea inflamației și homeostaziei metabolice [19], însă unele aspecte ale inflamației cronice au și efect adaptativ sau compensator în anumite condiții la persoanele obeze, ceea ce a fost studiat în acest articol. În timp ce cercetările anterioare au demonstrat că mediatorii inflamației au fost asociați cu o supraviețuire mai scurtă, efectul inflamației asupra asocierii dintre obezitate și IC nu a fost luat în considerare [20].

Date epidemiologice.

Obezitatea și supraponderalitatea fac parte din problemele de sănătate la nivel mondial, întrucât aproximativ o jumătate de miliard de adulți și aproape 40 de milioane de copii sunt considerați obezi sau supraponderali pe tot globul [21]. OMS estimează că aproximativ 1,9 miliarde de adulți la nivel mondial (aproximativ 39% din populația lumii) sunt incluse în cadrul categoriei supraponderale. Dintre acestea, peste 650 milioane trăiesc cu obezitate (aproximativ 13% din populația globală). Obezitatea este asociată în mod tradițional cu un risc crescut de BCV, incluzând IC. Cu toate acestea, există unele aspecte ale acestei asocieri care par să contrazică această logică, fenomen cunoscut sub numele de „paradoxul obezității” [22], care în ultimii 20 ani prezintă interes științific.

Scopul acestei sinteze este de a analiza rolul statutului pro- inflamator la pacienții obezi în relație cu incidența bolii cardiovasculare și a insuficienței cardiace.

Metodologia.

Pentru această sinteză a literaturii au fost căutate surse științifice prin intermediul căutării cuvintelor cheie și combinațiilor dintre acestea: paradoxul obezității, statut pro- inflamator, inflamație, citokine, țesut adipos visceral, insuficiență cardiacă. În ultimii 5 ani au fost publicate multiple lucrări științifice care vizează mecanismele apariției paradoxului obezității în IC, astfel am selectat 36 surse bibliografice cu informație actuală pentru tema studiată. Căutarea a fost limitată la articolele publicate în limba engleză. Informația expusă se bazează pe rezultatele studiilor citate în bibliografie.

Rolul țesutului adipos și a mediatorilor inflamației în cadrul ”paradoxului obezității”

În timp ce obezitatea este un factor de risc major pentru dezvoltarea IC ischemice, pacienții supraponderali sau obezi diagnosticați cu această afecțiune prezintă uneori o supraviețuire mai bună decât cei cu o greutate normală [23]. Această inversare a epidemiologiei tradiționale, numit paradoxul obezității, este acum bine documentat în numeroase studii, în special în diverse populații care au supraponderalitate sau obezitate clasa I [24]. Gruberg și colab. [25] au observat că la pacienții cu boală coronariană, după intervenția coronariană percutană, mortalitatea generală a fost semnificativ mai mare la pacienții cu IMC normal, comparativ cu subiecții supraponderali. De atunci, o serie de studii, au constatat că obezitatea sau supraponderalitatea, definite în mare parte prin IMC, au fost asociate cu o supraviețuire mai bună la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [26], la cei după infarctul miocardic acut [27] și după o intervenție chirurgicală cardiacă [28].

În acest context, este important să investigăm mecanismele efectului protector ale obezității în relație cu insuficiența cardiacă ischemică pentru a înțelege mai bine acest paradox și pentru a dezvolta strategii de tratament mai eficiente.

Țesutul adipos nu este o formă inertă de stocare a energiei dar este un participant activ din punct de vedere metabolic. Obezitatea a fost considerată în mod tradițional o stare pro- inflamatoare care se asociază cu modificări ale rezistenței la insulină, hipertensiune arterială, ateroscleroză și unele tipuri de cancer. Persoanele supraponderale și obeze au niveluri serice modificate de citokine inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), proteina C reactivă (PCR), interleukinele (IL-6, IL-18), rezistină și visfatina [29].

În Jurnalului Societății Americane de Nefrologie (JASN), rezultatele unui studiu de cohortă mare

au arătat un nou aspect important al obezității – modificarea efectului prin inflamație [30]. Stenvinkel și colab. au descoperit că asocierea paradoxală dintre IMC și mortalitatea la pacienții care au necesitat hemodializă a fost modificată de inflamație. Stenvinkel și colab. au studiat 5904 pacienți cu hemodializă din 15 țări europene care au fost înrolați în studiu în 2007–2009. Pacienții au fost împărțiți în funcție de IMC și stratificați în funcție de prezența sau absența inflamației. Inflamația a fost definită ca un nivel seric al PCR ≥ 10 mg/L și/sau albumină ≤ 35 g/L. Studiul a arătat că, în timpul unei urmăriri mediane de >3 ani, în grupul cu IMC mai ridicat, obezitatea nu a oferit un efect protector în absența inflamației în rândul pacienților aflați în dializă. În schimb, un IMC mai mare a fost asociat cu un avantaj de supraviețuire la pacienții care au prezentat inflamație. Studiul adaugă o piesă importantă la puzzle-ul paradoxului obezității, deoarece sugerează un rol major al inflamației ca modificador de efect.

Asocierea obezității și a inflamației cronice sub-clinice este considerată unul dintre mecanismele fiziopatologice majore responsabile de dezvoltarea BCV la persoanele obeze [31]. Se crede că inflamația sub-clinică în obezitate este legată de excreția mai multor mediatori pro-inflamatori, inclusiv factorul de necroză tumorală- α (TNF- α). Nivelurile mediatorilor pro-inflamatori sunt asociate cu prognosticul și severitatea BCV [31, 32].

Inflamația sub-clinică este, de asemenea, o caracteristică comună a IC [31]. TNF- α și alți mediatori pro-inflamatori sunt crescuți la pacienții cu IC independent de IMC [33]. Niveluri mai ridicate ale acestor mediatori pro-inflamatori, în special TNF- α , sunt asociate cu o severitate mai mare a IC și un prognostic mai rău pentru IC [31, 33]. Cu toate acestea, în ciuda dovezilor care leagă obezitatea de inflamația cronică subclinică și BCV, obezitatea la pacienții cu IC a fost asociată în mod paradoxal cu o supraviețuire mai bună pe termen scurt și lung [34]. O explicație este că obezitatea, ca afecțiune inflamatorie cronică, reglează în jos răspunsul sistemului imunitar la afecțiuni pro-inflamatorii, cum ar fi IC [34, 35].

TNF alfa are doi receptori activi, TNFR1 și TNFR2. TNFR2 este cardioprotector care declanșează angiogeneza îmbunătățită și are un impact benefic asupra endotelului, celulelor hematopoetice și cardiomiocitelor. TNFR1, pe de altă parte, este prezent pe toate celulele și poate limita remodelarea cardiacă și este în general considerat pro-inflamator. Creșterea IMC poate avea o asociere cu echilibrul general de adipokine benefice și dăunătoare care stimulează în mod favorabil răspunsul inflamator și sistemul imun să răspundă în perioadele de boală critică, exercitând,

de asemenea, un efect cardioprotector care atenuează răspunsul cardiac la stresul provocat de IC. Acest concept nu este diferit de preconditionarea ischemică, în care pacienții cu ischemie cu debit scăzut sau intermitent a unei extremități afectate sunt mai toleranți la episoadele ischemice decât pacienții cu perfuzie preexistentă normală [36]. Este important să subliniem că efectele benefice ale TNF-alfa sunt contextuale și depind de o serie de factori, inclusiv de nivelul și durata expunerii la TNF-alfa, precum și de alți mediatori inflamatori și mecanisme compensatorii din organism. Există interacțiuni complexe între citokinele pro-inflamatorii, adipokine, mediatori ai inflamației și adaptări metabolice care pot avea un impact diferit asupra stării cardiovasculare în funcție de contextul clinic și de compoziția corporală a pacientului. În final, aceste mecanisme sunt încă subiect de cercetare și nu sunt pe deplin înțelese.

Concluzie.

Aspectele pro-inflamatorii ale obezității joacă un rol complex în fiziopatologia insuficienței cardiace ischemice și în evoluția acesteia. Deși există un paradox aparent al obezității în această afecțiune, înțelegerea mai profundă a rolului inflamației în contextul obezității și insuficienței cardiace ischemice poate ajuta la dezvoltarea unor strategii de tratament mai precise și eficiente pentru acești pacienți. Este clar că obezitatea și IC sunt procese complexe și multifactoriale, iar interacțiunile dintre acestea necesită o investigație mai detaliată pentru a dezvălui complet natura paradoxului obezității în IC.

Bibliografie.

1. Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, Bibra H von. *Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance*. Sci Rep 2021;11:8224.
2. World Health Organization. *Obesity and overweight factsheet*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, Somers VK, Thomas RJ, Jenkins S, Grimes C, Lopez-Jimenez F. *Relation of waist-hip ratio to long-term cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 2018;121:903–909.
4. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. *The concept of normal weight obesity*. Prog Cardiovasc Dis 2014;56:426–433).
5. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, Jensen MD, Roger VL, Singh P, Lopez-Jimenez F. *Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality*. Ann Intern Med 2015; 163:827–835).

6. Sattar N, Welsh P. The obesity paradox in secondary prevention: a weighty intervention or a wait for more evidence? *Eur Heart J* 2020;41:2678–2680.
7. Vyas V, Lambiase P. *Obesity and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and novel therapeutic opportunities*. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:28–36).
8. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. *Management of cardiovascular diseases in patients with obesity*. *Nat Rev Cardiol*. 2017;15(1):45–56. doi:10.1038/nrcardio.2017.108]
9. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. *Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox*. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(2) :266–279. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001
10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. *An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142–150. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003].
11. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK, et al. *Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients*. *Kidney Int* 1999;55:1560–1567. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00389.x>.
12. Ryosuke Sato and Stephan von Haehling. *Revisiting the obesity paradox in heart failure: what is the best anthropometric index to gauge obesity?* *European Heart Journal* (2023) 44, 1154–1156. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad079>
13. Doehner W, Gerstein HC, Ried J, Jung H, Asbrand C, Hess S, Anker SD. *Obesity and weight loss are inversely related to mortality and cardiovascular outcome in prediabetes and type 2 diabetes: data from the ORIGIN trial*. *Eur Heart J* 2020;41: 2668–2677).
14. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies*. *Lancet* 2006;368:666–678).
15. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.).
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. *Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>).
17. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, Sattar NN, Desai AS, Køber L, et al. *Association between anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox*. *Eur Heart J* 2023;44:ehad083. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad083>
18. Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911–919;
19. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. *Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?*. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:89-100 <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>
20. Saleh ZT, Lennie TA, Darawad M, Alduraidi H, Elshatarat RA, Almansour IM, Moser DK. *The health outcomes of inflammation and obesity in patients with heart failure*. *Heart Lung*. 2020 Nov-Dec;49(6):896-901. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.05.010. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32507469; PMCID: PMC8101500
21. WHO. *Obesity and Overweight (Factsheet no 311)*, 11 August 2015
22. *European Heart Journal* (2023) 44, 1154–1156 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad079>
23. Salvino NFA, Sousa LTd, Abrahao FM, Spinetti PPdM, Sales ALF, Neves de Albuquerque F, Bittencourt MI, de Moraes PCB, Esporcatte R and Mourilhe-Rocha R (2023) *Is the obesity paradox in outpatients with heart failure reduced ejection fraction real?* *Front. Cardiovasc. Med*. 10:1239722. doi: 10.3389/fcvm.2023.1239722
24. Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA, Chair Paul Poirier, MD, PhD, FAHA, Vice Chair Lora E. Burke et al.. *Circulation*. 2021;143:e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973].
25. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. *The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox?* *J Am Coll Cardiol* 2002;39:578-84.)
26. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. *Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-44
27. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. *The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis*. *Eur J Epidemiol* 2014;29:801-12
28. Takagi H, Umemoto T. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. *Overweight, but not obesity, paradox on mortality following coronary artery bypass grafting*. *J Cardiol* 2016;68:215-21
29. Khanna D, Rehman A. *StatPearls. Treasure Island*. Treasure Island: StatPearls [Internet]; 2022. Pathophysiology of Obesity).
30. Stenvinkel P, Gillespie I, Thunks J, Addison J, Kronenberg F, Druke T, Marcelli D, Scherthaner G, Eckardt KU, Floege J, Froissart M, Anker S: *The paradoxical association between body mass index and mortality in hemodialysis patients is modified by inflammation*. *J Am Soc Nephrol* 27: 1479–1486, 2016).
31. Van Linthout S, Tschope C. *Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both?* *Current heart failure reports*. 2017;14(4):251–265)
32. Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, Weyand CM, Wojta J. *Inflammation and cardiac outcome*. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):259–264.]

33. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. *Role of Inflammation in Heart Failure*. Current atherosclerosis reports. 2017;19(6):27-].
34. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. *Obesity paradox does exist*. Diabetes care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S276–S281
35. Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(5):911–919;
36. Ludwig, N., Hurt, R.T. & Miller, K.R. *The obesity paradox: validity and clinical implications*. Curr Pulmonol Rep 6, 58–63 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13665-017-0167-y>.

CZU: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-085.225.2
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.21>

EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL INHIBITORULUI SGLT2 - DAPAGLIFLOZINA LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

COTELEA Ana, cercetător științific

COCIU Maria, cercetător științific

POPESCU Liuba, dr. șt. med., conf. cercetător

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

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

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: anabalana@mail.ru

Rezumat.

Patologiile cronice invalidizante în timp, precum hipertensiunea arterială și diabetul zaharat tip 2 rămân a fi în topul țintelor studiilor și abordărilor la nivel internațional. De aceea, oamenilor de știință, precum și personalului din cadrul bazelor practice nu le rămâne altceva decât să impună dezvoltarea și implementarea noilor preparate, care ar fi în stare să răspundă necesităților acestora. Un pas important ar fi sintetizarea moleculelor medicamentoase cu efecte pozitive în patologii concomitente, care de cele mai multe ori se întâlnesc în perechi sau se completează prin efectele adverse pe care le produc asupra organismului uman. Un astfel de preparat, care este la moment abordat prin prisma multitudinii efectelor benefice – este în plină companie de implementare în tratamentul a mai multor patologii cronice ca- diabet zaharat tip 2, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică și face parte din grupa inhibitorilor SGLT 2 este dapagliflozina.

Efectul antihipertensiv al dapagliflozinei este relevant și impune o analiză bine documentată în această direcție

Cuvinte cheie: dapagliflozina, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2.

Резюме. Антигипертензивный эффект ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа.

Хронические патологии, которые со временем приводят к инвалидности, такие как гипертония и диабет 2 типа, остаются в числе главных целей международных исследований и подходов. Поэтому учёным, как и сотрудникам практических баз, ничего не остаётся, как навязать разработку и внедрение новых препаратов, способных удовлетворить их потребности. Важным шагом мог бы стать синтез молекул лекарственных средств, оказывающих положительное воздействие при сопутствующих патологиях, которые чаще всего встречаются парами или дополняют друг друга за счёт негативного воздействия, которое они оказывают на организм человека. Таким препаратом, к которому в настоящее время подходят сквозь призму множества полезных эффектов, в полной мере применяется при лечении ряда хронических патологий, таких как сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность и входит в группу ингибиторов SGLT 2 является дапаглифлозин.

Антигипертензивный эффект дапаглифлозина актуален и требует хорошо документированного анализа в этом направлении.

Ключевые слова: дапаглифлозин, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Summary. Antihypertensive effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes.

Chronic pathologies that disable over time, such as hypertension and type 2 diabetes, remain among the top targets of international studies and approaches. That's why the scientists, as well as the staff of the practical bases, have nothing left but to impose the development and implementation of the new preparations, which would be able to meet their needs. An important step would be to synthesize drug molecules with positive effects in concomitant pathologies, which most often meet in pairs or complement each other through the adverse effects they produce on the human body. Such a preparation, which is currently approached through the prism of the multitude of positive effects, is in full company of implementation in the treatment of several chronic pathologies such as type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic renal failure and makes part of the group of SGLT 2 inhibitors is the dapagliflozin.

The antihypertensive effect of dapagliflozin is relevant and requires a well-documented analysis in this direction

Key words: dapagliflozin, hypertension, type 2 diabetes.

Dapagliflozina este un preparat – parte componenta a antidiabeticelor orale din grupa inhibitorilor SGLT2. Prin inhibarea farmacologică a co-transportatorilor SGLT2 scade pragul renal la glucoză și prin urmare crește excreția urinară de glucoză, astfel determină micșorarea glicemiei. Cantitatea de glucoză excretată în urină depinde atât de nivelul de glucoză în sânge, cât și de rata de filtrare glomerulară. Rezultatele numeroaselor studii clinice randomizate controlate cu placebo, cu o durată de 12-104 săptămâni, au arătat reduceri semnificative ale hemoglobinei glicate (HbA1c), ducând la o creștere semnificativă a proporției de pacienți care ating țintele HbA1c și o scădere semnificativă a glicemiei a jeun atunci când inhibitorii SGLT2 au fost administrați ca monoterapie sau în combinație față de alte terapii de scădere a glicemiei, inclusiv insulinoterapie, la pacienții cu DZ tip 2. În studiile directe de până la 2 ani, inhibitorii SGLT2 au exercitat o activitate de scădere a glicemiei similară celei cu metformină, sulfoniluree sau sitagliptina. Durabilitatea efectului de scădere a glicemiei al inhibitorilor SGLT2 pare a fi mai bună. Riscul de hipoglicemie a inhibitorului SGLT2 a fost mult mai scăzut comparativ cu cel al sulfoniluree și a fost la fel de scăzut ca cel raportat cu metformină, pioglitazonă sau sitagliptin. Eliminarea crescută a glucozei la nivel renal ajută, de asemenea, la pierderea în greutate și la reducerea tensiunii arteriale. Ambele efecte au fost foarte consistente în cadrul studiilor și reprezintă unele avantaje pentru inhibitorii SGLT2 în comparație cu alți agenți orali de scădere a glicemiei.

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt factori de risc independenți pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare [1]. Riscul pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare în diabetul zaharat tip 2 este de trei ori mai mare decât al pacienților nediabeteici. De exemplu, în China, prevalența hipertensiunii arteriale este de aproape 90% în rândul vârstnicilor în vârstă de ≥ 80 de ani, care este principalul factor de risc pentru accident vascular cerebral, infarct miocardic și chiar deces de cauză cardiovasculară. Pacienții cu diabet de tip 2 au adesea hipertensiune arterială, iar incidența hipertensiunii la pacienții cu diabet este de două ori mai mare decât la pacienții fără diabet [2]. Deși, incidența diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale cresc anual, ratele de conștientizare, tratament și control ale celor două boli sunt încă scăzute în țări diferite [3,4].

Reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat este asociată cu un risc redus de boală macrovasculară [5,6]. Societatea Europeană de Hipertensiune și Societatea Europeană de Cardiologie recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu o

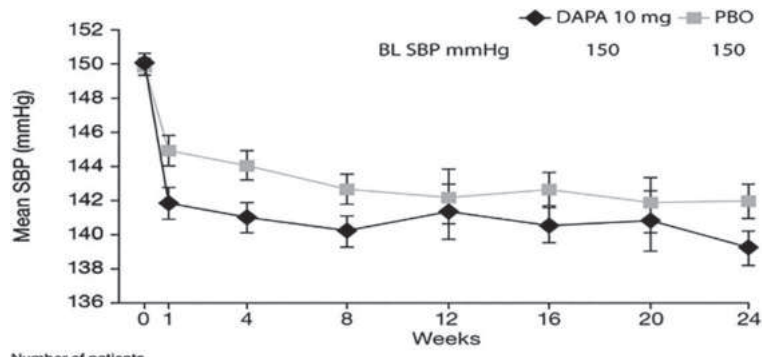
tensiune arterială sistolică (TAS) de ≥ 140 mmHg sau o tensiunea arterială diastolică (TAD) de ≥ 80 mmHg. În plus, Asociația Americană de Diabet și Societatea Europeană de Cardiologie/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului recomandă realizarea unei TAS de < 140 mmHg la pacienții cu diabet zaharat, deși o valoare mai mică (< 130 mmHg) poate fi adecvat la pacienții mai tineri sau la cei cu boală renală [7,8].

Dapagliflozina este un inhibitor selectiv al co-transportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) care îmbunătățește controlul glicemic și reduce greutatea corporală într-o manieră independentă de insulină la pacienții cu DZ tip 2 [9]. Dapagliflozina de asemenea reduce TA la pacienții cu DZ tip 2 [10]. Efectul de scădere a TA poate fi explicat parțial prin diureză osmotică și, eventual, o modificare a echilibrului de sodiu. Există, de asemenea, un indiciu puternic că efectul TA este influențat și de pierderea în greutate [11] sau mai degrabă un echilibru energetic negativ, deoarece efectul complet este vizibil înainte de a fi atinsă pierderea maximă în greutate [12].

Efectul dapagliflozinei asupra tensiunii arteriale a fost evaluat la subiecții normotensivi (< 140 mmHg) și hipertensivi (< 140 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2. Datele au fost reunite din 13 studii controlate cu placebo. Pacienții au primit dapagliflozin 10 mg/zi ($n=2360$) ca monoterapie sau în asociere cu alte antihiperglicemice sau placebo ($n=2295$) timp de până la 24 săptămâni.

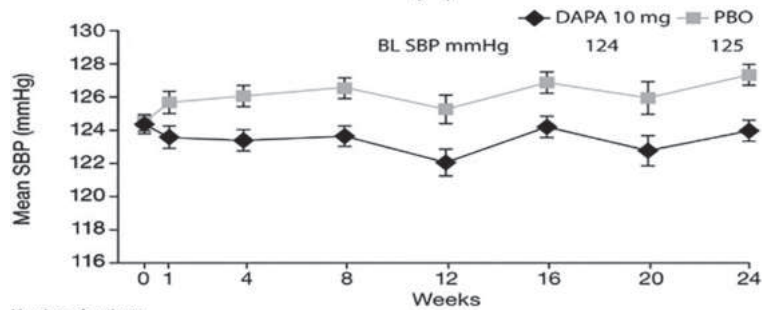
Datele au fost reunite din 13 studii clinice de fază 2b/3 dapagliflozin controlate cu placebo. Fiecare studiu a fost conceput și realizat în conformitate cu principiile etice care au originea în Declarația de la Helsinki și sunt în concordanță cu Conferința Internațională de Armonizare/Buna Practică Clinică, cu cerințele de reglementare aplicabilă și cu politica AstraZeneca privind bioetica medicală.

Obiectivul principal al acestei analize a fost de a evalua efectul dapagliflozinei, în doză de 10 mg/zi asupra TA la pacienții cu DZ tip 2 și TAS inițială > 140 mmHg (hipertensivi) sau TAS inițială ≤ 140 mmHg (normotensivi). Tensiunea arterială inițială a fost determinată printr-o măsurare unică, efectuată în trei prize cu pacientul într-o poziție așezată. Au fost, de asemenea, măsurate frecvența cardiacă și reacțiile ortostatice (definite ca o scădere de > 20 mmHg a TAS sau > 10 mmHg a TAD la transferul de la poziția decubit dorsal la poziția verticală). În plus față de analizele menționate mai sus la subiecții hipertensivi și normotensivi, a fost efectuată o subanaliză a grupului normotensivi format doar din subiecții cu TAS ≤ 120 mmHg pre-tratament pentru a caracteriza în continuare profilul de siguranța a



Number of patients		BL SBP mmHg 150						
DAPA 10 mg	662 575	640	627	285	579	235	572	
PBO	631 554	613	594	267	542	224	525	

(a)

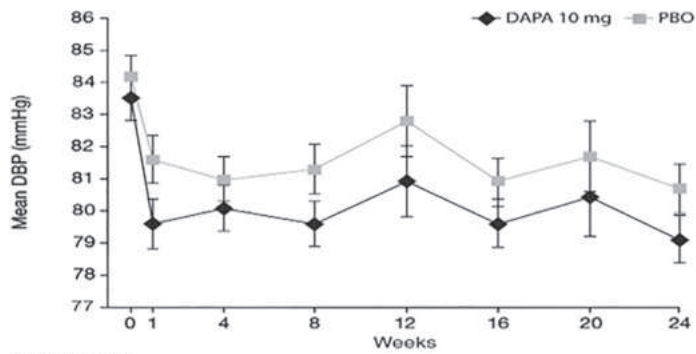


Number of patients		BL SBP mmHg 124						
DAPA 10 mg	1632 1365	1583	1549	928	1412	742	1415	
PBO	1591 1334	1553	1513	859	1372	676	1355	

BL, baseline.

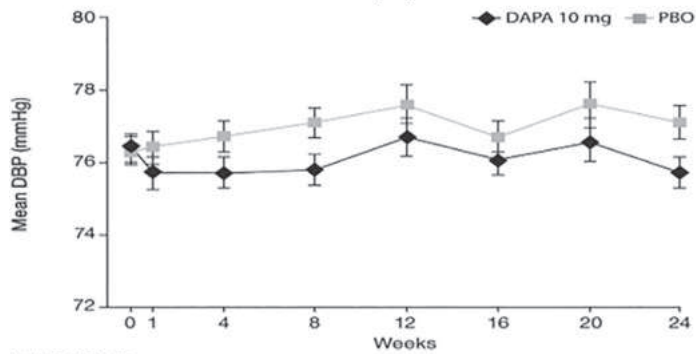
(b)

Figura 1. [13] Variabilitatea tensiunii arteriale sistolice (TAS) în timp la pacienții cu TAS inițială (a) >140 mmHg sau (b) ≤140 mmHg.



Number of patients		BL SBP mmHg 150						
DAPA 10 mg	662 575	640	627	285	579	235	572	
PBO	631 554	613	594	267	542	224	525	

(a)



Number of patients		BL SBP mmHg 124						
DAPA 10 mg	1632 1365	1583	1549	928	1412	742	1415	
PBO	1591 1334	1553	1513	859	1372	676	1355	

(b)

Figura 2. [13]. Variabilitatea tensiunii arteriale diastolice (TAD) în timp la pacienții cu tensiune arterială sistolică (TAS) inițială (a) >140 mmHg sau (b) ≤140 mmHg.

dapagliflozinei la pacienții cu TA scăzută. Totodată, mai mulți pacienți cu TAS > 140 mmHg la momentul inițial au fost tratați cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale în grupurile tratate cu dapagliflozin și placebo (91,5% și, respectiv, 91,1%), fie din cauza unui diagnostic de hipertensiune arterială, fie din cauza altor indicații, comparativ cu pacienți cu TAS inițială ≤ 140 mmHg (68,2% și respectiv 72,6%). Utilizarea tratamentelor antihipertensive specifice la momentul inițial a fost echilibrată între pacienții tratați cu dapagliflozin și placebo. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină au fost cel mai frecvent utilizate. Proporția pacienților cu medicamente antihipertensive a rămas stabilă pe următoarea perioadă de tratament de 24 de săptămâni în ambele grupuri (modificare ≤ 1%). După inițierea tratamentului, TAS a scăzut la pacienții hipertensivi atât din grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și din grupul placebo în prima săptămână și s-a stabilizat ulterior până în săptămâna a 24-a (Figura 1(a)). TAS la pacienții hipertensivi tratați cu dapagliflozin a scăzut într-o măsură mai mare și a rămas sub cea a grupului placebo pe toată perioada studiului: modificarea medie ajustată cu placebo-scădere [interval de încredere (IC) 95%] a TAS de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost - 3,6 mmHg (de la - 4,9 la - 2,4 mmHg). La subiecții normotensivi, TAS a rămas relativ constantă de-a lungul timpului la pacienții tratați cu dapagliflozin, în timp ce TAS a crescut la pacienții placebo în aceeași perioadă de timp (Figura 1(b)). Modificarea medie ajustată cu placebo-scădere (IC 95%) a TAS de la momentul inițial până la săptămâna 24 cu dapagliflozin a fost de - 2,6 mmHg (-3,4 la -1,8 mmHg) la pacienții non-hipertensivi [13].

Pe parcursul monitorizării TAD, a fost observat un model similar. La pacienții hipertensivi, TAD a scăzut în ambele grupuri de tratament în prima săptămână, rămânând comparativ constantă ulterior până în săptămâna 24 (Figura 2 (a)). Pacienții tratați cu dapagliflozin au prezentat o scădere mai mare față de valoarea inițială a TAD; modificarea TAD corectată cu placebo de la momentul inițial la săptămâna 24 a fost de -1,2 mmHg (-2,0 la -0,4 mmHg)[13].

O altă metaanaliză a pus în valoare efectul antihipertensiv al dapagliflozinei prin evaluarea sistematică a eficacității clinice și siguranței inhibitorului SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială prin colectarea studiilor controlate randomizate publicate anterior asupra inhibitorilor SGLT2 pentru a oferi suport de date pentru inhibitorul SGLT2 ca adjuvant în tratamentul antihipertensiv de primă linie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială [14].

Studiile controlate randomizate care au comparat SGLT2 cu placebo în tratarea diabetului de tip 2 cu hipertensiune arterială au fost examinate strict conform criteriilor de includere și excludere. Obiectivele principale de eficacitate au inclus tensiunea arterială sistolică 24 de ore, tensiunea arterială diastolică 24 de ore, tensiunea arterială sistolică la cabinet și tensiunea arterială diastolică la cabinet.

10 studii randomizate cu 9913 participanți (6293 în grupul SGLT2 și 3620 în grupul de control) au fost incluse pentru analiză. Rezultatele au arătat că SGLT2 ar putea reduce tensiunea arterială sistolică monitorizată dimp de 24 h cu 5,06 mmHg în comparație cu placebo, diferența fiind semnificativ statistic. Astfel s-a concluzionat ca inhibitorul SGLT2 poate controla eficient tensiunea arterială și glicemia și, în general, are o siguranță ridicată. Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială cu risc scăzut de infecție genitală, inhibitorul SGLT2 trebuie considerat ca un medicament adjuvant pentru un regim antihipertensiv de primă linie[14].

Concluzie:

1. Menținerea tensiunii arteriale și a glicemiei la un nivel ideal este complicată și este necesară terapia combinată cu mai multe medicamente. Prin urmare, tratamentul excesiv trebuie evitat atunci când se întocmește un regim de tratament pentru a reduce apariția evenimentelor adverse medicamentoase. În prezent, alegerea medicamentelor terapeutice pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 complicat cu hipertensiune arterială încă nu are un suport extins.

2. Pentru cei care trebuie să combine mai multe medicamente pentru a scădea tensiunea arterială, inhibitorul SGLT2 poate fi considerat opțiunea preferată pentru a reduce leziunile cardiace și renale, exercitând în același timp efectul dublu de scădere a glucozei și a tensiunii arteriale și evitând supratratamentul cu medicamente.

Bibliografie:

1. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110–116.i: 10.2174/1570161117666190405165151. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Lan C, Qianyu F, Longhua Z, Yuqin F, Fenfen L, Yuanyuan F, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. *Sci Rep*. 2022;12(1):3525. doi: 10.1038/s41598-022-07395-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Roumie CL, Hung AM, Russell GB, Basile J, Kreider KE, Nord J, et al. Blood pressure control and the association

with diabetes mellitus incidence: results from SPRINT randomized trial. *Hypertension*. 2020;75(2):331–338. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12572. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720

6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

7. Standards of medical care in diabetes–2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S14–S80.

8. Paneni F. 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: established knowledge and evidence gaps. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 5–10

9. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657.

10. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013; 11: 43

11. Dornfeld LP, Maxwell MH, Waks AU, et al. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes* 1985; 9: 381–389

12. Sjostrom CD, Peltonen M, Sjostrom L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res* 2001; 9: 188–195.

13. C David Sjöström¹, Peter Johansson¹, Agata Ptaszynska², James List^{2,3} and Eva Johansson¹, Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes, *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015, Vol. 12(5) 352–358

14. Qin Zhang¹, Siyuan Zhou¹ and Lijun Liu^{2*}, Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis, Zhang et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2023) 15:118

CZU: 616.12-008.46

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.22>

ABORDAREA INDIVIDUALIZATĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE PĂSTRATĂ – DE LA PRACTICA CLINICĂ LA INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ

¹JITARI Inessa, medic cardiolog, doctorand,²SAVCA Dmitri, asist. univ., doctorand,²OCHIȘOR Viorica, dr. șt. med., conf. univ.,²REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,²CABAC-POGOREVICI Irina, dr. șt. med., conf. univ.¹IMSP Institutul de Cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

tel: +37368910443,

e-mail: cojuhari.inessa@gmail.com

Rezumat.

În ultimele 2 decenii insuficienței cardiace i-a fost acordată o atenție deosebită, cu toate acestea au fost înregistrate puține progrese terapeutice. La nivel global, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă, iar prevalența acesteia este într-o continuă creștere. Identificarea entităților clinice specifice și a comorbidităților asociate cu diferite fenotipuri ale insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată poate avea implicații clinice importante, deoarece poate ajuta la ghidarea dezvoltării de terapii țintite pentru aceste subtipuri. Identificarea și caracterizarea fenotipurilor insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată este importantă pentru ghidarea diagnosticului, managementului și cercetării în strategii noi de tratament.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, fenotipare, inteligență artificială.

Summary. The individualized approach in heart failure with preserved ejection fraction. From clinical practice to Artificial Intelligence.

In the last 2 decades heart failure has received a lot of attention; however, little therapeutic progress has been recorded. Globally, more than 60 million people suffer from heart failure, and its prevalence is constantly increasing. Identifying the specific clinical entities and comorbidities associated with different phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction may have important clinical implications as it may help guide the development of targeted therapies for these subtypes. Identification and characterization of heart failure phenotypes with preserved ejection fraction is important for guiding diagnosis, management, and research into new treatment strategies.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, phenotyping, artificial intelligence.

Резюме. Индивидуализированный подход при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. От клинической практики к искусственному интеллекту.

В последние два десятилетия сердечной недостаточности уделялось много внимания, Однако терапевтического прогресса зафиксировано мало. Во всем мире более 60 миллионов человек страдают сердечной недостаточностью, и ее распространенность постоянно растет. Выявление конкретных клинических проявлений и сопутствующих заболеваний, связанных с различными фенотипами сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, может иметь важное клиническое значение, поскольку может помочь в разработке таргетной терапии для этих подтипов. Идентификация и характеристика фенотипов сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса важны для диагностики, ведения и исследования новых стратегий лечения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фенотипирование, искусственный интеллект.

Introducere.

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (ICFEP) este un sindrom clinic complex care diferă de alte boli cardiovasculare, deoarece este definită printr-o combinație de simptome, semne și un șir de manifestări clinice. La nivel global, peste 60 de milioane de oameni suferă de insuficiență cardiacă (IC), iar prevalența

acesteia este într-o continuă creștere [1]. Incidența IC în Europa este de aproximativ 3/1000 persoane-ani (în toate grupele de vârstă) sau aproximativ 5/1000 persoane-ani la adulți [2]. Conform unui studiu efectuat pe 4 milioane de persoane în Marea Britanie, 1,6% din populație a fost diagnosticată cu insuficiență cardiacă, dintre care circa 50% dintre pacienții cu IC prezintă

insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată [3, 4]. Datele epidemiologice arată că prevalența insuficienței cardiace cu fracția de ejecție păstrată în raport cu cea cu fracția de ejecție redusă crește cu o rată de 1% pe an [5].

Definițiile contemporane ale insuficienței cardiace clasifică tipurile acestei patologii în baza diferențelor înregistrate la evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) [6]. Recomandările internaționale actuale (Societatea Europeană de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii) împart IC în următoarele tipuri: IC cu fracția de ejecție redusă unde FEVS < 40%, IC cu fracția de ejecție ușor redusă unde FEVS este între 41% și 49% și IC cu fracția de ejecție păstrată unde FEVS > 50% [7, 8]. Inițial, insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție păstrată a fost văzută ca o tulburare determinată exclusiv de disfuncția diastolică a VS, importanță fiind acordată IC cu fracția de ejecție redusă. Conform definițiilor actuale, ICFEP este considerat un sindrom clinic, constând din simptome și semne ale IC, cu dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau peptide natriuretice crescute și cu FEVS de $\geq 50\%$ [9, 10]. Ceea ce merită de remarcat este că peptidele natriuretice pot să nu fie crescute la aproximativ 20% dintre pacienții care se prezintă cu ICFEP adevărată [11].

În prezent, există puține dovezi care susțin eficacitatea terapiilor convenționale utilizate pentru ICFEP pentru a reduce rata mortalității, cum ar fi empagliflozin în studiul EMPEROR-Preserved și dapagliflozin în studiul DELIVER. Cu toate acestea, cercetările emergente sugerează că tratamentul ar trebui adaptat la comorbiditățile specifice prezente la fiecare pacient [12]. Unele dintre cele mai frecvente comorbidități observate la pacienții cu insuficiență cardiacă includ boala coronariană, fibrilația atrială, obezitatea, diabetul, insuficiența renală și hipertensiunea pulmonară. Ca rezultat, ICFEP poate fi clasificată în diferite fenotipuri pe baza diferitelor criterii, inclusiv etiologia subiacentă, caracteristicile clinice și comorbiditățile [12,13,14,15,16,17]. Semnalizarea moleculară detaliată, analiza funcțională a ontologiei genelor și utilizarea căii Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes potențiază, de asemenea, mecanismele precise de acțiune și țintele inhibitorilor SGLT2 în practica clinică [18,19]. O înțelegere cuprinzătoare și căile specifice identificate din fenotipizarea ICFEP facilitează, de asemenea, studiile experimentale pe animale pentru a aborda semnalizarea fiziopatologică relevantă [20].

Entități clinice în ICFEP

Mai multe studii au examinat relația dintre ICFEP, entitățile clinice și comorbidități. De exemplu, în

studiul TOPCAT, s-a descoperit că pacienții cu ICFEP care au fost internați anterior din cauza insuficienței cardiace au prezentat o probabilitate mai mare de a suporta deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau stop cardiac resuscitat decât omologii lor care nu aveau antecedente de spitalizare [21]. Utilizarea metodelor de grupare arată un potențial mare în abordarea heterogenității ICFEP și descoperirea sub-fenotipurilor. Metode de grupare imparțial au fost utilizate în studii recente pentru a clasifica fenotipuri distincte în rândul pacienților cu ICFEP, ținând cont de caracteristicile clinice ale acestora, observațiile ecocardiografice și concentrațiile de biomarkeri (Tab. 1).

Deoarece cantitatea de date de îngrijire a sănătății generate zilnic este copleșitoare pentru un medic contemporan, depășind cu mult capacitatea de calcul a creierului uman [22], învățarea automată și inteligența artificială (IA), care pot fi folosite în mod interschimbabil, sunt din ce în ce mai frecvent utilizate în cercetarea medicală pentru a identifica sub-fenotipuri de boli precum în cazul ICFEP. Aceste metode utilizează algoritmi statistici pentru a analiza relațiile complexe dintre diferite caracteristici ale pacientului și pentru a crea grupuri distincte care definesc sub-fenotipurile bolii. O tehnică este învățarea supravegheată, în care un algoritm este antrenat pe un set de date pre-etichetat pentru a prezice rezultatele pe baza unor date noi. De exemplu, învățarea automată (ML) nu se bazează pe date pre-etichetate și, în schimb, utilizează algoritmi pentru a identifica modele și relații în cadrul datelor. Analiza clasei latente (LCA) este o tehnică de grupare bazată pe modele utilizată în cercetarea medicală pentru a identifica sub-fenotipurile bolilor. Analiza clasei latente se bazează pe un model probabilistic pentru a descrie distribuția datelor, care este utilizat pentru a deriva clustere din date pe baza probabilităților. În general, aceste tehnici oferă instrumente promițătoare și abordări de cercetare pentru a identifica sub-fenotipuri de boli, cum ar fi ICFEP și pot ajuta la îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și prognozei din mai multe dimensiuni, inclusiv date clinice, biomarkeri sau investigații imagistice [16,23,24,25,26,27,28,29,30]. În continuare, vom enumera mai multe studii cheie de reper care dezvăluie învățarea și fenotiparea bazate pe IA în rândul populației cu ICFEP.

O metodă de subtipizare a ICFEP se bazează pe prezența entităților clinice subiacente sau a comorbidităților care contribuie la dezvoltarea și progresia bolii, cunoscută sub numele de fenotipizare clinică [31]. Identificarea entităților clinice specifice și a comorbidităților asociate cu diferite fenotipuri

Tabelul 1.

Studierea automată în fenotiparea ICFEP

Studiu	Numărul de subiecți	Clasificarea	Caracteristici
Sanchez-Martinez et al., 2018 [14]	156	Cluster 1	Cluster sănătoși
		Cluster 2	ICFEP: de durată, NTproBNP mai ridicate, IMC, toleranță afectată la efort la 6 MWT, hipertrofie VS, raport E/e' mai mare
Przewlocka-Kosmala et al., 2019 [15]	228	Cluster 1	creștere normală a FCC și a funcției diastolice în timpul efortului
		Cluster 2	căderea toleranței la efort la testul de efort cardio-pulmonar; incompetență cronotropă și disfuncție diastolică la efort
Segar et al., 2020 [16]	654	Fenogrup 1	vârstnici, mai mulți factori de risc CV: obezitatea; DZ, HTA, funcție renală înrăutățită, remodelare concentrică semnificativă a VS, dilatația AS, disfuncție diastolică
		Fenogrup 2	Prevalență scăzută a factorilor de risc CV, remodelare concentrică moderată a VS, dilatare moderată a AS și prevalență mai mare de regurgitare mitrală moderată
		Fenogrup 3	Număr intermediar de factori de risc CV, principali fiind DZ și HTA, remodelare concentrică moderată a VS și dilatarea AS
Hedman et al., 2020 [17]	397	Fenogrup 1	HTA, CPI, DZ și BCR, remodelare concentrică marcată a VS, remodelare electrică modestă (FA 37%)
		Fenogrup 2	Vârsta înaintată, HTA, dilatație semnificativă a AS și prevalență mai mare a insuficienței VD, remodelare electrică severă (FA 85%)
		Fenogrup 3	Tineri, HTA, remodelare modestă VS și remodelare electrică (FA 48%)
		Fenogrup 4	HTA, remodelare semnificativă VS și atrială, cea mai mare remodelare electrică (FA 90%)
		Fenogrup 5	HTA, CPI, remodelare moderată a VS, remodelare electrică moderată (FA 43%)
		Fenogrup 6	IMC scăzut, remodelare AS severă, disfuncție VD; remodelare electrică semnificativă (FA 96%)
Schrub et al., 2020 [18]	356	Cluster 1	Tânăr, HTA, DZ, obezitate, BCR, hipertrofie VS, cea mai mică rată a regurgitării mitrale severe
		Cluster 2	Vârsta intermediară, HTA, mai rar remodelare VS, dar dilatare atrială semnificativă a AS și rată mai mare a regurgitării mitrale severe
		Cluster 3	Cei mai vârstnici, remodelare electrică severă (FA 87%), dilatație severă a AS, prevalență mai mare a regurgitării mitrale severe
Woolley et al., 2021 [19]	429	Cluster 1	Cea mai mare frecvență a BCR și DZ
		Cluster 2	Vârstnici, incidență înaltă a FA și HTA
		Cluster 3	Tineri, obezi, cele mai puține comorbidități
		Cluster 4	Cele mai mari rate de BPOC, BAC și tabagism
Gu et al., 2021 [20]	970	Fenogrup 1	Clasa NYHA relativ păstrată și puține sau deloc comorbidități
		Fenogrup 2	Proporție mai mare de femei și prevalență înaltă de FA
		Fenogrup 3	Cel mai mare IMC, cea mai mare prevalență a CPI, DZ și simptome severe evaluate conform NYHA

AS – atriul stâng, BPOC – boală pulmonară cronică, BAC – boala arterelor coronariene, BCR - boală cronică renală, CPI – cardiopatie ischemică, CV – cardiovascular, DZ – diabet zaharat, FA – fibrilație atrială, FCC – frecvența cardiacă, HTA – hipertensiune arterială, ICFEP – insuficiență cu fracția de ejecție păstrată, IMC – indicele masei corporale, VD – ventricul drept, VS – ventricul stâng,

ale ICFEP poate avea implicații clinice importante, deoarece poate ajuta la ghidarea dezvoltării de terapii țintite pentru aceste subtipuri. De exemplu, pacienții cu ICFEP și boală vasculară pulmonară pot beneficia de terapii care vizează hipertensiunea pulmonară, în timp ce pacienții cu ICFEP și disfuncție metabolică pot beneficia de scădere în greutate și strategii de management metabolic. În plus, s-a propus că un anumit sindrom de deficiență a peptidei natriuretice poate exista în ICFEP (de exemplu, ICFEP legat de obezitate) [32]. În ciuda faptului că au o presiune de umplere a ventriculului stâng anormal de mare în timpul efortului, pacienții cu această afecțiune pot beneficia de tratament cu un inhibitor de Neprilysin, cum ar fi Entresto/Sacubitril (ARNi) [33]. Luat colectiv, managementul optim pentru ICFEP poate fi adaptat și personalizat, vizând medicina de precizie în practica clinică [23, 28].

Hwang și colab. au explorat implicațiile bolii coronariene (BAC) în ICFEP. Autorii au observat că pacienții cu ICFEP și BAC au caracteristici clinice și fiziopatologice distincte în comparație cu cei fără BAC. BAC poate juca un rol semnificativ în progresia ICFEP, iar o mai bună înțelegere a acestei relații ar putea duce la dezvoltarea unor tratamente mai eficiente. Acest studiu oferă perspective asupra entității clinice și a comorbidităților subiacente ale ICFEP și subliniază importanța luării în considerare a acestor factori atunci când se definesc și clasifică fenotipurile ICFEP [28].

Shah și colab. au identificat subgrupuri distincte de pacienți cu ICFEP pe baza comorbidităților lor, inclusiv comorbidități legate de obezitate, sindrom metabolic și hipertensiune pulmonară. Acest studiu a arătat că aceste subtipuri au profiluri clinice, biochimice și imagistice distincte, ceea ce sugerează că pot reprezenta diferite procese ale bolii. Autorii au propus că această abordare de grupare bazată pe modelul de fenomapping ar putea fi utilizată pentru a individualiza tratamentele pacienților și pentru a îmbunătăți rezultatele în cazul ICFEP [23].

Borlaug și colab. a investigat asocierile dintre entitățile clinice specifice, comorbiditățile și subtipurile ICFEP. Studiul lor a inclus 344 de pacienți cu ICFEP care au fost clasificați în patru subtipuri, în funcție de entitățile clinice sau comorbiditățile prezente, după cum urmează: (1) determinate de obezitate, (2) determinate de hipertensiune arterială, (3) determinate de diabet și (4) idiopatică. Conform acestei cercetări, subtipul ICFEP asociat cu obezitatea a arătat o prevalență mai mare a factorilor de risc metabolici și o disfuncție diastolică mai severă în comparație cu celelalte subtipuri. Subtipul ICFEP legat de hipertensiune arterială a prezentat o

prevalență mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi, a remodelării concentrice și a funcției sistolice mai proaste. Subtipul ICFEP legat de diabet a avut o prevalență mai mare a nefropatiei diabetice, funcție sistolică mai proastă și disfuncție diastolică mai severă. Subtipul ICFEP idiopatic a avut o prevalență mai mică a comorbidităților și disfuncție diastolică mai puțin severă decât celelalte subtipuri

Uijl și colab. au propus un model cu cinci clustere, etichetat Cluster 1–5, care a inclus 6909 pacienți diagnosticați cu ICFEP din Registrul Suedez pe Insuficiență Cardiacă (SwedeHF) și a validat extern acest lucru la 2153 de pacienți din proiectul de calitate a practicii de cardiologie bazat pe ghidul ESC pentru insuficiență cardiacă cronică (CHECK-HF). Clusterul 1 a inclus pacienți tineri cu un număr scăzut de comorbidități, dar cu cea mai mare proporție de dispozitive implantabile. Grupul 2 a inclus pacienți cu fibrilație atrială și hipertensiune arterială fără diabet. Grupul 3 a inclus cei mai în vârstă pacienți cu cele mai multe comorbidități cardiovasculare înregistrate. Grupul 4 a inclus pacienți cu obezitate, diabet și hipertensiune arterială. Grupul 5 a inclus pacienți senili cu boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială și insuficiență renală; acestor pacienți li s-au prescris cel mai frecvent diuretice. Cu această grupare, pacienții din același grup pot avea mai multă omogenitate, ceea ce poate contribui la terapii medicale mai benefice. Pacienții din grupul 1 au avut cele mai scăzute rate de evenimente cardiovasculare, în timp ce pacienții din grupurile mai în vârstă – de fibrilație atrială și cardio-renale au avut cele mai mari rate de evenimente cardio-vasculare [24]. Managementul personalizat al diferitelor fenotipuri de ICFEP folosind gruparea care vizează etiologia moleculară sau patologică mai specifică care conduce la mecanismele care stau la baza a fost propus în mai multe studii [26,34,35,36]. De exemplu, ICFEP legată de obezitate, cu sau fără hiperlipidemie sau diabet, poate beneficia de inhibitori combinați ai co-transportatorului sodiu-glucoză-2 (SGLT2i), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și receptori de angiotensină/inhibitor de neprilizină (ARNi) din cauza unei deficiențe interne de peptidă natriuretică eficientă ca rezultat a adipozității viscerale excesive [37]. În continuare, oferim un exemplu de posibile implicații terapeutice ale efectuării fenotipării în rândul populației cu ICFEP folosind constatările din registrele „SwedeHF” și „CHECK-HF” [24]. În ciuda faptului că sunt promițătoare, aceste studii pot justifica validări externe suplimentare care pot fi aplicabile în diferite rase cu setari clinice largi pentru a arăta modul în care aceste constatări pot fi interpretate practic și implementate din ipotezele de

lucru. Astfel, aceste constatări și implicațiile lor ar trebui discutate în cel mai larg context posibil.

Managementul fenotipurilor ICFEP în baza rezultatelor publicate din registrele „SwedeHF” și „CHECK-HF”

Clusterul 1, dintre cele cinci grupuri, a inclus pacienți cu ICFEP cu vârstă medie de 59 de ani și o povară relativ scăzută de comorbidități, făcându-i cei mai tineri dintre cohorte. Cele mai frecvente comorbidități înregistrate din grupul 1 au fost hipertensiunea arterială (46%) și obezitatea (42%). Principiile de management pentru acest grup sunt controlul tensiunii arteriale și reducerea greutateii corporale. Este de menționat că grupul 1 include pacienți care s-au recuperat din insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă, din cauza procentului mai mare de prezența terapiei de defibrilator implantabil sau de terapie de resincronizare cardiacă. În plus, față de dispozitivele implantabile, destul de multe medicamente au demonstrat o eficacitate stabilită în studiile anterioare efectuate pe ICFEP. Aceste medicamente au fost antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei II, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi și receptorii angiotensinei/inhibitorii nepriluzinei, care ar putea fi considerați agenți de primă linie pentru gestionarea ICFEP. Modificările stilului de viață au fost puternic sugerate în cazul acestui cluster. Au fost observate îmbunătățiri semnificative ale calității vieții și ale toleranței la efort ca urmare a scăderii în greutate. În plus față de aceste beneficii, s-a demonstrat că scăderea în greutate la pacienții cu ICFEP are un impact pozitiv asupra funcției cardiace și asupra parametrilor metabolici, ducând potențial la reducerea dozelor de diuretice, agenți antihipertensivi și medicamente pentru corijarea diabetului.

Pacienții care au fost incluși în al doilea Cluster erau relativ mai în vârstă în comparație cu cei din Clusterul 1, având o vârstă medie de 77 de ani. Acest grup a inclus pacienți cu ICFEP caracterizați prin prezența fibrilației atriale fără diabet. Principiile de management pentru acest grup include controlul ratei/ritmului în managementul fibrilației atriale, după cum urmează: (A) evitarea evenimentelor tromboembolice cu utilizarea anticoagulării. (B) o mai bună gestionare a simptomelor cu decizii personalizate, direcționate pe simptome privind controlul ratei sau ritmului. Controlul ratei implică utilizarea de beta-blocante/non-dihidropiridină blocante ale canalelor de calciu (diltiazem sau verapamil)/digoxină; controlul ritmului implică utilizarea amiodaronei/dronedaronei

sau ablația fibrilației atriale. (C) Gestionarea eficientă a afecțiunilor cardiovasculare și coexistente, inclusiv atenția acordată factorilor psihologici și stilului de viață. S-a observat importanța evitării controlului excesiv al frecvenței cardiace la pacienții atât cu ICFEP, cât și cu fibrilație atrială, deoarece poate diminua rezerva cronotropă. Într-un studiu care a comparat controlul strict (<80 bpm) și indulgent (<110 bpm) la pacienții cu fibrilație atrială, care ar fi putut include indivizi cu ICFEP nedagnosticată, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele finale.

Clusterul 3, dintre toate cele cinci grupuri, pacienții din grupul 3 au fost cei mai în vârstă (vârsta medie – 88 de ani) cu cele mai mari valori ale peptidei natriuretice de tip N-terminal pro b (NT-proBNP). Din punct de vedere clinic, principiul pentru persoanele în vârstă este reducerea ratelor de spitalizare și îmbunătățirea calității vieții. S-a demonstrat că decongestia diureticelor reduce ratele de spitalizare. În studiul TOPCAT, spironolactona a fost asociată cu o scădere a ratelor de spitalizare cu insuficiență cardiacă în comparație cu placebo [21]. Acest grup poate fi gestionat eficient cu măsuri precum controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială, optimizarea controlului tensiunii arteriale și implementarea de intervenții în stilul de viață, cum ar fi antrenamentul fizic pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională.

Clusterul 4 a fost compus din pacienți care au avut o vârstă medie de 71 de ani și au fost identificați ca având diabet, dar fără fibrilație atrială. Controlul glicemiei este pilonul principal al acestui grup. Inhibitorii SGLT2 au apărut ca o componentă critică a terapiei ICFEP, deoarece posedă efecte pleiotrope favorabile asupra diferitor organe, cum ar fi rinichii, ficatul, pancreasul, vasele sanguine și țesutul adipos, în afară de rolul lor principal ca medicament antidiabetic. Studiul EMPEROR-Preserved a fost revoluționar în cazul ICFEP, deoarece a comparat efectele empagliflozinului cu placebo la pacienții cu fracția de ejeție de peste 40%, indiferent dacă aceștia aveau sau nu diabet. Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de spitalizări legate de insuficiență cardiacă și a mortalității cardiovasculare, precum și o îmbunătățire a rezultatelor renale. Conform studiului DELIVER, dapagliflozinul este superior placebo în scăderea deceselor de cauză cardiovasculară și a spitalizărilor datorate insuficienței cardiace la pacienții cu fracții de ejeție ușor reduse sau păstrate. În plus, studiul a arătat că dapagliflozinul a fost eficient la pacienții care au avut anterior fracții de ejeție sub 40%, dar ulterior au înregistrat o creștere de peste 40%. Agoniștii

receptorului peptidei-1 asemănător glucagonului (GLP-1 RA) sunt, de asemenea, asociați cu efecte cardiovasculare pozitive. O meta-analiză recentă care a implicat 592 de pacienți a arătat că liraglutida a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative ale funcției diastolice a ventriculului stâng.

Clusterul 5 s-a prezentat ca o medie a Clusterelor 2 și 4. Acest cluster a avut o vârstă medie de 82 de ani, iar membrii să-i prezentau în comorbidități atât diabet zaharat, cât și fibrilație atrială. În studiul DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events) a demonstrat că dapagliflozin a redus incidența fibrilației atriale la pacienții cu diabet zaharat [38].

Concluzie.

În final, identificarea și caracterizarea fenotipurilor ICFEP sunt importante pentru ghidarea diagnosticului, managementului și cercetării în strategii noi de tratament. Având în vedere complexitatea ICFEP, este necesară o abordare personalizată a managementului care ia în considerare mecanismele și comorbiditățile care stau la baza fiecărui pacient și ar putea ajuta la rezolvarea puzzle-ului acestui sindrom provocator.

Bibliografie.

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Published. online ahead of print 12th February 2022; 118:3272–3287.

2. SA Carey et al. Probability of Accurate Heart Failure Diagnosis and the Implications for Hospital Readmissions. *Am. J. Cardiol* (2017).

3. Jesper Jensen¹, Mikael Kjær Poulsen, Per Warrer Petersen, Bo Gerdes, Kasper Rossing and Morten Schou¹. Prevalence of heart failure phenotypes and current use of therapies in primary care: results from a nationwide study. *ESC Heart Failure* (2023). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/ehf2.14324.

4. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, Li S, Papadimitriou L, Butler J. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:510–518.

5. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7:306–317.

6. Agra Bermejo R, Gonzalez Babarro E, López Canoa JN, Varela Román A, Gómez Otero I, Oro Ayude M, ParadaVazquez P, Gómez Rodríguez I, DíazCastro O, González Juanatey JR. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical characteristics, determinants and prognosis. *CARDIOCHUSCHOP registry.* *Cardiol J.* 2018; 25: 353–362.

7. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19:1258–1269.

8. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dzungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393:61–73.

9. Petar M. Seferovic, Panagiotis Vardas, Ewa A. Jankowska, Aldo P. Maggioni,

Adam Timmis, Ivan Milinkovic, Marija Polovina, Chris P. Gale, Lars H. Lund, Yuri Lopatin, Mitja Lainscak, Gianluigi Savarese, Radu Huculeci, Dzianis Kazakiewicz, and Andrew J.S. Coats, in collaboration with the National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure* (2021) 23, 906–914.

10. Giuseppe M.C. Rosano, Petar Seferovic, Gianluigi Savarese, Iliaria Spoletini et. al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 2767–2778. Published online 22 July 2022 in Wiley Online Library, DOI: 10.1002/ehf2.14076.

11. Alicja Jasinska-Piadlo, Patricia Campbell. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction. Published Online First 22 March 2023.

12. Gevaert, A.B.; Kataria, R.; Zannad, F.; Sauer, A.J.; Damman, K.; Sharma, K.; Shah, S.J.; Van Spall, H.G.C. Heart failure with preserved ejection fraction: Recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart* 2022, 108, 1342–1350.

13. Vasan, R.S.; Levy, D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2012, 131, 1824–1831.

14. Reddy, Y.N.V.; Carter, R.E.; Obokata, M.; Redfield, M.M.; Borlaug, B.A. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018, 138, 861–870.

15. Irina Cabac-Pogorevici, Balazs Muk, Yasmin Rustamova, Andreas Kalogeropoulos, Stylianos Tzeis, Panos Vardas. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 789–799, doi:10.1002/ejhf.1747.

16. Lindman, B.R.; Dávila-Román, V.G.; Mann, D.L.; McNulty, S.; Semigran, M.J.; Lewis, G.D.; de las Fuentes, L.; Joseph, S.M.; Vader, J.; Hernandez, A.F.; et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or

without diabetes: A RELAX trial ancillary study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64.

17. Samson, R.; Jaiswal, A.; Ennezat, P.V.; Cassidy, M.; Le Jemtel, T.H. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016, 5.

18. Almengló, C.; Fu, X.; Flores-Arias, M.T.; Fernández, Á.L.; Viñuela, J.E.; Martínez-Cereijo, J.M.; Durán, D.; Rodríguez-Mañero, M.; González-Juanatey, J.R.; Eiras, S. Synergism between obesity and HFpEF on neutrophils phenotype and its regulation by adipose tissue-molecules and SGLT2i dapagliflozin. *J. Cell. Mol. Med.* 2022, 26, 4416–4427. 19. Wang, A.; Li, Z.; Zhuo, S.; Gao, F.; Zhang, H.; Zhang, Z.; Ren, G.; Ma, X. Mechanisms of Cardiorenal Protection with SGLT2 Inhibitors in Patients with T2DM Based on Network Pharmacology. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 857952.

20. Van Ham, W.B.; Kessler, E.L.; Oerlemans, M.I.F.J.; Handoko, M.L.; Sluijter, J.P.G.; van Veen, T.A.B.; den Ruijter, H.M.; de Jager, S.C.A. Clinical Phenotypes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to Select Preclinical Animal Models. *JACC Basic Transl. Sci.* 2022, 7, 844–857.

21. Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco. Heart failure and central sleep apnea in the era of implantable recorders. *AnatolJCardiol.* 2021. DOI: 10.5152/6366.

22. Resoja, K.P.; Unterhuber, M.; Wachter, R.; Thiele, H.; Lurz, P. A cardiologist's guide to machine learning in cardiovascular disease prognosis prediction. *Basic Res. Cardiol.* 2023, 118, 10.

23. Shah, S.J.; Katz, D.H.; Selvaraj, S.; Burke, M.A.; Yancy, C.W.; Gheorghade, M.; Bonow, R.O.; Huang, C.C.; Deo, R.C. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015, 131, 269–279.

24. Uijl, A.; Savarese, G.; Vaartjes, I.; Dahlström, U.; Brugs, J.J.; Linssen, G.C.M.; van Empel, V.; Brunner-La Rocca, H.P.; Asselbergs, F.W.; Lund, L.H.; et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2021, 23, 973–982.

25. Casebeer, A.; Horter, L.; Hayden, J.; Simmons, J.; Evers, T. Phenotypic clustering of heart failure with preserved ejection fraction reveals different rates of hospitalization. *J. Cardiovasc. Med.* 2021, 22, 45–52.

26. Shah, S.J.; Kitzman, D.W.; Borlaug, B.A.; van Heerebeek, L.; Zile, M.R.; Kass, D.A.; Paulus, W.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016, 134, 73–90.

27. Zawadzka, M.M.; Grabowski, M.; Kapłon-Cieślicka, A. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2022, 31, 1163–1172.

28. Hwang, S.J.; Melenovsky, V.; Borlaug, B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64, 1702–1713.

29. Tsujimoto, T.; Kajio, H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Resistant Hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e018827.

30. Jackson, A.M.; Jhund, P.S.; Anand, I.S.; Düngen, H.-D.; Lam, C.S.P.; Lefkowitz, M.P.; Linssen, G.; Lund, L.H.; Maggioni, A.P.; Pfeffer, M.A.; et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 3741–3752.

31. Hedman, Å.K.; Hage, C.; Sharma, A.; Brosnan, M.J.; Buckbinder, L.; Gan, L.M.; Shah, S.J.; Linde, C.M.; Donal, E.; Daubert, J.-C.; et al. Identification of novel phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. *Heart* 2020, 106, 342–349.

32. Verbrugge, F.H.; Omote, K.; Reddy, Y.N.V.; Sorimachi, H.; Obokata, M.; Borlaug, B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2022, 43, 1941–1951.

33. Packer, M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People with Obesity. *Circulation* 2018, 137, 1614–1631.

34. Aimo, A.; Senni, M.; Barison, A.; Panichella, G.; Passino, C.; Bayes-Genis, A.; Emdin, M. Management of heart failure with preserved ejection fraction: From neurohormonal antagonists to empagliflozin. *Heart Fail. Rev.* 2023, 28, 179–191.

35. Sotomi, Y.; Hikoso, S.; Nakatani, D.; Okada, K.; Dohi, T.; Sunaga, A.; Kida, H.; Sato, T.; Matsuoka, Y.; Kitamura, T.; et al. Medications for specific phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction classified by a machine learning-based clustering model. *Heart* 2023. Online ahead of print.

36. Galli, E.; Bourg, C.; Kosmala, W.; Oger, E.; Donal, E. Phenomapping Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Machine Learning Cluster Analysis: Prognostic and Therapeutic Implications. *Heart Fail. Clin.* 2021, 17, 499–518.

37. Packer, M.; Kitzman, D.W. Obesity-Related Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Nephrilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018, 6, 633–639.

38. Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenson, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 347–357.

CZU: 616.12-008.46-036.22-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.23>

INSUFICIENȚA CARDIACĂ: DE LA DEFINIȚIE LA PROGNOSTIC – O ANALIZĂ INTEGRATĂ A DATELOR EPIDEMIOLOGICE, TABLOULUI CLINICO-PARACLINIC ȘI A PROGNOSTICULUI

Dmitri SAVCA¹,
Inessa JITARI²,
Georgeta MIHALACHE³,
Valeriu REVENCO³,
Irina CABAC-POGOREVICI³

¹CUSIM, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Cardiologie, Secția Cardiochirurgie, Chișinău, Republica Moldova

³Disciplina de Cardiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: savcadmitri@yahoo.com, tel: 069837550

Rezumat.

În prezent, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Cu toate că cercetările anterioare au adus contribuții valoroase, ultimele descoperiri și abordări aduc în prim-plan noi perspective asupra acestei afecțiuni complexe. Din cele analizate se evidențiază o creștere a incidenței IC, în special în rândul persoanelor mai tinere, cu perspective de creștere semnificativă a numărului de internări în viitor. Factorii de risc pentru IC sunt legați de stilul de viață nesănătos și de condiții medicale precum fibrilația atrială, boală arterială coronariană și hipertensiunea arterială. Pentru diagnostic, investigațiile paraclinice, alcătuit din electrocardiogramă și ecocardiografie, sunt esențiale, iar dozarea peptidelor natriuretice plasmatice poate oferi indicii valoroase suplimentare. Prognosticul pacienților cu IC variază în funcție de tipul de IC, fiind influențat de factori ca vârsta, sexul și comorbidități.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, factori de risc, prognostic.

Summary. Heart failure: From Definition to Prognosis – An Integrated Analysis of Epidemiological Data, Clinical and Paraclinical Findings, and Prognosis.

Currently, heart failure (HF) represents a major challenge in the medical field, affecting a significant number of people globally. Although previous research has brought valuable contributions, recent discoveries and approaches bring new perspectives to this complex condition. Among the analyzed data, there is a notable increase in the incidence of HF, particularly among younger individuals, with a significant risk in hospitalizations in the future. Risk factors for HF are linked to unhealthy lifestyle and medical conditions such as atrial fibrillation, coronary artery disease, and hypertension. For diagnosis, paraclinical investigations, consisting of electrocardiography and echocardiography, are essential, while measuring plasma natriuretic peptides can provide valuable additional insights. The prognosis of HF patients varies depending on the type of HF, being influenced by factors such as age, gender, and comorbidities.

Keywords: heart failure, risk factors, prognosis.

Резюме. Сердечная недостаточность: от определения к прогнозу – интегрированный анализ эпидемиологических данных, клиническо-параклиническая картина и прогноз.

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) представляет собой серьезную проблему в медицинской сфере, затрагивающую значительное количество людей по всему миру. Несмотря на то, что предыдущие исследования внесли ценный вклад, последние открытия и подходы приносят новые перспективы для этой сложной проблемы. Из анализируемых данных выявляется значительный рост заболеваемости СН, особенно среди более молодых людей, с прогнозируемым значительным увеличением числа госпитализаций в будущем. Факторы риска для СН связаны с нездоровым образом жизни и медицинскими состояниями, такими как фибрилляция предсердий, коронарная болезнь и артериальная гипертензия. Для диагностики необходимы параклинические исследования, состоящих из электрокардиографии и эхокардиографии, а измерение плазменных натрийуретических пептидов может дать ценные дополнительные сведения. Прогноз пациентов с СН варьирует в зависимости от типа СН и зависит от таких факторов, как возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, факторы риска, прогноз.

Introducere.

În prezent, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Cu toate că cercetările anterioare au adus contribuții valoroase, ultimele descoperiri și abordări aduc în prim-plan noi perspective asupra acestei afecțiuni complexe. Această analiză integrată își propune să exploreze diverse aspecte ale insuficienței cardiace, pornind de la definiție și terminologie până la date epidemiologice și factori de prognostic. Ne propunem să oferim o imagine comprehensivă și actualizată asupra acestei afecțiuni.

Insuficiența cardiacă – definiție și terminologie

Insuficiența cardiacă nu reprezintă în sine o patologie diagnostică separată, ci mai degrabă un sindrom clinic, fiind constituit din simptome, acompaniat de semne clinice, apărute ca consecință a modificărilor structurale și/sau funcționale, ceea ce rezultă în creșterea presiunii intracardiace și/sau unui debit cardiac inadecvat în repaus și/sau la efort fizic. Cel mai frecvent, IC se datorează disfuncției miocardice: sistolice, diastolice sau a ambelor. La baza clasificării IC stă fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) [1, 2]. Astfel încât, conform acestui criteriu deosebit 3 tipuri, care sunt în concordanță cu un raport recent privind Definiția Universală a Insuficienței Cardiace (tabelul 1) [1, 3].

Tabelul 1.

Clasificarea insuficienței cardiace conform FEVS

Tipuri	Criteriul
IC cu fracția de ejecție păstrată (IC-FEP)	FEVS $\geq 50\%$
IC cu fracția de ejecție ușor redusă (IC-FEUR)	FEVS 41-49%
IC cu fracția de ejecție redusă (IC-FER)	FEVS $\leq 40\%$

Evident că pacienții necesită să prezinte simptome și semne de IC, care pot să nu fie prezente în stadiile incipiente ale IC, în special în IC-FEP și la pacienții tratați optim. Pentru a stabili diagnosticul de IC-FEP sunt necesare dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale în concordanță cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng (VS) /presiuni de umplere crescute ale VS, inclusiv creșterea nivelurilor peptidelor natriuretice (PN) și cu cât este mai mare numărul de anomalii prezente la pacient, cu atât este mai mare probabilitatea IC-FEP. În cazul IC-FEUR identificarea altor dovezi de boală cardiacă structurală face ca acest diagnostic să fie mai probabil, pe când pentru IC-FER prezența acestor schimbări adiționale nu sunt necesare [1].

Insuficiența cardiacă – date epidemiologice

În linii generale incidența IC este în creștere și acest factor se datorează îmbătrânirii, iar dacă efectuăm ajustarea conform vârstei, tendința ei este spre scădere în țările dezvoltate și acest lucru probabil reflectă un management mai bun a patologiei date [1, 4, 5, 6]. Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta IC la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 de ani este de aproximativ 20%, atât pentru bărbați, cât și pentru femei [7]. Număr total estimat de persoane bolnave de IC în întreaga lume este de aproximativ 64.3 milioane [8].

Incidența IC în diferite grupe de vârstă este prezentată în figura 1 [1, 9, 10, 11].

Studiile recente notează faptul că incidența IC la persoanele mai tinere în ultimele decade este în continuă creștere, în timp ce la persoanele mai în vârstă ea are tendința să scadă [12]. În Europa și SUA incidența IC la cei ≤ 64 este de 0,40 la 1000 de locuitori pe an în comparație cu 5,80 până la 7,30 la 1000 de locuitori pe an la cei cu vârsta ≥ 65 de ani [12, 13].

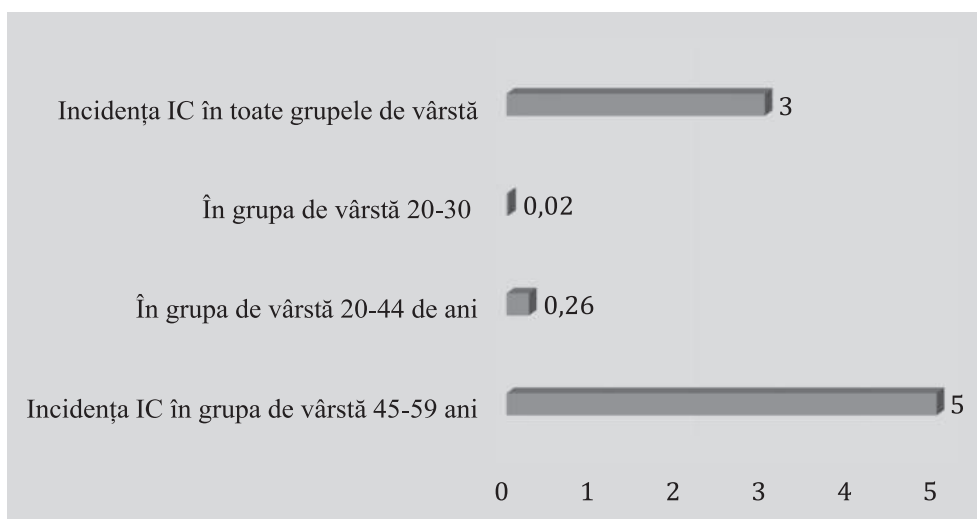
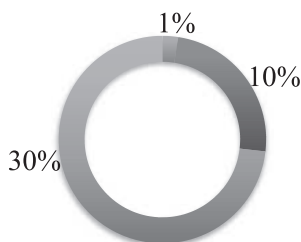


Figura 1. Incidența anuală a insuficienței cardiace la 1000 de persoane în Europa

Aproximativ 20% din cei internați pe motiv de IC sunt persoane adulte sub 65 de ani, iar majoritatea studiilor existente au pus accentul pe persoane vârstnice, iată de ce o înțelegere mai bună a caracteristicilor clinico-paraclinice, în special la asocierea unor comorbidități ar îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții a acestor pacienți [12]. Pacienții cu IC prezintă multiple comorbidități, atât CV, cât non-CV, care accelerează progresia bolii, într-o măsură mai mare sau mai mică și agravează răspunsul la tratament [14]. Media comorbidităților prezente s-ar situa între 1,7-7,8 boli cronice per pacient [15]. Vârsta reprezintă factorul major ce determină existența multiplelor comorbidități, ce arbitrar este definită ca două sau mai multe patologii cronice la un individ [16]. Numărul lor au tendința să crească până la 89 de ani, după care se determină un declin [17].

Prevalența crește odată cu vârsta (figura 2) și este estimată la 1-2% în populația generală [4, 18, 19, 20, 21].



■ < 55 de ani ■ > 70 de ani ■ > 80 de ani

Figura 2. Prevalența IC în grupele de vârstă [14, 22, 23]

Puțin peste 50% din persoanele cu IC sunt femei [4, 24]. Distribuția procentuală conform FEVS este prezentată în tabelul 2 [22, 25, 26].

Tabelul 2.

Ponderea pacienților cu IC în conformitate cu FEVS

Tipuri	IC-FEP	IC-FEUR	IC-FER
Deservire			
Staționar	≈ 50%		≈ 50%
Ambulator (The ESC Long-Term Registry)	16%	24%	60%

Insuficiența cardiacă – etiologie și factori de risc

Etiologia IC variază de la țară la țară, astfel încât în cele dezvoltate cea mai frecventă cauză este considerată boala arterelor coronare (BAC) și hipertensiunea arterială (HTA) [18]. Dacă e să ne referim la IC-FEUR la capitolul etiologie ischemică, atunci ea mai mult este asemănătoare cu IC-FER (fiind cea mai frecventă cauză), decât cu IC-FEP (cea mai frecventă cauză este HTA) [25, 27, 28]. În linii generale etiologia IC poate fi divizată în 3 grupe principale:

a) condiții asociate patologiei miocardului: BAC, leziunile toxice, infiltrative și anomalitățile genetice;

b) condiții asociate supraîncărcării anormale: HTA, defecte valvulare și structurale la nivelul miocardului, stările cu debit cardiac crescut și supraîncărcarea cu volum;

c) aritmiile: tahi-bradiaritmiile [29].

Factorii de risc (FR) asociați mai frecvent cu IC pot fi divizați în:

➤ **Legăți cu un stil de viață nesănătos:** fumatul, alcoolul, sedentarismul și consumul de alimente bogate în grăsimi și sodiu [30, 31, 32];

➤ **Legăți cu prezența anumitor condiții medicale:** fibrilația atrială (FiA), BAC, diabetul zaharat (DZ), HTA, valvulopatii (VP), boală cronică de rinichi (BCR), antecedente de infarct miocardic acut (IMA) și antecedente familiale de cardiomiopatie (CMP) indusă de alcool [30, 31, 33].

Într-un studiu efectuat în Spania s-a ajuns la concluzia că nu există nici o diferență între factorii de risc care duc la exacerbarea IC și reinternări la persoanele peste 40 de ani [34].

Insuficiența cardiacă – simptome și semne

Simptomele și semnele desinestător nu au o acuratețe suficientă de a stabili diagnosticul de IC [35], deoarece sunt adesea nespecifice și dificil de identificat, în special la persoanele obeze, la vârstnici și la pacienții cu boală pulmonară cronică, dar IC este rar întâlnită la persoanele fără antecedente medicale relevante [36]. Cea mai des întâlnită manifestare a patologiei este considerată intoleranța la efort (tradusă că fatigabilitate precoce și/sau dispnee) (exerciții fizice), care are un impact asupra capacității pacienților de a face față activităților din viața de zi cu zi, afectându-le de asemenea și calitatea vieții (QoL - quality of life), fiind astfel un determinant puternic de prognostic în IC [37, 38]. Calitatea vieții redusă este asociată cu un rezultat mai prost (reinternări mai frecvente și rata de deces mai mare) [39].

O abordare utilizată pentru a descrie severitatea IC este cea bazată pe simptomatologie și activitate fizică, conform New York Heart Association (NYHA) (tabelul 3). Ce este important de a ține minte că, pacienții cu simptome ușoare pot avea în continuare un risc ridicat de spitalizare și deces [1, 40].

Insuficiența cardiacă cronică – diagnostic

Un algoritm de diagnostic general a IC cronice (ICC) este prezentat în continuare în figura 3.

Date paraclinice

A) Teste funcționale

Electrocardiograma (ECG) de repaus în 12 derivații poate evidenția anomaliile cum ar fi FiA, undele Q, hipertrofia VS (HVS) și complexe QRS lărgite, care cresc probabilitatea unui diagnostic

Tabelul 3.

Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice

Clasa	Criteriul
Clasa I	Nici o limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee, oboseală sau palpitații excesive.
Clasa II	Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără apariția vreo unui disconfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Disconfortul se accentuează la efectuarea oricărei activități fizice.

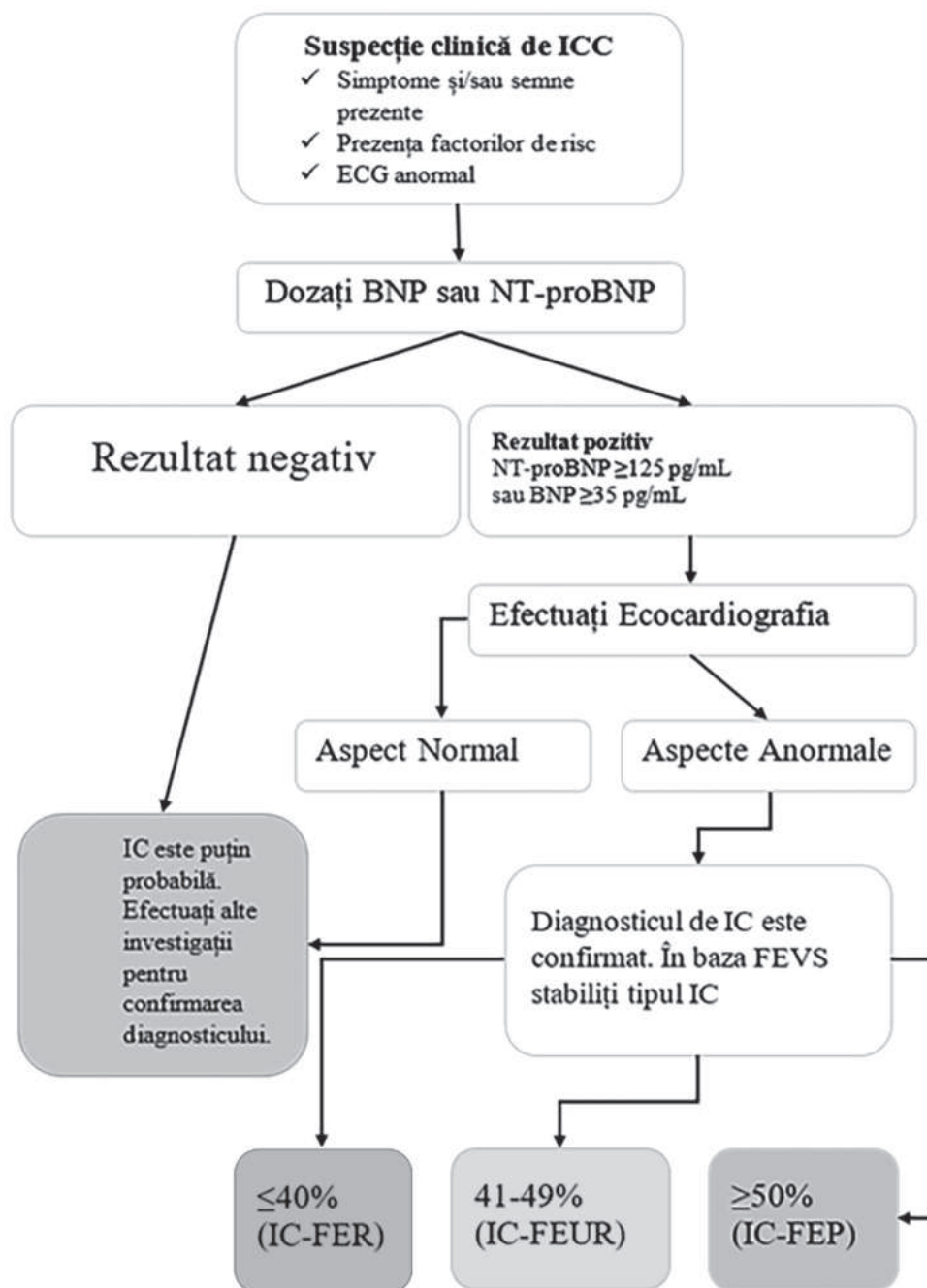


Figura 3. Schema generală de diagnostic a insuficienței cardiace cronice

clinic de IC. Un ECG normal face ca diagnosticul de IC să fie puțin probabil [1].

Ecocardiografia (EcoCG) transtoracică este recomandată ca investigație cheie pentru evaluarea funcției cardiace. Permite aprecierea FEVS, dimensiunilor cavităților cardiace, HVS excentrică sau concentrică, anomaliilor de mișcare ale peretelui regional (care pot sugera BAC subiacentă, sindromul Takotsubo sau miocardită), funcția ventriculului drept (VD), hipertensiunea pulmonară (HTP), funcția valvulară, markerii funcției diastolice, etc [41, 42]. În caz de IC-FEP se atestă dimensiunile cavităților nemodificate sau reduse, volumul telediastolic și telesistolic normale sau reduse, în timp ce grosimea peretelui și masa sunt de obicei crescute și raportul masă/cavitate este crescut substanțial. În contrast în IC cu FE <50% se determină dimensiunile cavităților, masa peretelui, volumul telediastolic și telesistolic crescute, în timp ce grosimea peretelui și raportul masă/cavitate este nemodificat sau redus [17, 28]. Datorită diferențelor fiziologice legate de sex, remodelarea miocardului asociat stresului hemodinamic este sub formă de hipertrofie concentrică la femei, în timp ce la bărbați modelul predominant este de remodelare excentrică [29].

B) Evaluări de laborator

Oricând avem o suspiciune clinică de IC, este recomandabil de efectuat dozarea concentrațiilor plasmatică ale PN. Concentrațiile crescute susțin un diagnostic de IC, sunt utile pentru prognostic și pot ghida investigațiile cardiace ulterioare [43]. Numai că, PN pot crește în diferite patologii cardiovasculare (CV) și non-cardiovasculare (non-CV), iată de ce, s-a ridicat întrebarea de a determina care este limita de cut-off, sub care în condiții non-acute probabilitatea de a avea IC ar fi extrem de scăzută, diagnosticul de IC ar fi improbabil. Astfel încât, în urma mai multor studii efectuate, s-a ajuns la concluzia că, limitele superioare ale normalului presupune o concentrație plasmatică pentru peptidul natriuretic de tip B (BNP) <35 pg/mL, a peptidului natriuretic de tip pro-B N-terminal (NT-proBNP) <125 pg/mL sau a regiunii medii a peptidului natriuretic pro-atrial (MR-proANP) <40 pmol/L [1, 44, 45]. La persoanele cu FiA sunt recomandate alte valori a PN, astfel încât BNP >105 pg/mL, iar NT-proBNP >365 pg/mL. NT-proBNP este considerat indicatorul de aur a stresului cardiomiocitar, astfel încât dozarea seriata al lui ar permite să apreciem utilitatea măsurilor de management întreprinse [46]. Este important să ținem minte că valorile plasmatică a PN pot fi disproporțional scăzute la persoanele obeze, de asemenea pot fi diminuate la cei cu IC dreaptă sau edem pulmonar acut [1].

Se recomandă efectuarea analizelor de bază pentru aprecierea funcției hepatice, renale, metabolice, endocrine, hematologice, etc sau specifice, cu scop de diagnostic diferențial, ghidare în terapia medicamentoasă și aprecierea prognosticului la pacienți.

C) Evaluări imagistice

Efectuarea radiografiei toracice se recomandă la toți subiecții cu IC pentru a exclude alte cauze posibile de dispnee (de exemplu, afecțiunile pulmonare). De asemenea, această investigație ne poate oferi dovezi suplimentare ale prezenței IC (cum ar fi, prezența congestiei pulmonare sau a cardiomegaliei) [1].

În cadrul ICC se recomandă la necesitate efectuarea și altor teste diagnostice funcționale și imagistice, care ar permite stabilirea etiologiei specifice. Acest lucru este destul de important căci ar permite tratament direcționat nu doar pe IC, dar cât și pe cauza specifică ce a dus la instalarea bolii.

Evoluția naturală al bolii și prognosticul persoanelor cu insuficiență cardiacă

Prognosticul pacienților se consideră că ar varia de la un tip de IC la alta, astfel încât cei cu IC-FEP l-ar avea cel mai bun, urmat de cei cu IC-FEUR și la final de nișă se plasează cei cu IC-FER. Evident că dacă e să-l comparăm cu anii precedenți este cu mult mai bun, dar totuși se menține încă la un nivel scăzut [1, 26]. Un rol important o are dinamica FE. Dacă ea rămâne statică în timp sau trece la o treaptă superioară, atunci acest lucru se asociază cu un prognostic mai bun și viceversa, dacă ea regresează atunci acest lucru semnifică un prognostic mai rezervat [47, 48, 49]. Pentru fiecare creștere absolută cu 5% a FE, pacienții au o șansă de 4,9 ori mai mare de a supraviețui. Rezultate similare au fost descrise și pentru modificarea volumelor VS [50]. Conform studiului efectuat de către Yizhou Feng et al, care a constatat în înrolarea pacienților din două țări, China și Suedia, s-a ajuns la concluzia că datele clinico-paraclinice și de tratament diferă între eşantioanele studiate, în timp ce prognosticul (mortalitatea la 6 luni) și factorii (NT-proBNP elevat și RFGc diminuat) care îl determină sunt similari [51].

Datorită creșterii populației, îmbătrânirii acesteia și a prevalenței în creștere a comorbidităților, se așteaptă ca numărul absolut de internări în spital pentru IC să crească considerabil în viitor, poate cu până la 50% în următorii 25 de ani [6]. După diagnosticul inițial, pacienții cu IC sunt internați în medie o dată pe an [52]. Este interesant că majoritatea (63%) dintre spitalizări au fost legate de cauze non-CV [53]. Într-un studiu asupra incidențelor IC realizat între 1998 și 2017 în Marea Britanie, ratele ajustate în funcție de vârstă ale primelor spitalizări au crescut cu

28% atât pentru toate cauzele, cât și pentru internarea determinată de IC și cu 42% pentru internări de cauză non-CV. Aceste creșteri au fost mai mari la femei, probabil legate de numărul mai mari de comorbidități prezente la ele [1].

Predictori puternici de spitalizare sunt considerați următorii factori [54]:

- ✓ Diabetul zaharat;
- ✓ Fibrilația atrială;
- ✓ Indicele de masă corporală mai mare;
- ✓ Hemoglobina glicozilată mai mare;
- ✓ Rata estimată de filtrare glomerulară mai mică.

Ratele de mortalitate sunt mai mari în studiile observaționale decât în studiile clinice [1]. Un studiu care a combinat datele din Framingham Heart Study (FHS) și cohortele din Cardiovascular Health Study (CHS) au raportat o rată a mortalității de 67% în decurs de 5 ani după diagnosticul IC [55].

Predictori puternici de mortalitate sunt considerați următorii factori [29]: Vârsta; Sexul; Diabetul zaharat; IMC; Clasa Funcțională NYHA; Tensiunea arterială; Funcția renală; Nivelul de Na; Nivelul de NT-proBNP și FEVS.

În studiile de cohortă efectuate s-a ajuns la concluzia că rata de supraviețuire la un an de zile este de 80-90% la persoanele cu IC și de 97% la cei fără IC, în timp ce la 5 ani rata supraviețuirii este de 50-60% la cei cu IC și de 85% în populația generală [56]. În general, se consideră că IC-FEP conferă o supraviețuire mai bună decât IC-FER, dar majoritatea studiilor observaționale arată că această diferență este neglijabilă [53, 55]. În schimb, meta-analiza MAGGIC, cuprinzând un lot mare, a concluzionat că riscul de mortalitate ajustat pentru pacienții cu IC-FEP a fost considerabil mai mic decât cel al pacienților cu IC-FER [1]. În pofida faptului că primesc un tratament mai puțin bazat pe dovezi, femeile au prezentat o supraviețuire mai bună decât bărbații [57]. Chiar mai mult, femeile care prezintă mai puține comorbidități în comparație cu bărbații, au un risc practic similar de mortalitate cu doamnele din populația generală [58].

Concluzii.

Insuficiența cardiacă reprezintă un sindrom clinic complex și totodată o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Etiologia și factorii de risc asociați insuficienței cardiace sunt variate. Evaluarea acestei afecțiuni implică o gamă largă de teste funcționale, paraclinice și imagistice, cu scopul de a stabili diagnosticul, de a ghida tratamentul prescris și de a aprecia prognosticul. Prognosticul pacienților variază în funcție de tipul de insuficiență cardiacă și de factorii

individuali, însă o dinamică favorabilă a fracției de ejeție a ventriculului stâng și tratamentul adecvat pot influența pozitiv evoluția bolii. Cu toate acestea, incidența și impactul insuficienței cardiace rămâne o preocupare majoră pentru sistemul de sănătate, necesitând eforturi continue pentru îmbunătățirea managementului și a rezultatelor clinice.

Bibliografie.

1. M Adamo, R S Gardner, H Burru et.al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force of the European Society of Cardiology. ESC 2021.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639..
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, et.al.. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-380.
4. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, et.al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, et.al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-1341.
6. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
7. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 368-78.
8. Bragazzi, N.L.; Zhong, W.; Shu, J.; Much, A.A.; Lotan, D.; Grupper, A.; Younis, A.; Dai, H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2021, 28, 1682-1690. [CrossRef] [PubMed].
9. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT et.al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342-350.
10. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA et.al. Incidence and epidemiology of new-onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
11. Tseng CH. Clinical features of heart failure hospitalization in younger and elderly patients in Taiwan. *Eur J Clin Invest* 2011 Jun; 41(6):597-604.
12. Wong, Chih Mun. Heart failure in young adults. MD thesis. A thesis submitted for the degree of Doctor of

- Medicine at the University of Glasgow. 2015. <http://theses.gla.ac.uk/7336/>.
13. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001 Feb;22(3):228-36.
 14. J Comín-Colet, TM Lorenzo, A González-Domínguez, J Oliva and SJ Merino. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health and Quality of Life Outcomes* volume 18, Article number: 329 (2020).
 15. Gimeno-Miguel A, Gracia Gutiérrez A, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open* 2019;9:e033174. doi:10.1136/bmjopen-2019-033174.
 16. Chu Zheng, Linai Han, Jing Tian, Jing Li et al. Hierarchical management of chronic heart failure: a perspective based on the latent structure of comorbidities. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.13708. *ESC Heart Failure* (2021).
 17. A Holmström. The Clinical Relevance and Potential Mechanism of Biomarkers in Elderly Heart Failure Patients. Department of Clinical and Molecular Medicine Institute of Medicine Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg. ISBN 978-91-628-8659-2 Printed in Gothenburg, Sweden 2013 Ineko.
 18. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
 19. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646- 659.
 20. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
 21. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
 22. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
 23. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
 24. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517-527.
 25. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
 26. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585.
 27. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nation-wide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
 28. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007;13:569-76.
 29. M Styliadis. Clinical characteristics, echocardiographic indices of heart failure and mortality in a general population. The Arctic University of Norway: Faculty of Health Sciences Department of Community Medicine. A dissertation for the degree of Philosophiae Doctor - March 2020.
 30. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Heart Failure. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Last Reviewed: January 5, 2023.
 32. Cabac-Pogorevici I, Jitari I, Savca D, Revenco V. Boala ficatului grasmatabolic asociată patologiei cardiovasculare – conexiune cu dublă cauzalitate. Al V-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova Chișinău, 23-24 noiembrie 2023. Pag 25-32.
 33. Cabac-Pogorevici I, Mihalache G, Ochișor V, Cojuhari I, Revenco V. Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. Congresul „Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Moldova, 21-23 octombrie 2020. Pag 191-191.
 34. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol* 2007 Aug 21;120(2):237-41.
 35. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary

- care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
36. Nathalie Conrad. Heart failure epidemiology: Evidence on incidence, management and outcomes. Hertford College, University of Oxford. A thesis submitted for the degree of *Doctor of Philosophy* Trinity Term 2019.
 37. Edelmann, F., Stahrenberg, R., Polzin, F., Kockskamper, A., et al. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J*, 161(4), 2011. 797-804.
 38. Upadhyya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol*, 12(3), 2015. 294-304.
 39. Rodriguez-Artalejo, F., Guallar-Castillon, P., Pascual, C. R., et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*, 165(11), 2005. 1274-1279.
 40. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/ valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:816-822.
 41. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
 42. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961-968.
 43. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic metaanalysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
 44. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1219-1227.
 45. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
 46. Anand, I. S., Rector, T. S., Cleland, J. G., Kuskowski, M., McKelvie, R. S., Persson, H., McMurray, J. J., Zile, M. R., Komajda, M., Massie, B. M., & Carson, P. E. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*, 4(5), (2011). 569-577.
 47. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, CHART-2 Investigators, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258-1269.
 48. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a midrange ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1597-1605.
 49. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:591-601.
 50. A Grivenco. Remodelarea cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice după vascularizarea coronariană. Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare. Teză de doctor în medicină. Chișinău, Moldova, 11 mai 2017.
 51. Y Feng, Xiaojing Chen, M Schaufelberger, Qing Zhang and M Fu. Patient-level comparison of heart failure patients in clinical phenotype and prognosis from China and Sweden. *BMC Cardiovascular Disorders* (2022) 22:91 <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02540-w>.
 52. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
 53. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
 54. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
 55. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678-685.
 56. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101013.
 57. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357-1364.
 58. Drozd M, et al. Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy. *Heart* 2021;107:1417-1421. doi:10.1136/heartjnl-2020-317833.

CZU: 616.12-008.331.1-092

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.24>

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ORTOSTATICE

Stela DODU, studentă-doctorand anul IV, cercetător științific
IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni Arteriale"
Tel: +37368425314
e-mail: steladodu@gmail.com

Rezumat.

Definiția, rolul prognostic și importanța clinică a hipertensiunii arteriale ortostatice (HTAo), mult timp au rămas neclare, în contextul în care această patologie este puțin studiată. Date recente, au relatat dovezi conform cărora HTAo corelează cu hipertensiunea arterială mascată, leziuni de organ țintă, apărute în urma elevării valorilor tensionale, apariția diverselor maladii cardiovasculare, precum și un risc sporit de mortalitate. Majoritatea dovezilor provin din studii în care HTAo, a fost definită utilizând, ca reper, majorarea tensiunii arteriale sistolice, în timp ce relevanța clinică a creșterii valorilor tensionale diastolice, actualmente, este încă neclară. Cel mai recent consens în ceea ce privește termenul de hipertensiune arterială ortostatică, este oferit de Societatea Japoneză de Hipertensiune, care o definește ca creștere a TA sistolice cu ≥ 20 mmHg, asociate unei valori tensionale sistolice de cel puțin 140 mmHg, la trecerea din clino- în ortostatism. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestui fenotip de hipertensiune sunt încă controversate, variind în dependență de vârstă. La tineri, activitatea excesivă a sistemului neuroumoral pare să fie cauza determinantă, în timp ce odată cu înaintarea în vârstă, rigiditatea vasculară, joacă un rol semnificativ în apariția hipertensiunii arteriale ortostatice. Analizând ultimele date din literatura de specialitate, observăm că patologii precum diabetul zaharat, tulburările de activitate ale sistemului baroreflex, hipertensiunea arterială esențială, la fel pot induce apariția HTAo. Persoanele cu tendință de creștere ale valorilor tensiunii arteriale, necesită a fi supuse, măsurărilor periodice ale valorilor tensiunii arteriale, inclusiv în clino- și otostatism.

Cuvinte cheie: hipertensiune, risc cardiovascular, ortostatism.

Summary. Physiopathological mechanisms of orthostatic arterial hypertension.

The definition, prognostic role and clinical importance of orthostatic arterial hypertension (OHTA) have long remained unclear, in the context in which this pathology is little studied. Recent data have reported evidence that OHT correlates with masked arterial hypertension and target organ damage resulting from elevated blood pressure, the occurrence of various cardiovascular diseases, as well as an increased risk of mortality. Most of the evidence comes from studies in which OHT was defined using, as a benchmark, the increase in systolic blood pressure, while the clinical relevance of the increase in diastolic blood pressure values, currently, still remains unclear. The most recent consensus regarding the term orthostatic hypertension is provided by the Japanese Society of Hypertension, which defines it as an increase in systolic BP of ≥ 20 mmHg, associated with a systolic blood pressure value of at least 140 mmHg, when passing from the clino- in orthostatism. The pathophysiological mechanisms underlying this phenotype of hypertension are still controversial, varying with age. In young people, excessive activity of the neurohumoral system seems to be the determining cause, while with age, vascular stiffness plays a significant role in the occurrence of orthostatic arterial hypertension. Analyzing the latest data from the specialized literature, we observe that pathologies such as diabetes, activity disorders of the baroreflex system, essential arterial hypertension, can also induce the appearance of OHT. People with a tendency to increase blood pressure values, need to be subjects to periodic measurements of blood pressure values, including clino- and otostatism.

Key words: hypertension, cardiovascular risk, orthostatism.

Резюме: Физиопатологические механизмы ортостатической артериальной гипертензии.

Диагноз, прогностическая роль и клиническое значение ортостатической артериальной гипертензии (ОАГ) долгое время оставались неясными, в условиях, когда эта патология малоизучена. Последние данные свидетельствуют о том, что ОАГ коррелирует с маскированной артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней в результате повышенного артериального давления, возникновением различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенным риском смертности. Большая часть доказательств получена из исследований, в которых ОАГ определялась с использованием в качестве ориентира повышения систолического артериального давления, тогда как клиническая значимость повышения значений диастолического артериального давления в настоящее время все еще остается неясной. Самый последний консенсус в отношении термина «ортостатическая гипертензия» предоставлен Японским обществом гипертензии, которое определяет ее как повышение систолического АД на минимум 20 мм рт. ст., связанное со значением систолического артериального

давления не менее 140 мм рт. ст., при выходе из клино, – в ортостатизме. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого фенотипа гипертензии, до сих пор остаются спорными, и меняются с возрастом. У молодых людей определяющей причиной, по-видимому, является чрезмерная активность нейрогуморальной системы, тогда как с возрастом значительную роль в возникновении ортостатической артериальной гипертензии играет жесткость сосудов. Анализируя последние данные литературы, можно сделать заключения, что такие патологии, как сахарный диабет, нарушения активности барорефлекторной системы, эссенциальная артериальная гипертензия, также могут индуцировать возникновение ОАГ. Людям со склонностью к повышению показателей артериального давления необходимо периодически проводить измерения показателей артериального давления, в том числе в клино- и ортостатизме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, ортостатизм.

Modificarea poziției corpului, impune asupra hemodinamicii sistemului cardiovascular o sarcină majoră. La persoanele sănătoase, mecanismele reflexe neuromorale, în special cel baroreflex, mențin tensiunea arterială la trecerea din clino- în ortostatism. Însă, acest răspuns poate fi exagerat, astfel încât poate induce o creștere a HTA odată cu statul în picioare. Acest răspuns presor ortostatic poate duce la niveluri de hipertensiune arterială nu doar la trecerea în picioare, dar poate exacerba și mai mult hipertensiunea arterială preexistentă. Aceste perturbări au fost denumite ca hipertensiune arterială ortostatică și par a fi asociate cu risc cardiovascular crescut [1, 2]. Cu toate acestea, o definiție unanimă și valori limită de diagnostic ale hipertensiunii ortostatice, nu au fost stipulate nici în cele mai recente ghiduri de hipertensiune arterială. Mai mult, criteriile de diagnostic ale hipertensiunii ortostatice variază de la studiu la studiu. Prin urmare, datele privind prevalența, riscul cardiovascular și managementul hipertensiunii ortostatice sunt dificil de interpretat.

Societatea Japoneză de Cardiologie în comun cu cea Americană, au propus o nouă clasificare care să facă distincția între un răspuns presor ortostatic exagerat și hipertensiunea ortostatică. Aceste date se bazează, pe studiul de prevenție Malmö Preven, unde tensiunea arterială a fost măsurată, după 10 minute de aflare în decubit dorsal și după 1 minut de la trecerea în picioare la 33.346 de persoane cu vârsta de $45,7 \pm 7,4$ ani [9]. În medie, tensiunea arterială sistolică a scăzut cu 1,2 mmHg, cu o abatere standard de 8,8 mmHg. În studiul de urmărire a aceleiași proiect de prevenție, Malmö Offspring Study [10], printre 4019 participanți cu vârsta de $41,9 \pm 14,5$ ani, tensiunea arterială sistolică a crescut cu $1,4 \pm 8,6$ mmHg după 3 minute de stat în picioare, diminuând observațiile proiectului Malmö Preven. Astfel, valoarea limită a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg pentru un răspuns presor ortostatic exagerat corespunde cu aproximativ două abateri standard peste media populației.

La participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din studiul HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study), prevalența

răspunsului presor a fost ≥ 20 mmHg variind între 0,6% și 1,2% pe parcursul a 3 evaluări independente [12]. În studiul Malmö Offspring, prevalența aceleiași răspuns a fost de 0,8% la persoanele cu vârsta sub 44 de ani și de 2,6% la participanții mai în vârstă [13]. Alți autori au folosit limite mai mici ale tensiunii arteriale sistolice, valorile acesteia variind de la 5 la 15 mmHg [14,15]. Deși o creștere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 20 mmHg a fost demonstrat că are o valoare prognostică importantă în mai multe studii, trebuie evidențiat că, de asemenea, un răspuns tensional sistolic care nu atinge acest nivel, de asemenea poate fi relevant din punct de vedere clinic în special la tineri. Într-o analiză longitudinală a studiului HARVEST (vârsta medie, 33 de ani), un răspuns tensional sistolic $\geq 6,5$ mmHg) a fost predictiv pentru evenimentele cardiovasculare care au apărut pe parcursul unei urmăriri ulterioare de 17 ani [16]. În studiul CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults; vârsta medie, 27 de ani), o creștere a tensiunii arteriale sistolice >5 mmHg a identificat un grup de adulți tineri cu risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială în decurs de 8 ani [18]. Cu toate acestea, este îndoielnic faptul că o mică creștere a tensiunii arteriale sistolice la trecerea din clino- în ortostatism, chiar dacă este semnificativă statistic, poate fi considerată valoroasă din punct de vedere prognostic. Corelația dintre riscul cardiovascular și HTAo sunt revizuite în articole ample de specialitate, Jordan et al și Kario K [1,2]. Mai multe dovezi sunt necesare, înainte de a putea fi stabilite concluzii definitive.

Menținerea tensiunii arteriale implică mecanisme compensatorii care acționează asupra sistemului cardiovascular, nervos, renal și endocrin. Sistemul nervos autonom (simpatic și parasimpatic) joacă un rol important în ajustarea tensiunii arteriale. Sistemul nervos simpatic are un rol determinant pentru nivelul tensiunii arteriale și distribuția debitului cardiac, iar sistemul nervos parasimpatic intervine în reglarea tensiunii arteriale mai ales prin efectele cronotrope și inotrope negative. Trecerea din clinostatism în ortostatism coduce la reducerea rapidă a întoarcerii

venoase la nivelul cordului, din cauza stagnării a aproximativ 500-1000 ml de sânge în membrele inferioare și circulația splanhnică, ceea ce are drept consecință scăderea umplerii ventriculare, cu scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Această scădere a tensiunii arteriale induce un răspuns compensator din partea sistemului nervos simpatic și parasimpatic (reflexul baroreceptor), cu creșterea rezistenței vasculare periferice, a întoarcerii venoase și a debitului cardiac, limitând astfel scăderea tensiunii arteriale. Aceste mecanisme compensatorii sunt responsabile de menținerea valorii tensiunii arteriale la ridicarea în ortostatism, în mod normal apărând doar o mică scădere a tensiunii arteriale sistolice (cu 5-10 mm Hg), o creștere a tensiunii arteriale diastolice (cu 5-10 mm Hg) precum și a alurii ventriculare. Bolnavii cu hipertensiune arterială ortostatică prezintă afectarea unuia sau mai multor mecanisme compensatorii, cu creșterea exagerată a valorilor tensiunii arteriale la ridicarea în ortostatism. În dereglarea activității autonome există o alterare a neurotransmiterii noradrenergice în care neuronii simpatici eliberează noradrenalină în cantitate mai sporită. Eliberarea exagerată de noradrenalină conduce la afectarea vasoconstricției și creșterea volumului intravascular intratoracic, ambele contribuind la apariția hipertensiunii arteriale ortostatice.

Activarea neuromorală excesivă, disfuncția baroreflexă, care induce creșterea activității simpatică, vasoconstricția arteriolară exagerată și rigiditatea vasculară sunt considerați cei mai importanți determinanți ai HTAo. Conform mai multor studii, mecanismele care conduc la apariția HTAo, sunt în strânsă corelație cu vârsta, la tineri manifestându-se printr-un răspuns reactiv cardiac, care deseori este însoțit și de tahicardie ortostatică, iar o dată cu înaintarea în vârstă, ca mecanism de bază, servește rigiditatea vasculară [1-4]. Un studiu recent, efectuat în Coreea de Sud, a analizat, un lot de 2065 de participanți cu vârsta medie de $73,2 \pm 5,6$ ani, iar 52,0% dintre subiecți, erau femei. Tensiunea arterială medie a fost de $137,1 \pm 14,9 / 75,1 \pm 9,7$ mm Hg. Dintre participanți, 1886 (91,3%) au prezentat un răspuns normal după ce s-au ridicat în picioare, dar 94 (4,6%) au prezentat hipertensiune ortostatică iar 85 (4,1%) au avut hipotensiune ortostatică. Astfel, hipertensiunea arterială ortostatică a fost asociată cu sexul feminin, obezitate, funcția cognitivă, fragilitate fizică și o calitate mai scăzută a vieții. La o analiză multivariabilă, indicele de masă corporală și starea de fragilitate au fost asociate în mod independent cu hipertensiunea arterială ortostatică [11].

Este important de subliniat faptul că persoanele care manifestă o hiperreactivitate ortostatică pot avea o activitate simpatică normală în repaus, dar o reacție simpatică crescută la factorii de stres. Observațiile conform cărora concentrațiile de norepinefrina plasmatică cresc mai mult la schimbarea poziției corpului (trecerea din clino- în ortostatism) în cazul pacienților cu hipertensiune arterială ortostatică sugerează că răspunsul este mediat prin activarea simpatică excesivă [5, 6]. Într-adevăr, blocarea receptorilor α -adrenergici atenuează inducerea hipertensiunii ortostatice [7]. Pacienții cu hipertensiune arterială ortostatică prezintă, la evaluarea prin monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, adesea un model de extrem dipper [8] și o creștere exagerată a tensiunii arteriale în orele dimineții devreme [6].

De asemenea, factorii legați de evaluarea TA pot influența răspunsul la trecerea din clino-în ortostatism. Într-o analiză recentă a HARVEST, s-a observat că nivelul tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal, a scăzut în timpul măsurătorilor pe durata a 5 minute de aflare în clinostatism, explicație fiind fenomenul de „halat alb” [12]. Valori tensionale crescute de birou și o scădere mai mare a tensiunii arteriale în timpul măsurătorilor ambulatorii, în decubit dorsal sunt predictorii ai unui răspuns ortostatic mai scăzut.

Disfuncții asociate cu o activitate mai intensă a sistemului nervos simpatic și dereglarea baroreflexului, cum ar fi obezitatea, diabetul, hipertensiunea esențială și îmbătrânirea s-au dovedit a fi adesea asociate cu un răspuns hipertensiv exagerat sau hipertensiune arterială ortostatică. Mecanismele precise ale dezvoltării hipertensiunii arteriale ortostatice rămân neclare, însă ca mecanism fiziopatologic predominant, pare să fie activitatea alfa-adrenergică, în deosebi la cei vârstnici.

Concluzii.

Deși mecanismele de reglare neuromorale par a fi cruciale în medierea hipertensiunii arteriale ortostatice, există dovezi conform cărora și creșterea rezistenței vasculare induce apariția acesteia, iar interacțiunea complexă a mecanismelor diferă în funcție de vârstă. Astfel că, hipertensiunea arterială ortostatică, a devenit o tulburare cardiovasculară tot mai frecvent diagnosticată, dar care, comparativ cu hipotensiunea ortostatică este investigată în mai puține studii, în condițiile când ambele au la origini un mecanism fiziopatologic comun și dominant – disfuncția sistemului nervos autonom.

Bibliografie.

1. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, Hamrefors V, Fedorowski A. Orthostatic hypertension: critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension*. 2020; 75:1151–1158. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.1434
2. Kario K. Orthostatic hypertension—a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:726–738. doi: 10.1038/nrneph.2013.224
3. J. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Doulas M, Papadopoulos D, Tousoulis D. Orthostatic hypertension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens*. 2019; 21:426–433. doi: 10.1111/jch.13491
4. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Fedorowski A, Kario K. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Clin Auton Res*. 2023; 46:291–294. doi: 10.1038/s41440-022-01074-0
5. Streeten DH, Auchincloss-JH J, Anderson-GH J, Richardson RL, Thomas FD, Miller JW. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985;7:196–203. doi: 10.1161/01.HYP.7.2.196.
6. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:133–141. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01923-X.
7. Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibazaki S, Eguchi K, Kario K. Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin. *Hypertens Res*. 2012;35:100–106. doi: 10.1038/hr.2011.156.
8. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77–82. doi: 10.1161/01.HYP.31.1.77.
9. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshide S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N (2019) The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 42:1235–1481
10. Brunkwall L, Jönsson D, Ericson U, Hellstrand S, Kennbäck C, Östling G, Jujic A, Melander O, Engström G, Nilsson J, Ohlsson B, Klinge B, Orho-Melander M, Persson M, Nilsson PM (2021) The Malmö Offspring Study (MOS): design, methods and first results. *Eur J Epidemiol* 36:103–116.
11. Choi JY, Ryu DR, Lee HY, Lee JH, Hong Y, Park SK, Lee JH, Hwang SJ, Kim KH, Hwa Lee S, Kim SY, Park JH, Kim SH, Kim HL, Choi JH, Kim CH, Cho MC, Kim KI. Association Between Orthostatic Hypertension and Frailty Among Older Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2024 Mar 21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22382.
12. Palatini P, Mos L, Rattazzi M, Ermolao A, Battista F, Vriz O, Canevari M, Saladini F. Exaggerated blood pressure response to standing in young-to-middle-age subjects: prevalence and factors involved. *Clin Auton Res*. 2023; doi: 10.1007/s10286-023-00942-0.
13. Johansson M, Fedorowski A, Jordan J, Engström G, Nilsson PM, Hamrefors V. Orthostatic blood pressure adaptations, aortic stiffness, and central hemodynamics in the general population: insights from the Malmö Offspring Study (MOS). *Clin Auton Res*. 2023; 33:29–40. doi: 10.1007/s10286-022-00911-z.
14. Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004; 27:235–241. doi: 10.1291/hypres.27.235.
15. Mesquita P, Queiroz D, Lamartine de Lima Silva V, Texeira VC, Vilaça de Lima YR, Júnior ER, Garcia J, Bandeira F. Prevalence of orthostatic hypertension in elderly patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:463487. doi: 10.1155/2015/463487.
16. Palatini P, Mos L, Saladini F, Rattazzi M. Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients. *Hypertension*. 2022; 79:984–992. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.1857.
17. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:951–958. doi: 10.4065/78.8.951.

CAZURI CLINICE

CZU: 616.428-007.61-079.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.25>

COLȚURI ASCUȚITE ALE MALADIEI CASTLEMAN – CAZ CLINIC

Lucia MAZUR-NICORICI¹, dr. hab. șt. med., prof. univ.,**Victoria SADOVICI**¹, dr. în șt. med.,**Nicoleta CALUGARESCO**¹, rezident anul I,**Snejana VETRILĂ**¹, dr. în șt. med., conf. univ.**Sanda BURUIANĂ**¹, dr. în șt. med., conf. univ.,**Victor CIUPERCĂ**², medic chirurg,**Minodora MAZUR**¹, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹USMF „Nicolae Testemițanu”²IMSP Institutul Oncologice-mail: lucia.mazur@usmf.md**Rezumat.**

Boala Castleman (BC) este o afecțiune foarte rară, care poate apărea la orice vârstă și care afectează 16:100000 pacienți/ani. BC se caracterizează prin simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, proliferarea limfocitelor policlonale și disfuncții multiple ale sistemelor de organe, fiind adesea asociată cu tulburări autoimune, care pot precede, identificate concomitent sau urma diagnosticul. Lucrarea prezintă criteriile majore și minore în baza cărora se stabilește diagnosticul, precum și importanța lucrului interdisciplinar în identificarea și realizarea diagnosticului diferențial al bolii Castleman.

Cuvinte-cheie: boala Castleman, diagnostic, cercetare imunohistochimică.

Summary. Sharp corners of castleman disease- clinical case.

Castleman's disease (CD) is a very rare condition that can occur at any age and affects 16:100000 patients/years. CD is characterized by systemic inflammatory symptoms, generalized lymphadenopathy, polyclonal lymphocyte proliferation and multiple organ system dysfunctions, often associated with autoimmune manifestations, which may precede diagnosis, may be identified concurrently or may follow diagnosis. The given article presents the major and minor criteria on the basis of which the diagnosis is established, as well as the importance of interdisciplinary work in identifying and making the differential diagnosis of the Castleman disease.

Keywords: Castleman disease, diagnosis, immunohistochemical research.

Резюме. Острые углы болезни кастлемана – клинический случай.

Болезнь Кастлемана (БК) - очень редкое заболевание, которое может возникнуть в любом возрасте и поражает 16:100 000 пациентов в год. БК характеризуется системными воспалительными симптомами, генерализованной лимфаденопатией, пролиферацией поликлональных лимфоцитов и дисфункциями многих систем органов, часто связанными с аутоиммунными проявлениями, которые могут предшествовать диагностике, могут быть выявлены одновременно или могут следовать за диагностикой. В данной статье представлены основные и второстепенные критерии, на основании которых устанавливается диагноз, а также значение междисциплинарной работы в выявлении и проведении дифференциальной диагностики болезни Кастлемана.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, диагностика, иммуногистохимия.

Introducere.

Boala Castleman (BC) este o tulburare limfoproliferativă rară, cu caracteristici histologice comune ale ganglionilor limfatici. Boala a fost descrisă pentru prima dată de Dr. Benjamin Castleman într-un singur caz în 1954 [1], urmată de o serie de cazuri. Sunt descrise două variante clinice: unicentrică, afectare limitată la un singur ganglion limfatic și multicentrică care se caracterizează prin limfadenopatie generalizată și evoluție clinică mai agresivă și progresivă [2, 3, 10]. Are trei subtipuri histologice: vascular hialin, plasmocelular și un tip mixt [10, 11]. Caracteristicile clinice și supraviețuirea diferă semnificativ între cele trei subtipuri. Scopul acestei raportări a fost de a descrie un caz care a mimat boală reumatică autoimună – vasculită ANCA asociată, care în rezultatul activității echipei multidisciplinare, utilizând metode moderne de diagnostic, ca și rezultatul examenului histologic a fost propus și aplicat managementul acestui pacient.

BC este o afecțiune caracterizată prin simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, proliferarea limfocitelor policlonale și disfuncții multiple ale sistemelor de organe cauzate de o stare hiperinflamatorie [2,3,6]. Patogenia de bază a tipului multicentric implică o activitate dereglată a citokinelor, care include adesea IL-6, ceea ce duce la simptome sistemice de inflamație și limfadenopatie generalizată [2]. Lipsa unei definiții oficiale a bolii Castleman a notat ca evaluarea epidemiologiei acesteia să fie dificilă. Un studiu realizat în 2008 de către Simpson, în SUA a arătat că: incidența este de 16 :100000 de pacienți/ani și afectează toate grupele de vârstă. Un alt studiu efectuat în SUA în 2000 - 2009 a concluzionat că din 59 de pacienți cu boala Castleman varianta multicentrică (BCM), 61% erau bărbați cu vârsta medie de 53 de ani, iar 68% erau de rasă albă [7,8].

BC, inclusiv BCM, este adesea asociată cu manifestări autoimune. Aceste manifestări pot

precede diagnosticul, identificate concomitent sau pot urma diagnosticul [3]. Autoanticorpii incluzând ANA, ds-ADN, anti-ENA, ANCA, anticorpi anti-cardiolipină sau Coombs pozitiv pot fi, de asemenea, prezenți la pacienții cu BCM fără a îndeplini criteriile bolilor inflamatorii [3]. În plus, poate coincide cu o serie de boli autoimune, cum ar fi psoriazisul sau miastenia gravis [4]. BC este frecvent asociată cu subtipul hialin-vascular ce cuprinde 91% cazuri [5, 9].

Pentru a stabili diagnosticul se recomandă:

– Ambele criterii majore să fie îndeplinite (histopatologie ganglionară caracteristică și limfadenopatie multicentrică).

– Cel puțin 2 dintre cele 11 criterii minore, cu cel puțin o deviere de laborator.

– Excluderea tulburărilor autoimune, infecțioase și maligne [12].

Criterii de excludere.

Boli autoimune sau autoinflamatorii: lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, boala Still la adulți, artrita idiopatică juvenilă, sindromul limfoproliferativ autoimun ș.a.

Infecție activă sau necontrolată: HHV-8; HIV, toxoplasmoză, EBV, CMV.

Malignitate: limfom, mielom multiplu, plasmacitom, sarcom cu celule dendritice foliculare [12].

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 66 de ani, hipertensiv, nefumător, cunoscut cu vasculită ANCA asociată (de 5 luni), se internează în IMSP Institutul de Cardiologie, cu acuze la dispnee la efort mic, tuse seacă, cefalee frontală, transpirații, febră 37,5°C, fatigabilitate marcată pentru diagnostic și corejarea tacticii de tratament.

Examenul obiectiv la internare relevă un pacient cu stare generală alterată, hemodinamic relativ stabilă, poziția pacientului pasivă, conștiința clară, tipul constituțional normostenic. Respirația nazală liberă,

Tabel 1.

Manifestările clinice ale BC, varianta multicentrică [12].

1. Febră
2. Scădere ponderală
3. Limfadenopatie generalizată, de obicei, de volum relativ mic
4. Splenomegalie și/sau hepatomegalie
5. Anemie și/sau alte citopenii
6. Hipoalbuminemie
7. Anasarca
8. Creșterea markerilor inflamatori
9. Depleție intravasculară și insuficiență renală

Tabel 2.

Criterii majore de diagnostic [12].

Histopatologie	Limfadenopatie
Centri germinali regresați/atrofici (grad > 2) cu zone de manta extinse compuse din inele concentrice (aspect de „coji de ceapă”)	Ganglioni limfatici măriți (≥ 1 cm în diametrul pe axa scurtă) în ≥ 2 stații de ganglioni limfatici.
Proeminența celulelor dendritice foliculare	
Hipervascularitate cu endoteliu proeminent în spațiul interfolicular și vase care pătrund în centrul germinali (aspect „acadea”)	
Plasmacitoză în formă de foiță și politipică în spațiul interfolicular (grad >2)	
Prezența centrilor germinali hiperplazici	

Tabel 3.

Criterii minore de diagnostic [12].

Manifestări clinic	Date de laborator
Simptome bolii	PCR sau VSH accelerat
Hepato- sau splenomegalie	Anemie
Acumulare de lichid: edem, anasarca, revărsat pleural, ascită	Trombocitopenie sau trombocitoză
Pneumonie interstițială limfocitară	Hipoalbuminemie
Hemangiomasă eruptivă sau papule violacee	Disfuncție renală sau proteinuria
	Hipergammaglobulinemie policlonală

vocea neschimbată, frecvența respiratorie 22 rpm; SpO₂ – 96%. La auscultație s-a atestat murmur vezicular bilateral, diminuat în treimea inferioară a plămânului drept. Șocul apexian s-a determinat în spațiul intercostal V pe linia medioclaviculară stângă. Limitele matității relative a cordului nu sunt deplasate percutor, TA 110/70 mmHg, alura ventriculară 120 bpm.

Din anamneză se cunoaște că boala a debutat cu 5 luni în urmă, cu tuse seacă, febră 38,8°C, transpirații, slăbiciune generală, purpură vasculară (punctiformă ~1mm, de culoare roșie-purpurie, localizată pe abdomen și membrele superioare); markerii vasculitelor sistemice (anti-c-ANCA, anti-p-ANCA, Ig G pozitiv).

Analizele de laborator efectuate în staționar au relevat creșterea produșilor de retenție azotată (creatinina 213,2 μmol/L, uree 14,5 μmol/L), anemie secundară patologiei de bază (hemoglobina 70 g/L, eritrocite 2,65 x 10¹²/L, hematocrit 0,22), leucocitoză (leucocite 10,2 x 10⁹/L), sindrom inflamator important (VSH 50 mm/h, PCR 192 mg), anti ADN d/c –neg., anti CCP- neg.

Pe traseul ECG – tahicardie sinusală cu FCC – 115 c/min. Axa electrică a cordului intermediară. **Ecocardiografic-** dilatare moderată AS, VD, AD. Frația de ejeție păstrată. Lichid pericardic minimal.

Regurgitare mitrală, tricupidă gr. II, pulmonară gr. I. Afectarea relaxării miocardului VS. HTP moderată. La **radiografia cutiei toracice** – câmpurile pulmonare fără modificări hemodinamice, hilii pulmonari cu structură păstrată, sinusurile diafragmale libere bilateral, diafragma clar, cordul moderat dilatat transversal. La **USG abdominală** s-au determinat dimensiunile ficatului: lob drept- 18,7 cm; lob stâng – 11,2 cm. Dimensiunile splinei 19,0 x 8,9 cm. **Concluzie:** Hepatosplenomegalie. La **USG cavitatea pleurală** s-a depistat lichid în cantitate neînsemnată pe dreapta.

Astfel, se stabilește diagnosticul prezumtiv de: Vasculită ANCA asociată. Poliangeită microscopică cANCA, pANCA pozitivă, forma sistemică, activitate moderată (scorul BVAS 3p.), cu afectare renală, pulmonară, cutanată. Anemie secundară bolii cronice gr.III. Hipertensiune arterială grad II, risc adițional înalt. Se inițiază tratament conservator, sub urmărire continuă clinică, biologică și imagistică bazat pe protocolul de poliangeită microscopică (PAM) cu:

Tab. Metilprednisolon 20 mg; Tab. Pantoprazol 40 mg; Enoxaparină sodică 4000UI /0,4 ml, s/c; Metilprednisolon 250 mg i/v perfuzie; Ciclofosfan 600 mg i/v perfuzie; Transfuzie de concentrat eritrocitar B (III) Rh(-) 3 doze, motivul fiind scăderea hemoglobinei pe fond de tratament (Hb 55 g/L).

Pacientul prezenta dinamică negativă, zilnic apăreau modificări clinice și paraclinice noi. **Clinic:** febra 38,7 °C cu frisoane, cefalee frontală, tuse uscată, slăbiciune musculară. La a 5 zi de spitalizare acuza un acces de tuse cu hemoptizie ușoară, epistaxis, purpura trombocitopenică punctiformă cu localizare pe abdomen, ulceratii la nivelul mucoasei cavității bucale, odinofagie, limfadenopatie (tabloul CT notează ganglioni limfatici submandibulari 1-1.5 cm, supraclaviculari pe dreapta de 1 cm, axilari pe dreapta în conglomerate de 3-4 cm, axilari pe stânga de 2-3 cm, inghinal bilateral de 2-3 cm, indolori, neaderenți), dureri abdominale. **Paraclinic** s-a identificat pancitopenie, hipertrigliceridemie, hiposodemie, hipoproteinemie, semne de hiperinflamație creșterea valorilor VSH (78 mmHg) și PCR (200mg/dc).

A fost solicitată consultația hematologului care a suspectat un proces limfoproliferativ. Pacientul a fost transferat la IMSP Institutul Oncologic pentru confirmarea diagnosticului prin biopsia ganglionilor limfatici și cercetare imunohistochimică. A fost extirpat un ganglion limfatic din regiunea inghinală. Macroscopic s-a prezentat 1 ganglion limfatic 4,5x3x2cm elastic, pe secțiune pal-roz. În urma cercetării microscopice și histopatologice s-a identificat nodulul limfatic cu tablou de boala Castleman multicentrică, varianta mixtă (hialino-vascular și din celule plasmatică). Imunohistochimic: CD45 (+pozitiv în celule limfoide); CD 23 (celule dendritice); CD138 (+cellule plasmatică); CD 20 (+B-limfocite); CD3 (+T-limfocite); CD34 (+endoteliu vaselor) și sunt negative pentru CD31; PCK; SOX10; HHV8.

Astfel, s-au identificat 2 criterii majore și 6 criterii minore, care au confirmat diagnosticul de Boala Castleman, multicentrică, tip mixt (hialino-vascular și plasmocelular). După extirparea ganglionului inghinal, starea pacientului vădit s-a ameliorat: clinic a dispărut dispneea, febra, slăbiciunea generală, a apărut pofta de mâncare. Pacientul s-a externat cu recomandări de a continua tratamentul cu glucocorticosteroizi. La examinarea repetată peste 2 luni starea pacientului este satisfăcătoare, datele de laborator au notat valori în limitele normei.

Concluzii.

Diagnosticul BC este o provocare și necesită colaborare interdisciplinară, bazat pe criterii bine definite. Este important să excludem alte boli, precum bolile autoimune care au manifestări clinice și constatări patologice similare. Pe de altă parte, pe fond de patologii autoimune, se poate asocia boala Castleman. Clinic, este dificil diagnosticul

diferențial, uneori și investigațiile imagistice oferă surprize și de multe ori, nici actul chirurgical nu poate stabili macroscopic tipul afectării ganglionului limfatic sau tumorii. De aceea este necesar examenul histopatologic al biopsiei prelevate și apoi consultul multidisciplinar pentru stabilirea conduitei pentru fiecare caz în parte.



Figural. Erupții multiple hemoragice pe limbă, pe abdomen.

Bibliografie.

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. *International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease*. Blood, 2017;129:1646–57.
2. Zhou T, Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. *Multicentric Castleman disease and the evolution of the concept*. Pathologica, 2021;113:339–53.
3. Sun DP, Chen WM, Wang L et al. *Clinical characteristics and immunological abnormalities of Castleman disease complicated with autoimmune diseases*. Cancer Res. Clin. Oncol., 2021;147:2107–15.
4. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. *Castleman disease and associated autoimmune disease*. Curr. Opin. Rheumatol., 2012;24:76–83
5. Szalat R, Munshi NC. *Diagnosis of Castleman disease*. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 2018;32:53–64.
6. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. *Overview of Castleman disease*. Blood, 2020;135:1353–64.
7. Simpson D. *Epidemiology of Castleman Disease*. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 2018 Feb;32(1):1-10.
8. Robinson D, Reynolds M. et al. *Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres*. Haematol., 2014 Apr;165(1):39-48
9. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. *Castleman's disease*. Mayo Clin. Proc., 1995 Oct;70(10):969-77.
10. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. *Patologia bolii Castleman*. Hematol. Onco. Clin. North Am., Februarie 2018; 32 (1): 37-52
11. Dispenzieri A, Gertz MA. *Tratamentul bolii Castleman*. Curr. Treat. Options Oncol., 2005; 6 (3): 255-66.1
12. Andrés González García, et al. *Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis*, Rheumatology, vol. 62, Issue 4, 2023, p. 1426–1435, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac481>.

VARIA

CZU: 616.14-005.6-036.11-073

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.26>

STATUTUL HIPERCOAGULANT LA PACIENȚII CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ ȘI VALOAREA DIAGNOSTICĂ A TROMBOELASTOGRAFIEI

Dumitru CASIAN, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar;

Vasile CULIUC, doctor în științe medicale, conferențiar universitar;

Florin BZOVÎI, doctor în științe medicale, asistent universitar.

Catedra de chirurgie generală – semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”;

Secția Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova

tel. 079155903; e-mail: dumitru.casian@usmf.md

Rezumat.

Studiul a urmărit evidențierea semnificației diagnostice a tromboelastografiei la 44 bolnavi adulți cu varicotromboflebită (VTF) acută, diagnosticată prin duplex scanare. Distribuția procesului trombotic a fost descrisă conform clasificării Verrel-Steckmeier, tipurile II și III fiind definite ca „VTF periostială”. Rezultatele cercetării mărturisesc despre faptul că intensificarea procesului de hemostază la pacienții cu VTF posedă preponderent caracter structural, datorită densității crescute a cheagului format. Pacienții cu VTF acută manifestă un statut hipercoagulant îndeosebi când masele trombotice sunt localizate periostial.

Cuvinte-cheie: varicotromboflebită, tromboelastografie, hipercoagulabilitate.

Summary. Hypercoagulable state in patients with varicose vein thrombophlebitis and the diagnostic value of thromboelastography.

The study sought to identify the diagnostic significance of thromboelastography in 44 adult patients with acute superficial thrombophlebitis of lower limbs, diagnosed by duplex scanning. The distribution of the thrombotic process was described according to the Verrel-Steckmeier classification, with types II and III defined as «near the junction thrombosis». The research results testify to the fact that the intensification of the hemostasis process in patients with varicose vein thrombophlebitis has a predominantly structural character, due to the increased density of the formed clot. Patients with acute superficial thrombophlebitis exhibit a hypercoagulable status especially when the thrombotic masses are located near the sapheno-femoral/popliteal junction.

Key words: varicose vein thrombophlebitis, thromboelastography, hypercoagulability.

Резюме. Гиперкоагуляционный статус у больных острым варикотромбофлебитом и диагностическое значение тромбозластографии.

Целью исследования было выявить диагностическую значимость тромбозластографии у 44 взрослых пациентов с острым варикотромбофлебитом (ВТФ), диагностированным с помощью дуплексного сканирования. Распространение тромботического процесса описывали по классификации Verrel-Steckmeier, при этом II и III типы определяли как "периостальный ВТФ". Результаты исследования свидетельствуют о том, что интенсификация процесса гемостаза у больных ВТФ носит преимущественно структурный характер, обусловленный увеличением плотности образующегося сгустка. У пациентов с острым ВТФ наблюдается гиперкоагуляционный статус, особенно когда тромботические массы расположены пери-остально.

Ключевые слова: варикотромбофлебит, тромбозластография, гиперкоагуляция.

Introducere.

Una dintre complicațiile comune ale bolii varicoase este tromboza trunchiurilor venoase superficiale și/sau a tributarelor subcutanate, cunoscută și ca „varicotromboflebita acută” (VTF) [1]. Duplex scanarea reprezintă investigația recomandată pentru confirmarea diagnosticului, monitorizarea în dinamică a procesului trombotic, dar și excluderea implicării concomitente a sistemului venos profund. Examenul ecografic permite atât evaluarea morfologică, cât și hemodinamică și rămâne *gold standard*-ul actual în diagnosticarea patologiilor flebologice [2, 3, 4]. Sub alt aspect, evaluarea complexă a etapelor fiziologice de coagulare sangvină și a statutului agregant al sângelui, inclusiv în condiții de tromboză venoasă, poate fi realizată cu ajutorul tromboelastografiei. Totodată, rolul respectivei metode paraclinice de examinare la pacienții cu VTF practic nu a fost studiat până la moment. Scopul cercetării de față a constat în evidențierea semnificației diagnostice a piezotromboelastografiei (pTEG) la bolnavii cu VTF.

Material și metode.

Cercetarea s-a desfășurat în condițiile bazei clinice a Catedrei chirurgie generală – semiologie nr. 3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – secția chirurgie vasculară (Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău) și a inclus 44 pacienți adulți spitalizați cu episod primar de VTF a membrelor inferioare. Diagnosticul de tromboză a fost confirmat prin duplex scanare, iar intervalul de la debutul complicației până la internare nu a depășit 14 zile (VTF acută). Nu au fost incluși în studiu subiecții cu tromboză venoasă profundă concomitentă sau cei care au administrat tratament anticoagulant >48 ore.

Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă conform clasificării Verrel-Steckmeier ce prevede 4 tipuri de VTF: tipul I – tromboza în trunchiul safenian nu se extinde până la nivelul joncțiunii safeno-femorale (JSF)/safeno-poplitee (JSP); tipul II – tromboza trunchiului safenian până la nivelul JSF/JSP; tipul III – tromboza trunchiului safenian cu prolabarea maselor trombotice prin JSF/JSP în vena femurală comună sau poplitee [5]. Cazurile ce au corespuns tipului IV – extinderea trombozei în venele profunde prin intermediul perforantelor – au fost excluse din studiu conform criteriilor prestabilite. Tipurile II și III au fost definite ca „VTF periostială”, iar cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase – VTF non-trunculară (NT).

pTEG cu frecvență joasă a fost realizată cu ajutorul dispozitivului *APII-01M Меднорд (Меднорд-Техника, Tomsk, Federația Rusă)*. Principiul de aplicare a pTEG se bazează pe

înregistrarea modificărilor în dinamică ale rezistenței mediului lichid cercetat (sângele pacientului) față de oscilațiile rezonante ale unui ac, fixat pe elementul piezoelectric. Semnalul de ieșire al elementului piezoelectric era amplificat și analizat cu ajutorul sistemului computerizat automat. Rezultatul se obținea sub formă de curbă ce reflecta modificarea în timp a proprietăților viscoelastice ale sângelui, apărute în procesul de coagulare (transformare din formă lichidă în cea solidă). Amplitudinile curbei în diferite momente de timp erau caracterizate de 10 indicatori, care ulterior s-au utilizat pentru calcularea parametrilor ce reflectă etapele de formare, polimerizare, retracție și liză a cheagului sangvin [6]. Lista completă a indicatorilor și parametrilor pTEG determinați cu ajutorul dispozitivului *APII-01M* este prezentată în Tabelul 1.

Pentru efectuarea pTEG a fost recoltat 1 ml de sânge al pacientului prin puncția venei cubitale fără aplicarea garoului. După extragerea acului 0,5 ml de sânge integru a fost imediat transferat din seringă într-o cuvetă specială de o singură folosință fără adăugarea heparinei. Cuveta a fost plasată în termostatul dispozitivului și se inițiază investigația în regim automat. Probele de sânge pentru pTEG au fost recoltate în momentul includerii pacientului în studiu – pe fondalul trombozei acute, până la inițierea tratamentului anticoagulant.

Rezultatele pTEG au fost utilizate cu scop de testare a ipotezei privind dependența severității VTF de modificările statutului pro-coagulant al bolnavului. S-a studiat corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale VTF – lungimea totală a trombului (L_{tot}), volumul total al trombului (V_{tot}) și viteza creșterii volumului maselor trombotice (VCVT). În vederea calculării V_{tot} în timpul duplex scanării s-a măsurat L_{tot} (mm) și diametrul venelor afectate în plan transversal la nivelul segmentului distal (D1), intermediar (D2) și proximal (D3). Conform recomandărilor curente, în cazul trombului hiperecogen clar vizibil în regim „*grayscale*” lungimea acestuia a fost măsurată pe imagini longitudinale secvențiale cu ajutorul markerului digital al ultrasonografului. În cazul trombului hipoecogen cu o bandă gradată s-a măsurat distanța între punctul distal și cel proximal de incompresibilitate, marcate pe tegument [7]. După aprecierea diametrului mediu ($D=(D1+D2+D3)/3$) al venei trombozate a fost calculat V_{tot} în baza formulei: $V=\pi \times (D/2)^2 \times L$. Ulterior, considerând raportul între volumul trombului determinat la duplex scanarea inițială și durata de la debutul VTF a fost estimată VCVT (cm³/zi).

Tabelul 1.

Indicatorii / parametrii pTEG determinați cu dispozitivul *APII-01M Меднорд*

Indicator	Descriere		
A0	Valoarea inițială a amplitudinii în momentul t0 (unități relative)		
t1	Timpul de la începutul testului până la scăderea maximă a amplitudinii (min)		
A1	Scăderea maximă a amplitudinii în momentul t1 (unități relative)		
t2	Timpul atingerii amplitudinii A2 (min)		
A2	Creșterea amplitudinii cu 100 unități convenționale		
t3	Timpul modificării unghiului de înclinare a curbei cu 50% (min)		
A3	Valoarea amplitudinii în momentul t3 (unități relative)		
A4	Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t3 (unități relative)		
t5	Timpul de atingere a amplitudinii maxime (min)		
A5	Valoarea maximală a amplitudinii (unități relative)		
A6	Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t5 (unități relative)		
Parametrii calculați	Formula	Valori normale	Faza de coagulare reflectată
Intensitatea coagulării de contact (ICC)	$(A0 - A1) / t1$	26 (10-36)	Faza de agregare a elementelor figurate
Intensitatea <i>drive</i> -ului de coagulare (IDC)	$(A3 - A1) / t3$	37 (30-46)	Faza a III-a de coagulare (liză)
Constanta activității trombinice (CAT)	$(A2 - 100 \text{ const}) / t2$	30 (25-45)	Intensitatea fazei de proteoliză
Intensitatea polimerizării cheagului (IPC)	$(A4 - A3) / 10 \text{ const}$	18,5 (15,4-22,5)	Faza inițială de polimerizare a cheagului sangvin
Amplitudinea maximală (AM)	A5	470 (400-600)	-
Intensitatea totală a coagulării (ITC)	$A5 / t5$	15,6 (14-18,1)	Potențialul global de coagulare sangvină
Intensitatea lizei și retracției (ILR)	$(A5 - A6) / A5 \times 100\%$	0,27% (0,19-3,3)	Faza de liză și retracție a cheagului sangvin
Coeficientul activității anticoagulante (CAA)	IDC / IPC	2 (1,76-2,2)	Activitatea sumativă a anticoagulanților naturali

Tabelul 2.

Corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale varicotromboflebitei acute

Parametri pTEG	Caracteristicile ecografice ale trombozei		
	L_{tot} (mm)	V_{tot} (cm ³)	VCVT (cm ³ /zi)
ICC	$r_s=0,39, p<0,05$ (95%CI 0,11-0,63)	$r_s=0,3, \text{NS}$ (95%CI -0,01-0,55)	$r_s=0,3, P=0,047$ (95%CI -0,004-0,56)
IDC	$r_s=0,18, \text{NS}$ (95%CI -0,13-0,46)	$r_s=0,27, \text{NS}$ (95%CI -0,04-0,53)	$r_s=0,31, P=0,041$ (95%CI 0,003-0,56)
IPC	$r_s=0,53, p<0,001$ (95%CI 0,27-0,72)	$r_s=0,35, p<0,05$ (95%CI 0,05-0,6)	$r_s=0,23, \text{NS}$ (95%CI -0,08-0,5)
A5	$r_s=0,55, p<0,0001$ (95%CI 0,29-0,73)	$r_s=0,46, p<0,01$ (95%CI 0,17-0,67)	$r_s=0,44, p<0,01$ (95%CI 0,15-0,66)
t5	$r_s=0,22, \text{NS}$ (95%CI -0,0-0,49)	$r_s=0,23, \text{NS}$ (95%CI -0,08-0,5)	$r_s=0,36, p<0,05$ (95%CI 0,06-0,6)

L_{tot} – lungimea totală a trombului, V_{tot} – volumul total al trombului, VCVT – viteza de creștere a volumului trombului

Variabilele continue sunt prezentate ca valori medii însoțite de deviația standard (\pm SD) și intervale de încredere de 95% (95%CI – *confidence interval*). Gradul de corelație între variabile a fost determinat în baza analizei corelaționale cu aprecierea coeficientului Spearman (r_s). Rezultatul a fost interpretat conform criteriilor acceptate pe larg în studiile biomedicale [8]. Corelația a fost considerată semnificativă statistic la valorile $p < 0,05$.

Proiectul studiului științific a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 38 din 12.02.2018).

Rezultate.

Datele studiului au pus în evidență o valoare a indicelui ITC (intensitatea totală a coagulării) semnificativ mai mare decât cele încadrate în intervalul de referință – $24,04 \pm 9,15$ (95%CI 21,26-26,82). În lotul evaluat valoarea medie a parametrului A5 a fost mai elevată decât limita de sus a normei – $650,4 \pm 131,9$ (95%CI 610,3-690,5), în timp ce valorile t5 au corespuns referințelor, constituind $30,09 \pm 11,23$ (95%CI 26,68-33,5) min. Valoarea medie a indicelui CAA (coeficientul activității

anticoagulante) a constituit $2,52 \pm 1,11$ (95%CI 2,18-2,86), intervalul maximal de încredere fiind în afara limitelor de referință. Ceilalți parametri ai pTEG, ce reflectă diferite etape de formare a cheagului, nu au demonstrat devieri esențiale de la normă.

Valorile indicilor CAT (constanta activității trombinei), ITC, ILR (intensitatea lizei și retracției) și CAA nu au demonstrat corelație veridică cu careva dintre caracteristicile procesului trombotic (lungimea, volumul și viteza de creștere a trombului). Rezultatele analizei pentru ceilalți parametri se prezintă în Tabelul 2.

Doar amplitudinea maximală (A5) a curbei pTEG a demonstrat corelație pozitivă puternică sau moderată cu toate cele trei caracteristici ecografice ale trombozei. Indicii ICC (intensitatea de contact) și IPC (intensitatea polimerizării cheagului) au manifestat corelație pozitivă veridică cu gradul de extindere anatomică a maselor trombotice în venele superficiale, în timp ce indicele *drive*-ului de coagulare (IDC) și parametrul t5 au corelat moderat cu viteza de creștere a trombului.

În baza rezultatelor analizei corelaționale au fost evaluate comparativ valorile indicilor ICC, IPC și A5 la pacienții cu tromboză periostială și cei cu VTF NT sau tip I Verrel-Steckmeier (Figura 1).

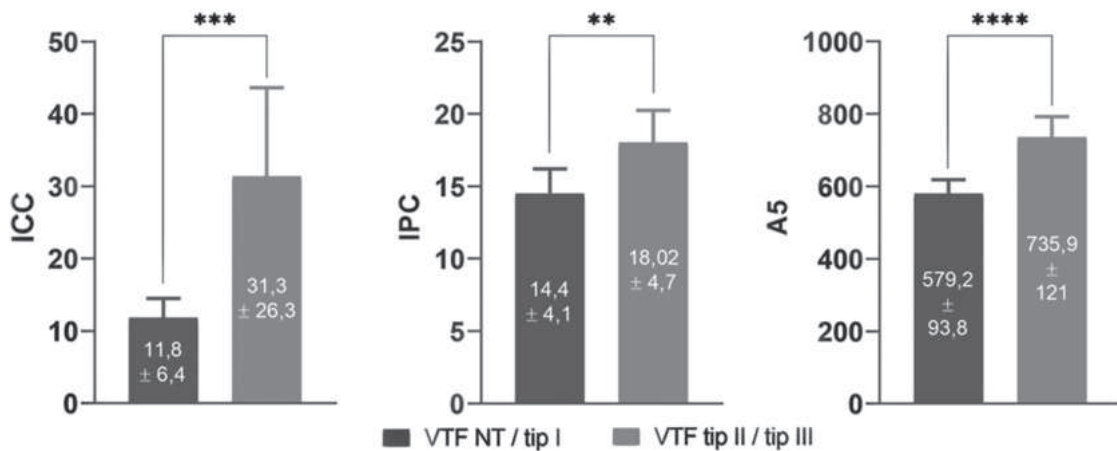


Figura 1. Compararea valorilor indicilor ICC, IPC și A5 ai pTEG la bolnavii cu VTF acută non-trunculară (NT) și tipul I vs VTF tipul II-III (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$).

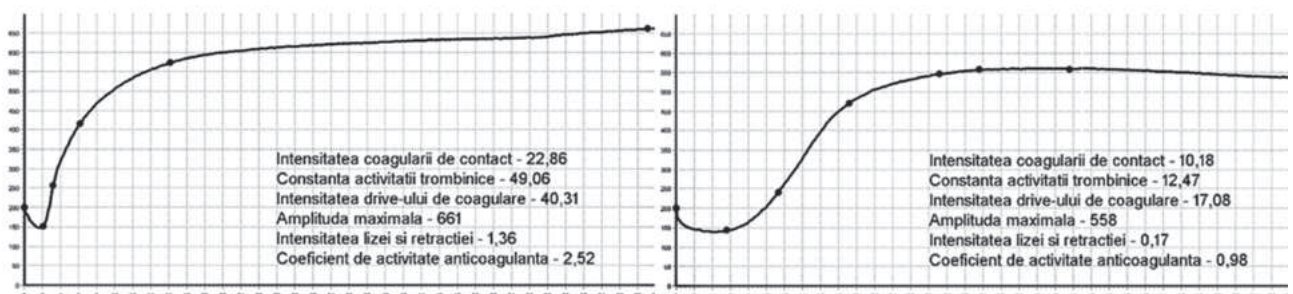


Figura 2. Curbele pTEG înregistrate la pacienții cu VTF tip II Verrel-Steckmeier (din stânga) și tromboză izolată a tributarelor varicoase (din dreapta).

Diagramele prezentate reflectă existența diferențelor semnificative statistic între valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 în subplotul de pacienți cu tromboză izolată a tributarelor sau implicarea trunchiului safenian distal în comparație cu bolnavii diagnosticați cu VTF periostială. Valoarea medie a amplitudinii maxime înregistrate în cazul VTF tip II-III (Verrel-Steckmeier) a depășit limita de sus a valorilor de referință. Valorile indicelui CAA, ce reflectă potențialul global anticoagulant al sângelui pacientului, nu s-au deosebit statistic între grupele comparate – $2,39 \pm 0,86$ (95%CI 2,03-2,76) și $2,67 \pm 1,35$ (95%CI 2,03-3,3), respectiv ($p > 0,05$). Tendința spre hipercoagulare în VTF tip II-III s-a observat și prin analiza vizuală a curbelor pTEG – deviere spre stânga și în sus (Figura 2).

Deși volumul total și viteza creșterii masei trombotice nu s-au deosebit între loturile comparate, rezultatele pTEG au demonstrat o intensitate mai mare a proceselor de coagulare la bolnavii cu grupe sanguine non-O. La cei din urmă valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 au constituit $21,77 \pm 24,31$ (95%CI 9,68-33,86); $16,41 \pm 4,31$ (95%CI 14,26-18,56) și $685 \pm 117,5$ (95%CI 626,6-743,4) vs $14,99 \pm 12,17$ (95%CI 3,73-26,24); $14,14 \pm 3,69$ (95%CI 10,73-17,56) și $602,9 \pm 145,4$ (95%CI 468,4-737,3), respectiv – la subiecții cu grupa O(I). La bolnavii cu grupe non-O rata trombozelor non-trunculare a fost aproape de 20% mai mică față de cea înregistrată în cazul primei grupe sanguine – 47,77% vs 65%.

Discuții.

În pofida utilizării pe larg a testelor de laborator standard în vederea diagnosticării dereglărilor de coagulare la pacienții chirurgicali fiecare dintre acestea oferă informații fragmentate, reflectând doar activitatea anumitor componente sau etape ale sistemului complex de coagulare sangvină. Una dintre puținele metode de laborator ce permite evaluarea integrală atât a fazelor vasculare, celulare și plasmatică ale hemostazei cât și a activității fibrinolitice a sângelui în regimul timpului real este pTEG. În cercetarea actuală evaluarea parametrilor pTEG la bolnavii cu VTF acută a demonstrat o tendință spre amplificarea globală a potențialului hemostatic. S-a observat că chiar și limita de jos a intervalului de încredere determinat pentru valorile parametrului ITC depășește valorile maxime înregistrate în normă la persoanele sănătoase.

Datele noastre mărturisesc despre faptul că intensificarea procesului de hemostază la pacienții cu VTF posedă preponderent caracter structural, datorită densității crescute a cheagului format și nu

cronometric – cauzat de accelerarea procesului de coagulare sangvină. Hiperactivitatea pro-coagulantă a provocat amplificarea compensatorie moderată a sistemului anticoagulant.

Totalizând rezultatele analizei efectuate în cadrul studiului putem conchide, că tendința spre hipercoagulabilitate structurală la bolnavii cu VTF acută se manifestă preponderent prin intensificarea agregării elementelor figurate ale sângelui (↑ ICC), amplificarea procesului de polimerizare a fibrinei și formării fibrinei reticulate (↑ IPC) și ca rezultat – densitatea crescută a trombului fibrinic-trombocitar (↑ A5). Pare logică presupunerea, că activitatea sistemului anticoagulant și fibrinolitik al sângelui (reflectată prin indicii CAT, ILR, CAA) afectează mai puțin severitatea inițială a trombozei, fiind modulată de către volumul final al trombului format.

Constatările noastre mărturisesc despre dereglarea echilibrului hemostatic la bolnavii cu tromboze periostiale. În contextul respectiv este posibil de afirmat că rezultatele pTEG au confirmat statutul protrombotic al pacienților cu VTF acută, în special în situațiile când apexul trombotic se află în apropierea JSF/JSP sau prolabează în venele profunde. Drept dovadă, unii indici ai pTEG (ICC, IPC, A5) au demonstrat o corelație pozitivă veridică cu volumul total, lungimea și viteza de progresie a trombozei. Totodată, datele noastre confirmă într-o oarecare măsură rolul „tromboprotectiv” al primei grupe sanguine la pacienții cu VTF.

În literatura accesibilă la momentul realizării cercetării de față noi nu am găsit publicații referitoare la utilizarea pTEG la pacienții cu VTF. Doar câteva lucrări științifice oferă date privind rolul acestei metode în prognozarea riscului complicațiilor venoase tromboembolice după traumă, intervenții chirurgicale sau la bolnavii critici. Brill *et al.* a evaluat în mod prospectiv o cohortă constituită din 983 pacienți cu traumă și a demonstrat că la bolnavii cu statut hipercoagulant (definit ca amplitudine maximală a curbei mai mare decât valorile de referință) riscul trombozei venoase profunde a fost practic dublu față de grupul de control cu parametri normali ai tromboelastogramei. Este important de notat, că diferența a fost observată în pofida aplicării la toți pacienții a metodelor de tromboprofilaxie [9]. Într-un alt studiu tromboelastografia a fost utilizată pentru depistarea pacienților care necesită tromboprofilaxie perioperatorie în caz de artroplastie de genunchi. Administrarea selectivă a anticoagulantelor doar bolnavilor cu tendință spre hipercoagulare a permis reducerea semnificativă a ratei hemotransfuziilor și nu s-a asociat cu creșterea numărului de tromboze venoase postoperatorii [10]. Tartamella *et al.* au

stabilit că valoarea 10,6 a ratei tromboelastografice (un parametru al tromboelastogramei mecanice) are sensibilitatea 100% (AUC ROC – 0,93) în excluderea tromboembolismului venos la pacienții în stare critică tratați în terapie intensivă [11]. Recent, Mao *et al.* utilizând tromboelastografia au confirmat intensificarea proceselor de coagulare sangvină la bolnavii cu tromboză venoasă profundă în comparație cu lotul de persoane sănătoase. Conform datelor prezentate de către autori, parametrii tromboelastogramei au fost mai informativi decât indicii coagulogramei standard [12]. Astfel, în pofida evidenței limitate studiile realizate anterior au confirmat utilitatea tromboelastografiei pentru depistarea statutului hipercoagulant la bolnavii cu risc sau cu diagnosticul stabilit de tromboză venoasă.

Concluzii.

Tromboelastografia în condiții de tromboză venoasă superficială permite evaluarea integrală a procesului de hemostază cu identificarea cazurilor de hipercoagulabilitate. Pacienții cu varicotromboflebită acută manifestă un statut hipercoagulant îndeosebi când masele trombotice sunt localizate periostial.

Bibliografie.

1. Aguilar C., del Villar V., *D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis*. Am. J. Med., 2005; 118(12):1417.
2. Bzovii F., Casian D., Culiuc V., Gutu E., *Management of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: A survey among members of national surgical society from Republic of Moldova*. Vasc. Specialist. Int., 2020; 36(2):105-11.
3. Artoni A., Abbattista M., Bucciarelli P. et al. *Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis*. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2018; 24(5):808-14.
4. Bzovii F., *Values of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with superficial venous thrombosis of lower limbs*. Abstract Book MedEspera. The 7-th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 2018:137.
5. Blin P., Sevestre M.A., Pouchain D., Gillet J.L., *Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study*. Thromb. Res., 2017; 157:117-9.
6. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н., *Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Методическое руководство*. Томск: Мед-норд-Техника, 2013; 67 стр.
7. Boehler K., Kittler H., Stolkovich S., Tzaneva S., *Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2014; 48(4):465-71.
8. Cirakoglu O.F., Aslan A.O., Yilmaz A.S. et al., *Usefulness of whole blood viscosity estimated by de Simeone's formula to predict left ventricular thrombus formation within one year following acute anterior myocardial infarction*. Biorheology, 2020; 57(1):37-51.
9. Brill J.B., Badiee J., Zander A.L. et al., *The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography*. J. Trauma. Acute. Care. Surg., 2017; 83(3):413-19.
10. Chen Z., Ma Y., Li Q. et al., *The application of thromboelastography in risk stratification for selective thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty in Chinese: a randomized controlled trial*. Ann. Palliat. Med., 2020; 9(5):2498-507.
11. Tartamella F., Vassallo M.C., Berlot G. et al., *Thromboelastographic predictors of venous thromboembolic events in critically ill patients: are we missing something?* Blood. Coagul. Fibrinolysis., 2016; 27(7):804-11.
12. Mao C., Xiong Y., Fan C., *Comparison between thromboelastography and conventional coagulation assays in patients with deep vein thrombosis*. Clin. Chim. Acta., 2021; 520:208-13.

CZU: 616.147.3-007.64-089

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.27>

INTERVENȚII CHIRURGICALE SAFENO-MENAJANTE ÎN TRATAMENTUL BOLII VARICOASE: EVALUARE RETROSPECTIVĂ

Luminița VESCU, doctorand, asistent universitar;

Dumitru CASIAN, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar;

Vasile CULIUC, doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Catedra de chirurgie generală - semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”;

Secția Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova

tel. 068284737; e-mail: luminita.vescu@usmf.md

Rezumat.

Odată cu creșterea alarmantă a numărului de intervenții ablativă în tratamentul bolii varicoase, aplicarea strategiilor safeno-menajante a devenit o necesitate actuală prin prisma semnificației venei safene în calitate de material autolog pentru o eventuală operație arterială reconstructivă. Noi am evaluat o serie clinică ce a inclus 194 de pacienți (209 membre) cu varice primare ale extremităților inferioare, supuși intervențiilor chirurgicale flebologice cu preservare safeniană. Articolul de față reflectă caracteristicile clinico-demografice ale bolnavilor și rezultatele investigațiilor imagistice preoperatorii, de rând cu efectele clinice precoce ale respectivelor tipuri de intervenții.

Cuvinte-cheie: boala varicoasă, preservare safeniană, strategia ASVAL.

Summary. Surgical interventions with preservation of saphenous vein in the treatment of varicose disease: retrospective evaluation.

With the alarming increase in the number of ablative interventions in the treatment of varicose disease, the application of saphenous preserving strategies is current in light of the growing evidence of the importance of the saphenous vein as a graft. We evaluated a clinical case series, which included 194 patients (209 lower limbs) with varicose veins, undergoing surgical interventions with saphenous vein preservation. The present article reflects the clinical-demographic characteristics of the patients and the results of the preoperative imaging investigations, together with the early clinical outcomes of the respective types of surgery.

Key words: varicose vein disease, saphenous vein preservation, ASVAL strategy.

Резюме. Сафено-сохраняющие оперативные вмешательства при лечении варикозной болезни: ретроспективный анализ.

С тревожным увеличением количества абляционных вмешательств при лечении варикозной болезни, применение сафено-сохраняющих операций является актуальным в свете растущих доказательств важности подкожной вены в качестве протеза. Нами оценена серия клинических случаев, в которую вошли 194 пациента (209 нижних конечностей) с варикозной болезнью вен, перенесших хирургические вмешательства с сохранением основного ствола поверхностных вен. В данной статье отражены клиничко-демографические и ультразвуковые характеристики оперированных больных, а также ранние клинические результаты соответствующих видов операций.

Ключевые слова: варикозная болезнь, сафено-сохраняющие операции, ASVAL.

Introducere.

Selectarea unei opțiuni curative „ideale” în managementul insuficienței venoase cronice (IVC), care ar asigura un efect hemodinamic scontat și ameliorarea calității vieții bolnavilor cu un rezultat cosmetic superior, reprezintă o adevărată provocare. Datorită prevalenței impunătoare în populația generală, variațiilor hemodinamice multiple și spectrului larg de manifestări clinice ale bolii varicoase (BV), la momentul actual nu există o metodă „perfectă” de tratament chirurgical [1, 8]. Alegerea tacticii potrivite pentru fiecare caz în parte se bazează pe analiza simptomelor, determinarea

tipului și gradului de reflux venos patologic în timpul examenului ultrasonografic Doppler-duplex și, nu în ultimul rând, preferințele personale ale pacientului. Toate intervențiile chirurgicale practicate în tratamentul BV, cu sau fără ablația trunchiului venos superficial principal, au drept scop esențial ameliorarea manifestărilor clinice ale IVC. Tehnicile ablativă presupun realizarea crosectomiei și înlăturarea (chirurgicală) a venei safene *magna* (VSM)/*parva* (VSP) sau obliterarea endovenoasă a acestora cu laser, radiofrecvență, aburi, substanțe sclerozante, cianoacrilat etc. [9]. Studiarea mai amplă a dereglărilor hemodinamicii venoase odată cu

implementarea ubicuitară a ultrasonografiei Doppler-duplex în programul de examinare a bolnavilor flebologici a generat strategii noi de tratament – safeno-menajante (fără înlăturarea/ablația trunchiului safen incompetent) [1, 9]. Către respectivele tipuri de intervenții se referă strategiile CHIVA (*Ambulatory Conservative Hemodynamic Treatment of Venous Insufficiency*) și ASVAL (*Ambulatory Selective Varices Ablation under Local Anesthesia*) [7, 9]. Conform autorilor metodelor curative enumerate păstrarea VSM și VSP este esențială pentru asigurarea drenajului venos de la nivelul membrelor inferioare, inclusiv în cazurile survenirii trombozei venoase profunde, și pentru micșorarea ratei de recurență a varicelor. Totodată, trunchiurile venoase safeniene pot fi utilizate drept grefon autolog pentru eventualele reconstrucții arteriale periferice și coronariene. Tehnicile operatorii safeno-menajante sunt relativ simple, nu necesită utilizarea dispozitivelor și consumabilelor costisitoare ceea ce asigură cost-eficiența intervențiilor; iar gradul scăzut de invazivitate, posibilitatea efectuării în condiții de ambulatoriu și recuperarea postoperatorie rapidă sporește satisfacția pacienților [4, 5]. Literatura de specialitate raportează rezultate favorabile pe termen lung ale respectivelor operații la grupuri de pacienți selectați; în special ce țin de ameliorarea clinică și a calității vieții [7, 8]. Însă, pentru aplicarea cu succes a strategiilor amintite ar fi necesară utilizarea unor criterii clare de triaj, pentru selectarea candidaților potriviți. Scopul studiului de față a constat în evaluarea experienței acumulate în realizarea intervențiilor chirurgicale safeno-menajante la pacienții cu BV.

Material și metode.

Au fost analizate rezultatele din baza electronică de date a pacienților cu BV a membrelor inferioare, spitalizați în secțiile de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” și secția chirurgie vasculară a IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău. Bolnavii au fost supuși examinărilor clinico-imagistice și, ulterior, operațiilor cu preservare safeniană pe parcursul unei perioade de 15 ani (2009-2024). S-au analizat datele demografice și clinice – criteriul C al clasificării CEAP (*Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*) [12]. Pentru aprecierea severității IVC și calității vieții pacienților în cadrul studiului s-au utilizat scorul VCSS (*Venous Clinical Severity Score*) și chestionarul ABC-V (*Assessment of Burden in Chronic - Venous Disease*) validat în limba română [10, 11]. Scorul VCSS include 10 criterii, fiecare dintre care i se pot atribui de la 0 până la 3 puncte. Respectivul criterii caracterizează nu doar simptomele de bază ale BV, dar și prezența

complicațiilor acesteia, precum și utilizarea sau nu de către bolnav a terapiei compresionale. Chestionarul ABC-V este prevăzut pentru evaluarea cantitativă a calității vieții unui pacient cu BV și estimarea ameliorării stării de sănătate după tratamentul aplicat. Instrumentul amintit conține 39 întrebări, grupate în 7 compartimente; iar suma acumulată variază de la 0 până la 90 puncte. Examenul imagistic a urmărit identificarea bazinului venos afectat, dar și a tipului și gradului de reflux venos patologic. În consecință, s-a determinat scorul PREST (*Phlebectomy Reflux Elimination Success Test*) [2, 3]. Ultimul a servit la determinarea probabilității de restabilire a competenței VSM după intervenția flebologică safeno-menajantă. Decizia de a păstra trunchiul venos principal (safen) a fost luată în comun de către chirurgul operator și pacient, în funcție de intensitatea simptomatologiei BV și rezultatele examenului imagistic.

Rezultate.

Studiul a inclus 194 pacienți (209 extremități) cu BV a membrelor inferioare, dintre care 143 (73,7%) – femei. Vârsta bolnavilor a variat de la 18 ani până la 77 ani, constituind în medie $45,81 \pm 14,75$ ani (95%CI: 43,37–48,25). Durata medie a anamnezei de BV a constituit $5,37 \pm 3,6$ ani (95%CI: 4,83–5,91). Pacienții s-au prezentat cu o simptomatologie polimorfă. Toți au remarcat prezența venelor varicoase subcutanate și, corespunzător, a deranjamentelor estetice. Manifestările clinice înregistrate la subiecții incluși în studiu sunt reflectate în ordinea descrescândă a frecvenței în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Structura simptomatologiei IVC la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale flebologice safeno-menajante

Manifestări clinice	Număr de cazuri (%)
Vene varicoase	209 (100%)
Senzație de greutate	128 (61,24%)
Edem	92 (44,01%)
Crampe musculare nocturne	36 (17,22%)
Dureri la nivelul membrelor inferioare	30 (14,35%)
Parestezii	27 (12,9%)
Prurit	18 (8,61%)
Fatigabilitate	16 (7,65%)
Modificări trofice ale tegumentelor	9 (4,3%)
Ulcer venos	4 (1,91%)

Majoritatea bolnavilor – 161 (77,03%) au prezentat mai multe (1-5) acuze, iar 42 (20,09%) – prezența doar a varicelor și disconfortului estetic.

Datele prezentate în Tabelul 2 demonstrează că peste 90% dintre pacienți au manifestat semne clinice caracteristice IVC ușoare (C2-3, CEAP), determinate de prezența varicelor și a edemului membrelor inferioare.

La 195 (93,3%) bolnavi varicele s-au dezvoltat în sistemul VSM, la 11 (5,26%) – în bazinul VSP și la 3 (1,43%) – în sistemul ambelor safene concomitent. În 62 (31,79%) cazuri de reflux în bazinul VSM a fost asociat și refluxul prin vena safena accesorie anterioară sau posterioară, cu sau fără reflux în trunchiul principal și joncțiunea safeno-femurală (JSF). Respectiv, în 17 (27,41%) cazuri JSF și trunchiul VSM au fost competente; în 31 (50%) cazuri s-a observat reflux în JSF cu trunchiul VSM competent; în 14 (22,58%) cazuri a fost depistat reflux și în JSF și în trunchiul VSM.

Tabelul 2.

Repartizarea cazurilor conform criteriului clinic (C) al clasificării CEAP
(*Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*)

Clasa clinică C (CEAP)	Număr de cazuri
C2	118 (56,45%)
C3	78 (37,32%)
C4	9 (4,3%)
C6	4 (1,91%)

Conform clasificării Pittaluga a dereglărilor hemodinamicii venoase [9], pacienții au fost repartizați astfel: P1 – 46 (23,58%), P3 – 9 (4,61%), P4 – 80 (41,02%) și P5 – 60 (30,76%). În grupul P1 s-au clasat pacienții fără reflux în JSF și cu VSM competentă. Cauza varicelor în respectivele circumstanțe a fost prezența tributarelor varicoase pe coapsă sau gambă în număr de la 1 până la 4, cu diametrul mediu de 5,15±2,11 mm. Pacienții cu reflux în VSM și fără varice (P2) nu au fost selectați pentru tratament, fiind *de facto* asimptomatici. La bolnavii din grupul studiat cu varice și reflux în VSM (P3) s-a atestat JSF competentă și trunchi principal refluxiv pe coapsă, cu diametrul mediu de 5,62±1,73 (de la 3 până la 8) mm. La pacienții cu subtip hemodinamic P4 s-a determinat JSF cu reflux de 3,39±2,28 secunde și trunchi principal refluxiv. În 66 (82,5%) cazuri VSM a fost incompetentă doar pe coapsă (P4a) cu un diametru mediu de 6,7±1,9 mm, iar în 14 (17,5%) cazuri s-a determinat incompetența VSM și pe coapsă și pe gambă (P4b) cu diametrul pe coapsă de 6,36±1,89 mm, iar pe gambă – 4,36±1,08 mm. Către grupul P5 s-au atribuit bolnavii cu prezența venei safene accesorii refluxive, asociată sau nu cu incompetența VSM. Respectiv, 45 (75%) bolnavi au avut reflux în safena accesorie anterioară

și JSF, iar la 15 (25%) pacienți s-a asociat reflux și în trunchiul VSM de pe coapsă (însă ne semnificativ și cu păstrarea diametrului normal al venei). Durata refluxului prin JSF a constituit 1,47±2,12 secunde, iar diametrul acesteia – 8,82±2,73 mm. În toate cazurile de varice provenite din bazinul VSP s-a determinat reflux prin joncțiunea safeno-poplitee cu durata medie de 3±2 secunde și diametrul respectivei de 7,42±1,53 mm. VSP a fost competentă în 3 (27,27%) cazuri, simptomatica fiind datorată prezenței tributarelor cu reflux. În celelalte 8 (72,72%) cazuri trunchiul VSP a fost incompetent, cu diametrul mediu 5,41±0,49 mm.

În lotul de studiu scorul VCSS preoperator a constituit în medie 4,57 (95%CI: 4,07–5,07) puncte. Punctajul determinat cu ajutorul chestionarului ABC-V până la intervenție a ajuns la valoarea 26,81 (95%CI: 22,28–31,34). Scorul PREST a constituit în medie 9,42±2,93 puncte.

Toți pacienții au fost tratați chirurgical cu păstrarea trunchiului venos principal. Crosectomia sau crosotomia nu au fost efectuate nici într-un caz. În 166 (79,42%) observații a fost efectuată miniflebectomia izolată a venelor tributare varicoase. În 41 (19,61%) cazuri s-a practicat deconectarea prin ligaturare a tributarei refluxive de la trunchiul principal implicat, urmată de miniflebectomie. În 2 (0,95%) cazuri s-a recurs la strategia CHIVA 1 cu miniflebectomie într-un caz și sclerozare transcateter cu spumă a varicelor complicate cu hemoragie – în altul. Intervențiile au fost efectuate cu anestezie intravenoasă în 8 (3,82%) cazuri, locală infiltrativă – în 96 (45,93%) și spinală – în 105 (50,23%) cazuri. Operațiile au avut o durată medie de 37,98±15,78 min (95%CI: 35,62–40,35). Complicații intraoperatorii nu au fost înregistrate. O pătrime dintre pacienții operați au necesitat analgezie majoră în prima zi postoperatorie. Durata spitalizării a constituit 3,12±2,12 (95%CI: 2,83–3,41) zile. În perioada postoperatorie precoce s-a documentat un caz de dezvoltare a unui infiltrat al plăgii după deconectarea tributarei varicoase, rezolvat ulterior conservator.

Discuții.

Multitudinea și variabilitatea dereglărilor hemodinamice la pacienții cu IVC, confirmate prin examen ultrasonografic, explică numeroasele abordări curative existente la moment. Totodată, problema selectării tacticii optime de tratament pentru fiecare pacient în parte rămâne încă actuală. Strategiile safeno-menajante, cum ar fi ASVAL și CHIVA, se bazează pe principiul reversibilității refluxului în trunchiul venos principal (safenian) după intervenție și, respectiv, prevăd păstrarea acestuia. Tehnica ASVAL presupune ablația rezervorului

venos patologic (a tributarelor) prin miniflebectomie cu păstrarea trunchiului principal (refluxiv). Autorii metodei au propus criterii majore (competența JSF, test de reversibilitate a refluxului pozitiv, absența schimbărilor trofice, vârsta tânără, nuliparitatea) și minore (reflux limitat pe coapsă, tributare varicoase mari/unice în număr limitat, absența simptomelor, efectul cosmetic ca prima preocupare a bolnavului) drept indicații pentru ASVAL. În prezența cel puțin a unui criteriu major și unui minor este recomandată intervenția cu preservare safeniană [6]. Strategia CHIVA nu reprezintă o tehnică anume. Aceasta se bazează pe modificarea hemodinamicii prin eliminarea șunturilor veno-venose, deconectarea punctelor de evacuare, conservarea perforantelor și înlăturarea varicelor, păstrând vena safenă și drenajul venos normal al membrului. În caz de CHIVA 1 intervenția se efectuează într-un timp prin ligaturarea sursei de reflux (tributarei) concomitent cu întreruperea acestora. CHIVA 2 presupune două etape: inițial se deconectează tributarele, iar peste câteva luni se ligaturează JSF (în cazul când se păstrează refluxul în VSM). Analiza datelor surselor literare disponibile a pus în evidență faptul, că pacienții tineri cu grade ușoare de IVC (fără schimbări trofice) după o astfel de abordare curativă prezintă rezultate clinice la distanță promițătoare [7]. Ghidul dedicat managementului bolii venoase cronice, elaborat de către Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară (ESVS, 2022), recomandă utilizarea respectivelor tehnici chirurgicale la un grup selectat potrivit de pacienți [1]. În pofida avantajelor menționate, operațiile pe venele superficiale cu preservarea trunchiului safenian nu au căpătat încă o răspândire largă în practica flebologică autohtonă. În acest context, evaluarea rezultatelor postoperatorii la distanță, atât clinice cât și hemodinamice, ar putea servi întru precizarea indicațiilor și popularizarea intervențiilor safeno-menajante.

Concluzii.

Datorită anatomiei venoase complexe și variabile a extremităților inferioare, dereglărilor hemodinamice diverse și manifestărilor clinice de intensitate variată tratamentul pacienților cu BV ar trebui să fie unul individualizat. Experiența noastră inițială în realizarea intervențiilor flebologice safeno-menajante încurajează practicarea pe scară mai largă a respectivelor; însă criteriile exacte de selectare a bolnavilor potriviți necesită a fi precizate.

Bibliografie.

1. De Maeseneer G.M., Kakkos S.K., Aherne T. et al., *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2022; 63(3):184-267.
2. Ricci S., *Conservative REflux Elimination Device (CREED): The Virtual Phlebectomy*. Journal of Theoretical and Applied Vascular Research, 2022; 7(1):1-10.
3. Casian D., *Validarea externă retrospectivă a "testului de success în eliminarea refluxului după flebectomie" la pacienții cu maladie varicoasă*. Arta Medica, 2015; 3(56):137-38.
4. Pittaluga P., Chastanet S., Rea B. et al., *Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein*. J. Vasc. Surg., 2009; 50(1):107-18.
5. Pittaluga P., Chastanet S., Rea B. et al., *Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein*. J. Vasc. Surg., 2009; 50:107-18.
6. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Zakharova E.A. et al., *Short-term results of isolated phlebectomy with preservation of incompetent great saphenous vein (ASVAL procedure) in primary varicose veins disease*. Phlebology, 2017; 32(9):601-07.
7. Zamboni P., Cisno C., Marchetti F. et al., *Reflux elimination without any ablation or disconnection of the saphenous vein. A haemodynamic model for venous surgery*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2001; 21(4):361-9.
8. Onida S., Davies A.H., *CHIVA, ASVAL and related techniques - concepts and evidence*. Phlebology., 2015; 30(2 Suppl):42-5.
9. Muñoz A., Muñoz D., Cardozo A., *Saphenous vein ablation a word of caution*. J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord., 2024; 19:101728.
10. Chastanet S., Pittaluga P., *Patterns of reflux in the great saphenous vein system*. Phlebology., 2013; 28(1):39-46.
11. Casian D., Gutsu E., Culiuc V., *Validation of the Romanian Translated ABC-V (Assessment of Burden in Chronic – Venous Disease) Questionnaire*. Chirurgia., 2013; 108:381-84.
12. Vasquez M.A., Rabe E., McLafferty R.B. et al., *Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group*. J. Vasc. Surg., 2010; 52(5):1387-96.
13. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al., *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement*. J. Vasc. Surg., 2004; 40(6):1248-52.

C.Z.U.: 617.7-002.5-085:611.42

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.28>

PARTICULARITĂȚI CLINICE ALE TUBERCULOZEI OCULARE

Elvira VELIXAR, cercetător științific

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: eelascu@yahoo.com

Rezumat.

Tuberculoza oculară, o patologie severă a organului vizual, implică probleme de diagnostic și tratament. Manifestările clinice prezentate în literatura de specialitate sunt foarte variate și diferă în zone endemice pentru tuberculoză și zone non-endemice. Pentru eficacitatea managementului tuberculozei oculare este importantă cunoașterea particularităților clinice specifice zonei geografice și menținerea vigilenței pentru această patologie gravă.

Cuvinte cheie: tuberculoza oculară, evoluția tuberculozei oculare, particularități clinice ale tuberculozei oculare.

Summary. Clinical features of ocular tuberculosis.

Ocular tuberculosis, a severe pathology of the eye, involves problems of diagnosis and treatment. The clinical manifestations presented in the specialized literature are very varied and differ in endemic areas for tuberculosis and non-endemic areas. For the effectiveness of the management of ocular tuberculosis, it is important to know the clinical peculiarities specific to the geographical area and to maintain vigilance for this serious pathology.

Keywords: ocular tuberculosis, evolution of ocular tuberculosis, clinical features of ocular tuberculosis.

Резюме. Клинические особенности туберкулеза глаз.

Туберкулез глаз, тяжелая патология органов зрения, подразумевающая проблемы диагностики и лечения. Клинические проявления, представленные в литературе специалистами, варьируют в различных географических зонах, эндемичных по туберкулезу или нон-эндемичных. Для эффективного распознавания и лечения туберкулеза глаз очень важны знания клинических особенностей туберкулеза глаз в конкретной географической зоне и осторожность по данной патологии.

Ключевые слова: туберкулез глаз, эволюция туберкулеза глаз, клинические особенности туберкулеза глаз.

Introducere.

Tuberculoza (TB) este o boală infecțioasă, multisistemică cu diverse prezentări și manifestări, notificată încă din primele secole ale existenței omenirii. A răpit și continuă să răpună mii de veți omenești. Omenirea depune eforturi considerabile în continuare în lupta cu epidemia. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a fixat obiectivul de a pune capăt epidemiei TB la nivel mondial, prin implementarea Strategiei End TB 2016-2035. S-au elaborat și se implementează numeroase ghiduri și evidențe utile pentru intervenții la nivel național, european și internațional.

Tuberculoza oculară (TBO) este o manifestare locală a infecției tuberculoase a organismului uman, una dintre formele sale extrapulmonare și prezintă o patologie severă a organului vizual [1, 2, 3, 6, 14]. Diagnosticarea etiologiei tuberculoase a unui proces ocular este un proces complex, necesită o cunoaștere bună ale manifestărilor clinice și criteriilor de diagnostic. Unul din criterii se bazează pe excluderea altor entități posibile ale inflamației oculare, de aceea procesul de diagnosticare este extins în timp [4, 7, 8, 9]. Iar capacitatea tuberculozei oculare pentru

mimicrie pune în dificultate și întârzie diagnosticul [5, 15, 19, 21]. TBO din ultimii ani se manifestă pe un fondal de TB respiratorie inactivă [17, 18]. Perioada de la momentul infectării până la apariția semnelor clinice manifeste poate să se extindă până la 25 de ani sau mai mult, ce duce la tergiversarea diagnosticului și la un tratament neadecvat [10, 13, 16]. Tratamentul afecțiunilor tuberculoase oculare nu produce întotdeauna efectul dorit, și cu tot arsenalul de medicamente antituberculoase, drept consecință se dezvoltă complicații ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și la invaliditate [1, 8, 10 11, 13, 16].

Scopul.

Elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare în Republica Moldova în scopul îmbunătățirii procesului de diagnostic și managementul inflamației tuberculoase oculare.

Material și metode.

Două eșantioane de pacienți cu TBO aflați în evidența specialiștilor ftizio-oftalmologi în diferite perioade de timp, Eșantion I pacienții din perioada 1965-1980 (n=100) și Eșantion II 1985-2020 (n=136).

Rezultate.

Diagnosticul pozitiv de TBO a fost stabilit conform criteriilor:

- tabloul clinic sugestiv pentru etiologia tuberculoasă în lipsa oricărei alte entități dovedite;
- reacție de focar din partea ochiului afectat la provocarea cu 2 U PPD administrate IDR;
- efect pozitiv de la tratamentul antituberculos de probă/ test-terapie (2-4 săptămâni).

S-a confirmat etiologia tuberculoasă la obținerea a cel puțin două criterii pozitive din cele trei enumerate. La copii obligatoriu s-a confirmat de specialistul fizio-pediatru prezența infecției tuberculoase.

Toți pacienții au fost examinați conform planului examenului standard oftalmologic, folosind metodele clinice și instrumentale (determinarea AV și percepții cromatice, corecția viciilor de refracție existente, biomicroscopia cu fluoresceină, oftalmoscopia cu pupila largă, schiascopia) și supuși investigațiilor paraclinice (radiografia/CT toracelui/articulației, sumarul sângelui și urinei, VSH, biochimia, coagulograma, Proteina C-reactivă, probele reumatice, IDR Proba Mantoux cu 2 UT, test-terapie, la un grup de bolnavi – ADA ser, Qferon-test, IGG și IGM anti toxoplazmoză, IGG și IGM HVS, CMV în cadrul diagnosticului diferențial). Cercetarea a fost efectuată în baza examenului clinic al pacienților, urmărirea evoluției procesului inflamator, involuției simptomelor inflamatorii oculare (congestia, edemul corneei, infiltrate sclerale, corneene, neo vascularizarea corneei, precipitate corneene, starea irisului, pupilei, aderențe pupilare, opalescența camerei anterioare, depuneri pe cristalin, opacifierea/bride ale corpului vitros, infiltrarea celulară a corpului vitros, edemul retinei, focare corioretiniene, numărul focarelor, caracteristica și localizarea focarelor).

Termenul de TBO cuprinde orice infecție cauzată de *Mycobacterium Tuberculosis*, sau de una din cele trei specii înrudite (specia Bovis, African, um, și Microti), în interiorul globului ocular, pe suprafața lui, sau în structurile adiacente [4, 6, 8, 12, 14, 16, 17]. Se deosebește TBO primară și secundară. Definiția de TBO primară variază la diferiți autori: unii o descriu ca afecțiune oculară, în lipsa implicării sistemice, alții – pentru a descrie boala în care ochiul este poarta de pătrundere a *Mycobacteriei* (MBT) în organismul uman. TBO secundară este definită ca implicarea oculară rezultată din răspândirea hematogenă de la un focar primar distanțat, sau de invazia directă din zonele adiacente, cum ar fi sinusurile și cavitatea craniană.

Cea mai răspândită formă clinică a TBO este uveita (UTB). Uveita prezintă inflamația a unei sau

mai multor părți ale stratului uveal – iris, corpul ciliar și coroida. Adesea în procesul inflamator specific sunt implicate retina, lichidul din camera anterioară și vitrosul. Conform clasificării internaționale (The International Ocular Inflammation Society – IOIS și the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, 2005) uveita este clasificată anatomic ca: uveita anterioară, include irita (inflamație în camera anterioară (CA)) și iridociclita (inflamație în CA și vitrosul anterior); uveita intermediară, localizată în cavitatea vitrosă și/sau pars plana (parte a corpului ciliar care se extinde posterior dincolo de joncțiunea irisului și sclera) ciclita posterioară, hialită; uveită posterioară, orice formă de retinită, coroidită sau inflamație a discului optic; panuveită, implică structuri anterioare, intermediare și posterioare. Uveita este, de asemenea, clasificată după debut (brusc sau insidios), durată (limitată sau persistentă) și curs (acut, recurent sau cronic). UTB cel mai des are debut insidios, durată persistentă, curs recurent sau cronic. Tradițional, în TBO la formularea diagnosticului se specifică localizarea procesului tuberculos în toate straturile oculare afectate, pentru a reda expansiunea inflamației: sclero-keratită, sclero-kerato-uveită, uveo-corioretinită. După criteriul de implicare ale țesuturilor oculare în procesul inflamator TB predomină corioretinita (uveita posterioară cu implicarea retinei suprapuse) și uveita, urmate de sclerokeratită. Când se implică toată uveea apar manifestări grave de panuveită. Vasculita retiniană și neuroretinita sunt manifestări comune ale inflamației tuberculoase a segmentului posterior. A fost înregistrat caz de edem macular chistoid ca prezentarea de TB oculară. Vitrită, corioretinită geografică, papilită, abcese subretiniene, tuberculom, panofalmită, și endoftalmită au fost descrise la pacienții cu TBO. Orbita poate fi implicată în formă de inflamație TB granulomatoasă și fibrozare, însoțite de osteomielită și endoftalmită. În ultimii ani, corioretinitele tuberculoase sunt caracterizate printr-o componentă paraspecifică exudativă pronunțată. Iar localizarea predominant centrală și paracentrală a focarului de tuberculoză generează complicații teribile – detașare de epiteliu pigmentar și neuroepiteliu, distrofie retiniană secundară, fibroza hemoragiei vitriene, care duc la pierderea severă a vederii, inclusiv orbire. Structura coroidii (vascularizarea abundentă, fluxul sanguin lent, vase de calibru mic) creează condiții favorabile pentru fixarea MBT și apariția de focare metastazice. Leziuni metastazice tuberculoase ale polului posterior ocular includ: corioretinita (focală, diseminată, difuză); tuberculii coroidii și coroidita (miliară, jukstapapilară). În funcție de localizare, acestea sunt: centrală, paracentrală, peri

papilară, periferică; în funcție de evoluție – acută, cronică; în funcție de morfologie – granulomatoasă, nongranulomatoasă, exudativă, hemoragică. Atunci când în procesul inflamator se angajează retina, apar periflebita, tromboza. În leziuni ale nervului optic – neurita tuberculoasă.

Examenul polului anterior descoperă: – sclerite, care pot fi difuze, posterioare, nodulare, asociate cu o dezvoltare granulomatoasă locală; – keratite stromale cu leucom rezidual; – iridociclite cu celule în camera anterioară, cu precipitate cu aspect de grăsime sau fără. Distribuția clasică a acestor precipitate pe suprafața endotelială a corneei este treimea ei cea mai inferioară, ce formează o formă triunghiulară. Pot fi descoperite edemul cornean sau creșterea tensiunii intraoculare, în special dacă există sinechii. Irisul poate avea sinechii anterioare și posterioare, granulom sau atrofie locală în locul granulomului preexistent. Granulomul poate fi situat în unghiul camerei anterioare, iar inflamația de lungă durată duce la dezvoltarea unei cataracte complicate sau glaucomului secundar. Pot fi descoperite edemul cornean sau creșterea tensiunii intraoculare, în special dacă există sinechii. Examenul vitrosului descoperă agregarea celulară în partea anterioară și inferioară în formă de „bulgări de zăpadă”, iar pe pars-plana depuneri în formă de „bancuri de zăpadă”.

Examenul polului posterior afișează focare coroidiene și retinale active sau vechi. Procesul coroidal granulomatos mono sau multifocal este “cartea de vizită” a TB oculare. Retina care acoperă procesul coroidian poate avea semne de retinită secundară, vasculită localizată, detașare seroasă

de retină. Edemul macular acompaniază frecvent inflamația intraoculară. Inflamația și edemul papilei nervului optic poate surveni de sine stătător ori în conjunctură cu alte localizări ale inflamației polului posterior.

În cadrul analizei efectuate se evidențiază factori de patomorfoză ai TBO, care contribuie la accentuarea problemelor la etapele de depistare și diagnosticare. Schimbările survenite sub influența factorilor externi și interni ale epidemiologiei, clinicii, evoluției și tabloului patomorfologic ale unei boli alcătuiesc patomorfoza ei. Mai mult de 50 ani de folosire ale preparatelor antituberculoase (PAT) au schimbat semnificativ evoluția bolii. Folosirea pe larg a preparatelor steroidiene a contribuit la pierderea semnelor patognomonice clinice, ce influențează negativ procesul de depistare și diagnosticare. Evoluția propriu zisă a MBT, care se adaptează la condițiile create, adoptă noi tablouri de mimetrie și dezvoltă rezistență la PAT, astfel reducând semnificativ eficiența tratamentului.

Inflamația tuberculoasă oculară de obicei are un debut subacut cu o evoluție cronică, progresivă, frecvent cu perioade de creștere și descreștere a intensității reacțiilor inflamatorii. Pacienții cu TBO în zilele noastre rar au manifestări extraoculare, ce poate pune în dificultate stabilirea diagnosticului. Ocazional se descoperă tuberculoză în anamneză. Testul intradermal cu tuberculină pozitiv se înregistrează acum mai des, pierzând din specificitate. Pacienții cu TBO prezintă rar acuze de febră, tuse, producție de spută. Radiografia toracelui de obicei este normală, fără semne ale unui proces tuberculos pulmonar actual

Tabelul 1.

Evoluția formelor clinice ale TBO în Republica Moldova

Eșantion	Localizarea procesului				
	Keratita	Kerato-uveită	Sclero-kerato-uveită	Uveita	Corioretinita
1965-1980 n=100	16 (16%)	14 (14%)	9 (9%)	12 (12%)*	49 (49%)
1985 -2020 n=136	15 (11,03%)	26 (19,12%)	16 (11,8%)	42 (30,88%)*	37 (27,21%)

P=0,000306, *p< 0,005

Tabelul 2.

AV restantă post tratament în diferite perioade de evidență în funcție de forma clinică

Eșantion	Schimbările morfologice cu scăderea AV post tratament		
	Sclero-kerato-uveită	Uveita	Corioretinita
< 1980, tratament anti-TB, n=100	45%.	63,0%*	60%**
2000> tratament anti-TB standardizat, n=40	20%	60%	70,8%
2000>, standardizat + limfotrop, n=65	-	18,5%*	37,5%**

P*= 0,00029, p<0,005, P**=0,00193, p<0,005

sau sechele post tuberculoase. Tuberculoza oculară contemporană poate fi proces atât granulomatos, cât și nongranulomatos. Pacienții depistați în ultimii ani prezintă mai des procese nongranulomatoase. Procesul inflamator ocular poate fi atât unilateral, cât și bilateral, cu predominarea totuși a celui dintâi.

După anii 2000 dintre formele toxico-alergice ale TBO pe primul loc se plasează retinovasculitele în schimbul blefaritelor, conjunctivitelor și keratitelor flictenulare întâlnite anterior. La copiii ultimii ani uveitele tuberculoase se descoperă pe fundalul infecției tuberculoase primare. Crește ponderea formelor nongranulomatoase cu implicarea polului anterior. Dispar precipitatele lardacee cu aspect de grăsime la uveitele anterioare. Cel mai des înregistrate forme clinice ale TBO în diferite perioade sunt prezentate în tabelul 1, din care se observă creșterea ponderii inflamației polului anterior al globului ocular și uveitelor, comparativ cu corioretinitele granulomatoase ale căror pondere în structura TBO contemporană scade. Formele clinice cu implicarea a mai multor straturi oculare kerato-uveită, sclero-kerato-uveită au o tendință de creștere și sunt specifice pentru TBO.

În tabelul 2. observăm că schimbările morfologice ce implică scăderea AV sunt caracteristice inflamației specifice oculare, predomină în formele clinice uveita TB și corioretinita TB și are o tendință pronunțată de micșorare în cazul fortificării tratamentului anti-TB standardizat cu metoda limfotropă practică în Institutul Ftiziopneumologie.

Astfel, manifestările clinice contemporane ale TBO poartă un caracter diferit de cel din anii 1965 – 1980. Pierd din specificitate simptomele, crește numărul formelor clinice nongranulomatoase. A dispărut forma clinică toxico-alergică keratita flictenulară. Se manifestă tendința de creștere a pacienților cu Radiografia fără schimbări TB ale organelor intratoracice. Scade numărul pacienților cu manifestări extraoculare. Procesul intraocular are caracter exudativ și infiltrativ cu dezvoltarea rapidă a complicațiilor cauzate de schimbări pronunțate în statutul imun al organismului și dereglarea microcirculației și limfocirculației. Complicațiile maschează focarul tuberculos și scad considerabil acuitatea vizuală. Corioretinitele TB actuale au localizare centrală cu impact major asupra AV.

Discuții.

În discuție menționăm că TBO este un proces inflamator agresiv al țesuturilor oculare cu sechele de obicei masive, persistente, cu impact major asupra funcțiilor vizuale [4, 12, 14, 16, 17, 20]. Din publicațiile de specialitate se desprind probleme cum

ar fi diagnosticul dificil și des întârziat, rezultatele insuficiente ale tratamentului anti-TB standardizat în privința restabilirii acuității vizuale, lipsa consensului în privința abordării tratamentului în diferite țări [1, 3, 8, 9, 10, 13]. Specialiștii subliniază diferențe mari în prezentările formelor clinice în diferite zone geografice TB endemice și TB non-endemice și sugerează importanța cunoașterii formelor caracteristice zonei respective pentru eficientizarea procesului de depistare [6, 8, 11, 16, 17, 20, 22]. De aceea considerăm necesare pentru oftalmologiei rețelei primare cunoștințele despre pattern-urile contemporane ale TBO pentru menținerea vigilenței în privința acestei patologii grave și trecerea de la depistarea pasivă la cea activă, prin controlul profilactic al grupurilor de risc. În Republica Moldova TBO se întâlnește cu o ușoară predominare la bărbați, (raportul bărbați/femei = 1,2/1), cu un diapazon vast de vârstă (7-77). Cel mai des TBO se manifestă în segmentul de vârstă 25 – 45 ani. De regulă, bolnavul de TBO este un adult apt de muncă, fără deprinderi nocive, cu studii medii speciale, depistat prin „adresare”, des cu patologia sistemului hepatobiliar, provenind din mediu urban (55,1%), condiții de trai satisfăcătoare, nu aparține păturii social vulnerabile. Predomină pacienții din zona Centru și Nord ale Republicii. Pentru a îmbunătăți depistarea precoce a tuberculozei oculare sub supravegherea medicului oftalmolog de sector se recomandă crearea grupurilor cu risc sporit pentru dezvoltarea TBO, care vor include: persoanele cu infecții oculare idiopatice, cu simptome sugestive pentru TBO, cu contact cu bolnavul de TB activă în anamneză, persoanele cu tuberculoză și tratament pentru TB în anamneză, cu traumatism ocular, cu ineficiența tratamentului antiinflamator-antibacterian nespecific, cu infecție HIV, diabet zaharat, persoanele cu tratament imunosupresiv, copiii cu infecție TB și viraj tuberculonic, și efectuarea controlului profilactic persoanelor din aceste grupe cu oftalmoscopia în midriază medicamentoasă.

Concluzii.

În Republica Moldova manifestările clinice ale tuberculozei oculare diferă de cele clasice, întâlnite acum 20 - 30 ani. Evoluția tabloului clinic se manifestă prin pierderea specificității simptomelor, prin abordarea „măștilor” ale altor patologii, prin scăderea ponderii pattern-urilor granulomatoase, care predominau în trecut și erau considerate „carte de vizită” al TBO și creșterea ponderii inflamației specifice a polului anterior al ochiului. Aceste schimbări trebuie luate în considerare de oftalmologiei rețelei primare pentru optimizarea procesului de depistare și tratament.

Bibliografie.

1. Agarwal A., Agrawal R. OCT angiography features of paradoxical worsening in tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24: 621-30.
2. Agrawal R. et al. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the collaborative ocular tuberculosis study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4162.
3. Agrawal R. et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*, 2016; 100:348–55.
4. Agrawal R., Gunasekeran DV., Robert G. Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1 Study Group. Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol*, 2017 Dec 1;135(12):1318-1327.
5. Alaraj A. Solitary presumed choroidal tuberculomas masquerading as choroidal tumors. *Saudi Med J*, 2013. Jan;34(1):P.86-90.
6. Alli HD. et al. Tubercular uveitis in uveitis cases in a high TB and HIV setting: a prospective cohort study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(1):9.
7. Alli HD. et al. Global prevalence and clinical outcomes of tubercular uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 May-Jun;67(3):770-792.
8. Al-Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. *Iraqi Postgrad Med J*, 2015; 14(1):91–95.
9. Alvarez GG. et al. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis*. 2009;13:432-435.
10. Basu S. et al. Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. *Eye (Lond)*. 2013;27:657-662.
11. Cifuentes-González C. Colombian ocular infectious epidemiology study (COIES): presumed ocular tuberculosis incidence and sociodemographic characterization, 2015–2020. *Ophthalmic Epidemiology*, 30:4,414-423.
12. Dalvin LA., Smith WM. Orbital and external ocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2015 Nov 27; 4:50-57.
13. Fonollosa A. et al Dexamethasone intravitreal implants in the management of tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2016; 6(1):31.
14. Gupta V. et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:14-24.
15. Gupta V. Tuberculosis — a potential intraocular masquerade. *Surv Ophthalmol*, 2002 Sep-Oct;47(5):399-426.
16. Manousaridis K. et al. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye (Lond)*, 2013;27:480- 487.
17. Ng KK. et al. Presumed tuberculous uveitis in nonendemic country for tuberculosis: case series from a New Zealand tertiary uveitis clinic. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 45(4):357–65.
18. Ohara H. Prevalence of ocular inflammation among patients with active tuberculosis or nontuberculous mycobacterial infections in a tertiary hospital in Japan. *Research Square*, 2020, 14 p.
19. Sassalos TM., Rao RC. Ocular tuberculosis masquerading as a tumor. *Lancet Infect Dis*. 2018 Aug;18(8):924.
20. Shahidatul-Adha M. et al. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia – a case series. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;24:25–30.
21. Velixar E. Proces neoplasic sau tuberculoză oculară – provocare diagnostică. *Congresul III național de Oncologie. Culegere de articole și teze*. Chișinău, 2010, pp. 106-108.
22. Wakabayashi T. et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*, 2003;11:277-286.

UDC: 618.19-006.6:618.3-008.6-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.29>

CLINICAL RESULTS IN PATIENTS WITH MAMMARY GLAND CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY AND GESTOSIS AFTER ADMINISTRATION OF THE MEDICINAL REMEDY “Y”

Corneliu URECHE¹,
Ion MEREUȚĂ²,
Iurie CARAUȘ³,
Vladimir CARAUȘ⁴

¹IMSP Institute of Oncology, Chișinău, Republic of Moldova

²Department of oncology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

³Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

⁴Institute of Physiology and Sanocreatology of the State University of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: ureche8cornel@gmail.com

Abstract.

Introduction. Breast cancer has a growing trend. The number of breast cancer patients in young women increases, associated with pregnancy. Cases of pregnancy-associated mammary gland cancer (CGMaS) and gestosis are increasing, requiring treatment and minimizing preoperative risks for surgical treatment in the first trimester of pregnancy.

Material and methods. 12 patients with CGMaS and medium gestoses were included in the study. The patients were administered the medicinal remedy “Y”, studying the clinical and laboratory data in accordance with the Research Protocol, approved by the Ethics Committee. Statistical processing was performed using modern mathematical methods and the generally accepted statistical processing software “Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 17 for Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, USA) and “GraphPad PRISM® 5.0 for Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

Results. Following the administration of the claimed method in patients with CGMaS and gestoses, the basic parameters improved – blood pressure normalized in 10 (83.3%) patients, pulse normalized in 11 (91.7%), nausea disappeared in 10 (97.3%), vomiting at 12 (100%), hypersalivation at 11 (91.7%), headache – at 11 (91.7%), sleep disturbances at 12 (100%), uterine tone at 12 (100%), low fever at 12 (100%), etc. laboratory indices also normalized at the same time.

Conclusion. The use of the medicinal remedy “Y” in the treatment of early gestoses of moderate severity is effective through detoxification and confirmed by the improvement of the patients’ condition and laboratory indicators.

Keywords. Breast cancer, pregnancy, gestosis, treatment.

Introduction.

Malignant tumors associated with pregnancy, including cancer, have become research topics for oncologists, obstetricians, surgeons [2-8]. Breast cancer associated with pregnancy and gestosis is a partially studied problem. Scientists are looking for new methods of treating gestosis in this contingent of pregnant women, including as preoperative preparation.

The method is known, which consists in following a protective therapeutic regime (sleep, rest, creating physical and emotional peace), diet, administering a complex therapy aimed at removing hypovolemia, normalizing the rheological and coagulation properties of the blood, normalizing vascular permeability, regulation of hydro-saline metabolism, normalization of metabolism, prevention and treatment of polyorganic insufficiency, antihypertensive therapy, prevention and treatment of placental insufficiency, treatment of concomitant extragenital pathology [1].

The disadvantage of this method is the low degree of the obtained results, which requires adjustments of the treatment. The given method does not take into account the immunological component during normal pregnancy and in the pathogenesis of late gestosis, as a manifestation of secondary immunodeficiency and as a result of the altered activity of the subpopulation of T lymphocytes, which alters the activity of T cells, the mechanism being the selective inhibition of the T cell component, of the mother’s immunity by substances produced by the placenta. The distortion of this mechanism can be one of the factors in the pathological course of pregnancy.

As the closest solution [1] is known the method for the treatment of late gestosis in pregnant women, which includes a set of treatment and preventive measures:

1. Compliance with the therapeutic and protective regimen (sleep, rest, creating physical and emotional peace).

2. Prescribing a therapeutic diet.

3. Performing complex drug therapy, which includes infusion therapy (oncological correctors, saline and glycosated solutions); antihypertensives (antispasmodics, ganglio- and adrenergic blockers), antioxidant (Cytochrome C, Vitamin E), administration of drugs that normalize vascular permeability, rheological and coagulation properties of blood, regulation of hydro-saline metabolism, normalization of metabolic processes, sedatives.

4. Prevention and treatment of placental insufficiency, intrauterine hypoxia and fetal malnutrition.

5. Treatment of concomitant extragenital pathology.

6. Physiotherapy, reflexology [2].

The disadvantage of this method is that the treatment is long-term, hospitalization is often necessary, it is not always possible to obtain a stable and predictable result of the treatment. This is due to the fact that the known method does not take into account the immune component, i.e. stimulation of B cells, lymphocytes, activation of T-helper cells, etc.

We have created the method of treating gestosis in pregnant women associated with breast cancer, which allows obtaining a more pronounced and lasting therapeutic effect.

Material and methods.

In the research, 12 patients with breast cancer associated with pregnancy were included, who were indicated a treatment that we claimed.

The essence of the method is that for 5-7 days, infusion therapy is administered with the aim of rehydration and detoxification: crystalloids up to 2500-3000 ml per day; Ringer-Locke solution (1000 ml) IV; lactose (1000 ml) IV, therapy for restoring metabolic disorders: thiamine 1 ml 5% IM once a day, ascorbic acid 5 ml of 5% i/v once a day, riboflavin 1 ml 1%, once a day, antiemetic therapy: direct dopamine antagonists: metoclopramide 2 ml (10 mg) i/m once a day, centrally acting preparations that block serotonin receptors such as ondansetron 2 ml (4 mg) i/m once a day, therapy sedative: droperidol 0.25% -2 ml i/m and additionally a dietary supplement is administered in capsules containing: L-glutathione powder (Glutathione L.) – 300 mg, soy lecithin powder (Lecithinum Glycine max L.) – 1200 mg, dry extract of asparagus (*Asparagus officinalis* L.) – 120 mg, dry extract of artichoke (*Cynara cardunculus*, *scolymus* L.) – 250 mg, 2 capsules 3 times a day for 10 days.

All the ingredients of the capsule are mixed well for 3-5 min, until a homogeneous mass is obtained,

then they are packed in operculated, hard vegetable capsules, size No. 1 or O.

The capped capsules with size No. 1 or No. 0 are cylindrical in shape, with hemispherical ends, with a smooth, glossy surface (vegetable). The contents of the capsule are yellow to greenish dry extracts with the smell and taste of medicinal plants.

The capsules were administered orally with a sufficient amount of liquid (approximately 150-200 ml of water) with 15 min. before meals 2 to 3 times a day.

How to prepare the dietary supplement in capsules containing L-glutathione powder, soy lecithin powder, dried asparagus extract, dried artichoke extract.

The components are purchased from the company EPO (Estratti Piante Officinali) L.t.d., Italy and represent dry plant extracts from plant matter for the pharmaceutical industry, standardized 1:10, and the glutathione and soy lecithin powder are purchased from the JOYWIN company, located at - 66# Wutong Rd., Baisha Industrial Park, Jiangjin District, Chongqing, China. Glutathione, soy lecithin, dry asparagus and artichoke extract are mixed in the following ratio in the following quantities taken for one capsule, in mg – 300 glutathione, 1200 soy lecithin, 120 asparagus and 250 artichoke, mix well for 3 min, until a homogeneous mass is obtained. The obtained homogeneous mass represents dry extracts of yellow-green color with a specific smell and taste of medicinal plants, and later it is encapsulated in hard vegetable capsules of different sizes starting with sizes 0; 1. 10 capsules in PVC foil welded with aluminum foil (blister). In secondary packaging: 3, 6, 9 or 10 blisters together with the leaflet for the user which is placed in the individual cardboard box.

The technical result consisted in obtaining an effective method of treatment of gestoses in pregnant women associated with breast cancer, which manifests a pronounced and lasting therapeutic effect.

The result of the claimed method is due to the successful selection of the quantitative and qualitative components and which manifest a synergism.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 64 of 21.05.2018). The clinical study was carried out in accordance with the legislation of the Republic of Moldova for 10 years, and taking into account the principles of international legislation and the Declaration of Helsinki. During the monitoring of the development of the clinical study, no adverse reactions were observed when administering the biologically active supplement used in the treatment. The results of the clinical trial were taken from Trial Register with number FE-T-01.

Table 1.

Clinical characteristics of the subjects

BASIC PARAMETERS	According to the nearest solution method [1]	On the 10th day of treatment monitoring according to the claimed method [2]
Examination	12	12
Information consent	12	12
Low blood pressure 90/60 mm Hg	6 (50 %)	2 (17%)
Tachycardia 90 - 100 beats/min	8 (66%)	1 (8%)
Nausea	12 (100%)	2 (4%)
Vomiting	12 (100%)	0 (0%)
Hypersalivation	9 (75%)	1 (8%)
Headache	7 (58 %)	1 (8%)
Stool disorders	6 (50%)	0 (0%)
High tone of the uterus	3 (25%)	0 (0%)
Low fever (up to 37.3°C)	6 (50%)	0 (0%)
Oliguria	10 (83%)	0 (0%)
Dryness of the skin	11 (94%)	1 (8%)

Table 2.

Data of laboratory examinations

Hematological parameters (Study group)	According to the nearest solution method	On the 10th day of treatment monitoring according to the claimed method	
Hemoglobin, g/l	88,5±0,14	108±0,25	P<0,01
Erythrocytes, *10 ¹²	2,9±0,025	3,4±0,17	P<0,05
Leukocytes, *10 ⁹	3,25±0,145	4,3±0,14	P<0,05
Platelets, *10 ³ /mL	170±0,00035	181±0,0004	P<0,05
Eosinophils, *10 ³ /mL	0,65	2,3	P<0,05
Lymphocytes, *10 ⁹ /mL	1222	1237	P>0,05
Biochemical parameters			
Bilirubin, mM/L	32,3±1,4	21,5±0,9	P<0,05
Urea, mM/L	7,8±0,5	6,8±0,3	P<0,05
Creatinine, mM/L	123 ±2,1	117 ±1,9	P<0,05
General protein, g/L	79,5±1,17	80,7±0,18	P>0,05
ALT, u/L	39,5±0,7	30,7±0,8	P<0,05
AST, u/L	37,3±0,4	31,5±0,7	P<0,05
Glucose, mM/L	5,7±0,6	5,5±0,4	P>0,05
Ionogram			
Mg, mmol/l	0,70±0,06	0,71±0,03	P>0,05
K, mmol/l	3,36±0,14	3,1±0,2	P<0,05
Zn, mmol/l	27,0±0,12	27,7±0,18	P>0,05
Cu, mmol/l	16,1±0,15	16,7±0,19	P>0,05
Ca, mmol/l	8,07±0,2	9,3±0,6	P<0,05
Cl, mmol/l	93,2±0,5	100,2±0,5	P<0,05
Na, mmol/l	129,5±0,5	140,2±0,4	P<0,05

Results.

From the data presented in tab. 1, tab 2 it can be seen that during the treatment in the patients of the study group, compared to the control group, nausea, vomiting, hypersalivation, high tone of the uterus, low fever and low diuresis completely disappear. It also normalizes blood pressure, heart rate, and stool and skin tissue condition much more effectively. Blood tests and partially urine tests (except for the presence of ketone bodies, which after treatment were no longer detected in the study group, but were determined in the control group) returned to normal, with almost the same parameters in both groups.

The effect of the treatment was determined based on the reduction of general symptoms, subjective complaints, positive dynamics of instrumental and laboratory data: high efficacy was observed in 7 subjects (58%), medium – in 4 subjects (33%) and low in 1 subject (8%).

The positive effect of the treatment of gestosis associated with breast cancer according to the developed and implemented method, is manifested by the detoxification action confirmed by the results of blood and urine laboratory tests. At the same time, the results of the treatment demonstrated that in the study group a faster normalization of laboratory data and clinical manifestations of gestosis is evident. No signs of aggravation of the disease were mentioned and the contractile activity of the uterus improved, it turns out that the proposed treatment scheme in association with the biologically active food supplement used for the treatment of early gestoses associated with breast cancer [2] is more effective than in the most effective solution close [1].

Discussions.

In the specialized literature, the problem addressed is not sufficiently elucidated. Methods and methodologies are proposed in pregnant women with gestosis associated with breast cancer are minimal. The proposed method is significant and has conclusive results that can be recommended for this group of patients.

Treatment method of gestosis in pregnant women associated with breast cancer, consists in the fact that for 5-7 days, infusion therapy is administered with the aim of rehydration and detoxification: crystalloids up to 2500-3000 ml per day; Ringer-Locke solution (1000 ml) i/v; lactose (1000 ml) i/v, therapy for restoring metabolic disorders: thiamine 1 ml 5% i/m once a day, ascorbic acid 5 ml of 5% i/v once a day, riboflavin 1 ml 1%, once a day, antiemetic therapy: direct dopamine antagonists: metoclopramide 2 ml (10 mg) i/m 1 time per day, centrally acting preparations that block serotonin receptors such as ondansetron 2 ml (4

mg) i/m 1 time per day, therapy sedative: droperidol 0.25% -2 ml i/m and additionally a dietary supplement is administered in capsules containing: L-glutathione powder (Glutathione L.) – 300 mg, soy lecithin powder (Lecithinum Glycine max L.) – 1200 mg, dry extract of asparagus (*Asparagus officinalis* L.) – 120 mg, dry extract of artichoke (*Cynara cardunculus*, *scolymus* L.) – 250 mg (medicinal remedy “Y”).

The research has a significant medico-social impact, targeting the specific group of pregnant women – patients with CGMaS and gestosis. The results are relevant and significant because they solve a life and health problem, but also a medical one, significantly improving the condition of these patients, which allows operations (caesarean section and mastectomy) to be performed after solving the problem of gestoses. The work opens new directions of research both in obstetrics, perinatology, neonatology, as well as in oncological surgery, postmastectomy rehabilitation, metabolomics and others. The study is limited to one problem, and future polyvalent, multidisciplinary research is called for.

Conclusions.

1. The treatment method of gestoses in pregnant women with breast cancer is effective by reducing and disappearing the symptoms of intoxication – nausea, vomiting, biochemical analyses, but also cardiovascular indicators.

2. The proposed method can also serve as preoperative preparation for patients with breast cancer associated with pregnancy, personalized evaluation in multidisciplinary monitoring – obstetrician, oncologist, surgeon, depending on the state of pregnancy and the oncological status.

Abbreviations.

IV- intravenous;

IM – intramuscularly,

CMaS – breast cancer associated with pregnancy.

References.

1. Amant F., Vandenbroucke T., Verheeecke M. et al. Pwdiatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(19):1824-1834.
2. Andersson T.M., Johansson A.L., Fredriksson I., Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*. 2015; 121(12): 2072-2077.
3. Azim HA Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01–01). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:387-391.
4. Hepner A., Negrini D. et al. Cancer During Pregnancy: The oncologist overview. *World journal of oncology*. Feb 2019; 10(1):28-34.

5. Mereuță I., Gațcan Ș., Ureche C. Tumorile maligne și sarcina. Chișinău: Print-CARO; 2016. 212 p. ISBN 978-9975-56-316-1.

6. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013; 24(6):160-170.

7. Sofroni D., Ghidirim N., Miron I., Martalog V., Rotaru T. *Tratat de oncologie*. Chișinău; 2020. 1036 p.

8. Дашян Г.А., Пароконная А.А., Семиглазова Е.Ю. Рак молочной железы и беременность. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов. Russia; 2015.

CZU: 616.153.915(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.30>

THE PREVALENCE OF DYSLIPIDEMIA IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA (PRELIMINARY DATA)

ŞEREMET Aristia,
VUDU Stela,
UZUN Tatiana,
CAZAC Nadejda,
FEDAŞ Vasile,
FURDUI Vlada,
PITERSCHI Carolina,
BACINSCHI-GHEORGHÎTA Stela,
DUŞA Ina,
AMBROS Tatiana,
CARADJA Gheorghe,
ARNAUT Oleg,
VUDU Lorina

Laboratorul de endocrinologie IP USMF «Nicolae Testemiţanu»

Abstract.

Introduction. Dyslipidemias are among the most important modifiable risk factors associated with cardiovascular pathology.

Materials and methods. The preliminary results of the observational, cross-sectional study conducted from February 2020 to January 2023 are presented. The prevalence of dyslipidemia and the lipid profile in a sample of 728 participants from rural and urban environments were analyzed.

Results: In a group of participants with a mean age of 47.14 ± 12.65 years, it was observed that elevated LDL-cholesterol and decreased HDL-cholesterol levels were the most frequent abnormal lipid parameters in men, and in women isolated elevation of LDL-cholesterol was often recorded.

Conclusions: The study emphasizes the importance of early screening in apparently healthy populations. Early diagnosis may identify high-risk population groups, where early intervention may lead to avoidance of later complications related to dyslipidemia.

Key words: dyslipidemia, LDL-cholesterol, cardiovascular risk, triglycerides.

Rezumat. Prevalența dislipidemiei la populația Republicii Moldova (date preliminare).

Introducere. Dislipidemiile sunt printre cei mai importanți factor de risc modificabili asociați cu patologia cardiovasculară.

Materiale și metode. Sunt prezentate rezultatele preliminare a studiului observațional, transversal, desfășurat din februarie 2020 până ianuarie 2023. A fost analizată prevalența dislipidemiei și profilul lipidic la nivelul unui eșantion de 728 de participanți din mediu rural și urban.

Rezultate: Într-un grup de participanți cu vârsta medie de $47,14 \pm 12,65$ ani s-a observat că nivelurile crescute de LDL-colesterol și scăzute de HDL-colesterol au fost cei mai frecvenți parametri lipidici anormali la bărbați, iar la femei mai des s-a înregistrat elevarea izolată a LDL-colesterol.

Concluzii: Studiul subliniază importanța screening-ului precoce în populațiile aparent sănătoase. Diagnosticul timpuriu poate evidenția grupurile de populație cu risc crescut, în care intervenția anticipată poate duce la evitarea complicațiilor ulterioare legate de dislipidemie.

Cuvinte cheie: dislipidemie, risc cardiovascular, LDL-colesterol, trigliceride.

Резюме. Распространенность дислипидемии среди населения Республики Молдова (предварительные данные).

Введение. Дислипидемии являются одними из наиболее важных модифицируемых факторов риска, связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Представлены предварительные результаты наблюдательного поперечного исследования, проведенного с февраля 2020 г. по январь 2023 г. Проанализированы распространенность дислипидемии и липидный профиль в выборке из 728 участников из сельской и городской местности.

Результаты: В группе участников со средним возрастом $47,14 \pm 12,65$ лет наблюдалось, что повышенный уровень холестерина ЛПНП и снижение уровня холестерина ЛПВП были наиболее частыми аномальными

показателями липидов у мужчин, а у женщин наиболее часто регистрировалось изолированное повышение уровня ЛПНП.

Выводы: Исследование подчеркивает важность раннего скрининга среди практически здоровых групп населения. Ранняя диагностика может выявить группы населения высокого риска, где раннее вмешательство может привести к предотвращению последующих осложнений, связанных с дислипидемией.

Ключевые слова: дислипидемия, холестерин ЛПНП, сердечно-сосудистый риск, триглицериды.

Introduction.

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality worldwide, responsible for approximately 17.9 million deaths annually. Multiple CVD prevention strategies have been implemented in the last decades, most of them with encouraging results. Despite many advances, CVD remains a major social and economic challenge globally [4].

Dyslipidemia represents a heterogeneous group of changes in plasma lipoproteins and represents one of the main modifiable risk factors for CVD. It is a condition that occurs due to qualitative, quantitative, and kinetic abnormalities of blood lipids, such as increased total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL-C), triglycerides (TG), and low cholesterol with high-density lipoproteins (HDL-C) [2]. These abnormalities can occur either alone or in combination. According to World Health Organization (WHO) estimates, dyslipidemia is responsible for 2.6 million deaths annually [5].

The 2019 ESC/EAS guidelines [1] emphasize that low-density lipoproteins play a causal role in the onset and progression of atherosclerosis, and the duration of exposure to high LDL-C levels determines the degree of cardiovascular risk. Treatment of dyslipidemia has been shown to improve cardiovascular prognosis – morbidity and mortality are substantially reduced in individuals with successfully controlled dyslipidemia [3].

At the national level, the mortality caused by CVD is triple that caused by cancer. According to data, approximately 60% of all deaths registered in the Republic of Moldova are caused by CVD, compared to approximately 17% caused by cancer [6]. The social impact of CVD is enormous, represented by the direct costs incurred, as well as the indirect costs related to mortality, absenteeism, and loss of work capacity [6]. Total expenditures for the management of patients with CVD exceed expenditures for any other group with major disease diagnoses and are likely to increase in the future.

Another aspect that is frequently discussed in the context of dyslipidemia and cardiovascular risk is chronic hyperglycemia. Diabetes mellitus (DM) is hyperglycemia due to a deficiency of insulin

action. Abnormalities of serum lipids are frequently observed in diabetic populations, regardless of insulin deficiency or insulin resistance, as serum lipids are also influenced by insulin. There is no doubt that LDL-C is the most important risk factor for atherosclerotic CVD, such as coronary heart disease. However, severe hypercholesterolemia is not characteristic of diabetic populations, rather hypertriglyceridemia and low HDL-C are more common. A representative cohort study of Japanese populations with type 2 diabetes revealed that serum TG levels are an important predictor of CVD, comparable to LDL-C, which exceeded the predictive power of hemoglobin A1C. This observation implies that dyslipidemia is a stronger CVD risk than hyperglycemia even in diabetic populations whose blood glucose levels are substantially elevated. Insulin resistance, known to be a strong predictor of prediabetes, is reported to be frequently associated with visceral obesity, hypertension, glucose intolerance, dyslipidemia, endothelial dysfunction, atherosclerosis, and hyperinsulinemia. In addition to genetic susceptibility and unhealthy lifestyle, prediabetes is thought to be associated with several sociodemographic and clinical factors, such as age, abdominal obesity, and hypertriglyceridemia.

Materials and methods.

This cross-sectional study aims to analyze the prevalence of dyslipidemia at a national level and assess the correlation between cholesterol fractions, TG, age, and gender. The study was conducted from February 2020 to January 2023. A total of 728 participants from the districts of Chișinău, Bălți, Cahul, Anenii-Noi, Basarabasca, Dubăsari, and Florești, randomly selected from the registers of family doctors, were included. Inclusion criteria were adults over 18 years of age and voluntarily expressing the desire to participate in the study. Exclusion criteria were refusal to participate in the study, minors up to 18 years, pregnancy, and lactation. Before data collection, written informed consent was obtained from each study participant. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy.

Data collection.

Body mass and height were measured with standard techniques using calibrated equipment. Weight was assessed using a calibrated electronic scale, in the morning, before breakfast, when subjects had fasted overnight. To assess the exact weight of the participants, it was ensured that shoes and any heavy clothing were removed. A commercial stadiometer was used to measure height, with values reported in centimeters.

Overweight and obese were defined using WHO criteria as body mass index (BMI) of 25 – 29.9 kg/m² and ≥ 30 kg/m² respectively. Abdominal circumference (AC) was measured with a tape at the level of the navel, with subjects being divided into 2 groups: normal and excessive with the respective values of < 88 cm and > 88 cm in women and < 102 cm and > 102 cm in men. The blood samples were collected in the morning, after an overnight fast, and analyzed in a certified laboratory.

The diagnosis of dyslipidemia was defined as the presence of any of the abnormalities, occurring alone or in a combination such as increased TC or LDL-C values, increased serum TG, or decreased HDL-C concentration.

Results.

Out of 728 participants, 198 (27.2%) were men and 530 (72.8%) were women with an average age of 47.14 ± 12.65 years. Table 1 highlights the anthropometric profile of the subjects. The majority,

namely 41.4% of men and 33.8% of women, had a BMI between 25.0 - 29.99, being overweight.

The distribution according to the abdominal circumference (AC) values shown in Table 2, indicates increased AC values in more than half of women (53.8%) and more than 1/3 of men (39.4%).

The concentration of TC, LDL-C, and HDL-C of the subjects, which was distributed depending on the values and grouped by sex are shown in Table 3. The distribution by sex revealed that elevated levels of TC (≥ 6.2 mmol/L), LDL-C (≥ 4.9 mmol/l) and TG are higher in men than in women, but the difference is not statistically significant.

The analysis of the lipid profile demonstrates that the level of LDL-C in both 29.8% of men and 28.1% of women is between 2.61 and 3.39 mmol/l, which corresponds to a supraoptimal level, while LDL-C values corresponding to high (4.01-4.89 mmol/l) and very high (> 4.9 mmol/l) levels were detected in 28.3% and 10.1% men, respectively, and 21.3% of women had LDL-C values corresponding to the high level and 8.5% – very high. The TG value in most participants (men – 71.2% and women 81.7%) is ≤ 1.7 mmol/l, which is normal.

High HDL-C values were found in 52.0% men and 95.3% women (Figure 1)

Dyslipidemias are among the most frequently detected chronic conditions. The most commonly associated clinical consequence of dyslipidemia is increased risk of atherosclerotic CVD which is associated with increased TC, TG, and LDL-C, and

Table 1.

The distribution of persons according to sex and BMI data

Variable	B, N = 198	95% CI	F, N = 530	95% CI
cIMC				
<18.5	3 (1.5%)	0.39%, 4.7%	20 (3.8%)	2.4%, 5.9%
18.5-24.99	46 (23.2%)	18%, 30%	161 (30.4%)	27%, 35%
25-29.99	82 (41.4%)	35%, 49%	179 (33.8%)	30%, 38%
30-34.99	49 (24.7%)	19%, 31%	109 (20.6%)	17%, 24%
35-39.99	17 (8.6%)	5.2%, 14%	47 (8.9%)	6.7%, 12%
>40	1 (0.5%)	0.03%, 3.2%	14 (2.6%)	1.5%, 4.5%

Table 2.

The distribution of persons according to sex and abdominal circumference

Variable	B, N = 198	95% CI	F, N = 530	95% CI
cCircumferinta abdominala, cm (CA)				
L	52 (26.3%)	20%, 33%	127 (24.0%)	20%, 28%
N	68 (34.3%)	28%, 41%	118 (22.3%)	19%, 26%
H	78 (39.4%)	33%, 47%	285 (53.8%)	49%, 58%

Table 3.

The distribution of persons according to sex and lipid profile

Variable	B, N = 198	95% CI	F, N = 530	95% CI	p-value
cCoolesterol total					>0.9
<5.2	73 (36.9%)	30%, 44%	201 (37.9%)	34%, 42%	
5.2-6.19	61 (30.8%)	25%, 38%	165 (31.1%)	27%, 35%	
>=6.2	64 (32.3%)	26%, 39%	164 (30.9%)	27%, 35%	
cLDL-C					0.023
<=2.6	16 (8.1%)	4.8%, 13%	89 (16.8%)	14%, 20%	
2.61-3.39	59 (29.8%)	24%, 37%	149 (28.1%)	24%, 32%	
3.39-4	47 (23.7%)	18%, 30%	134 (25.3%)	22%, 29%	
4.01-4.89	56 (28.3%)	22%, 35%	113 (21.3%)	18%, 25%	
>=4.9	20 (10.1%)	6.4%, 15%	45 (8.5%)	6.3%, 11%	
cTrigliceride					0.007
<=1.7	141 (71.2%)	64%, 77%	433 (81.7%)	78%, 85%	
1.71-2.29	31 (15.7%)	11%, 22%	57 (10.8%)	8.3%, 14%	
>=2.3	26 (13.1%)	8.9%, 19%	40 (7.5%)	5.5%, 10%	
cHDL-C					<0.001
L	95 (48.0%)	41%, 55%	25 (4.7%)	3.1%, 7.0%	
H	103 (52.0%)	45%, 59%	505 (95.3%)	93%, 97%	

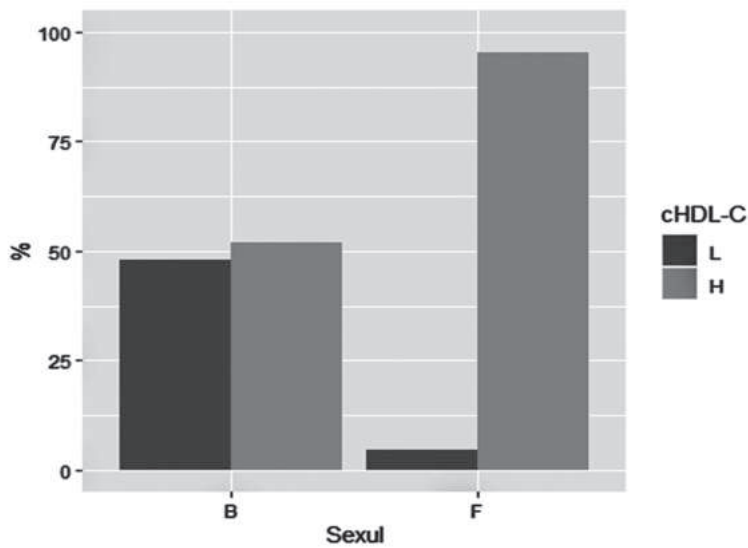


Figure 1. HDL-C values according to gender Discussions

Analiza corelatională

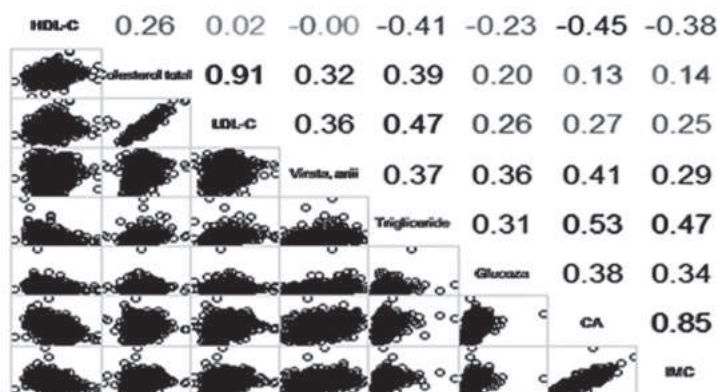


Figure 2. Correlational analysis

decreased HDL-C. Secondary predisposing factors, particularly obesity and type 2 diabetes (T2DM), are often present.

Recent studies consider dyslipidemia as a risk factor for the development of T2DM. Some studies have shown that lipoproteins may have some effects on β -cell insulin secretion and glucose metabolism, indirectly indicating that dyslipidemia plays a role in the development of diabetes [7]. A large prospective study among middle-aged adults in the US showed that low levels of HDL-C and elevated levels of TG were significantly related to the development of diabetes. A cohort study in the Korean population found that elevated TC, LDL-C, and TG were independent risk factors for the development of T2DM [7]. Furthermore, a growing number of studies have recently demonstrated that combined lipid parameters such as non-HDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, and TC/HDL-C were associated with the development of T2DM [7]. Although the important role of the lipid profile in predicting T2DM has been gradually recognized, a systematic comparison of the predictive value of lipidogram parameters for the risk of developing T2DM has not been performed.

The results obtained in the study were processed statistically: prevalence rates and confidence intervals were calculated. Total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and TG values of the enrolled population were grouped and analyzed by sex. Analysis of HDL-C values according to distribution by sex showed a statistically significant difference between men vs. women, with HDL-C values lower in men compared to HDL-C values in women. This phenomenon has been intensively studied lately, in the context of the hypothesis of a positive association between estradiol and HDL-C [8]. Correlational analysis of the obtained data demonstrated an obvious positive correlation between the value of TC and LDL-C, BMI and AC, and an inverse correlation between the level of HDL-C and AC (figure 2).

This clinical study allows researchers to assess the prevalence of dyslipidemia in the Republic of Moldova, estimate the cardiovascular risk category, and analyze the profile of the person with dyslipidemia and associated pathologies, such as CVD, diabetes, and obesity. Also, the results of the study may help healthcare professionals manage and plan effective interventions for the prevention and treatment of the metabolic and cardiovascular effects of dyslipidemia.

Conclusions.

The most frequent abnormal lipid parameters in men were elevated LDL-C and low HDL-C levels, and isolated elevated levels of LDL-C were

more common in women. The high prevalence of dyslipidemia among adults emphasizes the importance of regular screening of the lipid profile in apparently healthy populations, which with the help of medical intervention can prevent the complications of dyslipidemia.

Studiul este realizat din cadrul Programului de Stat (2020–2023) „Studiul epidemiologic al patologiilor endocrine cu răspândire largă în populație (diabet zaharat, obezitate) în Republica Moldova și strategia managerială”. Cifrul proiectului 20.80009.8007.29.

Bibliography.

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019; 290:140 – 205 .
2. Bamba V., Rader D.J. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology*, 2007; 132:2181–2190. two: 10.1053/j.gastro.2007.03.056.
3. Steinhagen-Thiessen E., Bramlage P., Lösch C. et al. Dyslipidemia in primary care – prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol.*, 2008; 7 , 31 . <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-31>
4. Vaduganathan M., Mensah G., Turco J. et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol.*, 2022; 80 (25): 2361–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>.
5. World Health Organisation. *Global status report on noncommunicable diseases 2014* (World Health Organization, 2014).
6. Moscalu V., Rudi V., Marina A., Batrînac A. Availability of cardiovascular medical care services, mortality and burden of morbidity due to cardiovascular diseases in the Republic of Moldova in the context of european statistical data. *Buletinul AȘM. Științe medicale*, 2020; 65(1):67-93. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/67-93_compressed.pdf
7. Peng J., Zhao F., Yang X. et al. Association between dyslipidemia and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older Chinese adults: a secondary analysis of a nationwide cohort. *BMJ Open*, 2021; 25:11(5):e042821. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042821. PMID: 34035089; PMCID: PMC8154929.
8. Beazer J.D., Freeman D.J. Estradiol and HDL Function in Women - A Partnership for Life. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2022; 19(5):107:e2192-e2194. doi:10.1210/clinem/dgab811. PMID: 34788853; PMCID: PC9016454.

CZU: 616-006.6-033.2-073.8+616.71-006-033.2-073.75

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.31>

ANALIZA COMPARATIVĂ A METODELOR DE VIZUALIZARE A TUMORILOR ȘI METASTAZELOR MALIGNNE

¹Simion MARGA, doctor în științe medicale,²Ion MEREUȚĂ, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,²Veronica ȘVET, doctor în științe medicale, conferențiar universitar.¹Catedra de Radiologie și Imagistică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

¹Centrul medical MagnaMed;²Catedra Oncologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

Email: margasemion@gmail.com

Rezumat.

Scopul: Efectuarea analizei comparative a metodei DWi-BS vs TC și Scintigrafia osoasă în depistarea tumorilor și metastazelor maligne.

Material și metode. Examinările și scanările DWi-BS în corp integru a 12 pacienți cu tumori maligne și metastaze, examinați anterior cu TC și Scintigrafie a sistemului osos. Examinări de fezabilitate, eficacitate și specificitate a metodei DWi-BS vs TC și Scintigrafie.

Concluzie. Metoda DWi-BS este metodă noninvazivă asigură siguranța pacienților, nu implică expunerea la radiație, este accesibilă, poate majora vizibilitatea în asociere cu administrarea preparatelor nutraceutice, a nanoparticulelor, a produselor liposomale. Fezabilitatea metodei DWi-BS a fost demonstrată în investigațiile scanărilor clinice a 12 pacienți cu tumori maligne și metastaze.

Cuvinte cheie: DWi-BS în regim corp integru, TC, Scintigrafia osoasă, tumoare malignă, metastaze, produse nutraceutice, nanoparticule, produse liposomale.

Summary. Comparative analysis of visualization methods of malignant tumors and metastases.

Purpose: To perform a comparative analysis of the DWi-BS method vs CT and Bone Scintigraphy in the detection of malignant tumors and metastases.

Material and methods. Whole-body DWi-BS examinations and scans of 12 patients with malignant tumors and metastases previously examined with CT and Bone Scintigraphy. Feasibility, Efficacy and Specificity Examinations of DWi-BS vs CT and Scintigraphy.

Conclusion. The DWi-BS method is a non-invasive method that ensures patient safety, does not involve exposure to radiation, is affordable, can increase visibility in association with the administration of nutraceutical preparations, nanoparticles, liposomal products. The feasibility of the DWi-BS method was demonstrated in investigations of clinical scans of 12 patients with malignant tumors and metastases.

Key words: Whole body DWi-BS, CT, Bone scintigraphy, malignant tumor, metastases, nutraceutical products, nanoparticles, liposomal products.

Резюме. Сравнительный анализ методов визуализации злокачественных опухолей и метастазов.

Цель: провести сравнительный анализ метода DWi-BS с КТ и скинтиграфией костей при выявлении злокачественных опухолей и метастазов.

Материал и методы. Обследование и сканирование всего тела DWi-BS 12 пациентов со злокачественными опухолями и метастазами, ранее обследованных с помощью КТ и скинтиграфии костей. Анализ осуществимости, эффективности и специфичности DWi-BS по сравнению с КТ и скинтиграфией.

Заключение. Метод DWi-BS — неинвазивный метод, обеспечивающий безопасность пациентов, не предполагающий радиационного воздействия, доступный по цене, позволяющий повысить наглядность в сочетании с введениемнутрицевтических препаратов, наночастиц, липосомальных препаратов. Возможность использования метода DWi-BS была продемонстрирована при исследовании клинических исследований 12 пациентов со злокачественными опухолями и метастазами.

Ключевые слова: DWi-BS всего тела, КТ, скинтиграфия костей, злокачественная опухоль, метастазы,нутрицевтики, наночастицы, липосомальные продукты.

Introducere.

Sunt cunoscute metodele imagistice de diagnosticare a tumorilor inclusiv maligne. Se folosesc metodele de vizibilitate ca termografia, bazată pe legea a doua a termodinamicii sau legea corpului negru, diferențierea temperaturii în tumoră și în țesuturile adiacente, Δt , ecografia țesuturilor și organelor, inclusiv parenchimotoase, dar și a ganglionilor limfatici, a metastazelor, a proceselor infiltrative etc., radiografia organelor cutiei toracice, a organelor abdominale, a oaselor. Un rol decisiv în diagnostic îi revine și investigațiilor videoendoscopice – bronhoscopia, colonoscopia, fibrogastroduodenoscopia etc. cu o eficiență mai sporită – tomografia computerizată, scintigrafia sistemului osos și a RMN, PET-CT, examenul citologic și morfologic, cel imunohistochimic, conform tipului tumorii canceroase și a metastazelor. Datele științifice atestă, că algoritmul de diagnostic și a căii optime de determinare a răspândirii procesului metastazic se folosesc următoarele metode de informație și statistice de calcul, informativitatea, cu utilizarea măsurii Shennon a fiecărei metode de diagnostic, semnificația fiecărei metode de diagnostic, frecvența determinării corecte a localizării tumorii primare și răspândirii procesului metastazic, veridicitatea fiecărei metode de diagnostic.

Așadar, autorii specifică, că informativitatea diferitor metode de diagnostic a metastazelor este diferită, în raport cu metoda de investigație – Ro-grafia oaselor – 0,090 m, Ro-grafia pulmonară 0,078, scintigrafia scheletului – 0,070, TC a creierului – 0,053. Informativitatea metodelor în cazul metastazelor în ganglionii limfatici este – Ro-grafia mediastinului – 0,088, Ro-grafia plămânilor – 0,070, Ro-grafia oaselor – 0,067, ecografia ganglionilor retroperitoniali – 0,065. Autorii specifică și eficacitatea metodelor de

diagnostic al metastazelor în organe – TC a bazinului mic – 33,3%, TC a creierului – 100%, Ro-grafia oaselor – 81,8%, scintigrafia scheletului – 95,0%.

Au fost efectuate și cercetări a eficacității metodelor de diagnostic în funcție de localizarea metastazelor – Ro-grafia metastazelor în ganglionii mediastinali – 88,5%, în plămâni – Ro-grafia – 87,3%, în oase – TC – 40,1%, scintigrafia – 85,0%, TC – ficat – 68,0%.

Având în vedere provocările în diagnostic, dar și alternativele de diagnostic, am efectuat o analiză comparativă a metodelor TC, PET-CT, Scintigrafia oaselor și identificarea priorităților și posibilităților de specificitate și a metodei DWI-BS (Tabelul 1.).

Deja de mult timp utilizăm pentru diagnosticul tumorilor primare și în special a metastazelor tumorilor maligne în organe și țesuturi, tehnica DWI-BS, o tehnică specială prin rezonanța magnetică, care măsoară difuzia mișcării moleculelor de apă în spațiul intercelular. Este o metodă sensibilă. Se folosește mai frecvent la diagnosticarea patologiilor cerebrale, AVC, tumorilor cerebrale, infecțiilor etc. Avem exemplu de utilizare a acestei metode în regim corp integru a tumorilor și metastazelor. Este o metodă noninvasivă și care asigură siguranța pacienților, nu implică expunerea la radiații, spre deosebire de CT sau a radiografiei.

E de menționat, că DWI-BS este o metodă contemporană în domeniul imagisticii prin RMN, inclusiv pentru detectarea tumorilor maligne și a metastazelor, care permite și îmbunătățește capacitatea diagnosticului în stadiile cât mai timpurii.

Apare o problemă stringentă în perfecționarea metodei DWI-BS, de a mări vizibilitatea tumorilor maligne și a metastazelor. Unii autori au propus imagistica ponderată a întregului corp prin difuzie cu suprimarea semnalului corpului de fundal DWI-BS, îmbunătățire tehnică folosind respirația liberă,

Tabelul 1.

Metoda, specificul și posibilitățile de diagnostic

Metoda	Specificul metodei	Posibilități de diagnostic
TC (Tomografie computerizată)	CT-ul folosește raze X pentru crearea imaginii digitalizate transversale ale corpului.	Oferă informație despre anatomia corpului, dimensiune, formă, organe și țesuturi.
PET-CT (Tomografia cu emisie de pozitroni)	Imagistica vansată, care combină două tehnologii: PET și CT, folosește substanța radioactivă, product radiofarmocentic care se injectează în corpul pacientului.	Oferă informații de spre structură, funcție a țesuturilor și organelor. Permite vizualizarea funcției metabolice a corpului, consumul de glucoză a țesuturilor, consumul glucozei li vizualizarea mai bine.
Scintigrafia osoasă.	Procedură imagistică nucleară. Se utilizează izotopi. Se administrează intravenos și scanat.	Detectează modificările metabolismului osos, metastazelor, fracturi patologice, afecțiuni osoase. Posedă sensibilitate înaltă.

STIR și afisaj 3D de înaltă rezonanță. Dat fiind, că tumoarea malignă și metastazele utilizează în metabolism de zeci de ori mai rapid și mai cantitativ glucoza, putem să administrăm *per os* și vom avea o vizibilitate mai sporită. Pentru protecția pacientului nu este optimal folosirea preparatelor farmaceutice radioactive intravenoase, de aceea apare posibilitatea de a folosi produsele nutraceutice, care combină nutriția cu beneficiile terapeutice. Se pot folosi și nanoparticulele care se pot încorpora inclusiv în liposomă. Este o direcție de cercetare specială. Apar oportunități și direcții speciale – abordarea dublă – utilizarea particulelor anticanceroase ale unor preparate nutraceutice cu capacitatea lor de vizualizare, sau folosirea complexelor liposomale pentru a livra nutraceuticele la locul tumorii sau a metastazelor.

Savanții propun nanoparticulele liposomale conjugate cu curcumină sau gadolinu pentru DWI-BS. Aceste idei și concepte necesită cercetări speciale în aprecierea siguranței și eficacității, sensibilității, impactul lor asupra metabolismului bolnavului oncologic. Alți savanți propun folosirea glutatationului, un antioxidant ce reduce și stresul oxidativ, ce conține trei aminaocizi – glutamină, cisteină și glicină. Cercetările în acest domeniu continuă. Unele sunt prezentate la AGEPI pentru brevetare.

Bibliografie.

1. Willinek WA, Gieseke J, von Falkenhausen M, Neuen B, Schild HH, Kuhl CK. Sensitivity encoding for fast MR imaging of the brain in patients with stroke. In: *Radiology*. 2003, 228(3), pp. 669-75. doi: 10.1148/radiol.2283020243.
2. Cercignani M, Horsfield MA, Agosta F, Filippi M. Sensitivity-encoded diffusion tensor MR imaging of the cervical cord. In: *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003, 24(6), pp. 1254-6.
3. Ichikawa T, Araki T. Fast magnetic resonance imaging of liver. In: *Eur J Radiol*. 1999, 29(3), pp. 186-210. doi: 10.1016/s0720-048x(98)00176-4.
4. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. In: *J Magn Reson Imaging*. 2002, 16(2), 172-8. doi: 10.1002/jmri.10140.
5. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. In: *J Comput Assist Tomogr*. 2002, 26(6), pp. 1042-6. doi: 10.1097/00004728-200211000-00033.
6. Huisman TA. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. In: *Eur Radiol*. 2003, 13(10), pp. 2283-97. doi: 10.1007/s00330-003-1843-6.
7. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, Haraguchi K, Ito S, Akashi T, Ohashi I. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. In: *J Magn Reson Imaging*. 2001, 13(5), pp. 757-60. doi: 10.1002/jmri.1105.
8. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. In: *Radiology*. 2004, 231, pp. 305-32.
9. Mazumdar A, Siegel MJ, Narra V, Luchtman-Jones L. Whole-body fast inversion recovery MR imaging of small cell neoplasms in pediatric patients: a pilot study. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2002, 179(5), pp. 1261-6. doi: 10.2214/ajr.179.5.1791261.

CZU: 613.6.027:67/68+616-006-084

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.32>

RISURI MAJORE ALE EFECTELOR CARCINOGENE NOCIVE DE MEDIU AMBIANT ÎN ÎNTREPRINDERILE DIN INDUSTRIA UȘOARĂ

^{1,2}Anatolie BACIU, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

¹Moldova State University, Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, Republic of Moldova,

²Tiraspol State University (based in Tiraspol), Tiraspol, Republic of Moldova

e-mail: anatolibacio@gmail.com

Rezumat.

Lucrare de sinteză care dezvăluie date fundamentale privind determinarea epigenetică a inițierii și menținerii proceselor neoplazice în țesutul mamar al lucrătoarelor din întreprinderile din industria ușoară. Se remarcă importanța primordială a sincronizării ritmurilor circadiene în mediu și a bioritmurilor ceasurilor biologice moleculare, celulare și tisulare interne. Programele preventive ar trebui să se bazeze pe prevenirea desincronizării mecanismelor neuroendocrine care implică melatonina și țesuturile hormono-dependente ale mediului intern cu cicluri circadiene de lumină/întuneric ale mediului extern. Natura forțată a activității de muncă asociată cu dezvoltarea “jetlag-ului” social impune asigurarea unor perioade de recreere după perioada de rotație.

Cuvinte cheie: ciclul circadian lumină/întuneric, turele de noapte, gene ceas, proces neoplazic, țesuturi dependente de hormoni.

Abstract. Major risks of harmful environmental carcinogenic effects in light industry enterprises.

Synthesis paper revealing fundamental data on the epigenetic determination of the initiation and maintenance of neoplastic processes in the breast tissue of female workers in light industry enterprises. The primary importance of the synchronization of circadian rhythms in the environment and the biorhythms of the biological molecular, cellular and internal tissue clocks is noted. Preventive programs should be based on preventing the desynchronization of neuroendocrine mechanisms involving melatonin and hormone-dependent tissues of the internal environment with circadian light/dark cycles of the external environment. The forced nature of the work activity associated with the development of social jetlag requires the provision of recreation periods after the rotation period.

Keywords: circadian light/dark cycle, night shifts, clock genes, neoplastic process, hormone-dependent tissues.

Actualizarea problemei carcinogenezei mamare în Medicina și Fiziologia mediului și a muncii.

Un studiu epidemiologic al mortalității, incidenței și speranței de viață prin cancer, efectuat în 195 de țări și teritorii între 1990 și 2015, a constatat că, cancerul mamar este cel mai frecvent cancer la femei (2,4 milioane de cazuri) [31]. O creștere semnificativă a riscului de a dezvolta carcinogeneză a țesutului mamar este observată în rândul asistentelor medicale, care îndeplinesc atribuțiile de serviciu în timpul nopții și de gărzi *non-stop* [90].

Femeile cu alte ocupații, care lucrează în ture au, de asemenea, un risc potențial de cancer de sân [106, 46]. Pe măsură ce stadiul tumorii progresează, în special în ce privește apariția metastazelor, capacitatea de lucru și de supraviețuire a pacientelor scade semnificativ [81]. Este clar, că incidența și mortalitatea pe scară largă din cauza acestui tip de cancer hormonodependent ca și a altor glande a devenit o problemă la nivel mondial.

Munca în ture nocturne este deosebit de frecventă în țările industrializate. Aproximativ 15–20% dintre

angajații din Uniunea Europeană și Statele Unite lucrează în ture de noapte, iar un segment în creștere al populației active din lumea industrializată lucrează în ture nocturne [78].

Expunerea la iluminare artificială în timpul lucrului sau în turele de noapte este considerată oficial un potențial cancerigen profesional pe baza scăderii nivelurilor de melatonină, atunci când acestea ar trebui să atingă maximum [91, 92]. În țările Uniunii Europene, aproximativ fiecare al cincilea lucrător este angajat în muncă în ture pe timp de noapte. Cu toate acestea, relația cauză-efect dintre munca nocturnă sau serviciul de 24 ore și cancerul de sân rămâne ambiguă [74].

Manifestări fundamentale ale determinării epigenetice a activității bioritmice a țesuturilor hormono-dependente

În anii 1960, a fost sugerat pentru prima dată efectul inductor al tulburărilor ritmului circadian intern asupra cancerului de sân [43]. De atunci, cercetările de bază au demonstrat, că schimbările în ritmurile circadiene influențează mecanismele moleculare complexe, în mai multe etape, care stau la baza lui [17]. Au fost identificate componente

esențiale implicate în rețelele intracelulare de ceas molecular, care includ, în special, activatorul transcripțional CLOCK, proteina-1 de tip Arnt-like creier și muscular (BMAL1). Deficiența factorului de transcripție CLOCK în oscilatorul circadian central al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului și în oscilatorii periferici este compensată de proteina 2 a domeniului PAS neuronal (NPAS2) [23, 57]. Receptorii hormonal nucleici și mecanismele epigenetice sunt, de asemenea, implicați în sistemele de reglare [33, 82].

În țesutul mamar, expresia a aproape 600 de gene este controlată în strictă conformitate cu ritmul circadian [6]. Funcționarea acestuia în epiteliul mamar a fost confirmată folosind imagini bioluminiscente în timp real ale explantelor de glande mamare (PER2: Luciferaza) la animale de laborator (șoareci) [104]. Au fost detectate oscilații ritmice zilnice în expresia proteinelor majore de ceas BMAL1 și PER2 în țesutul mamar. Expunerea la lumina nocturnă perturbă ritmurile regulate de expresie ale genelor ceas, cum ar fi BMAL1, CRY2 și PER2 [1]. Expresia lor se modifică într-un mod caracteristic în timpul dezvoltării glandelor mamare până la debutul lactației complete. Creșterea nivelurilor de ARNm BMAL1 și PER1 are loc la sfârșitul sarcinii și alăptării pe fondul unei scăderi a nivelurilor PER2 [16, 69, 103].

Expresia PER1 și PER2 este asociată cu sporirea apoptozei celulelor canceroase. PER1 și PER2 suprimă carcinogeneza țesutului mamar *in vivo* prin inducerea apoptozei [37]. Efectul supresor al PER asupra tumorilor mamare este slăbit prin reducerea expresiei PER1 și PER2. El poate fi, de asemenea, indirect datorat suprimării transcripției proto-oncogenei c-Myc și a biosintezei fosfoproteinelor nucleare prin inhibarea transactivării mediate de complexul E-box de către BMAL1/Npas2 [16].

Experimentele *in vitro* au dezvăluit efectele antimetastatice și antitumorale invazive ale melatoninei asupra liniilor celulare de cancer de sân. Studii suplimentare pe animale de laborator (șoareci) au relevat o legătură între expunerea la factorii de mediu (lumină) în timpul nopții, întreruperea ciclului somn-veghe și un risc crescut de degenerare malignă a țesutului mamar [33]. Femeile care lucrează în principal noaptea, îndeplinindu-și atribuțiile oficiale în timpul serviciului *non-stop*, devin obiectul unei atenții deosebite a cercetătorilor și diagnosticienilor, dar totuși problema prevenirii dezvoltării cancerului de sân, pierderii capacității de muncă și mortalității premature rămâne acută. Printre principalele categorii profesionale se numără lucrătorii întreprinderilor din industrie ușoară (textile și încălțăminte), personalul medical, însoțitorii de bord, operatorii și dispecerii

transportului terestru, naval și aerian, precum și angajații centrelor de urgență, pompierii. Relații strânse între disfuncția circadiană și dezvoltarea cancerului uman, prognosticul și tratamentul au fost deja caracterizate anterior [42, 95].

Creșterea incidenței cancerului de sân la femeile expuse noaptea la lumină în timpul activităților de producție și de muncă se datorează unui risc crescut de îmbolnăvire profesională. Corelația dintre activitățile profesionale pe timp de noapte și expunerea la iluminat artificial și gradul de risc de carcinogeneză la nivelul glandei mamare este cea mai evidentă la munca periodică extinsă în ture de noapte în timp de peste 20 de ani [49].

În 2007, un grup de lucru al Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului (IARC) a clasificat munca în ture asociată cu perturbarea ritmurilor circadiene drept risc de carcinogeneză de Clasa 2A. Această decizie a plasat munca în ture de noapte și de 24 ore în aceeași categorie cu steroizii anabolizanți, muștarul cu azot, fluorura de vinil și alți 62 de agenți cu efect cancerigen de Clasa 2A. [52]. La prezentare Rapoartelor IARC din 2019, numele acestui cancerigen a fost schimbat în „Munca în ture de noapte”. Clarificarea despre natura nocturnă a muncii și a serviciului a subliniat semnificația de bază a perturbării ritmului circadian din cauza activității crescute în întuneric, ceea ce implică utilizarea sporită a luminii artificiale [51]. Deși relația cauză-efect dintre munca de noapte și cancerul mamar nu este pe deplin stabilită, iluminatul nocturn, care induce perturbarea ritmurilor circadiene, oferă un mecanism biologic, care probabil crește riscul de carcinogeneză. Opiniile cercetătorilor sunt similare: unul dintre efectele secundare ale scăderii producției de melatonină din cauza luminii pe timp de noapte și a desincronizării ritmurilor circadiene este declanșarea oncogenezei în țesuturile dependente de hormoni, în special în glanda mamară [27].

Se presupune, că iluminarea artificială exterioară folosită noaptea poate fi asociată cu degenerarea neoplazică a prostatei și a țesutului mamar, în special la tineri și la femeile aflate în premenopauză [15, 35, 72, 83, 106]. Cu toate acestea, există afirmații precum că iluminarea exterioară pe timp de noapte are un efect redus asupra riscului de a dezvolta cancer de sân. Nivelurile normale fiziologic de melatonină nocturne sunt asociate nu numai cu reglarea eficientă a ciclului somn-veghe, ci și cu diferențierea, proliferarea și apoptoza celulelor tumorale, influențând invazia cancerului prin modularea căilor de semnalizare specifice. Experimentele *in vitro* au demonstrat efectul specific al melatoninei asupra celulelor tumorale mamare umane [10]. Un studiu aprofundat al ritmurilor

biologice și al mecanismului de “Ceas biomolecular endogen” a făcut posibil să se demonstreze, că eșecul acestuia contribuie la inițierea unor tulburări de ritm circadian somn-veghe și, în special, la modificări dăunătoare ale structurii și calității somnului, de accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, sindrom metabolic și oncogeneză [73].

Este semnificativ faptul, că mecanismele care reglează expresia a peste 80% din transcriptom respectă strict ritmurile circadiene endogene. Mai mult decât atât, aceste sisteme complexe de reglare a expresiei genelor sunt strâns legate de procesele fiziologice cheie din corpul uman: ciclul somn-veghe [77, 93]; neuroplasticitate [11]; ritmuri epigenomice [55, 65]; axele reglatoare neuroendocrine [4, 34]; ton vegetativ [50]; imunitatea [3, 56]; circulația sângelui și activitatea cardiacă [20, 67]; activitatea microbiomului [21, 84, 101]; precum și procesele de îmbătrânire [11, 59] și oncogeneză [18, 24, 26, 42, 94, 95, 96]. Acțiunea de control a celulelor oscilatorului circadian central SCN la nivel molecular ajunge la proteinele “ceasului”, iar perioadele circadiene naturale pot fi puțin mai lungi sau mai scurte de 24 ore. Variațiile genetice și epigenetice ale activității circadiene interne determină formarea unui cronotip individual [47, 53, 54]. Mecanismele de reglare a ritmurilor circadiene endogene formează o puternică legătură bidirecțională cu metabolismul. Cronobiologia unui individ modulează metabolismul la nivel celular și tisular, determină preferințele individuale de nutrienți, iar aportul alimentar, la rândul său, influențează ritmurile circadiene printr-o serie de mecanisme dependente de disponibilitatea nutrienților și de starea oxidativă [55, 61, 68, 75, 79]. Oscilatorii circadieni periferici, celulari și tisulari, coordonează ritmul activității celulare și funcțiile corespunzătoare ale organelor și sistemelor. Mai mult chiar, oscilatorii circadieni periferici oferă feedback oscilatorului central prin indicatori de timp secundari endogeni (zeitgeber-uri), cum ar fi aportul alimentar, digestia și absorbția nutrienților, activitatea fizică zilnică și fluctuațiile temperaturii corpului [28, 61, 64, 60].

Se presupune, că variațiile obișnuite ale genelor circadiene joacă un rol minor în riscul de cancer de sân în rândul femeilor de origine europeană. Proteina 2 din domeniul PAS neuronal (NPAS2) este puternic asociată cu riscul de cancer mamar [71]. Variațiile SNP-urilor genelor de ceas biologic în RORA (rs1482057 și rs12914272) și în CLOCK, precum și BMAL1, BMAL2, CRY1, CRY2, PER1, PER3 și TIMELESS, sunt aparent asociate cu carcinogeneza în țesutul mamar [80, 99]. O reducere a expresiei BRCA1 și BRCA2, precum și a expresiei PER1 și

PER2, a fost detectată la un grup de lucrători în ture de noapte cu un risc crescut de a dezvolta cancer de sân și rezultate alarmante la examenul diagnostic [12, 105]. Reglarea în descreștere a genei ceasului circadian CRY1 sporește treptat odată cu dezvoltarea cancerului mamar în ciclul nou [58]. Proteina-reglatoare atemporală a ritmurilor circadiene TIMELESS, fiind un efector al ceasului intern, se corelează în mod specific cu ER+ și degenerarea neoplazică a țesutului mamar imunopozitiv pentru receptorul de progesteron (PR+). Funcția efectoră afectată a ceasului intern este asociată cu dezvoltarea cancerului de țesut hormon-dependent. Este important, ca supraviețuirea mai lungă fără metastaze să se regăsească pe fondul exprimării mai mari a genelor ceas PER1, PER2, PER3 și CRY2, în funcție de starea ER, PR și HER2 [58, 73, 102]. Ciclul celular este diferit de ritmurile circadiene, dar proteinele ceasului biologic pot regla expresia și activitatea componentelor moleculare cheie active funcțional în timpul progresiei acestui ciclul [5, 66].

S-a demonstrat că o rețea de mecanisme de reglementare, care implică genele ceasului controlează ritmurile activității de repaus, neuroplasticitatea și progresia ciclului celular temporal într-o varietate de tipuri de celule [36]. Desincronizarea circadiană poate fi considerată ca o coincidență a activității nocturne a unei persoane. Noaptea biologică poate fi determinată parțial și de cronotipul individual al persoanelor (sau preferințele de dimineață/seară). Puține studii anterioare au luat în considerare Cronotipul atunci când se evaluează CD cauzată de munca în ture. Teoria cronobiologică sugerează, că femeile care lucrează sau îndeplinesc atribuțiile de serviciu în timpul nopții lor biologice prezintă un risc crescut de cancer. Transformarea malignă a țesutului mamar este principala cauză de deces la femei în majoritatea țărilor. Este important, că cel mai adesea acest tip de cancer să fie provocat de factori epigenetici, dar, în același timp, până la 10% dintre cazuri sunt cauzate de motive genetice. Etiologia neereditară se datorează de obicei factorilor nutriționali, intoxicației sistematice cu alcool, utilizării de medicamente hormonale exogene, istoricului reproductiv și de parametrii ciclului menstrual lunar [13].

Factorii de mediu ambiant, cum ar fi poluarea și toxicitatea aerului inhalat, desincronizarea ciclului lumină-întuneric cu ciclurile somn-veghe și post-alimentație, de exemplu, în rândul lucrătorilor și angajaților din turele de noapte și serviciul *non-stop*, de asemenea, crește semnificativ riscul de carcinogeneză în țesutul glandei mamare [45, 85, 97]. Durata și frecvența turelor de noapte, pauzele dintre ele și timpul scurs de la ultima tură de noapte

determină riscul de a induce cancer de sân, în principal la femeile aflate în premenopauză [19]. Gradul de activare a receptorilor hormonal joacă, de asemenea, un rol determinant în creșterea riscului de a dezvolta cancer ER+HER2+ din cauza muncii nocturne. Există deja dovezi concludente, că expunerea la iluminatul artificial pe timp de noapte este cancerigenă. Au fost identificate relații cauză-efect între tulburările ritmurilor circadiene, desincronizarea ritmurilor exogene și endogene și dezvoltarea tumorilor tisulare maligne, în special ale glandei mamare. Dovezile epidemiologice sugerează un risc crescut de cancer de sân în rândul femeilor care lucrează în ture de noapte și îndeplinesc sarcini de serviciu 24 de ore pe zi. Efectul determinant asupra carcinogenezei luminii artificiale în timpul nopții se bazează în mod evident pe suprimarea ritmului circadian natural al producției de melatonină de către glanda pineală. În condiții fiziologice, vârful activității secretorii a glandei pineale și creșterea concentrației de melatonină sunt markeri biochimici obiectivi adecvați ai ritmului circadian normal [9].

Abordări posibile în programele de prevenire și recreere pentru lucrătoarele și angajații susceptibili de desincronizare a bioritmului

Datorită sensibilității ridicate a sistemului de coordonare a ritmurilor circadiene endogene la diferite niveluri, acest mecanism sofisticat de ceas biologic poate fi reglat prin fotostimulare, care activează în primul rând celulele ganglionare retiniene sensibile la lumină, care conțin intervalul de lumină albastră descoperit recent (lungime de undă 460-484 nm) cu fotopigmentul melanopsin. Informațiile precise despre oră, durata zilei și a nopții și anotimpul anului sunt transmise prin tractul retinotalamic către centrul de procesare al nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului (oscilator circadian central, SCN), apoi către glanda pineală și sistemul nervos simpatic [70].

Pentru prevenirea carcinogenezei în țesutul mamar, este extrem de important să se asigure sincronizarea ritmurilor circadiene periferice interstițiale și intracelulare cu activitatea ritmică a oscilatorului central și a secreției de melatonină, având în vedere, că receptorii de melatonină sunt prezenți într-un anumit număr de țesuturi periferice și în tumori [9]. Utilizarea luminii artificiale în timpul schimburilor de noapte și al serviciului, dimpotrivă, induce desincronizarea ritmurilor oscilatorului central și ale glandei pineale cu ceasul periferic, afectând expresia locală fin reglată a genelor de timp în celule și țesuturi.

Dozajul efectului supresor al radiației luminei asupra producției de melatonină este determinat

de intensitatea iluminării, lungimea de undă, i.e. un anumit diapazon al spectrului de oscilații electromagnetice și durata expunerii în timpul nopții [2, 7, 8].

Utilizarea unui model experimental de carcinogeneză mamară spontană sau indusă chimic la animalele de laborator a demonstrat prezența dezvoltării accelerate a tumorilor ca răspuns la expunerea la lumină fluorescentă intensă și constantă pe timp de noapte [9]. Mai mult decât atât, devierea cronică de fază a expunerii la lumină (jetlag cronic) afectează progresia tumorilor maligne la animale de laborator (șoareci) [30].

Așadar, schimbarea forțată a ciclului natural lumină-întuneric în mediul ambiant prin introducerea unei faze de expunere la lumină artificială poate reprezenta un mecanism coordonat neuroendocrin potențial important pentru inducerea degenerării tisulare maligne [9]. Pe măsură ce intensitatea expunerii la lumină crește în întuneric, la animalele de laborator femele (șobolani) care poartă xenogrefe de cancer de sân uman este provocată o accelerare a creșterii tumorii și a activității metabolice, cel mai probabil din cauza suprimării corespunzătoare a secreției nocturne de melatonină [9].

Tulburările ritmurilor circadiene interne sunt asociate cu o slăbire a capacității melatoninei de a suprima absorbția și metabolismul acizilor grași tumorali, în special acidul linoleic [8]. Aceasta este o dovadă suplimentară, că expunerea la lumină artificială a femeilor, care muncesc în ture de noapte agravează și accelerează tumorogeneza în glanda mamară datorită suprimării semnalului nocturn anti-cancer al melatoninei [9]. Nu este o coincidență faptul, că riscul crescut de tumorogeneză este asociat cu niveluri scăzute un metabolit al melatoninei în urină (6-sulfatoximelatonina) în probele de dimineață sau de 24 de ore [86, 87, 88, 98]. Profilul activității hormonale a melatoninei (vârf, amplitudine, durată, timp) la angajații în ture de noapte este descris suficient de detaliat [14, 39, 41] și în special în rândul asistentelor medicale. Ele manifestă o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta cancer de sân, mai ales după 20-30 de ani de muncă sistematică de noapte [63, 89, 90].

Angajații din turele de noapte, comparativ cu cei de zi, prezintă o scădere ușoară (sub 20%) a secreției de melatonină și un profil mai plat. Cu toate acestea, modificarea secreției este mult mai pronunțată după tura de noapte [14]. Efectul luminii asupra ritmului circadian al activității nocturne a glandei pineale depinde de intervalul spectral; radiația cu o lungime de undă de 460–480 nm determină o suprimare puternică a secreției de melatonină [40]. Chiar și lumina roșie

slabă are un efect supresor asupra ei. Cu toate acestea, îndeplinirea atribuțiilor de serviciu sub lumină roșie slabă constantă sunt cazuri destul de rare; majoritatea operațiunilor de muncă și sarcinilor de serviciu sunt efectuate sub lumină galben pal sau albastru pal pentru a asigura o productivitate corespunzătoare a muncii [22, 43, 63, 89, 90, 100].

Mai mult decât atât, studiile de cohortă ale însoțitorilor de bord expuși la *jet lag* în timpul zborurilor sub radiații cosmice și a muncii în ture au descoperit, de asemenea, un risc crescut de cancer mamar [52]. O asociere puternică între munca de noapte și cancer, după ajustarea pentru majoritatea potențialilor factori de confuzie cunoscuți, se găsește și la personalul din domeniul sănătății. Un risc crescut este observat în rândul asistentelor medicale, care lucrează mai mult de cinci ture de noapte la rând timp de 5 ani sau mai mult. Important e, că un risc mare de cancer de sân poate persista chiar și după perioada de recreație, timp în care durata somnului nocturn a fost destul de lungă [44, 62].

Baza fundamentală pentru efectul cancerigen al muncii de noapte și al serviciului *non-stop* este ritmicitatea circadiană strictă și precisă a exprimării numeroaselor gene în țesuturile dependente de hormoni ale glandelor endo- și exocrine. Perturbarea severă a expresiei circadiane a genelor ceas afectează mecanismele neuroendocrine, care reglează activitatea glandei mamare și contribuie la carcinogenază. Percepția senzorială a semnalelor de mediu ambiant temporale ale diferitelor modalități oferă o oportunitate naturală pentru reglarea foarte precisă a ritmului circadian endogen al expresiei genelor în celulele individuale și aproape toate țesuturile corpului uman [25, 38, 48].

Este clar, că mecanismul ceasului molecular este sensibil nu numai la lumină, ci și la multe semnale senzoriale din mediul înconjurător, care ajustează sau, dimpotrivă, perturbă ritmul circadian intern în timpul lucrului în schimburi neregulate sau *jet lag*-ul în timpul zborurilor cu avionul [6]. Progresia ciclului celular în diferite țesuturi este reglată de ceasul circadian intern. Prin urmare, modificările ritmurilor interne pot fi asociate cu diviziunile celulare anormale, ce apar în timpul tumorogenezei. S-a identificat o legătură între modificările ritmurilor circadiene interne și carcinogeneza în cancerul colorectal metastatic, osteosarcom, adenocarcinom pancreatic și, în primul rând, la cancerul mamar [31].

Este evident, că în rândul femeilor de diferite calificări în producerea de textile, riscul crescut de apariție a cancerului de sân se datorează nu numai programului de lucru de noapte, ci și expunerii la diferiți compuși chimici utilizați în industria

ușoară. Acești compuși sunt foarte toxici, mutageni și cancerigeni. Industria ușoară (textile, mătase, îmbrăcăminte, încălțăminte) este una dintre cele mai importante industrii din Lume și tradițională în Republica Moldova.

Muncitorii care îndeplinesc diverse operațiuni de lucru în aceste întreprinderi sunt expuși la o serie de substanțe chimice, inclusiv solvenți, înălbitori, coloranți și materiale de finisaj. Prelucrarea tehnologică a filaturii și textilelor, pielii, cauciucului și poliuretanului este asociată cu un grad crescut de formare a numeroase tipuri de praf din fibre naturale și sintetice, care au un efect alergen și cancerigen potențial mărit. Lucrătorii din secțiile finisare sunt adesea expuși la efectele toxice ale substanțelor chimice utilizate în producția de țesături rezistente la pliuri și formaldehida pe care o emană. Expunerea la retardanți de flacără, inclusiv organofosfați și organobrom, crește, de asemenea, riscurile. Diverse tipuri de coloranți utilizați în industria ușoară, inclusiv cei mai folosiți coloranți azoici, sunt derivații de hidrocarburi aromatice ai benzenului, toluenului, naftalenei, fenolului și anilinei. Solvenții folosiți de lucrători la efectuarea diferitelor operațiuni tehnologice au un puternic efect cancerigen, mai ales atunci când există un contact direct cu materialele în cauză [107].

Bibliografie.

1. Aoshima Y., Sakakibara H., Suzuki T., et al. Nocturnal light exposure alters hepatic Pai-1 expression by stimulating the adrenal pathway in C3H mice. *Exp Anim.* 2014; 63(3): 331–338.
2. Arendt J., Skene D.J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1): 25–39.
3. Arjona A., Silver A.C., Walker W.E., Fikrig E. Immunity's fourth dimension: Approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol.* 2012; 33: 607–612.
4. Bailey S.M., Udoh U.S., Young M.E. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol.* 2014; 222: R75–R96.
5. Bieler J., Cannavo R., Gustafson K., et al. Robust synchronization of coupled circadian and cell cycle oscillators in single mammalian cells. *Mol Syst Biol.* 2014; 10: 739.
6. Blakeman V., Williams J.L., Meng Q.-J., Streuli C.H. Circadian clocks and breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2016; 18: 89.
7. Blask D.E. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(4): 257–264.
8. Blask D.E., Hill S.M., Dauchy R.T., et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res.* 2011; 51(3): 259–269.

9. Bonde J.P., Hansen J., Kolstad H.A., et al. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. *Scand J Work Environ Health*. 2012; 38(4): 380-390.
10. Bondy S.C., Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 2205.
11. Bouchard-Cannon P., Mendoza-Viveros L., Yuen A., et al. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep*. 2013; 5: 961–973.
12. Bracci M., Ciarapica V., Zabaleta M.E., et al. BRCA1 and BRCA2 gene expression: diurnal variability and influence of shift work. *Cancers*. 2019; 11: 1146.
13. Bray F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424.
14. Burch J.B., Yost M.G., Johnson W., Allen E. Melatonin, sleep, and shift work adaptation. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(9): 893–901.
15. Bustamante-Montes L.P., Flores-Meza B., Hernández-Valero M.A., et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. *Arch Med Res*. 2019; 50: 393–399.
16. Casey T.M., et al. Tissue-specific changes in molecular clocks during the transition from pregnancy to lactation in mice. *Biol Reprod*. 2014; 90: 127.
17. Chapman S.B., Aslan S., Spence J.S., et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci*. 2013; 5: 75.
18. Chen S.-T., et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 1241–1246.
19. Cordina-Duverger E. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33: 369–379.
20. Crnko S., Du Pré B.C., Sluijter J.P.G., Van Laake L.W. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 437–447.
21. Cui M., Xiao H., Luo D., et al. Circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 1786.
22. Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(20): 1557–1562.
23. DeBruyne J.P., Weaver D.R., Reppert S.M. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian Clock. *Nat Neurosci*. 2007; 10: 543–545.
24. Deharo D., Kines K.J., Sokolowski M., et al. Regulation of L1 expression and retrotransposition by melatonin and its receptor: implications for cancer risk associated with light exposure at night. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42: 7694–7707.
25. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 517–549.
26. Dong D., Yang D., Lin L., et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2020; 178: 114045.
27. Dumont M., Lanctôt V., Cadieux-Viau R., Paquet J. Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiol Int*. 2012; 29: 203–210.
28. Eckel-Mahan K., Patel V.R., De Mateo S., et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*. 2013; 155: 1464–1478.
29. Erdem J.S., Noto H.O., Skare O., et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: Association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer Med*. 2017; 6(8): 1988–1997.
30. Filipski E., Delaunay F., King V.M., et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res*. 2004; 64(21): 7879–7885.
31. Filipski E., et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 690–697.
32. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(4): 524–548.
33. Gachon F., Olela F.F., Schaad O., et al. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab*. 2006; 4: 25–36.
34. Gamble K.L., Berry R., Frank S.J., Young M.E. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014; 10: 466–475.
35. Garcia-Saenz A., Sánchez de Miguel A., Espinosa A., et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study) *Environ. Health Perspect*. 2018; 126: 047011.
36. Gaucher J., Montellier E., Sassone-Corsi P. Molecular cogs: interplay between circadian clock and cell cycle. *Trends Cell Biol*. 2018; 28: 368–379.
37. Gehlert S., Clanton M. Shift work and breast cancer. *Int. J. Environ Res Public Health*. 2020; 17(24): 9544.
38. Gery S., Koeffler H.P. Circadian rhythms and cancer. *Cell Cycle Georget Tex*. 2010; 9: 1097–1103.
39. Gibbs M., Hampton S., Morgan L., Arendt J. Predicting circadian response to abrupt phase shift: 6-sulphatoxymelatonin rhythms in rotating shift workers offshore. *J Biol Rhythms*. 2007; 22(4): 368–370.
40. Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C., et al. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci Transl Med*. 2010; 2(31): 31–33.
41. Grundy A., Sanchez M., Richardson H., et al. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. *Chronobiol Int*. 2009; 26(7): 1443–1461.

42. Guerrero-Vargas N.N., Navarro-Espíndola R., Guzmán-Ruíz M.A., et al. Circadian disruption promotes tumor growth by anabolic host metabolism; Experimental evidence in a rat model. *BMC Cancer*. 2017; 17: 625.
43. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Br J Surg*. 1969; 56: 764–766.
44. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001; 12(1): 74–77.
45. Hansen J. Night shift work and risk of breast cancer. *Curr Environ Health Rep*. 2017; 4: 325–339.
46. Hansen J., Stevens R.G. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2012; 48(11): 1722–1729.
47. Harper E., Talbot C.J. Is it time to change radiotherapy: the dawning of chronoradiotherapy? *Clin Oncol*. 2019; 31: 326–335.
48. Hastings M.H., Reddy A.B., Maywood E.S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 649–661.
49. He C., Anand S.T., Ebell M.H., et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int. Arch. Occup Environ Health*. 2014; 88: 533–547.
50. Hilton M., Umali M., Czeisler C., et al. Endogenous circadian control of the human autonomic nervous system. *Comput Cardiol*. 2000; 27: 197–200.
51. International agency for research on cancer iarc monographs meeting 124. *Night Shift Work*; 2019.
52. International agency for research on cancer. *Painting, firefighting and shift work*. Lyon: IARC; 2010.
53. Jones S.E., Lane J.M., Wood A.R., et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun*. 2019; 10: 343.
54. Kalmbach D.A., Schneider L., Cheung J., et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep*. 2016; 40: zsw048.
55. Kim Y.H., Lazar M.A. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space. *Endocr Rev*. 2020; 41: 707–732.
56. Labrecque N., Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *J Biol Rhythm*. 2015; 30: 277–290.
57. Landgraf D., Wang L.L., Diemer T., Welsh D.K. NPAS2 compensates for loss of CLOCK in peripheral circadian oscillators. *PLoS Genet*. 2016; 12: e1005882.
58. Lesicka M., Jablonska E., Wiczorek E., et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0199622.
59. Levine D., Hong H., Weidemann B.J., et al. NAD⁺ controls circadian reprogramming through per2 nuclear translocation to counter aging. *Mol Cell*. 2020; 78: 835–849.e7.
60. Lewis P., Korf H., Kuffer L., et al. Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2018; 4: e000443.
61. Lewis P., Oster H., Korf H.W., et al. Food as a circadian time cue—Evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16: 213–223.
62. Lie J.A., Kjuus H., Zienolddiny S., et al. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol*. 2011; 173(11): 1272–1279.
63. Lie J.A., Roessink J., Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(1): 39–44.
64. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocr*. 2004; 25: 177–195.
65. Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med*. 2018; 24: 1795–1803.
66. Matsuo T., Yamaguchi S., Mitsui S., et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*. 2003; 302: 255–259.
67. Meléndez-Fernández O., Walton J., DeVries A., Nelson R. Clocks, rhythms, sex, and hearts: how disrupted circadian rhythms, time-of-day, and sex influence cardiovascular health. *Biomolecules*. 2021; 11: 883.
68. Melkani G.C., Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*. 2017; 595: 3691–3700.
69. Metz R.P., Qu X., Laffin B., Earnest D., et al. Circadian clock and cell cycle gene expression in mouse mammary epithelial cells and in the developing mouse mammary gland. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. 2006; 235: 263–271.
70. Moller M., Baeres F.M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res*. 2002; 309(1): 139–150.
71. Monsees G.M., Kraft P., Hankinson S.E., et al. Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers. *Int. J. Cancer*. 2012; 131: 2547–2552.
72. National Toxicology Program. *NTP cancer hazard assessment report on night shift work and light at night*. National Toxicology Program; Durham, NC, USA; 2021.
73. Nelson N., Lombardo J., Matlack L., et al. Chronoradiobiology of breast cancer: the time is now to link circadian rhythm and radiation biology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1331.
74. Pahwa M., Labreche F., Demers P.A. Night shift work and breast cancer risk: What do the meta-analyses tell us? *Scand. J Work Environ Health*. 2018; 44: 432–435.
75. Peek C.B., Levine D., Cedernaes J., et al. Circadian clock interaction with hif1 α mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2016; 25: 86–92.
76. Perez J.F., Traversini V., Fioriti M., Taddei G., et al. Shift and night work management in European companies. *Qual-Access Success*. 2019; 20: 157–165.

77. Rahman S.A., Flynn-Evans E.E., Aeschbach D., et al. Diurnal spectral sensitivity of the acute alerting effects of light. *Sleep*. 2014; 37: 271–281.
78. Rajaratnam S.M., Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001; 358(9286): 999–1005.
79. Reinke H., Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20: 227–241.
80. Reszka E., Przybek M., Muurlink O., Peplonska B. Circadian gene variants and breast cancer. *Cancer Lett.* 2017; 390: 137–145.
81. Rezaianzadeh A., Jalali M., Maghsoudi A., et al. The overall 5-year survival rate of breast cancer among Iranian women: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Breast Dis.* 2017; 37(2): 63–68.
82. Sahar S., Sassone-Corsi P. The epigenetic language of circadian clocks. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 217: 29–44.
83. Salamanca-Fernández E., Rodríguez-Barranco M., Guevara M., et al. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: Updating the evidence from epidemiological studies. *Sist Sanit Navar.* 2018; 41: 211–226.
84. Scheiermann C., Kunisaki Y., Frenette P.S. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 190–198.
85. Schernhammer E. S. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *JNCI J. Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1563–1568.
86. Schernhammer E.S., Berrino F., Krogh V., et al. Urinary 6-Sulphatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in premenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(3): 729–737.
87. Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(14): 1084–1087.
88. Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the Nurses' Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 74–79.
89. Schernhammer E.S., Kroenke C.H., Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology.* 2006; 17(1): 108–111.
90. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(20): 1563–1568.
91. Schernhammer E.S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer.* 2004; 90: 941–943.
92. Schneider D., Harknett K. Consequences of routine work-schedule instability for worker health and well-being. *Am Sociol Rev.* 2019; 84: 82–114.
93. Schwartz W.J., Klerman E.B. Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. *Neurol Clin.* 2019; 37: 475–486.
94. Shafi A.A., Knudsen K.E. Cancer and the circadian clock. *Cancer Res.* 2019; 79: 3806–3814.
95. Shen H., Cook K., Gee H.E., Hau E. Hypoxia, metabolism, and the circadian clock: new links to overcome radiation resistance in high-grade gliomas. *J Exp Clin. Cancer Res.* 2020; 39: 129.
96. Sulli G., Lam M.T.Y., Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer.* 2019; 5: 475–494.
97. Tagliabue G. et al. Atmospheric fine particulate matter and breast cancer mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6: e012580.
98. Travis R.C., Allen D.S., Fentiman I.S., Key T.J. Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(6): 475–482.
99. Truong T., Liquet B., Menegaux F., et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr-Relat Cancer.* 2014; 21: 629–638.
100. Tynes T., Hannevik M., Andersen A., et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control.* 1996; 7(2): 197–204.
101. Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13: 411–424.
102. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwege D., Andrusis I.L. Expression of the circadian clock genes *per1*, *per2* in sporadic, familial breast tumors. *Neoplasia.* 2007; 9: 797–800.
103. Yang X., Wood P.A., Oh E.Y., et al. Down regulation of circadian clock gene *Period 2* accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(2): 423–431.
104. Yoo S-H., et al. *PERIOD2: LUCIFERASE* real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 5339–5346.
105. Zhang J., Lv H., Ji M., et al. Low circadian clock genes expression in cancers: a meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0233508.
106. Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y., et al. *Period3* structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2005; 14: 268–270.
107. Zorawar S., Pooja C. Textile industry and occupational cancer. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 2016; 11: 39.

CZU: 612.821:613

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.33>

BALANCING SENSORY STIMULATION/DEPRIVATION FROM THE ENVIRONMENT IN HEALTH-FORMING TECHNOLOGIES

^{1,2}Ana¹ BACIU, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

¹Moldova State University, Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, Republic of Moldova,

²Tiraspol State University (based in Tiraspol), Tiraspol, Republic of Moldova

e-mail: anatolikbacio@gmail.com

Abstract.

The Medicine of the near future will develop not only along the path of improving diagnostics, treatment, rehabilitation, but also through the development of technologies for the formation (promotion) of health, human enhancement, and work productivity. It is clear that, due to their highly specialized multimodal sensory sensitivity, living systems are flexibly and plastically remodeling, changing structure and function in a completely physiological manner. Therefore, an attempt was made to conceptually and experimentally test the possibility of balancing sensory stimulation and sensory deprivation in their close dependence on the circadian sleep-wake cycle. A group of examined individuals practiced a mandatory evening walk in the park area for 40-60 minutes for 15 days and sensory deprivation by turning off artificial lighting, television, computer, gadgets and any other sensory signaling streams in the evening, starting from 8:00 pm and until going to bed (10:00 pm). The Facial Action Coding System (FACS) was applied to classify, qualitatively and quantitatively evaluate the facial psychomotor reactions of a person in the dynamics of his emotional state and by this tool indirectly reflects the balance of the activating and rewarding systems. The results obtained suggest that after a 15-day course of "Balancing Sensory Stimulation/Deprivation" the examined individuals maintain a positive emotional state during virtual immersion in a safe environment in the morning after a night's sleep compared to baseline measurements. It is strategically important to optimize labor, work, educational activities, prevent overload and fatigue, it is necessary to ensure the formation of a balance of circadian sensory stimulation and deprivation in combination with activities that improve the architecture and quality of sleep.

Keywords: sensory overload, central fatigue, sensory stimulation/deprivation balance, emotional state.

Rezumat. Echilibrarea stimulării senzoriale/privarea din mediu ambiant în tehnologii de formare a sănătății.

Medicina viitorului apropiat se va dezvolta nu numai pe calea îmbunătățirii diagnosticului, tratamentului, reabilitării, ci și prin dezvoltarea tehnologiilor pentru formarea (promovarea) sănătății, îmbunătățirea umană și productivitatea muncii. Este clar că, datorită sensibilității lor senzoriale multimodale foarte specializate, sistemele vii se remodelează flexibil și plastic, schimbând structura și funcționarea într-o manieră complet fiziologică. Prin urmare, a fost făcută o încercare de a testa conceptual și experimental posibilitatea de a echilibra stimularea senzorială și privarea senzorială în dependența lor strânsă de ciclul circadian somn-veghe. Un grup de indivizi examinați a practicat o plimbare obligatorie de seară în zona parcului timp de 40-60 de minute timp de 15 zile și privarea senzorială prin oprirea luminii artificiale, televizorului, computerului, gadgeturilor și oricărui alte fluxuri de semnalizare senzorială seara, începând cu ora 20:00 și până la culcare (22:00). Sistemul de codificare a acțiunii faciale (FACS) a fost aplicat pentru a clasifica, evalua calitativ și cantitativ reacțiile psihomotorii faciale ale unei persoane în dinamica stării sale emoționale și prin acest instrument reflectă indirect echilibrul sistemelor de activare și de recompensare. Rezultatele obținute sugerează că, după un curs de 15 zile de „Echilibrare stimulare senzorială/privare”, indivizii examinați își mențin o stare emoțională pozitivă în timpul imersiunii virtuale într-un mediu sigur, dimineața după o noapte de somn, în comparație cu măsurătorile de bază. Este important din punct de vedere strategic să se optimizeze munca, atribuțiile de serviciu, activitățile educaționale, să se prevină suprasolicitarea și oboseala, este necesar să se asigure formarea unui echilibru de stimulare și deprivare senzorială circadiană în combinație cu activități care îmbunătățesc arhitectura și calitatea somnului.

Cuvinte cheie: suprasolicitare senzorială, oboseală centrală, echilibru stimulare/privare senzorială, stare emoțională.

Introduction.

Life activity in modern technologically advanced communities is characterized by an increasing predominance of sensory and information overloads. An environment is artificially created that significantly determines the quality of life, individual and social behavior and experience, as well as morbidity and mortality.

Such a highly significant invention of mankind as urbanization, along with its advantages, gives rise to many detrimental factors affecting the body of the environment: a threat to the normal implementation of the territorial instinct and the instinct of self-preservation, excess sensory stimulation of various modalities, desynchronization of circadian rhythms. For example, the auditory (sound) and visual (light) sensory stream perceived by the body literally bombards the analyzer (processor) centers, bringing not only informative communication signals, but also physical stimuli that create noise, which are by-products of technological development devoid of information content.

Thus, humans and animals are subject to sensory hyperstimulation or overload. Moreover, by the ingenious experiments of Donald O. Hebb and his collaborators [1, 2] it was shown that the reduction and/or monotony of sensory stimulation from the environment causes the formation of a number of symptoms, including illusions and hallucinations, mostly visual; weakening of attention, reaction and purposeful thinking; emotional disorders (anxiety; feeling of unreality; persecution mania; increased suggestibility, etc.) [3].

It is assumed that the behavioral and experiential changes that occur in states of sensory deprivation have a common neurophysiological mechanism with rearrangements provoked by sensory distortions and overloads [3]. In this state, an imbalance is established between the systems of activation, reward and motivation of the brain, accompanied by impaired emotional and cognitive activity, as well as somatic and autonomic disorders. According to Lindsley's hypothesis, in order to protect against sensory overload and central fatigue, mental functioning should be optimal at moderate levels of external stimulation and balanced activation of the central nervous system, emotional, somatic and autonomic functional activity. Confirmation of this was obtained by application in experiments with sensory deprivation. Moreover, the exact mechanisms of cross-modal neuronal plasticity are still largely unknown. Obviously, the higher neuroregulatory functions of the neocortex structures depend on the patterns of innervation of the thalamic

nuclei, since most of the sensory information passes through the thalamus [4].

With central fatigue caused by labor, service, training and educational activities, it is necessary to eliminate the monotony and compulsion of the sensory influx and/or perform sensory deprivation. Sensory stimulation that induces the novelty effect has the potential to activate the reward system and increase motivation by changing the plasticity of mesolimbic and mesocortical interneuronal circuits. The physical nature of such rewarding and motivating stimulation can range from the most abstract cognitive imaginations to specific sensory signaling patterns [5].

To achieve a high level of professionalism, athletic performance or academic achievement, the individual is forced to exert as much effort and spend more time during the wakefulness period, contributing to an imbalance of sensory stimulation/deprivation. Therefore, there is a growing need for adequate recovery, for example, sports (athletic) recovery, which has become a mandatory part of any fitness program. Among the methods, recovery techniques, along with reflexology (massage), there are ice therapy (cryotherapy), compression, and also floating therapy. Floating therapy (REST – Restricted Environmental Stimulation Therapy; therapy based on the restriction of stimulation from the environment) is a technological innovation based on sensory deprivation [6].

Sensory deprivation radically restructures synaptic plasticity and reorganizes processing cortical and subcortical centers. Activity-dependent or experience-dependent neuroplasticity is especially pronounced in the somatosensory, visual and auditory sensory systems [7]. It is known that the existing competition between centripetal sensory streams plays an important role, especially in the visual cortex. Such competition between sensory inputs is necessary to induce large-scale changes in synaptic dynamics following sensory deprivation. The neuroplasticity of many topographic maps in the cerebral cortex, developed in childhood, persists in a mature organism, and competition between sensory inputs, accompanied by long-term potentiation (LTP) and/or long-term depression (LTD), continues to ensure the reorganization of cortical maps and in aging process [7].

The floating therapy technique is a unique experimental model for disconnecting sensory inputs, primarily from the gravity and tactility analyzer, by increasing the salinity of the water, saturating it with magnesium and thus creating zero buoyancy of the body. Gravity-tactile deprivation is especially beneficial for the musculoskeletal system. For the

completeness of sensory deprivation, it is important to minimize or cancel the streams of visual and auditory, olfactory and temperature signaling. Flotation therapy can alleviate depression and reduce or alleviate chronic stress [8].

However, the “limited environmental stimulation method” can also lead to a variety of perceptual, cognitive and emotional symptoms, including hallucinations. Before being sent to the orbital station, astronauts are tested in such floating chambers. Complete sensory deprivation can make a person more susceptible to suggestion and is a serious mental harm [8].

In health-forming and health-saving technologies, it is important to take into account that in order to ensure a high degree of concentration of attention, focus, motivation, sensory perception and signal processing from the environment, short-term and long-term memory, and, in general, mental health, high-quality sleep of sufficient duration, continuity, intensity, characterized by completeness and completeness of cycles. However, the maintenance of adequate adaptogenic somatic and autonomic (homeostatic) functionality during the period of daily activity also depends on the quality of previous sleep. The reduced duration of the sleep period, the discontinuity and incompleteness of its cycles, desynchronization of the circadian biorhythm cause a failure in the high-precision coordination of the nervous and neuroendocrine regulatory mechanisms. Excessive work, work or educational activity against the background of chronic qualitative and quantitative sleep insufficiency is primarily based on an imbalance between sensory stimulation and sensory deprivation. Moreover, a lifestyle associated with chronic partial sleep loss is often combined with chronic stimulant use (eg, caffeine).

The main goal is to conceptually outline an approach in health-forming technologies based on balancing sensory stimulation/deprivation and to test it experimentally.

Method.

Experimental testing of the conceptual approach was carried out on volunteers, practically healthy individuals (15 people in total) aged 19-22 years. A group of examined individuals practiced a mandatory evening walk in the park area for 40-60 minutes for 15 days and sensory deprivation by turning off artificial lighting, television, computer, gadgets and any other sensory signaling streams in the evening, starting from 8:00 pm and until going to bed (10:00 pm). Thus, we tested the experimental model “Balancing sensory stimulation/deprivation” in terms of its health-forming effect on individuals.

All subjects voluntarily agreed to conduct tests for the qualitative and quantitative assessment of the expression of emotions during their virtual immersion in the surrounding space, simulating a conditionally safe environment. Video monitoring was carried out shortly after waking up from sleep in the morning hours (7:30 - 8:30 am), followed by image framing and the use of image series for The Facial Action Coding System (FACS) application. We obtained a quantitative result by measuring certain movements in areas of facial muscles (psychomotor reactions) and its comparison with background measurements in the afternoon and evening of the previous day. Statistical analysis was realized by use of ANOVA method with Student’s t-criterion utilization.

Results.

The analyzed nature of psychomotor facial reactions of individuals demonstrates the predominance of facial movements in the area of muscle localization: *m. zygomaticus* major and *m. buccinator* (Fig. 1.) compared to background measurements.

The results obtained suggest that after a 15-day course of “Balancing Sensory Stimulation/Deprivation”, the examined individuals maintain a positive emotional state during virtual immersion in a safe environment in the morning after a night’s sleep.

Whereas, in the background measurements, the prevailing psychomotor reactions were manifested in the area of muscle localization: *corrugator supercilii* and *orbicularis oculi*.

Conclusions.

We postulate that it is strategically important to optimize labor, work, educational activities, prevent overload and fatigue, it is necessary to ensure the formation of a balance of circadian sensory stimulation and deprivation in combination with activities that improve the architecture and quality of sleep.

By adjusting the mode of daily activity and balancing sensory stimulation/deprivation, we can purposefully form the structural and functional architecture of the processing centers of the brain in an absolutely physiologically determined way. This neuromodulatory technique is based on highly specialized sensitivity of regulatory centers to multimodal sensory signaling.

The FACS technique has significant potential to classify, qualitatively and quantitatively evaluate the facial psychomotor reactions of a person in the dynamics of his emotional state and by this tool indirectly reflects the balance of the activating and rewarding systems in a relaxed and non-invasive manner.

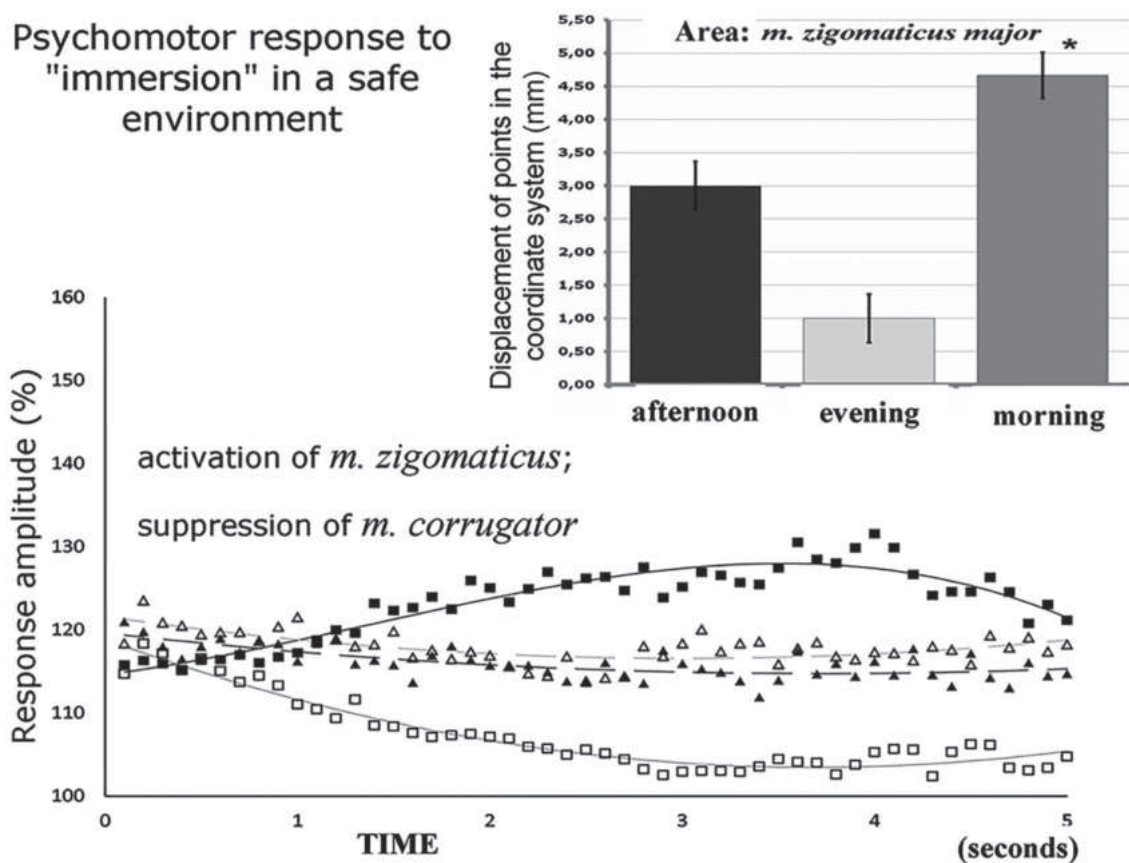


Figure 1. Psychomotor reactions assessed using FACS while simulating a safe environment after the course "Balancing sensory stimulation/deprivation"

■ ■ ■ ■ — *m. zygomaticus major*; ▲ ▲ ▲ ▲ — *m. buccinator*; ✕ ✕ ✕ ✕ — *m. orbicularis oculi*; ◻ ◻ ◻ ◻ — *m. corrugator supercilii*
(* - $P < 0,05$)

References.

1. Hebb, D. O. (1955). Drives and the C. N. S. (conceptual nervous system). *Psychological Review*. 1955; 62(4): 243–254. <https://doi.org/10.1037/h0041823>
2. Hebb, D.O. The motivating effects of exteroceptive stimulation. *American Psychologist*. 1958; 13(3): 109–113. <https://doi.org/10.1037/h0048220>
3. Lipowski Z.J. Sensory and Information Overload Behavioral Effects. *Psychosomatic Medicine: theoretical concepts*. Reprinted from *Comprehensive Psychiatry*. 1975; 16(3): 199-221. Copyright © 1975 by Grune & Stratton, Inc. Reprinted by permission.
4. Moreno-Juan V., Anibal-Martínez M., Herrero-Navarro Á., Valdeolmillos M., Martini F.J., López-Bendito G. Spontaneous Thalamic Activity Modulates the Cortical Innervation of the Primary Visual Nucleus of the Thalamus. *Neuroscience*. 2022; S0306-4522(22)00390-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.07.022>
5. Komisaruk B.R., Whipple B. Love as sensory stimulation: physiological consequences of its deprivation and expression. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23(8): 927-944. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(98\)00062-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(98)00062-6)
6. Athletic Recovery Tool to Help Athletes Recover Faster. by True REST Float Spa. August 23rd, 2022 <https://truerest.com/athletic-recovery-tool-to-help-athletes-recover-faster/> <https://truerest.com/float-therapy/>
7. Finnerty G.T., Connors B.W. Sensory deprivation without competition yields modest alterations of short-term synaptic dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Nov 7; 97(23): p. 12864–12868.
8. Vessel E.A., Russo S. Effects of Reduced Sensory Stimulation and Assessment of Countermeasures for Sensory Stimulation Augmentation. A Report for NASA Behavioral Health and Performance Research: Sensory Stimulation Augmentation Tools for Long Duration Spaceflight Steven Russo. NASA Center for Aerospace Information. National Technical Information Service. Mai 2015. 189 p. Available in electronic form at <http://ston.jsc.nasa.gov/collections/TRS>

Recenzie

la cartea “Constantin Ețco, cinstindu-i memoria...”,
alcătuitor: Ludmila Ețco; coordinator: Natalia Zarbailov



Trec anii. Dar amintirile despre făuritorii marelor lucruri, personalitățile notorii și faptele lor, oamenii de omenie, exemplarii familisti, rămân în memoriile noastre luminând cu raze scilpitoare, făcându-ne mai sensibili, mai înzestrați cu cunoștințe, mai sufletești.

Cartea alcătuită în sânul familiei, cu implicarea tuturor membrilor ei – soției, fiicei și celor *trei nepoțele*, prezintă un *patrimoniu de mare valoare pentru societate, o dedicație* foarte sinceră celui care a fost un soț exemplar, tată povățuitor, bunel prietenos cu nepoțelele, mare savant, profesor universitar, academician, om cu merite deosebite.

Autorii s-au bazat pe documentele oficiale reflectând omagiile și aprecierile comunității medicale, colegilor, studenților, prietenilor și altor personalități în privința activității lui Constantin Ețco, atitudinii lui spirituale față de munca asiduă didactică, științifică și de promovare a sănătății.

Memoria savantului a fost immortalizată prin Hotărârea Senatului Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” de a instala bustul profesorului universitar Constantin Ețco pe “Aleea savanților și medicilor iluștri”, ceea ce a și fost realizat și dezvelit la 22 iulie 2021 (în ziua când savantul ar fi împlinit 80 de ani), cu participarea administrației Universității, membrilor Academiei de Științe a Moldovei, reprezentanților Ministerului Sănătății și a instituțiilor medicale din țară, membrilor familiei regretatului profesor, cadrelor didactice și științifice, discipolilor, studenților, rezidenților, rudelor.

Activând paralel în cadrul Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare timp de 17 ani, în calitate de șef al secției medicale și farmaceutice, nu doar a examinat sute de dosare cu privire la conferirea gradelor științifice și didactice, dar și ținea legătura cu pretendenții și conducătorii științifici. În special, eu am fost sunat de domnia sa de multe ori, adresându-se: Domnule profesor, sau chiar Grigore! Este o problemă cu cutare doctorand la care ești conducător, sau ești invitat la ședința comisiei de experți la care ești membru, sau trebuie să examinezi o teză de doctorat și să-ți spui părerea la ședința următoare....

Numele lui Constantin Ețco a fost immortalizat în calitate de Întemeitor **al revistei științifico-practice “Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”** și **Redactor-Șef Onorific**, de asemenea prin lansarea filmului documentar “**Constantin Ețco, savantul care a făcut legea în medicină**” prezentată la TV 1 și TV 2. Din inițiativa colegilor, iluștrilor scriitori, academicieni, cineaștilor, consiliului perdidagogic al instituției, prin susținerea administrației raionului Călărași, consiliului local al comunei Horodiște a căror savant este Cetățean de Onoare, la 27 februarie 2018 s-a luat decizia **a acorda Gimnaziului Horodiște numele Constantin Ețco**.

De asemenea, datorită adresărilor respective a colegilor și familiei, Hotărârii Consiliului Raional Călărași, la 25 februarie 2022 pe fațada Gimnaziului “Constantin Ețco” din satul Horodiște, raionul Călărași, a fost instalată **placa comemorativă** cu frumoasa poză a regretatului și textul “Horodiștean; Doctor habilitat în medicină; Profesor universitar; Academician; CONSTANTIN EȚCO; 1941-2017”.

Autorii au scos din anonim și au publicat în această carte o serie de scrisori a regretatului, făuritorului de bunuri intelectuale, spiritual și etice cum sunt “Cetate pe care o apăr și o întăresc mereu”; “Nicolae Testemițanu mai actual ca niciodată”; “Ceea ce faci în știință trebuie să îți placă”; “Managementul medical, o muncă de istov” și altele.

Îmi face onoare mie faptul că în această carte se regăsește de asemenea modesta mea recenzie la cartea “Constantin Ețco, Magul din Țara Gorunilor” și acrostihul dedicat marelui savant și prieten.

Astfel, meritele savantului, dragostea membrilor familiei, respectul colegilor și discipolilor față de el,

au fost înveșnicite prin realizări importante, prin care se semnifică viața și activitatea savantului Constantin Ețco pentru sistemul național de sănătate și pentru protecția sănătății poporului.

Într-o metaforă frumoasă, autorii descriu toate evenimentele memorabile care pot trezi cele mai diverse sentimente de prețuire a realizărilor marilor

personalități și de amintire despre rezultatele frumoase obținute prin munca asiduă, ceea ce rămâne ca exemplu pentru generația tânără.

Cu deosebit respect
Grigore Friptuleac,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar, Om Emerit

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Format 60x84/8
Coli de tipar 34,25
Tiraj ex. 100 ex.

Tipografia "Căpățina Print" SRL
str. Columna, 170

