
ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(51)/2016

*Lucrări editate sub egida Congresului VI al Societății Cardiologilor
din Republica Moldova, 7-8 octombrie 2016*

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Institutul de Cardiologie

CHIȘINĂU 2016

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician
AȘ, Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof., academician
AȘ, Moldova

Stanislav Groppa, prof., academician
AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, doctor habilitat în șt. med.,
conf. univ., Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ,
Moldova

Teodor Furdul, prof., academician AȘ, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ,
Moldova

Gheorghe Paladi, prof., academician AȘ, Moldova
Eva Gudumac, prof., academician AȘ, Moldova

Mihai Popovici, prof., academician AȘ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AȘ,
Moldova

Eremia Zota, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova

Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova
Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AȘ,
Moldova

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ,
Moldova

Mihail Davidov, prof., academician AȘMR,
Moscova

Aliiev Mamed, prof., academician AȘMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AȘMR,
Moscova

Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR,
Tomsk

Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AȘMR, Moscova

Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof.,
Odessa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen,
Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, București,
România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Grigore Băciut, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România

Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași,
România

Valentina Stratan, doctor în biologie, conferențiar
cercetător, Moldova

Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova
Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof.,
Moldova

Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Spănu, doctor habilitat, profesor,
Moldova

Ion Țibîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor,
Moldova

Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vove, doctor habilitat, profesor, Moldova

Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar,
Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar,
Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar,
Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar,
Moldova

COPERTĂ: *Ion Timotin*

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик
АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО**РЕДАКТОРА**

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова
Станислав Гроппа, проф., академик
АН, Молдова

Ответственный секретарь
Ольга Тагадюк, д.м.н., конф. унив., Молдова

Ответственный секретарь
Ольга Тагадюк, д.м.н., конф. унив., Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф.,
Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Гикавий Виктор, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф.,
Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва,
Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф.,
Москва, Россия

Чойзонов Евгений, академик РАМН, проф.,
Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор,
Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф.,
Одесса, Украина

Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген,
Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока,
Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока,
Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др.,
Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Чекану Михай, д.м.н., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник,
Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник,
Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MASci
academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof.,
Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof.,
Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician,
Moldova

Teodor Furdul, prof., ASci academician, Mol-
dova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci,
Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician,
Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Mol-
dova

Mihai Popovici, prof., ASci academician,
Moldova

Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr.,
Moldova

Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Ion Corcimaru, prof., ASci Corr.Membr., Mol-
dova

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova
Viorel Prisacari, prof., ASci Corr.Membr.,
Moldova

Victor Ghicavii, prof., ASci Corr.Membr.,
Moldova

Mihail Davădov, prof., RAMSci academician,
Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician,
Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr.,
Moscow

Choyznov Evgheniy, prof., RAMSci academi-
cian, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nicolai Brico, academician PAMSci, prof.,
Moscow, Rusia

Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci
Odessa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciut, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași,
Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spănu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vove, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocan, MD, DMSci, Moldova
Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern,
Moldova

SUMAR

СОДЕРЖАНИЕ

SUMMARY

STUDII ȘI SINTEZE

- Mihail Popovici, Lucia Ciobanu, Ion Popovici, Victoria Ivanov, Nicolae Ciobanu, Sava Costin, Valeriu Cobeț.* Particularitățile răspunsului inflamator în evoluția post-infarct. *Попович Михаил, Чобану Лучия, Попович Ион, Иванов Виктор, Чобану Николае, Костин Сава, Кобец Валериу.* Особенности воспалительного ответа пост-инфарктного периода. *Mihail Popovici, Lucia Ciobanu, Ion Popovici, Victoria Ivanov, Nicolae Ciobanu, Sava Costin, Valeriu Cobeț.* The traits of inflammatory response during post-infarction evolution. 10
- Vitalie Moscalu.* Cordajele artificiale în corecția afecțiunilor de valvă mitrală degenerativă. *Москалу Виталие.* Применение искусственных хорд при дегенеративном повреждении митрального клапана. *Vitalie Moscalu.* Artificial chordae in correction of degenerative mitral valve diseases. 17
- Mihail Popovici, Valeriu Cobeț, Lucia Ciobanu, Ion Popovici, Victoria Ivanov, Nicolae Ciobanu, Ion Moraru, Elena Panfile, Mihail Todiraș, Lilia Tascu, Mihaela Ivanov.* Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului. *Попович Михаил, Кобец Валериу, Чобану Лучия, Попович Ион, Иванов Виктор, Чобану Николае, Морару Ион, Панфиле Елена, Тодираш Михаил, Тасу Лилия, Иванов Михаела.* Коронарный резерв при поражении миокарда доксорубицином. *Mihail Popovici, Valeriu Cobeț, Lucia Ciobanu, Ion Popovici, Victoria Ivanov, Nicolae Ciobanu, Ion Moraru, Elena Panfile, Mihail Todiraș, Lilia Tascu, Mihaela Ivanov.* Coronary reserve in the doxorubicin induced myocardium injury. 22
- Aurel Grosu, Aurica Răducan.* Sincopa: mecanismele patofiziologice. *Гросу Аурел, Рэдукан Аурика.* Синкопа: патофизиологические механизмы. *Aurel Grosu, Aurica Raducan.* Patophysiological mechanisms of syncope. 27
- Eleonora Vataman, Dorin Lîsîi, Silvia Filimon, Aliona Grivenco, Snejana Cucută.* Determinarea eficienței programului de reabilitare cardiacă complexă de durată la pacienții după revascularizare coronariană prin evaluarea capacității funcționale și calității vieții lor. *Ватаман Елеонора, Лысый Дорин, Гривенко Алена, Кукутэ Снежана.* Определение эффективности комплексной программы реабилитации в течение 12 месяцев после коронарной реваскуляризации путем оценки функционального состояния и качества жизни пациентов. *Eleonora Vataman, Dorin Lisii, Silvia Filimon, Aliona Grivenco, Snejana Cucuta.* Efficiency of long term cardiac rehabilitation program in patients after coronary revascularization by assessing their functional capacity and quality of life. 34
- Aurel Grosu, Victor Rudi, Lilia David, Aurica Răducan, Oleg Barbu, Liliana Buzdugan, Valeriu Pleșca.* Managementul infarctului miocardic în Republica Moldova. *Гросу Аурел, Рудь Виктор, Давид Лилия, Рэдукан Аурика, Бuzдуган Лилиана, Плешка Валериу.* Менеджмент инфаркта миокарда в РМ. *Aurel Grosu, Victor Rudi, Lilia David, Aurica Raducan, Oleg Barbu, Liliana Buzdugan, Valeriu Plesca.* Management of myocardial infarction in RM. 40
- Alexandru Carauș, Angela Marina, Nicolae Ciobanu, Victor Rudi, Ion Marina, Ludmila Untura.* Hipertensiunea arterială de halat alb și hipertensiunea mascată. *Карауш Александру, Марина Анжела, Чобану Николае, Рудь Виктор, Марина Ион, Унтура Людмила.* Гипертензия «белого халата» и маскированная гипертензия. *Alexandru Caraus, Angela Marina, Nicolae Ciobanu, Victor Rudi, Ion Marina, Ludmila Untura.* White-coat and masked hypertension. 46

- Viorel Prisacari, Ion Berdeu, Diana Spătaru, Aliona Nastas.** *Виорел Присакар, Ион Бердеу, Диана Спэтару, Алиона Настас.* Rezultatele studiului de evaluare a antibioticore-zistenței microbiene în condițiile Republicii Moldova. *Алена.* Результаты оценки микроброной антибиотикорезистентности в условиях Республики Молдова. *Viorel Prisacari, Ion Berdeu, Diana Spătaru, Aliona Nastas.* Study results of the evaluation of the antimicrobial resistance in condition of the Republic of Moldova. 53
- Lilia David.** Diabetul zaharat și tulburările de ritm cardiac. *Давид Лилия.* Сахарный диабет и нарушения сердечного ритма. *Lilia David.* Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias. 68
- Liuba Popescu, Alexandru Caraus, Angela Bîlca.** Biomarkeri noi în diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție preservată. *Попеску Люба, Карауш Александру, Битка Анжела.* Новые биомаркеры в диагностике сердечной недостаточности сохранный фракцией выброса. *Liuba Popescu, Alexandru Caraus, Angela Bitca.* New biomarkers in diagnose of heart failure with preserved ejection fraction. 74
- Aurica Răducan, Aurel Grosu, Lilia David, Tatiana Cuzor.** Moartea subită cardiacă la tineri. *Рэдукан Аурика, Гросу Аурил, Давид Лилия, Кузор Татияна.* Внезапная сердечная смерть в молодом возрасте. *Aurica Raducan, Aurel Grosu, Lilia David, Tatiana Cuzor.* Sudden cardiac death in the young. 81
- Liliana Căldare, Lilia David.** Alternanța de unda T – evaluare și importanța prognostică în moartea subită cardiacă. *Кэлдаре Лилияна, Давид Лилия.* Альтернация Т зубцов – определение и прогностическое значение в развитии внезапной смерти. *Liliana Caldare, Lilia David.* T-wave alternans – evaluation and prognostic significance in sudden cardiac death. 85
- Ana Știrbul, Elena Panfile, Vitalie Moscalu.** Endocardită infecțioasă la pacienții cu hemodializă cronică. *Штирбу Ана, Панфиле Елена, Москалу Виталие.* Инфекционный эндокардит у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Ana Stirbul, Elena Panfile, Vitalie Moscalu.* Infective endocarditis in chronich emodialysis patients. 89
- Nelea Mătrăgună.** Microalbuminuria în hipertensiunea arterială primară la copiii. *Мэтрэгунэ Неля.* Микроалбуминурия и первичная артериальная гипертензия у детей. *Nelea Matraguna.* Microalbuminuria in primary arterial hypertension at children. 94
- Elena Raevschi.** Supravegherea factorilor de risc responsabili de dezvoltarea bolilor cardiovasculare în Republica Moldova. *Раевски Елена.* Надзор факторов риска ответственных за развитие сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Молдова. *Elena Raevschi.* Surveillance of risk factors responsible for cardiovascular diseases development in the Republic of Moldova. 97
- Natalia Capros, Valeriu Istrati.** Impactul polimorfismului genei receptorilor glicoproteinici trombocitari GPIIb/IIIa în predispoziția trombotică. *Капрош Наталия, Истрати Валериу.* Влияние полиморфизма гена тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa на тромботическую предрасположенность. *Natalia Capros, Valeriu Istrati.* Gene polymorphism of the glycoprotein platelet GP IIb/IIIa receptors impact on thrombotic predisposition. 104
- Marcel Abraș, Livi Grib, Cristina Gheorghiu, Andrei Grib, Artiom Surev.** Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Абраш Марчел, Гриб Ливи, Георгиу Кристина, Гриб Андрей, Суреви Артем.* Факторы риска и ангиографические данные у больных с острым коронарным синдромом. *Marcel Abras, Liviu Grib, Cristina Gheorghiu, Andrei Grib, Artiom Surev.* Risk factors and angiographic detections in patients with acute coronary syndrome. 107

- Carolina Dumanschi, Victoria Ivanov, Stela Fuior, Artiom Surev, Tatiana Melnic, Lilia Simionov, Svetlana Derejovschi.* Rata evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții expuși angioplastiei coronariene. *Думански Каролина, Иванов Викторія, Фүёр Стела, Сурев Артем, Мелник Татияна, Симионов Лилия, Дерезовски Светлана.* Частота основных сердечно-сосудистых событий при лечении больных после коронарной ангиопластики. *Carolina Dumanschi, Victoria Ivanov, Stela Fuior, Artiom Surev, Tatiana Melnic, Lilia Simionov, Svetlana Derejovschi.* Evaluation of major cardiovascular events in patients undergoing coronary angioplasty. 112
- Lilia Simionov, Victoria Ivanov, Mihail Popovici, Lucia Ciobanu, Valeriu Cobet, Ion Popovici, Artiom Surev, Nicolae Ciobanu, Carolina Dumanschi, Viorica Ochisor, Galina Bezer.* Dinamica biomarkerilor în funcție de terapia pacienților supuși angioplastiei coronariene. *Симионов Лилия, Иванов Викторія, Попович Михаил, Чобану Лучия, Кобец Валериу, Попович Ион, Сурев Артем, Попович Ион, Сурев Артем, Чобану Николае, Думански Каролина, Окишор Виорика, Безер Галина.* Динамика биомаркеров в зависимости от терапии применяемой пациентам подвергшимся коронарной ангиопластики. *Lilia Simionov, Victoria Ivanov, Mihail Popovici, Lucia Ciobanu, Valeriu Cobet, Ion Popovici, Artiom Surev, Nicolae Ciobanu, Carolina Dumanschi, Viorica Ochisor, Galina Bezer.* Dynamics of biomarkers in dependence on therapy applied in patients exposed to coronary angioplasty. 116
- Tatiana Melnic, Ion Popovici, Carolina Dumanschi, Artiom Surev, Eugen Calenici.* Progrese în cardiologia intervențională: de la angioplastia cu balon la stentul bioresorbabil. *Мельник Татияна, Попович Ион, Думански Каролина, Сурев Артем, Каленич Еужен.* Прогресс интервенционной кардиологии: от баллонной ангиопластики до биодеградирующих каркасов. *Tatiana Melnic, Ion Popovici, Carolina Dumanschi, Artiom Surev, Eugen Calenici.* Progress in Interventional cardiology: from balloon angioplasty to bioresorbable scaffold. 122
- Tatiana Melnic, Ion Popovici, Carolina Dumanschi, Artiom Surev, Eugen Calenici.* Infarctul miocardic acut – cauze, diagnostic și metode contemporane de tratament. *Мельник Татияна, Попович Ион, Думански Каролина, Сурев Артем, Каленич Еужен.* Острый инфаркт миокарда – причины, диагностика и современные методы лечения. *Tatiana Melnic, Ion Popovici, Carolina Dumanschi, Artiom Surev, Eugen Calenici.* Acute myocardial infarction – causes, diagnostics and contemporary methods of treatment. 126
- Angela Bîta, Alexandru Carauș, Anna Moiseeva, Nadejda Sapojnic, Mihaela Carauș, Liuba Popescu.* Managementul hipertensiunii arteriale la gravide. *Бытка Анжела, Карауш Александру, Моисеева Анна, Сапожник Надежда, Карауш Михаела, Попеску Люба.* Менеджмент гипертензии у беременных женщин. *Angela Bîta, Alexandru Carauș, Anna Moiseeva, Nadejda Sapojnic, Mihaela Carauș, Liuba Popescu.* Management of hypertension in pregnant women. 129
- Rodica Negru-Cemortan, Alexandru Carauș, Larisa Morcov, Mihaela Carauș, Anna Moiseeva.* Unele aspecte cronoterapice în hipertensiunea arterială. *Негру-Чемортан Родика, Карауш Александру, Морцов Лариса, Карауш Михаела, Моисеева Анна.* Некоторые хронотерапевтические аспекты гипертонической болезни. *Rodica Negru-Cemortan, Alexandru Carauș, Larisa Morcov, Mihaela Carauș, Anna Moiseeva.* Chronotherapeutical aspects of arterial hypertension. 135
- Anna Moiseeva, Mihaela Carauș, Oleg Calenici, Alexandru Carauș.* Tratatamentul medicamentos al insuficienței cardiace cronice: inovații și perspective. *Моисеева Анна, Карауш Михаела, Каленич Олег, Карауш Александру.* Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности: инновации и перспективы. *Anna Moiseeva, Mihaela Carauș, Oleg Calenici, Alexandru Carauș.* Pharmacological treatment of chronic heart failure: novelties and perspectives. 139

- Anna Moiseeva, Mihaela Carauş, Alina Bîţca, Nadejda Sapoĵnic, Alexandru Carauş.* Impac-
tul desimpatizării arterelor renale
asupra patologiilor asociate cu
activitatea sporită a sistemului
nervos simpatic. 146
- Мoiseeva Анна, Карауш Ми-
хаела, Бъткэ Алина, Сапо-
ĵник Надежда, Карауш Але-
хандру.* Влияние десимпатиза-
ции почечных артерий на забо-
левания, ассоциирующиеся с
повышенной активностью сим-
патической нервной системы.
- Anna Moiseeva, Mihaela Caraus, Alina Bitca, Nadejda Sapoĵnic, Alexandru Caraus.* The impact of renal denervation
on the management of the pathol-
ogies associated with increased
activity of the sympathetic ner-
vous system.
- Svetlana Cojocari.* Factorii de
risc şi particularităţile sindromu-
lui metabolic la copiii suprapon-
derali/obezi. 153
- Кожокаръ Светлана.* Факторы
риска и особенности метаболи-
ческого синдрома у детей с из-
быточным весом и ожирением.
- Svetlana Cojocari.* Risk factors
and particularities of the
metabolic syndrome at children
with overweight/obesity.
- Aliona Grivenco.* Dinamica pa-
rametrilor remodelării cardiace
şi evoluţia insuficienţei cardiace
cronice pe parcursul primului an
postrevascularizare coronariană. 162
- Гривенко Алена.* Динамика
параметров ремоделирования
сердца и эволюция хрониче-
ской сердечной недостаточ-
ности на протяжении первого
года после коронарной рева-
скуляризации.
- Aliona Grivenco.* The dynamic
parameters of cardiac remodeling
and evolution of chronic heart
failure during the first year after
coronary revascularization.
- Lilia Bichir-Thoreac.* Homocis-
teina factor de risc independent în
hipertensiunea arterială la copii. 169
- Бикир-Тхоряк Лилия.* Гомо-
цистеин, независимый фактор
риска в развитии артериальной
гипертензии у детей.
- Lilia Bichir-Thoreac.* Homo-
cysteine as an independent risk
factor in arterial hypertension at
children.
- Oxana Priscu.* Hipertensiunea
pulmonară secundară bolii ische-
mice cardiace. 171
- Приску Охана.* Легочная ги-
пертензия вследствие патоло-
гии левого желудочка.
- Oxana Priscu.* Pulmonary hyper-
tension secondary to ischemic
heart disease.
- Tatiana Cuzor, Liliana Căldare, Oxana Neamţu.* Rolul ecocardi-
ografiei în evaluarea riscului de
moarte cardiacă subită la pacien-
ţii după infarct miocardic. 175
- Кузор Татияна, Кэлдаре Ли-
лия, Няму Охана.* Роль эхо-
кардиографии в оценке риска
внезапной сердечной смерти у
больных перенесших инфаркт
миокарда.
- Tatiana Cuzor, Liliana Caldare, Oxana Neamtu.* The role of echocardiography in the assessment
of risk of sudden cardiac death in
patients after myocardial infarcti-
on.
- Virginia Şalaru, Lucia Mazur-Nicorici, Christoph Baerwald, Minodora Mazur.* Duali-
tatea relaţiei dintre osteoartroza
genunchiului şi maladiile cardio-
vasculare. 180
- Шалару Верĵиния, Нико-
рич-Мазур Лучия, Баервальд
Кристоф, Мазур Минодора.* Двойственность отношений
между артрозом коленного су-
става и сердечно-сосудистыми
заболеваниями.
- Virginia Salaru, Lucia Mazur-Nicorici, Christoph Baerwald, Minodora Mazur.* The duality
of the relationship between knee
osteoarthritis and cardiovascular
diseases.
- Ala Soroceanu, Livi Grib, Natalia Caproş, Vitalie Lisnic, Serghei Soroceanu, Natalia Danilov, Anatolie Danilov, Olga Rotari.* Evaluarea performanţei
cognitive la pacienţii cu hiper-
tensiune arterială. 185
- Сороцяну Ала, Грїб Ливи,
Капрош Наталия, Лисник
Виталие, Сороцяну Сергей,
Данилов Надежда, Дани-
лов Анатолие, Ротарь Олга.* Оценка когнитивных функций
у больных с артериальной ги-
пертензией.
- Ala Soroceanu, Livi Grib, Natalia Capros, Vitalie Lisnic, Serghei Soroceanu, Natalia Danilov, Anatolie Danilov, Olga Rotari.* Assessment cognitive
performance in patients with
hypertension.

- Vladimir Andronati, Inna Cernei, Livi Grib, Nadejda Stratan, Alexandra Grejdieru, Elena Bivol, Elena Samohvalov, Alina Toma.* Afectarea cardiovasculară în hipotiroidismul subclinic. 189
- Андронати Владимир, Черней Ина, Гриб Ливи, Стратан Надежда, Греждиеру Алехандра, Бивол Елена, Самохвалов Елена, Тома Алина.* Сердечно-сосудистые поражения при субклиническом гипотиреозе.
- Vladimir Andronati, Inna Cernei, Livi Grib, Nadejda Stratan, Alexandra Grejdieru, Elena Bivol, Elena Samohvalov, Alina Toma.* Cardiovascular involvement in subclinical hypothyroidism.
- Cristina Gheorghiu, Lucia Mazur-Nicorici, Snejana Vetrila, Livi Grib.* Rolul comorbidităților în determinismul calității vieții la pacienții hipertensivi. 195
- Георгиу Кристина, Никорич-Мазур Лучия, Ветрилэ Снежана, Гриб Ливи.* Влияние сопутствующих заболеваний на качество здоровья у больных гипертонической болезнью.
- Cristina Gheorghiu, Lucia Mazur-Nicorici, Snejana Vetrila, Livi Grib.* The impact of comorbidities on health related quality of life in hypertensive patients.
- Victoria Sadovici-Bobeică.* Afectarea cutanată în lupusul eritematos sistemic: clasificare și instrumente de diagnostic. 201
- Садович-Бобейкэ Виктория.* Кожные проявления при системной красной волчанке: классификация и методы диагностики.
- Victoria Sadovici-Bobeica.* Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus: classification and diagnosis.

CAZURI CLINICE

- Livi Grib, Marcel Abraș, Lucia Gîrbu, Olga Rotari, Alexandra Grejdieru, Elena Samohvalov, Alina Toma, Cristina Martîn, Anastasia Nani, Iulian Surugiu, Nicolae Lufica, Vladimir Andronati.* Disecția aortică acută. Caz clinic. 206
- Гриб Ливи, Абраш Марчел, Гырбу Лучия, Ротарь Ольга, Греждиеру Алехандра, Самохвалов Елена, Тома Алина, Мартын Кристина, Нани Анастасия, Суружиу Юлиан, Лутыка Николае, Андронати Владимир.* Острая диссекция аорты. Клинический случай.
- Livi Grib, Marcel Abraș, Lucia Gîrbu, Olga Rotari, Alexandra Grejdieru, Elena Samohvalov, Alina Toma, Cristina Martîn, Anastasia Nani, Iulian Surugiu, Nicolae Lufica, Vladimir Andronati.* Acute aortic dissection. Case report.
- Snejana Vetrilă, Lucia Mazur-Nicorici, Minodora Mazur, Aureliu Batrânac, Ana Știrbul.* Afectare ocronotică a valvei aortice: caz clinic. 209
- Ветрилэ Снежана, Мазур-Никорич Лучия, Мазур Минодора, Батрынак Аурелиу, Штирбул Ана.* Охронотическое повреждение аортального клапана: клинический случай.
- Snejana Vetrila, Lucia Mazur-Nicorici, Minodora Mazur, Aureliu Batrinac, Ana Știrbul.* Ochronotic Involvement of the Aortic valves: case report.
- Livi Grib, Alexandra Grejdieru, Elena Samohvalov, Diana Lupu, Ludmila Cardaniuc, Ion Pîrțac, Gheorghe Lupu, Andrei Grib.* Endocardita infecțioasă cauzată de osteomielită. 212
- Гриб Ливи, Греждиеру Алехандра, Самохвалов Елена, Лупу Диана, Карданюк Людмила, Пырцак Ион, Лупу Георге, Гриб Андрей.* Инфекционный эндокардит, вызванный остеомиелитом.
- Livi Grib, Alexandra Grejdieru, Elena Samohvalov, Diana Lupu, Ludmila Cardaniuc, Ion Pirtac, Gheorghe Lupu, Andrei Grib.* Infectious endocarditis caused by osteomyelitis.

- Alina Toma, Elena Samohvalov, Toma Alina, Самохвалов Alina Toma, Elena Samohvalov, 215*
Marcel Abraş, Livi Grib, Alex- Елена, Абраш Марчел, Гриб Marcel Abraş, Livi Grib, Ale-
xandra Grejdieru, Olga Rotari, Ливи, Греждиеру Александра, xandra Grejdieru, Olga Rotari,
Ina Cernei, Cristina Martîn, An- Ротарь Ольга, Черней Ина, Ina Cernei, Cristina Martîn, An-
drei Grib, Elena Bivol. Cardio- Мартын Кристина, Гриб Ан- drei Grib, Elena Bivol. Ischemic
 opatia ischemică – aspecte noi de дрей, Бивол Елена. Ишемиче- heart disease – new aspects of
 diagnostic și tratament interven- ская болезнь сердца – новые diagnosis and interventional tre-
 țional. Caz clinic. аспекти диагностики и интер- atment. Case report.
 венционного лечения. Клини- ческий случай.
- Cristina Martîn, Livi Grib, Мартын Кристина, Гриб Cristina Martin, Livi Grib, 219*
Alexandra Grejdieru, Elena Ливи, Греждиеру Алексан- Alexandra Grejdieru, Elena
Samohvalov, Alina Toma, Ele- дра, Самохвалов Елена, Тома Samohvalov, Alina Toma, Elena
na Bivol, Olga Rotari, Vladimir Алина, Бивол Елена, Ротарь Bivol, Olga Rotari, Vladimir
Andronati. Pericardita exudativă Ольга, Андронати Владимир. Andronati. Exudative pericarditis
 – manifestare cardiovasculară în Эксудативный перикардит, как as a cardiovascular manifestation
 lupus eritematos sistemic primar сердечно-сосудистое проявле- in depistated primary systemic
 depistat. Caz clinic. ние при впервые выявленной lupus erythematosus. Case report.
 системной красной волчанке. Клинический случай.
- Ala Soroceanu, Livi Grib, Ale- Сорочану Ала, Гриб Ливи, Ala Soroceanu, Livi Grib, Ale- 223*
xandra Grejdieru, Galina Za- Греждиеру Александра, Зава- xandra Grejdieru, Galina Za-
vatin, Marcel Abraş, Serghei тин Галина, Абраш Марчел, vatin, Marcel Abraş, Serghei
Soroceanu, Valentina Vorobjit, Сорочану Сергей, Ворожбит Soroceanu, Valentina Vorobjit,
Victor Ceaichişciuc, Irina Car- Валентина, Чайкишчюк Вик- Victor Ceaichişciuc, Irina Car-
daniuc, Natalia Danilov, Caro- тор, Карданиук Ирина, Да- daniuc, Natalia Danilov, Caro-
lina Sănduță, Anatolie Danilov, нилов Наталия, Сэндуцэ Ка- lina Sanduta, Anatolie Danilov,
Oleg Toncoglaz, Olga Rotari, ролина, Данилов Анатолие, Oleg Toncoglaz, Olga Rotari,
Anastasia Nani, Cristina Мар- Тонкоглаз Олег, Ротарь Оль- Anastasia Nani, Cristina Mar-
tin. Endocardita infecțioasă cu га, Нани Анастасия, Мартын tin. Infective endocarditis with
 debut neurologic. Инфекционный дебютом. дебютом. эндокардит с неврологическим дебютом.

VARIA

- Angela Peltec, Victoria Ivanov, Peltek Анжела, Иванов Вик- Angela Peltec, Victoria Ivanov, 228*
Alexandru Corlăteanu, Liudmila Alexandru Corlăteanu, Liudmila 228
la Tofan, Elina Berliba, Adela Тофан Людмила, Берлиба Tofan, Elina Berliba, Adela
Țurcanu, Vlada Dumbrava, Mi- Елина, Цуркану Адела, Дум- Turcanu, Vlada Dumbrava, Mi-
hail Popovici. Impactul tulbură- брава Влада, Попович Миха- hail Popovici. Impact on sleep
 rilor de somn asupra dezvoltării нил. Влияние нарушений сна на disorders on development on
 bolii ficatului gras nonalcoolic. развитие безалкогольной жиро- non-alcoholic fatty liver disease.
 вой болезни печени.
- Constantin Martîniuc, Serghei Мартынюк Константин, Constantin Martiniuc, Serghei 233*
Pisarenco. Eficacitatea valsarta- Писаренко Сергей. Эффектив- Pisarenco. Efficacy of Valsartan
 nului în controlul hipertensiunii ность Валсартана в контроле in pulmonary hypertension
 pulmonare la pacienții cu bron- легочной гипертензии у паци- control in patients with chronic
 horneumopatia obstructivă cro- ентов с хронической обструк- obstructive pulmonary disease.
 nică. тивной болезнью лёгких.

- Serghei Pisarenco, Constantin Martiniuc, Valentina Scaletchi, Iurie Simionica, Ana Moscovciuc.** Exprimarea presiunii în artera pulmonară în funcție de de-reglările respirației pulmonare în BPOC. **Писаренко Сергей, Мартынюк Константин, Скалецки Валентина, Симионика Иurie, Московчук Ана.** Выраженность давления в легочной артерии в зависимости от нарушений легочного дыхания при ХОБЛ. **Serghei Pisarenco, Constantin Martiniuc, Valentina Scaletchi, Iurie Simionica, Ana Moscovciuc.** Expression of pressure in the pulmonary artery, depending on the violation of pulmonary respiration in COPD. 237
- Manana Sahelashvili, Irina Platonova, Taras Lutsishin, Olga Sahelashvili, Ganna Shtybel.** Particularitățile clinice și tratamentul tuberculozei drogrezistente la femeile gravide în condițiile actuale. **Сахелашвили Манана, Платонова Ирина, Луцишин Тарас, Сахелашвили Ольга, Штыбель Ганна.** Особенности клиники и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у беременных женщин в современных условиях. **Manana Sakhelashvili, Irina Platonova, Taras Lutsishin, Olga Sakhelashvili, Ganna Shtybel.** Peculiarities of the clinical and treatment of drug-resistant tuberculosis in pregnant women in the modern conditions. 240
- Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Turcanu, Angela Peltec, Elina Berliba, Diana Rotaru-Cojocari.** Studiarea scorului bea și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta. **Тофан-Скутару Людмила, Думбрава Влада-Татияна, Цуркану Адела, Пелтек Ангела, Берлиба Елина, Ротару-Кожокаръ Диана.** Изучение у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и дельта шкалы BEA и её корреляции с параметрами лабораторных печёночных синдромов. **Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Turcanu, Angela Peltec, Elina Berliba, Diana Rotaru-Cojocari.** The Study of the BEA score and it's correlation with the index of the liver biologic syndrome in chronic hepatitis delta patients. 243
- Eugen Guțu, Eduard Cernetchi, Iurii Gafenco.** Boala de refluxe gastroesofagian manifestată prin simptome de patologie ale căilor respiratorii superioare. **Еужен Гуцу, Эдуард Чернецки, Иурий Гафенко.** Болезнь гастро-эзофагеального рефлюкса, проявляющаяся симптомами заболеваний верхних дыхательных путей. **Eugen Gutu, Eduard Cernetchi, Iurii Gafenco.** Gastroesophageal reflux disease manifested through upper respiratory tracts pathological symptoms. 248
- Andrei Țibîrnă, Adrian Clipca, Rodica Tarnaruțcaia.** Managementul modern al cancerului glandei tiroide în Republica Moldova. **Цыбырнэ Андрей, Клипка Адриан, Тарнаруцкая Родика.** Современный менеджмент рака щитовидной железы в Республике Молдова. **Andrei Tibirna, Adrian Clipca, Rodica Tarnarutcaia.** Modern management of thyroid gland cancer in the Republic of Moldova. 253

STUDII ŞI SINTEZE

PARTICULARITĂŢILE RĂSPUNSULUI INFLAMATOR ÎN EVOLUŢIA POST-INFARCT

Mihail Popovici – academician al AŞM, prof. univ., dr. hab. în şt. med.,

Lucia Ciobanu¹ – dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

Ion Popovici¹ – dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

Victoria Ivanov¹ – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,

Nicolae Ciobanu¹ – dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

Sava Costin² – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,

Valeriu Cobeţ³ – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,

¹IMSP Institutul de Cardiologie din Moldova,

²Institutul Max-Planck (Bad-Nauheim, Germania),

³Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

popovicim@gmail.com

Rezumat

În cadrul acestui studiu clinico-fundamental s-a evaluat substratul celular al răspunsului inflamator în miocard după IMA, precum şi dinamica markerilor principali ai inflamaţiei la pacienţii cu STEMI pe o perioadă de 12 luni. Evoluţia IMA excelează prin acumularea celulelor promotore a inflamaţiei în miocard, care evaluează într-un anumit format cronologic: neutrofilele (48 de ore), macrofagele M1 (72 de ore) şi macrofagele M2 (7 zile), fenomene asociate de creşterea expresiei TNF- α cu o ascensiune cantitativă de circa 170 ori pe perioada 24 ore–5 zile. Dinamica markerilor circulanţi la pacienţii cu STEMI se impune prin majorarea progresivă a IL-1, IL-6, FLA2, TNF- α şi PCRhs în primele 72 de ore de la debutul IMA, precum şi micşorarea semnificativă a IL-4. Tendinţa de redresare a markerilor se decelează după perioada de 14 zile, preia proporţii notabile după 6 luni, iar la distanţa de 12 luni conţinutul seric al IL-4 rămâne semnificativ depreciat, iar PCRhs nu coboară sub valoarea de 6,0 mg/L. Perioada de 3 luni a evoluţiei post-infarct iminentă prin finalizarea sintezei collagenului fibrilar de tip I se caracterizează prin niveluri circulante semnificativ majorate ale collagenazei 2 (MMP8) şi SDF-1.

Cuvinte-cheie: inflamaţie, citokine, macrofage, proteina C reactivă

Summary. The traits of inflammatory response during post-infarction evolution

This clinic-experimental study aimed the evaluation of myocardium cell substrate of inflammatory response after acute myocardial infarction (AMI) as well as of dynamics of the main inflammation markers in patients with AMI with ST segment elevation (STEMI) during a period of 12 months. AMI evolution means a certain temporal pattern accumulation of linked to inflammation cells in myocardium: neutrophiles (48 hours), macrophages M1 (72 hours) and macrophages M2 (7 days), phenomena associated with TNF- α expression increase, whose quantitative boosting is about 170 times in the period 24 hours-5 days. The circulatory dynamics of IL-1, IL-6, phospholipase A2, TNF- α and high sensitivity C reactive protein (hsCRP) is characterized by their progressively elevation in the first 72 days after AMI, while IL-4 significantly falls. The tendency of marker redressing is underlined after 14 days, it becomes notable after 6 months, and after 12 months the serum level of IL-4 remains significantly decreased, but hsCRP does not decline below 6,0 mg/L. The circulatory levels of collagenase 2 (MMP8) and SDF-1 (stromal derived factor) significantly elevate during 3 months after AMI, a period known by finishing of fibrillar collagen type I synthesis needed for an adequate myocardium scarring.

Key words: inflammation, cytokine, macrophage, C-reactive protein

Резюме. Особенности воспалительного ответа пост-инфарктного периода

В ходе данного клинико-экспериментального исследования был изучен клеточный субстрат воспалительного ответа миокарда после острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также характер динамики основных маркеров воспаления у больных с ОИМ с подъёмом сегмента ST (STEMI) на протяжении 12 мес. Воспалительный ответ миокарда при ОИМ отличается определенным временным паттерном клеточного состава: накопление нейтрофилов (48 часов), макрофагов M1 (72 часов) и макрофагов M2 (7 дней), что сопровождалось повышением экспрессии TNF- α , количество которого возросло около 170 раз в течение периода 24 часов - 5 дней. Динамика циркулирующих маркеров у больных STEMI характеризовалась прогрессивным увеличением IL-1, IL-6, фосфолипазы A2, TNF- α и hsCRP в первые 72 часа от начала ОИМ, а также достоверным снижением IL-4. Тенденция нормализации

маркеров наблюдается после 14 дней, становится очевидным после 6 мес, однако после 12 мес IL-4 остаётся достоверно сниженным, а hsCRP не падает ниже 6,0 мг/л. Важно отметить, что коллагеназа 2 и фактор-1 стромальных клеток определяются достоверно повышенными в первые 3 мес после ОИМ, период завершения синтеза фибриллярного коллагена типа 1.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, макрофаги, С-реактивный белок

Introducere

Evoluția post-infarct impune în plan fiziopatologic remodelarea cardiacă consecutivă necrozei miocardului și leziunilor cardiomiocitelor inerente reperfuziei. Aceasta are la bază un set de evenimente care se desfășoară interdependent și într-un format cronologic iminent ce rezultă în fond în sinteza proteică a matricei extracelulare, hipertrofia miocardului viabil și substituția zonei de necroză prin fibroză și/sau scleroză, angiogeneză și arteriogeneză, precum și reabilitarea funcțională a miocardului siderat și hibernat, expresia diferitor factori de creștere, inclusiv a factorului de creștere neuronală (NGF), care asigură creșterea potențialului simpato-adrenergic intrinsec al cordului etc. Totodată, evoluția post-infarct este asociată de activarea sistemului celulelor progenitoare rezidente și medulare care grație diferențierii și proliferării vor asigura restabilirea numerică a diferitor populații celulare. Sechestrarea celulelor progenitoare derivate de măduva oaselor, precum și cantonarea lor în miocard este predilect reglată prin intermediul VEGF (factorul endotelial vascular de creștere) și, respectiv, SDF-1 (factorul derivat de stromă).

Caracterul și fezabilitatea remodelării miocardului influențează în mod direct evoluția clinică și funcțională a pacienților după infarct miocardic acut (IMA) și este inteligibil în conexiune strânsă cu dimensiunea zonei de necroză. Astfel, V. Schachinger și colab. (2009) au relatat că valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng apreciată la ziua a 4-a a IMA este corelativă cu volumele telediastolic și telesistolice atestate la perioada de 4 luni după infarct [1]. Cu toate acestea există evidențe care demonstrează că o remodelare cardiacă negativă poate avea loc și în cazul unei zone de necroză a miocardului <18% [2]. În acest context se admite rolul și altor factori care se pot implica nemijlocit în procesul de remodelare, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, *turnover*-ul collagenului interstițial determinat de activitatea fibroblastelor și miofibroblastelor, iar pe de altă parte de raportul MMP/TIMP (metaloproteinazele matricei extracelulare/inhibitorii lor specifici).

Inflamația prezintă un interes deosebit din mai multe considerente:

- necroza cardiomiocitelor declanșează *per se* răspunsul inflamator (componentele necrozei celulare au acțiune proinflamatoare notabilă);
- citokinele proinflamatoare activează stresul

oxidativ, stimulează diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste, cresc expresia MMP și SDF-1, stimulează proliferarea și migrarea celulară;

- markerii inflamației pot fi evaluați și cuantificați în sânge (fiind de natură proteică sunt determinați prin metoda ELISA).

Trebuie de asemenea de menționat, că prin entitatea sa biologică, inflamația estimată drept o reacție tisulară nespecifică imună la oricare gen de leziune are semnificație adaptivă, beneficiile căreia constau în izolarea și limitarea injuriei, fagocitoza celulelor ireversibil alterate și epavelor celulare (rezultatul infiltrării neutrofilelor, monocitelor și acumulării regionale a macrofagelor), stimularea proceselor proliferative propice regenerării structurale și remodelării organului.

Dar, inflamația „adaptivă” inevitabil creează precondiții de perpetuare a inflamației (i.e. inflamația induce inflamația), fenomen contiguu cu diseminarea inflamației, dat fiind faptul că markerii proinflamatori posedă acțiune nu numai autocrină și paracrină, dar și endocrină. Prin urmare se instalează o inflamație cronică sau sistemică, care în perimetrul cordului compromite miocardul viabil, iar în perimetrul sistemului cardiovascular afectează la distanță diferite segmente ale patului vascular (e.g. creșterea riscului accidentului vascular cerebral la pacienții cu IMA, fiind, totodată, valabilă și relația inversă). Monitorizarea dinamicii nivelurilor circulante ale markerilor anti- și proinflamatori este importantă în vederea aprecierii gradului răspunsului inflamator în diferite perioade de evoluție post-infarct și predicției remodelării negative a miocardului. Desemnarea particularităților și pârgghiilor răspunsului inflamator ar oferi, totodată, predictorii importanți de diagnostic și pronostic, precum și ar contura ținte terapeutice adiacente strategiei terapeutice standard a evoluției post-infarct.

Elucidarea originii și entității fiziopatologice a modificării fiecărui marker al inflamației în evoluția post-infarct este o problemă intricată a cardiologiei, fapt care a conturat **scopul** studiului: evaluarea în condiții clinico-experimentale a particularităților răspunsului inflamator inerent evoluției post-infarct.

Material și metode

Studiul fundamental a fost realizat pe șoricea, la care s-a reprodus IMA prin ocluzia arterei coronariene. Celulele proinflamatoare (neutrofile, macrofage) în zona necrozei, identificarea macrofagelor activate

pe cale clasică (M1) și alternativă (M2), precum și expresia și cantitatea TNF- α s-au explorat pe perioada primelor 14 zile după IMA, utilizând microscopia confocală cu laser și qRT-PCR (reacția de polimerază în lanț cantitativă în timp real).

În studiul clinic au fost înrolați 43 de pacienți cu IMA cu elevarea segmentului ST (STEMI) tratat prin revascularizare intervențională primară prin angioplastie coronariană cu implantare de stent (PCI). Nivelurile circulante ale markerilor principali de estimare a intensității răspunsului inflamator ((proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs), interleukinele 1, 4 și 6 (IL-1, IL-4, IL-6), TNF- α (factorul de necroză a tumorii), fosfolipaza A2 (FLA2) și SDF-1)), precum și MMP-8 au fost determinate repetat fiecare 24-48 ore pe perioada primelor 2 săptămâni post-infarct, precum și la distanța de 1 an cu estimările respective după 1, 3, 6 și 12 luni.

Rezultate

Perioada precoce a evoluției post-infarct se impune printr-un anumit aranjament cronologic de acumulare a celulelor proinflamatoare în zona de necroză a miocardului.

Astfel, este remarcabilă acumularea destul de timpurie a neutrofilelor, care atinge cote maxime deja după 48 de ore de la debutul IMA (fig.1). Stocul

acestora începe să descrească după 72 de ore cu peste 50% și se estimează minimal după 7 zile.

Granulocitele sunt markate în verde, cardiomiocitele în roșu, iar nucleii în albastru.

Infiltrarea neutrofilelor în miocard s-a asociat cu activarea macrofagelor pe cale clasică (M1) și alternativă (M2), acumularea cărora în miocard s-a produs în mod succesiv. Acumularea mai devreme este caracteristică pentru macrofagele M1, stocul maxim al cărora se identifică după 72 de ore de la debutul IMA (fig.2A). Acumularea maximă a macrofagelor M2 se constată la ziua a 7-a de la debutul IMA și către ziua a 14-a numărul lor scade considerabil (fig.2B).

Markaj triplu al macrofagelor: CD68 este un pan-marker al macrofagelor, IL-1beta este markerul macrofagelor de tip I, iar receptorul de manoză (MRC – mannose receptor) este markerul macrofagelor de tip II (Panoul din mijloc, jos, colorat în roșu). Colorație roșie din toate panpurile din stânga reprezintă actina sarcomerică.

Macrofagele sunt o sursă importantă de eliberare a TNF- α , citokină proinflamatoare cu acțiune stimulatorie potentă asupra expresiei chemokinelor și sintezei hepatice a PCR. Rezultatele qRT-PCR au decelat, că cantitatea ARN-TNF- α în macrofagele izolate din zona infarctului după 24 crește notabil față de nivelul

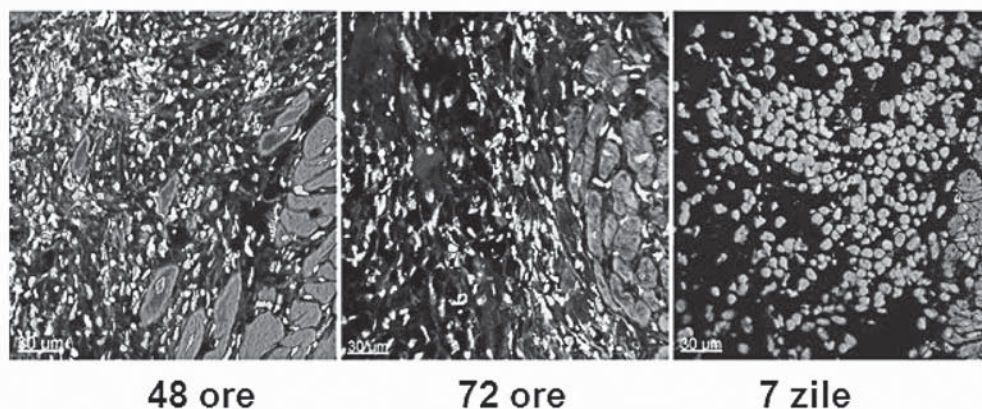


Figura 1. Dinamica acumulării neutrofilelor în miocard după IMA

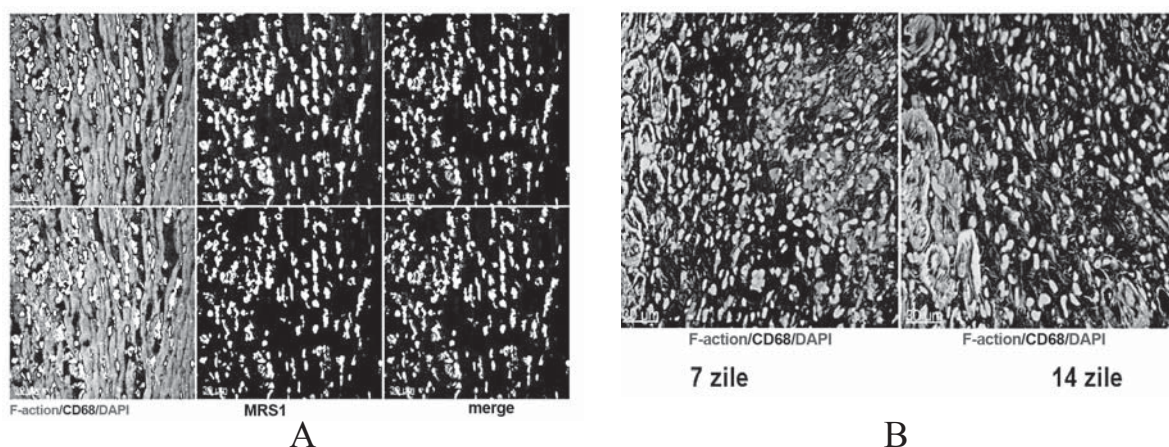


Figura 2. Acumularea macrofagelor M1 (A) și M2 (B) în miocard după IMA

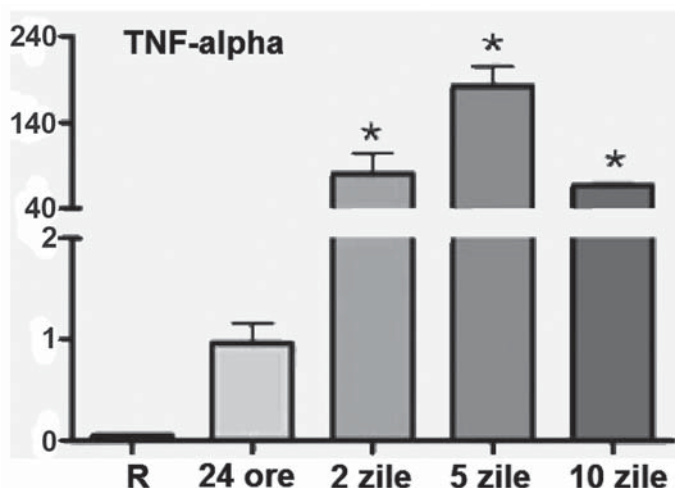


Figura 3. Cantitatea ARN-TNF- α în macrofagele izolate după IMA (R-referință)

de referință. Elevarea continuă se estimează maximă (o creștere de cca 170 ori) după 5 zile de la debutul IMA. După 10 zile cantitatea ARN-TNF- α se reduce și se atestă aproximativ al nivelul propriu perioadei de 2 zile (fig.3).

Așadar, majorarea exponențială a nivelului TNF- α în miocard după IMA (2-5 zile) se urmărește pe perioada când are loc acumularea maximă a macrofagelor M1, iar declinul citokinei practic se suprapune pe perioada acumulării macrofagelor M2.

Remarcabil, că determinarea nivelului circulant al TNF- α la pacienții cu STEMI pe perioada de 14 zile de la debutul IMA indică modificări similare ale markerului în miocard (tab. 1).

Astfel, în primele 24 de ore de la debutul IMA markerul crește cu cca 24%, dar statistic nesemnificativ. Elevarea concludentă se înregistrează la distanța de 72 de ore, când incrementul este de 3,3 ori peste valoarea de referință, iar la ziua 5 diferența este maximă (3,56 ori). Către perioada de 14 zile a evoluției post-infarct nivelul circulant al TNF- α descrește, dar se menține mai mult ca dublu comparativ cu markerul de referință și cu 34% mai mare versus markerul perioadei de 48 de ore.

Un alt marker care reflectă expresia macrofagelor este fosfolipaza A2. Conținutul seric al acesteia crește semnificativ cu cca 2/3 față de nivelul martor sau de referință (conform experienței clinicii Maya din Cleveland ≤ 200 nm/ml) deja după 24 de ore și atinge platoul maxim pe perioada 72 ore-7 zile de la debutul IMA, care se estimează cu 75,5-94% peste nivelul de referință (tab.2).

Declinul concludent al markerului se atestă după 1 lună, când reculul față de markerul perioadei de 24 de ore constituie 13,3%.

Citokinele importante nu numai în declanșarea răspunsului inflamator, dar și în menținerea acestuia pe perioadă de durată (inclusiv diseminarea procesului inflamator) sunt interleukinele atât cu acțiune pro-, cât și antiinflamatoare. Raportul acestora este însemnat și în vederea puterii de sinteză a PCR de către hepatocite, celule extrahepatice (e.g. endotelioцит, miocit neted vascular, cardiomiocit etc.), precum și a expresiei TNF- α . În acest context am evaluat nivelurile circulante ale IL-1, IL-4 și IL-6 nu numai în perioada precoce de evoluție post-infarct, dar și la distanța de 12 luni (tab. 3).

Tabelul 1

Dinamica conținutului seric al TNF- α (pg/ml) la pacienții cu STEMI

Martor	Pacienții cu STEMI (perioada de la debutul infarctului)					
	24 ore	48 ore	72 ore	5 zile	10 zile	14 zile
5,7 \pm 0,5	7,1 \pm 0,7	8,8 \pm 0,8*	18,6 \pm 1,7*	20,3 \pm 2,2*	16,5 \pm 1,6*	11,8 \pm 0,9*

Legendă: p – discrepanță semnificativă (p<0,01) față de indicele martor

Tabelul 2

Dinamica conținutului seric al FLA2 (nm/ml) la pacienții cu STEMI

Martor (Clinica Maya)	Pacienții cu STEMI (perioada de la debutul infarctului)					
	24 ore	48 ore	72 ore	7 zile	14 zile	1 lună
≤ 200	324 \pm 31*	349 \pm 33*	388 \pm 36*	351 \pm 35*	317 \pm 28*	281 \pm 25*

Legendă: p – discrepanță semnificativă (p<0,05) față de indicele martor

Tabelul 3

Dinamica de durată a IL-1, IL-4 și IL-6 la pacienții cu STEMI

Marker	Martor	Dinamica post-infarct la pacienții cu STEMI							
		24 ore	48 ore	72 ore	7 zile	14 zile	1 lună	6 luni	12 uni
IL-1 (pg/ml)	5,31 ±0,34	8,24± 0,65*	7,98± 0,69*	7,21± 0,63*	6,81± 0,56*	6,62± 0,53*	6,43± 0,41*	6,25± 0,36*	5,86± 0,39
IL-4 (pg/ml)	7,78 ±0,44	6,73± 0,52	5,82± 0,51*	4,73± 0,32*	6,04± 0,38*	6,44± 0,41*	6,57± 0,41*	6,72± 0,46*	6,85± 0,43*
IL-6 (pg/ml)	5,48 ±0,31	6,18± 0,55	8,45± 0,63*	11,20± 0,78*	10,75± 0,83*	9,68± 0,79*	8,62± 0,63*	7,83± 0,61*	6,08± 0,58

Legendă: * - $p < 0,05$ versus indicele martor

Datele obținute indică majorarea semnificativă cu 55,2% a conținutului seric al IL-1 deja după 24 de ore după debutul IMA, precum și o creștere mai moderată și ne semnificativă a IL-6 cu 12,8% comparativ cu valorile indicilor martor. Nivelul circulant al IL-4, dimpotrivă s-a redus la această perioadă cu 13,5%. La distanța de 72 de ore se atestă o menținere a valorii semnificativ înalte a IL-1, iar IL-6 demonstrează o creștere practic dublă. Conținutul seric al IL-4 are la această perioadă cea mai mică valoare, cu 39,2% sub markerul martor. Către ziua a 7-a s-a stabilit o descreștere a ambelor interleukine, și o majorare a IL-4 cu cca 33% față de indicele atestat după 72 de ore. La ziua a 14-a devierile markerilor comparativ cu nivelul propriu zilei a 7-a sunt neglijabile. Estimările efectuate la luna 1 și 6 indică valori mai reduse ale IL-1 și IL-6, dar IL-4 este în creștere. După 12 luni de la debutul IMA nivelul circulant al IL-1 și IL-6 s-au redus până la o diferență ne semnificativă față de markerii martor, iar IL-4, deși a diminuat, rămâne semnificativ subiacentă cu 12%.

Remarcabil că PCRhs a fost identificată la valori de peste 8,5 mg/L la toate estimările perioadei timpurii a evoluției post-infarct (24, 48 și 72 de ore, 7 și 14 zile), valoarea acesteea corelând robust cu alți markeri ai inflamației (fig. 4).

Diminuarea nivelului circulant al PCRhs s-a constatat progresiv pe perioada 3-12 luni, dar rămâne, totuși, la ultima estimare peste valoarea de 6 mg/L, deci se încadrează în valoarea markerului ce semnifică un risc cardiovascular înalt.

Acumularea neutrofilelor și macrofagelor în zona necrozei a miocardului, precum și creșterea expresiei citokinelor proinflamatoare abordează întrebarea privind caracterul modificării expresiei colagenazelor autentice ale matricei extracelulare (colagenazele 1, 2, 3 și 4), cunoscute ca MMP1, MMP8, MMP13 și, respectiv, MMP18. Activitatea acestora augmentează degradarea colagenului, sinteza căruia este necesară procesului de fibrozare și sclerozare a miocardului și reducerii riscului de subțiere a miocardului și dezvoltării anevrismului ventricular. În acest context am evaluat nivelul circulant al MMP8 pe perioada critică post-infarct privind *turnover*-ul colagenului, deci 3 luni de la debutul IMA când se finalizează sinteza colagenului de tip I, precum și la distanța de 6 luni oportună consolidării procesului de remodelare cardiacă.

Totodată, am estimat pe această perioadă și conținutul seric al SDF-1, citokina importantă pentru evoluția post-infarct prin acțiunea sa de stimulare a fibroblastelor și reglare a cantonării celulelor progenitoare medulare circulante în miocard (tab. 4).

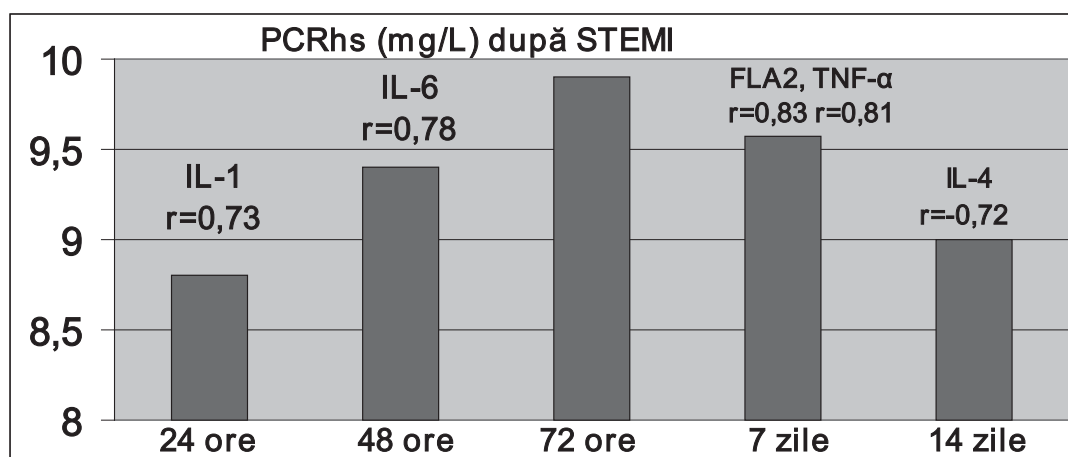


Figura 4. Valoarea serică a PCRhs în perioada precoce a evoluției postinfarct

Tabelul 4

Dinamicul seric al MMP8 și SDF-1 la pacienții cu STEMI după PCI

Marker	Martor	Pacienții cu STEMI, evoluția post-infarct				
		2 zile	4 zile	3 săptămâni	3 luni	6 luni
MMP8 ng/ml	3,2±0,29	6,1±0,46 p<0,01	6,8±0,41 p<0,05	5,6±0,36 p<0,05	5,4±0,35 p<0,05	3,6±0,32 p>0,05
SDF-1 pg/ml	173±14	203±15 p<0,05	213±17 p<0,05	225±19 p<0,05	217±16 p<0,05	198±18 p<0,05

Legendă: * - p<0,05 versus indicele martor

Astfel, deja după 2 zile după STEMI conținutul seric al MMP8 și SDF-1 elevează semnificativ față de nivelul martor cu 90,6 și, respectiv, 17,3%. Nivelul circulant al ambilor markeri se menține semnificativ majorat fără variații notabile ale decalajului relativ până la perioada de 3 luni după debutul STEMI. La distanța de 6 luni, însă, conținutul seric la MMP8 se reduce până la o diferență ne semnificativă față de markerul martor, iar SDF-1 rămâne semnificativ majorat cu 14,5%.

Discuție

Studiul fundamental și clinic efectuat a scos în evidență particularități importante ale răspunsului inflamator pe diferite perioade după infarctul miocardic acut privind atât suportul celular, cât și caracterul modificării citokinelor și chemokinelor. De menționat în primul rând acumularea destul de promptă a neutrofilelor în zona de necroză a miocardului, stocul lor atingând cote maxime deja după 48 de ore. Neutrofilele sunt sursa principală a IL-17 care posedă efecte chemoattractant și protrombotic, iar cromatina îmbibată cu conținutul plasmatic eliberat din neutrofile augmentează notabil expresia moleculelor de adeziune și agregarea plachetelor, fenomen recunoscut ca „capcana extracelulară a neutrofilelor” [3]. Aceasta din urmă influențează detrimental evoluția post-infarct pe mai multe paliere: activarea stresului oxidativ și potențarea răspunsului inflamator, riscul crescut de „no-reflow” și „low-reflow” în cadrul reperfuziei miocardului, citotoxicitate asupra ADN, activarea TOLL-receptorilor etc.

Puțin mai târziu, deja după 72 de ore la debutul IMA se constată acumularea macrofagelor M1, activate pe cale clasică. Acestea se impun oportun în potențarea și perpetuarea răspunsului inflamator dată fiind faptul că sunt sursa principală de eliberare a chemokinelor, citokinelor proinflamatoare (în primul rând a TNF- α), mieloperoxidazei. Macrofagele M1 sporesc în continuare cantitatea MMP8 în miocard, majorarea căreia mai devreme este atribuită neutrofilelor.

În cercetarea clinică am stabilit elevarea concludentă (mai mult ca dublă) a colagenazei 2 (MMP8) în primele 4 zile după STEMI, deci în coordonatele

de timp ce semnifică stocarea dominantă a neutrofilelor și M1 în miocard, precum și sinteza colagenului fibrilar de tip III (începând cu ziua a 2-a și durează circa 3 săptămâni) și a colagenului fibrilar de tip I (începând cu ziua a 4-a și durează circa 3 luni). Elevarea MMP8 consemnează degradarea exagerată a colagenului, care pe o parte periclitează substituția zonei de necroză prin fibroză și scleroză, iar pe de altă parte potențează răspunsul inflamator, întrucât produsele degradării colagenului cresc expresia citokinelor proinflamatoare [4], iar acestea pot *per se* activa fibroblaștii și diferențierea lor în miofibroblaști [5].

Majorarea progresivă a TNF- α în primele 5 zile de la debutul IMA se decelează atât în miocard, cât și în sânge. În miocard activarea clasică a macrofagelor M1 se asociază cu creșterea expresiei și cantității TNF- α de circa 170 ori, iar nivelul circulant al markerului elevează de circa 4 ori, care descrește dublu către ziua a 14-a.

Remarcabil, că creșterea conținutului seric al IL-1, IL-6, TNF- α și PCRhs la pacienții cu STEMI se notează la cote superioare la perioada post-infarct de 72 de ore, ceea ce indică legătura coerentă a acestor citokine cu macrofagele M1. Prin urmare, prin determinarea în primele 72 de ore după IMA a conținutului sanguin al IL-1, IL-6, PCRhs și TNF- α se poate sugera asupra amplitudinii activării macrofagelor M1 în miocard și, respectiv, asupra severității răspunsului inflamator. Interleukinele și TNF- α se anunță la această noimă factori de stimulare a sintezei hepatice a PCR și deci diseminare a inflamației pe perioada post-infarct.

Evoluția post-infarct la distanța de 7 zile se impune prin acumularea în miocard a macrofagelor M2 vizate preponderent prin capacitatea lor de eliberare a interleukinelor antiinflamatoare, IL-4 și IL-10. Conținutul seric al IL-4 aflat în declin în primele 72 de ore la pacienții cu STEMI se majorează către ziua a 7-a și până la luna a 12-a a evoluției post-infarct este în raport cantitativ indirect cu IL-1, IL-6, TNF- α și PCRhs. Aprecierea acestui raport la pacienți cu STEMI este importantă în contextul evaluării dinamicii PCRhs și are valoare predictivă asupra pronosticului răspunsului inflamator și remodelării cardiace.

În studiul nostru PCRhs rămâne la distanța de 12 luni a evoluției post-infarct notabil majorată, fapt ce s-a asociat cu valori semnificativ reduse ale IL-4 față de markerul martor, în timp ce IL-1 și IL-6 s-au redresat până la o diferență nesemnificativă față de nivelul martor.

Răspunsul inflamator după infarct este asociat de procesele reparative pe care le influențează prin intermediul citokinelor și chemokinelor. Chemokina CHCL12 sau SDF-1 are rol deosebit în procesul reparativ, deoarece stimulează atât fibroblastele, cât și asigură cantonarea celulelor progenitoare derivate de măduvă [6]. Este inteligibilă aprecierea acestei citokine în format comun cu MMP, TIMMP, markerii degradării colagenului fibrilar, oxiprolina etc. [7]. Conținutul seric al SDF-1 a crescut la pacienții cu STEMI pe perioada sintezei active a colagenului fibrilar de tip III (3 săptămâni) și de tip I (3 luni) corelativ cu majorarea MMP8. Creșterea acestui raport ar consemna remodelarea miocardului cu o fibrozare și sclerozare excesivă, iar diminuarea – riscul de anevrism și de ruptură a mușchiului cardiac.

Așadar, estimarea în dinamică a markerilor inflamației deja de la debutul necrozei miocardului poate consemna severitatea ei, expresia adaptivă și rolul negativ asupra remodelării cardiace la distanță și asupra pronosticului evoluției clinice a pacientului cu STEMI.

Deși, datele acumulate indică *per ansamblu* aportul fiziopatologic al răspunsului inflamator în evoluția post-infarct tentativele de atenuare a acestuia nu s-au soldat întotdeauna cu obținerea rezultatelor scontate. La ora actuală rămân fezabile prin acțiunea antiinflamatoare statinele și antagoniștii IL-1 (e.g. trialul VCU-ART) vizavi de beneficiile cardiace post-infarct dovedite în studiile clinice [8, 9] și sunt de perspectivă relevantă datele studiilor fundamentale, care aduc la apel efectul blocării receptorilor factorului nuclear κ B în reducerea zonei de infarct [10].

Concluzii

1. Substratul celular care caracterizează răspunsul inflamator al miocardului după IMA se impune, potrivit rezultatelor studiului fundamental, prin acumularea maximă a neutrofilelor după 48 de ore, macrofagelor M1 după 72 de ore și a macrofagelor M2 după 7 zile, fenomene asociate de creșterea expresiei TNF- α , cu o ascensiune cantitativă de circa 170 ori pe perioada 24 ore – 5 zile.

2. Perioada precoce a evoluției post-infarct (prima săptămână) excelează la pacienții cu STEMI prin elevarea maximă a nivelurilor circulante ale markerilor proinflamatori principali: IL-1, IL-6, FLA2 și PCRhs după 72 de ore, iar TNF- α la ziua a 5-a. Pe această perioadă IL-4 (citokina proinflamatoare)

demonstrează un declin semnificativ față de indicele martor. Aceste evidențe sunt în contiguitate conceptuală cu datele studiului fundamental.

3. Tendința de redresare a markerilor inflamației se decelează după 14 zile de la debutul STEMI, devine notabilă după 6 luni, iar la distanța de 12 luni IL-4 rămâne depreciată semnificativ, în timp ce PCRhs se menține al valori $\geq 6,0$ mg/L.

4. Perioada de 3 luni a evoluției post-infarct, importantă prin finalizarea sintezei colagenului fibrilar de tip I propice unei cicatrizări adecvate a miocardului necrotizat, precum și a proliferării celulare determinate de celulele progenitoare rezidente și circulante derivate de măduvă se impune prin valori semnificativ crescute ale conținutului seric al colagenazei 2 (MMP8) și SDF-1.

5. Nivelul circulant al PCRhs se corelează robust pe perioada precoce a evoluției post-infarct cu markerii proinflamatori (IL-1, IL-6, FLA2 și TNF- α) și markerul antiinflamator, IL-4, iar pe perioada post-infarct tardivă (6-12 luni) cu indicii ecocardiografici inerenti remodelării cardiace (FE, VTDVS și VTSVS). Evaluarea PCRhs complementară cu estimarea raportului markerilor proinflamatori/antiinflamatori câștigă sufragii suplimentare privind pronosticul evoluției post-infarct.

Bibliografie

- Schachinger V, Assmus B, Erbs S et al. *Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodeling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodelling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial*. Eur J Heart Fail., 2009; 11: 973-999.
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D et al. *Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2016; 67: 2050-2060.
- De Boer OJ, Li X, Teeling P et al. *Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction*. Thromb Haemost, 2013; 109(2): 290-297.
- Kwak HB. *Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart*. J Exerc Rehabil, 2013, 9(3): 338-347.
- Linthout SV, Miteva K, Tschöpe C. *Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells*. Cardiovasc Res, 2013; 102(2): 258-269.
- Muhlstedt S, Ghadge SK, Duchene J et al. *Cardiomyocyte-derived CXCL12 is not involved in cardiogenesis but plays a crucial role in myocardial infarction*. J Mol Med, 2016; DOI: 10.1007/s00109-016-1432-1.
- Doring Y, Pawing L, Weber C et al. *The CXCL12/CHCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease*. Front Physiol, 2014 ; 5: 212-220.
- Pourafkari L, Visjeveac O, Ghaffari S et al. *Statin*

drugs mitigate cellular inflammatory response after ST elevation myocardial infarction, but do not affect in-hospital mortality. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2016; 8(1): 34–39.

9. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD et al. *Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia*

Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*, 2010; 105(10): 1371-1377.

10. Carbone F, Crowe LA, Roth A et al. *Treatment with anti-RANKL antibody reduces infarct size and attenuates dysfunction impacting on neutrophil-mediated injury*. *J Mol Cell Cardiol*, 2016; 94: 82-94.

CORDAJELE ARTIFICIALE ÎN CORECȚIA AFECȚIUNILOR DE VALVĂ MITRALĂ DEGENERATIVĂ

Vitalie Moscalu – dr. în șt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie
moscaluvit@yahoo.com; moscaluvit@gmail.com

Rezumat

Corecția chirurgicală a afectării degenerative de valvă mitrală implică o serie de aspecte tehnice importante. Utilizarea cordajelor artificiale pentru corecția bolii degenerative a crescut în cadrul procesului de trecere de la înlocuirea valvei mitrale la corecția valvei mitrale. Aceste tehnici oferă o alternativă la tehnicile introduse de Carpentier (inclusiv rezecția patruleteră, transferarea cordajelor native și scurtarea /plastia de mușchi papilar), care pot fi mult mai dificile din punct de vedere tehnic. În pofida creșterii ratei de asimilare a acestor tehnici și a indicațiilor de utilizare ale lor, rămân o serie de provocări în utilizarea cordajelor artificiale pentru corecția de valvă mitrală, în special în determinarea lungimii corecte pentru a se asigura captarea optimă a cuspelor.

Cuvinte-cheie: valvă mitrală, cordaje artificiale, afectare degenerativă

Summary. Artificial chordae in correction of degenerative mitral valve diseases

The surgical repair of degenerative mitral valve disease involves a number of technical points of importance. The use of artificial chordae for the repair of degenerative disease has increased as a part of the move from mitral valve replacement to repair of the mitral valve. This technic provides an alternative to the techniques pioneered by Carpentier (including quadrangular resection, transfer of native chordae and papillary muscle shortening/plasty), which can be more technically difficult. Despite a growth in their uptake and the indications for their use, a number of challenges remain for the use of artificial chordae in mitral valve repair, particularly in the determination of the correct length to ensure optimal leaflet coaptation.

Key words: mitral valve, artificial chordae, degenerative disease

Резюме. Применение искусственных хорд при дегенеративном повреждении митрального клапана

Хирургическая коррекция дегенеративных повреждений митрального клапана включает в себя ряд важных технических вопросов. Применение искусственных хорд для коррекции дегенеративных заболеваний всё чаще используются в процессе перехода от замены митрального клапана к коррекции митрального клапана. Данные методы могут быть более сложным с технической точки зрения и представляют собой альтернативу методам, введенных Carpentier (четырёхугольная резекция, трансфер нативных хорд, укорочение / пластика папиллярной мышцы), который может быть более сложным в техническом плане. Несмотря на усвоение данных методик и их применение по показаниям, сохраняется ряд проблем с использованием искусственных хорд в коррекции митрального клапана, особенно при определении правильной их длины, что обеспечивает оптимальную коаптацию его створок.

Ключевые слова: митральный клапан, искусственные хорды, дегенеративные повреждения

Introducere

Complexul VM (valvei mitrale) este format din cuspele anterioare și posterioare fixate într-un inel circular fibros. VM este susținută de către aparatul subvalvular (ASV), format din mușchii papilari și cordaje, care permite o interacțiune funcțională complexă între VM și VS (ventriculul stâng) [1]. Schimbările

ASV reglează contractilitatea miocardică, deoarece contracția mușchilor papilari modulează dimensiunile VS.

Deși cordajele sunt delimitate ca simple conexiuni între mușchii papilari și inelul mitral [1], importanța hemodinamică a acestor structuri este tot mai evidentă. Variațiile în lungime a cordajelor modelează

ză individual tensiunea generală a cordajelor, zona de cooptare a cuspelor mitrale și hemodinamica mitrală. Cordajele care sunt cu 10% mai lungi decât în mod normal nu produc incompetența VM, însă dublează tensionarea cordajelor [2]. În cazul în care cordajele sunt cu 3% mai lungi decât în mod normal, tensionarea lor crește cu o treime. Utilizarea cordajelor mai scurte decât în mod normal creează concentrații ale stresului la marginea liberă a cuspei și afectează închiderea corectă a VM. Prin urmare, o ușoară supradimensionare este, probabil, abordarea clinică cea mai potrivită în timpul corecției VM [3].

Apariția cordajelor artificiale a îmbunătățit considerabil arsenalul de tehnici disponibile și a permis mai degrabă corecția decât substituirea VM în cadrul unui mare număr de patologii mitrale. Studiile bazei de date ale Societății Chirurgilor Toracici de Chirurgie Cardiacă Adultă arată că rata de corecție valvulară în prezent este de aproximativ 70% [4], în timp ce centrele de referință sunt în măsură să realizeze corecții în aproape 100% cazuri [5]. Dat fiind faptul că corecția VM este considerată în prezent a fi superioară înlocuirii VM [6, 7], este necesară dezvoltarea tehnicilor de corecție care sunt simple, eficiente și durabile.

Cordajele artificiale pentru corecția anatomică și fiziologică a VM

Utilizarea neocordajelor pentru operațiile reconstructive de VM permit o corecție anatomică și funcțională a incompetenței valvulare.

Corecția anatomică reprezintă în mod ideal conservarea ambelor cuspe, reatașarea cordajelor în poziția lor anatomică normală, fără afectarea simetriei inelului fibrotic. Scopul este de a păstra aria maximă a orificiului valvei și de a restabili dinamica fiziologică a ei. Utilizarea cordajelor artificiale este un mijloc eficient, simplu și reproductibil de a atinge acest obiectiv.

Acest fapt este o parte a conceptului numit „*respect și nu rezecț*”, care descrie o direcție orientată spre crearea unei abordări chirurgicale, care promovează aranjarea anatomică a țesuturilor prin evitarea rezecției, în scopul de a menține legăturile dinamice dintre structuri [8,9].

Materiale și metode

În acest articol au fost prezentate detaliile tehnice ale procedurilor chirurgicale care implică utilizarea de neocordaje artificiale. Preponderent studiul a fost axat pentru patologii degenerative ale valvei mitrale.

Selecția bolnavilor care ar putea beneficia de reconstrucția valvei mitrale este meritul virtual al cardiologului, care face examenul ecocardiografic și îndreaptă bolnavul spre cardiochirurg. Patologi-

ile degenerative mai des întâlnite sunt: degenerarea mixomatoasă a cuspelor valvei mitrale („clic-sindrom”, sindromul Barlow, prolapsul de valvă mitrală); sindromul Marfan; sindromul Elers-Danlos; pseudoxantoma; displazia fibro-elastică.

Regurgitarea mitrală poate fi rezultatul afectării oricărei părți a valvei mitrale și aparatului subvalvular sau poziționarea incorectă și perturbarea mecanicii a acestor componente. Studii histopatologice au demonstrat diferența de structură a foițelor valvulare la categoriile menționate, cu grad divers de interesare a țesutului elastic, colagen și mixomatos.

Rezultate și discuții

Istoria materialelor de fabricare a cordajelor și apariția suturilor ePTFE Gore-Tex

Prima descriere a politetrafluoretilenei expandate de către Herbert Vetter a fost efectuată într-un context experimental [11]. Acest fapt a fost adoptat de chirurgii pioneri precum David, care au abordat tehnica cu prudență [10]. După ce experiența a crescut, un număr mai mare de chirurghi au folosit acest material. Există mai multe dovezi că aspectul și performanța cordajelor Gore-Tex au fost aproape imposibil de distinse de cordajele native, el a devenit materialul dominant în uz în platiile de valvă mitrală.

Tehnici de corecție a VM care implică utilizarea cordajelor artificiale

Există o serie de măsuri tehnice implicate în utilizarea cordajelor artificiale pentru a corectă VM în baza caracterizării detaliate a defectului pre- și perioperator. Corecția poate fi considerată a fi formată din șase etape: atașarea cordajelor la mușchiul papilar; fixarea la cuspa; modularea lungimii lor; inserarea (sau nu) a unui inel anuloplastic; noduri strânse care fixează cordajele și testarea întregii tehnici. Aceste etape operatorii detaliază tehnicile pentru corecția cuspelor mitrale anterioare și respectiv, posterioare, cu condiția ca coaptarea lor să fie evaluată într-un cord plin (de preferință bătând) pentru a imita cât mai veridic condiții fiziologice funcționale.

Aceste principii sunt concepute pentru a reproduce modele naturale ale dispunerii și stresului în valva mitrală și, de asemenea, pentru a preveni eșuarea corecției. Relația anatomică între mușchiul papilar și cuspa VM trebuie să fie menținută. Aceasta înseamnă păstrarea relației dintre cordajele mușchiului papilar anterior cu jumătatea laterală a cuspelor anterioară și posterioară, precum și a mușchiului papilar posterior cu jumătatea medială a cuspelor anterioară și posterioară. Cordajele nu ar trebui să treacă peste aceste limite anatomiche.

Tehnici pentru corecția patologiei unei singure cuspe a VM

Aplicarea cea mai simplă a cordajelor artificiale

este în cazul prolapsului izolat al unui singure cuspe mitrale ca urmare a afectării degenerative. În forma sa cea mai simplă, prin trecerea unei suturi cu dublu ac Gore-Tex prin cusă și mușchiul papilar sunt formate două cordaje artificiale [12] (fig. 1). Avantajele acestei tehnici: este simplă și creează neocordaje de lungime fixă care permit păstrarea ASV. Totuși dezavantajul acestei tehnici este acela că se creează neocordaje cu o lungime fixă. O abordare timpurie pentru rezolvarea problemei necesității de ajustare a lungimii cordajelor după testare a fost tehnica turnichet descrisă de Kasegawa și colab. [13] (fig. 2). Aceasta presupune introducerea turnichetelor pe neocordaje, ținându-le la o anumită lungime în timpul testării competenței. Dacă testarea competenței indică lungimea satisfăcătoare, cordajele sunt legate. Avantajul acestei tehnici este acela că lungimea cordajelor este reglată la o lungime anatomic corectă. Dezavantajul este că lungimea necesară este obținută printr-un proces de încercări și erori.

Tehnica buclei multiple (tehnica David)

Construcția neocordajelor folosind mai multe bucle oferă un sistem de cordaje interconectate și autoreglabile care funcționează cu anatomia funcțională a VM [10]. Un astfel de sistem este capabil să moduleze distribuția de tensiune de-a lungul și între cuspele valvei. Acest fapt este de o importanță deosebită atunci când se încearcă a corija prolapsul sever sau atunci când ambele cuspe sunt afectate. Au fost descrise o serie de tehnici de utilizare a buclelor în formarea neocordajelor (fig. 3, 4).

Tehnici de limitare a numărului de treceri prin mușchiul papilar

Tam și colab. [16] au propus o modificare a tehnicii în buclă, care implică doar o singură trecere prin mușchiul papilar și un petec de teflon. Ca și mai înainte, un șubler este utilizat pentru a măsura lungimea corectă a cordajelor. Acest șubler este menținut la lungimea dorită și este utilizat pentru a construi mai multe bucle care sunt legate și astfel sunt conectate printr-o singură sutură, în loc de a lega fiecare buclă separat. O metodă similară a fost descrisă de Chan utilizând clipuri în locul turnichetelor [17] (fig. 5). Aceste tehnici au avantajul de a păstra integritatea mușchiului papilar, reducând numărul de treceri prin el la minim.

Tehnici pentru cordaje de lungime anatomică

Tehnicile descrise mai sus pot fi criticate deoarece un cord deschis, gol nu este starea anatomică în care să se efectueze măsurările de lungime. Au fost concepute alte metode pentru a face complexul mitral-ASV mai anatomic în timpul procesului de corecție.

O metodă simplă a fost descrisă de către Duran și Pekar [18] (fig. 6). Ei propun plasarea unei cusă-

turi temporare Alfieri care aduce cuspele în contact. Aceasta reproduce într-o anumită măsură structura lor în condiții fiziologice, iar cordajele sunt legate în această poziție. Alternativ lungimea cordajelor poate fi calculată în timpul ecocardiografiei preoperatorii; această strategie poate fi utilizată în combinație cu tehnicile descrise mai sus pentru generarea de lungimi specifice.

O abordare alternativă este de a lega cordajele în condițiile VS încărcat (umplut cu soluție salină), în timp ce cuspele sunt de asemenea coaptate cu o cusătură temporară Alfieri. Această tehnică de corecție simetrică propusă de Fattoush și colab. [19] reproduce forma și stresul modelului de cord încărcat, însă nemîșcat.

Tehnici pentru cordaje de lungime ajustabilă

Deși au fost descrise o serie de metode pentru a face neocordajele de o anumită lungime, multe au dezavantajul că suturile ePTFE sunt foarte alunecoase, iar lungimea finală poate varia în momentul ligaturării nodului.

O metodă care evită acest fapt a fost descrisă de Maselli și colab. [20] (fig. 7). Tehnica de buclă „ajustabilă” implică crearea unei lungimi extinse de ePTFE cu mai multe noduri la intervale de lungime anumită, ceea ce permite reglarea lungimii buclei *in situ*.

O metodă alternativă, care împiedică alunecarea nodului este cea propusă de Shudo și colab. [21] – metoda ligaturării continue a nodului (fig. 8). Aceasta implică mai întâi securizarea cordajelor la mușchiul papilar și legarea mai multor noduri strânse la o margine normală a cuspei. Acest fapt oferă o idee bună asupra numărului de noduri necesare pentru segmentul prolabat. Nodurile finale sunt legate după testarea competenței. Avantajul acestei tehnici este acela că este modificabilă și nu necesită aparatură suplimentară.

Evaluarea impactului cordajelor artificiale asupra funcției VM

Seeburger și colab. [25] a arătat că utilizarea tehnicii buclei reduce semnificativ insuficiența mitrală postoperatorie, crește zona orificiului mitral și reduce gradientul presional mediu comparativ cu rezecția cuspei.

Problemele rămase cu cordajele artificiale – lungimea optimă a cordajelor

Atât neocordajele lungi cât și cele scurte sunt în detrimentul acestei interacțiuni structurale și funcționale. Neocordajele scurte exercită tensiune înaltă asupra cuspei valvulare și mușchiului papilar. Aceasta poate provoca rupturi sau poate afecta mișcarea adecvată a cuspei. Neocordajele lungi pot eșua în corecția prolapsului și crește riscul de SAM. Calafiore [26] propune să se calculeze distanța dintre marginea

cuspei prolabate și inelul mitral cu ajutorul ecocardiografiei preoperatorii. Mai mulți autori propune măsurarea distanței dintre capul mușchiului papilar posterior și inelul mitral la coaptarea cuspelor [14, 21, 33] (fig. 9, 10, 11).

A fost concepute mai multe dispozitive speciale pentru determinarea lungimii. De cele mai multe ori acestea constau dintr-o bară centrală care este fixată la nivelul mușchiului papilar printr-o secțiune în T (la capătul distal) și la nivelul valvei de o secțiune în T suplimentară (la nivel proximal) în interiorul cordajelor artificiale în buclă. Acest fapt permite ligaturarea normală a cordajelor artificiale la nivelul cuspei. Prin

utilizarea cuspei opuse normale ca un punct de sprijin pentru dispozitiv, este asigurată lungimea corectă a a cordajelor [27].

Durabilitatea tehnicilor cu cordaje artificiale

Unele dintre cele mai bune dovezi de durabilitate a cordajelor artificiale provin dintr-un studiu recent, de către unul dintre primii utilizatori ale cordajelor artificiale Gore-Tex. David și colab. [28] au raportat recent o serie de peste 600 de pacienți care au fost supuși înlocuirii cordajelor artificiale pe parcursul a 25 de ani. La 18 ani după operație, cei ce nu au necesitat reintervenție la VM au constituit $90,2 \pm 2,4\%$, ceea ce indică o durabilitate excelentă.

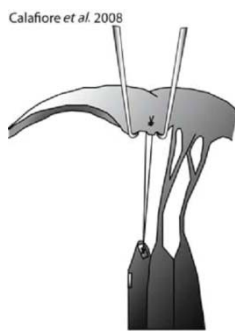


Fig. 1

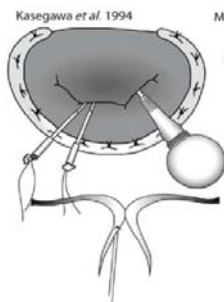


Fig. 2



Fig. 3

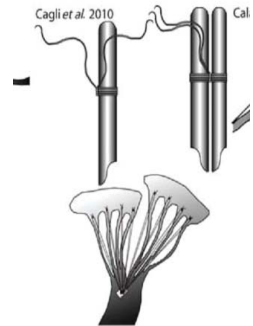


Fig. 4

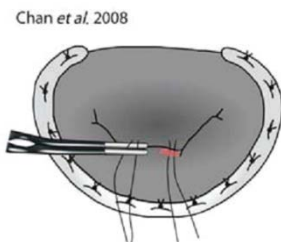


Fig. 5

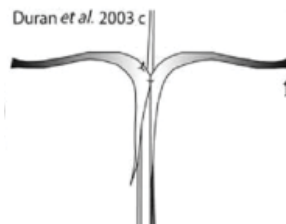


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8

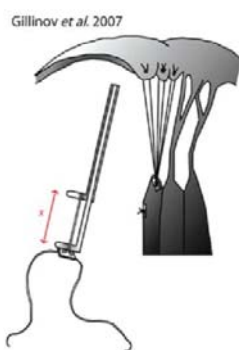


Fig. 9



Fig. 10

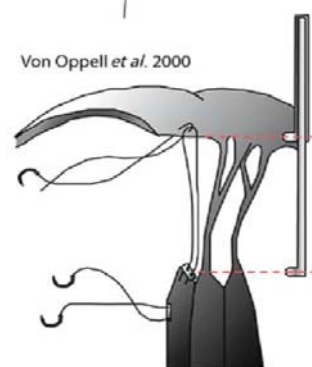


Fig. 11

Fig. 1-11. Tehnici chirurgicale de aplicare a cordajelor artificiale cu fire PTFE

Concluzii

Tehnicile clasice Carpentier fac plastia de VM în multe cazuri posibilă și valoarea lor nu ar trebui să fie minimalizată. Neocordajele artificiale sunt structuri durabile, versatile, care facilitează plastia VM în marea majoritate a cazurilor. Cu toate acestea, utilizarea lor constituie o provocare din punct de vedere tehnic și necesită o experiență acumulată. Provocările implicate în utilizarea lor au stimulat dezvoltarea unor soluții tehnice pentru a le menține longevitatea, a le aplica în diferite condiții anatomice precum și a le asigura lungimea corectă.

Bibliografie

1. Yun KL, Niczyporuk MA, Sarris GE, Fann JI, Miller DC. *Importance of mitral subvalvular apparatus in terms of cardiac energetics and systolic mechanics in the ejecting canine heart*. J Clin Invest. 1991;87:247–54.
2. Reimink MS, Kunzelman KS, Cochran RP. *The effect of chordal replacement suture length on function and stresses in repaired mitral valves: a finite element study*. J Heart Valve Dis. 1996;5:365–75.
3. Calafiore AM, Scandura S, Iaco AL, Contini M, Di Mauro M, Bivona A. *A simple method to obtain the correct length of the artificial chordae in complex chordal replacement*. J Card Surg. 2008;23:204–6.
4. Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, O'Brien SM, Rankin JS, Griffith BP. *J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for adult cardiac surgery. Less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database*. Ann Thorac Surg. 2010;90:1401–8. 1410 e1401 discussion 1408–1410.
5. Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. *A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:308–12.
6. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW. *Durability of mitral valve repair for degenerative disease*. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:734–43.
7. Yacoub M, Halim M, Radley-Smith R, McKay R, Nijveld A, Towers M. *Surgical treatment of mitral regurgitation caused by floppy valves: repair versus replacement*. Circulation. 1981;64:II210–16.
8. Bortolotti U, Milano AD, Frater RW. *Mitral valve repair with artificial chordae: a review of its history, technical details, long-term results, and pathology*. Ann Thorac Surg. 2012;93:684–91.
9. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Batz G, Urbanski P, Zacher M. *Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm results of the 'respect rather than resect' approach*. Ann Thorac Surg. 2008;86:718–25. discussion 718–25.
10. David TE. *Artificial chordae*. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004;16:161–8.
11. Vetter HO, Factor SM, Frater RW. *The use of glycerol-treated homologous pericardium as a substitute for cusps and chordae tendineae of the mitral valve in sheep*. Thorac Cardiovasc Surg. 1987;35:11–5.
12. Adams DH, Kadner A, Chen RH. *Artificial mitral valve chordae replacement made simple*. Ann Thorac Surg. 2001;71:1377–8. discussion 1378–1379.
13. Kasegawa H, Kamata S, Hirata S, Kobayashi N, Mannouji E, Ida T. *Simple method for determining proper length of artificial chordae in mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 1994;57:237–8. discussion 238–239.
14. von Oppell UO, Mohr FW. *Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops*. Ann Thorac Surg. 2000;70:2166–8.
15. Mandegar MH, Yousefnia MA, Roshanali F. *Pre-operative determination of artificial chordae length*. Ann Thorac Surg. 2007;84:680–2.
16. Tam R, Joshi P, Konstantinov IE. *A simple method of preparing artificial chordae for mitral valve repair*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:1486–7.
17. Chocron S. *Removable clips for mitral valve repair*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:1682–3.
18. Duran CM, Pekar F. *Techniques for ensuring the correct length of new mitral chords*. J Heart Valve Dis. 2003;12:156–61.
19. Fattouch K, Bianco G, Sbraga F, Sampognaro R, Ruvolo G. *Simple, safe and easy technique to ensure the correct length of artificial chordae in mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 2007;83:1902–3.
20. Maselli D, De Paulis R, Weltert L, Salica A, Scaffa R, Bellisario A. *A new method for artificial chordae length 'tuning' in mitral valve repair: preliminary experience*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134:454–9.
21. Shudo Y, Taniguchi K, Takahashi T, Matsue H. *Simple and easy method for chordal reconstruction during mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 2006;82:348–9.
22. Cagli K. *A simple method of making artificial chordal loops for mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 2010;89:e12–4.
23. Weber A, Hurni S, Vandenberghe S, Wahl A, Aymard T, Vogel R. *Ideal site for ventricular anchoring of artificial chordae in mitral regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143:S78–81.
24. Miller DW, Jr, Johnson DD, Ivey TD. *Does preservation of the posterior chordae tendineae enhance survival during mitral valve replacement?* Ann Thorac Surg. 1979;28:22–7.
25. Seeburger J, Falk V, Borger MA, Passage J, Walther T, Doll N. *Chordae replacement versus resection for repair of isolated posterior mitral leaflet prolapse: a egalite*. Ann Thorac Surg. 2009;87:1715–20.
26. Calafiore AM. *Choice of artificial chordae length according to echocardiographic criteria*. Ann Thorac Surg. 2006;81:375–7.
27. Iida H, Sunazawa T, Doi A, Ishida K, Irabu S. *A device for ensuring the neochordae replacement in mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 2010;90:2071–2.
28. David TE, Armstrong S, Ivanov J. *Chordal replacement with polytetrafluoroethylene sutures for mitral*

valve repair: a 25-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012.

29. Isoda S, Osako M, Kimura T, Mashiko Y, Yamana N, Nakamura S, et al. *The "loop with anchor" technique to repair mitral valve prolapse*. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012;18:170–3.

30. Smith JM, Stein H. *Endoscopic placement of multiple artificial chordae with robotic assistance and nitinol clip fixation*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:610–14.

31. Rodriguez E, Nifong LW, Chu MW, Wood W,

Vos PW, Chitwood WR. *Robotic mitral valve repair for anterior leaflet and bileaflet prolapse*. Ann Thorac Surg. 2008;85:438–44. discussion 444.

32. Maselli D, Ficarra E, Weltert L, Barberi F, Scaffa R, Bellisario A. *A method to avoid knot-tying in artificial chordae implantation for mitral valve repair*. J Heart Valve Dis. 2010;19:249–53.

33. Gillinov AM, Banbury MK. *Pre-measured artificial chordae for mitral valve repair*. Ann Thorac Surg. 2007;84:2127–9.

REZERVA CORONARIANĂ ÎN AFECȚIUNEA DOXORUBICINICĂ A MIOCARDULUI

Mihail Popovici¹ – academician AȘM, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Valeriu Cobet² – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Lucia Ciobanu¹ – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Ion Popovici¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Victoria Ivanov¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Nicolae Ciobanu¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Ion Moraru¹ – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Elena Panfile¹ – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Mihail Todiraș² – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Lilia Tacu² – asistent univ.,

Mihaela Ivanov² – studentă,

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

popovicim@gmail.com

Rezumat

Utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumetric a fost evaluată în vitro reactivitatea coronariană în cardiomiopatia doxorubicinică, reprodusă la șobolani prin administrarea antraciclinei în doză cumulativă de 16 mg/kg. Valoarea rezervei funcționale coronariene este semnificativ redusă cu până la 43,2% în CMPDx la acțiunea endotelium dependentă a factorilor vasotropi naturali: acetilcolina, adenoza și bradikina. Totodată, coronarodilatarea mediată prin hiperpolarizare nu este periclitată, RFC iminentă acțiunii peroxidului de hidrogen și EET-11,12 fiind decelată la nivelul martor. Acest patern al reglării perfuziei coronariene poate fi un mecanism compensator în condițiile disfuncției endoteliale, întrucât acțiunea ET-1 pe fondalul blocării canalelor responsabile pentru hiperpolarizare, K_{Ca} , a condus la o reducere semnificativ mai concludentă a fluxului coronarian în CMPDx comparativ cu indicele martor.

Cuvinte-cheie: doxorubicină, cardiotoxicitate, reactivitate coronariană

Summary. Coronary reserve in the doxorubicin induced myocardium injury

Using the model of izovolumetric isolated heart has been assayed in vitro the coronary reactivity in doxorubicin induced cardiomyopathy (DxCMP), reproduced in rat by antracycline administration in cumulative dose of 16 mg/kg. The coronary functional reserve (CFR) value in DxCMP is significantly reduced by a range up to 43,2% in response to endothelium-dependent action of natural vasotropic agents such as acetylcholine, adenosine and bradykinin. However, the coronary dilation mediated by hyperpolarization is not jeopardized, and CFR inherent to hydrogen peroxide and 11.12 EET action was estimated equal to control level. This pattern of coronary perfusion regulation could be a compensatory mechanism in endothelial dysfunction because the endothelin-1 action preceded by K_{Ca} channels (responsible for hyperpolarization) blocking led to a significant more conspicuous diminution of coronary flow in DxCMP comparing to control index.

Key words: doxorubicin, cardiotoxicity, coronary reactivity

Резюме: Коронарный резерв при поражении миокарда доксорубицином

Используя модель перфузии изолированного сердца, была исследована коронарная реактивность при доксорубициновой кардиомиопатии (ДКМП), воспроизведенной на крысах путём введения антрациклина в кумулятивной дозе, 16 мг/кг. Значение коронарного функционального резерва при ДКМП оказалось достоверно сниженной на величине до 43,2% при эндотелий зависимом воздействии натуральных факторов: ацетилхолина, аденозина и брадикинина. Тем не менее, коронарная дилатация опосредованной гиперполяризацией, на действие таких факторов, как перекись водорода и эпоксиэйкозатриены-11,12, была обнаружена нормальной. Этот механизм может быть компенсаторным в условия эндотелиальной дисфункции, поскольку действие эндотелина-1 на фоне блокирования калиевых каналцев (K_{Ca}), ответственных за гиперполяризацию, привело к достоверно более выраженному снижению коронарного потока по сравнению с контрольным показателем.

Ключевые слова: доксорубицин, кардиотоксичность, коронарная реактивность

Introducere

Doxorubicina (Dx) este un remediu anti-neoplastice eficient, utilizat cu predilecție în tratamentul pacienților cu leucemie acută și cronică, limfoame, sarcoame și cancer de sân. Acesta face parte din grupul antraciclinelor, care se remarcă prin acțiunea sa de inhibiție a topoizomerazei tipul II, replicării ADN și transcrierii ARN, potențarea formării radicalilor liberi de oxigen, precum și înlăturarea histonilor din cromatina nucleară [1, 2].

Atingerea efectului antitumoral al Dx este frecvent periclitată prin dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative drept o manifestare fatidică a cardiotoxicității preparatului, întâlnită la 10-15% din pacienții oncologici. Cardiomiopatia doxorubicinică (CMPDx) poate evolua foarte rapid, deja pe perioada primului an de aplicare a tratamentului antitumoral sau se constată tardiv, după mai mulți ani de la sistarea administrării Dx [3, 4, 5].

Fiind un acceptor potent de electron, Dx potențază nu numai stresul oxidativ, dar prin intermediul anionului superoxid, responsabil de activarea caspazei 3 și proteinei „heat-shock”-25, induce apoptoza celulară [6, 7].

Un alt mecanism important al CDx se referă la încărcarea cardiomiocitelor cu calciu, determinată în parte de activarea canalelor lente (voltaj dependente, L-type) de Ca^{2+} și a efluxului cationului din rezervele intracelulare cantonate în reticulul sarcoplasmatic, în timp ce pompa SERCA2a (ATP-aza de calciu) este inhibată [8]. Surplusul de calciu activează calpainele, care mediază 2 fenomene detrimentale în cardiomiocit: activarea caspazei 12 și titinei, ultimul, conducând la degradarea citoscheletului sarcomerului și depresia contractilă a miocardului [9].

Deja în concentrații mici doxorubicina inhibă respirația mitocondrială și beta-oxidarea acizilor grași, rezultând în declinul energetic al miocardului, asociat de micșorarea raportului creatinfosfat/creatin, formând astfel, o precondiționare pentru apoptoza și necroza cardiomiocitelor [10].

Remodelarea miocardului în CDx este definită

de mai multe paterne, printre care oportună se anunță activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, în special tipul 2 și 9 [11]. Degradarea exagerată a colagenului devine un factor trigger al dilatării ventriculare și evoluției insuficienței cardiace.

Cu toate acestea sunt slab cunoscute efectele Dx asupra reactivității coronariene și sistemului intrinsec de control al perfuziei coronariene. Deși entitatea fiziopatologică a cardiomiopatiei impune afectarea miocardului fără periclitarea sistemului coronarian, mai multe efecte iminente cardiotoxicității Dx sugerează hazardul funcțional al endoteliului vascular și compromiterea fenomenului coronarian Gregg, cum ar fi: apoptoza celulară, acumularea de peroxinitrit (ONOO), produsul reacției dintre anionul superoxid și oxidul nitric), reducerea fibrelor de elastină din perețele vascular [12], micșorarea expresiei factorului de transcripție KLF (Kruppel-like factor) implicat în angiogeneză, augmentarea răspunsului inflamator etc. Acesta din urmă se anunță oportun în remodelarea vasculară și diseminarea leziunilor endoteliale. C. Alise și colab. (2011) au demonstrat în acest context că doxorubicina stimulează eliberarea TNF-alpha de către macrofagele miocardului [13], iar M. Argun și colab. (2016) au decelat creșterea cantitativă semnificativă cu peste 34% a TNF-alpha în miocard deja după 2 săptămâni de acțiune a Dx [14].

Important de menționat, că creșterea expresiei TNF-alpha sub acțiunea Dx se atestă nu numai în miocard, dar și în perețele arterelor coronariene [15].

Prin urmare admiterea semnificației fiziopatologice a impactului coronarian al Dx în promovarea cardiotoxicității și evoluția CMPDx este inteligibilă.

Scopul studiului: evaluarea *in vitro* a răspunsului coronarian la acțiunea agenților vasotropi în CMPDx experimentală.

Material și metode

Afecțiunea Dx a miocardului s-a reprodus la șobolanii albi prin administrarea *i/p* a Dx (doza cumulativă 16 mg/kg în 2 săptămâni, 2 injecții/per săptămână în doza de o priză 4,0 mg/kg). Animalele au fost sacrificate prin eutanazie (tiopental de sodiu, 0,4

mg/kg) după 10 zile de la ultima injectare a antracilinei, întrucât doxorubicina este un remediu care în baza *clearance*-ului redus se cumulează efectiv în organism. Cordul izolat izovolumetric a fost perfuzat cu soluția Krebs conform modelului Langendorff fără recirculație la presiunea de umplere a estuarului aortic de 80 cm H₂O. Rezerva funcțională coronariană (RFC) s-a estimat prin modificarea relativă a fluxului coronarian (FC) la acțiunea acetilcolinei (Ach), adenozeinei (Az), bradikininei (Bk), peroxidului de hidrogen (H₂O₂), epoxieicosatrienelor 11,12 (EET-11,12) în concentrațiile 10⁻⁷-10⁻⁵ M față de valoarea bazală a FC. Totodată, a fost apreciat și răspunsul coronar-constrictor al endotelinei-1 (ET-1), inclusiv pe fondul premedicației cordului izolat cu apamină, blocator selectiv al canalelor de potasiu calciu dependente (K_{Ca}). Datele obținute au fost comparate și analizate statistic conform criteriului t-Student în raport cu inerențele din lotul martor (animalele intacte).

Rezultate

Valoarea rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumetric la acțiunea Ach în diferite concentrații poate fi estimată din tab.1.

Valoarea bazală (inițială) a FC în CMPDx nu diferă semnificativ față de paternul martor. Stimularea parasimpatică a cordului s-a impus printr-o creștere mai mică a FC comparativ cu lotul martor, fapt ce a condus la diferență semnificativă a indicelui în vârful

acțiunii Ach la concentrația agonistului natural $\geq 10^{-6}$ M. Reculul de 13,9 și 14,5% al FC se decelează la acțiunea Ach în concentrația de 10⁻⁶ M și, respectiv, 10⁻⁵ M.

Modificări similare al FC în CMPDx în raport cu răspunsul coronarian martor s-au constatat și la acțiunea altor 2 factori vasotropi cu efect coronarodilatator dependent de endotelii, adenozeina și bradikinina (tab. 2).

La acțiunea Ad și Bk în concentrația 10⁻⁷ M rezerva funcțională coronariană în CMPDx este comparabilă cu indicele martor, iar diferența fluxului coronarian estimat în vârful stimulării este statistic neconcludentă. Ca și în cazul Ach, devierile mai importante sunt decantate la acțiunea agenților coronarodilatatori naturali în concentrația 10⁻⁶ M, acestea devenind semnificative la concentrația Ad și Bk de 10⁻⁵ M, când fluxul coronarian se estimează în CMPDx semnificativ subiacent paternului martor cu 18,54% și, respectiv, 17,71%, iar valoarea RFC este depreciată cu peste 50%.

Importante se anunță datele privind valoarea RFC inerente acțiunii factorilor coronarodilatatori mediate prin mecanismul de hiperpolarizare, cum ar fi H₂O₂ și EET-11,12 (tab. 3).

Acțiunea acestor 2 factori vasotropi nu a determinat periclitarea rezervei funcționale coronariene în afecțiunea doxorubicinică a miocardului. Dimpotri-

Tabelul 1

Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea acetilcolinei

Lot	FC bazal	Acțiunea acetilcolinei (M)		
		10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
CMPDx (n=9)	12,7±0,8	13,2±0,8 RFC=3,94%	14,2±0,8* RFC=11,81%	14,8±0,9* RFC=16,54%
Martor (n=9)	13,4±0,9	14,9±0,9 RFC=11,19%	16,5±0,9 RFC=23,13%	17,3±1,0 RFC=29,10%

Legendă: * – semnificativ (p<0,05) vs indicele martor

Tabelul 2

Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea adenozeinei și bradikininei

Lot	Acțiunea adenozeinei (M)		Acțiunea bradikininei (M)	
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵
CMPDx	13,4±0,8 RFC=5,51%	14,5±0,8* RFC=14,17%	13,5±0,9 RFC=6,30%	14,4±0,8* RFC=13,39%
Martor	14,5±0,9 RFC=8,21%	17,8±1,1 RFC=32,83%	14,6±1,0 RFC=8,96%	17,5±1,1 RFC=30,60%

Legendă: * – semnificativ (p<0,05) vs indicele martor

Tabelul 3

Rezerva funcțională coronariană la acțiunea H₂O₂ și EET-11,12

Indice	Lot	H ₂ O ₂ (M)		EET-11,12 (M)	
		10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
RFC (%)	CMPDx	15,7±1,27	16,2±1,29	14,3±1,21	15,1±1,32
RFC (%)	Martor	14,9±1,25	15,7±1,31	14,1±1,22	14,7±1,34

vă, în ambele concentrații aplicate RFC chiar a fost mare, deși nesemnificativ, în CMPDx comparativ cu paternul martor, fapt ce indică asupra rolului mecanismului de hiperpolarizare, drept unul compensator, de alternativă privind fenomenul coronarian Gregg în condițiile afectării reactivității coronariene mediate de endotelul vascular.

Pentru a evidenția aportul acestuia în promovarea efectului coronaroconstrictor al ET-1 am apreciat efectul oligopeptidei pe fondalul blocării selective a canalelor K_{Ca} responsabile de hiperpolarizarea endotelocitului și miocitului neted vascular, utilizând apamina (tab. 4).

Lot	FC bazal	FC la stimulare		
		ET-1 (5×10^{-7} M)	ET-1 (5×10^{-6} M)	ET-1 + Apamină (5×10^{-7} M)
CMPDx	12,9±0,8	10,9±0,8 -15,5%	9,7±0,8 -24,8%	9,2±0,9 -28,78%
Martor	13,6±0,9	11,5±0,9 -15,4%	11,3±0,9 -16,9%	10,9±0,9 -19,85%

Acțiunea ET-1 în concentrația 5×10^{-7} M a indus o reducere similară a FC în ambele loturi. În concentrație mai mare (5×10^{-6} M) endotelina-1 a determinat o coronaroconstricție mai importantă în CMPDx, dat fiind că FC s-a redus cu 24,8% vs 16,9% în lotul martor.

Dacă ET-1 în concentrația 5×10^{-7} M acționează pe fondalul pretratării cordului izolat izovolumetric cu apamină, atunci diminuarea FC devine mai concludentă în ambele loturi, reculul indicelui față de valoarea bazală a fost mult mai mare în CMPDx comparativ cu paternul martor: 28,78% vs 19,85%. Altfel spus, decrementul FC iminent acțiunii ET-1 a crescut în CMPDx pe fondalul blocării canalelor K_{Ca} cu 85,7%, iar în lotul martor doar cu 28,9%.

Prin urmare se poate evidenția rolul mecanismului de hiperpolarizare la noima efectului coronaroconstrictor al ET-1, ponderea acestuia, luând în considerare caracterul modificării FC pe fondalul apaminei, fiind mai pertinentă în afecțiunea doxorubicinică a miocardului.

Discuție

Rezultatele evaluării *in vitro* a răspunsului coronarian în CMPDx demonstrează afectarea vasorelaxării mediate de endotelu inerentă acțiunii factorilor coronarodilatatori naturali principali: acetilcolina, adenzina și bradikinină. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea acestora este statistic redusă față de paternul martor și reculul se majorează odată cu creșterea concentrației factorului vasotrop. Deci, cardiotoxicitatea doxorubicinei care se poate manifesta

chiar în primele 24 de ore de la administrarea antraciclonei prin activarea notabilă a sistemului simpatico-adrenergic [16, 17] este în contuguitate cu periclitatea reactivității coronariene.

Pot fi aduse la apel mai multe cauze plauzibile ale acestui fenomen, efectul lor rezultat fiind micșorarea conținutului de oxid nitric (NO).

Doxorubicina micșorează expresia tetrahidropterinei, cofactorul principal al enzimei endoteliale constitutive de sinteză a NO, NOsec [16]. Acest impact este augmentat și prin efectul proinflamator al Dx declanșat preponderent prin majorarea expresiei TNF-alpha în miocard și arterele coronariene. Administrarea fluvastatienei în CMPDx murină a redus cardiotoxicitatea doxorubicinei, beneficiu asociat de atenuarea răspunsului inflamator și creșterea cantitativă a NO [18].

Reducerea viabilității NO datorită inactivării lui de către anionul superoxid eliberat excesiv sub acțiunea Dx ar fi un mecanism incipient al periclității fenomenului Gregg în CMPDx. R.Carvalho și colab. (2010) au relatat capacitatea Dx de a crește expresia genelor responsabile pentru glicoliza anaerobă, iar acumularea acidului lactic potențează acțiunea Dx de blocare a NOsec [19]. Administrarea Dx la pacienții oncologici a condus destul de repede (deja după 30 min) la elevarea conținutului sanguin de superoxid anion și afectarea reactivității vasculare endotelu dependente [20].

Doxorubicina stimulează prin intermediul receptorului TOLL-like-2 expresia factorului nuclear-kappaB, efect important atât în promovarea inflamației, cât și apoptozei celulare [21]. Apoptoza cardiomiocitelor induce depresia cardiacă iminentă CMPDx, iar a celulelor endoteliale – incompetența de sinteză a NO. Totodată, Dx diminuează fezabilitatea proceselor de angiogeneză prin ce se perpetuă injuriile endoteliale și disfuncția coronariană.

Pe de altă parte, datele studiului relevă că CMPDx excelează prin coronarodilatarea adecvată mediată prin hiperpolarizare dependentă de activarea canalelor de potasiu. Rezerva funcțională coronariană estimată la acțiunea peroxidului de hidrogen și EET-11,12 este similară paternului martor, fapt ce indică asupra funcționalității normale a receptorilor, activarea cărora asigură deschiderea canalelor K_{Ca} și hiperpolarizarea atât a endotelocitelor, care prin intermediul mecanismului electrogen de contact se propagă spre media musculară, cât și miocitelor netede vasculare.

Peroxidul de hidrogen este radicalul liber de oxigen activ format de către cardiomiocit, în special în tahicardie. Rata lui crește notabil și sub acțiunea Dx. Prin difuziune H_2O_2 atinge media musculară corona-

riană producând hiperpolarizarea și, respectiv, relaxarea acesteia. Endoteliocitul de asemenea este abil să elibereze H_2O_2 în condițiile stimulării de către stresul hemodinamic, dar paternul dat este mult inferior celui angrenat de cardiomiocit.

Sinteza EET-11,12 din acidul arihidonic este declanșată de epoxigenazele citocromului P450, expresia căruia este proprie nu numai hepatocitelor, dar este dovedită și pentru alte celule (e.g. astrocitele, endoteliocitele, cardiomiocitele etc.). Rolul EET-11,12, precum și EET-14,15 în reactivitatea vasculară este consemnat prin prisma fenomenului Vanhoutte, entitatea căruia constă în capacitatea acestor derivați ai acidului arahidonic de a relaxa arterele organelor vitale independent de capacitatea endoteliului vascular de sinteză a oxidului nitric [22].

Este importantă evidența potențării efectului coronarocunstrictor al ET-1 în CMPDx în condițiile blocării canalelor K_{Ca} , dat fiind că decrementul FC a crescut mai mult ca triplu comparativ cu paternul martor. Endotelina-1 este recunoscută drept cel mai potent agent vasoconstrictor și se anunță implicată în patogenia CMPDx, iar blocarea receptorilor ETA sau inhibiția enzimei de sinteză a ET-1 se impune prin beneficii cardiace [23, 24]. Există dovezi ce arată că administrarea într-o priză a Dx în doza de 20 mg/kg conduce la creșterea expresiei ET-1 în miocard, în asocierea cu majorarea TNF- α , dialdehidei malonice și reducerea activității antioxidante totale [25]. Prin urmare, influențele farmacologice ce majorează expresia citocromului P450 pot atenua cardiotoxicitatea Dx prin ameliorarea coronarodilatării iminente fenomenului Vanhoutte.

Concluzii

1. Afecțiunea doxorubicinică a miocardului excelează prin micșorarea semnificativă cu până la 43,2% a rezervei funcționale coronariene iminente acțiunii factorilor cu efect coronarodilatator endotelial dependent: acetilcolină, adenozină și bradikinină.

2. Coronarodilatarea mediată prin hiperpolarizare rezultantă din acțiunea H_2O_2 și EET-11,12 nu este periclitată în CMPDx, iar aportul canalelor K_{Ca} în contracararea efectului coronarocunstrictor al endotelinei-1 este mai concludent comparativ cu paternul martor.

Bibliografie

1. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev, 2004; 56(2): 185-229.

2. Pang B, Qiao X, Janssen L et al. *Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin*. Nature Communications, 2013; 4: 1908-1910.

3. Singal PK, Iliskovic N. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy*. New Eng J Med, 1998; 339: 900-905.

4. Kumar S, Marfatia R, Tannenbaum S et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy*. Tex Heart Inst J, 2012; 39(3): 424-427.

5. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol, 2012; 52(6): 1213-1225.

6. Simunek T, Sterba M, Popelovs O et al. *Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron*. Pharmacol Rep, 2009; 61: 154-171.

7. Tatidede E, Sehirli O, Veliglu-Ogunc A et al. *Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage*. Free Radic Res, 2009; 43: 195-205.

8. Arai M, Yoguchi A, Takizawa T et al. *Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum $Ca(2+)$ -ATPase gene transcription*. Circ Res, 2000; 86: 8-14.

9. Lim CC, Zuppinger C, Guo X et al. *Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes*. J Biol Chem, 2004; 279: 8290-8299.

10. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, de Silva R et al. *Acute toxicity of doxorubicin on isolated heart: response of kinases regulating energy supply*. Am J Physiol heart Circ Physiol, 2005; 289: H37-H47.

11. Goetzenich A, Hatam N, Zerneck A et al. *Alteration of matrix metalloproteinases in selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig*. J Heart Lung Transplant, 2009; 28: 1087-1093.

12. Uhm JS, Chung WB, Yoon JS et al. *Effects of adriamycin and candesartan on the collagen and elastin of the aorta in rats*. Clin Hypertens, 2014; 20: 8-17.

13. Aluise CD, Miriyala S, Noel T et al. *2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain*. Free Radical Biology and Medicine, 2011; 50(1): 1630-1638.

14. Argun M, Uzum K, Sonmez M et al. *Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats*. Anatol J Cardiol, 2016; 16: 234-241.

15. Mukherjee S, Banerjee S, Maulik M et al. *Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- α expression*. BMS Pharmacol, 2003; 3: 16-22.

16. Lemonyatis M. *Adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Med Cases, 2015; 6(5): 226-228.

17. Chen YL, Chung SY, Chai HT et al. *Early administration of carvedilol protected against doxorubicin-induced cardiomyopathy*. J Pharmacol Exp Ther, 2015; 355(3): 516-527.

18. Riad A, Bien S, Westermann D et al. *Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice*. Cancer Res, 2009; vol.69, p. 695-703.

19. Carvalho RA, Sousa RP, Cadete VJ et al. *Metabolic remodeling associated with subchronic doxorubicin CMP*. Toxicology, 2010; 270: 92-98.

20. Duquane D, Hirsch GA, Chakrabarti A et al. *Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase*. Vasc Med, 2003; 8: 101-107.
21. Nozaki N, Shishido T, Takeishi Y, Kubota I. *Modulation of doxorubicin-induced cardiac dysfunction in toll-like receptor-2-knockout mice*. Circulation, 2004; 110: 2869-2874.
22. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. *Endothelial dysfunction and vascular disease*. Acta Physiologica, 2009; 196(2): 193-222.
23. Miyagawa K, Emoto N, Widyantoro D et al. *Attenuation of Doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment*. Hypertension, 2010; 55(3): 738-746.
24. Bien-Moller. *The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy*. Cancer Research, 2013; 67(21): 10428-10435.
25. El-Boghdady NA. *Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity*. Ind J Biochem Biophys, 2013; 50: 202-209.

SINCOPA: MECANISMELE PATOFIZIOLOGICE

Aurel Grosu¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Aurica Răducan – dr. în șt. med., conf. cercet.,
ISMP Institutul de Cardiologie¹
aagrosu@mail.ru

Rezumat

Tulburările patofiziologice ale hipotensiunii ce cauzează sincopa rămân incomplet elucidate. În cadrul acestui articol sunt descrise mecanismele fiziologice responsabile de menținerea circulației cerebrale, unii factori ce favorizează toleranța ortostatică, sunt analizați triggerii posibili în declanșarea sincopei asociate accidentului vasovagal.

Cuvinte-cheie: sincopa, mecanism patofiziologic

Summary. Patophysiological mechanisms of syncope

Syncope is a diagnostically challenging syndrome in humans. It occurs either when cerebral flow is transiently interrupted or when oxygen or nutrient delivery is impaired for other reason. In this article we described the patophysiological mechanisms responsible for the maintenance of the cerebral circulation, some factors that induce ortostatic intolerance, possible triggers in vasovagal syncope.

Key words: syncope, patophysiological mechanisms

Резюме. Синкопа: патофизиологические механизмы

Механизмы возникновения синкопальных состояний полностью не изучены. Патогенез синкопальных состояний чаще всего обусловлен внезапно развившейся транзиторной церебральной гипоперфузией. В данной статье освещены патофизиологические механизмы ответственные за обеспечение мозгового кровообращения, факторы которые способствуют ортостатическую нетолерантность, проанализированы триггеры вазовагальных синкопальных состояний.

Ключевые слова: синкопальные состояния, патофизиологические механизмы

Sincopa este un simptom clinic caracterizat prin pierderea tranzitorie a conștienței datorată hipoperfuziei cerebrale globale tranzitorii, apărut pe fundalul scăderii tensiunii arteriale sistemice (TA). Diminuarea tranzitorie a presiunii parțiale a O₂ reprezintă o cauză mai puțin tipică. Sincopa, de obicei, survine în poziție ortostatică a individului sau la schimbarea poziției corpului din clinostatism în ortostatism (hipotensiune ortostatică sau posturală). Hipotensiunea poate fi rezultatul afectării mecanismului mediat neural de control al TA (de ex., sincopa vasovagală) sau al reducerii tranzitorii a debitului cardiac (mai frecvent în aritmii). Mai multe cauze posibile pot conduce, în diferită măsură, la dezvoltarea unei stări sincopale (tab. 1). În poziție verticală circula-

ția cerebrală este deosebit de susceptibilă la hipotensiunea arterială datorată efectului gravitației. De exemplu, presiunea de perfuzie cerebrală în poziție verticală este cu 20 mm Hg mai joasă decât în artera brahială (fig.1). Efectul gravitației cauzează o depozitare suplimentară a sângelui în patul venos inferior și conduce la pierderea unui volum plasmatic prin escaladarea din capilare în țesuturi. În pofida stresului ortostatic, de obicei presiunea arterială medie se modifică nesemnificativ, în special datorită reflexului presor, care determină constricția vaselor de rezistență și capacitanță și tahicardie. Oricum, acest mecanism compensator are anumite limite, deoarece, atingând nivelul critic, devine inadecvat pentru menținerea continuă a tensiunii arteriale. Prăbuși-

rea tensiunii arteriale se poate produce treptat, atunci când mecanismele de compensare devin insuficiente sau poate fi bruscă, când întreținerea presiunii normale nu este posibilă datorită unei vasodilatații și bradicardii subite.

În cadrul acestui articol ne propunem descrierea mecanismelor fiziologice responsabile de menținerea circulației cerebrale, reliefării unor factori ce favorizează toleranța ortostatică sau alte forme de stres hipovolemic, fiind expuse de asemenea și unele meditații cu privire la „trigerii” posibili în declanșarea sincopii asociate accidentului vasovagal. Deși această sinteză se referă la „patofiziologie”, este important să înțelegem că sincopa nu totdeauna depinde de un control fiziologic anormal. Răspunsul subiecților normali cu toleranță ortostatică majoră pare să fie similar celui observat la majoritatea bolnavilor cu sincopă. Diferența se reduce doar la gradul reacțiilor induse de același stres.

Tabelul 1

Cauzele sincopelor

Micșorarea tensiunii arteriale

Debit cardiac scăzut

Reîntoarcere venoasă inadecvată – prin depozitare venoasă periferică sau hipovolemie

Cauze cardiace – tahiaritmii, bradiaritmii, valvulopatii, bradicardie

Scăderea rezistenței vasculare periferice

Criză vasovagală

Vasodilatație cutanată de amploare în stresul termic

Cauze reflexogene – criza vasovagală, sindromul sinusului carotidian, reflexele de durere viscerală (poate cauza vasodilatație sau vasoconstricție), de scăderea stimulației receptorilor de întindere viscerali (de ex. vezică goală dilatată)

Medicamente cu acțiune vasodilatatoare

Neropatie autonomă

Creșterea rezistenței vaselor cerebrale

Vasoconstricție cerebrală

Scăderea concentrației de CO₂ datorată hiperventilației

Vasospasm cerebral (?)

Boală vasculară cerebrală ale arterelor extracraniene sau intracraniene

Alte cauze de disfuncții cerebrale

Epilepsia – poate fi confundată cu o simplă sincopă

Tulburări metabolice și endocrine - hipoglicemia, boala Addison, hipopituitarismul

Tulburări electrolitice – se pot asocia hipovolemiei sau precipita apariția aritmiilor cardiace

Fiziologia poziției ortostatice

La trecerea individului în poziție orizontală, circa 500-1000 ml. de sânge se redirecționează dinspre torace spre vasele distensibile de capacitanță din

zona subdiafragmală. Peste 50% din acest volum se deplasează în primele 10 secunde. Majoritatea sângelui se depozitează în venele largi de capacitanță ale extremităților declive [1]. Depozitarea, inclusiv în aria splanchnică, pare a fi mai importantă decât se considera anterior. Acest lucru a fost confirmat în baza studiilor care au simulat ortostaza prin aplicarea presiunii negative a părții inferioare a corpului [2].

Depozitarea gravitațională a sângelui este împiedicată de factorul mecanic. Încrucișarea și contracția picioarelor și a musculaturii abdominale s-au dovedit a fi benefice în prevenirea sincopelor ortostatice și vasovagale. Amplificarea efectului de pompă toracoabdominală la inspirarea printr-un dispozitiv de rezistență conduce de asemenea la creșterea întoarcerii venoase spre circulația centrală, ameliorând concomitent și gradientul fluxului sangvin în circulația cerebrală [3].

Depozitarea venoasă accelerată și instantanee rezidă în diminuarea rapidă a volumului de sânge circulant. Dacă mecanismele compensatorii nu se instituie prompt, TA se prăbușește și subiectul cade sau prezintă manifestări presincopale (ex., vertij, afectarea vederii).

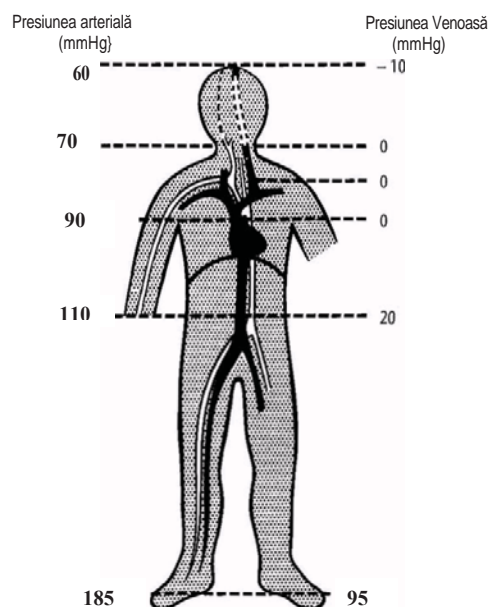


Fig. 1. Efectul gravitațional asupra presiunii arteriale și venoase în ortostază, la om în repaus. Mai jos de nivelul inimii presiunea arterială și venoasă crește.

Deasupra inimii valorile presiunii scad. În interiorul craniului presiunea de perfuzie (arterio-venoasă) rămâne relativ constantă datorită presiunii subatmosferice în sinusurile cerebrale

Controlul tonusului vasomotor simpatic asupra vaselor de rezistență și capacitanță splanchnică, mediat de receptorii presori arteriali (în special carotidieni), este cel mai important mecanism în menținerea tensiunii normale posturale la oameni [1].

Sucesiunea reacțiilor de compensare ortostatică poate fi divizată în 3 faze: *răspunsul inițial* (primele

30 de sec), *faza precoce de stabilizare* (1-2 min de ortostază) și *ortostază prelungită* (>5min ortostază). Această etapizare reflectă modificările fiziologice și are relevanță clinică directă [1]. Prima fază (inițială) corespunde acuzelor inițiale presincope sau sincope ce apar brusc după ridicarea din poziția îndelungată culcată sau așezată pe vine [4]. În faza II (precoce), de obicei, în oficiu sau la patul bolnavului, se reușește măsurarea TA pentru aprecierea hipotensiunii ortostatice. În funcție de situația clinică, hipotensiunea ortostatică va fi detectată pe parcursul a 3 minute după ridicarea în poziție verticală, la 50-100% din pacienții cu disfuncție autonomă. Fază III corespunde cu hipotensiunea ortostatică „întârziată”, de exemplu în sindromul de tahicardie ortostatică posturală și la persoanele susceptibile pentru sincopa vasovagală [5].

Circulația cerebrală

Circulația cerebrală este de circa 50-60 ml/min la 100 g de țesut cerebral. După cum se poate observa în fig.1, presiunea arterială la nivelul creierului în poziția verticală a individului este mai joasă decât la nivelul cordului, deși presiunea de perfuzie nu se modifică radical, în special datorită presiunii subatmosferice în sinusurile venoase. Fluxul sanguin în creier este menținut la cote aproape constante prin autoreglarea locală, care este eficientă într-un anumit interval al presiunii arteriale. Limita inferioară a presiunii arteriale medii, la care autoreglarea este eficientă, la nivelul circulației cerebrale este de 50-55 mmHg. Sub această presiune fluxul prin artere se diminuează progresiv concomitant cu scăderea gradientului presional de-a lungul vasului. Având în vedere nivelul constant al gazelor în sânge, este evident că fluxul cerebral este, în mare măsură, independent de presiunea arterială sistemică atât timp cât rămâne în limitele autoreglării. Autoreglarea încetează a mai funcționa atunci când nivelul presiunii arteriale scade sub 60 mmHg [6]. Totodată, fluxul cerebral mai este influențat și de modificările chimice din sânge, în particular, de scăderea concentrației parțiale a CO₂. O hiperventilație suficientă pentru scăderea PaCO₂ sub 30 mmHg poate diminua la jumătate fluxul cerebral, nivel la limita celui considerat critic pentru asigurarea unei funcții cerebrale normale. O asemenea situație poate fi detectată când presiunea arterială cerebrală medie scade sub 40 mm Hg sau cea sistolică sub 50 mmHg și corespunde unei presiuni arteriale medii la nivelul inimii în poziția verticală de 50-60 mmHg (vezi fig. 1). Circulația cerebrală are o inervație slabă, iar controlul nervos pare a fi relativ irelevant, deși există opinii, potrivit cărora sincopa poate fi precedată de un spasm paradoxal al vaselor cerebrale [7].

Oricum, până în prezent, existența acestui răspuns „paradoxal” este pusă în discuție, considerându-se că acesta este totalmente rezultatul hipotensiunii și hipocapniei în atingerea valorilor critice ale presiunii arteriale cerebrale [8]. Rolul reactivității vaselor cerebrale în declanșarea sincopei posturale rămâne a mai fi încă evaluat. Deoarece episodul sincopal frecvent este precedat de hiperventilație, se pare că asocierea hipocapniei și hipotensiunii anticipează, în majoritatea cazurilor, apariția sincopei. Recent s-a constatat că, la unele persoane susceptibile pentru sincope, hipocapnia produce un efect vasoconstrictor exagerat al vaselor cerebrale, cât și generează un efect considerabil dilatator al circulației periferice [9]. Ambele efecte predispun la hipoperfuzie cerebrală.

Tulburări locale ale circulației cerebrale

Insuficiența circulației sistemice reprezintă, aproape întotdeauna, cauza sincopei (de ex., scăderea TA sub nivelul minim al autoreglării). Totuși, uneori circulația cerebrală poate fi ea însăși „vinovată” pentru unele pierderi de conștiință mai puțin definite. Atacul ischemic tranzitor al unei artere carotide nu cauzează de obicei pierderea conștiinței, dar ultima se va manifesta pregnant atunci când vasul rămas este deja compromis sau complet ocluzat. Un alt exemplu ar fi presiunea intratoracică înaltă care poate afecta perfuzia vasculară cerebrală. Acest mecanism se atestă în sincopa tusigenă, când presiunea venoasă cerebrală crește atât de mult, încât se contrapune TA, diminuând perfuzia cerebrală.

Nu este delimitată contribuția sincopei de reflex în acest context. Un mecanism similar poate explica pierderea conștiinței la copii în „căderile prin reținerea respirației” (*blue breath holding spells*), fenomen ce implică manevra Valsalva în mecanismul de declanșare. Creșterea bruscă a presiunii intracraniene poate de asemenea cauza pierderea subită a conștiinței, de exemplu în hemoragiile subarahnoidiene.

Rezistența vasculară

Presiunea arterială este direct dependentă de rezistența vasculară periferică (RVP). Conform ecuației Hagen Poiseuille, RVP variază invers proporțional cu raza⁴ a vasului (legea puterii a patra). Mici modificări ale razei vasului modifică RVP (ex: dacă raza se dublează (2x) rezistența vasculară periferică scade de 16 ori). Astfel, tonusul arteriolar (determinat de contracția fibrelor musculare netede din pereții arteriolari) este decisiv în controlul perisunii arteriale și este controlat preponderent de reflexul presor prin mecanismul „feedback” [10].

În tabelul 1 sunt enumerați factorii care ar putea produce scăderea rezistenței vasculare. Uneori aceștia însumează: un mediu torid poate provo-

ca o vasodilatație cutanată răspândită, favorizând declanșarea sincopiei la indivizi susceptibili, de exemplu la cei cu insuficiență autonomă, la administrarea remediilor vasodilatatoare sau în prezența altor cauze reflectorii. Oricum, de mult timp este cunoscut faptul că sincopa vasovagală se asociază cu o reducere bruscă a tonusului arteriolar. Se acreditează ideea că acest proces este mai pronunțat în circulația musculară. Luând în considerație faptul că masa mușchilor scheletali este relativ voluminoasă, efectul rezultat asupra presiunii arteriale poate fi unul considerabil. Totuși vasodilatația, cel puțin în cazul experimentelor efectuate pe animale, a confirmat faptul că nu se limitează doar la țesuturile musculare, fiind observată și în alte zone ale patului vascular [11]. Mecanismul, prin care se produce această vasodilatație rapidă și intensă, rămâne deocamdată un subiect de intense dispute academice. Creșterea fluxului sanguin peste nivelul de repaus după denervarea vasului a constituit mult timp un argument forte al existenței unor nervi activi vasodilatatori, considerați a fi colinergici. Totuși, la moment nu sunt evidențe anatomice în primatul existenței nervilor colinergici simpatici cu efect vasodilatator în mușchi, iar vasodilatația intensă se produce mai probabil în rezultatul unei inhibiții momentane al activității simpatică. Acest lucru a fost observat la oameni [12,13].

Sincopa aritmică

Influența aritmiilor cardiace asupra presiunii arteriale sistemice depinde de efectul aritmiei asupra debitului cardiac și de efectivitatea reglării vasomotorii simpatică reflectorii, mediate prin baroreceptori. Exemplul clasic de sincopă aritmică este atacul sincopal Adams-Stokes, care apare în rezultatul blocului atrioventricular tranzitor. Hiperemia facială pronunțată la reobținerea conștienței după un episod de pierdere tranzitorie a conștienței se consideră a fi patognomonică pentru atacul Adams-Stokes. Totuși, un studiu recent a demonstrat că acest „semn” nu este caracteristic doar pentru acești pacienți. Când TA crește rapid, după reîntoarcerea la poziția de clinostatism hiperemia pronunțată facială este încă prezentă și la pacienții cu sincopă vasovagală, fiind cauzată de sângele suprasaturat cu oxigen care este pompat spre patul arterial spasm [1].

Influența tahiaritmiilor asupra TA sistemice este complexă. O descreștere abruptă și marcată a TA imediat după declanșarea unei tahicardii supraventriculare (SVT) a fost descrisă la pacienți cu cord normal. Limita inferioară a TA este atinsă în primele 10 secunde, iar revenirea treptată durează timp de 30 secunde în ciuda persistenței tahicardiei. În poziție ortostatică modificările sunt mult mai pronunțate.

Distensia bruscă și contracția atrială viguroasă pe fundalul valvelor atrioventriculare închise cu vasodilatare reflectorie s-au dovedit că se află la baza scăderii inițiale tranzitorii a TA [14]. Vârstnicii, în virtutea prezenței multiplelor comorbidități, sunt mai susceptibili pentru hipotensiune. La aceste persoane debitul cardiac poate fi afectat și de tahicardii supraventriculare (în particular, fibrilația atrială), fiindcă timpul necesar pentru umplerea ventriculară adecvată (în special la afectarea funcției diastolice dependente de vârstă) este diminuat și poate fi insuficient pentru menținerea unui debit cardiac adecvat. La pacienții cu tahicardie ventriculară susținută, aritmie ce tinde să fie asociată unei maladii organice cardiace, debitul cardiac se află deja sub valorile normale, astfel contribuind la scăderea TA. Totuși, nu toate tahicardiile ventriculare cauzează hipotensiune (ex. majoritatea tahicardiilor idiopatice din ventricul stâng și tahicardiile din tractul de eiecție al ventriculului drept).

Faptul că unii pacienți mențin o TA satisfăcătoare pe parcursul tahicardiei ventriculare (chiar la prezența patologiei organice cardiace) denotă importanța factorilor periferici în stabilizarea hemodinamicii la tahiaritmii.

Este important că pacienții cu boli cardiace, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică sau stenoza aortică, tahicardii supraventriculare și ventriculare care pot cauza sincopă cardiace, ar putea să prezinte și sincopă neurocardiogena, de asemenea proprii acestor pacienți. Se consideră că sincopa de reflex poate fi favorizată propriu-zis de hipertrofia cordului, probabil prin implicarea mecanoreceptorilor atriali și ventriculari. Prezența acestui reflex anormal sau exagerat poate agrava consecința hemodinamică a unei aritmii concomitente.

Pentru sincopa vasovagală este caracteristică, de obicei, vasodilatația, însă acesteia i se asociază frecvent o componentă de rărire a ritmului cardiac, care poate varia de la o ușoară scădere a frecvenței cardiace până la perioade de asistolie severă, cu durata de câteva secunde. Importanța bradicardiei în dezvoltarea sincopiei rezultă din relația acesteia cu debitul cardiac. Ecuația $Q = FC \times VB$ (unde Q este debitul cardiac, FC- frecvența și VB - volumul bătaie) presupune că debitul cardiac este direct proporțional cu frecvența ritmului. Însă frecvența cardiacă și volumul bătaie de asemenea sunt interdependente și, în majoritatea cazurilor, ascensiunea frecvenței ritmului este compensată prin reducerea volumului bătaie [15]. Nu constituie o excepție nici situația când umplerea venoasă este mai abundentă, de exemplu în timpul efortului prelungit, în absența tahicardiei, proces în care debitul cardiac va fi limitat de volumul telediastolic maxim. În

condițiile unei întoarceri venoase reduse, în stresul ortostatic, debitul cardiac este limitat mai mult de gradul redus al umplerii venoase, decât de frecvență golirii (descărcării) cordului. Rolul frecvenței ritmului în aceste condiții este demonstrat și prin rezultatele decepționante ale stimulării cardiace în scopul ameliorării toleranței ortostatice [16].

Sucesiunea evenimentelor ce favorizează apariția sincopei vasovagale

Răspunsul cardiovascular în cazul stresului ortostatic, ce culminează cu o stare sincopală, se pare că traversează câteva etape [17]. În faza inițială de *compensare* presiunea diastolică crește paralel cu majorarea semnificativă a rezistenței vasculare periferice. Concomitent discrește rata variabilității ritmului (influențată de activitatea vagală) și sensibilitatea cardiacă la reflexul presor. În faza ulterioară, sporește progresiv frecvența contracțiilor cardiace fără modificarea evidentă a rezistenței vasculare periferice. Faza de *instabilitate*, caracterizată prin oscilații (uneori considerabile) ale ritmului cardiac și TA, durează în medie 10,6 sec. Tonusul vagal și sensibilitatea baroreflexului rămân la cote scăzute. Dezvoltarea *presincopiei* se asociază cu scăderea bruscă a FCC și TA. În majoritatea cazurilor (71%) inițial coboară TA, bradicardia fiind observată mai rar (14%). Rata variabilității ritmului indică o creștere a activității vagale simultan cu accentuarea sensibilității reflexului presor cardiac. Valoarea și durata etapelor răspunsului pozitiv diferă, frecvent fazele se suprapun, iar timpul manifestării intoleranței ortostatice durează de la 3 până la 33 de minute.

Rezistența vasculară periferică, mediată în special prin baroreceptori, este acel mecanism principal de menținere a TA pe parcursul stresului ortostatic. Capacitatea persoanei de a tolera stresul ortostatic se află în raport direct cu competența mecanismului de creștere a rezistenței vasculare periferice [18]. Se pare însă că reflexul presor nu este singurul în asigurarea vasoconstricției. Există unele informații despre includerea în acest proces a receptorilor venoși subdiafragmali [19].

Factorii declanșatori (trigger) pentru sincopă

Este subiectul cel mai mult discutat în patofiziologia sincopei. Este dificilă explicitarea descreșterii întoarcerii venoase, răspunsul normal așteptat de tahicardie și vasoconstricție se modifică brusc în direcție diametral opusă. Până în prezent se acredita ideea că acest mecanism este declanșat de reflexul Bezold-Jarisch, prin stimularea paradoxală a receptorilor ventricolari, mecanism pus la îndoială tot mai frecvent în ultimul timp, invocându-se următoarele argumente: doar câteva aferențe ventriculare sunt excitate de contracția viguroasă a ventriculului gol [20];

reflexul Bezold-Jarisch a fost demonstrat numai la stimuli chimici exogeni, nu și la cei mecanici [20]; componentul vasodilatator al sincopei se manifestă și la pacienți cu transplant de cord, adică cord denervat [21]; studiile ecocardiografice au indicat lipsa obligatorie a “ventricolului gol” cu contracție viguroasă [22].

Se iau în considerație și alte mecanisme alternative, care însă par a fi mai mult de natură speculativă [23]. Nu se exclude influența centrelor cerebrale superioare, în particular a hipotalamusului, care ar putea induce sincopa fără stres cardiovascular special. În mecanismul răspunsului sincopal poate fi implicată influența hormonală asupra creierului prin receptorii opioizi (probabil „tip 8”), răspuns care în cazul animalelor a putut fi prevenit de naloxon. Rezultatele, în cazul oamenilor sunt însă puțin concludente.

O altă influență hormonală asociată sincopei ar putea fi vasopresina, care crește brusc și esențial înainte de debutul sincopei [24]. Deși efectul direct al vasopresinei este vasoconstricția, ea generează indirect creșterea accentuată a sensibilității receptorilor presori [25]. Aceasta ar putea explica inhibiția simpatică prin creșterea sensibilității baroreceptorilor la finalul testului tilt când pacientul este deja reîntors în poziția orizontală sub acțiunea presiunii pulsatile, care poate induce vasodilatație și bradicardie ulterioară.

O altă cauză a reacției sincopale ar putea fi atribuită reducerii perfuziei cerebrale. Deși apariția vasospasmului cerebral este incertă, suntem siguri de existența reducerii perfuziei cerebrale înainte de apariția sincopei, care de obicei reprezintă mai puțin de jumătate din valoarea restantă. O comunicare recentă demonstrează că reacția vasovagală a fost precedată de o activitate lentă a undelor EEG din emisfera cerebrală stângă [26], fapt ce nu a fost demonstrat la subiecții care nu au manifestat sincopă vasovagală, inclusiv la cei cu disfuncție autonomă a căror presiune arterială a căzut progresiv fără clinică vasovagală. Această observație nu ne permite să delimităm cert factorul trigger, dar indică asupra necesității de a aprecia mecanismul cerebral cu aceeași atenție ca și în cazul celui cardiac.

Factori predispozanți sincopei – stresul emoțional

Emoțiile negative pot induce o reacție vasovagală la persoanele susceptibile chiar și în lipsa stresului gravitațional. Printre acești stimuli sunt intervențiile intravasculare și introducerea cateterelor. Chiar și persoanele care, la prima vedere, nu sunt predispușe la stări sincopale secundare procedurilor intravasculare, acestea pot influența grav reacția la stresul ortostatic [23].

Manevra Valsalva

Manevra Valsalva în varianta clasică, constă în

efectuarea unei expirații forțate având glota închisă. Astfel se generează o presiune între torace și abdomen de aproximativ 40 mmHg. Deoarece toate vasele din această regiune suportă o presiune crescută, gradientul arterio-venos nu este modificat. Totuși, în exteriorul acestei arii, reîntoarcerea venoasă este considerabil scăzută, fapt ce conduce la un șir de modificări complexe în sistemul cardio-vascular. Faza II a manevrei Valsalva implică reducerea în debitul cardiac cu descreșterea presiunii arteriale. Aceasta conduce la vasoconstricție și tahicardie compensatorie pentru menținerea tensiunii arteriale, care însă poate fi inadecvată, provocând hipotensiune progresivă și sincopă. Același mecanism, caracteristic manevrei Valsalva, este implicat și în cazul sincopei cauzate de ridicarea obiectelor grele, scremet, tuse, micțiune, prin creșterea presiunii intratoracice și abdominale. Aceste condiții pot implica și alte mecanisme reflexe. De exemplu, tuse va stimula receptorii pulmonari cauzând vasodilatație reflectorie.

Micțiunea nocturnă include câteva mecanisme care, în asociere, pot predispuce la sincopă. De obicei temperatura corpului crește în timpul nopții. Tensiunea arterială este relativ scăzută datorită temperaturii înalte și dilatării vaselor cutanate. La trecerea în poziție verticală, pompa musculară se include cu întârziere, astfel încât efectul gravitațional devine dominant. Manevra Valsalva, frecvent efectuată în hipertrofia de prostată, reduce întoarcerea venoasă. În final reducerea distensiei vezicii urinare poate cauza vasodilatație în rezultatul reducerii stimulării receptorilor vasculari.

Relația cu volumul plasmatic

Sincopa vasovagală este iminentă dacă întoarcerea venoasă descrește la nivelul când debitul cardiac scade aproximativ în jumătate [27]. Oricare intervenție, care previne sau îndepărtează acest proces, va avea efect benefic. Reducerea depozitării venoase, prin încrucișarea membrelor și alte manevre recomandate de Wieling, aduc un beneficiu evident. O condiție importantă în procesul de stază ortostatică este reducerea întoarcerii venoase datorită distensiei venelor de capacitanță sau prin pierderea volumului plasmatic din capilare spre țesuturi [4]. Astfel, nu este surprinzător că persoanele cu un volum plasmatic inițial consistent sunt dispuși să tolereze mai bine stresul ortostatic [28]. Mai mult decât atât, procedurile care pot majora volumul plasmatic, incluzând folosirea sării de bucătărie, treningul fizic sau chiar numai dormitul cu extremitatea cefalică a patului ridicată, vor crește toleranța ortostatică [29,30].

Recent s-a testat efectul ingestiei de lichid asupra sistemului cardio-vascular, fiind stabilit că în cazul consumului a 500 ml de apă crește semnificativ toleranța persoanei la stresul ortostatic [31]. Acest efect

(deși nesemnificativ) poate fi mediat prin creșterea volumului plasmatic. S-a demonstrat și creșterea activității simplice eferente la ingestia de lichid, care însă la ora actuală nu poate fi explicată [31].

Sincopa neurocardiogenă

Sincopa are o distribuție bimodală pe parcursul vieții, cu primul apogeu la adolescenți și tineri, iar al doilea la subiecții > 70 de ani. În cazul tinerilor majoritatea sincopelor sunt de tip neurocardiogen, declanșându-se în poziție ortostatică (de aici provine și termenul „sincopă vasovagală ortostatică”). Sincopa vasovagală ortostatică se declanșează când debitul cardiac (de orice cauză) descrește cu aproximativ 50% [1]. Evenimentul clasic final, observat pe parcursul testului tilt la subiecții tineri, este vasodilatația și bradicardia mediată vagal cu o scădere rapidă a TA [33]. Micșorarea marcată a volumului-bătaie și a debitului cardiac (DC) a fost documentată și la pacienții vârstnici până la declanșarea sincopei în cadrul testului-tilt. Modificarea fazei inițiale a umplerii ventriculare diastolice dependente de vârstă, fără îndoială exercita un rol important în descreșterea pronunțată a debitului cardiac la pacienții în etate. La bătrâni componentul reflexului bradicardic pe parcursul presincopei este mai puțin pronunțat decât la tineri, iar scăderea TA tinde să fie mult mai gradată [34]. Această diferență poate fi atribuită atenuării controlului vagal asupra frecvenței contracțiilor cardiace la bătrâni. Spre deosebire de scăderea răspunsului bradicardic în sincopa vasovagală indusă prin testul tilt, monitorizarea ECG cu înregistrare în buclă continuă (invazivă și noninvazivă) la vârstnici demonstrează prezența frecventă a bradicardiei accentuate și asistoliei îndelungate [33]. Această discrepanță în prezent nu are explicații, deși este evident că testul-tilt are limitele proprii în identificarea tipului de sincopă neurocardiogenă spontană.

Astfel, înțelegerea mecanismelor hipotensiunii cauzatoare de sincopă rămâne incompletă. Totuși, cercetările recente au elucidat unele mecanisme patofiziologice ale sincopelor atestate mai frecvent. Importanța acestor mecanisme este incomensurabilă în tratamentul sincopelor neurocardiogene și ortostatice de reflex, de asemenea și în perceperea modificărilor hemodinamice, ca răspuns la aritmiile cardiace observate în practica clinică. Pierderea tranzitorie de conștiență în sincopă este rezultatul scăderii perfuziei vasculare cerebrale. Cauza primară, dar nu exclusivă, a scăderii perfuziei vasculare cerebrale este scăderea tranzitorie a TA. Factorii ce reglează perfuzia vasculară cerebrală sunt complecși, cei mai importanți fiind expuși în acest material de sinteză. Comorbiditățile, cât și medicația concomitentă, pot modifica controlul perfuziei vasculare cerebrale și determină sporirea susceptibilității pentru sincopă.

Bibliografie

1. Wieling W. Pathophysiology of syncope: postural, neurally-mediated, and arrhythmic. In Syncope and transient loss of consciousness. Edited by Bendit D., Brignole M., 2007, Blackwell Publishing.
2. Taneja I, Moran C, Medow MS, *et al.* Differential effects of lower body negative pressure and upright tilt on splanchnic blood volume. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2007;292:H420-6.
3. Krediet C., de Bruin IG, Ganzeboom KS, *et al.* Leg crossing, muscle tensing, squatting, and the crash position are effective against vasovagal reactions solely through increases in cardiac output. *J Appl Physiol* 2005;99:1697-703.
4. Wieling W, Krediet C., van Dijk N, *et al.* Initial hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci* 2007;112:157-65.
5. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension. *Neurology* 2006;67:28-32.
6. Heistad DD, Kontos HA Cerebral Circulation. In: Handbook of Physiology. Sect 2 eds Shepherd JT, Abboud FM. 1983 Vol III, pp 137-182.
7. Grubb B.P, Gerard G., Rousk K., Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope: a paradoxical and unexpected response. *Circulation*, 1991; 84:1157-1164.
8. Carey BJ, Eanes PJ, Panerai RB, Potter JF Carbon dioxide, critical closing pressure and cerebral haemodynamics prior to vasovagal syncope in humans. *Clin Sci* 2001; 101:351-358.
9. Norcliffe LJ, Bush V Hainsworth R Patients with posturally-related syncope have increased responsiveness of the cerebral circulation in carbon dioxide. *Clin Auton Res* 2002; 12:316.
10. Eckberg DL, Sleight P., Human baroreflexes in health and disease. Oxford. 1992 Clarendon Press.
11. Morita H, Vatner SF Effects of hemorrhage on renal nerve activity. *Circ Res*, 1985; 57:788-793.
12. Wallin BG, Sundlof G., Sympathetic outflow to muscle during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst*, 1982; 6:287-291.
13. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res*, 2004, 14 (Suppl 1): 1/18-1/24.
14. Doe CPA, Drinkhill MJ, Myers DS, Self DA, Hainsworth R Reflex vascular responses to abdominal venous distension in anesthetized dogs. *Am J Physiol.*, 1996, 271:H1049-1056.
15. Hainsworth R Heart rate and orthostatic stress. *Clin Auton Res*, 2000; 10:323-326.
16. El-Bedawi KM, Wabhha MMAE, Hainsworth R Cardiac pacing does not improve orthostatic tolerance in patients with vasovagal syncope. *Clin Auton Res*, 1994; 4:233-237.
17. Julu POO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R., Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol*, 2003; 549:299-311.
18. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, *et al.*, Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*, 1993;71:72-76.
19. Doe CPA, Drinkhill MJ, Myers DS, Self DA, Hainsworth R Reflex vascular responses to abdominal venous distension in anesthetized dogs. *Am J Physiol*, 1996; 271:H1049-1056.
20. Oberg B, Thoren P Increased activity in left ventricular receptors during haemorrhage or occlusion of the caval veins in the cat. *Acta Physiol Scand*, 1972; 85:164-173.
21. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21:1132-1137.
22. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, Lerman BB Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*, 2000; 101:777-791.
23. Hainsworth R Syncope: what is the trigger? *Heart*, 2002, 88:123-124.
24. Ludbrook J Haemorrhage and shock. In: Hainsworth R, Mark AL (eds) Cardiovascular reflex control in health and disease. 1993, London: Saunders, pp 463-490.
25. Bishop VS, Hayworth JR Hormonal control of cardiovascular reflexes. In: Zucker IH, Gilmore JP (eds) Reflex Control of the Circulation. 1991, CRC Press, Boca Raton, pp 253-271.
26. Mercarder M.A, Varghese P.J, Potolicchio S.J, *et al.*, New insights into the mechanism of neurally mediated syncope. *Heart*, 2002; 88:217-225.
27. El-Bedawi KM, Hainsworth R., Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res*, 1994; 4:41-47.
28. El-Sayed H, Hainsworth R., Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci*, 1995; 88: 463-470.
29. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart*, 1996; 75:134-140.
30. Mtinangi BL, Hainsworth R., Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart*, 1998; 80: 596-600
31. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*, 2002; 106:2806-2811.
32. Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, *et al.* Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. *Clin Sci*, 2001; 100:335-342.
33. Lipsitz L., Grubb B., Syncope in elderly. In Syncope: mechanism and management. Ed by B.Grubb, B.Olshansky 2nd ed, 2005, p 301-314.
34. Brignole M, Sutton R, Wieling W, *et al.* Analysis of rhythm variation during spontaneous cardioinhibitory neurally-mediated syncope: implications for RDR pacing optimization. An ISSUE 2 substudy. *Europace* 2007;9:305-11.

DETERMINAREA EFICIENȚEI PROGRAMULUI DE REABILITARE CARDIACĂ COMPLEXĂ DE DURATĂ LA PACIENȚII DUPĂ REVASCULARIZARE CORONARIANĂ PRIN EVALUAREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE ȘI CALITĂȚII VIEȚII LOR

Eleonora Vataman – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Dorin Lîsîi – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Silvia Filimon – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Aliona Grivenco – cercet. șt.,

Snejana Cucută – cercet. stagiar,

Institutul de Cardiologie, Chișinău

drlisii@yahoo

Rezumat

Scopul studiului a fost în estimarea eficacității programului de reabilitare cardiacă la pacienții după revascularizare coronariană prin evaluarea capacității funcționale și calității vieții lor. În studiu au fost incluși 197 pacienți, care au fost divizați în 2 grupuri: grupul 1 (de control) - 91 pacienți și grupul 2 – 106 pacienți, care au efectuat programul de reabilitare după revascularizare coronariană. Durata de supraveghere a fost 12 luni. Capacitatea funcțională evaluată prin testul mers plat 6 minute și testul cu efort fizic dozat (Cicloergometria) s-a majorat mai evident în grupul de pacienți cu reabilitare cardiacă, prin majorarea distanței parcurse în test mers 6 minute, creșterea duratei testului cu efort fizic dozat, volumului de lucru efectuat și puterii ultimei trepte. La sfârșitul perioadei de supraveghere indicatorii calității vieții: scala fizică a chestionarului Mac New Heart Disease HRQL, indicatorii funcționării psihice, sănătății generale, vitalității, funcționalității sociale, sănătății mintale și a componenților fizic și psihic sumari ai chestionarului MOS-SF-36 (forma scurtă) au fost mai scăzuți la pacienții din grupul de control, comparativ cu grupul de pacienți după reabilitare cardiacă. Așadar, studiul efectuat a demonstrat eficiența programului de durată de reabilitare complexă după revascularizare coronariană.

Cuvinte-cheie: reabilitare cardiacă, revascularizare coronariană, capacitatea funcțională, calitatea vieții

Summary. Efficiency of long term cardiac rehabilitation program in patients after coronary revascularization by assessing their functional capacity and quality of life

The purpose of the study was to estimate the efficacy of cardiac rehabilitation program in patients after coronary revascularization by assessing their functional capacity and quality of life. The study included 197 patients who were divided into 2 groups: group 1 (control) - 91 patients and group 2 - 106 patients who carried out the rehabilitation program after coronary revascularization. Duration of follow-up was 12 months. Functional ability assessed by the 6 minute walk test and exercise test (Cycloergometry) rose more evident in the group of patients with cardiac rehabilitation, by increasing the distance in 6 minute walk test, increasing the duration of the exercise test, the amount of physical effort, volume work performed and final power stage. At the end of follow-up score of physical scale of Mac New Heart Disease HRQL questionnaire and score in the following domains of MOS-SF-36 questionnaire: role-physical functioning, general health, vitality, social functionality, mental health and physical health were lower in patients in the control group compared to the group of patients after cardiac rehabilitation. Thus, our study demonstrated the efficiency of long term rehabilitation program after coronary revascularization.

Key words: cardiac rehabilitation, coronary revascularization, functional capacity, quality of life

Резюме. Определение эффективности комплексной программы реабилитации в течение 12 месяцев после коронарной реваскуляризации путем оценки функционального состояния и качества жизни пациентов

В исследование были включены 197 пациента, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (контрольная) - 91 пациент и группа 2 - 106 пациентов, которые провели реабилитацию после коронарной реваскуляризации. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Функциональную способность оценивали с помощью теста шестиминутной ходьбы и велоэргометрии. В группе больных включенных в программу реабилитации расстояние в шестиминутном тесте ходьбы, продолжительность теста с физической нагрузкой, объем выполненной работы и мощность заключительного этапа нагрузки были достоверно выше в сравнении с контрольной группой. На заключительном этапе исследования показатели качества жизни: шкала физического состояния опросника Mac New Heart Disease HRQL, значения шкал ролевого функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социальной функциональности, психического здоровья, физический и психологический компоненты здоровья опросника MOS-SF-36 были ниже у пациентов в контрольной группе по сравнению с группой пациентов после сердечно-сосудистой реабилитации. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность комплексной программы реабилитации после коронарной реваскуляризации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая реабилитация, коронарная реваскуляризация, функциональная способность, качество жизни

Introducere

Pacientul după un eveniment cardiovascular acut, după intervenție la cord sau diagnosticat cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) merită o atenție deosebită pentru a restabili calitatea vieții lui, pentru a menține sau restabili capacitatea lui funcțională și necesită consiliere pentru a preveni repetarea evenimentului prin aderarea la un plan de tratament medicamentos și adoptarea unui stil de viață sănătos [1].

Reabilitarea cardiacă este recomandată (cu cel mai înalt nivel de dovezi științifice – clasa de recomandare I) de către Societatea Europeană de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie la toți pacienții cu cardiopatie ischemică (CPI) [1].

Antrenamentele fizice, ca component de bază al reabilitării cardiace, sunt recomandate la toți pacienții după un eveniment coronar acut, după revascularizare coronariană, cu angină pectorală stabilă și cu ICC [2].

Pacienții incluși în programele de reabilitare cardiacă necesită evaluarea în dinamică a statului lor funcțional. Testul „mers plat 6 minute” este un instrument eficient și accesibil de măsurare a calității vieții pacientului, deoarece reflectă abilitatea lui de a îndeplini activitățile zilnice [3]. Acest test a fost corelat ca un marker de prognostic și indicator al statului funcțional la pacienții după intervenții chirurgicale la cord, după infarct miocardic și în ICC [4, 5].

După evenimente coronare acute rata pacienților cu anxietate și depresie crește, ceea ce se asociază cu o calitate a vieții mai proastă și un pronostic mai nefavorabil - se majorează rata evenimentelor cardiovasculare repetate, iar după intervențiile chirurgicale la cord numărul de internări repetate este mai mare la acești pacienți [6, 7]. În urma aplicării programelor de reabilitare cardiacă complexă și în special antrenamentelor fizice regulate la pacienții cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă, s-a demonstrat reducerea numărului de pacienți cu anxietate și depresie, concomitent cu ameliorarea calității vieții lor [8, 9].

Scopul studiului nostru constă în estimarea eficacității programului de reabilitare cardiacă la pacienții după revascularizare coronariană prin evaluarea capacității funcționale și calității vieții lor.

Material și metode

În studiu au fost incluși 197 pacienți, cu vârsta medie $61,05 \pm 0,8$ ani, dintre care 138 bărbați și 59 femei. Tot lotul de studiu a fost divizat în 2 grupuri: grupul 1 (de control) - 91 pacienți și grupul 2 - 106 pacienți, care au fost incluși în programul de reabilitare după revascularizare coronariană. Toți pacienții au fost selectați în Clinica Institutului de Cardiologie, aceștia fiind spitalizați primar pentru reabilitare după revascularizarea coronariană.

Criteriile de includere au fost: prezența revascularizării coronariene recente (primele 2 săptămâni) prin angioplastie sau by-pass aorto-coronarian și acordul pacientului.

Criteriile de excludere: nedorința pacientului, prezența co-morbidităților, care ar putea influența rezultatele studiului, sechele ale unui accident vascular cerebral cu consecințe, care pot limita activitatea pacientului.

Programul de reabilitare aplicat în acest studiu a inclus recomandări despre profilaxia secundară și reabilitarea fizică. Volumul antrenamentelor fizice, recomandate pacienților la domiciliu, a fost bazat pe rezultatele testelor cu efort fizic: testul mers plat 6 minute și testul cu efort fizic dozat (cicloergometria). Durata perioadei de supraveghere a fost de 12 luni.

Testul mers plat 6 minute este un test submaximal în care se măsoară distanța, care o poate parcurge în mers rapid pacientul pe o suprafață plată timp de 6 minute [4].

Testul cu efort fizic dozat (cicloergometria) s-a realizat prin metoda continuă cu o viteză de pedalară de 60 rotații/min, începând cu 150 kgm/min (25 Wts). Durata fiecărei trepte a fost de 5 min. Criteriile de întrerupere ale probei au fost următoarele: apariția semnelor ECG de ischemie, dispneea și atingerea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) submaximale. În baza probei efectuate cu cicloergometrul VE-05 și registratorul „Bioset-6000”, s-au calculat următorii parametri: durata testului (DT) în secunde (s), volumul total de lucru îndeplinit (VTL) în kgm, puterea ultimei trepte de lucru (PUT) în kgm/min și indicele utilizării energiei, după formula:

$$(TAS_{max} \cdot FCC_{max})/VTL,$$

în care TAS_{max} și FCC_{max} este tensiunea arterială sistolică și frecvența contracțiilor cardiace la maximum de efort [10].

Pentru evaluarea calității vieții la pacienții incluși în studiu s-au utilizat 3 chestionare: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (Minnesota LHFQ) cu determinarea scorului global, dinamică căruia se considera pozitivă în cazul micșorării valorii lui [11]; Mac New Heart Disease HRQL (health related quality of life) questionnaire cu determinarea scalelor emoțională, fizică, socială și a scorului global, majorarea cărora în dinamică este benefică [12]; Chestionarul MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey), forma scurtă cu determinarea indicatorilor și componentelor fizic și psihic sumari [13].

Rezultate și discuții

Caracteristica generală a grupurilor de studiu la etapa inițială este prezentată în tab. 1. Nu s-au constatat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce ține

de genul pacienţilor, vârstei medii, prezenţei co-morbidităţilor, clasei funcţionale a anginei pectorale, clasei funcţionale NYHA şi tipului de revascularizare.

Distanţa parcursă în testul „mers plat 6 minute” s-a majorat în ambele grupuri de studiu pe parcursul perioadei de observaţie, dar în grupul de pacienţi incluşi în programul de reabilitare valoarea medie a acestui parametru a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul 1 (de control) la toate etapele de supraveghere (tab. 2). Concomitent, s-a constatat reducerea concludentă a valorii medii a dublului produs la maximum de efort, iar la etapa finală a studiului ea a devenit semnificativ mai mică în grupul de pacienţi cu reabilitare, comparativ cu grupul de control.

Rezultatele testului cu efort fizic dozat au demonstrat, că durata testului, volumul total de lucru îndeplinit şi puterea ultimei trepte s-au majorat concludent numai la pacienţii din grupul 2 (cu reabilitare) şi valorile medii ale acestor parametri au devenit semnificativ mai mari comparativ cu comparativ cu grupul 1 la 3, 6 şi 12 luni de supraveghere (tab. 3).

Concomitent, s-a constatat reducerea concludentă a valorii medii a indicelui de utilizarea energiei la pacienţii incluşi în programul de reabilitare complexă după revascularizare coronariană.

Evaluarea calităţii vieţii conform chestionarului Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (Minnesota LHF Q) n-a detectat diferenţe concludente ale valorilor medii ale scorului global între grupuri atât la etapa iniţială: $2,34 \pm 0,14$ în grupul 1 vs $2,67 \pm 0,14$ în grupul 2 ($p = ns$), cât şi peste 12 luni de supraveghere: $2,55 \pm 0,14$ în grupul 1 vs $2,3 \pm 0,12$ în grupul 2 ($p = ns$). Nici dinamica modificărilor valorilor medii ale scorului global n-a fost concludentă în grupurile de studiu.

La etapa iniţială a studiului nu s-au determinat diferenţe concludente între grupurile de studiu ale valorilor medii ale scalelor emoţională, fizică şi socială, cât şi a scorului global al chestionarului Mac New Heart Disease HRQL questionnaire (tabelul 4). Dar, la etapa finală a studiului s-a constatat o diferenţă concludentă a valorii medii a scalei fizice între pacienţii

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului de studiu

Parametru		Grupul 1 (fără reabilitare)	Grupul 2 (cu reabilitare)
Genul	Masculin, nr. (%)	64 (70,3%)	74 (69,8%)
	Feminin, nr. (%)	27 (29,7%)	32 (30,2%)
Vârsta, M±m (ani)		61,6±0,9	60,5±0,7
Hipertensiune arterială	Nu, nr. %	13 (14,3%)	9 (8,5%)
	Da, nr. %	78 (85,7%)	97 (91,5%)
Diabet zaharat	Nu, nr. %	63 (69,2%)	83 (78,3%)
	Da, nr. %	28 (30,8%)	26 (21,7%)
BPCO	Nu, nr. %	57 (62,6%)	65 (61,3%)
	Da, nr. %	34 (37,4%)	41 (38,7%)
Infarct miocardic vechi	Nu, nr. %	28 (24,2%)	38 (35,8%)
	Non Q, nr. %	13 (14,3%)	21 (19,8%)
	Cu unda Q, nr. %	56 (61,5%)	47 (44,4%)
Clasa funcţională de angor pectoral	CF II, nr. %	49 (51%)	64 (60,4%)
	CF III, nr. %	42 (49%)	42 (39,6%)
Clasa funcţională NYHA	CF I, nr. %	0	1 (0,9%)
	CF II, nr. %	44 (48,4%)	60 (56,6%)
	CF III, nr. %	47 (51,6%)	45 (42,5%)
Tipul de revascularizare	By-pass aorto-coronar, nr. %	23 (25,3%)	37 (34,9%)
	Angioplastie coronariană, nr. %	68 (74,7%)	69 (65,1%)

Notă: BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă

Tabelul 2

Rezultatele testului mers plat 6 minute în grupurile de studiu

Parametru		Iniţial, M±m	1 lună, M±m	3 luni, M±m	6 luni, M±m	12 luni, M±m
Distanţa parcursă m	Grupul 1	225±5,9	254±14,3	286±10,6*	255±15,2	258±9,6*
	Grupul 2	274±4,6#	333±7,6#*	368±8,1*#	410±11,5*#	465±7,4*#
Dublu produs, un	Grupul 1	15689±	13480±	13310±	12706±	13917±
		557	1083	966	1061	548*
	Grupul 2	14633±	12157±	11491±	11964±	12453±
		257	451*	582*	625*	409*#

Notă: * - diferenţe semnificative comparativ cu etapa iniţială, $p < 0,05$; # - diferenţe semnificative între grupuri, $p < 0,05$

Tabelul 3

Rezultatele testului cu efort fizic dozat (CEM) în grupurile de studiu

Parametri		Inițial, M±m	3 luni, M±m	6 luni, M±m	12 luni, M±m
Durata testului, sec	Grupul 1	372±58,1	350±39,2	397±36,9	368±36,7
	Grupul 2	390±21,1	457±16,0*#	511±15,5#*	581±12,5#*
Volumul total de lucru, kgm	Grupul 1	1620±366	1567±191	1962±432	1428±130
	Grupul 2	1956±276	2486±201*#	2846±212*	3457±145#*
Puterea ultimei trepte, kgm/min	Grupul 1	330±56,1	350±31,6	375±34,5	329±16,2
	Grupul 2	361±18,9	435±14,5*#	460±13,8#*	508±10,9#*
Indicele utilizării energiei, un	Grupul 1	16,5±5,9	13,2±2,5	12,2±2,6	17,3±1,8
	Grupul 2	14,2±1,8	9,8±0,8*	8,8±0,62*	7,0±0,33#*
Dublu produs, un	Grupul 1	17982±1515	18741±1428	18755±1349	19913±717
	Grupul 2	20681±1099	20304±985	21767±633	22825±443#

Notă: * - diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială, p<0,05; # - diferențe semnificative între grupuri, p<0,05.

din grupurile 1 și 2, conform chestionarului MacNew. La pacienții incluși în programul de reabilitare după revascularizare coronariană valoarea medie a scalei fizice s-a majorat concludent pe parcursul la 12 luni de supraveghere și a devenit semnificativ mai mare comparativ cu grupul 1 (fără reabilitare).

Determinarea calității vieții prin utilizarea chestionarului MOS-SF-36 (forma scurtă) la pacienții din lotul de studiu, n-a demonstrat diferențe concludente ale indicilor funcționării fizice și psihice, scorurilor durerii, sănătății generale, vitalității, funcționalității sociale și emoționale și sănătății mintale, cât și a componentelor fizic și psihic sumari între grupurile 1 și 2 la etapa inițială a studiului (tabelul 5). Peste 12 luni de supraveghere s-a constatat majorarea concludentă a valorilor medii ale indicilor funcționării psihice, sănătății generale, vitalității, funcționalității sociale, sănătății mintale și a componentelor fizic și psihic sumari numai la pacienții din lotul cu reabilitare după revascularizare coronariană (grupul 2) și aceste valori au devenit semnificativ mai mari comparativ cu grupul de pacienți din lotul martor (grupul 1).

Rezultatele studiului nostru au demonstrat, că aplicarea programului de reabilitare după revascularizare coronariană a ameliorat capacitatea funcțională a pacienților, evaluată cu ajutorul testului mers plat

6 minute și testului cu efort fizic dozat (cicloergometria). S-a constatat, că pe parcursul perioadei de supraveghere distanța parcursă în testul mers 6 minute a fost mai mare la pacienții din grupul cu reabilitare, comparativ cu cei fără reabilitare: 465±7,4 vs 258±9,6, respectiv la 12 luni de supraveghere (p<0,05), concomitent cu valoarea medie mai mică a dublului produs la maximum de efort: 12453±409 la pacienții cu reabilitare vs 13917± 548 la cei fără reabilitare (p<0,05). Conform datelor literaturii, testul mers 6 minute este un test accesibil, bine tolerat pentru diferite categorii de pacienți, eficient pentru determinarea capacității funcționale a pacienților. Utilizarea acestui test după intervențiile pentru revascularizare coronariană a demonstrat, că în cazul aplicării programelor de reabilitare cardiacă distanța parcursă în testul mers 6 minute se majorează atât la pacienții după angioplastie coronariană, cât și la cei după by-pass aorto-coronar [14, 15]. De asemenea, s-a constatat că distanța mai mică de 350 m, parcursă în acest test, indică la toleranța joasă a pacienților după intervenții chirurgicale la cord [16]. Conform rezultatelor studiului nostru numai la pacienții incluși în programul de reabilitare după revascularizare coronariană distanța medie parcursă în testul mers plat 6 minute depășește acest prag. Antrenamentele fizice

Tabelul 4

Scalele emoțională, fizică, socială și scorul global al chestionarului MacNew în grupurile de studiu

Parametri		Inițial		12 luni	
		M±m	P	M±m	P
Scala emoțională	Grupul 1	4,57 ± 0,15	Ns	4,45 ± 0,17	Ns
	Grupul 2	4,39 ± 0,13		4,65 ± 0,14	
Scala fizică	Grupul 1	3,66 ± 0,16	Ns	3,53 ± 0,23	<0,01
	Grupul 2	3,58 ± 0,12		4,18 ± 0,12*	
Scala socială	Grupul 1	4,05 ± 0,16	Ns	4,17 ± 0,19	Ns
	Grupul 2	4,11 ± 0,20		4,77 ± 0,27	
Scor global	Grupul 1	4,30 ± 0,12	Ns	4,13 ± 0,17	Ns
	Grupul 2	4,08 ± 0,11		4,44 ± 0,18	

Notă: * - p<0,05, comparativ cu valorile inițiale.

Tabelul 5

Valorile medii ale indicilor chestionarului MOS-SF-36 în grupurile de studiu

Parametri		Inițial		12 luni	
		M±m	P	M±m	P
Funcționarea psihică	Grupul 1	33,5 ± 3,55	Ns	34,5 ± 4,65	<0,05
	Grupul 2	29,5 ± 4,31		47,1 ± 4,23*	
Funcționarea fizică	Grupul 1	5,3 ± 2,13	Ns	13,4 ± 4,97	Ns
	Grupul 2	6,8 ± 2,23		16,7 ± 4,58	
Durerea	Grupul 1	45,6 ± 5,78	Ns	43,0 ± 4,22	Ns
	Grupul 2	40,0 ± 4,47		44,0 ± 5,10	
Sănătatea generală	Grupul 1	62,8 ± 3,33	Ns	58,6 ± 2,43	<0,001
	Grupul 2	68,6 ± 2,84		77,4 ± 2,52*	
Vitalitatea	Grupul 1	60,5 ± 2,76	Ns	54,1 ± 2,94	<0,001
	Grupul 2	60,0 ± 2,00		62,7 ± 2,41	
Funcționalitatea socială	Grupul 1	42,3 ± 3,26	Ns	42,9 ± 2,25	<0,001
	Grupul 2	49,2 ± 2,56		59,0 ± 1,97*	
Funcționalitatea emoțională	Grupul 1	41,2 ± 7,04	Ns	34,2 ± 6,66	Ns
	Grupul 2	42,1 ± 6,76		53,4 ± 7,60	
Sănătatea mintală	Grupul 1	61,9 ± 2,60	Ns	59,6 ± 3,49	<0,01
	Grupul 2	61,2 ± 1,6		70,5 ± 2,30*	
Componentul fizic sumar	Grupul 1	139 ± 9,73	Ns	150 ± 9,63	<0,05
	Grupul 2	144 ± 7,38		181 ± 9,23*	
Componentul psihic sumar	Grupul 1	212 ± 8,50	Ns	202 ± 9,42	<0,001
	Grupul 2	217 ± 8,84		255 ± 10,43*	

Notă: * - $p < 0,05$, comparativ cu valorile inițiale.

regulate la pacienții după by-pass aorto-coronar nu numai ameliorează capacitatea funcțională a pacienților, dar și reduce necesitatea miocardului în oxigen, ceea ce se exprimă prin reducerea FCC și dublului produs în repaus și efort fizic [17]. În studiul nostru numai în cazul pacienților din grupul cu reabilitare s-a constatat reducerea concludentă a valorilor medii ale dublului produs în efort fizic la 3, 6 și 12 luni de supraveghere.

Rezultate similare au fost obținute și în cazul aplicării testului cu efort fizic dozat (cicloergometria) – numai la pacienții incluși în programul de reabilitare după revascularizare coronariană s-a obținut majorarea concludentă a duratei testului, volumului total de lucru, puterii ultimei trepte, concomitent cu reducerea indicelui utilizării energiei. Rezultatele studiilor efectuate la pacienții după evenimente coronariene acute și după revascularizare coronariană prin angioplastie sau by-pass aorto-coronar au demonstrat, că reabilitarea cardiacă complexă cu includerea antrenamentelor fizice regulate aduce la majorarea duratei testului cu efort fizic dozat, volumului de lucru îndeplinit, capacității maxime de utilizare a oxigenului și timpului de apariție a ischemiei în efort fizic, semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără reabilitare [14, 8, 18, 19]. Rezultatele studiului capacității funcționale a pacienților după revascularizare coronariană au demonstrat eficiența programului elaborat de antrenamente fizice la domiciliu, ceea ce este în conformitate

cu rezultatele datelor din literatură, în care se demonstrează eficiența comparabilă a antrenamentelor fizice la domiciliu comparativ cu cele rezidențiale [20].

Evaluarea calității vieții cu ajutorul chestionarului Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (Minnesota LHF Q) n-a evidențiat diferențe semnificative ale scorului global al acestui chestionar între grupurile de studiu la etapele inițială și finală. Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul, că acest chestionar este conceput pentru determinarea calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă [21], iar în studiul nostru majoritatea pacienților n-au avut insuficiență cardiacă congestivă. La etapa inițială a studiului, calitatea vieții determinată cu ajutorul chestionarului Mac New Heart Disease HRQL questionnaire, nu s-a deosebit semnificativ între grupuri. Dar, la etapa finală s-a constatat, că valoarea medie a scalei fizice s-a majorat concludent numai la pacienții incluși în programul de reabilitare după revascularizare coronariană. Este demonstrat faptul, că reabilitarea cardiacă complexă cu includerea antrenamentelor fizice regulate ameliorează calitatea vieții pacienților după evenimente coronariene acute [8], iar beneficiile maxime se atestă peste 12 luni de reabilitare, ca și în cazul studiului nostru. Nici în cazul utilizării chestionarului MOS-SF-36 (forma scurtă), pentru evaluarea calității vieții, nu s-au depistat diferențe concludente între grupurile de studiu ale valorilor medii ale indicilor acestui chestionar la etapa inițială. Peste 12

luni de supraveghere s-a constatat majorarea valorilor medii ale indicelor funcționării psihice, sănătății generale, funcționalității sociale, sănătății mentale și scorurilor componentelor fizic și psihic sumari la pacienții incluși în programul de reabilitare complexă după revascularizare coronariană. Deci, aplicarea programului de reabilitare ameliorează calitatea vieții la pacienții după angioplastie coronariană și by-pass aorto-coronar, ceea ce este în conformitate cu studiile efectuate anterior [22, 23, 24]. De asemenea, s-a constatat că valorile indicelor chestionarului SF-36 corelează direct cu distanța parcursă în test mers 6 minute la pacienții după by-pass aorto-coronar [22]. Așadar, calitatea vieții se ameliorează mai mult la pacienții cu o capacitate funcțională mai înaltă, ceea ce s-a constatat și în studiul nostru, deoarece calitatea vieții s-a ameliorat numai la pacienții din grupul cu reabilitare, la care distanța parcursă în testul mers 6 minute a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei fără reabilitare.

Concluzii

1. Capacitatea funcțională evaluată prin testul mers plat 6 minute și testul cu efort fizic dozat (Cicloergometria) s-a majorat mai evident în grupul de pacienți cu reabilitare cardiacă, prin majorarea distanței parcurse în test mers 6 minute, creșterea duratei testului cu efort fizic dozat, volumului de lucru efectuat și puterii ultimei trepte.

2. Reabilitarea cardiacă a contribuit la eficientizarea lucrului cordului, dovadă fiind reducerea semnificativă a dublului produs după testul mers plat 6 minute și indicelui utilizării energiei în testul cu efort fizic dozat.

3. În grupul de pacienți cu reabilitare cardiacă s-au ameliorat semnificativ parametrii calității vieții, determinați prin aplicarea chestionarelor Mac New Heart Disease HRQL și MOS-SF-36, forma scurtă.

Bibliografie

1. Massimo Francesco Piepoli, Ugo Corra, Werner Benzer, et al. *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Eur J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2010;17:1–17.

2. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701.

3. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, et al. *Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(2):510-6.

4. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. *The*

6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest. 2003;123(2):387-98.

5. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, et al. *Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient*. Chest. 2004;126(6):1796-801.

6. N. Frasure-Smith, F. Lesperance, G. Gravel, et al. *Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction*. Circulation, 101 (16) (2000), pp. 1919–1924.

7. Tully PJ, Baker RA, Turnbull D, et al. *The role of depression and anxiety symptoms in hospital readmissions after cardiac surgery*. J Behav Med. 2008;31:281-90.

8. LD Dugmore, RJ Tipson, MH Phillips et al. *Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well-being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme*. Heart 1999;81:359–366.

9. K.E. Flynn, I.L. Pina, D.J. Whellan, et al. *Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. JAMA, 301 (14) (2009), pp. 1451–1459.

10. Липовецкий Б.М. *Функциональная оценка кровообращения у человека* Л. «Наука». – 1985.

11. T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn. *Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Heart Failure. – 1987. - 3:198-209.

12. S. Höfer, A. Saleem, J. Stone, et al. *The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire in patients with angina and patients with ischemic heart failure*. Value Health 2012 Jan. – 15(1):143-50.

13. C.A. McHorney, J.E. Ware, A.E. Raczek. *The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. – 1993. - 31: 247–263.

14. Fiorina C., Vizzardi E., Lorusso R., et al. *The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme*. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 32, 724–729.

15. Herbert F. Jelinek, Zhaoqi Q. Huand, Ahsan H. Khandoker, et al. *Cardiac rehabilitation outcomes following a 6-week program of PCI and CABG Patients*. Front Physiol. 2013; 4: 302.

16. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, et al. *Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient*. Chest. 2004;126(6):1796-801.

17. Fatermeh E. Ghashghaei, Masoumeh Sadeghi, Seyed M. Marandi et al. *Exercise-based cardiac rehabilitation improves hemodynamic responses after coronary artery bypass graft surgery*. ARYA Atheroscler. 2012 Winter; 7(4): 151–156.

18. Fang Cui, Yesheng Ren, Heng Jin, Bo Cui. *Rehabilitation training improves exercise tolerance after percutaneous coronary intervention*. J Biomed Res. Jul 2012; 26(4): 248–252.

19. Allahyar Golabchi, Fatemeh Basati, Mehdi Kar-

gartard and Masoumeh Sadeghi. *Can cardiac rehabilitation programs improve functional capacity and left ventricular diastolic function in patients with mechanical reperfusion after ST elevation myocardial infarction?: A double-blind clinical trial.* ARYA Atheroscler. 2012 Fall; 8(3): 125–129.

20. Trine Moholdt, Mona Bekker Vold, Jostein Grimsmo. *Home-Based Aerobic Interval Training Improves Peak Oxygen Uptake Equal to Residential Cardiac Rehabilitation: A Randomized, Controlled Trial.* PLoS One. 2012; 7(7): e41199. Published online Jul 18, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0041199

21. N. Oldridge, H. Saner and Hannah M. McGee for the HeartQoL Study Investigators. *The Euro Cardio-QoL Project. An international study to develop a core heart disease health-related quality of life questionnaire, the Heart*

QoL. Eur J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2005. – Vol. 12. No 2; 87-94.

22. Vanessa C. Baptista, Luciana C. Palhares, Pedro P. Martins de Oliveira et al. *Six-minute walk test as a tool for assessing the quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery.* Rev Bras Cir Cardiovasc vol.27 no.2 São José do Rio Preto Apr./June 2012; http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120039

23. F. Sharif, A. Shoul, M. Janeti et al. *The effect of cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients undergoing cardiac bypass graft surgery in Iran.* BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12: 40. Published online Jun 8, 2012. doi: 10.1186/1471-2261-12-40

24. Y. Takematsu, Y. Hasebe, Y. Moriwaki et al. *Evaluation of quality of life among patients with ischemic heart disease who practiced self-care activities at home after elective percutaneous coronary intervention.* Cardiovasc Interv Ther. – 2014 Aug 26. - 29(3):288-91.

MANAGEMENTUL INFARCTULUI MIocardic ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Aurel Grosu¹ – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,

Victor Rudi¹ – dr. în şt. med.,

Lilia David¹ – dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

Aurica Răducan¹ – dr. în şt. med, conf. cercet.,

Oleg Barbu², Liliana Buzdugan², Valeriu Pleşca²,

¹ISMP Institutul de Cardiologie,

²Centrul Naţional de Management în Sănătate al Ministerului Sănătăţii

aagrosu@mail.ru

Rezumat

Infarctul miocardic acut (IMA) rămâne o boală severă cu repercusiuni importante asupra indicatorilor de sănătate publică. Deşi în ultimii ani letalitatea spitalicească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. **Scopul studiului:** Evaluarea variaţiilor în managementul spitalicesc al pacienţilor cu infarct miocardic acut în bază datelor colectate retrospectiv şi aprecierea gradului de corespundere a asistenţei medicale prestate pacienţilor cu IMA. **Material şi metode:** Managementul pacienţilor cu IMA a fost evaluat în 45 de instituţii spitaliceşti inclusiv raionale 35, municipale 4, republicane 4, private 2 şi departamentală 1. Au fost evaluate 1141 de fişe medicale la pacienţii cu IMA. „Fişa standardizată pentru evaluarea calităţii bazată pe criteriile specifice în infarctul miocardic acut” a fost completată nemijlocit în instituţiile medicale. **Rezultate:** Evaluarea efectuată a stabilit că în prima zi de la declanşarea simptomelor de IMA au apelat la asistenţă medicală în spitalele municipale numai 40,8%, în spitalele raionale 49%, în spitalele republicane 51% dintre pacienţi. Adresarea tardivă, peste 72 ore de la debutul bolii, a fost înregistrată în spitalele municipale în 38,3% cazuri, în spitalele republicane 27,7% şi în spitalele raionale la 23,3% pacienţi. Proporţia pacienţilor cu diagnosticul iniţial de IMA cu supradnivelarea segmentului ST a fost de 29% vs 61% cu subdenivelarea segmentului ST. Letalitatea spitalicească în perioada evaluată a constituit total la nivel republican - 25,2; la nivel de spitale raionale - 32,7; spitale municipale - 34,2; şi în instituţii republicane - 13,6 constatându-se o uşoară reducere în anul 2015, comparativ cu anii 2014 şi 2013 total pe republică şi în instituţiile republicane. Totodată, în spitalele raionale şi cele municipale se înregistrează o majorare a letalităţii prin IMA. **Concluzii:** Au fost identificate mai multe neconformităţi privind respectarea recomandărilor Ghidurilor Societăţii Europene şi Protocolului Naţional „Infarctul miocardic acut, ce influenţează diagnosticarea precoce şi rezultatele tratamentului. Ponderele pacienţilor cu IMA cărora li s-a efectuat ECG în primele 10 minute de la sosirea în spital a fost destul de joasă 8% - 21%.

Cuvinte-cheie: sindrom coronarian acut, infarct miocardic, reperfuze coronariană, fibrinoliză

Summary. Management of myocardial infarction in RM

Aims: Our study aimed to examine the management of acute coronary syndromes (ACS) and Acute myocardial infarction (AMI) and to compare adherence to guidelines Although in recent years hospital lethality was reduced by almost

two thirds, overall mortality by myocardial infarction remains high. **Material and methods:** In a survey conducted in 2014, data describing the characteristics, treatment, and outcome of patients diagnosed with AMI. Management of patients with AMI was assessed in 45 districts including 35 district hospital, 4 – municipal, 4- republican, 2 - private and 1 - departmental. We evaluated 1141 medical records from patients with AMI. The „Standardized quality evaluation sheet based on specific criteria in acute myocardial infarction” was added directly to medical institutions. **Results:** The assessment carried out established that the first day of the onset of symptoms of AMI resorted to healthcare in municipal hospitals – 40,8%, in district hospitals - 49%, in 51% of patients in Republican hospitals. Addressing delayed more than 72 hours of the onset of illness was registered in municipal hospitals in 38,3% cases, 27,7% in Republican hospitals, in district hospitals – 23,3% of patients. The proportion of patients with an initial diagnosis of AMI with ST segment elevation was 29% vs 61% with ST segment depression. Hospital lethality was assessed during the republic per total – 25,2; at district hospitals – 32,7; Municipal hospitals – 34,2; and republican institutions – 13,6, finding a slight reduction in 2015 compared to the years 2014 and 2013 total in the republican institutions. Also in district hospitals and municipal register we constat an increase lethality by AMI. **Conclusions:** Data from our study suggest an increase in adherence to guidelines for treatment of ACS. Several non-compliances were identified regarding compliance with the recommendations of the European Society Guidelines and National Protocol „Acute myocardial infarction”, influencing early diagnosis and treatment outcomes. Share of patients with AMI, ECG was performed in the first 10 minutes after arriving at the hospital was quite low 8% - 21%.

Key words: acute coronary syndromes, acute myocardial infarction, reperfusion, fibrinolysis

Резюме. Менеджмент инфаркта миокарда в РМ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается тяжелым заболеванием со значительными последствиями для показателей в области общественного здравоохранения. Хотя в последние годы госпитальная летальность сократилась почти на две трети, общая смертность от инфаркта миокарда остается на высоком уровне. **Цель исследования:** Оценка лечения пациентов с острым инфарктом миокарда по данным, собранных ретроспективно позволяют оценить степень соответствия медицинской помощи, оказываемой пациентам с ОИМ. **Материал и методы:** Лечение больных с ОИМ была оценена в 45 медицинских учреждениях, включая 35 районных учреждений, 4 – муниципальных, 4 – республиканская, 2-х частных и в 1 - ведомственной больницах. Были оценены медицинские записи 1141 пациентов с ОИМ. «Унифицированный лист оценки качества на основе определенных критериев при остром инфаркте миокарда» был заполнен непосредственно в медицинских учреждениях. **Результаты:** Проведенной оценкой данных установлено, что в первый день появления симптомов ОИМ к медицинской помощи прибегают в муниципальных больницах только 40,8%, в районных больницах - 49%, 51% пациентов – в республиканских больницах. С задержкой обращения за помощью более 72 часов после начала заболевания было зарегистрировано в муниципальных больницах – 38,3% случаев, 27,7% - в республиканских больницах, в районных больницах - 23,3% больных. Доля больных с первичным диагнозом ОИМ с подъемом сегмента ST составила 29% против 61% - с депрессией ST сегмента. Госпитальная летальность была оценена в целом по республике - 25,2; в районных больницах - 32,7; муниципальные больницы - 34,2; и республиканские учреждения - 13,6. Установлено небольшое сокращение госпитальной летальности к 2015 году по сравнению с 2014 года и 2013 всего по республике и республиканским учреждениям. В отличии от районных и муниципальных больниц, где зарегистрировалось увеличение летальности от ОИМ. **Выводы:** Некоторые несоответствия были выявлены в отношении выполнения рекомендаций Европейского общества Руководство и Национального протокола по «острому инфаркту миокарда», влияющие на раннюю диагностику и результаты лечения. Доля пациентов с ОИМ которым делали ЭКГ в течение первых 10 минут после прибытия в больницу была довольно низкой 8% - 21%.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, коронарная реперфузия, фибринолизис

În ciuda progreselor mari, care au fost realizate pe parcursul ultimelor trei decenii, în domeniul diagnosticării precoce, monitorizării și tratamentului, infarctul miocardic acut (IMA), rămâne o boală severă cu repercusiuni importante asupra indicatorilor de sănătate publică. Până la implementarea unităților de terapie intensivă coronariană în anii '60, mortalitatea intraspitalicească era în medie de 25-30%. O reevaluare sistematică a indicatorilor de mortalitate din era pretrombolitică de la mijlocul anilor '80 a arătat o letalitate medie de 18%. Odată cu implementarea remediilor fibrinolitice, aspirinei și intervențiilor

În ciuda progreselor mari, care au fost realizate pe parcursul ultimelor trei decenii, în domeniul diagnosticării precoce, monitorizării și tratamentului, infarctul miocardic acut (IMA), rămâne o boală severă cu repercusiuni importante asupra indicatorilor de sănătate publică. Până la implementarea unităților de terapie intensivă coronariană în anii 60, mortalitatea intraspitalicească era în medie de 25-30%. O reevaluare sistematică a indicatorilor de mortalitate din era pretrombolitică de la mijlocul anilor '80 a arătat o letalitate medie de 18%. Odată cu implementarea remediilor fibrinolitice, aspirinei și intervențiilor

coronariene, mortalitatea la o lună s-a redus la 6-7%, cel puțin în centrele implicate în trialurile de amplasare cu utilizarea terapiei trombolitice, aspirina și/sau intervențiilor coronariene. Investigatorii studiului WHO-MONICA au demonstrat în mod convingător că și la nivel populațional, introducerea noilor tratamente pentru îngrijirea pacienților cu cardiopatie ischemică s-a asociat cu scăderea ratei evenimentelor coronariene și a mortalității la 28 de zile [1]. Deși în ultimii ani letalitatea spitalicească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. Ghidurile practice și protocoalele clinice au devenit în ultimii ani un instrument pe larg utilizat în cadrul instituțiilor de sănătate din întreaga lume [2, 3, 4]. Elaborarea Protocoalelor clinice reprezintă o componentă importantă a perfecționării sistemului de asistență medicală eficientă și efectivă. Se urmărește scopul de standardizare a tratamentului prin strategii capabile să asigure o îngrijire medicală de calitate înaltă și cu un raport cost/eficiență avantajos. Protocoalele clinice asistă medicii în procesul diagnosticării, precum și în tratamentul pacienților. Îmbunătățirea calității serviciilor medicale în cadrul noilor aranjamente de finanțare și al modificărilor structurale majore din sistemul sănătății al Republicii Moldova impune implementarea recomandărilor Protocoalelor clinice în practică medicală.

Societatea Europeană de cardiologie analizând nivelul de implementare a recomandărilor Ghidurilor privitor la asistența pacienților cu sindrom coronarian acut (SCA), în cadrul proiectului European Heart Survey, lansat în anul 2000, a constatat mari diferențe între țări în utilizarea atât a tratamentului medical cât și a procedurilor invazive. La prima etapă au fost evaluați 10484 pacienți din 25 țări. Rezultatele au demonstrat clar discordanță între recomandările existente în tratamentul sindroamelor coronariene acute aplicate în viața reală [5].

Al doilea studiu Euro Heart Survey, publicat în 2006, arată o creștere a nivelului de aderare la recomandările Ghidului pentru tratamentul SCA. Comparația dintre 34 de centre care au participat la ambele sondaje sugerează că reducerea mortalității precoce, a fost asociată cu o ameliorare evidentă în managementul și tratamentul, realizat din 2000 până în 2004. Neutilizarea metodelor moderne de reperfuzie a fost, în cele mai multe cazuri datorată prezenței contraindicațiilor sau lipsei de indicații pentru un tratament în conformitate cu orientările actuale. Progresele realizate în domeniul terapiei medicale și intervențiilor coronariene au dus la o scădere semnificativă a ratelor de letalitate în spital și a mortalității prin IMA până la 5-7% la 7%-18% respectiv [6].

Analizele selective efectuate în unele institu-

ții spitalicești din Republica Moldova au identificat un șir de deficiențe în managementul pacienților cu IMA, situația rămânând însă mai puțin elucidată la nivel național.

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea variațiilor în managementul spitalicesc al pacienților cu infarct miocardic acut în baza datelor colectate retrospectiv și aprecierea gradului de corespundere a asistenței medicale prestate pacienților cu IMA recomandărilor ghidurilor de bună practică și a protocoalelor clinice bazate pe dovezi, în instituțiile spitalicești din Republica Moldova.

Material și metoda. Managementul pacienților cu IMA a fost evaluat în 45 de instituții spitalicești inclusiv raionale 35, municipale 4, republicane 4, private 2 și departamentală 1. Selectarea instituțiilor spitalicești și identificarea numărului de fișe medicale ale pacienților cu IMA ce urmau a fi analizate a fost calculată reieșind din datele statistice. Drept sursă pentru eșantionarea cazurilor a servit baza de date DRG obținută din Centrul Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, din perioada anilor 2013-2014, în care diagnosticul principal la externare a fost infarctul miocardic acut. Evaluarea calității asistenței medicale pacienților cu IMA a fost realizată conform unui protocol, în care au fost identificați indicatorii de performanță pentru monitorizarea calității serviciilor medicale prestate pacienților cu infarct miocardic în instituțiile spitalicești. A fost semnat acordul informat despre confidențialitatea datelor personale. Astfel, au fost evaluate 1141 de fișe medicale a pacienților cu IMA. „Fișa standardizată pentru evaluarea calității bazată pe criterii specifice în infarctul miocardic acut” a fost completată nemijlocit în instituțiile medicale de către experți instruiți din cadrul Institutului de Cardiologie și Centrului Național de Management în Sănătate. Informația din fișele standardizate a fost inclusă în aplicația de introducere a datelor Excel, după care datele obținute au fost analizate.

Analizând modul de spitalizare s-a constatat că la nivel de țară 69,4% dintre pacienți cu IMA au apelat după prim ajutor la asistența medicală de urgență, 14,2% s-au adresat direct la spital, 11,4% la medicul de familie și 4,6% în secția consultativă a spitalului.

Un indicator important ce influențează semnificativ prognosticul pentru pacienții cu IMA este durata timpului de la debutul bolii până la internare. Evaluarea efectuată a stabilit că în prima zi de la declanșarea simptomelor de IMA au apelat la asistență medicală în spitalele municipale numai 40,8%, în spitalele raionale 49%, în spitalele republicane 51% dintre pacienți. Adresarea tardivă, peste 72 ore de la debutul bolii, a fost înregistrată în spitalele municipale în 38,3% cazuri, în spitalele republicane 27,7%, și în spitalele

raionale la 23,3% pacienți. Astfel circa 25% dintre pacienții cu IMA spitalizați s-au adresat în perioada când schimbările ireversibile a miocardului deja au survenit, și doar circa jumătate dintre subiecții spitalizați au ajuns în spital în perioada eligibilă pentru aplicarea intervențiilor precoce de revascularizare.

Ponderea înaltă a pacienților ce s-au adresat tardiv după asistență medicală, inevitabil influențează indicatorul de mortalitate spitalicesc prin infarct miocardic acut, iar pronosticul de supraviețuire devine nefavorabil, prin apariția complicațiilor tardive. Rezultatul obținut denotă faptul, că populația din Republica Moldova nu cunoaște semnele clinice, care i-ar pune în alertă pentru o adresare cât mai rapidă la medic.

Conform recomandărilor Protocolului Clinic Național „pacienții cu IMA cert și instabilitate hemodinamică precum și pacienții suspectați pentru IMA cu instabilitate hemodinamică vor fi spitalizați fără reținere în secțiile anestezie-terapie intensivă (SATI), iar pacienții cu SCA cert hemodinamic stabilit vor fi spitalizați în SATI sau secția cardiologie cu asigurarea supravegherii și îngrijirii”. Cu toate acestea un număr semnificativ de pacienți cu IMA au fost spitalizați în secțiile de profil general, fără posibilitate de monitorizare continuă, asigurarea asistenței medicale urgente și calitative. În secțiile de cardiologie au fost internați 44,3% în spitalele republicane, 33,3% în spitalele private și departamentale, 13,3% pacienți în spitalele raionale și 9,9% în spitalele municipale. Totodată în secțiile de terapie intensivă au fost internați 64,2% pacienți în spitalele municipale, 54% pacienți în spitalele republicane, 47,6% pacienți în spitalele raionale.

Diagnosticarea promptă și transportarea pacientului cu IMA în condiții de securitate la spital este o sarcină importantă a asistenței medicale. În cadrul auditului medical a fost evaluat timpul de la adresarea pacientului către serviciul de urgență până la sosirea echipei AMU și ajungerea lui în spital. La nivel de țară au fost spitalizați în intervalul de timp 10-20 min – 7%, 21-40 min - 18%, 41-60 min - 38%, și în mai mult 1 oră 37% pacienți cu IMA.

Prima electrocardiogramă a pacienților cu IMA internați în spitalele republicane, municipale și private, a fost înregistrată la etapa AMU respectiv în 56,1%, 63,5% și 74,5% cazuri. ECG a fost obținută în spital la 24%, iar la circa 26% dintre pacienți nu s-a putut determina locul efectuării primei ECG din motivul lipsei informației în fișa de observație.

O verigă cheie a sistemului de asistență urgentă bolnavilor cu IMA este departamentul de urgență (secția de internare) al spitalelor unde se realizează triajul pacienților cu stabilirea diagnosticului, indica-

ției pentru revascularizare de urgență. Analizând timpul (în minute) de la sosirea pacientului cu AMU în spital până la primul examen în triaj s-a stabilit că atât în instituțiile spitalicești republicane și municipale cât și în cele raionale majoritatea pacienților nu au fost examinați prompt fără întârziere. În 70% cazuri timpul aflării în această unitate a depășit 20 minute. Ponderea pacienților cu IMA cărora li s-a efectuat ECG în primele 10 minute de la sosirea în spital a fost destul de joasă 8%-21%. În spitalele raionale la mai mult de jumătate din pacienții internați cu IMA electrocardiograma a fost efectuată cu întârziere, fiind cauza diagnosticării tardive a IMA și respectiv tergiversării inițierii tratamentului de urgență.

Unul din criteriile recunoscute în diagnosticarea afectării miocardice este nivelul crescut al markerelor biologici „troponina cardiacă” cu sensibilitate aproape absolută și, o specificitate crescută. Aprecieră markerilor biochimici (troponinei și fracția MB a creatinfosfokinazei) pentru necroza miocardică face parte din examinările obligatorii pentru toți pacienții cu sindrom de durere toracică și suspiciune la IMA. În spitalele republicane ponderea determinării markerilor cardiaci a fost de 87,6% iar cele municipale de 82,6%. În instituțiile spitalicești raionale, efectuarea acestor examinări nu depășește 10%.

Proporția pacienților cu diagnosticul inițial de IMA cu supradenivelarea segmentului ST a fost de 29% vs 61% fără supradenivelare de segment ST, 10% dintre pacienții analizați au prezentat un pattern electrocardiografic nedeterminat, care a inclus bloc de ram stâng/drept al fascicului His, tulburări intraventriculare severe sau ritm de pacemaker, fără modificări tipice ale segmentului ST.

Factorii principali care determină prognosticul unui pacient cu IMA sunt vârsta, antecedente personale patologice (diabet zaharat, infarct vechi), indicatorii mărimii infarctului, incluzând localizarea infarctului (anterior vs inferior), tensiunea arterială scăzută la internare, clasa Killip la internare și extensia ischemiei exprimată prin supradenivelarea și/sau subdenivelarea segmentului ST pe ECG. Analizând distribuția pacienților cu IMA conform vârstei, s-a constatat că 30,3% au fost în intervalul <40-60 ani, ponderea pacienților cu vârsta de 61-70 ani a fost de 32,5%, iar peste 70 de ani au avut 37,3% dintre pacienți. Subiecții cu IMA în vârsta aptă de muncă au constituit în spitalele republicane 35,3%, în municipale 26,2%, în private și departamentale 26,6% iar în cele raionale circa 32%.

Analizând profilul clinic al pacienților cu IMA s-a constatat că 83% au avut anamnezic pentru hipertensiune arterială, 30% diabet zaharat, 56% hipercolesterolemia și 24% infarct miocardic suportat și/sau

angina pectorală. Ponderea înaltă a factorilor de risc în asociere cu vârsta înaintată și adresarea tardivă după asistență medicală, identifică un prognostic nefavorabil atât pe termen scurt cât și pe termen lung la pacienții cu IMA evaluați.

Letalitatea spitalicească în perioada evaluată a constituit total la nivel republican - 25,2; la nivel de spitale raionale – 32,7; spitale municipale – 34,2; și în instituții republicane – 13,6, constatându-se o ușoară reducere în anul 2015, comparativ cu anii 2014 și 2013 total pe republică și în instituțiile republicane. Totodată, în Spitalele raionale și cele municipale se înregistrează o majorare a letalității prin IMA.

Managementul infarctului miocardic acut este în continuă perfecțiune. În ultimii ani tot larg sunt utilizate metode noi de asistență medicală a pacienților cu IMA – tratament de reperfuzie farmacologică și reperfuzie mecanică prin angioplastia coronariană. Există dovezi clare că administrarea promptă a remediilor cu efect trombolitic aduc beneficiu real pentru pacienții cu IMA. Tratamentul de reperfuzie farmacologică este indicat tuturor pacienților cu SCA cu supradenivelare de segment ST sau bloc de ram stâng recent apărut la ECG sub 6 ore de la debutul simptomelor în lipsa contraindicațiilor. Totodată conform datelor obținute, modalitatea tratamentului aplicat pacienților cu IMA în spitalele din țară cel mai frecvent a fost unul convențional. Tratamentul de reperfuzie farmacologică, a fost administrat numai în 4 instituții spitalicești din țară într-un număr redus de cazuri 1,3%-6,7%. Doar 17,7% dintre spitalele evaluate au avut la dispoziție fibrinolitice (streptochinază, reteplase, alteplase). Analizând motivul neadministrării tratamentului de reperfuzie farmacologică, mai frecvent sau remarcat prezența contraindicațiilor - 48%, adresarea târzie - 21%, și nu se cunoaște - 28% cazuri. În spitalele municipale principalul motiv a fost în 46% - spitalizare târzie, iar în 30% motivul nu se cunoaște. În spitalele raionale principalul motiv a neadministrării tratamentului de reperfuzie farmacologică a fost indisponibilitatea medicamentului în 70% cazuri. Totodată menționăm că în fișele medicale a bolnavului nu au fost găsite înregistrările care ar fi confirmat și documentat motivul neadministrării tratamentului de reperfuzie.

Rezultatele evaluării relevă că în instituțiile spitalicești din țară tratamentul de reperfuzie farmacologică nu este agreat de medici, atât din cauza complicațiilor majore ce pot surveni la pacienți cât și din cauza prețului ridicat a preparatului farmacologic. Aceste constatări sugerează ideea evaluării riscului/beneficiul tratamentului de reperfuzie farmacologică a pacienților cu IMA, pentru identificarea unor metode sigure și eficiente de tratament și actualizarea ulte-

rioară a Protocolului clinic național în concordare cu rezultatele studiilor recent apărute.

Actualmente revascularizarea mecanică prin angioplastia și/sau stentarea coronariană (PCA) fără terapie fibrinolitice precedată sau concomitentă este opțiunea terapeutică preferată atunci când poate fi efectuată în primele 90 de minute de la debut. Studiul DANAMI-2 [7] a demonstrat că strategia transferului de rutină într-un centru cu disponibilitate pentru PCI primară este superioară trombolizei în spitalul în care pacientul cu SCA a fost admis inițial. Protocolul permite timp de transfer de până la 3 ore (de la internarea în spitalul inițial până la sosirea în centrul cu laborator de cateterism). Timpul mediu de parcurs cu ambulanța a fost de < 32 de minute, iar timpul mediu de la ajungere în primul spital și începutul procedurii invazive a fost sub 2 ore. O reducere semnificativă a punctelor finale (mortalitate, reinfarctare și accident vascular cerebral) s-a găsit și la 30 de zile la pacienții transferați supuși PCI primare (14,2% față de 8,5%, $p < 0,002$), în timp ce reducerea mortalității nu a fost semnificativă (8,6% față de 6,5%, $p = 0,20$). În studiul CAPTIM care a comparat tromboliza pre-spital (ambulanță) cu PCI primară nu s-au găsit diferențe semnificative pentru punctele finale (8,2% față de 6,2%) iar mortalitatea la 30 de zile a fost cu 1% mai mare în brațul cu PCI primară (3,8% față de 4,8%) [8] PCI primară este eficientă în securizarea și menținerea patenției arterei coronare și evitarea unor riscuri ale fibrinolizei. Studii clinice randomizate care compară PCI primare efectuate în timp util cu terapia fibrinolitice, efectuate în centre experimentate cu volum mare de proceduri, au arătat o rată mai crescută a patenției arterei, o rată de reclusie mai scăzută, funcție ventriculară stângă reziduală îmbunătățită și rezultate clinice mai bune. Implantarea de rutină a stenturilor intracoronarian la pacienții cu infarct miocardic acut scade necesitatea de a efectua revascularizarea de vas-țintă, dar nu e asociată cu scăderea semnificativă a mortalității și a ratei de reinfarctare comparativ cu angioplastia primară. Pacienții care au contraindicație de a primi terapie fibrinolitice au rata de mortalitate și morbiditate mai mare decât cei ce pot primi astfel de tratament. Totodată PCI efectuată de rutină, imediat după terapia fibrinolitice, pentru a îmbunătăți reperfuzia sau de a reduce riscul reclusiei, a dezamăgit într-un număr de studii clinice mai vechi, toate arătând tendința de a crește mortalitatea și riscul de complicații. PCI primară este tratamentul preferat arata studiile menționate.

În Republica Moldova actualmente sunt desemnate doar 3 instituții spitalicești pentru efectuarea tratamentului invaziv al infarctului miocardic acut toate cu sediul în municipiul Chișinău. În rezultatul ana-

lizei s-a constatat că în aceste spitale circa 90% dintre pacienții cu IMA eligibili, au fost supuși procedurii de angioplastie coronariană. Numărul limitat de instituții spitalicești ce pot efectua tratamentul invaziv al infarctului miocardic acut (intervenții coronariene percutanate), impun elaborarea unui regulament bine stabilit de transfer al pacienților cu IMA ce au indicații pentru terapia invazivă din alte spitale inclusiv cele raionale. În perioada analizată doar 8,5% de pacienți cu IMA au fost transferați din spitalele municipale și raionale, pentru tratament invaziv.

Evaluarea tratamentului prescris la externare arată prezența tuturor grupelor de medicamente în instituțiile republicane, private și departamentale cu excepția celor ce au avut contraindicații. Cel mai frecvent au fost prescrise preparate antiplachetare (aspirina) în 94%, după care au urmat beta blocantele 84%, și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanților receptorilor angiotensinei (BRA) în 74% și respectiv 77% cazuri. Prescrierea statinelor a fost cea mai joasă 34% și 51%.

Analiza letalității pacienților cu IMA ce s-au tratat în spitalele evaluate a identificat cea mai mare rată a deceselor înregistrată în spitalele municipale de 37,6%, după care a urmat spitalele raionale 30,5%. Dezagregarea datelor privind decesul pacienților cu IMA în dependență de locul internării a identificat că la nivel de țară în 5,8% cazuri pacienții au decedat în secțiile disponibile pentru efectuarea PCA, 17% au decedat în secțiile de cardiologie, 29,9% în secțiile de terapie intensivă și în 43,6% au decedat în secțiile de terapie generală sau alte secții. Ponderea înaltă a deceselor în secțiile de terapie generală sau alte secții identifică o problemă majoră în managementul pacienților cu IMA.

Durata medie de spitalizare a pacienților cu IMA a constituit la nivel de țară 9 zile. Dezagregarea indicatorilor de letalitate arată că durata medie de spitalizare a pacienților externați a fost de 10,9 zile, celor transferați 6,1 zile, iar pacienților decedați 3,3 zile. Durata de spitalizare a pacienților cu IMA a fost cea mai mică (3,7-6,4 zile) în instituțiile cu disponibilitatea de efectuare a reperfuziei mecanice.

Astfel, evaluarea asistenței medicale bolnavilor cu IMA în Republica Moldova a identificat mai multe neconformități privind respectarea recomandărilor Ghidurilor Societății Europene și Protocolului Național „Infarctul miocardic acut, ce influențează negativ calitatea managementului spitalicesc al acestei afecțiuni. Nivelul scăzut de cunoștințe a populației privind riscul apariției și necunoașterea semnelor clinice ale IMA condiționează în circa 25% cazuri adresarea tardivă a pacienților și spitalizarea întârziată. Operativitatea redusă și conlucrarea ineficientă la

difere etape de examinare a pacientului cu suspiciune sau IMA (subestimarea manifestărilor clinice, neexamenarea ECG, transportarea cu reținere la spital și sosirea mai târziu de o oră, lipsa inexplicabilă a markerilor biochimici în circa 70% cazuri) influențează diagnosticarea și tratamentul adecvat. Utilizarea metodelor de reperfuzie prin terapie farmacologică, conform indicațiilor, în instituțiile spitalicești ce prestează asistență bolnavilor cu IMA este destul de redusă (1,3%-6,7%). Majoritatea instituțiilor spitalicești nu sunt dotate cu utilajul necesar pentru supravegherea bolnavilor cu IMA în unități coronariene (BTI), frecventă fiind spitalizarea în secții neconforme pentru acordarea asistenței IMA. Numărul redus de centre cu disponibilitatea de efectuare a angioplastiei coronariene de urgență, amplasate doar în mun. Chișinău, impun măsuri organizatorice ce ar asigura transportarea directă, din teritorii, a pacienților cu SCA, în termenii eligibili pentru aplicarea revascularizării mecanice.

Bibliografie

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. *Contribution of trends in survival and coronary-event rate to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease.* Lancet. 1999;353:1547-1557.
2. *Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC),* European Heart Journal (2016) 37, 267-315.
3. *Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC),* European Heart Journal (2012)33, 2569-2619.
4. *Guidelines on myocardial revascularization, The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),* European Heart Journal (2014)35, 2541-2619.
5. D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin et al. *A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin,* European Heart Journal(2002)23,1190-1201.
6. Lori Mandelzweig, Alex Battler, Valentina Boyko et al. *The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004,* European Heart Journal (2006)27, 2285-2293.
7. Martin Busk, Michael Maeng, Klaus Rasmus-

sen, Henning Kelbaek, Per Thayssen, Ulrik Abildgaard, Else Vigholt, Leif S. Mortensen, Leif Thuesen, Steen D. Kristensen, Torsten T. Nielsen, and Henning R. Andersen for the DANAMI-2 Investigators† *The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up*, European Heart Journal (2008) 29, 1259–1266.

8. Eric Bonnefoy, Philippe Gabriel Steg, Florent Boutitie, Pierre-Yves Dubien, Frederic Lapostolle, Jerome Roncalli, Frederic Dissait, Gerald Vanzetto, Alain Leizorowicz and Gilbert Kirkorian for the CAPTIM Investigators *Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up*, European Heart Journal (2009) 30, 1598–1606.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE HALAT ALB ŞI HIPERTENSIUNEA MASCATĂ

Alexandru Carauş¹ – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,

Angela Marina¹ – cercet. şt.,

Nicolae Ciobanu – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,

Victor Rudi¹ – dr. în şt. med.,

Ion Marina², Ludmila Untura³,

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

Departamentul „Hipertensiuni arteriale”,

Institutul de Medicină Urgentă²,

Centrul Republican de Diagnostic medical³

alexandrucardio@yahoo.com

Rezumat

Semnificația clinică a hipertensiunii arteriale mascate și de halat alb este încă destul de controversată. Nici hipertensiunea mascată, nici cea a halatului alb nu a fost un predictor independent de risc cardiovascular sau a tuturor cauzelor de mortalitate, atunci când au fost luate în considerare și alți factori de risc asociați nivelurilor de bază a TA. Hipertensiunea arterială de halat alb este foarte frecventă și este prezentă în aproximativ o treime din subiecții cu tensiune arterială crescută la cabinetul medical. Condiția opusă, hipertensiunea mascată (HM) are o prevalența în cadrul studiilor populaționale de ~13%. Riscul acestor pacienți este crescut în comparație cu pacienții normotensivi. Astfel evaluarea nivelurilor individuale ale tensiunii arteriale prin intermediul tehnicilor de ambulator, în special monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, este acum considerată o prioritate atât în diagnosticarea hipertensiunii arteriale, cât și în evaluarea de control a eficacității tratamentului hipertensiunii arteriale la pacienții deja cunoscuți ca fiind hipertensivi.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterială, hipertensiunea arterială de halat alb, hipertensiunea mascată, monitorizare ambulatorie TA 24 ore

Summary. White-coat and masked hypertension

White-coat hypertension is characterized by an elevation in clinic blood pressure but normal home or ambulatory blood-pressure values, whereas patients with masked hypertension have normal clinic blood pressure and elevated ambulatory or home blood-pressure load. Both white-coat and masked hypertension are frequent clinical entities that need appropriate recognition and a close diagnostic follow-up. White-coat and masked hypertension seem to be associated with organ damage and increased cardiovascular risk, although not invariably. Therefore, the diagnosis of these conditions should be accurate and include the assessment of cardiovascular as well as of metabolic risk.

Key words: blood pressure, home blood pressure monitoring, white-coat hypertension, masked hypertension

Резюме. Гипертензия «белого халата» и маскированная гипертензия

До сегодняшнего дня мало внимания уделялось категории пациентов с нормальным офисным АД и повышенным АД вне клиники: маскированная гипертензия и гипертензия белого халата (или изолированная клиническая гипертензия). Гипертензия белого халата встречается в популяции у 15% населения, а маскированная гипертензия (или изолированная амбулаторная гипертензия) у 12-15%, что в абсолютных цифрах составляет немалую долю населения. Применение и использование измерения АД в домашних условиях, а также суточного мониторинга АД позволило выявить значительное число лиц (13,9%), имеющих маскированную артериальную гипертензию, которых ранее, без использования этих методов, относили к лицам с нормальным уровнем АД. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что изолированная офисная артериальная гипертензия ассоциирована

с большей распространенностью поражения органов-мишеней и метаболических нарушений, по сравнению с нормой. Это позволяет считать данный феномен не вполне безобидным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертония белого халата, маскированная гипертензия, суточное мониторирование АД

Bolile cardiovasculare (BCV) rămân principala cauză a deceselor la nivel mondial. Aproximativ 20 de milioane de oameni (30% din totalul deceselor), au decedat de BCV în 2015. Dintre acestea, ~8 milioane sunt datorate bolilor coronariene și ~7 milioane accidentului vascular cerebral. Se estimează că numărul deceselor cauzate de BCV, în principal de boli coronariene, insuficiența cardiacă și, de accident vascular cerebral, va crește la ~23 milioane până în anul 2030. Astfel, în deceniile următoare, BCV vor rămâne principala cauză a deceselor la nivel mondial. Hipertensiunea arterială este recunoscută ca fiind unul dintre cei mai importanți și prevalenți factori de risc cardiovascular, a morbidității și mortalității cardiovasculare. Hipertensiunea arterială (HTA) după cum bine se cunoaște, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică chiar și pentru secolul XXI, problemă pentru care se alocă enorme resurse umane și materiale în vederea descifrării mecanismelor de apariție și de progresie. Aceste eforturi sunt justificate deoarece hipertensiunea arterială este un factor major de risc cardiovascular și este considerată ca fiind prima cauză de mortalitate la nivel mondial. Conform studiului OMS Global Burden of Disease Study din 2008 doar hipertensiunea arterială este responsabilă de 4% din DALY pierduți. Prevalența acestui flagel este în creștere la nivelul populației generale și sporește continuu pe măsura înaintării în vârstă și a creșterii speranței de viață a populației (confirmat de Global Burden of Disease Study 2013), cu o pantă ușor mai abruptă în Europa față de America de Nord. Prevalența în grupa de vârstă 35 – 44 ani în ultimii ani a fost de ~ 14% în țările Nord -Americane și ~ 27% în Europa, crescând până la 53% și respectiv 78%, la persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani [1]. Ratele curente ale HTA și controlul ei în Europa sunt încă departe de a fi cele de dorit. În țara noastră situația este similară, controlul eficient al HTA rămâne în continuare un deziderat. O actuală provocare pentru medici acum este îmbunătățirea controlului eficient al TA și reducerea consecințelor fatale și non-fatale cauzate de valorile TA crescute. TA este o variabilă foarte utilă în practica clinică. Măsurarea acesteia este simplă, ieftină și ușor de executat; măsurarea TA de birou este parametrul central pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea hipertensiunii arteriale sistemice, fiind legată atât în mod direct și continuu, cât și în mod independent de riscul cardiovascular letal și non-letal. Studiile observaționale arată o creștere progresivă a riscului de

boli cardiovasculare și accident vascular cerebral asociat tensiunii arteriale (TA) > 115/75 mmHg, iar cercetările efectuate au demonstrat că reducerea valorilor TA crescute cu tratament medicamentos scade acest risc [2]. Cu toate acestea, până de curând, TA optimă sistolică pentru a reduce rezultatele negative legate de TA a fost necunoscută, iar beneficiul de la tratamentul ce asigură un nivel al tensiunii arteriale sistolice cu mult sub 140 mmHg nu a fost testat în studii clinice mari. Doar trialul SPRINT (studiu multicentric, randomizat controlat), a testat ipoteza precum că reducerea țintă a tensiunii arteriale sistolice mai mică (<120 mmHg) ar aduce beneficii mai mari în reducerea evenimentelor cardiovasculare, decât reducerea TA la ținte standard <140 mm Hg. Trialul s-a desfășurat între anii 2010 – 2013. SPRINT a recrutat și randomizat 9361 de persoane în 102 clinici, inclusiv 3332 femei; 2646 dintre aceștea - erau cu boala renală cronică cu o valoare estimată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) de la 20 până la <60 ml/min/1,73 m²; 1877 pacienți - cu antecedente de boli cardiovasculare. Toți participanții au fost de ~50 de ani sau mai în vârstă și au avut valoarea inițială TA sistolică 130-180 mmHg, în dependență de intensitatea tratamentului antihipertensiv. SPRINT a exclus pacienții cu diabet zaharat, accident vascular cerebral în antecedente, sau boală de rinichi polichistic (pe când alte studii clinice anterioare sau cele inițiate de către US National Institutes of Health au inclus aceste populații). Alte excluzeri importante au fost: insuficiența cardiacă, cauze secundare cunoscute ale hipertensiunii arteriale, precum și insuficiența renală severă (RFG <20 ml / min/1,73 m²), sau proteinurie. Principala constatare a trialului SPRINT, publicată recent în *New England Journal of Medicine*, este că reducerea tensiunii arteriale sistolice TA <120 mmHg a dus la rate mai mici ale evenimentelor cardiovasculare majore letale și non-letale (infarct miocardic, sindrom coronarian, accidente vasculare cerebrale, insuficiență cardiacă sau deces din cauze cardiovasculare), deci s-a redus per general endpointul compozit primar. Beneficiile tratamentului intensiv pentru prevenirea bolii cardiovasculare au fost atât de sugestive, încât branșa de pacienți fără intervenție intensă în tratamentul TA din cadrul SPRINT, a fost oprită mai devreme (după 3,26 ani, planificați fiind 5 ani de follow-up), bazându-se pe datele studiului și fiind la limita de siguranță pentru pacienți. Intervenția intensivă, care a realizat o medie a tensiunii arteriale

sistolice (TAs) de $\sim 121,4$ mmHg/ la 1 an, a redus ratele evenimentelor cardiovasculare cu 25%, precum și toate cauzele de mortalitate cu 27%, comparativ cu standardul de intervenție (tratament), care au asigurat o reducere a TAs medie la $\sim 136,2$ mm Hg. Investigatorii SPRINT au subliniat necesitatea măsurării atente a TAs la birou, așa cum s-a descris în protocolul SPRINT, atunci când se aplică strategia de tratament intensiv de reducere a HTA. Valorile TA ar trebui să fie asigurate de evaluări multiple, de preferință cu un dispozitiv automat, după 5 minute de repaus și fără nici o conversație dacă este posibil (poate fi măsurată de către medic sau asistentă în cabinet sau în spital/ tensiunea arterială de cabinet sau spital, de către pacient sau o rudă la domiciliu), cât și prin măsurarea TA ambulatorie și monitorizarea TA 24 ore, pentru a minimiza efectul de halat alb (bazându-se pe recomandările specifice ale Societății Europene de Hipertensiune). Adesea imposibilitatea de a asigura aceste măsuri de precauție poate provoca fie supraestimare, fie subestimarea TA, ceea ce duce la un tratament inadecvat, rate mai mari de efecte adverse grave, precum și utilizarea inutilă a resurselor, inclusiv medicamentelor. De asemenea, autorii au avertizat că aceste particularități (HTA de halat alb și HTA mascată) ar trebui să fie luate în considerare în elaborarea măsurilor pentru un tratament antihipertensiv adecvat de performanță bazat pe practicile, care sunt derivate din rezultatele SPRINT [3]. În ultimele două decenii, tehnicile de măsurare a tensiunii arteriale în afara cabinetului medical au demascat situații, care sunt foarte răspândite. O proporție semnificativă de pacienți cu valori ale tensiunii arteriale de cabinet peste pragurile pentru diagnosticarea hipertensiunii arteriale sau care depășesc limitele în cazul în care sunt tratate și care aparent sunt considerate a fi controlate în mod adecvat, de fapt arată adesea niveluri normale ale tensiunii arteriale în afara cabinetului medical; acești pacienți au așa numita - hipertensiune arterială de halat alb. În astfel de cazuri aparenta rezistență la tratament antihipertensiv este falsă, având ca și cauză efectul de halat alb. Pe de altă parte, unele persoane cu valori normale ale tensiunii arteriale de cabinet înregistrează niveluri ridicate a tensiunii arteriale în afara cabinetului medical; și astfel au așa numita - hipertensiune arterială mascată. Efectul de haină albă poate crește cifrele tensiunii arteriale cu până la 10 mmHg pentru tensiunea sistolică, și până la 5 mmHg pentru cea diastolică. Aproape 17% dintre adulți au experiența unuia sau mai multor episoade de hipertensiune de halat alb în viața lor. În opus față de acest fenomen (hipertensiunea arterială de halat alb), până la 10% dintre adulți pot avea și cealaltă condiție similară - hipertensiune mascată. Oamenii cu această stare au

episoade distincte de hipertensiune în viața de zi cu zi, dar în mod constant au cifre normale ale tensiunii arteriale atunci când vizitează un medic. Ambele aceste condiții au fost înainte considerate a fi inofensive, fără riscuri pentru sănătate pe termen lung, dar acum însă este demonstrat opusul [4]. Persoanele cu hipertensiune arterială de halat alb sau cu hipertensiune mascată au un risc crescut de a dezvolta ulterior hipertensiune arterială în mod constant. Ca urmare, aceste persoane pot avea de asemenea un risc crescut de accident vascular cerebral sau evenimente ischemice cardiace mai târziu în timp. Astfel, evaluarea nivelurilor individuale ale tensiunii arteriale prin intermediul tehnicilor de ambulator, în special monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 ore (MATA), este acum considerată o prioritate în diagnosticarea hipertensiunii arteriale dar și în evaluarea de control a hipertensiunii arteriale la pacienții aflați deja în tratament. Semnificația clinică a hipertensiunii arteriale mascate și de halat alb este încă destul de controversată. Nici hipertensiunea mascată, nici cea a halatului alb nu a fost un predictor independent de risc cardiovascular sau a tuturor cauzelor de mortalitate, atunci când au fost luate în considerare și alți factori de risc asociați nivelurilor de bază a TA. Nivelurile TA evaluate ambulator ori la domiciliu, asociate cu alți factori de risc cardiovasculari tradiționali, sunt suficiente pentru stratificarea riscului cardiovascular. Hipertensiunea arterială de halat alb este foarte frecventă și este prezentă la aproximativ o treime din subiecții cu tensiune arterială crescută la cabinetul medical. Riscul acestor pacienți este crescut în comparație cu pacienții normotensivi. Condiția opusă, hipertensiunea mascată (HM) are o prevalență în cadrul studiilor populaționale de $\sim 13\%$. Este frecventă la bărbați, de obicei la cei cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, fumători cu profil de risc nefavorabil, și este de asemenea frecventă la diabetici. Riscul de a dezvolta evenimente cardiovasculare viitoare este aproape la fel cu cel al hipertensivilor deja cunoscuți. Este important să se caute în mod activ hipertensiunea mascată și, prin urmare, ar trebui să se recomande măsurători la domiciliu a TA, subiecților al căror tensiune arterială la cabinet este normală. Nu sunt încă prezentate date certe cu privire la necesitatea tratamentului fie a hipertensiunii de halat alb, fie a hipertensiunii arteriale mascate. La subiecții cu risc scăzut CV, doar un tratament nonfarmacologic poate fi recomandat, însă încă nu sunt dovezi suficiente. Numai o abordare empirică este posibilă, doar că în acest caz pacientul trebuie urmărit îndeaproape și inclusiv în afara cabinetului medical (out-of-office BP). La pacienții, la care sunt prezenți alți factori de risc CV și/sau leziuni ale organelor țintă, trebuie luat în consi-

derare un tratament medicamentos. Totuși, în literatură se menționează că, atunci când se efectuează monitorizarea TA pentru suspecția de hipertensiune de halat alb la pacienții cu valori crescute ale tensiunii arteriale de birou sau pentru hipertensiune mascată la pacienții cu valori normale de birou, până la unul din trei pacienți din fiecare scenario, totuși ar avea hipertensiune [5]. Cu toate că factorii suplimentari, cum ar fi vârsta, sexul și riscul cardiovascular global, sunt asociați cu ambele condiții, abilitățile lor de a prezice o astfel de clasificare sunt foarte mici. Astfel, evaluarea nivelurilor individuale ale tensiunii arteriale prin intermediul tehnicilor de ambulator, în special monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, este acum considerată o prioritate atât în diagnosticarea hipertensiunii arteriale, cât și în evaluarea de control a eficacității tratamentului hipertensiunii arteriale la pacienții deja cunoscuți hipertensivi. Semnificația de prognostic a hipertensiunii de halat alb și hipertensiunii mascate detectate prin măsurarea acasă a fost investigată la 6458 de participanți din 5 țări, înscrisi în Registrul internațional a Hipertensiunii tensiunii arteriale corelate cu riscul cardiovascular (International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes). În perioada de urmărire (medie - 8,3 ani) au avut loc 714 evenimente cardiovasculare fatale și nefatale. Printre subiecții netratați ($n = 5007$) riscul cardiovascular a fost mai mare la cei cu hipertensiune de halat alb (raport ajustat de risc 1,42; 95% CI [1.06-1.91]; $P = 0,02$), hipertensiune mascată (1,55; 95% CI [1.12 -2.14]; $p < 0,01$) și hipertensiune susținută (2,13, 95% CI [1.66-2.73]; $p < 0,0001$) comparativ cu subiecții normotensivi. Printre pacienții tratați ($n = 1451$), riscul cardiovascular nu a fost diferit între cei cu TA de halat alb și cei tratați eficient (valori TA controlate atât la birou cât și acasă); 1.16; 95% CI [0.79-1.72]; $P = 0.45$). Cu toate acestea, subiecții tratați, dar cu hipertensiune mascată (tensiunea arterială la birou scăzută, dar acasă ridicată; 1,76; 95% CI [1.23-2.53]; $P = 0,002$) și hipertensiune arterială necontrolată (atât la cabinet cât și la domiciliu; 1,40; 95% CI [1.02- 1,94]; $P = 0,04$) au avut un risc cardiovascular mai mare decât pacienții tratați. În concluzie, hipertensiunea de halat alb confirmată prin măsurători la domiciliu este un factor de risc cardiovascular când este netratată, dar nu și în cazul când este tratată, deoarece aceștea din urmă (pacienții tratați) beneficiază de un tratament eficient [6]. În contrast, hipertensiunea necontrolată, când este mascată se asociază cu un risc cardiovascular crescut la ambele grupuri de pacienți atât la cei netratați cât și la cei tratați, care de fapt sunt subtratați, din cauza tensiunii arteriale normale de cabinet. Astfel, luarea în considerare a valorilor tensiunii arteriale

mai apropiate de limitele superioare de normalitate, așa-numita prehipertensiune, cât și intervenția asupra acestor valori, au fost evidențiate pe parcursul ultimului deceniu, deoarece prehipertensiunea reprezintă o oportunitate importantă pentru a preveni instalarea hipertensiunii arteriale sistemice, contribuind prin urmare la reducerea riscului asociat CV. Măsurările repetate a TA pot permite depistarea celor hipertensivi și a celor normotensivi. Pentru a evalua mai bine comportamentul TA, se recomandă metodele care o analizează prin utilizarea unui număr mai mare de măsurători, cu reducerea la minimum a interferențelor de mediu, situație și observator - monitorizarea ambulatorie 24 de ore a TA (MATA); și auto-măsurarea /monitorizarea acasă a TA [7]. În baza acestor metode, au și fost de fapt adoptate aceste două clasificări a TA: hipertensiunea arterială de halat alb și hipertensiunea arterială mascată (HM).

Prevalența hipertensiunii arteriale de halat alb variază datorită diversității criteriilor de diagnostic care implică nu numai aspecte legate de măsurarea TA, ci și evaluări populaționale studiate. Valoarea medie a prevalenței globale a hipertensiunii arteriale de halat alb, pe baza a patru studii populaționale, a fost de la 13%, și a ajuns până la 32% printre pacienții hipertensivi observați în aceste studii. În populația generală, aceste valori variază de la 10% până la 20%, fiind mai frecvente în rândul copiilor și a persoanelor în vârstă, de sex feminin, și la nefumători. Prevalența hipertensiunii arteriale de halat alb este mai mare ~ 55% printre hipertensivii cu gradul I, și doar de ~10% printre cei cu gradul III de hipertensiune arterială. Totodată trebuie menționat, că printre persoanele ale căror TA diastolică la cabinet este mai mare de 105 mm Hg, hipertensiunea arterială de halat alb este improbabilă [8]. Muxfeldt și colab. au evaluat pacienții hipertensivi rezistenți la tratamentul antihipertensiv, dintre care mai mult de 60% au administrat 3 sau mai multe medicamente antihipertensive și în final la 37% dintre aceștea au constatat efectul de halat alb. În studiul PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro associazioni) desfășurat timp de 10 ani, 42,6% dintre pacienți cu sindrom metabolic și hipertensiunea arterială de halat alb constată la prima consultație, au dezvoltat hipertensiune arterială confirmată ulterior. S-a observat, că cu cât este mai mare IMC, cu atât este mai mare și prevalența hipertensiunii arteriale de halat alb. Helvacı și colab., studiind comportamentul TA la persoanele evaluate la clinicile de check-up, au raportat următoarele prevalențe: hipertensiunea arterială de halat alb 19,6% - pentru persoanele cu IMC mai mic de 18,5 kg/m²; 35,6% - pentru persoanele cu IMC între 18,5 și 24,9 kg/m²; și 68,4% - pentru persoanele supraponderale

(IMC între 25 și 29,9 kg/m²) [9]. Frecvența hipertensiunii arteriale de halat alb crește odată cu vârsta, și, printre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, prevalența sa variază, de obicei, de la 43% până la 45%. Într-o perioadă de urmărire de până la 6,5 ani, Verdecchia și colab. au raportat un risc de 37% de a dezvolta ulterior hipertensiune arterială la persoanele cu hipertensiune arterială de halat alb. **Diagnosticul și strategiile clinice de identificare.** Diagnosticul de hipertensiune arterială de halat alb necesită măsurarea TA atât la cabinet, cât și în afara cabinetului; fie prin utilizarea de măsurători efectuate acasă sau prin MATA (24 de ore). Limitele recomandate sunt cele adoptate cel mai recent NICE - 2013 și ghidul ESH/ESC, documentul de bază privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, și s-au bazat pe studii, cum ar fi IDACO (baza de date internațională privind monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale). Hipertensiunea se caracterizează după cum urmează: 1) creșterea de cabinet cu niveluri ale TA (TAs ≥ 140 mmHg și/sau ≥ 90 mmHg TAd); și 2) nivelurile out-of-office normale TA (<135/85 mmHg), măsurată prin MATA 24 de ore sau la domiciliu. Societatea Europeană de Hipertensiune recomandă că pe baza MATA 24 ore, diagnosticul de hipertensiune de halat alb (WCH) se impune când valorile TA sunt medii normale în 24 de ore, atât TA de zi, cât și TA nocturnă. În aceste condiții, pentru precizarea diagnosticului de hipertensiune arterială de cabinet medical, persoanele cu valorile TA ce ar corespunde gradului I-II de hipertensiune, dar fără comorbidități, ori leziuni ale organelor țintă, ar trebui să se efectueze o evaluare complementară prin măsurarea TA în afara cabinetului medical. Efectul de halat alb este definit ca o creștere a TAs ≥ 20 mm Hg și TAd 10 mm Hg, între măsurarea TA la cabinet și TA medie la MATA (în timpul măsurătorilor de zi) sau acasă. **Valoarea prognostică** ale efectelor cardiovasculare legate de hipertensiunea arterială de halat alb este încă controversată. Studiile au sugerat că cei cu hipertensiune arterială de halat alb au un risc mai mic, similar cu cel al persoanelor normotensive, însă acest risc tinde să evolueze/crească în timp. O meta-analiză efectuată pe 7030 de persoane a scos în evidență creșterea riscului CV de la normotensiv la hipertensiune arterială de halat alb și în cele din urmă - la hipertensiune. În ceea ce privește riscul de a dezvolta hipertensiunea arterială, studiul PAMELA a arătat că o proporție semnificativ mare de persoane diagnosticate anterior cu hipertensiune arterială de halat alb sau hipertensiune mascată, după zece ani au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială esențială comparativ cu indivizii normotensivi anterior. Nu există nici un tratament specific hipertensiunii de halat alb. Medicamentele nu sunt întotdeauna o opțiune,

deoarece persoanele cu o astfel de condiție au de cele mai multe ori valori normale ale tensiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială mascată (HM) se caracterizează prin valori normale ale TA la cabinetul medical și valori înalte ale TA out-of-office (în afara cabinetului medical) ori la măsurări ambulatorii sau MATA 24 de ore. Prevalența HM este estimată ~ de la 8% până la 20% în rândul adulților, care nu administrează nici un tratament și, de cel puțin 50% în rândul persoanelor cu tratament antihipertensiv. O meta-analiză care implică 28 de studii efectuate, au estimat o prevalență de 16,8% a HM în populația generală. Printre copii, prevalența estimată a HM este de 7%. TA de birou în limite normale, comparativ cu valorile ambulatorii anormale a fost atribuită de rând cu alți factori, riscului sporit pentru evenimente cardiovasculare. Într-un studiu care a implicat 3400 de pacienți hipertensivi tratați, principalii factori asociați cu HM au fost supraponderabilitatea și consumul regulat (abuziv) de alcool. Într-un alt studiu, riscul pentru HM a fost mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor, la fel și în rândul fumătorilor. Un alt studiu a arătat că femeile au fost mai puțin predispuse decât bărbații să aibă HM [10]. Clasic, prezența HM se întâlnește la indivizi netratați. Recent însă literatura de specialitate a evidențiat apariția fenomenului de valori TA normale la cabinet și crescute out-of-office, la persoane cu tratament antihipertensiv. Factori, care cauzează adesea aceste niveluri mai scăzute de tensiune cât și de anxietate, ar fi utilizarea medicamentelor antihipertensive numai înainte de consultație medicală, cu un vârf de acțiune al medicamentelor la momentul examinării medicale. **Diagnosticul și strategiile clinice de identificare:** Hipertensiunea mascată cel mai frecvent se întâlnește la pacienții netratați cu TA măsurată la cabinet sistematic normală TA (TA <140/90 mm Hg) și valori crescute ale TA la MATA 24 de ore sau la măsurători efectuate acasă; TA medie în timpul monitorizării sau media de acasă TA $\geq 135/85$ mm Hg. Este importantă poziția Societății Europene de Hipertensiune, care recomandă luarea în considerare a valorilor crescute în 24 de ore și măsurarea TA nocturne drept criterii de diagnostic a HTA, chiar și cu TA medie normală în timpul stării de veghe. Hipertensiunea mascată poate fi, de asemenea, identificată pe baza măsurărilor repetate ale TA în dimineața și după-amiaza aceleiași zile. Însă mai mulți autori au pus la îndoială reproductibilitatea pe termen lung a măsurătorilor obținute în acest mod. Factori predipozanți pentru hipertensiune arterială mascată pot fi: sexul masculin, vârsta tânără, istoric familial de hipertensiune arterială, fumatul, consumul de alcool, sedentarismul, hipertensiunea indusă de efortul fizic, valori tensionale înalte depistate ocazional, obe-

zitatea, diabetul, afecțiuni cronice renale, hipertrofia ventricolului stâng, multipli factori de risc, sindromul de apnee în somn, factori psihosociali (anxietatea, conflicte interpersonale, stresul la locul de muncă).

Valoarea prognostică a HM este controversată. În timp ce unele studii au confirmat riscul său CV sporit, alții nu au reușit să demonstreze o astfel de relație. Mai mulți autori au raportat că MATA și măsurătorile de acasă ale TA la hipertensivi sunt predictorii mai independenți decât leziunile de organ țintă și decât măsurarea TA la cabinet. Cu toate acestea, Cuspidi și alții, analizând 13 studii într-o încercare de a corela HM și hipertrofia ventriculară stângă, au ajuns la concluzia că relația dintre HM și dezvoltarea HVS a fost limitată. Pe de altă parte, remodelarea concentrică și HVS, îngroșarea intimei-media, plăcile aterosclerotice carotidiene și microalbuminuria au fost mai răspândite între pacienții cu HM decât în populația de normotensivi. Hanninen și colab., pentru estimarea valorii de prognostic a HM, au inclus 2046 de indivizi dintr-un eșantion de populație generală normotensivi și hipertensivi cu diferiți factori de risc CV din Finlanda. Acești autori au raportat că, pentru evaluarea riscului CV prin măsurarea la domiciliu a TA, pacienții cu HM au un risc mai mare CV ajustat pentru vârstă, comparativ cu cea a persoanelor normotensive. Cu toate acestea, HM nu a fost un predictor independent de risc CV atunci când valoarea inițială la măsurarea TA a fost ajustată cu alți factori de risc tradiționali. Aceștia au ajuns la concluzia că valorile TA evaluate acasă asociate cu alți factori de risc tradiționali sunt suficiente pentru stratificarea riscului CV. Meta-analize ale studiilor prospective au indicat o creștere de două ori mai mare a riscului de evenimente CV în cazul pacienților cu HM comparativ cu normotensivii adevărați, o incidență similară cu cea observată în HTA adevărată. Non-detectarea HM și lipsa ca urmare a tratamentului, probabil ar contribui la acest rezultat. **Tratamentul** non-medicamentos pentru prehipertensiune, hipertensiune arterială de halat alb și hipertensiune mascată prezintă eficacitate, dar dificultăți de punere în aplicare. Nu există nici o îndoială cu privire la beneficiile obținute prin schimbări în stilul de viață pentru persoanele cu HTA sistemică și prehipertensiune, care se extind și pentru cei cu hipertensiune arterială de halat alb, precum și pentru cei cu HM. Modificările majore a stilului de viață care vizează acest scop sunt următoarele: controlul greutății; modificarea regimului și stilului alimentar; consumul redus de alcool; renunțarea la fumat; practicarea exercițiilor fizice; și controlul stresului psiho-social etc. Mai multe tipuri de studii clinice care evaluează măsurile respective au arătat o reducere semnificativă a TA în hipertensiunea

arterială și în prehipertensiune la persoanele studiate, precum și o întârziere în apariția HTA sistemice ulterioare. În ceea ce privește hipertensiunea arterială de halat alb, încurajarea modificării stilului de viață se bazează pe următoarele motive: hipertensiunea arterială de halat alb nu este inofensivă, deoarece persoanele cu hipertensiunea arterială de halat alb pot avea modificări la nivelul organelor țintă. Modificarea stilului de viață și schimbarea de comportament (reducerea consumului de alcool și stresului fizic/mental) ar trebui să fie strategia inițială de reducere a TA în orice tip de HTA; sunt recomandate ca o strategie importantă pentru a preveni sau întârzia apariția HTA sistemice în populația generală; pacienții cu hipertensiune arterială de halat alb sunt mai susceptibili pentru a dezvolta HTA sistemică susținută. Tratamentul medicamentos al hipertensiunii arteriale de halat alb este încă controversat. În hipertensiunea arterială mascată, recomandările pot fi mai specifice în funcție de perioada zilei în care TA crește, cum ar fi dimineața, în timpul zilei și hipertensiunea nocturnă. În plus, trebuie să existe o echipă multiprofesională, care să joace un rol fundamental în motivarea aderenței la tratament și asigurarea că schimbările stilului de viață sunt permanente. În ciuda dovezilor din cadrul studiilor clinice, persistă și este în continuare frecventă neîncrederea în eficacitatea acestor măsuri de modificare a stilului de viață. În viața reală, chiar și indivizii cei mai motivați se confruntă cu dificultăți de a susține modul sănătos de viață, adesea sub presiunea tradițiilor culturale, obiceiurilor adânc înrădăcinate, regulilor societății și intereselor comerciale care încurajează stilul de viață sedentar, dieta necorespunzătoare, aportul caloric excesiv etc. Acest lucru ridică întrebări cu privire la potențialul de măsuri alternative, medicamentoase pentru a face față acestor situații. **Tratamentul medicamentos instituit** cât mai precoce ar putea reduce incidența hipertensiunii arteriale susținute și ar preveni progresia bolii renale cronice. Ghidurile actuale recomandă tuturor indivizilor prehipertensivi și hipertensivi intervenție medicamentoasă la discreția medicului numai pentru cei cu valori normale - ridicate ale TA cu risc crescut, cu afecțiuni cardiovasculare sau boală renală stabilă, sindrom metabolic și diabet zaharat. Recomandările europene recente privind hipertensiunea arterială au scos în evidență lipsa de dovezi științifice suficiente pentru sprijinirea începutului tratamentului medicamentos pentru nivelurile normale-înalte ale TA [11]. În fața dovezilor și eficiența adesea scăzută a modificării stilului de viață pe termen lung, utilizarea unor doze mici de medicamente antihipertensive la persoanele prehipertensive fără boală cardiovas-

culară cunoscută, dar cu risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială susținută, trebuie luată în considerare. Beneficiul tratamentului medicamentos în cazul hipertensiunii arteriale de halat alb rămâne nedefinit, pentru că nu a existat niciodată un studiu clinic special conceput pentru a testa această ipoteză. În plus, studiile clinice mari concepute pentru a demonstra o protecție a organelor țintă cu un tratament antihipertensiv nu au folosit niciodată MATA ori măsurătorile TA în afara cabinetului medical (out-of-office), cu excepția cazurilor de subgrupuri mici, cu un număr mic de evenimente CV, care nu au prezentat însă concluzii definitive. Totuși în lipsa unor probe directe și în prezența unui risc ridicat sau foarte ridicat CV (concomitența BCV sau boli renale, leziuni de organ țintă, sindrom metabolic sau diabet), tratamentul antihipertensiv poate fi luat în considerare pentru hipertensiunea arterială de halat alb. Astfel, evaluarea factorilor de risc CV și determinarea riscului persoanelor cu hipertensiune arterială de halat alb sunt necesare pentru a face o decizie personalizată cu privire la necesitatea tratamentului antihipertensiv [12]. Acești pacienți trebuie urmăriți prin utilizarea MATA sau măsurători acasă a TA. Există o mulțime de dovezi științifice a impactului negativ al HM asupra riscului CV, morbidității și mortalității, care justifică identificarea și tratarea acestor pacienți hipertensivi în mod similar cu pacienții cu HTA de birou. Eficacitatea tratamentului antihipertensiv trebuie evaluată prin utilizarea măsurării TA “out-of-office”.

Tabelul 1

Valorile prag ale TA (mmHg) pentru definirea HTA (recomandări ale Societății Europene de Hipertensiune) în funcție de diferite tipuri de măsurări

	TA sistolică	TA diastolică
În cabinet sau în spital	140	90
24 ore	125 - 130	80
Ziua	130 - 135	85
Noaptea	120	70
La domiciliu	130 - 135	85

În concluzie, studiile din ultimii ani au furnizat din ce în ce mai multe dovezi privind importanța clinică a măsurării tensiunii arteriale în afara cabinetului, deoarece astfel se poate caracteriza mai precis severitatea hipertensiunii și se poate identifica un profil de risc mai înalt.

Bibliografie

1. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators*, The Lancet, Vol. 386, No. 9995, p743–800.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. *Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease*. N Engl J Med. 2001;345(18):1291–1297.
3. The SPRINT Research Group. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N Engl J Med November 26, 2015;373:2103–2116.
4. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. *Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries*. Hypertens Res. 2015 Jan; 38(1):1-7.
5. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. *Masked hypertension: a systematic review*. J Hypertens. 2008;26(9):1715–1725.
6. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niriranen TJ, Hozawa A, Boggia J, Johansson JK, Ohkubo T, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen J. *Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome*. Hypertension. 2014 Apr;63(4):675–82.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rédon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. *Task Force Members 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.
8. Celis H1, Fagard RH. *White-coat hypertension: a clinical review*. Eur J Intern Med. 2004 Oct;15(6):348–357
9. *The PAMELA study - results and perspectives*. An article from the e-journal of the Council for Cardiology Practice Vol. 10, N° 5 - 13 Oct 2011.
10. José R. Banegas; Luis M. Ruilope; Alejandro de la Sierra; Juan J. de la Cruz; Manuel Gorostidi; Julián Segura; Nieves Martell; Juan García-Puig; John Deanfield; Bryan Williams High. *Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension in People With Treated Hypertension*. Eur Heart J. 2015;35(46):3304–3312.
11. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. *Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis*. JAMA. 2011;305(9):913–922.
12. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. *European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring*. J Hypertens. 2013;31(9):1731–1768. Erratum in J Hypertens. 2013;31(12):2467.

REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A ANTIBIOTICOREZISTENȚEI MICROBIENE ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA

Viorel Prisacari – Membru corespondent al AȘM,
Ion Berdeu – dr. în med., Diana Spătaru – doctorand,
Aliona Nastas – doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069495049

Rezumat

În articol este actualizată problema antibioticorezistenței microbiene la zi. Sunt prezentate rezultatele evaluării gradului de rezistență la antibiotice a microorganismelor – agenți cauzali ai infecțiilor nosocomiale, pe modelul a patru instituții medico-sanitare din republică. S-a constatat că nivelul antibioticorezistenței microbiene în Republica Moldova este înalt, ce determină dificultăți majore în tratamentul și prevenirea infecțiilor. Situația creată necesită fortificarea sistemului de monitoring a antibioticorezistenței la nivel național, cât și implementarea sistemelor funcționale de monitorizare a antibioticorezistenței microbiene la nivel de instituție medicală.

Cuvinte-cheie: infecții nosocomiale, antibioticorezistența microbială

Summary. Study results of the evaluation of the antimicrobial resistance in condition of the Republic of Moldova

In the article is updated the problem of antimicrobial resistance. Presents the results of assessing the antibiotic resistance of microorganisms - causative agents of nosocomial infections, on the model of four medical institutions from the republic. It was found that the level of antimicrobial resistance in Republic of Moldova is high, which causes major difficulties in the treatment and prevention of infections. This situation requires fortification of the monitoring system of antimicrobial resistance at the national level and implementation of functional systems for monitoring of antimicrobial resistance at the level of medical institution.

Key words: nosocomial infections, antimicrobial resistance

Резюме. Результаты оценки микробной антибиотикорезистентности в условиях Республики Молдова

В статье актуализирована проблема микробной антибиотикорезистентности на современном этапе. Приведены результаты оценки степени антибиотикорезистентности микроорганизмов - возбудителей нозокомиальных инфекций, на модели четырех медико-санитарных стационаров республики. Установлено, что уровень микробной антибиотикорезистентности в Республики Молдова высок, что определяет затруднения в лечении и профилактики нозокомиальных инфекций. Созданная ситуация требует усиление системы мониторинга микробной антибиотикорезистентности на национальном уровне и внедрение функциональных систем мониторинга антибиотикорезистентности в каждом медицинском учреждении.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекций, микробная антибиотикорезистентность

Actualitatea problemei

Antibioticorezistența microbială reprezintă o problemă globală. Principalele foruri mondiale de sănătate au descris antibioticorezistența ca pe o amenințare catastrofală pentru sănătatea publică din orice țară a lumii [1].

Identificarea agenților patogeni în maladiile infecțioase la sfârșitul secolului XIX a stimulat căutarea de remedii pentru prevenire și tratament. Însă combaterea cu succes a acestora a devenit posibilă doar odată cu descoperirea și utilizarea antibioticelor o jumătate de secol mai târziu [2].

De la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică în anul 1941 au trecut mai bine de șapte decenii. Descoperirea a numeroase clase noi de antibiotice în perioada dată a extins și diversificat arsenalul chimioterapeutic antibacterian, în prezent fiind înregistrate peste 30 clase, iar numărul de preparate aparte atinge 200 [3].

Concomitent, încă din anii '60 ai secolului trecut s-a observat că mulți agenți patogeni au dobândit rezistență la diferite tipuri și chiar grupe de antibiotice și acest fenomen devine tot mai grav din punct de vedere clinic, epidemiologic și socioeconomic [4,5,6,7].

În rezultatul unui studiu privind antibioticorezistența microbială realizat în Europa (2012), s-a stabilit că în jur de 25000 de pacienți mor anual din cauza infecțiilor cauzate de microorganismele rezistente la antibiotice, iar pierderile economice sunt de 1,5 miliarde de euro anual [8]. În SUA, în anul 2005, un număr estimativ de 94000 infecții cu MRSA au necesitat spitalizare și au fost asociate cu 19000 de decese [9]. Datele furnizate în anul 2013 de către CDC au estimat că cel puțin 2 milioane de îmbolnăviri și 23000 de decese au fost cauzate de antibioticorezistența microbială [1].

În țările cu venituri mari, ratele în creștere de utilizare a antibioticelor în spitale, comunitate și agricultură, au forțat o schimbare către antibiotice mult mai costisitoare și cu spectru larg de acțiune. În țările cu venituri joase și în cele cu venituri medii, consumul de antibiotice este direct proporțional odată cu creșterea

rea veniturilor, ratele înalte de spitalizare și prevalența înaltă a infecțiilor nosocomiale [10].

Un studiu efectuat în anul 2011 în cadrul unei instituții medicale multiprofil, a stabilit că microorganismele izolate de la pacienții cu ISP au manifestat o rezistență înaltă la peniciline (65,40%), cefalosporine (79,40%), nitrofurane (60,90%) și sensibilitate la beta-lactam+inhibitor (64,0%), peneme (78,90%), aminoglicozide (63,30%), chinolone (62,90%) [11].

Începând cu anii '80 ai secolului trecut, nu au existat descoperiri de succes a noi clase de antibiotice, pe când rezistența față de antibioticele tradiționale este în continuă creștere [12].

Continuă să crească și povara economică a antibioticorezistenței microbiene. Se estimează că pierderile economice anuale cauzate de infecțiile provocate de microbi rezistenți la antibiotice, doar în SUA sunt de aproximativ 55 miliarde \$ anual [13], însă economiștii avertizează că aceasta este probabil o subestimare.

În acest context, OMS a elaborat „Strategia globală pentru supravegherea și controlul rezistenței la antibiotice (1984, 1995, 2001, 2005)”. În anul 1995, OMS pentru prima dată a considerat rezistența la antibiotice o „amenințare globală”, iar în anul 2010 raportul OMS privind bolile transmisibile s-a intitulat „Învingerea rezistenței la antibiotice”, iar deja în anul 2011 OMS a anunțat anul luptei cu antibioticorezistența sub sloganul „Nu vom lua măsuri azi – nu vom avea cu ce trata bolnavii mâine” [14,15,16,17].

În anul 1996 a fost creată Comisia Europeană pentru Rezistența Antimicrobiană, iar în anul 1998 a fost instituit Sistemul European de Supraveghere a Rezistenței la antibiotice, care urmărește promovarea unui cadru unitar necesar pentru cunoașterea situației, supravegherea epidemiologică a evoluției rezistenței și realizarea unor măsuri concrete de diminuare a antibioticorezistenței [18].

Monitorizarea rezistenței antimicrobiene poate ajuta la dezvoltarea terapiilor raționale [19]. Datele obținute în urma studiilor pot fi folosite cu scopul de a controla și limita răspândirea microorganismelor rezistente la antibiotice prin achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antimicrobiene [20]. Datele obținute în urma supravegherii pot spori siguranța pacienților și constituie o sursă esențială de informații cu privire la magnitudinea și tendințele rezistenței [21, 22, 23].

Cu scopul de a optimiza terapia antimicrobiană, de a reduce costul tratamentului, de a îmbunătăți rezultatele clinice și siguranța, și de a reduce ori a stabiliza antibioticorezistența microbiană, multe instituții medicale au elaborat Programe de Administrare a Antibioticelor (ASPs) [24]. În anul 2007, astfel de program a fost elaborat de Societatea Infecționiștilor

din America (IDSA), împreună cu Societatea Epidemiologilor de Spital din America (SHEA) [25]. De obicei, astfel de programe sunt executate de echipe multidisciplinare de utilizare a antibioticelor, în componența cărora intră medici, farmaciști, microbiologi, epidemiologi și infecționiști, cu experiență adecvată în domeniul lor. Mai multe studii au demonstrat că ASPs au potențialul de a limita emergența și răspândirea rezistenței [26].

În Republica Moldova, însă, nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene. Totuși au fost realizate mai multe studii independente care confirmă actualitatea problemei [3, 11,27, 28, 29, 30, 31].

Material și metode

În studiu au fost incluse rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale în 4 instituții medico-sanitare: Institutul de Medicină Urgentă (multiprofil) – [IMU], Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (profilul neurochirurgie) - [INN], Spitalul Clinic Traumatologie și Ortopedie - [SCTO], Spitalul Clinic Republican (profilul cardiocirurgie) - [SCR]. În total au fost analizate antibioticogramele a 6518 tulpini, care au fost supuse la 64681 testări față de 67 tipuri de antibiotice din 20 grupe. Pentru izolarea tulpinilor de microorganisme și determinarea sensibilității / rezistenței la antibiotice s-a folosit metoda clasică, inclusiv metoda difuzimetrică cu discuri.

Rezultate

În rezultatul studiului s-a constatat natura poli-etologică pronunțată a infecțiilor septico-purulente care includ microorganisme gram-pozitive, microorganisme gram-negative, cât și diferite specii de fungi (tab. 1).

Din numărul total de testări (n = 64681) față de diferite chimio-preparate antibacteriene și antifungice, tulpinile decelate (n = 6518) în 48,81% probe au manifestat sensibilitate, iar în 51,19% – rezistență, fiind diferită pentru diferite tipuri de microorganisme. O rezistență sporită față de antibiotice s-a constatat pentru microorganismele gram-negative – 60,74%, comparativ cu 39,26% probe – sensibile, cât și pentru fungi – 67,19% probe rezistente, în comparație cu 32,81% sensibile. Mai puțin rezistente față de antibiotice s-au dovedit a fi microorganismele gram-pozitive – 43,97% față de 56,03% - sensibile (tab. 1, fig. 1).

Practic, în toate staționarele investigate tulpinile decelate au manifestat rezistență sporită față de antibiotice, variind între 48,26% și 51,44%. Totuși, mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi microorganismele izolate în cadrul IMU – 51,44%, Cardiocirurgie – 51,19%, comparativ cu 48,26% - în INN și 50,32% în SCTO (tab. 1, fig. 2).

Tabelul 1

Antibioticosensibilitatea / rezistența comparativă a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP

Microorganismele	IMU			INN			SCTO			SCR			Total		
	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R
		%	%		%	%		%	%		%				
S. aureus	4132	68,34	31,66	293	79,80	20,10	11660	58,50	41,50	301	71,76	28,24	16386	61,61	38,39
S. epidermidis	5191	56,06	43,94	350	65,70	34,30	2775	48,82	51,18	1492	48,40	51,60	9808	53,19	46,81
S. mutans	524	71,56	28,44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	524	71,56	28,44
S. saprophyticus	-	-	-	317	59,60	40,40	171	49,12	50,88	296	58,80	41,20	784	57,01	42,99
S. pyogenes	732	79,40	20,60	20	70,00	30,00	13	30,76	69,24	12	91,70	8,30	777	78,51	21,49
S. viridans	332	71,40	28,60	79	69,60	30,40	-	-	-	340	67,95	32,05	751	69,64	30,36
E. faecalis	2241	41,14	58,86	163	32,00	68,00	3682	45,30	54,70	228	26,30	73,70	6314	42,79	57,21
E. faecium	80	72,50	27,50	150	36,70	63,30	374	23,80	76,20	144	31,25	68,75	748	33,02	66,98
Enterococcus sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	141	24,80	75,20	141	24,82	75,18
Corynebacterium	10	40,00	60,00	132	34,10	65,90	-	-	-	64	67,20	32,80	198	46,46	53,54
Alte microorg.	224	60,27	39,73	175	64,57	35,43	-	-	-	229	77,73	22,27	628	67,83	32,17
Total micr. Gram+	13466	59,75	40,25	1679	58,78	41,22	18675	53,65	46,35	3247	52,82	47,18	37067	56,03	43,97
Acinetobacter sp.	1295	13,13	86,87	358	38,80	61,00	28	14,28	85,72	216	42,12	57,88	1897	21,30	78,70
E. coli	4131	49,90	50,10	163	36,80	63,20	1192	53,02	46,98	194	36,60	63,40	5680	49,75	50,25
E. aerogenes	810	32,00	68,00	123	39,00	61,00	2329	43,24	56,76	476	34,45	65,55	3738	39,54	60,46
E. cloacae	815	40,60	59,40	24	54,10	45,80	14	28,57	71,43	22	36,40	63,60	853	40,80	59,20
K. oxytoca	269	40,50	59,50	21	71,40	28,60	94	55,32	44,68	59	32,20	67,80	443	44,02	55,98
K. pneumoniae	1951	26,65	73,35	173	27,70	72,30	423	35,46	64,54	134	23,13	76,87	2681	27,94	72,06
P. aeruginosa	1985	40,55	59,45	360	33,40	66,50	2823	37,22	62,78	615	12,35	87,65	5783	36,64	63,36
C. freundii	435	51,26	48,74	-	-	-	518	54,05	45,95	29	13,80	86,20	982	51,63	48,37
C. diversus	96	53,12	46,88	-	-	-	1221	35,22	64,78	-	-	-	1317	36,53	63,47
M. morganii	299	53,50	46,50	19	26,30	73,70	-	-	-	-	-	-	318	51,89	48,11
P. mirabilis	855	35,32	64,68	84	52,40	47,60	261	45,22	54,78	40	50,00	50,00	1240	39,03	60,97
P. rettgeri	398	16,60	83,40	26	42,30	57,70	-	-	-	-	-	-	424	18,16	81,84
P. vulgaris	385	50,65	49,35	-	-	-	668	47,75	52,25	18	44,40	55,60	1071	48,74	51,26
N. perflava	91	53,85	46,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	116	6,90	93,10
P. alcalifaciens	116	6,9	93,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	257	42,02	57,98
S. marcescens	257	42,00	58,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55	62,71	37,29
Alte microorg.	98	60,20	39,80	24	95,83	4,17	-	-	-	55	43,84	56,16	177	62,71	37,29
Total micr. Gram-	14286	38,34	61,66	1375	43,13	56,87	9571	42,28	57,72	18576	27,93	72,07	27108	39,26	60,74
C. albicans	326	34,66	65,33	19	52,60	47,36	75	6,67	93,33	-	-	-	420	30,48	69,52
C. krusei	65	47,7	52,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	65	47,69	52,31
Alte specii	21	33,30	66,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	33,33	66,67
Total fungi	412	36,65	63,35	19	52,60	47,36	75	6,67	93,33	-	-	-	506	32,81	67,19
Total	28164	48,56	51,44	3073	51,74	48,26	28321	49,68	50,32	5123	43,70	56,30	64681	48,81	51,19

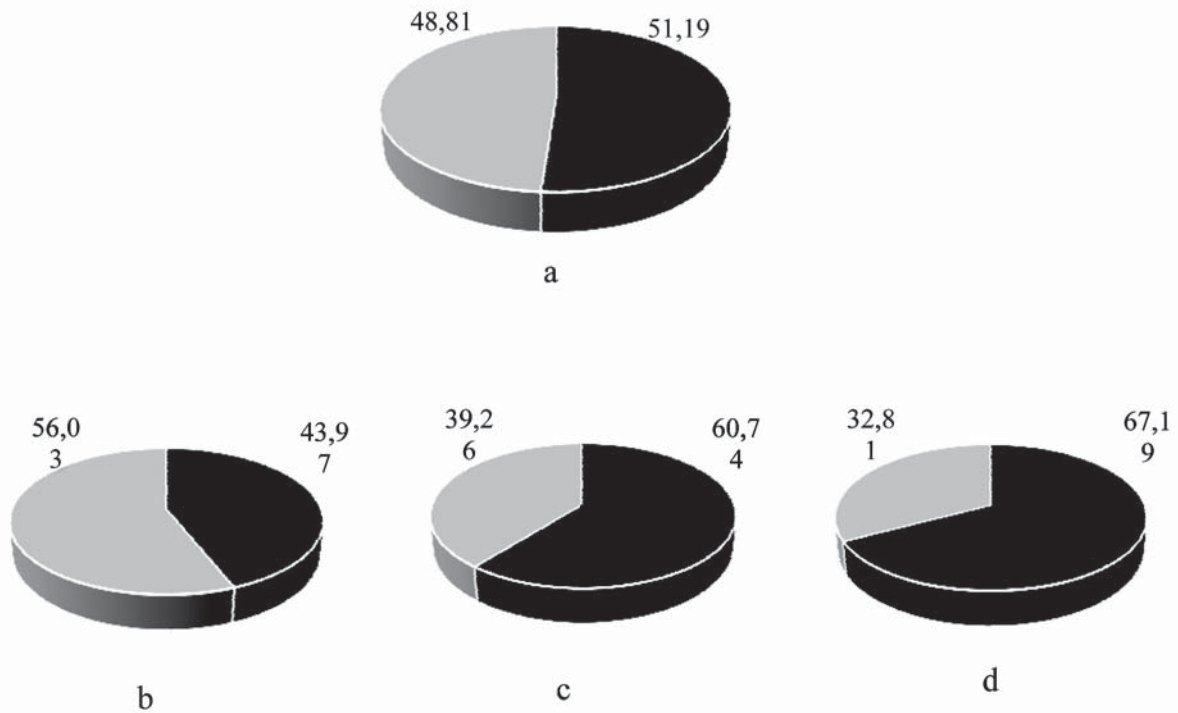


Fig. 1. Sensibilitatea ■ rezistența ■ / tulpinilor de microorganisme:
 a) generală; b) microorganisme grampozitive; c) microorganisme gramnegative; d) fungi

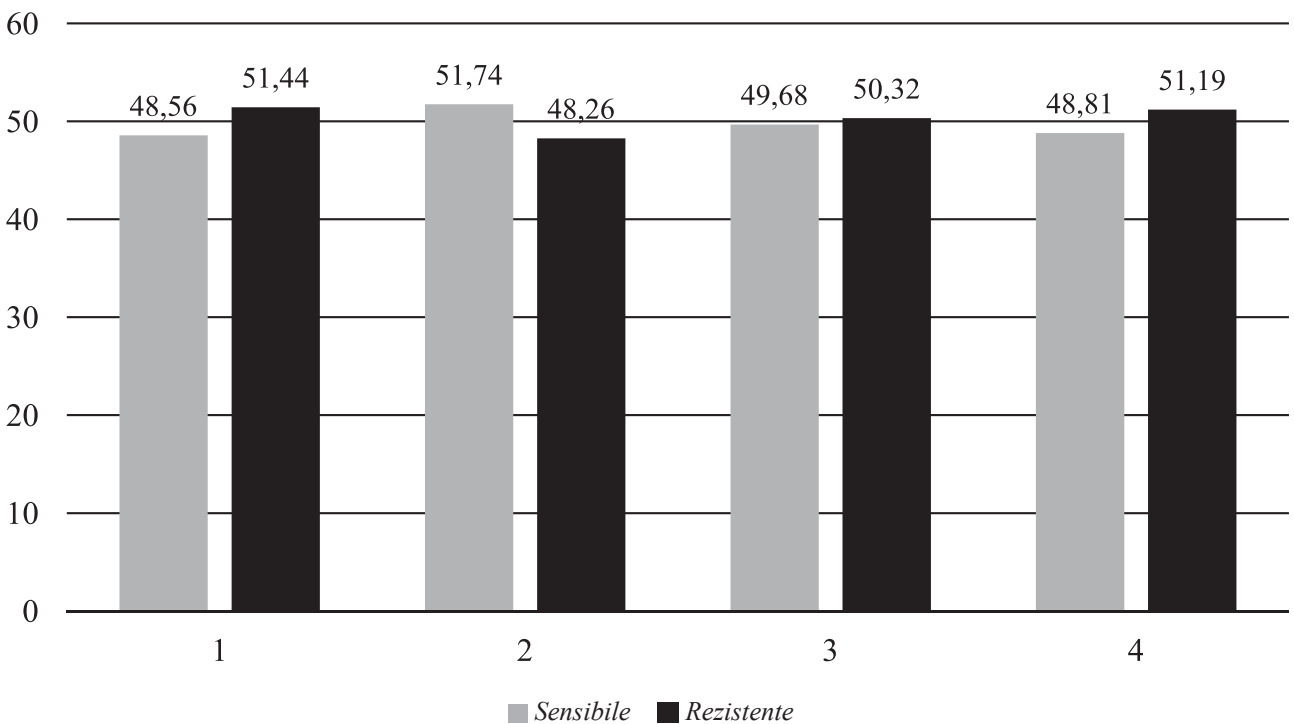
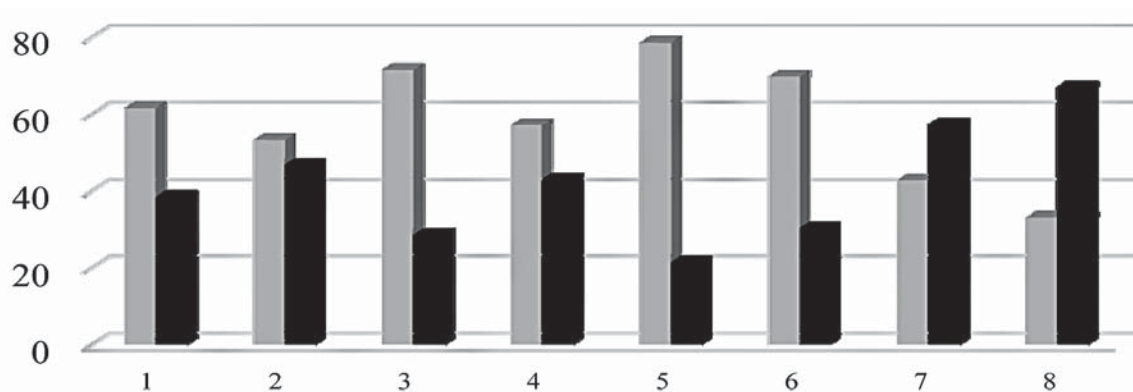
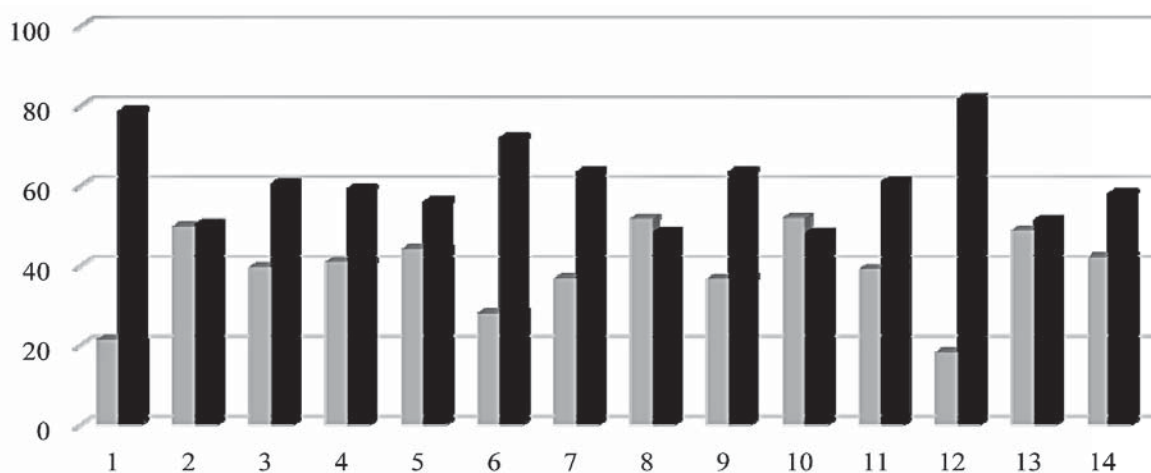


Fig. 2 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme:
 1) IMU; 2) INN; 3) SCTO 4) SCR



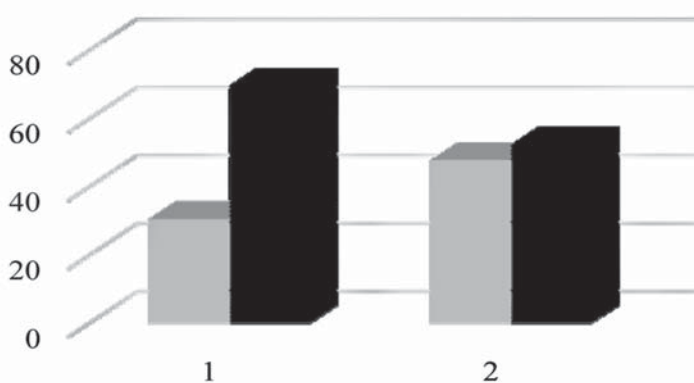
Microorganismele gram-pozitive

- 1) S. aureus; 2) S. epidermidis; 3) S. mutans; 4) S. saprophyticus; 5) S. pyogenes;
6) S. viridans; 7) E. faecalis; 8) E. faecium



Microorganismele gram-negativ

- 1) Acinetobacter sp.; 2) E. coli; 3) E. aerogenes; 4) E. cloacae; 5) K. oxytoca; 6) K. pneumoniae; 7) P. aeruginosa;
8) C. freundii; 9) C. diversus; 10) M. morgani; 11) P. mirabilis; 12) P. rettgeri; 13) P. vulgaris; 14) S. marcescens



Fungi: C. albicans; 2) C. krusei

Fig. 3. Sensibilitatea rezistența agenților cauzali în ISPN în raport cu grupul și tipul microorganismelor

Analiza rezistenței / sensibilității microorganismelor în funcție de specie a constatat că din microorganismele gram-pozitive, cele mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi tulpinile de E. faecalis

– 57,21%, E. faecium – 66,98%, Enterococcus sp. – 75,18%, iar o sensibilitate sporită au manifestat tulpinile de S. aureus – 61,61%, S. pyogenes – 78,51% și S. viridans – în 69,64% din probe, (tab. 1, fig. 3).

Tabelul 2

Sensibilitatea (S) / polirezistența (P) microorganismelor izolate de la pacienții cu ISPN (%)

Grupa	IMU			INN			SCTO			SCR			Total			
	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	
Microorganisme gram-pozitive	S. aureus	671	65,00	35,00	33	91,00	9,00	789	52,86	47,14	17	64,70	35,30	1510	59,22	40,78
	S. epidermidis	845	71,60	28,40	42	66,70	33,30	191	37,18	62,82	77	20,78	79,22	1155	61,13	38,87
	S. mutans	86	85,72	14,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86	85,72	14,28
	S. saprophyticus	-	-	-	25	52,00	48,00	14	57,15	42,85	15	26,70	73,3	54	46,30	53,70
	S. pyogenes	121	88,00	12,00	3	100,0	0	1	0	100,0	1	100,0	0	126	87,68	12,32
	S. viridans	55	86,60	13,40	9	77,80	22,20	-	-	-	19	42,37	52,63	83	76,67	23,33
	E. faecalis	409	45,00	55,00	12	33,40	66,60	257	26,66	73,34	13	23,08	76,92	691	37,57	62,43
	E. faecium	14	70,00	30,00	12	41,70	58,3	20	20,00	80,00	8	0	100	54	34,82	65,18
	Corynebacterium	2	50,00	50,00	13	30,80	69,20	-	-	-	3	33,30	66,70	18	38,91	66,64
	Alte microorg.	34	80,00	20,00	18	72,22	27,78	-	-	-	21	52,40	47,60	73	70,14	29,86
Total microorg. Gram+	2237	64,00	36,00	167	64,08	35,92	1272	44,66	55,34	174	32,75	67,81	3850	56,20	43,80	
Microorganisme gram-negative	Acinetobacter sp.	121	10,00	90,00	32	40,60	59,40	2	0	100,0	12	25,00	75,00	167	16,82	83,18
	E. coli	439	35,50	64,50	13	38,50	61,50	88	48,87	51,13	11	27,28	72,72	551	37,54	62,46
	E. aerogenes	100	28,40	71,60	9	44,50	55,50	174	33,91	66,09	31	19,36	80,64	314	31,02	68,98
	E. cloacae	105	32,20	67,80	3	66,70	33,30	1	0	100,0	1	0	100	110	32,56	67,44
	K. oxytoca	30	45,30	54,70	2	50,00	50,00	7	42,86	57,14	3	0	100	42	41,88	58,12
	K. pneumoniae	211	21,40	78,60	16	25,00	75,00	31	25,81	74,19	7	14,30	85,70	265	21,95	78,05
	P. aeruginosa	255	32,60	67,40	20	30,00	70,00	215	25,12	74,88	33	0	100	523	27,37	72,63
	C. freundii	55	51,40	48,60	-	-	-	39	51,29	48,71	2	50	50	96	51,33	48,67
	C. diversus	10	57,30	42,70	-	-	-	87	24,14	75,86	-	-	-	97	27,56	72,44
	M. morgani	38	52,70	47,30	2	50,00	50,00	-	-	-	-	-	-	40	52,57	47,44
	P. mirabilis	89	24,70	75,30	10	60,00	40,00	20	30,00	70,00	2	50,00	50,00	121	28,91	71,09
	P. rettgeri	44	23,50	76,50	2	0	100,0	-	-	-	-	-	-	46	22,48	77,52
	P. vulgaris	44	56,70	43,30	-	-	-	52	32,70	67,30	1	0	100,0	97	43,25	56,75
	N. perflava	20	67,00	33,00	-	-	-	-	-	-	1	0	100,0	21	63,81	36,19
	P. alcalifaciens	12	26,00	74,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	26,00	74,00
S. marcescens	34	41,50	58,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	41,50	58,50	
Alte microorg.	17	58,30	41,70	4	100,0	0	-	-	-	-	3	0	24	57,96	42,04	
Total microorg. Gram-	1624	35,30	64,70	113	55,28	44,72	716	32,27	67,73	107	14,00	86,00	2560	34,44	65,56	
Fungi	C. albicans	63	37,40	62,60	4	100,0	0	25	12,00	88,00	-	-	-	92	33,22	66,78
	C. krusei	12	52,70	47,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	52,70	47,30
	Alte specii	4	62,40	37,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	62,40	37,60
	Total fungi	79	37,60	62,40	4	100,0	0	25	12,00	88,00	-	-	-	108	33,99	66,01
Total	3940	42,15	57,85	284	55,28	44,72	2013	39,85	60,15	281	25,62	74,37	6518	41,30	58,72	

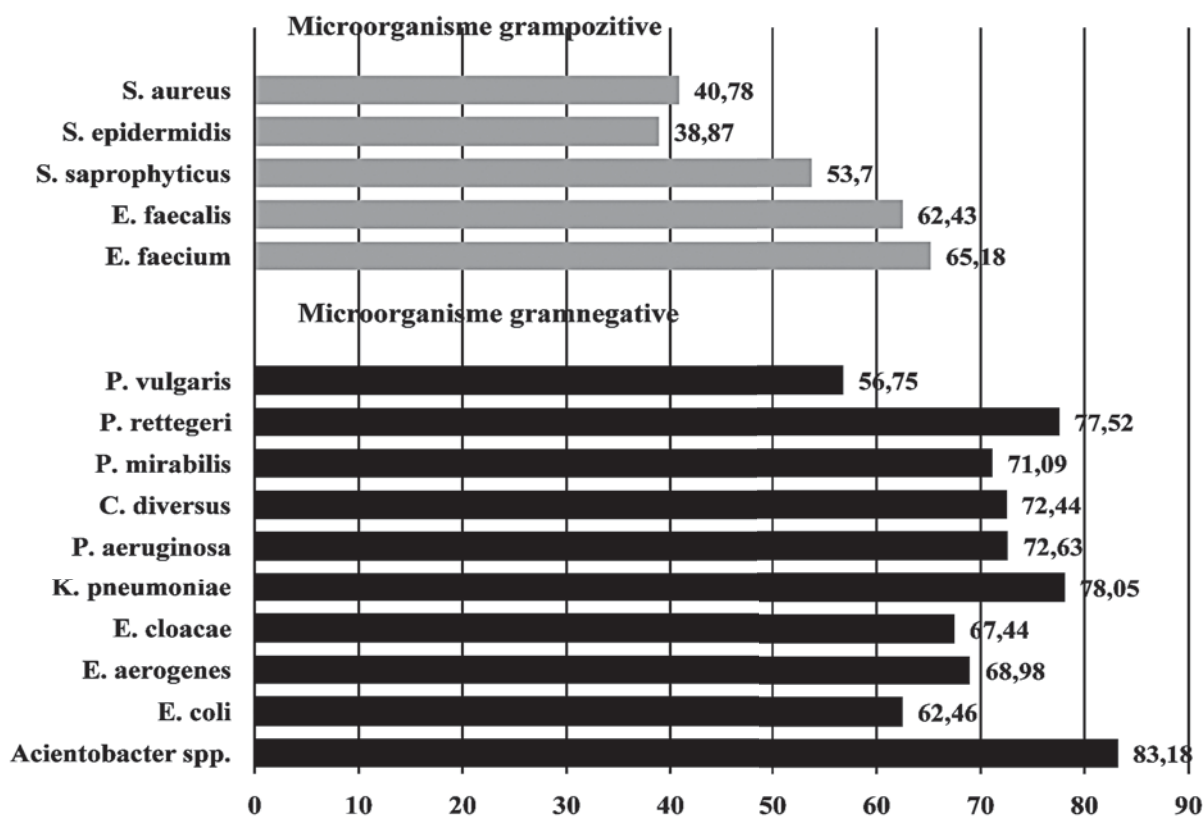


Fig. 4. Polirezistența la antibiotice a speciilor de microorganisme – principali agenți cauzali în ISPN

Spre deosebire de tulpinile de microorganisme gram- pozitive, majoritatea tulpinilor de microorganisme gram-negative au manifestat rezistență sporită la antibiotice, în special cele din genurile *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Cele mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi tulpinile de *P. rettgeri* – 81,84%, *Acinetobacter sp.* – 78,70%, *P. aeruginosa* – 63,36%, *K. pneumoniae* în 72,06% din probe. Din genul *Enterobacter*, rezistență înaltă la antibiotice au manifestat tulpinile de *E. aerogenes* – 60,46% și *E. cloacae* – 59,20% din probe. Microorganismele din genul *Citrobacter* de asemenea au manifestat rezistență sporită la antibiotice, în special tulpinile de *C. diversus* – 63,47%. Din fungi, o rezistență sporită la antifungice au manifestat tulpinile de *C. albicans* – 69,52% și *C. krusei* – 52,31% din probe, și invers – sensibilitate, respectiv în 30,48% și 47,69% din probe (tab. 1, fig. 3). Rezistență sporită față de antibiotice manifestă și tulpinile de fungi – 67,19%, inclusiv *C. albicans* – 69,52%, *C. krusei* – 52,31%, alte specii de fungi – 66,67% (tab. 1, fig. 3).

Analiza sensibilității / polirezistenței tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP a constatat că 58,72% din ele au manifestat polirezistență față de antibiotice (la 6 și mai multe antibiotice). Microorganismele gram-negative s-au dovedit a fi poli-

rezistente în mai mare măsură – 65,66%, comparativ cu microorganismele gram- pozitive – 43,80%. Din rândul microorganismelor gram- pozitive, polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de *E. faecalis* – 62,43%, *E. faecium* – 65,18%, *S. saprophyticus* – 53,70% și *S. aureus* – 40,78%. Spre deosebire, majoritatea tulpinilor de microorganisme gram-negative au manifestat polirezistență înaltă la antibiotice, în special tulpinile de *Acinetobacter sp.* – 83,18%, *K. pneumoniae* – 78,05%, *P. rettgeri* – 77,52%, *P. mirabilis* – 71,09%, *C. diversus* – 72,44%, *P. aeruginosa* – 72,63%, *E. aerogenes* – 68,98%, *E. cloacae* – 67,44% și *E. coli* – 62,46%. Din fungi, polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de *C. albicans* – 66,78% (tab. 2, fig. 4).

Polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de microorganisme izolate în cadrul SCR (stațiionarul de cardiochirurgie), unde microorganismele gram- pozitive s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice în 67,81%, inclusiv *S. epidermidis* (79,22%), *S. saprophyticus* (73,30%), *E. faecalis* (76,92%), iar microorganismele gramnegative au manifestat polirezistență la antibiotice în 86,0%, inclusiv tulpinile de *P. aeruginosa* – 100,0%, *K. pneumoniae* – 85,70%, *Acinetobacter spp.* – 75,0%, *E. aerogenes* – 80,0%, *E. coli* – 72,72%.

Tabelul 3

Sensibilitatea / rezistența tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP în funcție de grupul antibioticelor

Grupul antibioticelor	IMU			INN			SCTO			SCR			Total					
	S*		R**		R		S		R		S		R		S			
	abs.***	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Peniciline	1129	34,60	2135	65,40	194	40,70	283	59,30	2051	62,64	60	16,70	299	83,30	2539	34,75	4768	65,25
Beta-lactam+Inh.	585	64,00	328	36,00	-	-	-	-	-	-	84	33,20	169	66,80	669	57,38	497	42,62
Cefalosp. gen. I	572	25,24	1694	74,76	153	51,90	142	48,10	998	57,25	67	29,26	162	70,74	1537	33,91	2996	66,09
Cefalosp. gen. II	97	6,70	1056	93,30	67	27,00	181	73,00	761	65,89	87	27,20	233	72,80	645	22,43	2231	77,57
Cefalosp. gen. III	547	26,20	1541	73,80	141	34,70	265	65,30	3360	69,35	125	24,10	394	75,90	2298	29,24	5560	70,76
Cefalosp. gen. IV	43	14,50	253	85,50	-	-	-	-	378	66,55	10	37,04	17	62,96	243	27,27	648	72,73
Total Cefalosp.	1259	20,60	4845	79,40	361	38,04	588	61,96	5497	66,15	289	26,40	806	73,60	4723	28,70	11736	71,30
Monobactame	4	2,10	184	97,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2,13	184	97,87
Peneme	359	78,90	96	21,10	133	70,00	57	30,00	21	3,00	280	59,83	188	40,17	1451	80,03	362	19,97
Aminoglicozide	3098	63,30	1796	36,70	217	50,10	216	49,90	1407	33,42	518	56,70	396	43,30	6637	63,50	3815	36,50
Chinolone	3560	62,90	2099	37,10	72	54,10	61	45,90	1384	34,35	504	49,80	508	50,20	6781	62,60	4052	37,40
Lincomicine	878	60,00	585	40,00	72	54,10	61	45,90	832	64,34	21	31,80	45	68,20	1432	48,46	1523	51,54
Fosfomicine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	61,54	5	38,46	8	61,54	5	38,46
Macrolide	1789	54,20	1513	45,80	103	68,20	48	31,80	510	61,74	64	31,10	142	68,90	2272	50,66	2213	49,34
Nitrofurane	43	39,10	67	60,90	35	58,30	25	41,70	-	-	5	31,25	11	68,75	83	44,62	103	55,38
Oxazolidine	122	93,10	9	6,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122	93,13	9	6,87
Glicopeptide	257	51,40	243	48,60	46	54,80	38	45,20	259	25,88	-	-	-	-	1045	65,93	540	34,07
Rifampicine	-	-	-	-	-	-	-	-	444	49,39	81	62,80	48	37,20	536	52,14	492	47,86
Phenicol	436	58,40	310	41,50	-	-	-	-	412	48,24	94	42,15	129	57,85	972	53,32	851	46,68
Tetraclcline	5	27,80	13	72,20	237	48,0	257	52,0	502	30,65	1	50,00	1	50,00	1379	64,08	773	35,92
Antifungice	151	36,65	261	63,35	27	58,70	19	41,30	368	70,77	-	-	-	-	330	33,74	648	66,26
Total antibiotice	13676	48,56	14489	51,44	1563	47,9	1697	52,10	13802	49,80	2239	43,70	2884	56,30	31280	48,85	32757	51,15

S* - sensibile ; R** - rezistente; *** - număr de probe sensibile sau rezistente la antibiotice

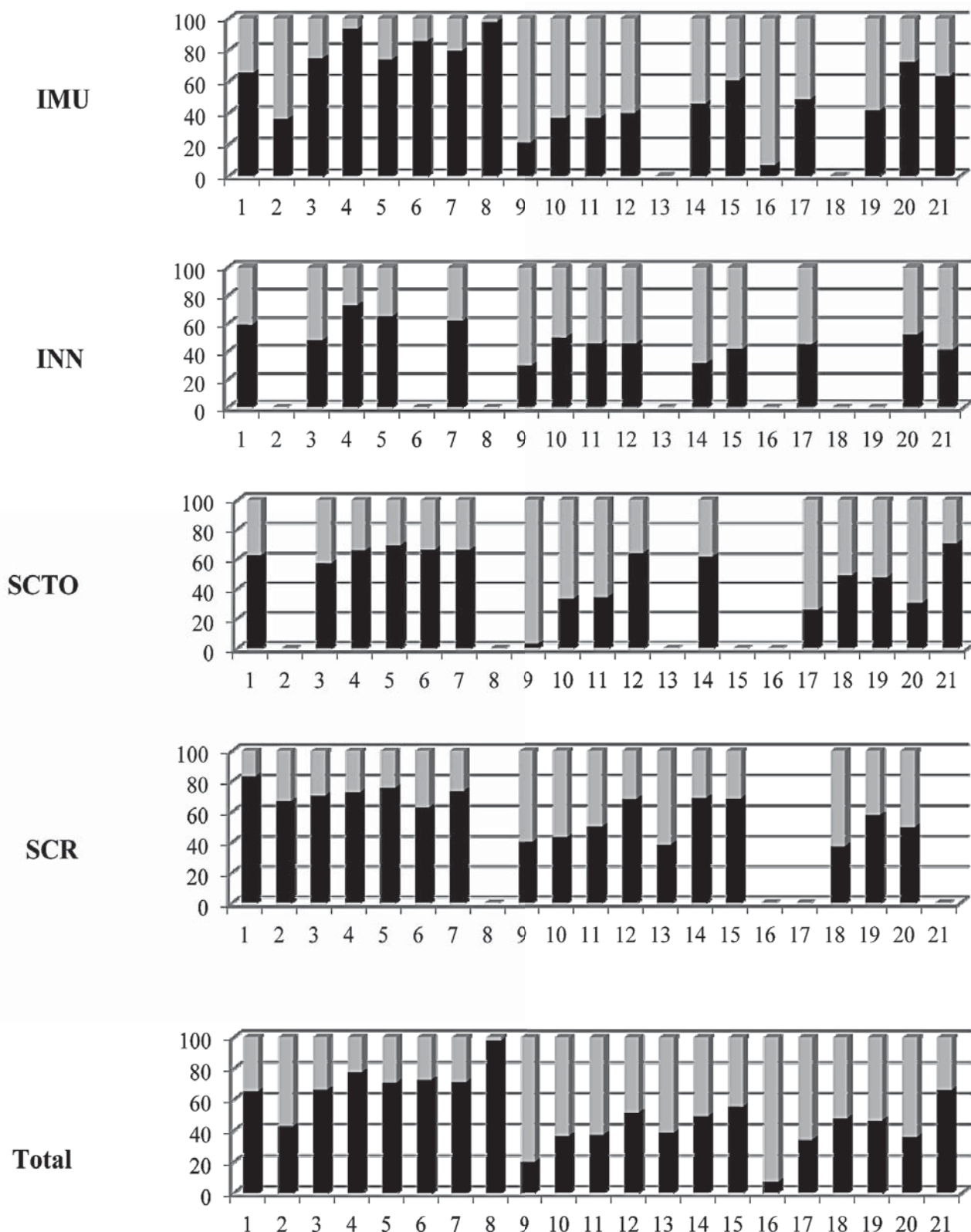


Fig. 5. Rezistența ■ / sensibilitatea □ microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în funcție de grupele de antibiotice

1) Peniciline; 2) Beta-lactam+Inhib.; 3) Cefalosp. gen. I; 4) Cefalosp. gen. II; 5) Cefalosp. gen. III; 6) Cefalosp. gen. IV; 7) Total Cefalosp.; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Chinolone; 12) Lincomicine; 13) Tetraciline; 21) Antifungice.Fosfomicine; 14) Macrolide; 15) Nitrofurane; 16) Oxazolidine; 17) Glicopeptide; 18) Rifampicine; 19) Phenicolis; 20)

Microorganismele izolate în cadrul SCTO au manifestat polirezistență în 60,15%, inclusiv microorganismele grampozitive – 55,34%, iar cele gramnegative – 67,37%. Din microorganismele gram-pozitive polirezistență sporită în acest staționar au manifestat: *S. epidermidis* – 62,82%, *E. faecalis* – 73,34%, iar din cele gramnegative – *Acinetobacter* spp. – 100,0%, *P. aeruginosa* – 74,88%, *K. pneumoniae* – 74,19%, *C. diversus* – 75,86%, *P. rettgeri* – 67,3%, *P. mirabilis* – 70,0%. Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP din cadrul IMU, o polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de microorganisme gram-negative, în special *Acinetobacter* sp. – 90,0%, *E. aerogenes* – 71,60%, *K. pneumoniae* – 78,60%, *P. aeruginosa* – 67,40% și *P. mirabilis* – 75,30% (tab. 2).

Analiza rezistenței/sensibilității microorganismelor în funcție de grupul antibioticelor a constatat rezistență sporită față de peniciline (65,25%), cefalosporine (71,30%), inclusiv cefalosporine de I generație (66,09%), generația a II - a (77,57%), generația a III - ea (70,76%) și generația a IV - a (72,73%), monobactame (97,90%), lincomicine (51,54%), macrolide (49,34%), nitrofurane (55,38%) și antifungice (66,26%) (tab. 3, fig. 3). Același fenomen se observă și în rezultatul analizei rezistenței/sensibilității față de antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP pe staționare în parte, cu unele excepții. Spre exemplu, microorganismele izolate în cadrul (IMU) s-au dovedit a fi mult mai rezistente la cefalosporine (79,40%), în cadrul staționarului de Cardiochirurgie microorganismele izolate au manifestat rezistență sporită față de beta-lactam+inhibitor (66,80%), lincomicine (68,20%), macrolide (68,90%) și phenicols (57,85%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul SCTO au manifestat rezistență sporită față de lincomicine (64,34%), macrolide (61,74%) și antifungice (70,77%), iar microorganismele izolate în cadrul INN au manifestat rezistență sporită față de peniciline (59,30%) și cefalosporine (61,96%) (tabel 3, figura 5). Totodată, sensibilitate sporită microorganismele au manifestat față de beta-lactam+inhibitor (57,38%), peneme (80,03%), aminoglicozide (63,50%), chinolone (62,60%), oxazolidine (93,13%), glicopeptide (65,93%) și tetraciline (64,08%) (tabel 3, figura 5). Analiza sensibilității/rezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în funcție

de tipul antibioticului a constatat o rezistență înaltă față de antibioticele (80,0%), ticarcilină (72,87%) și oxacilină (60,60%). Din grupul cefalosporinelor, o rezistență mai înaltă tulpinile date au manifestat față de cefalosporine de generația a II-a: cefoxitin (98,0%), cefaclor (88,76%), cefoperazone (84,80%), cefamandol (72,99%), cefalosporine din a III -ea generație: cefexim (82,39%), cefotaxim (74,10%), ceftazidim (76,88%), cefalosporine din I-a generație: cefazolină (66,27%), cefalexină (68,28%), și cefalosporine din a IV-a generație: cefepim (72,73%). Din grupul penemelor, rezistență înaltă tulpinile date au manifestat față de meropenem (49,77%). Din grupul chinolonelor, o rezistență mai înaltă, tulpinile date au manifestat față de acidul nalidixic (74,80%) și acidul pipemidic (63,43%). De asemenea și față de antibioticele din grupul lincomicinelor, tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP au manifestat rezistență înaltă, în special la lincomicină (55,64%) și eritromicină (57,87%). La majoritatea preparatelor antifungice, tulpinile date au manifestat rezistență sporită, în special față de fluconazole (81,01%), itraconazole (88,31%), ketoconazole (75,95%) și miconazole (89,47%) (tab. 4, fig. 6).

Sensibilitate sporită, tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP au manifestat față de amoxicilină/clavulanic acid (57,38%) din grupul beta-lactam+inhibitor, ampicilină (62,23%), gentamicină (68,34%) și netilmicină (65,66%) – din grupul aminoglicozidelor. De asemenea și la antibiotice din grupul chinolonelor: ciprofloxacină – 55,63%, gatifloxacină – 61,59%, norfloxacină – 59,18%, ofloxacină – 74,05% tulpinile date au manifestat sensibilitate sporită. Sensibilitate înaltă, tulpini investigate au manifestat și față de linezolid (93,13%), din grupul oxazolidinelor, vancomicină (67,61%) din grupul glicopeptidelor, cât și față de antibiotice din grupul tetraciclinelor: doxicilină (70,42%) și tetracilină (85,14%), iar din grupul antifungicelor, doar față de nistatină - (83,54%).

Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP din cadrul IMU comparativ cu celelalte instituții medicale, au manifestat o rezistență mai sporită în special la cefalosporine de generația a III-ea: ceftazidim (88,10%) și cefotaxim (89,10%), iar la cele din generația a IV-a – la cefepime (85,50%).

Tabelul 4

Sensibilitatea / rezistența microorganismelor în funcție de tipul antibioticului (%)

Tipul antibioticului	Instituția													
	IMU			INN			SCTO			SCR			Total	
	S	R		S	R		S	R		S	R		S	R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				
Penicilină	17,70	82,30	22,0	78,00	-	-	100,0	-	18,00	82,00				
Ampicilină	19,60	80,40	30,10	69,90	16,53	83,47	14,60	85,40	20,00	80,00				
Amoxicilină	39,80	60,20	-	-	44,55	55,45	38,46	61,54	42,27	57,73				
Ticarcilină	32,60	67,40	-	-	17,86	82,14	-	-	27,13	72,87				
Oxacilină	46,60	53,40	37,90	62,10	37,36	62,64	16,45	83,55	39,40	60,60				
Azlocilină	-	-	-	-	17,68	82,32	-	-	17,68	82,32				
Piperacilină	-	-	-	-	32,82	67,18	-	-	32,82	67,18				
Carbencicilină	-	-	33,30	66,70	-	-	-	-	33,30	66,70				
Amoxicilină/Clav. acid	64,00	36,00	-	-	-	-	31,70	68,30	57,38	42,62				
Ceftazidim/Clav. acid	-	-	-	-	-	-	46,15	53,85	46,15	53,85				
Cephalotină	33,30	66,70	55,00	45,00	21,05	78,95	50,00	50,00	42,13	57,87				
Cefazolină	11,30	88,70	37,90	62,10	48,08	51,92	29,10	70,90	33,73	66,27				
Cefalexină	34,00	66,00	-	-	22,61	77,39	-	-	31,72	68,28				
Cefoperazonă	7,60	92,40	33,40	69,60	21,47	78,53	35,44	64,56	15,20	84,80				
Cefuroximă	0	100,0	29,75	70,25	-	-	24,48	75,52	33,90	66,10				
Cefamandol	42,90	57,10	-	-	26,35	73,65	-	-	27,01	72,99				
Cefaclor	15,40	84,60	-	-	9,52	90,48	-	-	11,24	88,76				
Cefoxitin	2,00	98,00	-	-	-	-	-	-	1,95	98,05				
Ceftazidim	11,90	88,10	39,85	60,15	27,86	72,14	19,90	80,10	23,12	76,88				
Ceftriaxon	46,80	53,20	34,50	65,50	40,37	59,63	26,03	73,97	40,94	59,06				
Cefotaxim	10,90	89,10	45,65	54,40	33,86	66,14	31,70	68,30	25,91	74,10				
Cefixim	100,0	0	-	-	17,42	82,58	-	100,0	17,61	82,39				
Cefepim	14,50	85,50	-	-	33,45	66,55	37,03	62,97	27,27	72,73				
Aztreonam	2,10	97,90	-	-	-	-	-	-	2,13	97,87				
Imipenem	84,00	16,00	67,40	32,60	97,00	3,00	67,65	32,35	86,26	13,74				
Meropenem	21,60	78,40	61,70	38,30	-	-	51,74	48,26	50,23	49,77				
Amikacină	48,80	51,20	59,65	40,35	83,44	16,56	72,84	27,16	62,23	37,77				
Gentamicină	72,30	27,70	45,85	54,15	65,81	34,19	43,20	56,80	68,34	31,66				
Netilmicină	44,90	55,10	57,75	42,25	70,31	29,69	65,40	34,60	65,66	34,34				
Sisomicină	0	100,0	-	-	-	-	-	-	0,00	100,00				
Tobramicină	47,80	52,20	-	-	71,27	28,73	44,20	55,80	57,05	42,95				

Continuare Tabel 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Canamicină	-	-	-	-	46,92	53,08	-	-	46,92	53,08
Acid nalidixic	27,50	72,50	-	-	-	-	7,14	92,86	25,20	74,80
Nitroxolin	61,00	39,00	-	-	-	-	18,18	81,82	56,90	43,10
Acid pipemidic	38,50	61,50	-	-	-	-	16,70	83,30	36,57	63,43
Ciprofloxacină	55,00	45,00	49,70	50,30	57,13	42,87	45,50	54,50	55,63	44,37
Gatifloxacină	61,50	38,50	-	-	58,33	41,67	37,16	62,84	61,59	38,41
Levofloxacină	73,50	26,50	-	-	56,41	43,59	49,30	50,70	59,81	40,19
Moxifloxacină	49,50	50,50	-	-	-	-	52,90	47,10	51,32	48,68
Norfloxacină	51,40	48,60	-	-	64,97	35,03	-	-	59,18	40,82
Ofloxacină	80,40	19,60	48,00	52,00	74,54	25,46	41,10	58,90	74,05	25,95
Pefloxacină	0	100,0	-	-	0	100,0	-	-	0,00	100,00
Lomefloxacină	-	-	-	-	-	-	66,70	33,30	66,67	33,33
Fosfomicină	-	-	-	-	-	-	61,54	38,46	61,54	38,46
Clindamicină	73,50	26,50	-	-	52,27	47,73	35,40	64,60	63,41	36,59
Lincomicină	56,10	43,90	41,90	58,10	33,03	66,97	22,20	77,80	44,36	55,64
Roxitromicină	-	-	-	-	-	-	33,30	66,70	33,33	66,67
Azitromicină	62,80	37,20	63,75	36,25	-	-	31,40	68,60	62,07	37,93
Eritromycină	45,80	54,20	33,65	66,35	38,26	61,74	28,00	72,00	42,13	57,87
Claritromicină	-	-	-	-	-	-	39,50	60,50	56,58	43,42
Oleandomicină	55,40	44,60	-	-	-	-	-	-	55,43	44,57
Furazolidon	0	100,0	-	-	-	-	-	-	0,00	100,00
Furadonin	-	-	-	-	-	-	22,20	77,80	22,22	77,78
Nitrofurantoin	42,00	58,00	-	-	-	-	42,86	57,14	42,06	57,94
Nitrofurazon	50,00	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00
Linezolid	93,10	6,90	-	-	-	-	-	-	93,13	6,87
Vancomicină	51,40	48,60	75,85	24,15	74,42	25,58	74,30	25,70	67,61	32,39
Rifampicină	-	-	61,80	38,20	50,61	49,39	62,80	37,20	52,74	47,26
Cloramfenicol	58,40	41,60	33,30	66,70	-	-	55,16	44,84	51,77	48,23
Doxiciclină	27,80	72,20	40,15	59,85	85,24	14,76	55,16	44,84	70,42	29,58
Tetraciclină	-	-	-	-	85,24	14,76	50,00	50,00	85,14	14,86
Clotrimazol	50,60	49,40	-	-	29,23	70,77	-	-	32,05	67,95
Fluconazol	19,00	81,00	-	-	-	-	-	-	18,99	81,01
Itraconazol	11,70	88,30	-	-	-	-	-	-	11,69	88,31
Ketoconazol	24,10	75,90	-	-	-	-	-	-	24,05	75,95
Miconazol	10,50	89,50	-	-	-	-	-	-	10,53	89,47
Nistatină	83,50	16,50	-	-	-	-	-	-	83,54	16,46
Total	48,56	51,44	54,55	50,45	50,20	49,80	43,70	56,30	49,00	51,00

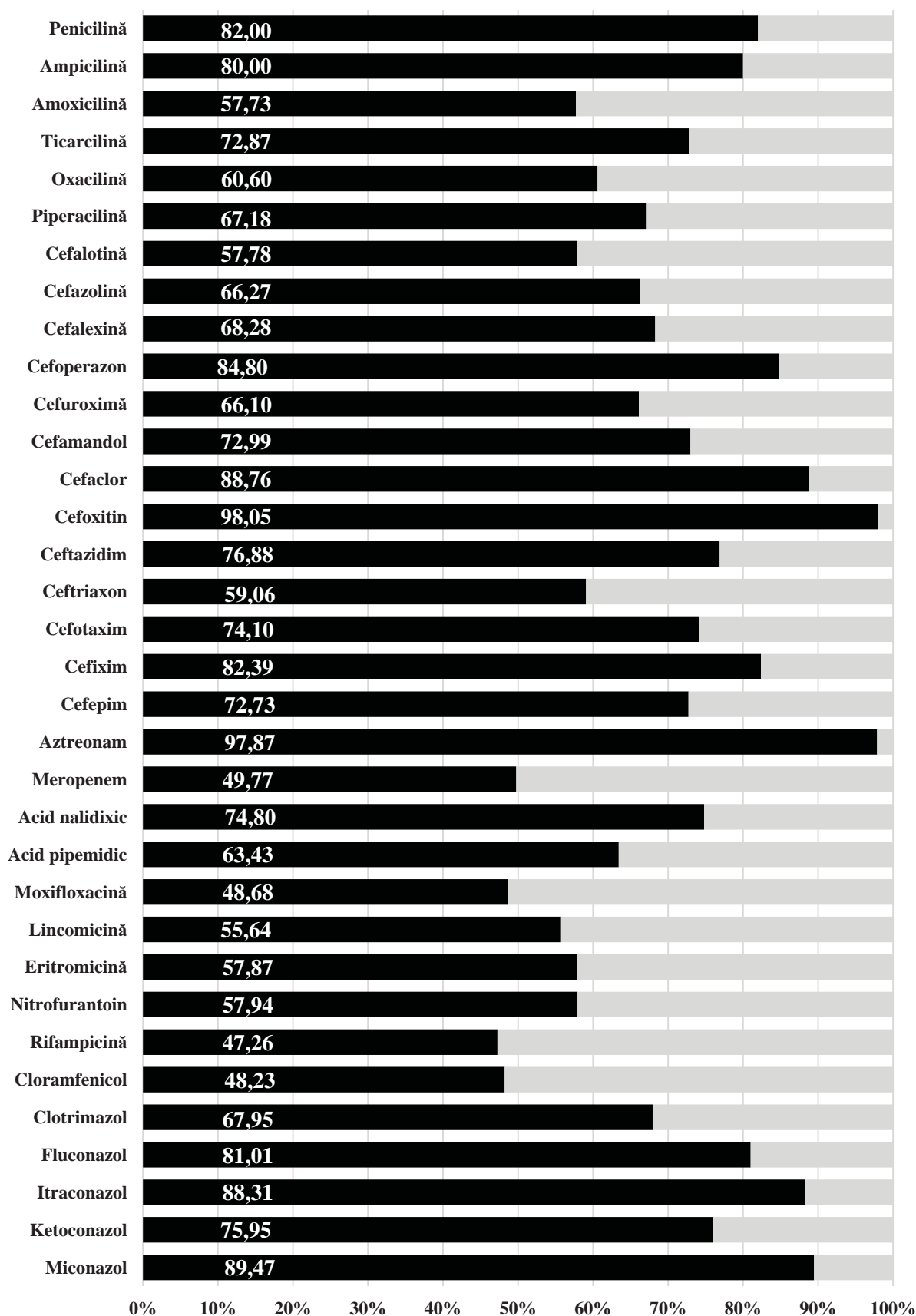


Fig. 6. Tipurile de antibiotice față de care tulpinile izolate au prezentat rezistență sporită

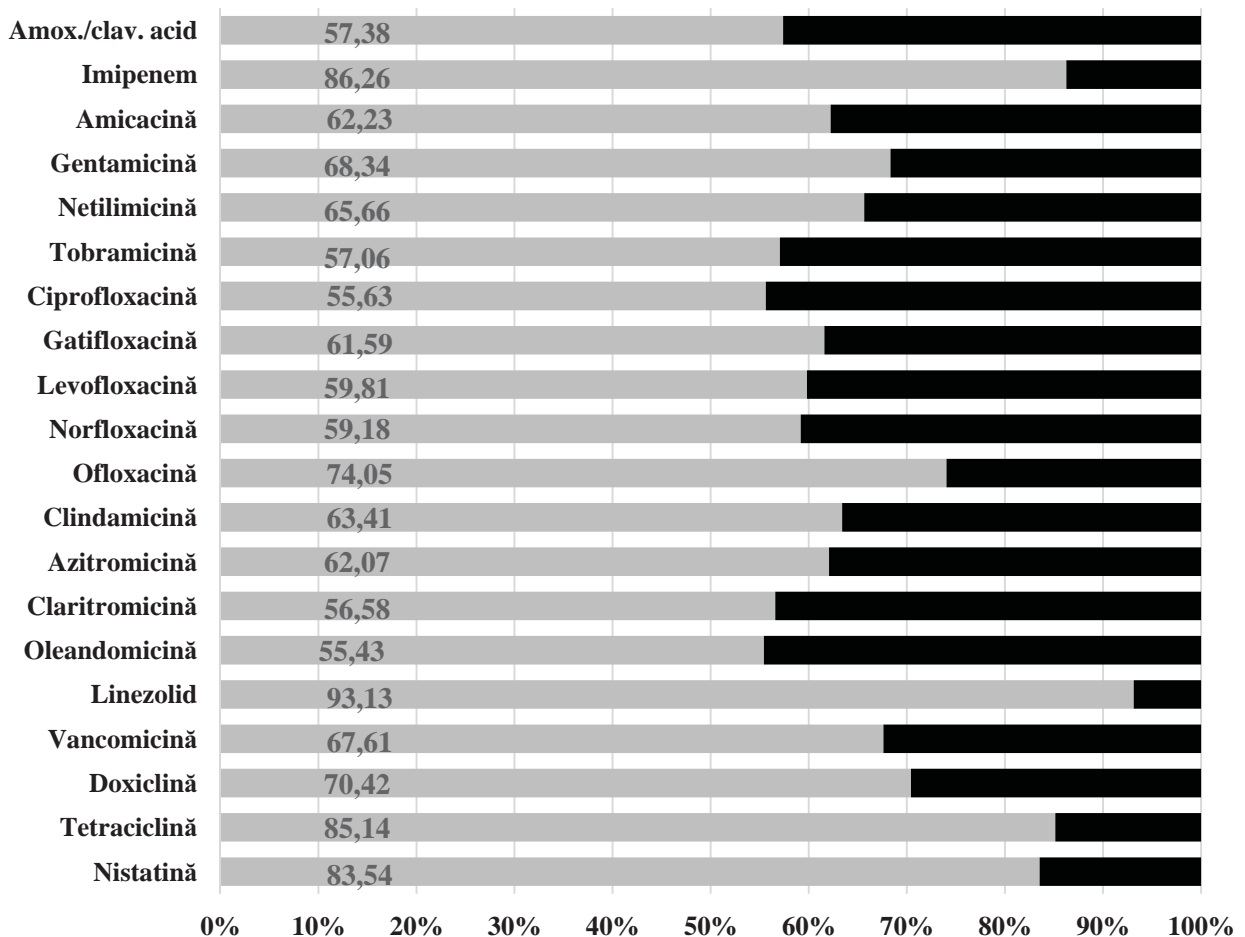


Fig.7. Tipurile de antibiotice față de care tulpinile izolate au prezentat sensibilitate sporită

Spre deosebire, microorganismele izolate în cadrul INN, au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de generația a I-a și a II-a: cefazolină (62,10%), cefoperazon (69,60%) și cefuroxim (70,25%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul SCTO au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de toate generațiile, în special la cefalotină – 78,95%, cefoperazon – 78,53% și cefaclor – 90,48% și cefexim – 82,58%. Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul staționarului de cardiochirurgie au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de generația a III-ea: ceftazidim (72,14%) și cefixim (82,58%).

Rezistență sporită față de meropenem (78,40%), amicacină (51,20%) și netilmicină (55,10%), din grupul aminoglicozidelor, au manifestat tulpinile de microorganisme izolate în cadrul IMU. Rezistență sporită față de gentamicină, din grupul aminoglicozidelor, s-a constatat la tulpinile de microorganisme din cadrul INN (54,15%) și staționarul de cardiochirurgie (56,80%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în staționarul de cardiochirurgie au manifestat rezistență sporită și față de clindamicină (64,60%) și

lincomicină (77,80%), dar și față de macrolide – azitromicină (68,60%), eritromicină (72,00%), claritromicină (60,50%). Rezistență mai înaltă microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul IMU, au manifestat la antifungice, în special la fluconazole (81,00%), itraconazole (88,30%) și ketoconazole (75,90%).

Concluzii

1. În rezultatul studiului s-a constatat fenomenul de rezistență sporită a microorganismelor – agenți cauzali ai ISPN față de antibiotice. Din totalul de teste în mai bine de jumătate (51,19%) tulpinile de microorganisme au manifestat rezistență față de antibioticele luate în studiu (n=67), polirezistența tulpinilor la antibiotice constituind 58,62% din totalul de tulpini investigate (n=6518).

2. În rândul microorganismelor cu spectru larg de rezistență la antibiotice predomină: *E. faecium* – 66,98%, *E. faecalis* – 57,21%, *Enterococcus* spp. – 75,18% (microorganisme gram pozitive); *Acinetobacter* spp. – 78,70%, *P. rettgeri* – 81,84%, *K. pneumoniae* – 72,06%, *P. aeruginosa* – 63,36%, *E. aero-*

genes – 60,46% (microorganisme gram-negative); *C. albicans* – 69,52% (fungi) – microorganisme predominante în structura etiologică a infecțiilor nosocomiale.

3. Rezistență sporită a tulpinilor de microorganisme – agenți cauzali ai ISPN s-a constatat față de peniciline (65,25%), cefalosporine (71,30%) și antifungice – 66,26% – chimio preparate pe larg utilizate în practica medicală.

4. Fenomenul de rezistență a microorganismelor la antibiotice determină dificultăți majore în tratamentul și prevenirea infecțiilor, în special al celor nosocomiale.

5. Pentru diminuarea antibioticorezistenței microbiene este necesar de a fortifica sistemul de supraveghere și monitoring a antibioticorezistenței. Un element important în realizarea supravegherii epidemiologice a antibioticorezistenței microbiene este crearea și implementarea sistemelor funcționale de monitorizare a antibioticorezistenței la nivel de instituție medicală.

Bibliografie

1. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013. CDC, p. 5.
2. Davies J., Davies D.: *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiology and molecular biology reviews, 2010: 417-433.
3. Prisacari V. *Rezistența la antibiotice*. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Ed. II, Chișinău, 2009: 182-194.
4. Norrby SR, Nord CE, Finch Roger. *Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health*. Lancet Infect Dis. 2005, 5: 115–119.
5. Zoutman DE, Ford BD. *The relationship between hospital infection surveillance and control activities and antibiotic-resistant pathogen rates*. Am J Infect Control, 2005, 33(1): 1–5.
6. Blot S, et. al. *Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection*. Curr Opin Infect Dis 2007, 20: 391-396.
7. Титов Л.П. Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление анти-микробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006: 7-17.
8. *Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union*. November 2013: 2-3, 5-6, 8 - 10.
9. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al, for the Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. *Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States*. JAMA 2007; 298: 1763–71.
10. Laxminarayan R, Heymann DL. *Challenges of drug resistance in the developing world*. BMJ 2012; 344: e1567.
11. Prisacari V., Berdeu I. *Antimicrobial resistance in septic-purulent infections*. The medical- surgical journal. Iași, România, 2013, 117 (2): 457-464.
12. Patel G, Bonomo RA: „*Stormy waters ahead*”: *global emergence of carbapenemases*. Front Microbiol, 2013, 4:48.
13. Smith R, Coast J. *The true cost of antimicrobial resistance*. BMJ, 2013, 346:f1493.
14. *World Health Assembly resolution WHA37.33 on the rational use of drugs*. Geneva, World Health Organization, 1984.
15. *World Health Assembly resolution WHA51.17 on emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *World Health Assembly resolution WHA54.11 on WHO medicines strategy*. Geneva, World Health Organization, 2001.
17. *World Health Assembly resolution WHA58.27 on improving the containment of antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2005.
18. Ivan A. *Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală*. Revista medico-chirurgicală. Iași, 2002, 1: 31-32.
19. Hawser S., author. *Surveillance programmes and antibiotic resistance: Worldwide and regional monitoring of antibiotic resistance trends*. Antibiotic Resist, 2012, 211: 31–43.
20. Daneman, N., et. al. *At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia*. Clin. Infect. Dis, 2008, 46: 1131–1138.
21. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe*, 2012. 218 p.
22. Bissell, M. G. *The effect of benchmarking clinical practice with the clinical laboratory. An institutional case study*. Clin. Lab. Med., 1999, 19: 867–876.
23. Fridkin, S. K., et al. *Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci*. Emerg. Infect. Dis, 2002, 8: 702–707.
24. Owens R.C. Jr. *Antimicrobial stewardship: Concepts and strategies in the 21st century*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis, 2008, 61: 110–128.
25. Dellit T.H.; et al. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin. Infect. Dis, 2007, 44: 159–177.
26. Drew R.H. *Antimicrobial stewardship programs: How to start and steer a successful program*. J. Manag. Care Pharm. 2009, 15: S18–S23.
27. Prisacari V. *Problema infecțiilor nosocomiale*. Curierul medical, 2005, 3: 47-52.
28. Ețco L., ș.a. *Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene*. Sănătate Publică și Management în Medicină, 2008, 2 (24): 41-45.

29. Prisacari V., Leu E. *Antibioticorezistența microorganismelor în infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical*. Anale științifice USMF “Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, 2: 23-29.

30. Prisacari V., Spătaru D. *Antibioticorezistența / sensibilitatea în infecțiile septico-purulente nosocomiale*

de profil ortopedo-traumatologic. Curierul Medical, 2013, 56 (6): 99-106.

31. Burduniuc O. *Problema rezistenței E. Coli, implicată în patologia urinară*. Curierul Medical, 2010, 3(315), p.48-50.

DIABETUL ZAHARAT ȘI TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC

Lilia David – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie

likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat este recunoscut drept factor de risc major și independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. În același timp diabetul este considerat un echivalent al bolii coronare aterosclerotice. Pe lângă cardiopatia ischemică bolnavii cu diabet au un risc sporit pentru tulburări de ritm, în special pentru fibrilație atrială și tahiaritmii ventriculare. Printre factorii care determină substratul aritmogen în această populație se numără neuropatia autonomă, ischemia miocardică silențioasă, cardiomiopatia diabetică, perturbările de conducere și heterogenitatea procesului de repolarizare în atri și ventriculi, extensiunea injuriei miocardice și a modificărilor cicatriciale. În articol sunt trecute în revistă asocierea diabetului zăhărat cu aritmiile cardiace și mecanismele patofiziologice implicate.

Cuvinte-cheie: diabetul zaharat, fibrilație atrială, tahiaritmii ventriculare, moarte subită

Summary. Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias

Diabetes is one of the strongest and independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality and is considered to be an equivalent to coronary heart disease. Apart from ischemic heart disease, diabetic patients are also at increased risk of cardiac rhythm disorders such as atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. The underlying risk factors for an arrhythmogenic substrate in patients with diabetes include imbalance in autonomic tone, silent ischaemia, slowed conduction, heterogeneities in atrial and ventricular repolarisation, and the extent of myocardial damage and scar formation. The present article provides an overview of the association between DM and rhythm disorders with underlying pathophysiological mechanisms.

Key words: diabetes, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death

Резюме. Сахарный диабет и нарушения сердечного ритма

Сахарный диабет является сильным и независимым фактором риска для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и в то же время признан эквивалентом коронарной болезни сердца. У больных диабетом установлен также повышенный риск развития нарушений сердечного ритма, включая мерцательную аритмию и желудочковые тахикардии. К факторам обуславливающим аритмогенный субстрат у больных диабетом относят автономную нейропатию, немую ишемию миокарда, замедление проводимости и нарушения процессов реполяризации в предсердиях и желудочках, распространенность повреждения миокарда и наличие рубцовых изменений. В статье приводится обзор ассоциации сахарного диабета с нарушениями сердечного ритма и вовлеченных патологических механизмов.

Ключевые слова: сахарный диабет, мерцательная аритмия, мерцательные аритмии, внезапная смерть

Diabetul zaharat (DZ) este recunoscut ca factor major de risc cardiovascular fiind destul de clar stabilită și relația acestuia cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. DZ a fost catalogat un echivalent al bolii coronariene, în același timp mulți pacienți cu boală coronariană cunoscută suferă de diabet sau prediabet. Hiperglicemia, rezistența la insulină, perturbările metabolismului celular care conduc la avansarea stresului oxidativ determină un risc sporit pentru dezvoltarea comorbidităților și a factorilor de

risc cardiovascular la acești bolnavi, precum hipertensiunea arterială, abnormalitățile lipidice, statusul pro-inflamator, activarea coagulării și trombozei. Ca urmare, incidența bolilor cardiovasculare și mortalitatea de cauză cardiovasculară sunt de 2 – 8 ori mai înalte la persoanele cu DZ, boala coronariană fiind responsabilă pentru 75% din decese la acești pacienți [1].

Deși boala aterosclerotică coronară și evenimentele cardiace asociate sunt efectele diabetului cel mai

bine documentate, sistemul electric al cordului reprezintă la fel una din țintele acțiunii nocive ale DZ. Există tot mai multe evidențe care indică asupra faptului că pacienții cu diabet sunt la un risc sporit pentru aritmii cardiace. Fenomenele care susțin un substrat aritmogen la subiecții cu diabet includ disbalanța autonomă, ischemia silențioasă, conducerea încetinită, heterogenitatea repolarizării în miocardul atrial și cel ventricular, extinderea afectării mușchiului cardiac și a sechelelor formate [2].

Relația dintre DZ și aritmiile cardiace nu este încă pe deplin cercetată și înțeleasă, totodată, datorită creșterii epidemice a populației diabetice la nivel global, această interacțiune se anunță a constitui o problemă clinică importantă în viitorul apropiat.

Diabetul zaharat și fibrilația atrială

Fibrilația atrială reprezintă tulburarea de ritm cardiac întâlnită cel mai frecvent în practica clinică și care se asociază cu o morbiditate și mortalitate majoră [3]. Studiul Framingham Heart Study [4] și mai recent studiul realizat de Movahed cu colab. [5] au stabilit că DZ este un factor de risc potent și independent pentru dezvoltarea fibrilației atriale. Relația strânsă dintre diabet și fibrilația atrială ridică întrebarea cu privire la substratul patofiziologic al acestei asocieri. Deși nu există încă un răspuns sigur în acest sens, totuși remodelarea electrică și anatomică a cordului par a fi elementele cheie ale interacțiunilor patofiziologice complexe implicate.

Fibroza extinsă a țesutului atrial este semnul anatomic distinctiv al fibrilației atriale și are un rol clar atât în apariția cât și în perpetuarea aritmiei, iar expansiunea fibrozei contribuie la transformarea fibrilației atriale paroxistice în forma permanentă sau varianta rezistentă la medicația antiaritmică [6,7]. Kato T. cu colegii au arătat în experiment pe modelul de șoareci diabetici că fibroza atrială asociată diabetului zaharat are un rol potențial în apariția fibrilației atriale [8]. Stresul oxidativ exagerat la nivel sistemic și tisular pare a fi elementul cheie în fibroza atrială asociată diabetului zaharat. Dubley S. cu coautorii [9] au evaluat nivelul anionului superoxid pe un model de atriu porc și au comparat concentrația de superoxid în urechișua atriului stâng la animalele în ritm sinus și la cele cu stimulare atrială rapidă. Rezultatele au demonstrat că în grupul cu stimulare atrială rapidă nivelul anionului superoxid atrial a fost de trei ori mai ridicat față de valoarea determinată în grupul control. Un alt studiu realizat de Anderson E. pe pacienți cu diabet a demonstrat intensificarea stresului oxidativ la nivel de mitocondrii în țesutul atrial [10]. Aceste date sugerează faptul că la bolnavii cu DZ pe lângă un nivel crescut al stresului oxidativ sistemic se poate presupune o

producere în exces a speciilor reactive de oxigen în mitocondrii la nivelul țesutului atrial.

Printre efectele interacțiunii produselor finale ale glicozilării non-enzimatice a proteinelor (AGEs) cu receptorii săi (RAGE) se numără și activizarea factorului de creștere a țesutului conjunctiv. Se consideră că acest sistem (AGE-RAGE) ar putea promova apariția și contribui la dezvoltarea fibrozei atriale la pacienții cu DZ prin stimularea factorului de creștere a țesutului conjunctiv în miocardul atrial [11].

Disfuncția sistemului nervos autonom însoțește evoluția DZ și are un impact bine definit asupra sistemului cardiovascular la pacienții diabetici [12]. Disbalanța autonomă în favoarea sistemului nervos simpatic ar putea promova și susține dezvoltarea fibrilației atriale. Otake H. cu colegii au arătat în experiment pe un model de șoareci diabetici că stimularea simpatică excesivă s-a asociat cu o incidență sporită a fibrilației atriale comparativ cu grupul control. Studiul electrofiziologic efectuat ulterior pe atriile șoarecilor diabetici a stabilit scurtarea perioadei refractare efective și creșterea dispersiei acesteea [13]. Autorii unui studiu clinic au raportat restabilire tardivă a frecvenței ritmului cardiac după efort și o incidență sporită a fibrilației atriale la bolnavii cu DZ și fracție de ejeție a ventriculului stâng prezervată [14]. Aceste date sugerează implicarea disfuncției autonome în patogeniza fibrilației atriale la pacienții cu DZ.

Caracteristicile electrice ale atriilor sunt de asemenea afectate la pacienții cu DZ, iar elementele cheie ale remodelării electrice atriale includ scurtarea perioadei refractare efective, creșterea dispersiei perioadei refractare efective, majorarea timpului de conducere intra-atrială [13]. Chao T. cu colegii au analizat datele mapping-ului electro-anatomic tri-dimensional la 228 pacienți cu DZ sau toleranță anormală la glucoză supuși procedurii de ablație primară pentru fibrilație atrială și au arătat că la persoanele cu tulburări glicemice măsurătorile voltajului biatrial au fost semnificativ mai scăzute comparativ cu grupul de control. Mai mult decât atât, acești pacienți au avut o rată mai înaltă de recurență a fibrilației atriale în perioada de supraveghere [15]. În studiul publicat de Acar cu colab. s-a arătat că pacienții cu DZ au înregistrat o întârziere electro-mecanică inter- și intra-atrială semnificativ mai sporită și un procent mai mare de afectare a funcției diastolice comparativ cu grupul control [16]. În același timp s-a constatat prezența unor modificări specifice în integrarea intercelulară la persoanele cu DZ. Pe un model experimental de șobolani cu diabet indus cu Streptozocină s-a stabilit o expresie semnificativ mai sporită a conexinei 43 față de conexina 40 la nivelul atriilor ceea ce consemnează intensificarea

expesiei conexinei 43 la diabetici, aceasta fiind proteina implicată în conexiunile intercelulare [17].

Pe lângă datele din experiment, la fel și rezultatele studiilor clinice au arătat că diabetul înlesnește apariția fibrilației atriale, deși mecanismele care stau la bază acestei interacțiuni rămân a fi elucidate. În studiul Framingham Heart Study cu o cohortă mare de femei și bărbați urmăriți pe o perioadă de 38 ani s-a constatat că DZ favorizează apariția cazurilor noi de fibrilație atrială (OR 1.4 pentru bărbați și 1.6 pentru femei). Studiul prospectiv Manitoba Follow-up Study a evaluat incidența fibrilației atriale în raport cu vârsta la 3983 bărbați și a avut ca scop identificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea acestei aritmii. Diabetul a înregistrat o relație puternică cu fibrilația atrială cu un risc relativ de 1.82 în analiza univariată. Totodată, în modelul multivariat de analiză asocierea cu diabetul nu s-a dovedit semnificativă statistic, sugerând faptul, că riscul sporit pentru apariția fibrilației atriale la bărbații cu DZ ar putea depinde de prezența bolii ischemice a cordului, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace [18].

Nichols cu colegii au arătat că prevalența fibrilației atriale a fost semnificativ mai înaltă la bolnavii cu DZ comparativ cu pacienții non-diabetici (3,6% vs 2,5% $p=0,0001$) [19]. După ajustările pentru alți factori de risc, diabetul s-a asociat cu un spor de 26% a riscului pentru fibrilație atrială la femei (HR 1.26 95% CI 1.08 – 1.46) și nu s-a afirmat în acest sens, din punct de vedere statistic, la bărbați (HR 1.09 95% CI 0.96 – 1.24) [19]. În analiza retrospectivă a trialului prospectiv VALUE, pacienții cu DZ nou depistat au înregistrat o rată semnificativ mai sporită de fibrilație atrială primar documentată (HR 1.49, 95% CI 1.14 – 1.94, $p=0.003$) comparativ cu pacienții fără DZ, fiind stabilită tendința unei proporții mai mari a fibrilației atriale la pacienții care aveau DZ documentat la intrare în studiu [20]. În plus, pacienții cu DZ nou diagnosticat și fibrilație atrială au înregistrat un risc mai înalt pentru insuficiență cardiacă față de bolnavii cu diabet fără aritmie (HR 3.56, 95% CI 2.86 – 4.44, $p<0.0001$) [20]. În studiul ADVANCE, fibrilația atrială s-a asociat, după multiple ajustări, cu un risc semnificativ mai înalt pentru mortalitate generală ($p=0.0001$) și risc sporit pentru mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă ($p=0.001$). Printre concluziile acestui studiu se constată că fibrilația atrială la pacienții cu DZ ar trebui considerată drept marker pentru evoluție nefavorabilă și impune un management agresiv și prompt al tuturor factorilor de risc [21].

Există date, care susțin că fluctuațiile nivelului seric al glicemiei se asociază mult mai strâns cu incidența fibrilației atriale la pacienții cu DZ comparativ

cu statusul de hiperglicemie cronică de durată [22]. Saito S cu colab. [23] au raportat că fluctuațiile glicemiei cresc incidența fibrilației atriale la șobolanii cu diabet indus cu Streptozocină. Totodată, Huxley RR cu colegii nu au stabilit prezența corelației între glicemia bazală, nivelul insulinei, valoarea HbA1c și apariția fibrilației atriale pe un lot de pacienți fără diabet [24]. Grupul lui Fatemi O [25] a evaluat efectul controlului intens al glicemiei asupra incidenței fibrilației atriale la pacienții cu DZ și a raportat lipsa interacțiunii dintre tratamentul DZ (controlul intens al glicemiei versus terapia standard) și frecvența apariției fibrilației atriale. Totodată, înregistrarea periodică a electrocardiograamei utilizată în acest studiu ar putea constitui o limitare metodologică față de monitorizarea continuă a ECG ceea ce a putut contribui la omiterea epizoadelor de fibrilație atrială apărute în afara momentului de înregistrare a ECG în oficiul medical.

Lipsește date randomizate adresate efectului DZ asupra altor aritmii supraventriculare, totuși sunt raportate cazuri clinice care pun în discuție impactul declanșator al tulburărilor metabolice acute asociate epizoadelor de ketoacidoză asupra tahiaritmiilor supraventriculare.

Astfel, DZ se anunță a avea un rol important în generarea și menținerea fibrilației atriale la pacienții cu DZ. Modificările specifice structurale, electrice și electromecanice din cordul diabetic ar putea crea un substrat anatomic pentru dezvoltarea fibrilației atriale. În plus, perturbările acute ale nivelului electrolitic sau statusului acido-bazic asociate stărilor de hiposau hiperglicemie acută și tulburările sistemului autonom pot constitui fenomene trigger în dezvoltarea aritmiei. Există mai multe incertitudini în ceea ce privește relația dintre fibrilația atrială și DZ, care necesită studii ulterioare.

Diabetul zaharat și aritmiile ventriculare

Există evidențe care susțin o incidență superioară a aritmiilor cardiace severe, precum tahiaritmiile ventriculare și moartea subită, la pacienții cu DZ față de persoanele non-diabetice [26-28]. Incidența înaltă, proporția impunătoare și extinderea considerabilă a bolii aterosclerotice coronariene la diabetici contribuie inevitabil la o frecvență sporită a aritmiilor ventriculare și morții subite în această populație [28-30]. Diabetul zaharat se asociază de asemenea cu boala microvasculară, neuropatia autonomă și cardiopatia diabetică, fenomene patofiziologice non-coronariene care au un impact clar asupra riscului pentru moartea subită cardiacă [28].

Anomaliile de repolarizare ventriculară exprimate prin alungirea intervalului QT se asociază cu un risc sporit pentru aritmii ventriculare. În mai multe studii s-a raportat majorarea intervalului QT la pa-

cienții cu DZ [31-33]. În studiul realizat sub egida Societății Italiene de Studiere a Diabetului, autorii au relatat că intervalul QTc peste 440 msec a fost documentat la 7,6% subiecți non-diabatici, la 25,6% bolnavi cu DZ și la 30,8% dintre cei care au prezentat neuropatie autonomă diabetică [34]. Date similare a publicat și Veglio M. pe o cohortă de 1357 pacienți cu DZ tip 2 [35]. Câteva studii prospective au stabilit semnificația prognostică fatală a intervalului QTc prelungit la bolnavii cu DZ [31-33, 36]. Pe un lot de subiecți cu DZ tip 2 nou diagnosticat fără complicații documentate la includere în cercetare, la o supraveghere de 10,3 ani, s-a constatat o relație importantă ($p < 0,001$) dintre mortalitatea de cauză cardiovasculară și intervalul QTc apreciat la prima examinare. În plus, intervalul maxim QTc și dispersia QT s-au dovedit a fi predictorii puternici și independenți pentru mortalitate la 3 și 6 ani de urmărire [36]. În studiul caz-control cu subiecți diabetici realizat de Whitsel EA cu colegii s-a arătat că riscul pentru moarte subită cardiacă a fost de 3,5 ori mai înalt la persoanele cu intervalul QT din guartila a patra (cel mai lung QT) față de cei din guartila întâi (cel mai scurt QT), după ajustarea pentru vârstă și rasă [33].

Microalternanța de undă T, un alt predictor potent pentru tahiaritmiile ventriculare, a fost cercetată pe un lot de bolnavi cu DZ tip 2 fără istoric de boală cardiovasculară și corelată în fiecare caz aparte cu statutul glicemic [37]. Proporția persoanelor cu alternanță atipică de undă T în acest studiu s-a dovedit mai înaltă în grupul cu DZ față de control. Pacienții cu diabet și măsurători atipice ale alternanței de undă T au înregistrat nivel semnificativ mai sporit al HbA1c astfel că cu fiecare 1% majorare a nivelului HbA1c riscul pentru prezența alternanței atipice de undă T a crescut de 13 ori. În același timp s-a stabilit că un control glicemic suboptim se asociază cu un risc mai înalt de aritmii ventriculare independent de durata intervalului QTc. Aceste rezultate consemnează o instabilitate electrică a miocardului diabetic ceea ce crează un potențial substat pentru aritmiile ventriculare, independent de aria de cicatrice miocardică rezultată din afectarea ischemică preexistentă a cordului.

Neuropatia autonomă diabetică asociată cu o stimulare simpatică neechilibrată a miocardului, ar putea contribui la această instabilitate electrică și favoriza apariția aritmiilor fatale [12]. În același timp, neuropatia sensorie poate fi implicată în apariția aritmiilor ventriculare și a morții subite la bolnavii cu DZ indirect, prin ischemia miocardică silențioasă [28].

Rochester Diabetic Neuropathy Study a fost elaborat și desfășurat în scopul identificării factorilor de risc pentru moarte subită cardiacă și aprecierea rolului neuropatiei autonome diabetice în acest context

pe o populație de 462 pacienți cu DZ urmăriți pe o perioadă de 15 ani [38]. Subiecții cu neuropatie autonomă cardiacă au înregistrat un risc de 1,52 (1,2 – 1,91) pentru moarte subită în analiza univariată, care s-a dovedit nesemnificativ în analiza multivariațională. Se face remarcabil faptul că toate victimele morții subite cardiace au prezentat afectare aterosclerotică importantă a arterelor coronare cu leziunea miocardului la studiul necropsic sau date clinice pentru disfuncție ventriculară stângă. Pe marginea rezultatelor obținute autorii au concluzionat că boala aterosclerotică coronară, injuria miocardului și afectarea renală par a fi cele mai semnificative determinante ale riscului pentru moarte subită cardiacă, în timp ce neuropatia autonomă are probabil un rol complementar [38]. În plus, în alt studiu, valoarea dispersiei QT (QTd) nu s-a deosebit la pacienții cu și fără diabet zaharat ($p=0,15$) și neuropatia autonomă cardiacă nu a afectat QTd la subiecții cu diabet ($p=0,07$) [39].

Câteva studii prospective cu urmărire de durată (predominant peste 20 ani) au raportat relația pozitivă dintre diabet și moarte subită cardiacă, DZ sporind riscul de 2 – 4 ori [27-29, 38].

Nivelul crescut al glicemiei s-a asociat cu riscul pentru moarte subită cardiacă, atât în prezența cât și în absența bolii microvasculare în studiul publicat de Jouven X cu colegii [27]. Riscul pentru moarte subită cardiacă a crescut progresiv de la subiecții cu glicemie la limita diabetică (OR 1,24 95% CI 0,98 – 1,57), la bolnavii cu diabet fără afecțiuni microvasculare (OR 1,73 95% CI 1,28 – 2,34) și la persoanele diabetice cu afectare microvasculară (OR 2,66 95% CI 1,84 – 3,85) comparativ cu pacienții fără diabet ($p=0,001$) [27]. Un alt studiu a analizat incidența morții subite cardiace în perioada anilor 1996 – 2005 la 3276 pacienți cu infarct miocardic acut [40]. Incidența morții subite a fost mai înaltă în rândul bolnavilor cu DZ (5,9%) față de pacienții fără diabet (1,7%), după ajustare pentru alți factori de risc cardiovascular (HR 3,8 95% CI 2,4 – 3,8 $p < 0,001$ și HR 2,3 95% CI 1,4 – 3,8 $p < 0,001$). Frecvența morții subite de cauză cardiacă în perioada post-infarct miocardic la pacienții cu DZ și fracție de ejeție a ventriculului stâng $> 35\%$ a fost similară cu cea a bolnavilor fără diabet cu fracție de ejeție a ventriculului stâng $< 35\%$ (4,1% vs 4,9% $p=0,48$) [40].

Pe lângă faptul că DZ determină vulnerabilitatea miocardului pentru tulburările de ritm cardiac, acesta pare a fi implicat și în mecanismul trigger de producere al acestor aritmii. Studiul realizat de Chen-Scarabelli C cu colab. [41] a evaluat retrospectiv relația dintre HbA1c și riscul pentru tahiaritmiile ventriculare la pacienții cu defibrilatoare cardiovertere implantabile (141 subiecți cu DZ și 195 fără DZ). La paci-

enții cu DZ incidența aritmiilor ventriculare spontane s-a corelat cu un nivel al HbA1c de 8%-10%, relația cu statusul diabetic s-a dovedit a fi mai slabă, iar cu alungirea intervalului QT – statistic nesemnificativă. Autorii au concluzionat că un control suboptim al glicemiei și hiperglicemia persistentă ar putea contribui la un risc sporit de aritmii ventriculare.

Efectul hipoglicemiei asupra repolarizării ventriculare a fost cercetat în câteva studii, care au raportat modificări impresionante ale intervalului QTc în cadrul aplicării metodei de clamp hiperinsulinemic. S-a arătat că beta-blocantele practic abolesc influența hipoglicemiei asupra alungirii intervalului QTc, iar infuzia de potasiu nu are un asemenea efect. Aceste rezultate alături de datele care demonstrează asocierea hipoglicemiei cu creșterea catecolaminelor susțin ipoteza precum că alungirea intervalului QTc este promovată de excitația simpatică din cadrul hipoglicemiei [28].

Un studiu prospectiv randomizat, care a inclus 30 pacienți tratați cu insulină și/sau sulfonilureice și un grup martor (n=12), comparabil după vârstă, care administra remedii antihiperglicemice cu risc redus pentru hipoglicemie, a analizat legătura dintre epizodele hipoglicemice și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ și boală cardiovasculară documentată [42]. S-a stabilit o incidență înaltă de hipoglicemie și aritmii ventriculare silențioase în grupul cu insulină și/sau sulfonilureice versus control. Pistrosch și colegii au analizat efectul de trigger al hipoglicemiei pentru aritmii ventriculare pe o cohortă de bolnavi cu DZ tip 2 și au constatat că hipoglicemia ar putea promova dezvoltarea aritmiilor ventriculare. În plus s-a arătat, că nivelul redus al hormonului de stimulare a funcției glandei tiroide, care mărturisește hipertiroidismul subclinic, se asociază independent cu apariția aritmiilor ventriculare [43]. Deși aceste două studii nu au stabilit relație cauzativă dintre hipoglicemie și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ, se poate totuși presupune că hipoglicemia ar putea promova dezvoltarea aritmiilor ventriculare prin hiperstimulare simpatică sau alungirea intervalului QT [28].

În așa fel, DZ ar putea avea un rol critic în dezvoltarea tahiaritmii ventriculare prin crearea unui substrat vulnerabil și/sau implicare în mecanismul trigger, pe lângă riscul înalt determinat de boală coronariană asociată.

Concluzii

1. Modificările specifice structurale, electrice și electromecanice din cordul diabetic ar putea determina substratul anatomic pentru dezvoltarea fibrilației atriale. În plus, perturbările acute ale nivelului electric sau statusului acido-bazic asociate stărilor de

hipo- sau hiperglicemie acută și tulburările sistemului autonom pot constitui fenomene trigger în dezvoltarea aritmiei.

2. Tahiaritmiile ventriculare și moartea subită se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu DZ față de non-diabetici. Incidența înaltă și extinderea considerabilă a bolii coronariene contribuie inevitabil la această situație. În plus, diabetul zaharat se asociază de asemenea cu boala microvasculară, neuropatia autonomă și cardiopatia diabetică, fenomene patofiziologice non-coronariene care au un impact clar asupra riscului pentru moartea subită cardiacă.

Bibliografie

1. Rydén L, Grant P, Anker S, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes.* Eur Heart J. 2013;34:3035–3087.
2. Nakou E. S., Mavrakis H., Vardas P. E. *Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias?* Hellenic J Cardiol 2012; 53: 335-339.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. *Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century.* Int J Cardiol. 2013;167:1807–1824.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort.* The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840–844.
5. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. *Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease.* Int J Cardiol. 2005;105:315–318.
6. Burstein B, Nattel S. *Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol. 2008;51:802–809.
7. Corradi D. *Atrial fibrillation from the pathologist's perspective.* Cardiovasc Pathol. 2006;23:71–84.
8. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. *What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria?* J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:890–894.
9. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. *Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases.* Circulation. 2005;112:1266–1273.
10. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. *Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart.* J Am Coll Cardiol. 2009;54:1891–1898.
11. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. *AGEs-RA-GE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:415–420.
12. Pop-Busui R. *Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective.* Diabetes Care. 2010;33:434–441.
13. Otake H, Suzuki H, Honda T, et al. *Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic sub-*

strates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J.* 2009;50:627–641.

14. Negishi K, Seicean S, Negishi T, et al. *Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction.* *Am J Cardiol.* 2013;111:748–753.

15. Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. *Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose.* *Am J Cardiol.* 2010;106:1615–1620.

16. Acar G, Akcay A, Sokmen A, et al. *Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus.* *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:732–738.

17. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. *Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303:H86–H95.

18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort.* *The Framingham Heart Study.* *JAMA.* 1994;271:840–844.

19. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. *Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation.* *Diabetes Care.* 2009; 32: 1851–1856.

20. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, et al. *Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial).* *Am J Cardiol.* 2008; 101: 634–638.

21. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. *Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study.* *Eur Heart J.* 2009; 30: 1128–1135.

22. Lip GY, Varughese GI. *Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links.* *Int J Cardiol.* 2005;105:319–321.

23. Saito S, Teshima Y, Fukui A, et al. *Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats.* *Cardiovasc Res.* 2014;104:5–14.

24. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. *Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study.* *Heart.* 2012;98:133–138.

25. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. *Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study).* *Am J Cardiol.* 2014;114:1217–1222.

26. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. *Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction.* *Circulation.* 2004; 109:855–860.

27. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, et al. *Diabetes,*

glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2142–2147.

28. Bergner DW, Goldberger JJ. *Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data?* *Cardiology Journal* 2010, Vol. 17, No. 2, pp. 117–129.

29. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. *Trends in cardiovascular complications of diabetes.* *JAMA* 2004; 292: 2495–2499.

30. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. *The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men.* *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 954–960.

31. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. *Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study.* *J Diabetes Complications* 2003; 17:169–178.

32. Ziegler D, Zentai CP, Perz S et al. *Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study.* *Diabetes Care,* 2008; 31:556–561.

33. Whitsel EA, Boyko EJ, Rautaharju PM et al. *Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients.* *Diabetes Care,* 2005; 28: 2045–2047.

34. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, et al. *Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes.* *Diabet Med,* 1993; 10: 920–924.

35. Veglio M, Bruno G, Borra M. *Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: A population-based cohort.* *J Intern Med,* 2002; 251: 317–324.

36. Naas AA, Davidson NC, Thompson C et al. *QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: Cohort study.* *BMJ,* 1998;316:745–746.

37. Molon G, Costa A, Bertolini L, et al. *Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemic control in type 2 diabetic patients.* *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1267–1272.

38. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al. *Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:240–245.

39. Psallas M, Tentolouris N, Cokkinos A, et al. *QT dispersion: comparison between diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy.* *Hellenic J Cardiol.* 2006; 47: 255–262.

40. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. *Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes.* *Heart Rhythm.* 2010; 7: 1396–1403.

41. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. *Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population.* *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 9–14.

42. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. *Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias*. Diabetes Care 2014; 37: 516-520.

43. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, et al. *Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions*. Acta Diabetol 2015; 52: 889-895.

BIOMARKERI NOI ÎN DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJECTIE PRESERVATĂ

Liuba Popescu – dr. în st. med., conf. cercet.,
Alexandru Carauș – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Angela Bîtea – dr. în șt. med.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
liubapopes2@yahoo.com; liubapopes2@mail.ru

Rezumat

În pofida progreselor realizate în diagnosticul precoce și stratificarea riscului insuficienței cardiace (IC), puține metode există pentru detecția precoce și prezicerea pronosticului în IC [1, 2]. Recent, cardiotropina-1, endoglina solubilă, ST2, factorul 15 de diferențiere creștere, galectina-3 și alți biomarkeri noi, dar și asocierea lor, s-au propus în confirmarea diagnosticului IC. Acești, biomarkeri noi, au fost cercetați în multiple studii la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă și preservată.

Cuvinte-cheie: biomarker, insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție pastrată

Summary. New biomarkers in diagnose of heart failure with preserved ejection fraction

Although progress has been made in early diagnosis and risk stratification of heart failure (HF), we are still short of tools to detect the disease early and to predict prognosis [1, 2]. Recently, cardiotrophin-1, soluble endoglin, ST2, growth differentiation factor 15, galectin-3 and other newer biomarkers and their combinations have emerged as potential aids in the characterizations of HF. These new biomarkers were studied in different studies on patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction.

Key words: biomarker, heart failure with preserved ejection fraction

Резюме. Новые биомаркеры в диагностике сердечной недостаточности сохранный фракцией выброса

Несмотря на достижения в ранней диагностике и стратификации риска сердечной недостаточности (СН), существуют недостаточно методов для раннего прогнозирования СН [1, 2]. Новые биомаркеры - кардиотропин-1, эндоглин, СТ2, 15 фактор дифференциации роста, галектин-3 и другие маркеры, а также их комбинации, были предложены для постановки диагноза СН. Эти новые биомаркеры были изучены у пациентов с сердечной недостаточностью сохранный фракцией выброса.

Ключевые слова: биомаркеры, сердечная недостаточность с сохранный фракцией выброса

Introducere

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezerată (ICFEP) se asociază cu o rată înaltă de mortalitate și morbiditate [3, 4]. Prelungirea speranței de viață a pacienților, cât și eficiența terapiei afecțiunilor cu evoluție spre IC au determinat creșterea prevalenței sale, dar și costurile economice implicite. Din aceste considerente, implicațiile practice sunt dificile, pentru că apare necesitatea stabilirii unor teste capabile să ridice recunoașterea precoce a IC, inclusiv în condiții de urgență, să posede valoare pronostică, să permită ameliorarea strategiei terapeutice și dezvoltarea

unor strategii noi de tratament. Măsurarea nivelelor peptidei natriuretice cerebrale (BNP) și a fragmentului N-terminal a pro peptidei natriuretice cerebrale a devenit o parte componentă în practica clinică curentă privind managementul pacienților cu IC [1, 2]. Totodată, concentrațiile BNP sunt influențate de vârstă, sex, masa corporală și funcția renală. Din aceste motive, numai nivele BNP nu pot reflecta severitatea IC în situațiile insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată sau edem pulmonar [1]. Recent, noi biomarkeri și asocierea lor au apărut ca ajutor potent în confirmarea IC. Astfel, cardiotropina-1, endoglina

solubila, ST2, factorul 15 de diferențiere creștere, galectina-3 și alți biomarkeri noi au fost cercetați în multiple studii la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă și preservată. Scopul revizuirii prezente este aprecierea rolului biomarkerilor în diagnosticul precoce al ICFEP și interrelația cu biomarkeri noi și presiunea de umplere a VS.

1.1. Date epidemiologice: prevalența, incidența, pronosticul insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă (IC) este cauza comună a morbidității și mortalității crescute. Incidența IC crește odată cu vârsta, astfel 10% din pacienți în vârstă peste 65 de ani au IC, 80% din pacienți internați cu IC sunt în vârstă > 65 de ani.

Prevalența IC în populația generală este de 2-3% (2,2% în Olmsted county și 2,5% în Canada) [5, 6]. În lotul general, 50% din pacienți decedază în 4 ani, iar 40% internați pentru IC decedază sau sunt reinternati în decurs de un an. Managementul IC, la ora actuală, rămâne în continuare de a fi suboptimală. Mortalitatea anuală, estimată în insuficiența cardiacă acută (IC acută), a fost relevată cu o cotă de 17% și în insuficiența cardiacă cronică (ICC) – 7%. Rata de readmiteri a crescut până la 35,8% în IC acută și 17,6% în ICC [7].

1.2. Pronosticul în disfuncția și insuficiența cardiacă diastolică

Studiile epidemiologice au confirmat, că 50% din pacienți cu IC sunt cei cu ICFEP și această jumătate din populație cu IC sunt predominant femeile, în vârstă de 65 de ani cu istoric hipertensiv [3]. Prevalența generală a ICFEP crește în timp odată cu creșterea recunoașterii acestei forme de IC, odată cu îmbătrânirea populației și creșterii prevalenței HTA și obezității [3]. Rezultate privind pronosticul pacienților cu ICFEP, raportate de diverse studii observaționale, sunt contradictorii [3, 4]. Studiile, Framingham Heart Study și Cardiovascular Health Study, au relatat un pronostic semnificativ mai favorabil la pacienții cu disfuncție diastolică [8, 9]. Într-un studiu recent care a inclus 269 pacienți, vârsta minimală a fost de 65 ani, cu semne clinice de IC, ratele de deces au fost de 87 versus 154 decese la 1000 pacienți/an cu funcția sistolică normală și afectată, respectiv [9]. Studiul Olmsted County, Minnesota, a prezentat rezultate comparabile privind supraviețuirea la 5 ani, la pacienții cu ICFEP versus ICFER [10]. Un alt mare studiu, care a inclus toți pacienții spitalizați consecutiv (6076 subiecți) din insuficiență cardiacă exacerbată în anii 1987-2001 (15 ani) a documentat o mortalitate la un an crescută în ambele loturi, dar cu o prevalență la pacienții cu ICFER (32% versus 29%) [4].

Morbiditatea – majoritatea studiilor care au

comparat punctele finale a morbidității în IC sistolică și IC diastolică au relevat rate echivalente [11]. Acestea au inclus ponderea și frecvența spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă, statutul simptomatic fiind apreciat după anomaliile consumului miocardic de oxigen, testul mers 6 minute, scorul chestionarului calității vieții (Minnesota Living with Heart Failure - MLHFQ) și alți indicatori ai calității vieții.

Prevalența ICFEP crește în funcție de vârstă, fiind estimată cu o rată de 15%, 33% și 50% în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani respectiv [12,13,24]. Conform rezultatelor studiilor de referință - Framingham Heart Study, Cardiovascular Health Study, EuroHeart Failure Survey Study, Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) prevalența ICFEP a fost estimată cu o variație de 40% - 70% [11].

În acord cu recomandările actuale ale ghidului Societății Europene de Cardiologie, pentru confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată se i-au în considerație nu numai parametrii ecocardiografici, precum sunt: raportul $E/E' > 15$, indexul masei miocardului ventriculului stâng > 122 și > 149 g/m² pentru femei și bărbați respectiv, volumul AS > 40 ml/m², raportul $E/A < 0,5$ și TDE > 280 msec, dar și nivelul peptidei natriuretice cerebrale (BNP) sau NTpro-BNP. BNP este eliberat, ca răspuns la suprasolicitare cu presiune sau volum al miocardului ventriculului stâng, nivelul plasmatic al BNP fiind de mare valoare nu numai pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă (IC), dar și aprecierea pronosticului în IC. (Schema 1) [15].

Raportul velocităților precoce și tardive - E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) este în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [16].

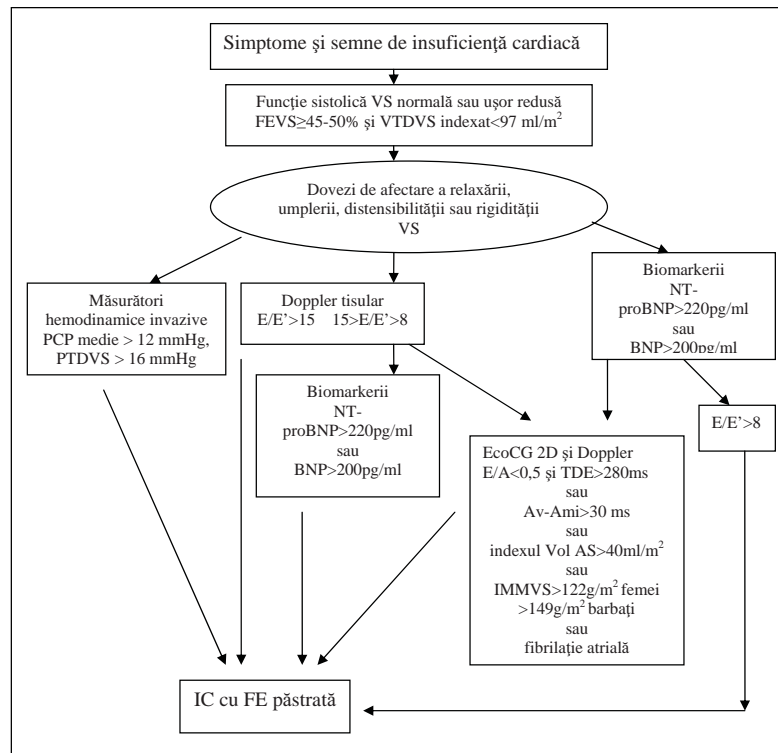
Creșterea morbidității și a mortalității prin boli cardiovasculare impune aplicarea unor metode simple de diagnostic și de stratificare a riscului bolnavului cardiac. În algoritmul de diagnostic peptidele natriuretice și raportul Doppler E/E' sunt parametri importanți în evaluarea prezenței disfuncției diastolice și în evaluarea presiunilor de umplere în ICFEP.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea curentă a peptidelor natriuretice în diagnosticul IC [17].

1.3. Diagnosticul Insuficienței Cardiace cu Frația de Ejeție Păstrată

Sistemul peptidei natriuretice este format din cinci peptide asemănătoare structural: ANP – peptidul atrial natriuretic, BNP – peptidul natriuretic cerebral, CNP – peptidul natriuretic C, DNP – peptidul natriuretic de tip dendroaspis.

Peptidul natriuretic cerebral (BNP) este un poli-



Schema 1. Diagnosticul IC cu FE păstrată

peptid din 32 aminoacizi, secretat de miocard ca răspuns la creșterea stresului parietal și expansiune de volum și poate fi rapid determinat în plasmă prin metoda imunofluorescentivă (valori normale < 100 pg/ml). Valori ale BNP > 100 pg/ml caracterizează ICC: sensibilitate – 90%, specificitate – 76% și factor predictiv – 83%.

Corelarea valorilor BNP și NT-proBNP cu clasele NYHA pentru insuficiență cardiacă. Valorile BNP/NT-proBNP (pg/ml) corespund: NYHA I - 95±15/342±141; NYHA II - 222±23/951±129; NYHA III - 459±25/1571±301; NYHA IV - 1006±30/1707±753. Valorile BNP corelează cu presiunea end diastolică și volumul ventriculului stâng.

Efectele fiziologice ale peptidelor natriuretice sunt: la nivel cardiovascular și pulmonar – vasodilatație venoasă și arterială, scăderea rezistenței vasculare pulmonare, bronhodilatație, scăderea rezistenței vasculare sistemice, scăderea presarcinii și postsarcinii, creșterea debitului cardiac; la nivel renal și suprarenal – scăderea reninei, aldosteronului și a transportului de sodiu și apă; dilatația vaselor aferente și constricția vaselor eferente, creșterea filtrării glomerulare; la nivelul sistemului nervos central - scăderea vasopresinei, corticotropinei și a tonusului simpatic.

Peptidele natriuretice reglează tensiunea arterială, balanța electrolică, volumul de lichide în contra-sensul vasoconstricției și reținerea sodiului. Creșterea patologică a presiunii atriale și intraventriculare induce eliberare în cantități crescute în sânge de BNP.

Cauzele de creștere a BNP: HTA asociată cu HVS – valorile BNP se corelează cu masa VS; insuficiența renală – valorile cresc în cazul alterării umplerii VS, a ischemiei miocardice și a HVS; cord pulmonar acut și cronic, ciroză hepatică, AVC, sepsis și chirurgie cardiacă.

Factorii care modifică valorile BNP sau NT-proBNP: creșterea valorilor – odată cu vârsta, la sexul feminin, boli pulmonare, HTA sistemică, hipertiroidism, sindromul Cushing, glucocorticoizi exogeni, sindromul Cohn, ciroza hepatică cu ascită, insuficiența renală, sindrom paraneoplazic, hemoragie subarahnoidiană, sindrom coronarian acut – infarct miocardic; scăderea valorilor – în obezitate.

Efectele benefice ale peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă: vasodilatație sistemică și pulmonară, supresie neuro-hormonală (SRAA, norepinefrina, aldosteron, endotelina-1), favorizează natriureza și diureza, acțiune lusitrop pozitivă, nu induce kaliureza, nu cresc consumul de oxigen în miocard, nu cauzează sindrom de „furt coronarian”, nu sunt proaritmice, posedă efect antiproliferativ și antifibrotic.

Determinarea valorilor BNP scurtează timpul de diagnostic al IC și reduce costurile. Asocierea disfuncției sistolice și/sau diastolice (ecocardiografic) crește valoarea determinării BNP pentru diagnosticul IC. Determinarea rapidă a BNP poate ajuta la diferențierea dintre cauzele cardiace (valori crescute ale BNP) și respiratorii (valori BNP normale) de dispnee acută în camera de gardă a urgențelor, cu avantaje

pentru prognosticul pacientului și costul îngrijirilor. Valori de referință în dispnee acută: BNP < 80 pg/ml – IC puțin probabilă, sub 2%; BNP - 80-400 pg/ml – necesitatea examenului ecocardiografic Doppler; BNP > 400 pg/ml – IC posibilă în 90% din cazuri.

Nivelurile NT-proBNP sunt buni predictorii ai disfuncției VS, iar dispariția completă a simptomelor IC s-a asociat cu scăderi în medie de 56% ale valorilor acestuia; în cazul stabilizării IC la un pacient simptomatic, scăderea medie a fost de 37%.

Peptidele natriuretice nu trebuie dozate zilnic. Se recomandă măsurarea lor la internare, după 24 de ore de tratament și la ieșirea din spital, când valorile scăzute ale peptidelor natriuretice prognozează rezultate bune. Dozarea BNP nu trebuie efectuată când pacienților li se administrează nesiritide (BNP recombinat).

Utilitatea peptidelor natriuretice în ghidarea terapeutică

Nivelele serice ale BNP și NT-proBNP pot fi influențate de medicația prescrisă pacienților cu insuficiența cardiacă (diuretice, BB, IECA, ARA II), astfel încât aceste peptide ar putea fi folosite și în dirijarea tratamentului medicamentos [18]. Un studiu asociat, „Australia-New-Zealand Heart Failure Group”, realizat pe un eșantion de 69 pacienți cu IC a evidențiat relația dintre PN și conduita terapeutică. 1/2 din pacienți au primit terapie ghidată după nivelurile serice ale NT-proBNP, iar cealaltă 1/2 după tabloul clinic al IC. Monitorizarea clinică s-a realizat după criteriile Framingham. Studiul a înregistrat o mortalitate semnificativ mai scăzută la pacienții cu tratament ghidat de peptide natriuretice (PN), față de grupul cu tratament ghidat pe baza semnelor și simptomelor.

O meta-analiză realizată în baza a 8 trialuri clinice care compară terapia ghidată de PN versus semne clinice, la pacienții cu insuficiență cardiacă, a avut drept obiectiv estimarea mortalității de orice cauză. Această meta-analiză a înrolat 1726 pacienți cu o durată de urmărire de 16 luni (variație de la 3 – 24 luni), iar terapia convențională a inclus inhibitorii enzimei de conversie – 21%, beta-adrenoblocante – 22% în lotul ghidat de PN versus 11,7% și 12,5% în lotul de control. În rezultat, la pacienții cu vârsta < 75 ani mortalitatea totală a fost semnificativ mai joasă în lotul ghidat de PN ($p < 0,01$). Desigur, beneficiul a fost influențat de componentul terapeutic care a redus mortalitatea în IC cronică, iar riscul de respitalizări și evenimente libere de spitalizări nu s-au deosebit semnificativ între loturi [19].

Modularea efectelor BNP și reducerea acestora sub influența medicației la pacienții cu ICC a fost oglindită în diverse studii și trialuri de mare amploare cu remedii de diverse clase: IECAII (Enalapril,

Lizinopril), ARAII (Valsartan în studiul Val-HeFT, Losartan, Candesartan), diuretice (Spironolactona în studiul Aldo-DHF, TOPCAT), beta-blocante (Carvedilol, Metoprolol). Studii privind modularea efectelor BNP în ICFEP sunt mai puține, totodată cu rezultate contradictorii, unele din ele au demonstrat eficiența, altele nu. Astfel, Telmisartanul combinat cu Ramipril a fost mai benefic versus monoterapia cu remediile studiate reducând concentrația BNP peste 6 luni la 40 pacienți cu diabet zaharat și disfuncție diastolică [20]. Efect similar a fost obținut la asocierea dintre Perindopril și Valsartan versus monoterapie - s-a redus semnificativ nivelul BNP peste 40 săptămâni la 31 pacienți cu HTA esențială și HVS [21]. Într-un studiu randomizat, dublu-orb și placebo-controlat la 152 pacienți cu ICFEP medicația cu Valsartan timp de 14 săptămâni n-a influențat semnificativ nivelul BNP [22]. În alt studiu comparativ (Valsartan versus Amodipina administrat la 73 pacienți vârstnici timp de 6 luni) Valsartanul a redus semnificativ nivelul norepinefrinei și aldosteronei, pe când nivelul BNP nu s-a deosebit între cele două grupe [23]. Medicația timp de 6 luni cu Candesartan a redus nivelul BNP la pacienții cu ICFEP [24], la fel ca și medicația timp de 1 an cu Irbesartan a redus nivelele NT-proBNP la pacienții cu ICFEP (studiile IPRESERVE [25] și Hong Kong Diastolic Heart Failure Study) [26]. Într-un studiu norvegian, medicația de 6 luni cu Eprosartan n-a influențat indicii funcției diastolice, în schimb a redus nivelul NT-proBNP la 97 pacienți hipertensivi cu disfuncție diastolică [27].

Menținerea nivelelor crescute de BNP după tratamentele administrate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în pofida ameliorării FE a VS și clasei funcționale NYHA, rămân a fi factori de risc independenți pentru mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți.

Deși creșterea peptidelor natriuretice este mai puțin marcată în ICFEP în raport cu IC prin disfuncție sistolică, ele au un important rol diagnostic complementar examenului ECOCG.

1.4. Biomarkeri noi și determinarea presiunii de umplere a ventriculului stâng

Recent, a sporit interesul pentru agenți și substanțe noi, care pot aprecia presiunea de umplere ventriculară crescută și contribuie la confirmarea ICFEP. Astfel, caracteristica importantă a acestor agenți este abilitatea de a aprecia stresul parietal crescut în cardiomiocite. Majoritatea agenților promițători sunt: cardiotropina -1 [28], endoglina solubilă [29], proteina asociată pancreatitei [30], ST-2 [31], factorul 15 diferențiere creștere [32], galectina-3 [33] și antigenul carbohidrat -125 [34], chiar dacă unul nu poate exclude alți agenți, unde datele interrelației lor cu pre-

siunea end-diastolică a ventriculului stâng nu sunt pe deplin clare.

Cardiotropina-1 (CT-1) este o citokină proinflamatorie, un factor potent de creștere celulară care aparține familiei de interleukină 6 (IL-6), posedă un spectru larg de activități biologice, în primul rând, cardiovasculare. A fost descoperit pe modele experimentale de cardiogeneză bazată pe celule stem, care induce hipertrofie atrială și ventriculară. În IC experimentală s-a dovedit creșterea expresiei la nivel de miocard atrial și ventricular, în paralel cu remodelarea cardiacă [35]. În 2006, Kahn arată ca postinfarct miocardic acut, nivelurile crescute de CT-1 și NT-proBNP au valoare predictivă superioară în combinație pentru riscul de deces și de apariție a IC [36]. Alți autori au comparat creșterea expresiei nivelelor CT-1 în stadiul de insuficiența cardiacă congestivă comparativ cu stadiul de hipertrofie ventriculară stângă la șobolanii în experiment. În concluzie, CT-1 are un rol important în remodelarea VS la etapa de tranziție de la hipertrofie la insuficiența cardiacă la șobolanii hipertensivi [28]. López și coautorii [37] au descris asocierea CT-1 cu progresiunea insuficienței cardiace la pacienții hipertensivi. S-a constatat o corelație directă între CT-1 și IMMVS și indirectă cu fracția de ejeție a VS [37]. La pacienții hipertensivi cu IC proteina miocardială CT-1 a fost în exces și s-a asociat cu creșterea stresului parietal al VS, colagenului tip I și tip III și expresia proteinei în miocardul fibrozat [28]. Celik și coaut. [38] au studiat 57 pacienți cu insuficiență cardiacă diastolică și 33 subiecți sănătoși. CT-1 a fost semnificativ mai crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică și a corelat semnificativ cu nivelul NT-proBNP, cu raportul Doppler E/E' și cu presiunea medie în capilarele pulmonare.

Endoglina (CD105) este factorul- β transformator de creștere care este eliberat în circulație ca endoglina solubilă. Kapur și coaut. [29] a descris interrelația semnificativă a endoglinei solubile și presiunile de umplere ventriculare, indiferent de fracția de ejeție.

Proteina asociată pancreatitei (PAP) face parte din familia citokinelor, expresia acesteia în țesuturi este largă, ca răspuns la factorul de stres extern sau inflamație. Fitzgibbons și coaut. [30] a relatat că nivelurile PAP corelează cu severitatea IC și este markerul sindromului cardiorenal, activării neuro-umorale și creșterii presiunilor de umplere. Concomitent, PAP este un marker sensibil și specific pentru morbiditatea IC la 6 luni și mortalitate de toate cauzele la 12 și 24 luni.

Receptorul solubil ST2 este un membru proteic al familiei de interleukine – 1 (IL-1). Secreția sa este stimulată pe culturi de monocite supuse stresului me-

canic, fiind măsurat în ser [31]. Acțiunea sa se realizează după cuplarea de receptor. Ligandul pentru receptor este IL-33, care este indusă și eliberată de stresul hemodinamic asupra miocitului. Forma solubilă de receptor ST2 este detectată în plasmă. La pacienții cu infarct miocardic acut și insuficiență ventriculară stângă acută, nivelul este predictiv pentru mortalitate. În IC cronică există niveluri crescute, iar creșterea concentrațiilor serice pe termen scurt (în IC clasele III și IV NYHA) poate reprezenta un predictor independent de mortalitate și pentru necesitatea unui transplant cardiac [39]. Rehman și colab. propun ST2 ca un biomarker cu potențial, pornind de la demonstrarea nivelului de predicție în IC acută, aditiv cu cel al peptidelor natriuretice [40]. Markerul se corelează cu severitatea bolii, cu FE (deși este predictiv și în IC cu fracție de ejeție păstrată), cu nivelul peptidelor natriuretice și proteina C reactivă. ST2 corelează cu hipertrofia cardiacă, fibroza și disfuncția ventriculară. Bartunek și coaut. [41] a descris corelarea semnificativă între nivelul seric ST2 și presiunea de umplere ventriculară și nivelul BNP. Wang și coaut. [31] a evaluat 107 pacienți hipertensivi cu FEVS > 50%. 68 din aceștia au fost cu ICFEP. Coeficientul de corelare pentru sST2 a fost 0.80 versus 0.70 pentru NT-proBNP în cadrul ICFEP. Analiza multivariată a dovedit că concentrația sST2 > 13.5 ng/mL s-a asociat independent cu ICFEP. Totodată, Santhanakrishnan și coaut. [42] nu au obținut diferența semnificativă în nivelele ST2 între pacienții cu ICFEP și lotul martor, corespunzător vârstei, sexului și alte co-variabile clinice.

Concentrațiile crescute ale **factorului 15 diferențiere creștere (GDF-15)** și ale troponinei înalt-sensitivă T (hsTnT) au fost observate la pacienții cu ICFEP și insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) [42]. Fiecare din acești markeri, markerul de inflamație și injuriei celulare (GDF-15) – membru a familiei de citokine factorul-beta transformator de creștere și necroza miocitelor (hsTnT), dar și în combinație GDF-15 ($r=0,406$) și hsTnT ($r=0,424$) au corelat semnificativ cu raportul vitezelor E/E', marker surogat noninvasiv al presiunilor de umplere ventriculare. Similar, ambii din acești biomarkeri au corelat semnificativ cu stresul parietal. Valoarea cut-off a GDF-15 de 879 pg/mL asigură o sensibilitate de 92% și specificitate 84%. Rezultate similare au fost observate referitor la GDF-15 fiind comparate la 142 pacienți cu ICFEP, 86 pacienți cu ICFER și 188 subiecți sănătoși din lotul martor [43]. La compararea cu lotul martor, nivelurile plasmatice ale GDF-15 au fost crescute la pacienții cu ICFEP și ICFER. La pacienții cu ICFEP, GDF-15 a corelat cu raportul vitezelor E/E'. Markerul GDF-15 a fost la fel observat în

concentrații minimale, ca și NT-proBNP în detecția ICFEP și combinația acestor doi markeri a fost mai informativă decât NT-proBNP apreciat separat.

Galectina-3 este o proteină stabilă, produs de macrofagele activate din cord, inclusă recent ca biomarker în IC. Molecula reflectă un mecanism molecular important din IC și anume stresul acut asupra fibrei miocardice, la fel ca și NT-proBNP. Două studii recente clinice prospective au propus galectina-3 în cadrul strategiei multimarker în IC [44]. Alături de NT-proBNP, crește puterea de predicție asupra evenimentelor cardiovasculare [45]. Nivele plasmatice au fost crescute în IC acută și cronică, este în corelație cu pronostic nefast [46]. Un studiu, care a inclus 115 pacienți cu dispnee acută, cu sau fără exacerbarea insuficienței cardiace, nivelele crescute a galectinei-3 au fost semnificative, dar au corelat slab cu indicii Doppler a umplerii ventriculare și puternic cu parametrii funcției diastolice [46]. Concomitent, la pacienții recuperați după infarct miocardic acut și FEVS normală, nivelele plasmatice a galectinei-3 nu s-au deosebit semnificativ la pacienții cu sau fără disfuncție diastolică și n-au corelat cu presiunea parțială capilară pulmonară [33]. Semnificația ca biomarker este subliniată și de dovezile experimentale conform cărora, studiul activității genei pentru galectina-3 poate fi predictiv pentru riscul de dezvoltare a IC.

Osteoprotegerin (OPG) este un membru al familiei TNF- α cu expresie miocardică și niveluri circulante crescute în IC. În Dallas Heart Study autorii demonstrează relația independentă cu indicii de hipertrofie ventriculară stângă și fracția de ejeție ușor afectată, fapt care probează teoria rolului axului OPG/RANKL/RANK (OPG-ligand factor nuclear kB-factor nuclear) în remodelarea și disfuncția ventriculară precoce [47]. Rolul său ca biomarker rămâne să fie definit, deoarece nu este elucidat dacă este mediator sau un epifenomen. Osteoprotegerin este o glicoproteină implicată în comunicarea cardiomiocit-matrice extracelulară. Nivelurile sunt crescute în IC de circa 6 ori (12% vs 72%) și are putere de predicție independentă asupra severității clinice și a ratei de deces [48]. Din acest motiv este propus ca biomarker nou pentru stratificarea riscului în IC.

În concluzie – numeroase studii sugerează utilitatea peptidelor natriuretice cerebrale în stabilirea diagnosticului precoce a ICFEP, dar până în prezent cu unele limitări. Recent a fost demonstrat că CT-1, sEng, GDF-15, ST2, galectina-3 și alți biomarkeri noi elucidați pot servi drept oportunități utile în confirmarea diagnosticului precoce a ICFEP, asociate cu presiunile de umplere ventriculare crescute.

Bibliografie

1. M. McMurray JJ, Adamopoulos S., et al. *ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. Eur Heart J, 2012.
2. Januzzi JL, van Kimmenade R., et al. *NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure. The International Collaborative of NT-proBNP study*. Eur Heart J. 2006;27:330-337.
3. R. S. Bhatia, J. V. Tu, D. S. Lee et al. *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study*. The New England Journal of Medicine 2006; vol. 355, no. 3, pp. 260–269.
4. T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger, and M. M. Redfield. *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. The New England Journal of Medicine 2006; vol. 355, no. 3, pp. 251–259.
5. M.M. Redfield, S.J. Jacobsen et al. *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community*. JAMA 2003; vol.289, p.194-202.
6. J.A.Ezekowitz, P.Kaul, et al. *Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department* Eur J Heart Fail and outpatient clinics. Eur J Heart Fai.l. 2011, v.13, p.142-147.
7. A.Maggioni, et al. *Optimizing Heart Failure Treatment*. Eur J Heart Fail. 2013, v.15. p.808-817.
8. R.S. Vasan, M.G. Larson, et al. *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort*. J Am Col Cardiol. 1999, v.81, p.111-148.
9. J.S. Gottdiener, R.L. McClelland, et al. *Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function // The Cardiovascular Heart Study*. Ann Intern Med. 2002, v. 137, p. 631.
10. M. Senni M, C.M. Tribouilloy, et al. *Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota*. Circulation 1998, v. 98, p.2282.
11. C.W. Yancy, M. Lopatin, et al. *Clinical presentation, management, and inhospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database*. J Am Coll Cardiol. 2006, v. 47, p.76.
12. M.R. Zile, D.L. Brutsaert. *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function*. Circulation 2002, v. 105.-p.1387.
13. R.L. Gottdien, L.S. McClelland, et al. *Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function // The Cardiovascular Health Study*. Ann Intern Med. 2002, v.137, p. 631.
14. C.M. Halley, et. all. *Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function*. Arch Intern Med., 2011, v. 171, p.1082-1087.
15. C. Tschope, M. Kasner, et al. *The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction:*

correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005, v.26, p.2277-2284.

16. W. Paulus. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.* *European Heart Journal*, 2007, nr.28, v. 20, p. 2539-2550.

17. J.V. McMurray, S.A. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* *European Heart Journal*, 2012, v. 33, p. 1787-1847.

18. K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the ESC.* *Eur Heart J.* 2005, v. 26, p. 1115-1140.

19. P. Porapakkham, P. Porapakkham, et al. *B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis* 2010, 22., nr. 170, v.6, p. 50714.

20. Phovos Symeonides et al. *Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: A comparative study.* *Eur J Echocardiography* 2007, v.8, p. 480-486.

21. F.Anan, N. Takahashi, et al. *Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension.* *Eur J Clin Pharmacol.*, 2005, nr.61, v.5-6, p. 353-9.

22. K.Hari, P. Parthasarathy, et al. *The effects of valsartan on exercise time in patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction.* *Eur J of Heart Failure* 2009, v. 11, p. 980-989.

23. T. Tsutomoto, et al. *Effect of Valsartan on neurohumoral factors in patients with hypertension: a comparison with amlodipine.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003, v. 42, p. 71-74.

24. S. Yusuf, M.A. Pfeffer, et al. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.* *Lancet* 2003, v. 362, p. 777-781.

25. B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray, et al. *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction.* *N Engl J Med.* 2008, v. 359, p. 2456-2467.

26. G.W. Yip, M. Wang, et al. *The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction.* *Heart.* 2008, nr. 94, v. 5, p. 573-80.

27. A. Adriaan, et al. *Effects of eprosartan on diastolic function and neurohormones in patients with hypertension and diastolic dysfunction.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010, nr. 24, v.1, p.33-40.

28. B. López, et al. *Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure.* *Hypertension* 2014, vol. 63, no. 3, p. 483-489.

29. N. K. Kapur, et al. *Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure*

in heart failure. *The American Journal of Cardiology* 2010, vol. 106, no. 12, p. 1770-1776.

30. T. P. Fitzgibbons, et al. *Usefulness of pancreatitis-associated protein, a novel biomarker, to predict severity of disease in ambulatory patients with heart failure.* *The American Journal of Cardiology* 2014, vol. 113, no. 1, p. 123-126.

31. Y.-Ch. Wang, et al. *Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients.* *Journal of Cardiac Failure* 2013, vol. 19, no. 3, p. 163-168.

32. R. Santhanakrishnan, et al. *Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction.* *European Journal of Heart Failure* 2012, vol. 14, no. 12, p. 1338-1347.

33. M. J. Andersen, et al. *Relationships between biomarkers and left ventricular filling pressures at rest and during exercise in patients after myocardial infarction.* *Journal of Cardiac Failure* 2014, vol. 20, no. 12, p. 959-967.

34. C.-L. Hung, et al. *Relation of carbohydrate antigen-125 to left atrial remodeling and its prognostic usefulness in patients with HFPEF in women.* *The American Journal of Cardiology* 2012, vol. 110, no. 7, p. 993-1000.

35. Jougasaki M., et al. *Augmented Cardiotrophin-1 in Experimental Congestive Heart Failure.* *Circulation* 2000;101:14-17.

36. Khan S. *Cardiotrophin-1 Predicts death or Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction.* *J Cardiac Fail* 2006;12:635-640.

37. B. López, et al. *Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications.* *Journal of Hypertension*, 2009, vol. 27, no. 2, p. 418-424.

38. A. Celik, S. Sahin, F. Koc et al. *Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure.* *Medical Science Monitor* 2012, vol. 18, no. 1, pp. CR25-CR31.

39. Januzzi JL., et al. *Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study.* *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:607-50613.

40. Rehman SU., et al. *Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients With Acute Heart Failure.* *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1458-1465.

41. J. Bartunek, et al. *Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load.* *Journal of the American College of Cardiology* 2008, vol. 52, no. 25, pp. 2166-2174.

42. R. Santhanakrishnan, et al. *Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and NT pro-BNP in HFPEF vs. HFREF.* *European Journal of Heart Failure* 2012, vol. 14, no. 12, pp. 1338-1347.

43. R. Stahrenberg, et al. *The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction.* *European Journal of Heart Failure* 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1309-1316.

44. Pinto YM. Project: *Does serum galectin-3 measurement allow to predict worsening heart failure?*
45. van Kimmenade RR., et al. *Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure*, J Am Coll Cardiol 2006; 48:1217-1124.
46. F. J. Carrasco-Sánchez, et al. *Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction*. International Journal of Cardiology 2013 vol. 169, no. 3, pp. 177–182.
47. Omland T., Drazner M., et al. *Plasma Osteopontin levels in the General Population. Relation to Indices of Left Ventricular Structure and Function*. Hypertens 2007; 49:1392-1398.
48. Roseberg M., Zugck C., et al. *Osteopontin, a New Prognostic Biomarker in Patients With Chronic Heart Failure*. Circulation: Heart Failure 2008; 1: 43-49.

MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ LA TINERI

Aurica Răducan – dr. în șt. med, conf. cercet.,

Aurel Grosu – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Lilia David – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Tatiana Cuzor – dr. în șt. med.,

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”

oreanamd@yahoo.com

Rezumat

Decesul cardiac subit al unei persoane tinere, chiar dacă este un eveniment rar, are întotdeauna un impact puternic negativ asupra populației și comunității medicale, fiindcă survine la indivizi tineri, aparent sănătoși. Acest articol reprezintă o sinteză a structurii morții subite la tineri și a strategiilor de screening pentru reducerea numărului de victime a decesului subit în populația generală.

Cuvinte-cheie: moartea subită cardiacă, tineri

Summary. Sudden cardiac death in the young

The sudden, unexpected death of a young person is a rare, but tragic event with negative impact on the population and medical community. This article is a summary of the structure of sudden death in young and screening strategies for reducing the number of victims of sudden death in general population.

Key words: sudden cardiac death, young

Резюме. Внезапная сердечная смерть в молодом возрасте

Внезапная сердечная смерть в молодом возрасте, даже если это редкое событие, всегда оказывает негативное воздействие на население и медицинское сообщество, оставаясь одной из наиболее актуальных проблем клинической кардиологии. Эта статья представляет собой краткое изложение структуры внезапной смерти у молодых и скрининговых стратегий по сокращению числа жертв внезапной смерти среди населения в целом.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, молодой возраст

În ciuda descreșterii semnificative a mortalității determinate de boala coronariană aterosclerotică din ultimii ani, moartea subită cardiacă (MSC) continuă să fie una dintre cauzele importante de deces, inclusiv în țările dezvoltate. Aproximativ 50% din totalul deceselor de cauză cardiacă sunt subite. Incidența anuală a decesului subit de cauză cardiacă în America de Nord și Europa variază între 50-100 cazuri la 100 000 populație.

Deși decesul subit de cauză cardiacă la tineri survine mai rar (aproximativ 1,3-8,5 decese la 100 000 persoane pe an), impactul asupra celor din jur și mai ales asupra familiei este deosebit de puternic. Moartea subită cardiacă la tineri (MSCT) este o problemă cu un profund caracter social, deoarece se referă la

segmentul cel mai productiv al societății. Termenul „tânăr” este definit variabil în dependență de sursa citată, majoritatea acceptând o vârstă de până la 40 ani, cu excluderea copiilor până la un an.

Moartea subită cardiacă este moartea naturală de cauză cardiacă, caracterizată de pierderea bruscă a stării de conștiență, survenită în maxim o oră de la debutul simptomelor acute. Intervalul de o oră inclus în definiția MSC se referă la durata evenimentului terminal, mai precis la intervalul de timp de la debutul simptomelor care semnalează o alterare fiziopatologică ce conduce la stop cardiac și debutul stopului cardiac în sine.

Dacă cauza principală de deces subit după 40 ani este patologia coronariană aterosclerotică, MSCT are

o structură mult mai variată [1]. În figura ce urmează este prezentată distribuția decesului cardiac subit în populația generală la persoane până la 40 ani, ca rezultat al analizei unei serii de publicații clinico-patologice în perioada anilor 1990-2009 (fig. 1). Cauzele cele mai frecvente de MSCT s-au determinat a fi:

- patologia coronariană aterosclerotică precoce,
- miocardita,
- cardiomiopatia hipertrofică,
- hipertrofia de ventricul stâng (secundară unei hipertensiuni arteriale sau hipertrofia ce nu întrunește criteriile de cardiomiopatie hipertrofică),

- cardiomiopatia dilatativă,
- bolile cardiace mecanice sau valvulare,
- cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept,
- anomalii congenitale a coronarelor.

Cauzele patologiilor cu substrat genetic a MSCT sunt determinate de cardiomiopatii (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept), patologia coronariană aterosclerotică prematură ce rezultă din dislipidemii severe familiale și anomaliile electrice cardiace (sindromul QT lung, sindromul Brugada, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică). Cel mai frecvent aceste patologii sunt moștenite autosomal dominant. Au fost publicate un șir de studii bazate pe autopsie moleculară, ce au efectuat screening-ul genelor asociate cu anomaliile electrice cardiace la decedați subit de cauză neidentificată la autopsie.

Astfel, Tester DJ ș.a. [2] a determinat prezența genelor asociate cu sindromul QT lung și tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC) la 34,7% (14,3% TVPC și 20,4% sindrom QT lung) din 49 victime cu vârsta cuprinsă între 1 și 43 ani ce au decedat subit, fiind „negativi” la autopsie.

Importanța anomaliilor electrice cardiace în rândul tinerilor ce au decedat subit, fără cauză stabilită, este confirmată de mai multe studii ce și-au pus ca scop investigarea genetică a rudelor. Tan HL și al. [3] au efectuat aceste studii în 43 familii care au pierdut prin deces subit de cauză neidentificată ≥ 1 rudă cu vârsta până la 40 ani. Astfel, la 40% din 21 victime anomaliile electrice cardiace au fost cauza probabilă a decesului subit, cel mai frecvent determinându-se prezența TVPC (12%), urmată de sindromul QT lung (9%) și sindromul Brugada (5%). Faptul că o mare parte din persoanele tinere ce au decedat subit fără cauză depistată au, de fapt, anomalii electrice determinate genetic o dovedește și Behr și al. [4] care a publicat rezultatele unui studiu bazat pe analiza genetică a rudelor persoanelor ce au decedat subit și nu au avut careva modificări depistate la autopsie, inclusiv rezultat toxicologic negativ. Din 57 familii incluse în studiu în 53% cazuri a fost diagnosticată prezența unei anomalii electrice cardiace cu determinism genetic. Cel mai frecvent a fost diagnosticat sindromul QT lung (28%), urmat de sindromul Brugada și cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept – ambele câte 9%. Hofman a supus studiului genetic 25 familii în care au decedat subit copii cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani, fără careva simptomatologie clinică pe parcursul vieții și fără anamnezic eredo-colateral agravat. Ca rezultat, în 19 familii a fost stabilită prezența unei anomalii electrice cu substrat genetic [5].

În deceniul trecut au fost elaborate o multitudine de strategii screening pentru reducerea numărului de victime a decesului subit în populația generală și la atleți.

Screening în populația generală

Screening-ul populațional pentru patologia cardi-

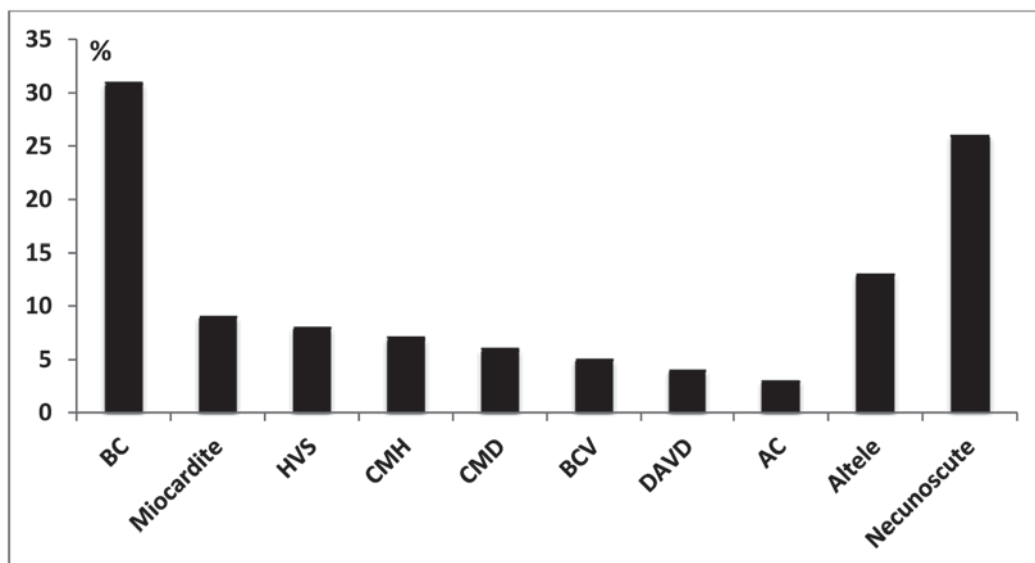


Fig. 1. Structura MSC la persoane ≤ 40 ani în populația generală

acă cu scop de prevenție a MSC a derulat încă din 1973 în rândul adolescenților japonezi [6]. Toți participanții erau examinați prin istoric și electrocardiogramă de repaos. În caz de depistare a modificărilor la prima etapă de screening, adolescenții erau supuși ulterior examinării cardiologice. Nouă din 37 807 participanți au fost clasificați la risc înalt pentru MSC, la cinci adolescenți fiind stabilită prezența cardiomiopatiei hipertrofice. Pe parcursul a 6 ani de urmărire au decedat subit 3 subiecți, dintre care 2 nu au fost clasificați cu risc înalt de MSC. Costul estimat al vieții salvate de acest program screening a fost de 8800\$ pentru un an. Într-un alt studiu similar, ce s-a derulat în Taiwan, din 25 816 elevi supuși screening-ului care a constat în colectarea anamneșticului, ECG de repaos și fonocardiografie 0,1% s-au determinat a fi cu risc înalt pentru MSC [7].

Screening-ul sportivilor

Deoarece riscul de MSC în rândul atleților este de 2,8 ori mai mare comparativ cu populația generală, iar aritmiile fatale sunt frecvent induse de efortul fizic, programele de screening în rândul sportivilor au fost lung timp temă de dezbateri aprinse. Screening-ul obligator introdus în rândul sportivilor din regiunea italiană Veneto a rezultat într-un declin substanțial al MSC [8]. Adolescenții și tinerii cu vârstă cuprinsă între 12-35 ani, care erau antrenați în competiții sportive, necesitând antrenamente regulate, au fost examinați prin istoric, examen fizic și ECG de repaos. ECOCG s-a efectuat la 3016 (8,9%) pacienți din 33735 examinați din cauza anormalităților evidențiate la prima etapă de screening, cu depistarea a 22 (0,07%) cazuri de cardiomiopatie hipertrofică și 133 (0,4%) cazuri de afecțiuni valvulare. În final, 621 (1,8%) sportivi au fost descalificați din sportul competitiv. Astfel, MSC în rândul sportivilor supuși screening-ului în această regiune a Italiei a scăzut cu 89% comparativ cu perioada prescreening, iar decesul subit în rândul populației generale (în aceeași regiune) nu s-a modificat.

Acest studiu a fost ulterior dur criticat, menționându-se faptul, că nu s-a comparat incidența MSC cu un grup de sportivi ce nu au fost supuși screening-ului, iar diferența mare în prevalența și incidența MSC nu ar permite transpunerea datelor obținute pentru alte țări europene.

În Marea Britanie unui program de screening similar au fost supuși sportivi de elită cu vârstă cuprinsă între 14-35 ani. Aici, însă, această strategie nu s-a dovedit a fi tot atât de eficientă, deoarece au fost examinați mii de sportivi pentru depistarea unui singur caz de cardiomiopatie hipertrofică [9].

În SUA 5615 sportivi au fost examinați prin istoric, examen fizic și ECG de repaos în 1990, cu

depistarea unor anormalități la 582 (10%) atleți și descalificarea ulterioară a 22 (0,4%) sportivi [1]. În același an a fost cu succes resuscitat un sportiv cu rezultate normale la screening. Analiza cost-eficienței acestui program screening a determinat, că o viață salvată ar necesita următoarele cheltuieli pe an: 440 000\$ - ECG de repaos; istoricul și examenul fizic - 84 000 \$; ECOCG - 200 000\$.

În 2004 Comitetul Internațional Olimpic a recomandat implementarea protocolului de screening în rândul sportivilor tineri competitivi (protocolul Lausanne), ce constă în istoric, examen fizic și ECG de repaos cu adăugarea altor examinări cardiologice în caz de necesitate. Acest screening se efectuează la fiecare 2 ani la sportivi cu vârsta de până la 35 ani. Asociația Americană a Inimii a criticat această decizie, menționând specificitatea joasă și costurile înalte a acestui program de screening.

Subiectul strategiei screening-ului în masă cu scop de prevenție a MSC continuă să fie supus dezbaterilor. Susținătorii acesteea consideră, că decesul subit al unui tânăr aparent sănătos nu poate fi „tre-cut” prin prizma „cost-eficienței”, pe când criticii se întreabă dacă decesul subit al unei singure persoane merită efortul financiar de screening în masă a zeci de mii de persoane.

Sunt puține date referitor la analiza costului pe an al unei vieți salvate în baza programelor de screening în masă, variind enorm între ele, de la 8800\$ în SUA la 50000\$ în Italia [11].

Posibilitatea de a institui măsuri de prevenție prin modificarea stilului de viață, terapie medicamentoasă, implantarea defibrilatorului cardiac în majoritatea bolilor cardiace cu substrat genetic și risc de MSC ar fi un argument important în aplicarea strategiilor de screening. Este adevărat, că posibilitatea de aplicare a acestor facilități de diagnostic și tratament variază de la țară la țară. Un factor important, ce nu poate fi ignorat, este desigur și acuratețea efectuării screening-ului, care depinde mult de pregătirea și competența medicilor care vor interpreta ECG, dar și examenul fizic. Ca exemplu, ECG la un „cord sportiv” presupune un șir de modificări fals pozitive cum ar fi: inversia de undă T, creșterea undei R, modificări de conducere și al. Puține țări au medici sportivi pregătiți în acest sens.

În concluzie, rezultatele programelor de screening nu au fost convingătoare, în particular din cauza unui număr mare de rezultate fals-pozitive dar și fals-negative. Inițierea acestora la etapa dată pentru prevenirea MSC rămâne în continuare o temă de dezbateri.

Alternativa la screening-ul în masă

Deoarece decesul cardiac subit la tineri este în

mare parte rezultatul bolilor cardiace cu determinism predominant genetic, pare logică optimizarea asistenței cardiologice prin efectuarea studiului genetic în rândul rudelor pacienților diagnosticați, sau a victimelor MSC. Această tactică pare să fie o alternativă bună screening-ului în masă, deoarece s-a dovedit prezența unui patern autosomal dominant în majoritatea bolilor cardiace cu determinism genetic, 50% din rudele de primă linie fiind afectate de aceste maladii.

Primul pas în această direcție ar fi desigur efectuarea autopsiei după decesul subit al unei persoane tinere cu evaluarea cardiologică și genetică ulterioară a rudelor de primă linie indiferent de rezultatul acesteia și chiar în cazul când autopsia nu s-a efectuat. Ultima poate stabili cauza decesului în mai mult de 80% cazuri [8]. Asociația Europeană a Patologiilor Cardiovasculare propune efectuarea autopsiei la tinerii decedați subit după un protocol special al examinării cordului cu analiză histologică detaliată, examen toxicologic și molecular [11]. Se recomandă evaluarea rudelor de grad I de către o echipă multidisciplinară ce include cardiologi, geneticieni și lucrători psihosociali. Inițial se va colecta istoricul familial preferențial pentru 3 generații și ECG de repaos. Tactica ulterioară depinde de informația colectată. Dacă la autopsia victimei, ce a decedat subit, s-a determinat prezența unei boli cardiace cu determinism genetic, rudele de gradul I vor fi examinate cu focusare asupra patologiei determinate, fiind supuși screening-ului genetic obligator. În caz de depistare a unei mutații patologice, aceștea vor fi examinați de cardiolog pentru determinarea prezenței maladii asociate mutației depistate.

Dacă, însă, autopsia victimei decedate subit nu a furnizat nici o informație, pașii următori vor consta în revizuirea autopsiei într-un centru specializat și consultul rudelor de gr. I de către cardiolog cu efectuarea obligatorie a unui test cu efort fizic și ecocardiografie. După necesitate se vor efectua și alte investigații complementare.

Există câteva bariere ce ar împiedica implementarea autopsiei moleculare în activitatea zilnică. În primul rând, pentru efectuarea cu acuratețe a testelor genetice calitative postmortem este mandatoriu ca analiza AND prelevată la autopsie să fie de calitate, condiție ce nu este respectată din păcate chiar în țări europene dezvoltate. În al doilea rând, companiile de asigurare nu rambursează costul pentru studiul genetic al rudelor persoanelor decedate subit.

Ca consecință, în practică rareori rudele victimelor ce au decedat subit sunt evaluați genetic sau de către cardiologi. Probabil și lipsa sensibilizării medicilor practicieni, care se ciocnesc mai rar cu maladiile

cardiace cu substrat genetic, influențează această realitate, de loc îmbucurătoare.

În concluzie, decesul subit al unei persoane tinere este un eveniment rar, dar extrem de șocant pentru întreaga societate. Aproximativ 70% din morțile subite sunt cauzate de patologie cardiacă structurală, iar marea majoritate a acestora sunt determinate de bolile cardiace cu substrat genetic.

Examinarea cardiologică și genetică detaliată a rudelor de gradul I a victimelor decedate subit de cauză necunoscută, a depistat prezența unei maladii cardiace cu determinism genetic în aproximativ 40% cazuri [11].

Eficiența programelor de screening în masă pentru prevenția MSC în populația generală și screening-ul în grupurile cu risc înalt (sportivi profesionali) necesită studiere ulterioară, rămânând în continuare temă de dezbateri intense.

O strategie de alternativa screening-ului în masă este examinarea cardiologică și genetică a rudelor de gr. I a tinerilor decedați subit. Aceasta, însă, necesită eforturi comune atât pentru asigurarea calității autopsiei, cât și posibilitatea financiară de asigurare a examenului genetic. Deși strategia dată s-a dovedit a fi eficientă la rudele pacienților diagnosticați cu patologie cardiacă determinată genetic (pacienți ce nu au decedat), ea necesită evaluare în studii ulterioare.

Bibliografie

1. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. *Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age*. Am J Cardiol. 1991;68: 1388–1392.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. *Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young*. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 240–246.
3. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. *Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiologic and genetic examination in surviving relatives*. Circulation. 2005; 112: 207–213.
4. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, Rowland E, Jeffery S, McKenna WJ. *Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families*. Eur Heart J. 2008; 29: 1670–1680.
5. Hofman N, Tan HL, Clur SA, Alders M, van Langen IM, Wilde AA. *Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood*. Pediatrics. 2007; 120: e967–e973.
6. Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, Tanaka Y, Nomura Y, Oku S, Nishi S, Kawano Y, Tei C, Arima K. *Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents*. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38: 2–6.
7. Yu CH, Lue HC, Wu SJ, Chen MR. *Heart disease screening of schoolchildren in Taiwan*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163: 233–237.

8. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. *Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a pre-participation screening program*. JAMA. 2006; 296:1593–1601.

9. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening*. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1033–1039.

10. Fuller CM, McNulty CM, Spring DA, Arger KM, Bruce SS, Chryssos BE, Drummer EM, Kelley FP, Newmark MJ, Whipple GH. *Prospective screening of 5,615 high school athletes for risk of sudden cardiac death*. Med Sci Sports Exerc. 1997; 29: 1131–1138.

11. Christian van der Werf, MD, Irene M. van Langen, MD, PhD and Arthur A.M. Wilde, MD, *Sudden Death in the Young. What Do We Know About It and How to Prevent?* Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010; 3: 96-104

ALTERNANȚA DE UNDA T – EVALUARE ȘI IMPORTANȚĂ PROGNOSTICĂ ÎN MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Liliana Căldare – cercet. șt.,

Lilia David – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Cardiologie

primasecund@yahoo.com

Rezumat

Fenomenul electrocardiografic de alternanță a undelor T reprezintă un factor de risc pentru apariția tahiaritmiilor ventriculare ca evenimente potențial letale în special la pacienții cu patologie cardiacă. Evaluarea microalternanței undelor T manifestă acuratețe predictivă bună pentru evenimente aritmice în special în asocierea cu alți factori prognostici. Evidențierea pacienților cu un test pozitiv de alternanță a undelor T la nivel de microvolți implică evaluare în continuare, inclusiv prin metode invazive.

Cuvinte-cheie: microalternanță de unda T, moarte subită, factori de risc

Summary. T-wave alternans - evaluation and prognostic significance in sudden cardiac death

The electrocardiographic phenomenon of T-wave alternans is a risk factor for ventricular arrhythmias as potentially lethal rhythm disorders in patients with ischemic heart diseases. Micro T-wave alternance evaluation has predictive accuracy for arrhythmic events especially in association with other risk factors. In patients with positive micro T-wave alternance further investigations is necessary, including invasive methods.

Key words: micro T-wave alternance, sudden cardiac death, risk factors

Резюме. Альтернация Т зубцов – определение и прогностическое значение в развитии внезапной смерти

Электрокардиографический признак микроальтернации Т-зубцов является фактором риска для возникновения жизненноопасных желудочковых аритмий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение микроальтернации Т-зубцов обладает хорошим прогностическим значением особенно при сочетании с другими факторами риска. Выявление пациентов с положительным значением микроальтернации Т-зубцов определяет их дальнейшее обследование включительно инвазивными методами.

Ключевые слова: микроальтернация Т-зубцов, внезапная сердечная смерть, факторы риска

Moartea subită cardiacă (MSC) este eveniment catastrofal și neașteptat, fiind principala cauză a deceselor în populația adultă din lume. Cu toate că în ultimii 20 de ani mortalitatea cardiovasculară este în descreștere maladiile cardiace sunt cauza a peste 17 milioane de decese în întreaga lume, 25% dintre care sunt prin MSC. Aproximativ 50% dintre cazurile de moarte subită apar la persoanele aparent sănătoase ca fiind prima manifestare a bolii. Majoritatea pacienților însă au un substrat patologic, cel mai frecvent fiind boală coronariană, iar cauza nemijlocită a MSC sunt tahiaritmiile ventriculare maligne. Actualmente,

este cert faptul că apariția unui eveniment cardiac subit rezultă din interacțiunea unui substrat vulnerabil (modificări congenitale sau dobândite ale proprietăților electrice sau mecanice ale miocardului) și o serie de factori care participă la declanșarea evenimentului fatal [1, 2].

În ultimii ani au fost derulate mai multe cercetări scopul cărora a fost identificarea unor predictorai ai MSC la pacienții cu cardiopatie ischemică ceea ce ar contribui la stratificarea riscului la această categorie de bolnavi. În acest scop au fost studiați o serie de markeri non-invazivi cum ar fi stimularea

ventriculară programată, potențialele tardive, variabilitatea ritmului cardiac, sensibilitatea baroreflexorie, dispersia intervalului QT, alternanța undelor T la nivel de microvolți (Microwolt T-wave alternans – MTWA), turbulența ritmului cardiac, fracția de ejeție a ventriculului stâng, peptidă natriuretice plazmatică [3, 4].

MTWA reprezintă un factor aritmic și a fost propusă ca o metodă de depistare a anomaliilor în repolarizarea ventriculară care pot prognoza apariția tahiaritmiilor ventriculare potențial letale, în special la pacienții care au supraviețuit unui infarct miocardic [5].

Pentru prima dată alternanța de unde T a fost descrisă în 1908 când doar variațiile mari – la nivel de macrovolți – puteau fi evaluate, dar prezența acestora era asociată cu un debut rapid al tahicardiei ventriculare. Electrocardiografic aceste modificări se manifestau prin prezența undelor T vizibil alternante în morfologie și/sau amplitudine (alternanță macroscopică).

Fenomenul de MTWA reprezintă alternanța morfologiei și amplitudinii undelor T la fiecare contracție cardiacă sau prezența pattern-ului AB-AB-AB. Aceste modificări deja nu mai pot fi vizualizate la examenul electrocardiografic standard și necesită metode speciale de evaluare [5].

Primele cercetări au fost derulate în anii 1980 de către R. Cohen și Adam și au stabilit corelația dintre alternanța vizual imperceptibilă a undelor T și sensibilitatea către dezvoltarea aritmiei și au demonstrat că MTWA este dependentă de frecvența cardiacă. Colegul acestora, Dr. J. Smith a elaborat metoda de evaluare a alternanței la nivel de microvolți cunoscută sub denumirea de metoda spectrală [6].

MTWA reprezintă heterogenitatea spațio-temporală a repolarizării, este sensibilă la modificarea nivelului de calciu intracelular, depinde de frecvența cardiacă și servește ca mecanism de artimogeneză prin amplificarea heterogenității de repolarizare [7]. Există două modele de alternanță la nivel de microvolți – varianta concordantă și cea discordantă. Corelația dintre MTWA și heterogenitatea spațio-temporală a repolarizării este confirmată de o serie de examinări, inclusive mapping-ul optical *in vitro*, studiile experimentale pe animale de laborator, simulările de computer și studiile clinice care au inclus stimulări electrice programate [8].

Un nivel înalt al MTWA indică un nivel înalt de apariție a tahiaritmiilor ventriculare, care devine și mai înalt atunci când alternarea în zonele învecinate este discordantă. Modificările în durata potențialului de acțiune și cele ale vitezei de conducere a impulsului, ale bățăilor premature și ale gradientilor funcțio-

nali și/sau anatomici contribuie la apariția gradientilor heterogenici de repolarizare [9].

Magnitudinea MWTA coincide cu vulnerabilitatea la aritmiile ventriculare letale. Ea este potențiată de creșterea frecvenței cardiace, extrasistolii ventriculare, ocluzii ale arterelor coronariene și reperfuzie, stimulare adrenergică și stress. Corespunzător, blocarea receptorilor beta-adrenergici, denervarea simpatică și vagală și stimularea măduvei spinării descrește magnitudinea MTWA și, respectiv, predispunerea către tahiaritmiile ventriculare [9].

Frecvența cardiacă influențează MTWA prin mecanismele de circulație a calciului intracelular. Chiar și în cazul unui cord normal frecvența cardiacă excesivă poate induce alternanță de unde T. Pe fondal de ischemie de miocard sau insuficiență cardiacă pragul de apariție a MTWA este mult mai redus fapt cauzat de alterarea capacității de recaptare a calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Afectarea circulației intracelulare de calciu constituie baza ionică a inducerii MWTA în ischemia de miocard și insuficiența cardiacă [10].

Activitatea nervoasă simpatică și anomaliile circulației de calciu pot servi ca factori aritmogeni la pacienții non-ischemici, atunci când activitatea adrenergică excesivă compensează reducerea activității contractile a miocardului. Substratul miocardial este vulnerabil la alterările tranzitorii în activitatea neurală și la dereglările electrolitice, care pot iniția dereglări în repolarizarea cardiacă și pot induce aritmii [6, 9, 10].

Actualmente în studiile clinice sunt aplicate 2 metode de evaluare a MTWA – metoda spectrală și metoda Modified Moving Average (MMA). Ambele aceste metode permit detectarea celor mai mici nivele de alternanță de unde T – atât marcoscopice cât și non-vizibile, dar experiența de aplicare a metodei spectrale este mult mai mare.

Metoda spectrală de apreciere a MTWA evaluează fluctuațiile morfologice ale unde T cu ajutorul tehnicilor computerizate spectrale folosind analiza Fast Fourier Transform (FFT) în timpul creșterii gradate a frecvenței cardiace pe parcursul efectuării testului de efort până la frecvența cardiacă optimă. În unele cazuri pentru atingerea și stabilizarea frecvenței cardiace țintă se recurge la infuzia de agenți cronotropi sau la pacing atrial. S-a stabilit că la persoanele sănătoase alternanța undelor T poate apărea la o frecvență cardiacă mai mare de 120 b/minut, iată de ce valoarea frecvenței contracțiilor cardiace optime pentru evaluarea acestora este de 105-110 b/minut. Recomandările contemporane susțin menținerea tratamentului cronic în timpul efectuării testului, dar cu o atenționare referitor la administrarea beta-blocantelor. MTWA se

determină în baza derivațiilor precordiale sau a celor ortogonale X,Y,Z, excluzându-se din analiză porțiunile în care frecvența extrasistolilor depășește 10% din numărul contracțiilor cardiace [9, 11].

Testul va fi considerat pozitiv când nivelul de alternanță va depăși valoarea de 1,9- μ V timp de peste 2 minute. Toate rezultatele valoarea cărora se va situa sub această cifră vor fi considerate negative. Dar experiența clinică a impus introducerea noțiunilor de test non-concludent „din cauza pacientului”, ceea ce presupune apariția extrasistoliei ventriculare frecvente (peste 32%), imposibilitatea atingerii frecvenței cardiace țintă și test non-concludent „tehnic”, ce include apariția multiplelor artefacte musculatorii, respiratorii și de mișcare [11]. Este important de menționat că un test non-concludent „din cauza pacientului” determină un prognostic mai nefast decât un test pozitiv; în timp ce un test non-concludent „tehnic” nu prezintă nici o valoare prognostică [9].

Metoda MMA permite evaluarea MTWA în timpul testului de efort limitat de simptome, inclusiv în perioada de recuperare, precum și la monitorizarea ambulatorie a ECG, stratificarea riscului fiind bazată pe vârful de alternanță a undei T. MWTA se calculează în baza derivațiilor precordiale standard cu ajutorul electrozilor standard. Metoda dată generează modele de rezoluție înaltă a complexelor QRS suprapuse rezultând în modele de alternanță ce pot fi examinate vizual. Cu cât este mai mare valoarea alternanței undei T cu atât este mai mare riscul evenimentelor cardiace nefaste la distanță, iar valoarea de referință constituie $\geq 60 \mu$ V [12].

Pentru prima dată importanța prognostică a MTWA în dezvoltarea tahicardiei ventriculare susținute a fost demonstrată de către Rosenbaum și colaboratorii pe un lot de 83 pacienți cărora li s-a indicat studiu electrofiziologic. Rezultatele obținute au identificat 2 predictorii independenți și statistic semnificativi pentru aritmiile ventriculare, și anume alternanța repolarizării (alternanța segmentului ST sau a undelor T) și afectarea funcției ventriculului stâng. Mai mult decât atât s-a stabilit și o corelație cantitativă dintre magnitudinea alternanței undelor T și probabilitatea inducerii tahiaritmiilor ventriculare [13].

Este bine cunoscut faptul că inducerea tahicardiei ventriculare susținute la efectuarea studiului electrofiziologic, în special la pacienții cu sindrom coronarian acut, este standardul de aur în identificarea bolnavilor cu risc aritmic și necesitatea implantării cardioverterului defibrilator (implantabile cardioverter defibrillator - ICD) [14]. Deoarece stratificarea riscului de moarte subită și evenimente tahiaritmice în baza studiului electrofiziologic (SEF) este o metodă destul de invazivă s-a efectuat o cercetare care a avut ca scop să

demonstreze dacă evaluarea non-invazivă a MTWA va putea identifica la fel de eficient ca și SEF pacienții care necesită implantarea de cardiovertere defibrilatorii. Studiul prospectiv ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) care a inclus pacienți cu cardiopatie ischemică cu reducerea fracției de ejeție (FE) sub 40% și tahicardii ventriculare nesusținute, punctele finale ale cărora au fost implantarea de cardioverter și moarte subită la 1 an a demonstrat că strategiile de aplicare a acestor 2 metode sunt comparabile și devin și mai eficiente în identificarea pacienților cu risc înalt atunci când sunt aplicate în asociere [15].

Această idee și-a găsit reflectare în alt studiu prospectiv multicentric realizat de Chow și colaboratorii pe un lot de pacienți cu cardiopatie ischemică și reducerea FE sub 30%, care a demonstrat că bolnavii cu un test MTWA non-concludent au avut un indice de mortalitate mult mai înalt comparativ cu cei cu un test negativ [16].

Cum a fost menționat anterior rezultatele evaluării MWTA pot varia și pot fi influențate de sistarea tratamentului beta-blocant anterior cercetării sau menținerea acestuia pe parcurs. Datele cercetărilor contemporane susțin efectuarea examinărilor MWTA cu menținerea tratamentului recomandat, în special a celui cu beta-blocante nu doar în scopul depistării alternanței de undă T, dar și pentru a ne asigura că rezultatul negativ al testului efectuat pe fondal medicamentos se va menține și la distanță [17].

Cercetarea realizată de D.Cantillon și colaboratorii pe un lot de 286 pacienți a avut ca scop să demonstreze utilitatea aplicării metodei de apreciere a MTWA în prognozarea lipsei recurențelor de evenimente tahiaritmice ventriculare și a mortalității generale la pacienții cu disfuncție ventriculară (reducerea FE sub 35%) cu accent la necesitatea implantării cardioverterului. Rezultatele obținute au confirmat faptul că prezenta MTWA prognozează recurența evenimentelor tahiaritmice ventriculare la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și cu anamnezic de tahicardie ventriculară nesusținută și/sau sincopă. Cu toate acestea, rata evenimentelor ventriculare atestate în grupul pacienților cu rezultat negativ al MTWA a sugerat faptul că posibil la această grupă de pacienți cu risc redus metoda dată trebuie complementată cu alte examinări, cum ar fi studiul electrofiziologic întru selectarea celor persoane care în afara tratamentului standard necesită ICD [18].

Un studiu de cohortă realizat de Ikeda și echipa sa de asemenea a avut ca scop evaluarea importanței prognostice a MTWA la pacienții care au suferit un infarct de miocard dar fără disfuncție sistolică (FE > sau =40%, în mediu 55 +/- 10%), punctele finale fiind MSC sau aritmiile ventriculare potențial

vitale. Cei mai importanți predictorii ai acestor puncte finale s-au dovedit a fi un test MTWA pozitiv, tahicardia ventriculară non-susținută și prezența potențialelor ventriculare tardive. MTWA s-a dovedit a fi factorul cu cea mai mare valoare de sensibilitate (83%), dar cu o valoare prognostică de doar 9% [19, 20].

Importanța MTWA a fost studiată și în contextul evenimentelor de moarte subită printre pacienții cu insuficiență cardiacă în scopul selectării acelor persoane care ar necesita implantare de cardioverter defibrilator. Gold și colaboratorii au analizat și au supravegheat 490 de pacienți cu insuficiență cardiacă, punctele finale ale cercetării fiind moartea subită, tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară și numărul șocurilor aplicate de către cardioverterul defibrilator. Supravegherea de durată nu a furnizat date certe referitor la existența unor diferențe statistice semnificative în punctele finale indiferent de rezultatul pozitiv, negativ sau non-concludent stabilit la evaluarea MTWA. Nu au fost identificate careva diferențe semnificative nici în dependență de tratamentul antiaritmie aplicat, în special cu amiodaronă. Deci, testarea MTWA în insuficiența cardiacă nu are importanță prognostică de durată și nu oferă informație suplimentară în ghidarea clinică a pacientului, în special referitor la ICD [21].

Rareori aritmiile ventriculare potential periculoase pot fi înregistrate și la pacienții cu angină vasospastică în timpul accesului ischemic. Aprecierea MTWA la acest grup de bolnavi a identificat un procentaj mai înalt al rezultatelor pozitive comparativ cu grupul de control. De asemenea tot în acest lot a fost mai înaltă și valoarea maximă a MTWA, în special în cazurile de tahicardii ventriculare documentate. Este necesar de menționat că la persoanele cu angină vasospastică care au administrat antagoniști ai receptorilor de calciu s-a atestat o reducere a valorii alternanței de unda T comparativ cu cei care nu au administrat remedii din această grupă [22].

Concluzie

Alternanța de unda T la nivel de microvolți rămâne unul dintre factorii prognostici ai aritmiilor potențial letale care trebuie evaluați în situațiile de suspexie clinică de predispoziție către așa evenimente. Puterea prognostică a acestui indice crește la asocierea lui cu alți factori de risc.

Bibliografie

1. Priori S.J., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. *European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. European Heart Journal, 2015; 36: 2793–2867.
2. Mendis S.P., Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.

3. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., et al. *Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future*. Eur Heart J., 2014; 35: 1642 – 1651.
4. Levine Y.C., Rosenberg M.A., Mittleman M., et al. *B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias*. Heart Rhythm., 2014; 11: 1109 – 1116.
5. Pastore J.M., Girouard S.D., Laurita K.R., et al. *Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation*. Circulation, 1999; 99: 1385-1394.
6. Adam D.S., Smith J.M., Cohen J.R. *Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation*. J Electrocardiology, 1984; 17: 209-18.
7. Oshodi G.O., Wilson L.D., Costantini O., et al. *Microvolt T-wave alternans: mechanisms and implications for prediction of sudden cardiac death*. Electrical Diseases of the Heart, 2007; 394-408.
8. Selvaraj R.J., Picton P., Nanthakumar K., et al. *Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy: evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans*. J Am Coll Cardiology, 2007; 49: 338-46.
9. Verrier R.L., Klingenhoben T., Malik M. et al. *Microvolt T wave alternans. Physiological Basis Clinical Utility – Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. J Am Coll Cardiology, 2011; 58 (13): 1309-24.
10. Narayan S.M., Bayer J.D., Lalani G. et al. *Action potential dynamics explain arrhythmic vulnerability in human heart failure: a clinical and modeling study implicating abnormal calcium handling*. J Am Coll Cardiology, 2008; 52: 1782-92.
11. Leino J., Verrier R.L., Minkkinen M., et al. *Importance of regional specificity of T-wave /alternans in assessing risk for cardiovascular mortality and sudden cardiac death during routine exercise testing*. Heart Rhythm, 2011; 8: 385-90.
12. Slawnych M.P., Nieminen T., Kahonen M., et al. *Post-exercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method*. J Am Coll Cardiology, 2009; 53: 1130-7.
13. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M. et al. *Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias*. N Engl J Med, 1994; 330. 235-41.
14. Narayan S.M. *T-wave alternans and human ventricular arrhythmias*. J Am Coll of Cardiology, 2007; 49(3): 347-349.
15. Costantini O., Hohnloser S.H., Kirk M.M., et al. *The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention*. J Am Coll Cardiology, 2009; 53: 471-9.
16. Chow T., Kereiakes D.J., Onufer J., et al. *Does microvolt T-wave alternans predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T wave alternans testing for risk stratification of post-myocardial infarction patients) trial*. J Am Coll Cardiology, 2008; 52:1607-15.
17. Chan P.S., Gold M.R., Nallamothu B.K. *Do be-*

ta-blockers impact microvolt T-wave alternans testing in patients at risk for ventricular arrhythmias? A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiology*, 2010; 21: 1009-14.

18. Cantillon D.J., Stein K.M., Markowitz S.M., et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiology*, 2007; 50: 166-73.

19. Ikeda T., Yoshino H., Sui K., et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiology*, 2006; 48: 2268-74.

20. Klingenheben T. Arrhythmia risk prediction in patients with preserved left ventricular function.

21. Gold M.R., Ip J.H., Costantini O., et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*, 2008; 118: 2022-8.

22. Shimada H., Nishizaki M., Hiroyuki F., et al. Ambulatory electrocardiogram based T-wave alternans in patients with vasospastic angina during asymptomatic periods. *The American Journal of Cardiology*, 2012; 110:1446-1451.

ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ LA PACIENȚII CU HEMODIALIZĂ CRONICĂ

Ana Știrbul – medic cardiolog,

Elena Panfile – dr. în șt. med.,

Vitalie Moscalu – dr. în șt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Cardiologie

p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru

Rezumat

În acest studiu retrospectiv s-a prezentat evoluția endocarditei infecțioase (EI) la 5 pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiu terminal, aflați la tratament prin hemodializă cronică. S-au analizat principalii factori de risc implicați în declanșarea EI la pacienții cu hemodializă cronică, precum și cauzele incidenței, morbidității și mortalității mai înalte decât în populația generală. S-au evidențiat particularitățile în prezentarea clinică și dificultățile în stabilirea diagnosticului la acești pacienți. Constatările studiului subliniază importanța diagnosticării cât mai precoce a endocarditei în asociere cu un tratament rapid și agresiv, inclusiv cel chirurgical.

Cuvinte-cheie: endocardita infecțioasă, hemodializă cronică

Summary. Infective endocarditis in chronic hemodialysis patients

In this retrospective study it was presented the evolution of infectious endocarditis in 5 patients with chronic renal insufficiency in end stage, undergoing hemodialysis. It were analyzed the main risk factors for developing infectious endocarditis in patients under hemodialysis and the factors leading to the increase of the incidence, morbidity and high mortality, comparing to general population. We described the particularities of clinical presentation and the difficulties of diagnosis in this group of patients. The results of the study points the importance of early diagnosis associated with targeted and aggressive treatment of infectious endocarditis, including surgical treatment.

Key words: infective endocarditis, chronic hemodialysis

Резюме. Инфекционный эндокардит у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

В ретроспективном исследовании проведен анализ пяти случаев развития инфекционного эндокардита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Отмечены главные факторы риска ответственные за развитие инфекционного эндокардита у этих пациентов, а также причины более высокой частоты и летальности чем в общей популяции. Выявлены особенности клинической картины и сложности в установлении диагноза у этой категории больных. Подчеркнута важность ранней диагностики инфекционного эндокардита в сочетании с быстрым и агрессивным лечением, включая хирургическое.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, хронический гемодиализ

Introducere. Endocardita ca și complicație survenită în evoluția pacienților aflați sub tratament de hemodializă (HD) cronică a fost raportată în premieră în anul 1996 [1]. Boala cronică renală în stadiu

terminal este în creștere rapidă în populația globală. În SUA numărul pacienților cu HD denotă o rată de creștere cu 6-8% anual [2]. Astfel, odată cu creșterea incidenței HD pe parcursul ultimilor ani s-a majorat

semnificativ și frecvența dezvoltării EI. Datele studiului Cabell și colab. au demonstrat creșterea incidenței EI la pacienții cu HD de la 6,7% până la >20% pe perioada supravegherii de 7 ani [3]. Considerând particularitățile de abordare și incidența în creștere a acestei complicații, mortalitatea înaltă, prezentarea ei clinică atipică, derutantă, diagnosticarea dificilă, unii autori au propus recent evidențierea celei de a 5-a categorii de clasificarea EI: EI la pacienții cu HD. Actualmente clasificarea EI distinge următoarele forme: EI a valvelor native, EI a valvei protezate, EI nosocomială, EI la utilizatorii de droguri intravenoase [4,5]. Ne-am propus în cele ce urmează să analizăm aspectele clinice, bacteriologice și terapeutice ale EI la pacienții cu boală cronică renală de stadiu terminal, tratați cu HD.

Material și metode. În regim de studiu retrospectiv s-a urmărit evoluția EI la cinci pacienți cu insuficiența renală cronică (IRC) terminală, aflați la tratament prin HD. Pacienții au fost spitalizați în IMSP Institutul de Cardiologie, secția „Malformații cardiace congenitale și dobândite” în perioadă anilor 2014-2016. Parametrii studiului au fost colectați din fișele pacienților de staționar și au inclus datele sociodemografice (sexul și anul nașterii), antecedentele medicale specifice, inclusiv etiologia IRC, anul de inițiere al HD, prezența diabetului zaharat, timpul apariției EI după începerea HD, antecedentele infecțioase, leziunile cardiace preexistente și accidentul vascular cerebral suportat.

Diagnosticul de EI a fost stabilit în baza criteriilor DUKE Endocarditis Service. Criteriile clinice au inclus prezența febrei, afectarea sistemului cardiovascular (aparitia suflurilor noi sau schimbarea celor preexistente, manifestările clinice ale insuficienței

cardiace), creșterea masei corporale, episoadele de edem pulmonar acut, manifestările cutanate (noduli Osler, leziuni Janeway, hemoragii subunghiale liniare „în așchie”), hepatosplenomegalia, episoadele embolice.

Pacienții au fost examinați radiologic (radiografia toracelui) și prin EcoCG transtoracică în regimul M-mode doppler color.

Examenul bacteriologic s-a efectuat prin recoltarea a 3 probe separate de sânge prelevat din diferite vene periferice la interval de o oră, până la administrarea tratamentului antibacterian.

Datele de laborator au inclus examenul sumar al sângelui, proteina C reactivă, factorul reumatoid. Metoda USG organelor interne a fost utilizată pentru determinarea hepatosplenomegaliei și a complicațiilor embolice.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $37 \pm 0,6$ ani, și a variat de la 29 până la 66 ani, dintre ei au fost 3 bărbați și 2 femei.

EI s-a dezvoltat în medie peste 30,6 luni (5-84 luni) de la inițierea procedurilor de HD.

La 2 pacienți maladia s-a declanșat pe fond de cardiopatie valvulară reumatică (stenoza valvei aortice), iar la 1 pacient pe valva aortică protezată (intervenție pentru valvă aortică bicuspidă). Calcificarea valvei aortice s-a depistat la 1 pacient din studiu, care suferă de diabet zaharat și hipertensiune arterială malignă.

În calitate de acces vascular permanent pentru HD la toți pacienții s-a utilizat fistula arterio-venoasă: brahiocefalică - la 3 și radiocefalică - la alți 2. De menționat, că doi din ei au produs infecția repetată a fistulei arterio-venoase cu patru luni până la dezvoltarea EI. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Pacienți	1	2	3	4	5
Indice					
Vârsta (ani)	28	30	35	26	66
Gender	M	M	F	M	F
Inițierea HD	09.2011	01.2013	06.2008	03.2011	04.2007
Timpul apariției EI după inițierea HD (luni)	5	20	84	16	28
Etiologia insuficienței renale cronice	Sindromul Alport	Glomerulonefrită a unicului rinichi	Glomerulonefrită	Glomerulonefrită	Nefropatie diabetică și hipertensivă
Istoricul infecției	Infecția dentară	Absent	Infecția pulmonară	Absent	Infecția urinară
Patologia cardiovasculară preexistentă	Valva aortică protezată, HVS	CR: stenoza aortică, HVS	CR: stenoza aortică, valvă aortică calcificată, HVS	Cardiopatie congenitală: valvă aortică bicuspidă	Hipertensiune arterială, valvă aortică calcificată, HVS
Fistula: - plasamentul	- stâng - radiocefalică	- stâng - brahiocefalică	- stâng - brahiocefalică	- stâng - radiocefalică	- stâng - brahiocefalică

Notă: EI – endocardită infecțioasă; HD – hemodializă programată; CR – cardiopatie reumatică; HVS – hipertrofia ventriculului stâng.

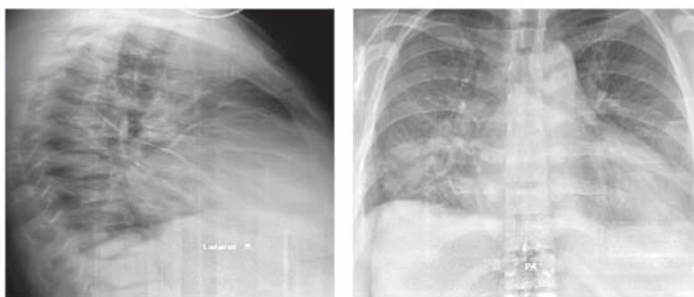


Fig. 1. Pacienta B., 35 ani. Edem pulmonar. Pneumonie bilaterală

Sindrom febril au produs 3 pacienți, cu valori peste 38° C. La toți 5 pacienți s-au constatat sufluri cardiace de regurgitare. Edem pulmonar acut au dezvoltat 2 pacienți (fig. 1), iar accidentul vascular cerebral s-a declanșat la 1 pacient.

Leziuni cutanate (noduli Osler) s-au evidențiat la 1 pacient, iar leziuni vasculare (purpura) la altul. Hepatomegalie au prezentat toți 5 pacienți și splenomegalie aveau 3. Un pacient suferea de diabet zaharat. Cea mai frecventă complicație a fost insuficiență cardiacă congestivă, care s-a manifestat în toate cazurile. Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Analizele de laborator au confirmat prezența anemiei severe (Hb 55-72 g/l), leucocitozei, accelerarea

VSH, proteinei C reactive la toți 5 pacienți, dar la 3 pacienți s-a atestat factorul reumatoid pozitiv.

Agenții cauzali ai EI s-au identificat prin hemoculturi pozitive la 3 pacienți (*Staphylococcus aureus* – 2 și *Enterococcus fecalis* – 1), iar la 2 pacienți hemoculturile au fost negative. Probele apreciate sunt prezentate în tabelul 3.

Ecocardiografia transtoracică bidimensională cu Doppler color, care se consideră de primă intenție în recunoașterea afectării EI, s-a efectuat tuturor bolnavilor înrolați în studiu. Vegetațiile tipice bolii s-au relevat la toți 5 pacienți, dar ca sediu acestea s-au prezentat precum urmează: preferențial au fost afectate valva aortică - la 3 pacienți, valva mitrală - la 2

Tabelul 2

Caracteristica clinică a pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Indice estimat \ Pacienți	1	2	3	4	5
Febră	+	+	+	-	-
Afectarea sistemului cardiovascular	+	+	+	+	+
Sufluri de regurgitare	+	+	+	+	+
Edem pulmonar	-	+	+	-	-
Creșterea masei corporale ≥ 3-4 kg	+	+	+	+	+
Leziuni cutanate (noduli Osler)	-	-	+	-	-
Leziuni vasculare (purpură)	-	+	-	-	-
Hepatomegalie	+	+	+	+	+
Splenomegalie	-	-	+	+	+
Accident cerebral vascular	-	-	+	-	-

Tabelul 3

Caracteristica indicilor de laborator ai pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Indice de laborator \ Pacienți	1	2	3	4	5
Hemocultura	Negativă	Pozitivă	Pozitivă	Pozitivă	Negativă
Microorganismele identificate	Absente	<i>Enterococcus fecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Absente
Leucocite	10,1 x 10 ⁹	13,9 x 10 ⁹	15,0 x 10 ⁹	12,3 x 10 ⁹	11,5 x 10 ⁹
Hemoglobina (g/l)	55	46	65	70	72
Trombocite	345 x 10 ⁹	281 x 10 ⁹	265 x 10 ⁹	192 x 10 ⁹	240 x 10 ⁹
Proteina C reactivă (mg/l)	48	96	192	48	96
Factorul reumatoid	Negativ	Negativ	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv

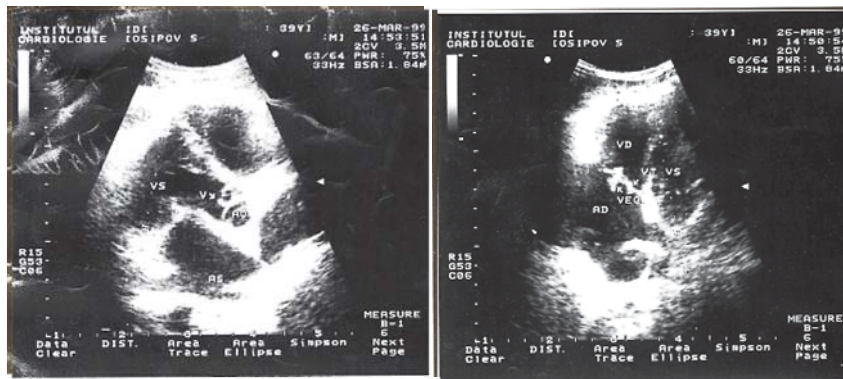


Fig. 2. Pacient A., 30 ani, vegetație mobilă masivă pe valva aortică

pacienți, iar valva tricuspidă și cea pulmonară nu au fost implicate. Menționăm și detaliul, că la 4 pacienți vegetațiile au avut sediu monovalvular, iar la un pacient – bivalvular. La pacientul cu valva aortică protezată s-a vizualizat ruptura protezei cu disfuncție și regurgitare semnificativă pe proteză de gradul IV. La un pacient s-a depistat perforație de valva aortică cu ruptură de cordaje și regurgitare de gradul IV. La ceilalți pacienți ecocardiografia transtoracică a prezentat date de regurgități importante pe valva aortică, cea mitrală și pe tricuspidă.

Acestor pacienți le-a fost aplicată terapia antibacteriană cu doze masive din două antibiotice conform florei depistate și sensibilității la antibiotice (amoxicilină în combinație cu ceftazidină, ciprofloxacină cu ceftriaxon, vancomicină cu gheptamicină, daptomicină cu gheptamicină).

Toți cei 5 pacienți au decedat după o medie de ~ 3,6 luni ca urmare a complicațiilor EI (accident vascular acut repetat, ruptură de anevrism micotic în miocard și 3 cazuri de evoluție letală prin insuficiență cardiacă congestivă).

Discuții. Este bine cunoscut faptul, că EI la hemodialitici este semnificativ mai frecventă și cauzează o morbiditate și mortalitate mai înaltă decât în populația generală. În SUA a fost stabilită o incidență a EI la pacienții cu HD de 17,9 mai înaltă decât în populația generală [conform datelor studiului Abbott et al., 2002]. Date similare au fost prezentate și de Stromet al. (2000), care atestă riscul EI de 16,9 mai mare decât în populația generală [7].

Există mai multe explicații potențiale ale incidenței elevate a EI la pacienții cu HD. În stadiul terminal al bolilor renale pacienții au o rată înaltă de afectări degenerative ale valvelor cardiace, care este un factor de risc important pentru EI. Stenoza aortică calcifică, calcinoză anulară mitrală asociată cu regurgitare mitrală sunt frecvente în acest grup de pacienți [8, 9]. În plus, la aceștia modificările degenerative valvulare se încep cu 10-20 ani mai devreme decât în populația generală [10]. Dezvoltarea accelerată a calcificărilor

valvulare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) se consideră a fi cauzată de tulburările homeostazei de calciu-fosfor prin hiperparatiriodismul secundar și de mediul microinflamator cronic asociat uremiei [8].

Episoadele de bacteriemie pe perioada HD sunt relativ frecvente și au o rată estimată la un episod per. 100 pacienți/lună [2, 11]. În majoritatea cazurilor acestea sunt rezultatul accesului vascular frecvent prin fistula arterio-venoasă, graft vascular sau cateter vascular permanent, care pot deveni o sursă de infecție endogenă (flora tegumentară proprie a pacientului este o cauză majoră a infecției stafilococice la acești pacienți) sau exogenă (mâinile personalului, echipamentul contaminat) [12].

Pacienții cu BRST sunt inerent predispuși bacteremiei și EI datorită unui sistem imun compromis. Tulburările metabolice asociate cu BRST, malnutriția, comorbiditățile (diabetul zaharat, lupusul eritematos, bolile hematologice), tratamentul imunosupresor pot deprimă funcția celulelor polimorfonucleare și mobilitatea granulocitelor, diminuând protecția celulară a gazdei și clireance-ul bacterian al circuitului sanguin [11].

Spectrul microbial din izolate include în general 3 germeni: *Staphylococcus aureus* - 40%, *Enterococcus fecalis* - 33% și *Streptococcus* - la 17% dintre pacienți [13]. *Staphylococcus aureus* este cel mai frecvent agent patogen. Procentul de hemoculturi negative este de aproximativ 10%.

Valva cea mai frecvent afectată este cea mitrală (până la 50%), urmată de valva aortică (până la 40%), afectarea simultană a ambelor valve este detectată în 20% de cazuri.

Prezentarea clinică a EI la pacienții cu HD este deseori dificil de diferențiat de o infecție necomplăcată de acces vascular (fistula arterio-venoasă, cateter vascular permanent, graft vascular). În plus, utilizarea criteriilor DUKE în diagnosticarea EI poate fi problematică și, la acest grup de pacienți are unele limitări [14,15]. În primul rând ele stipulează prezența

bacteriemiei în absența unui focar detașabil al infecției. Dar pacienții cu HD au un dispozitiv pentru acces vascular și deci un potențial focar primar de infecție, excluzând bacteriemia ca criteriu major [2,16,17]. În cel de al doilea rând, febra, care este un alt component al criteriilor DUKE, este prezentă numai la 45-70%, în comparație cu 80-90% în populația generală, probabil cauzată de suprimarea protecției celulare a gazdei. În plus, alte semne, care acompaniază maladiile infecțioase în populația generală nu sunt utile la acest subset de pacienți. Unele dintre ele, cum ar fi creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și anemia sunt deja prezente în BRST, pe când altele, cum ar fi hematuria pot fi total absente [18]. Aceste considerații subliniază importanța ecocardiografiei în evaluarea pacienților cu HD, bacteriemie și suspexție la EI.

De fapt fiecare pacient suspectat de a avea EI trebuie supus screening-ului prin ecocardiografia transtoracică (ETT). Ecocardiografia transesofagiană (ETE) are o sensibilitate mai înaltă în detectarea vegetațiilor și altor complicații ale EI. ETE trebuie întotdeauna aplicată după ETT la toți pacienții cu HD cronică și insuficiență cardiacă congestivă nou apărută, la dezvoltarea hipotensiunii, în special la pacienții în prealabil hipertensivi, precum și la cei care au avut episoade de EI sau chirurgie valvulară în antecedente.

Totuși, cel mai important în diagnosticarea EI este gradul înalt de vigilență și circumspecție clinică a medicului [19] mai cu seamă în raport cu pacienții cu HD cronică, la care manifestările clinice pot fi derutante.

Ghidurile actuale pentru tratamentul EI în populația generală sunt aplicabile și la pacienții cu HD cronică, deși unele considerații vor fi luate în calcul.

Vancomicina nu trebuie utilizată în EI cauzată de *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MRSA), dată fiind activitatea sa bactericidă mai joasă în comparație cu oxacilina sau cefazolina [20,21].

Din contra, la pacienții cu EI cauzată de MRSA vancomicina, posibil în combinație cu rifampicina, va fi medicamentul de elecție, dacă există posibilitatea de a crește și menține concentrația sa plasmatică la 15-20 mg/l fără toxicitate [22].

Indicațiile pentru substituția valvulară în populația generală sunt aplicabile și la pacienții cu BRST [23,24]. Însă, în majoritatea studiilor observaționale a fost depistată o mortalitate perioperativă înaltă, posibil pentru că pacienții selectați pentru chirurgie erau într-un stadiu avansat al bolii și deja având complicații serioase [2, 22, 25, 26]. Rata înaltă a mortalității chirurgicale subliniază importanța identificării precoce a pacienților cu HD cu risc înalt de mortalitate și sugerează, că chirurgia la pacienții cu HD și endocardita activă poate fi indicată mult mai precoce, decât

la pacienții fără maladie renală [27]. Deasemenea toți pacienții cu HD trebuie considerați candidați pentru intervenție chirurgicală de urgență, îndată ce s-a confirmat diagnosticul de EI acută [27].

Concluzii

1. Endocardita infecțioasă este semnificativ mai frecventă la hemodialitici (de 10-18 ori) și induce o letalitate mai înaltă decât în populația generală.

2. Infecția accesului vascular este principalul factor de risc la această categorie de pacienți.

3. Leziunile preexistente ale cordului, inclusiv afectarea degenerativă a valvelor cardiace și calcificarea lor accelerată, comorbiditățile (diabet zaharat, lupus eritematos sistemic etc.), tratamentul imunosupresiv sunt deasemenea factori de risc importanți în declanșarea maladii.

4. Dată fiind rata de accesibilitate la hemodializă în creștere (inclusiv și proporția înaltă a pacienților vârstnici, la care calcinoza valvulară este practic totală) și majorarea supraviețuirii pacienților cu hemodializă, va crește probabil și incidența endocarditei infecțioase la acești pacienți, ceea ce va impune o implicare semnificativă în investigația și tratamentul lor.

Bibliografie

1. Bresta MJ., Cimino JE., Appel K., Hurwich BJ., *Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula*. N. Engl. J. Med., 1966; 275: 1089-1092.
2. McCarthy JT., Steckelberg JM., *Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis*. Mayo. Clin. Proc., 2000; 75: 1008-1014.
3. Cabell CH., Jollis JG., et al., *Changing patient characteristic and the effect on mortality in endocarditis*. Arch. Intern. Med., 2002;162: 90-94.
4. Moreillon P., Que YA., *Infective endocarditis*. Lancet, 2004; 363:139-149.
5. Hoen B., *Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients*. Nephrol. Dial. Transplant, 2004; 19: 1360-1362.
6. Abbott KC., Agodoa LY., *Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States*. Nephron 2002; 91: 203-209.
7. Strom BL., Abrutyn E., et al., *Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures*. Circulation 2000; 102: 2842-2848.
8. Umana E., Ahmed W., *Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease*. Am. J. Med. Sci., 2003; 325: 237-242.
9. Fishbein MC., Gissen SA., et al., *Pathologic findings after cardiac valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine valves*. Am. J. Cardiol., 1977; 40: 331-337.
10. Madu EC., D'Cruz IA., et al., *Transesophageal echocardiographic spectrum of calcific mitral abnormalities in patients with end-stage renal disease*. Echocardiography 2000; 17: 29-35.

11. Powe NR., Jaar B., et al., *Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors and prognosis*. Kidney Int., 1999; 55: 1081-1090.
12. Sexton DJ., *Vascular access infections in patients undergoing dialysis with special emphasis on the role and treatment of Staphylococcus aureus*. Infect. Dis. Clin. North Am., 2001; 15: 731-742.
13. Delgado-Rodriguez M., Medina-Cuadros M., et al., *Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death, and length of hospitalization stay*. Arch. Surg., 2002; 137(7): 805-12.
14. Durack DT., Lukes AS., et al., *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings*. Duke Endocarditis Service., Am. J. Med., 1994; 96: 200-209.
15. Li JS., Sexton DJ., et al., *Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. Clin. Infect. Dis., 2000; 30: 633-638.
16. Maraj S., Jacobs LE., et al., *Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients*. Am. J. Sci., 2002; 324: 254-260.
17. Doulton T., Sabharwal N., et al., *Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old*. Kidney Int., 2003; 64: 720-727.
18. Vijayvargiya R., Veis JH., et al., *Antibiotic-resistant endocarditis in a hemodialysis patient*. J. Am. Soc. Nephrol., 1996; 7: 536-542.
19. Dorney ER., *Endocarditis, in Diseases of the heart*, edited by Friedberg CK., 2nd ed: Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1956; 1168-84.
20. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 1995; 16: 105-113.
21. Smith TL., Pearson ML., et al., *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus Working Group*. N. Engl. J. Med., 1999; 340: 493-501.
22. Spies C., Madison GS., et al., *Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome*. Arch. Intern. Med., 2004; 164: 71-75.
23. Horstkotte D., Follath., et al., *Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart. J., 2004; 25: 267-276.
24. Baddour LM., Gerber MA., et al., *Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Disease of America*. Circulation 2005; 111: e394-e434.
25. Nori US., Manoharan A., et al., *Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis*. Nephrol. Dial. Transplant., 2006; 24: 2184-2190.
26. Ruis M., Sanches NP., et al., *Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical feature and outcome*. J. Heart. Valve. Is., 2005; 14: 11-14.
27. Horstkotte D., Piper C., *Chronic hemodialysis: high risk for manifestation of infective endocarditis with poor outcome*. J. Heart. Valve. Dis., 2005; 14: 8-10.

MICROALBUMINURIA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PRIMARĂ LA COPII

**Nelea Mătrăgună – dr. în şt. med., conf. cercet.,
Institutul de cardiologie, laborator ştiinţific de cardiologie pediatrică
naleamatragun@rambler.ru**

Rezumat

Microalbuminuria prezintă un marker independent de prognostic nefavorabil pentru copii cu hipertensiune arterială primară. Spre deosebire de literatura de specialitate la adulţi, există un număr mic de studii clinice, care analizează riscurile cardiovasculare pe termen lung la copiii cu hipertensiune arterială primară și microalbuminurie. Totodată alegerea unui tratament antihipertensiv este extrem de important prin efectul nefroprotector al medicamentului și ca urmare îmbunătățirea evoluției bolii la această categorie de copii.

Cuvinte-cheie: copii, hipertensiune arterială, microalbuminurie

Summary: Microalbuminuria in primary arterial hypertension at children

Microalbuminuria is an independent marker of the unfavorable course of the primary arterial hypertension at children. In comparison with the adults, in paediatrics there is a small number of the clinical investigations analyzing cardiovascular risk at children with primary arterial hypertension and microalbuminuria. At the same time the choice of the treatment of the hypertension with renal protection effect is very important in improvement of the course of such disease in this category of children

Key words: children, arterial hypertension, microalbuminuria

Rezюме: Микроальбуминурия и первичная артериальная гипертензия у детей

Микроальбуминурия является независимым маркером неблагоприятного течения первичной артериальной гипертензии у детей. В сравнении со взрослыми, в педиатрии существует небольшое количество клинических исследований, анализирующих сердечно-сосудистый риск у детей с первичной артериальной гипертензией и микроальбуминурией. В тоже время выбор антигипертензивного лечения с нефропротективным эффектом является чрезвычайно важным в улучшении течения данного заболевания у этой категории детей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, микроальбуминурия

În ultimul deceniu au fost realizate numeroase studii, care au examinat rolul diversilor markeri în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copii. Este de menționat faptul că, relația dintre hipertensiune arterială și tulburările metabolice a devenit una dintre problemele cheie pentru cardiologi, pediatri și endocrinologi. La momentul actual studiile epidemiologice privind hipertensiunea arterială esențială au demonstrat faptul că, debutul acesteia revine perioadei de copilărie, iar epidemia de obezitate contribuie la creșterea incidenței hipertensiunii arteriale esențiale la copii [1].

Este bine cunoscut faptul, că rinichii joacă un rol important în reglarea circulației sistemice. Astfel, rinichiul răspunde zilnic adecvat și stabil la fluctuațiile tensiunii arteriale. Protecția împotriva hiperperfuziei este realizată prin intermediul majorării tonusului arteriolelor aferente a glomerulilor. Pe măsura creșterii frecvenței și duratei episoadelor de majorare a valorilor tensionale, au loc modificări structurale în pereții vaselor renale, morfologic exprimată prin hipertrofia intimii medii ale vasului. Unul din markerii precoce al dereglărilor funcționale ale rinichilor este reprezentat de către microalbuminurie [2].

Prevalența microalbuminuriei la pacienții adulți cu hipertensiune arterială în studii populaționale mari raportează date destul de diferite, variind de la 8% până la 23% și este definit prin majorarea concentrației de albumină în urină într-un interval de 30-300 mg/zi sau de la 20 la 200 μ g/minut. Datele publicate ale studiului NHANES a raportat o prevalență a microalbuminuriei, la copii și adolescenți de 5.7-7.3% la băieți și 12.7-15.1% la fete [3]. În ultimii ani a fost dovedit înrăutățirea prognosticului evoluției hipertensiunii arteriale la copii în prezența microalbuminuriei de 30 mg/zi, care au influențat revederea definiției de microalbuminurie, astfel fiind considerată normală microalbuminuria în limitele de 10-20 mg/zi și normal crescută 20-30 mg/zi [4].

De asemenea, a fost demonstrat cert la pacienții hipertensivi o asociere între microalbuminurie și alți factori de risc cardiovasculari, precum dislipidemia, disfuncția endotelială, rezistența la insulină, majorarea sensibilității la sare și activitatea crescută a sistemului renin-angiotensin-aldosteron [5, 11, 12].

Mecanismele patogenice principale majore în

apariția microalbuminuriei sunt declanșate de hiperfiltrarea glomerulară și disfuncția endotelială. Creșterea de presiune intraglomerulară este produsă prin îngustarea arteriolelor eferente astfel, acționând direct asupra endoteliului vascular și activând în exces sistemul nervos simpatic. Modificările precoce în glomeruli includ: creșterea dimensiunii glomerulare, expansiunea mezangiului, și estomparea proceselor în podocite. În urma acestor modificări are loc supra-solicitarea proceselor de filtrare-hiperfiltrare, având ca consecință apariția albuminei în urina primară. Al doilea mecanism-cheie cu rol esențial în apariția albuminuriei este disfuncția endoteliului vascular. Endoteliocitul este principala țintă pentru care factorii de risc, conduc la creșterea excreției urinare de albumină, iar „lovitură” hemodinamică impune celulele endoteliale să mărească expresia unor molecule vasoactive cu efect vasoconstrictor cum ar fi angiotensina II, endotelina și celulele de adeziune vasculară (VCAM-1) [6]. Totodată cercetările realizate în ultimul deceniu au dovedit efectul nociv al hiperleptinemiei la pacienții obezi hipertensivi, care provoacă fibroza renală prin activarea expresiei factorului de creștere- β [7,8].

Rolul microalbuminurie la adulți cu hipertensiune este bine stabilit, iar numeroase studii experimentale, clinice și epidemiologice indică faptul că, microalbuminuria este unul dintre cei mai importanți factori de risc independenți pentru complicații cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv fatale. Astfel, un studiu prospectiv realizat de J.S. Jensen și colaboratorii derulat în decurs de 10 ani au demonstrat că, prezența microalbuminuriei la pacienții cu hipertensiune arterială a fost un predictor fiabil de boli cardiace coronariene. Grupul de cercetători al studiului HOPE au dovedit convingător că, microalbuminuria este asociată cu riscul dezvoltării bolii ischemice cardiace, insuficienței cardiace și moarte. Riscul de accident vascular cerebral la un pacient cu HTA în absența microalbuminuriei este de 4.9%, iar prezența acesteia crește acest risc până la 7.3%, dezvoltarea de hipertrofie ventriculară stângă - de la 13.8% până la 24%, iar boala ischemică cardiacă de la 22,4% până la 31%. O cercetare realizată de Mimran A. Si Ribstein J. a determinat prezența microalbuminuriei la 35% din pacienții netratați cu

hipertensiune arterială și obezitate și doar la 26% din pacienții hipertensivi nonobezi.

Spre deosebire de literatura de specialitate ale adultului, cercetările în populația pediatrică antrenate în această problemă sunt puține, fiind necesare studii prospective mari, care ar da un răspuns clar privind rolul microalbuminuriei în hipertensiunea arterială esențială la copii. Astfel, într-un studiu cohortă realizat în Republica Cehă, care a cuprins 52 de copii în vârstă medie de 13 ani, cu hipertensiune arterială primară, a demonstrat prezența microalbuminuriei mai mare decât valorile de referință la 20% dintre acești copii [9]. Studiul realizat în Federația Rusă în 2013 pe un grup de 93 copii în vârstă de 8-17 hipertensivi obezi a dovedit corelarea dintre valorile tensionale, indicele masei corporale și nivelul microalbuminuriei [7]. Studiul desfășurat în școlile din Nigeria (2012), care a inclus 829 de copii în vârstă de 10-19 ani a determinat prezența microalbuminuriei la 214 copii (33,2%). În aceeași cercetare s-a constatat prezența obezității în 35,4% de cazuri, hipertensiune arterială în 70,6% de cazuri, iar anamneză eredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială în 59,5%, fapt ce demonstrează interdependența importantă între hipertensiunea arterială esențială și microalbuminurie [10]. Un alt studiu realizat pe un eșantion de 64 de copii cu hipertensiune arterială primară și obezitate din SUA cu vârsta cuprinsă între 11-19 ani a constatat o corelație pozitivă a microalbuminuriei cu tensiunea arterială sistolică și indicele masei corporale [12].

La momentul actual microalbuminuria este în diagnostic accesibilă, iar metodologia existentă este caracterizată printr-o sensibilitate și siguranță înaltă. Conform Recomandărilor Societății Europene de Hipertensiune Arterială la copii și adolescenți (2009) microalbuminuria a fost inclusă ca fiind unul dintre testele de rutină efectuate la toți copiii hipertensivi, menționând totodată insuficiența dovezilor clinice de eficacitate a acestea [11].

Terapia copiilor cu hipertensiune arterială primară necesită o abordare patogenetică cu caracteristici nefroprotectoare. Perceperea patogenetică în apariția microalbuminuriei în hipertensiunea arterială primară la copiii, oferă posibilitatea determinării grupului de medicamente și inițierii tratamentului care, sunt capabile să influențeze progresia microalbuminuriei. Medicamente antihipertensive cu influență asupra procesului de hiperfiltrare și afectare endotelială sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) [14,15]. Cea mai importantă acțiune a ACE și ARA este considerată diminuarea efectului angiotensinei II asupra arteriolelor renale eferente, micșorând presiunea și hiperfiltrarea intraglomerulară, având ca

consecință reducerea microalbuminuriei. Cercetările privind tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și microalbuminurie la copii sunt unice. Astfel, Studiul ESCAPE a demonstrat o reducere efectivă a tensiunii arteriale și a nivelului proteinuriei utilizând Ramipril timp de 12 luni consecutiv la 352 de copii cu vârsta cuprinsă între 3-18 ani cu hipertensiune arterială primară și microalbuminurie [16]. Un studiu pe un eșantion de 64 de adolescenți cu hipertensiune arterială esențială în vârstă medie 15,3 ani, cu hipertensiune arterială primară a constatat o prevalență a microalbuminuriei de 58%, iar tratamentul cu ACE inhibitori și hidroclorotiazida a redus important atât valorile tensionale cât și nivelul microalbuminuriei [17]. În ultimii ani, au fost acumulate date cu privire la eficacitatea antagoniștilor receptorilor de angiotensină la copii hipertensivi. Datele unei cercetări care a inclus 17 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani tratați cu Candesartan în doză de 0,16-0,47 mg/kg a scăzut semnificativ tensiunea arterială și proteinuria [18]. Un studiu realizat în 2010 (SUA) care a inclus 306 copii în vârstă de 1-17 ani cu hipertensiune arterială esențială și microalbuminurie care, au administrat Losartanul în doză de 0,7- 1,4 mg pe o durată de 12 săptămâni a scăzut semnificativ microalbuminuria [19]. Astfel dovezile din studiile mici sugerează faptul că, terapia precoce cu inhibitori ai ACE și ARA sunt capabile să diminueze semnificativ proteinuria la copiii cu hipertensiune arterială [20].

Concluzie

Microalbuminuria prezintă un marker independent de prognostic dezavantajos pentru copiii cu hipertensiune arterială primară, iar progresia microalbuminuriei este însoțită de schimbări structurale în glomerul inclusiv pierderea și deteriorarea podocitelor. Cercetările în acest domeniu la copii, sunt importante reduse decât la populația adultă, de aceea sunt necesare studii prospective pe termen lung la copiii cu hipertensiune arterială primară pentru a cunoaște posibilul impact direct asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în perioada de matur. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale la copii a fost desfășurat, iar studiile au arătat că, medicamentele antihipertensive reduc în mod eficient TA la copiii cu un avantaj în ameliorarea funcției renale.

Bibliografie

1. Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P., et al. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease*. J Ren Nutr., 2010; 20, p.19-23.
2. М.Н. Кочужева, В.А. Гаврилюк. *Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением*. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2014; No 1, p. 43-50.

3. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P et al. *Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. Pediatrics This study used NHANES data to show that the relation of albuminuria to cardiovascular risk differed depending on the weight status of the subjects. This finding supports the idea that albuminuria functions as an integrated marker of risk and may be the final endpoint of multiple adverse risk factors.* 2008; 121, p.37 – 45.
4. Nataša Marčun Varda, *Microalbuminuria in pediatric patients with hypertension.* Health, 2013; Vol.5, (4) p. 40-46.
5. Brantsma, A.H., Bakker, S.J., de Zeeuw, D., de Jong, P.E., *Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population.* Journal of the American Society of Nephrology, 2006; 17, p.331-335.
6. Singh, A. and Satchell, S.C. *Microalbuminuria: Causes and implications.* Pediatric Nephrology, 2011; 26, p.1957- 1965.
7. Гайсина Лейля Рафаэлевна. *Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением.* Практическая медицина, 2011; 3 (51) с.162-165.
8. Xinyu Liu, Yu Liu, Youming Chen, Yongqiang Li, Xiaofei Shao, Yan Liang, Bin Li, Harry Holthöfer, et al., *Mass Index (BMI) Is Associated with Microalbuminuria in Chinese Hypertensive Patients,* Int. J. Environ. Res. Public Health, 2015; 12, p.1998-2008.
9. Seeman, T., Pohl, M., Palyzova, D. and John, U. *Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension.* Pediatric Nephrology, 2012; 27, p. 461-467.
10. AN Okpere, IC Anochie, FU Eke. *Prevalence of Microalbuminuria among secondary school children,* African Health Sciences, 2012; 12(2), p.4314.
11. Anurag Singh, Simon C. Satchell. *Microalbuminuria: causes and implications.* Pediatr Nephrol. 2011; 26(11), p. 1957–1965.
12. Tsioufis, C., Mazaraki, A., Dimitriadis, K., Stefanidis, C.J. and Stefanadis, C., *Microalbuminuria in the paediatric age: Current knowledge and emerging questions.* Acta Paediatrica, 2011; 100, p.1180-1184.
13. Mohammed Sanad., *Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome.* Pediatric Nephrology, 2011; p.17.
14. O'Hare AM, Hotchkiss JR, Kurella Tamura M, et al. *Interpreting treatment effects from clinical trials in the context of real-world risk information: end-stage renal disease prevention in older adults.* JAMA Intern Med 2014; 174, p.391.
15. Johannes FE Mann, George L Bakris, *Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults.* Am J Med. 2012; 125(11), p. 1057–1062.
16. Helmy M. Siragy. *ESCAPE: From Hypertension to Renal Failure.* Curr Hypertens, 2010; 12(4) p. 207–209.
17. Zaffanello M, Franchini M, Fanos V: *New therapeutic strategies with combined renin-angiotensin system inhibitors for pediatric nephropathy.* Pharmacotherapy 2008; 28, p. 125–130.
18. Simonetti G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzzi M., Fossali E., Bianchetti M.G. *Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data,* Pediatr. Nephrol. 2006; 21, p.1480-1482.
19. Nicholas J. A. Webb, Chun Lam, Tom Loeys, *Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Losartan in Children with Proteinuria,* Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5, p. 417–424.
20. Piotr Czarniak, Aleksandra Zurowska., *Treatment Strategies to Prevent Renal Damage in Hypertensive Children.,* A. Curr Hypertens Rep, 2014; p.423.

SUPRAVEGHEREA FACTORILOR DE RISC RESPONSABILII DE DEZVOLTAREA BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Elena Raevschi – dr. în șt. med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”
elena.raevschi @ usmf.md**

Rezumat

Mortalitatea cardiovasculară din Republica Moldova depășește nivelul mediu global aproape de două ori, menținându-se pe parcursul ultimilor 10 ani. Progresul tehnico-științific a determinat producerea „tranzitiei epidemiologice”, care la rândul său, în aspect global a contribuit la schimbări de priorități în ceea ce privește determinarea necesităților pentru grija de sănătate a populației. Conform strategiilor OMS, decesele premature cauzate de bolile cronice netransmisibile ar putea fi reduse cu 25% până în anul 2025, atingerea acestei ținte însemnând, în primul rând, reducerea mortalității prin corecția factorilor de risc modificabili. Cercetarea proiectată a respectat cerințele pentru un studiu descriptiv de sinteză. Rezultatele studiului au constatat, că în Republica Moldova supravegherea factorilor de risc nu este suficient de sistematică și integrată, nefiind nici parte componentă a sistemului informațional de sănătate. Astfel, începând cu anul 2009 statisticile oficiale contorizează sistematic patru factori de risc, care aparțin grupului modificabil de tip biologic, pe când

factorii de risc din același grup, dar fiind de tip comportamentali (inactivitate fizică, dietă nesănătoasă, consum de alcool, fumat) nu se monitorizează. Pe lângă aceasta, datele statistice menționate dețin un caracter descriptiv cantitativ: sunt limitate la determinarea ponderii persoanelor examinate din numărul total de persoane, care ar trebui să fie supuse examinării, înscrise pe listele medicului de familie. În concluzie, s-a remarcat că asigurarea supravegherii factorilor de risc cu o abordare calitativ complexă, multilaterală, sistematică și integrată necesită instituirea unui sistem de monitorizare bazat pe „bunele practici” internaționale, fiind ajustat la necesitățile locale.

Cuvinte-cheie: mortalitatea cardiovasculară, factori de risc, supraveghere

Summary. Surveillance of risk factors responsible for cardiovascular diseases development in the Republic of Moldova

Cardiovascular mortality in Republic of Moldova surpasses the global average almost by two times for the last 10 years. Scientific and technical progress has determined the production of “epidemiological transition”, which contributed to the global aspect of priority changes in necessities for population’s health care. According to the WHO strategies, premature deaths caused by chronic noncommunicable diseases can be reduced by 25% until year 2025. To reach this goal, there have to be made corrections in modifiable risk factors. The designed research respects all the requirements for a descriptive study. The study results showed that in Republic of Moldova risk factors surveillance is not sufficient systematic, not being a component of the health informational system. Therefore, starting with year 2009, vital statistics systematically contour four risk factors, which are in the modifiable group of biological type, while the other risk factors from the same group, which are behavioral type (physical inactivity, unhealthy diet, alcohol consumption, and smoking), are not supervised. Besides this, the mentioned statistical data hold a quantitative descriptive character: they are limited to determining the share of examined people from the total number of people, which have to be put under examination, written on the family doctor list. In conclusion, was remarked that surveillance of risk factors with a complex qualitative, multilateral, systematic and integral approach requires the establishment of a surveillance system based on international “good practice” adjusted to local needs.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, supervision

Резюме. Надзор факторов риска ответственных за развитие сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Молдова

Сердечно-сосудистая смертность в Республике Молдова превышает средний мировой уровень почти в два раза, удерживаясь на этих позициях в течение последних 10 лет. Научно-технический прогресс вызвал «эпидемиологический переход», который в свою очередь, в глобальном аспекте способствовал изменениям приоритетов с точки зрения определения потребностей в области здравоохранения населения. Согласно стратегиям ВОЗ, преждевременная смертность, вызванная хроническими неинфекционными заболеваниями, может быть сокращена на 25% к 2025 году, достижение этой цели означает, в первую очередь, снижение смертности путем коррекции модифицируемых факторов риска. Проведенное исследование соответствует требованиям описательной научной работы. Результаты исследования установили, что в Республике Молдова надзор факторов риска не носит достаточный систематический и комплексный характер, а также, не является частью информационной системы здравоохранения. Таким образом, с 2009 года официальная статистика систематически ведет учет четырех факторов риска биологического типа относящихся к группе модифицируемых, что касается факторов риска той же группы, но поведенческого типа (отсутствие физической активности, неправильное питание, алкоголь, курение) подобный мониторинг не производится. Кроме того, статистические данные, упомянутые выше, имеют количественный характер: ограничены определением доли обследованных лиц к общему числу, зарегистрированных у семейного врача, которые должны были пройти медицинский профилактический контроль. В заключение было отмечено, что для обеспечения надзора факторов риска с качественно комплексным, многосторонним и систематическим подходом требуется внедрение системы мониторинга на основе зарекомендовавшего себя во времени международного опыта, будучи адаптированной к местным условиям.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, факторы риска, надзор

Introducere. Este bine cunoscut, că maladiile cardiovasculare reprezintă cauza principală a mortalității și dizabilității globale [12,16]. În toată lumea circa 30% din decese anual se datorează bolilor cardiovasculare. De altfel, în linii mari bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces în marea majoritate din țările lumii. Astfel, pentru anul 2012 OMS raportează despre 56 de milioane de decese produse global. Dintre care 38 milioane sunt din cauza maladiilor netransmisibile, principalele fiind nominalizate

bolile cardiovasculare (17,5 milioane sau 46,2% din totalul maladiilor netransmisibile), cancer (8,2 milioane sau 21,7% respectiv), boli cronice respiratorii (4,0 milioane sau 10,7%) și diabet (1,5 milioane sau 4%). Circa 75% din decese produse din cauza acestor maladii netransmisibile (28 milioane) se datorează țărilor cu venit mediu și redus [16].

La rând cu aceasta, pentru perioada de referință s-au constatat 16 milioane de decese premature (până la vârsta 70 ani), ceea ce constituie 42% din numă-

rul total de decese din cauza bolilor netransmisibile. Circa 82% din decese premature produse din cauza bolilor netransmisibile se datorează țărilor cu venit mediu și redus [16].

Conform statisticilor OMS noi ne aflăm într-o adevărată epidemie globală pentru boli cardiovasculare. *Progresul tehnico-științific pentru ultimii 4 decenii* a produs o industrializare, urbanizare, dezvoltare economică rapidă și globalizare [1]. Ca consecință standardele vieții au crescut considerabil, determinând totodată schimbări ale statutului de activitate fizică și cel alimentar, fenomen denumit în literatura de specialitate ca „tranziție nutrițională” [6]. Globalizarea a determinat sporirea accesului la alimente nesănătoase, fapt ce a produs schimbare în modelele de alimentare pentru toate cele trei componente: grăsimi, proteine și hidrați de carbon [1]. Astfel, în majoritatea cazurilor tradițiile alimentare bogate în fibre și cele cu un conținut redus de grăsimi au fost schimbate pentru o alimentare ieftină și rapidă, având un conținut sporit de grăsimi saturate și bogată în elemente energizante, cum sunt carbohidrații cu indicele glicemic înalt [2]. În esență, maladiile cardiovasculare fiind determinate ca maladii netransmisibile din punctul de vedere a contaminării, totuși, pot fi considerate maladii ce au fost răspândite datorită forțelor globalizării [4]. Astfel, schimbările produse în obiceiurile alimentare și a stilului de viață au determinat creșterea tulburărilor, determinate de dietă și activitate fizică, cum ar fi: obezitatea, dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea și ca urmare bolile cardiovasculare, ca de altfel, și un șir de forme ale cancerului - fenomen denumit în literatură

ca „tranziție epidemică”. Tranziția epidemică ca fenomen se caracterizează prin faptul schimbării progresive a poverii de la maladiile infecțioase și deficiențele nutritive la maladiile cronice netransmisibile cum sunt: maladiile cardiovasculare, cancerul, bolile cronice respiratorii, diabetul zaharat etc. [5].

Totodată estimările OMS pentru perioadele de viitor 2020 și 2030 presupun, că decesele anuale cauzate de bolile cardiovasculare vor atinge cifra de 20 milioane de cazuri în lume și numărul acesta va spori la 24 milioane pentru anul 2030 (tab. 1).

Mortalitatea cardiovasculară din Republica Moldova depășește nivelul mediu global aproape de două ori, menținându-se pe parcursul ultimilor 10 ani. Morbiditatea cardiovasculară înaltă în Republica Moldova se asociază cu adresabilitatea redusă pentru asistență la etapele precoce ale maladiei, ceea ce conduce la depistarea tardivă, pierderea capacității de muncă și apariția frecventă a complicațiilor cu risc vital [9].

Din momentul în care progresul tehnico-științific a determinat producerea „tranziției epidemiologice”, care presupune, că bolile cronice precum cele cardiovasculare, cancerul, diabetul au înlocuit infecțiile și stările de malnutriție drept cauza principală de îmbolnăvire și deces. Fapt, care la rândul său, a contribuit în aspect global la schimbări de priorități, în ceea ce privește determinarea necesităților pentru grija de sănătate a populației.

Boala și supravegherea factorilor de risc, care o provoacă, determină o colectare sistematică, analiză și interpretare a datelor, fiind tot mai mult impuse și de schimbările continue ale comportamentului pentru

Tabelul 1

Estimările de viitor pentru povara globală a bolilor cardiovasculare

Povara globală	2020	2030
Mortalitatea prin maladii cardiovasculare (MCV)		
Anual, milioane	20,1	24,2
% din numărul total de decese	31,5	32,5
Maladia ischemică a inimii (MII) decese,%		
Bărbați	14,3	14,9
Femei	13,0	13,1
Maladia cerebrovasculară (MCeV) decese,%		
Bărbați	9,8	10,4
Femei	11,5	11,8
MCV DALYs		
Anual, milioane	169	187
% din total DALYs	11,0	11,6
Rang global	3rd: MII	3rd: MII
	4th:MCeV	4th:MCeV
Rang în țările în curs de dezvoltare	3rd: MII	3rd: MII
	6th:MCeV	5th:MCeV

Sursa: World Health Organization: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/

sănătate a comunității. Datele obținute în cadrul unei supravegheri sistematice permit de a le utiliza pentru evaluarea programelor de prevenție și control, fiind și o contribuție decisivă pentru politicile de sănătate și decizii bazate pe dovezi.

Material și metode. Cercetarea proiectată a respectat cerințele pentru un studiu descriptiv de sinteză. După volumul cercetării studiul este integral. Modalitatea de culegere a datelor a presupus utilizarea datelor statistice vitale înregistrate de OMS, Centrul Național de Management în Sănătate și de Biroul Național de Statistică din Republica Moldova.

În studiu au fost aplicate metodele de cercetare:

1. *Istorică* – a permis studierea fenomenului de cercetat în decursul perioadei de cinci ani 2008-2015;

2. *Epidemiologică* – a permis înregistrarea și descrierea fenomenelor de sănătate cercetate în funcție de timp, loc și persoană;

3. *Statistică* – a permis determinarea structurii și dinamicii fenomenelor propuse spre cercetare.

Factorii de risc pentru bolile cardiovasculare și supravegherea lor. Noțiunea de „risc” este definită ca o posibilitate de apariție a unui rezultat advers de sănătate, în timp ce noțiunea de „factor de risc” este referită la o expunere individuală a cărei prezență sau absență sporește probabilitatea rezultatului advers [10]. Raportul mondial de sănătate 2002 (World Health Report) identifică primii 20 factori de risc care contribuie la dezvoltarea bolilor în funcție de statutul mortalității în populație [11]. Ezatti et al. au estimat în 2000 că 47% a deceselor premature și 39% a poverii totale a bolilor este determinată de efectele combinate ale factorilor de risc [3].

Este bine cunoscută noțiunea conceptuală a supravegherii în sănătate publică, ca un sistem de colectare continuu repetată, analiză și interpretare a datelor despre sănătate necesare pentru o planificare, implementare și evaluare a intervențiilor aplicate, strâns integrată cu diseminarea ritmică a rezultatelor, care contribuie la acțiuni eficiente și efective de control și prevenție a bolilor [3]. Astfel, este foarte important de a face diferență dintre sondaje/cercetări periodice și un sistem de supraveghere sistematică cu caracter de aplicare permanentă și continuă.

Necesitatea pentru o supraveghere sistematică a factorilor de risc responsabili de dezvoltarea bolilor cardiovasculare este determinată atât de „tranziția epidemiologică”, cât și de „tranziția riscului”. În acest context, se impune oportunitatea unei supravegheri nu numai sistematice, dar și complexe, care prevede monitorizare și evaluare integrată, atât sub aspect al expunerii (factor de risc), cât și al rezultatului advers (apariția evenimentului).

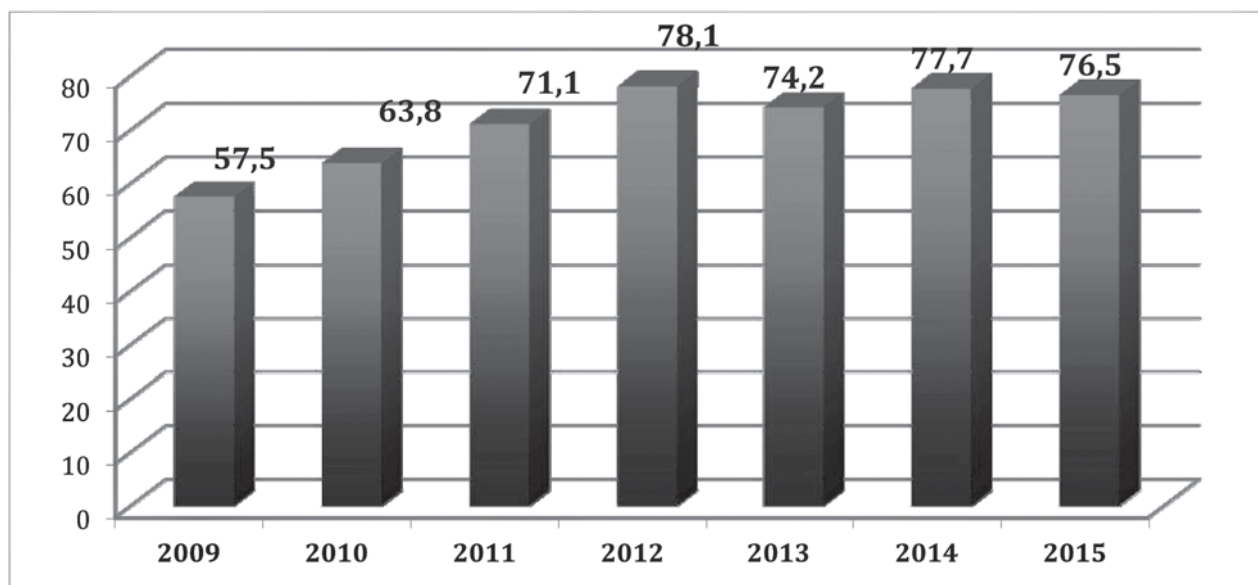
Sunt bine cunoscuți factorii majori de risc pentru apariția bolii cardiovasculare, clasificați în factori comportamentali (inactivitate fizică, dietă nesănătoasă, fumat, consum de alcool) și biologici (hipertensiune, masa corporală sporită, hipercolesterolemie, hiperglicemie), considerate frecvent ca determinante de sănătate.

Conform strategiilor OMS, decesele premature cauzate de bolile cronice netransmisibile ar putea fi reduse cu 25% până în anul 2025 („25 către 25”), atingerea acestei ținte însemnând, în primul rând, reducerea mortalității prin corecția factorilor de risc modificabili [15].

Astfel, colectarea datelor despre factorii de risc și monitorizarea trendului este o necesitate imperativă pentru a asigura prevenția și controlul bolilor cronice. În plus, monitorizarea și evaluarea factorilor de risc contribuie la estimarea trendului de prevalență a bolii cardiovasculare. În acest context, povara bolii ar putea fi redusă în cazul, când expunerea la factorii de risc răspunde intervențiilor aplicate și eforturilor de a le combate, fapt determinat de intervenții de promovare a sănătății.

Supravegherea factorilor de risc: situația în Republica Moldova. Începând cu anul 2009 statisticile oficiale din Republica Moldova oferă date despre contorizarea a trei factori de risc în cadrul examinărilor profilactice: glicemia, colesterolul seric, nivelul tensiunii arteriale [8]. Începând cu anul 2011 statisticile nominalizate au fost completate cu date antropometrice. În acest context se constată faptul că sistematic sunt contorizate datele despre patru factori de risc care aparțin grupului modificabil de tip biologic, pe când factorii de risc din același grup, dar fiind de tip comportamental (inactivitate fizică, dietă nesănătoasă, consum de alcool, fumat) nu se monitorizează. În plus, datele statistice menționate dețin un caracter descriptiv cantitativ: sunt limitate numai la determinarea ponderii persoanelor examinate din numărul total de persoane, care ar trebui să fie supuse examinării, înscriși pe listele medicului de familie. Aspectul calitativ al monitorizării factorilor de risc permite evidențierea efectelor lor și controlul acestora prin aplicarea unor măsuri sistematice. Astfel, monitorizarea complexă, care ar include nu numai o estimare cantitativă, dar și cea calitativă, ar fi un plus de siguranță pentru optimizarea prevenției cardiovasculare în Republica Moldova.

Încurajează faptul, că cota parte a persoanelor examinate la factori de risc cardiovascular (glicemia, colesterolul seric, nivelul tensiunii arteriale) denotă un trend pozitiv pentru perioada anilor 2009-2015 (fig. 1).



Sursa: Centrul Național de Management în Sănătate: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte>

Fig. 1. Examinările profilactice pentru factorii de risc cardiovascular (glicemia, colesterolul seric, nivelul tensiunii arteriale): ponderea persoanelor examinate din număr ce necesitau examinări în Republica Moldova pentru perioada 2009-2015, %

La analiza datelor despre examinările profilactice în funcție de măsurările aplicate s-a constatat, că pentru toate se păstrează trendul pozitiv pentru perioada de referință, având o creștere mai pronunțată pentru investigațiile profilactice invazive. Astfel, la determinarea colesterolului seric s-a constatat o creștere de la 41,7% la 72,0% și a glicemiei de la 49,6% la 72,0% pe lângă măsurările neinvazive a nivelului tensiunii arteriale cu o sporire de la 81,3% la 85,7% și antropometrice - de la 81,6% la 84,8% (tab. 2).

Supravegherea factorilor de risc: eforturile

globale și statale. Se pot distinge trei strategii de prevenție a bolilor cardiovasculare: prevenția populațională, prevenția la persoanele cu risc crescut și prevenția secundară. Toate cele trei strategii sunt necesare și complementare.

Strategia populațională este, în particular, esențială pentru reducerea incidenței globale a maladiilor cardiovasculare, deoarece obiectivul acesteia este reducerea factorilor de risc la nivel populațional, prin modificări ale stilului de viață și ale mediului care afectează întreaga populație, fără a necesita un exa-

Tabelul 2

Ponderea persoanelor examinate din număr ce necesitau examinări de pe lista medicului de familie în funcție de măsurări profilactice aplicate în Republica Moldova pentru perioada anilor 2009-2015, %

Nr. d/o	Măsurări aplicate	Teritoriu	Ani						
			2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1.	Tensiunea arterială	Municipii	74,8	84,0	82,9	85,8	81,6	87,1	83,8
		Raioane	83,5	85,9	87,2	93,0	86,0	88,7	86,5
		MS	81,3	85,4	85,8	90,8	84,5	87,9	85,7
2.	Colesterol seric	Municipii	53,1	50,4	66,6	66,4	66,1	70,1	70,1
		Raioane	38,1	46,8	58,4	67,6	66,0	72,6	72,6
		MS	41,7	47,5	60,2	67,3	66,0	72,0	72,0
3.	Glicemia	Municipii	68,3	64,5	75,0	81,2	73,4	77,5	70,1
		Raioane	44,0	55,0	64,9	74,5	71,5	71,7	72,6
		MS	49,6	58,4	67,4	76,7	72,0	73,2	72,0
Antropometria		Municipii	-	-	81,3	85,2	81,3	85,9	82,7
		Raioane	-	-	82,0	89,7	84,3	88,0	85,7
		MS	-	-	81,6	88,3	83,2	87,1	84,8
Total (pentru 1-3)			57,5	63,8	71,1	78,2	74,2	77,7	76,5
Total (pentru 1-4)					73,6	80,8	76,4	80,1	78,6

Sursa: Centrul Național de Management în Sănătate: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte>

men clinic al indivizilor. Acest tip de strategie este cel mai bine realizată prin stabilirea ad hoc a unor politici și intervenții la nivel de comunități.

Strategiile al căror obiectiv este reducerea riscului cardiovascular total la nivel individual includ strategiile de prevenție primară la persoanele cu risc crescut și cele de prevenție secundară. Primele sunt adresate persoanelor sănătoase care aparțin zonei superioare din distribuția riscului, iar cele de prevenție secundară sunt adresate pacienților cu leziuni de organ sau boli cardiovasculare instalate.

Pentru prevenția unui singur eveniment cardiovascular, este necesar a se interveni la un număr crescut de subiecți, fără un beneficiu aparent pentru aceștia (paradoxul prevenției). Mai mult, numărul de subiecți la care intervenția este necesară pentru prevenția unui caz va fi variabil în populații diferite sau subgrupe populaționale, în funcție de prevalența și distribuția factorilor de risc în aceste populații și de incidența bolii.

Prin efectuarea măsurilor adecvate și oportune de profilaxie primară, secundară și terțiară boala cardiovasculară poate fi prevenită esențial, constituind, de fapt, direcțiile de bază ale promovării sănătății cardiovasculare [7,9].

Creșterea impactului bolilor netransmisibile asupra sănătății populației a determinat atenția deosebită a OMS către elaborarea planurilor de măsuri, elucidate într-un șir de documente, menirea cărora este de a contribui la ameliorarea situației prin fortificarea prevenției și controlului (tab. 3).

La rând cu aceasta, se atenționează, că în promovarea sănătății cardiovasculare are o importanță deosebită, atât acțiuni la nivel de stat, cât și cele la nivel de individ, în special identificarea factorilor de risc individual. OMS estimează, că reducerea valorilor tensiunii arteriale, a obezității, fumatului și colesterolului va scădea cu mai mult de jumătate incidența bolilor cardiovasculare. În acest context, Organizația Mondială a Sănătății în Planul de Acțiuni la nivel global pentru prevenirea și controlul

bolilor netransmisibile (2013-2020) a stipulat nouă obiective-țintă [15]:

1. Reducerea relativă a riscului de deces prematur cauzat de bolile cardiovasculare, cancer, diabet, bolile respiratorii cronice cu 25%;
2. Reducerea relativă a riscului de consum nociv de alcool cu cel puțin 10%;
3. Reducerea prevalenței a inactivității fizice cu 10%;
4. Reducerea relativă a consumului mediu de sare/sodiu în rândul populației cu 30%;
5. Reducerea relativă a prevalenței consumului curent de tutun la persoanele cu vârsta de 15+ ani cu 30%;
6. Reducerea relativă a prevalenței prin hipertensiune arterială cu 25%;
7. A opri creșterea prevalenței prin diabet zaharat și obezitate;
8. Cel puțin 50% din persoanele eligibile primesc terapie medicamentoasă și consiliere (inclusiv controlul glicemic) pentru a preveni accidentele cardiace și vasculare;
9. Disponibilitatea a 80% la prețuri accesibile a tehnologiilor de bază și medicamentelor esențiale, inclusiv generice, necesare pentru tratamentul bolilor netransmisibile prioritare atât în instituțiile publice cât și private.

Aliniindu-se strategiilor globale de prevenire și control a bolilor netransmisibile, realizările la nivel național au vizat pentru următoarele direcții:

- I. Fortificarea suportului legislativ și normativ.
 - II. Evaluarea politicilor naționale actuale.
 - III. Desfășurarea acțiunilor de promovare a sănătății.
- Astfel, în perioada 2007-2016 au fost elaborate următoarele documente, ce țin de strategii în domeniul prevenirii și controlului maladiilor netransmisibile în Republica Moldova:
- Politica Națională de Sănătate a Republicii Moldova (2007-2021)
 - Strategia de dezvoltare a Sistemului de Sănătate (2008-2017)

Tabelul 3

Elaborările strategice ale OMS despre Prevenția și Controlul bolilor netransmisibile pentru perioada 2000-2015

Anul	Elaborările strategice ale OMS
2000	Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Disease
2003	WHO Framework Convention on Tobacco Control
2004	Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health
2008	Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2008-2013
2009	Global Strategy to reduce the Harmful Use of Alcohol
2010	First WHO Global Status Report on NCDs
2013	Global Action Plan for the Prevention & Control of Noncommunicable diseases 2013-2020
2014	Second WHO Global Status Report on NCDs

- Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice nr. 10-XVI din 03.02.2009
- Programul național de promovare a modului sănătos de viață pentru anii 2012-2016
- Programul național de eradicare a tulburărilor prin deficit de iod până în anul 2015
- Programul național de combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015
- Programul național privind controlul tutunului pentru anii 2012-2016 (Hotărârea Guvernului Nr.100 din 16.12.2012)
- Programul național privind controlul alcoolului pe anii 2012-2020 (Hotărârea Guvernului Nr.360 din 06.06.2012)
- Programul național de reducere a afecțiunilor de deficiența de fier și acid folic până în anul 2017
- Strategia națională pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020 (Hotărârea Parlamentului Nr.82 din 12.04.2012)
- Strategia națională de sănătate publică pentru anii 2014-2020 (Hotărârea Guvernului Nr.1032 din 10.12.2013)
- Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020 și Planul de acțiuni pentru anii 2014-2020 privind implementarea Programului național (Hotărârea Guvernului Nr.300 din 24.04.2014)
- Programul național în domeniul alimentației și nutriției pentru anii 2014-2020 și Planul de acțiuni pentru anii 2014-2016 privind implementarea Programului național (Hotărârea Guvernului Nr.730 din 08.09.2014)
- Planul național de acțiuni pentru anii 2016-2020 privind implementarea Strategiei naționale de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020 (Hotărârea Guvernului Nr.403 din 06.04.2016)

Grija față de sănătatea cardiovasculară în Republica Moldova a devenit una din prioritățile de bază ale politicii statului, fapt regăsit în special în Strategia Națională pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020 [9] și Programul Național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020 [7], cu scopul de a mări durata vieții populației Republicii Moldova și a reduce mortalitatea cardiovasculară cu 10% până în anul 2020, a stabilit 7 obiective specifice spre implementare:

1. Reducerea riscului de apariție a bolilor cardiovasculare și sporirea ratei de depistare precoce a acestora;
2. Modernizarea metodelor de diagnostic specializat și tratament;
3. Dezvoltarea cardiologiei intervenționale vas-

culare și valvulare, parte componentă a asistenței medicale înalt specializate;

4. Optimizarea diagnosticului și tratamentului aritmiilor cardiace;
5. Fortificarea și dezvoltarea serviciului de chirurgie cardiovasculară pentru acordarea asistenței medicale specializate copiilor și adulților;
6. Crearea serviciului de reabilitare cardiovasculară la nivel spitalicesc, ambulatoriu și la domiciliu, de prevenție secundară, terțiară și îngrijiri paliative;
7. Optimizarea programelor de instruire post-universitară, de pregătire a cadrelor în cardiologie și prioritizarea cercetărilor științifice.

Concluzii

1. În Republica Moldova este necesară o supraveghere multilaterală, sistematică și integrată a tuturor factori de risc modificabili, atât biologici cât și celor comportamentali, fapt ce va contribui la reducerea riscului de apariție a bolilor cardiovasculare și sporirea ratei de depistare precoce a acestora.

2. Determinarea dinamicii incidenței și prevalenței a opt factori de risc cardiovascular la nivel populațional în Republica Moldova impune o supraveghere sistematică cu o abordare complexă, atât cantitativă, cât și calitativă.

3. Dezvoltarea aspectului calitativ al supravegherii factorilor de risc contribuie la evidențierea efectelor lor pentru a asigura eficientizarea controlului acestora prin aplicarea unor intervenții primare și secundare de prevenție bazate pe dovezi.

4. Asigurarea supravegherii factorilor de risc cu o abordare calitativă complexă, multilaterală, sistematică și integrată necesită instituirea unui sistem de monitorizare, bazat pe „bunele practici” internaționale fiind ajustat la necesitățile locale.

Bibliografie

1. Chockalingam A, Balaguer-Vinto I, eds., *Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition*, Barcelona: World Heart Federation, Prous Science; 1999.
2. Chopra M, Galbraith S, Darnton-Hill I., *A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition*, Bull World Health Organ. 2002;80:952-958. [PMID: 12571723].
3. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ., *Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple risk factors*, Lancet 2003; 362: 271-80.
4. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, et al., *Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study*, Circulation.2008;118:1929-1937. [PMID: 18936332].

5. Omran AR. *The epidemiologic transition: a key of the epidemiology of population change*, Millbank Memorial Fund Q. 1971; 49:509-538. [PMID: 5155251].
6. Popkin BM, Popkin BM, Lu B, et al., *Understanding the nutrition transition: measuring rapid dietary changes in transitional countries*, Public Health Nutr. 2002;5: 947-953. [PMID: 12633520].
7. Programul Național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020. Hotărârea Guvernului nr.300 din 20 aprilie 2014. Monitorul Oficial (06.05.2014) Nr.104-109 art. Nr:327.
8. Raportul anual al Centrului National de Management si Sanatate, Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova anul 2010. <http://www.ms.md/public/info/analiza/statistics/20100/erftff/>.
9. Strategia Națională de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020. Hotărârea Parlamentului nr.82 din 12 aprilie 2012.
10. The World Health Report 2002: *Reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: World Health Organization, 2002.
11. World Health Organization. *Non-communicable diseases in South-East Asia region*. A profile. New Delhi: World Health Organization, 2002.
12. World Health Organization (WHO). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization (2011). Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf.
13. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. World Health Organization (2011). Available at: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/.
14. World Health Organization. *Global Health Risks*. Available at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
15. World Health Organization (WHO). *Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020*. World Health Organization (2013). Available at http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/.
16. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization (2014). Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>

IMPACTUL POLIMORFISMULUI GENEI RECEPTORILOR GLICOPROTEINICI TROMBOCITARI GPIIb/IIIa ÎN PREDISPOZIȚIA TROMBOTICĂ

Natalia Caproș – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Valeriu Istrati – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

natalia.capros@usmf.md

Rezumat

Articolul reflectă un studiu clinic, cu privire la determinarea polimorfismului genei receptorilor glicoproteinici trombocitari GPIIb/IIIa, ce pot precipita debutul sau recurența în sindromul coronarian acut, cu impact de dezvoltare a infarctului de miocard.

Cuvinte-cheie: polimorfismul genei receptorilor glicoproteinici trombocitari GPIIb/IIIa, sindromul coronarian acut

Summary. Gene polymorphism of the glycoprotein platelet GP IIb/IIIa receptors impact on thrombotic predisposition

Article reflects a clinical study of glycoprotein platelet GPIIb/IIIa receptors polymorphism evaluation, which may precipitate the onset or recurrence of the acute coronary syndrome, with impact on myocardial infarction development.

Key words: Glycoprotein platelet GPIIb/IIIa gene polymorphism, acute coronary syndrome

Резюме. Влияние полиморфизма гена тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa на тромботическую предрасположенность

Статья отражает клиническое исследование полиморфизма гена тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa, который может повлиять на начало или рецидив острого коронарного синдрома с развитием инфаркта миокарда.

Ключевые слова: полиморфизм гена тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa, острый коронарный синдром

Actualitate. Primele încercări de a rezolva „misterul” geneticii cardiopatiei ischemice (CPI) s-au bazat pe studiul bolilor monogenice (mendeliene)

ale metabolismului lipidelor. În ultimul deceniu polimorfismele mai multor gene asociate cu tulburări de coagulare și tromboză au fost suspectate de a fi im-

plicate în procesul de progresie a aterosclerozei prin creșterea predispoziției trombotice cu impact pe risc de sindroame coronariene acute [1].

Obiectiv: Evaluarea impactului polimorfismului genei receptorilor glicoproteicilor trombocitari GPIIb/IIIa în predispoziția trombotică la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Material și metode. În prezentul studiu au fost incluși 405 pacienți, care au suportat un eveniment coronarian acut cu sau fără supradenivelarea segmentului ST și au fost spitalizați în IMSP SCM „Sfânta Treime”. Criteriul de includere în studiu l-a constituit diagnosticul clinic de infarct miocardic (IM) acut cu undă Q și non-Q, angină instabilă sau angină stabilă.

Polimorfismul genelor candidate și mutațiile asociate cu CPI s-au identificat prin analiza lungimii fragmentelor amplificate prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP), realizată în Laboratorul Genetică Moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei.

Rezultate și discuții. Analizarea frecvenței variantelor polimorfe PIA_1/PIA_2 ale genei GPIIb/IIIa (PIA_1/A_2), utilizând digestia cu enzima Msp-I, a constatat că genotipul de risc A_2A_2 a fost detectat la 63 (22.50%) pacienți și la 28 (09.66%) persoane din lotul martor, diferența fiind statistic semnificativă ($\chi^2=16.28$, $p<0.001$). Diferențe certe între categoriile de vârstă lipseau, dar se remarcă o tendință de prevalare a genotipului de risc A_2A_2 la bărbați (53.39% vs 43.24%, $p=0.06$, fig. 1).

Nu au existat diferențe între pacienții cu CPI și persoanele din lotul martor în ceea ce privește frecvența genotipului A_1A_2 (52.07% vs 50.36%, $p>0.05$). Este necesar de remarcat, însă, că varianta de risc A_2A_2 s-a detectat la 63 (22.50%) pacienți și la 28 (09.66%) persoane din lotul martor, diferența fiind statistic concludentă ($\chi^2=16.28$, $p<0.001$).

Analiza genotipării polimorfismului A_1A_2 al genei GPIIb/IIIa în prezentul studiu a relevat o tendință de prevalare a portajului alelei mutante A_2 la pacienții cu CPI comparativ cu persoanele din lotul martor (72.85% vs 70.71%, $p=0.06$). În același timp, frecvența portajului de alele recesive A_1 la pacienții coronarieni (27.15% vs 29.29%, $p=0.06$) înregistra nivele mai reduse, comparativ cu purtătorii din lotul martor.

Glicoproteinelor trombocitare membranare le revine un rol semnificativ în adezivitatea și agregarea trombocitară. Sunt cunoscute variante alelice pentru gena GPIIb/IIIa, legătura cărora cu fibrinogenul reprezintă reacția cheie în procesul de agregare plachetară. Prezența alelei PIA_2 conduce la amplificarea funcției receptorilor IIB/IIIa și se asociază cu agregarea plachetară intensă ADF-indusă *in vitro* [2].

Analiza relației portajului polimorfismului A_1A_2 al PIA cu factorii de risc a relevat prezența unei diferențe semnificative între purtătorii de genotipuri A_1A_1 , A_1A_2 și A_2A_2 în ceea ce privește prevalența tabagismului (48.68% și 53.90% vs 69.84%, respectiv, $p<0.01$) și a dislipidemie mixte (59.21% și 75.17% vs 63.49%, $p<0.05$).

Nu s-au constatat diferențe statistic concludente între loturile de purtători ai diferitor genotipuri A_1A_1 , A_1A_2 și A_2A_2 în ceea ce privește ponderea pacienților cu DZ (14.47% și 28.37% vs 17.46%, respectiv, $p<0.05$), iar repartitia în funcție de IMC >30 a avut un caracter de tendință în aceeași comparație (52.63% și 48.93% vs 36.51%, respectiv, $p=0.07$).

De evidențiat diferența statistic semnificativă între loturile comparate în privința ponderii IM vechi în anamneza pacienților studiați: genotipul A_2A_2 a fost detectat mai frecvent, decât portajul A_1A_1 (20.63% vs 9.21%, respectiv, $p<0.05$).

Referitor la indicatorii de antecedente familiale de BCV premature, cum ar fi vârsta depistării primare a BCV și AVC suportat, diferențe statistic semnificative nu s-au înregistrat. Analiza caracteristicilor clinice în

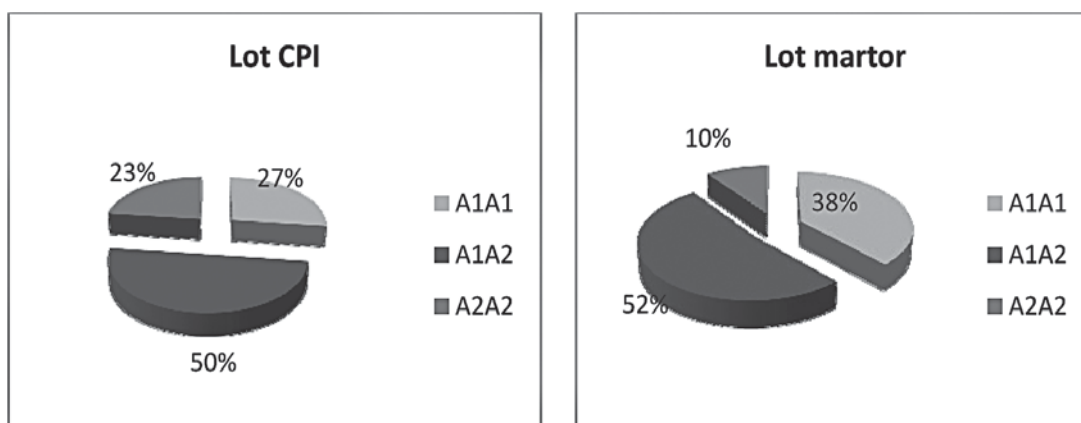


Fig. 1. Frecvențele genotipurilor polimorfismului PIA_1/PIA_2 al genei GPIIb/IIIa în lotul de pacienți cu CPI

funcție de polimorfismul substratului A_1A_2 al P1A a relevat, că, deși gradele moderate de obezitate sunt distribuite similar la purtătorii de genotipuri A_1A_2 și A_2A_2 , gradele extreme de obezitate au fost constatate numai la purtătorii de genotipuri A_1A_1 .

Interpretarea caracteristicilor biochimice în funcție de polimorfismul A_1/A_2 al genei GP IIb/IIIa a relevat, că portajul genotipului A_2A_2 se asocia cu valori mai înalte de protrombină, comparativ cu variantele de referință: A_1A_1 și A_1A_2 ($106.96 \pm 0.52\%$ vs $90.83 \pm 0.59\%$ vs $80.00 \pm 1.05\%$, $p < 0.05$).

Nu s-au constatat diferențe concludente între loturile cu portajul alelelor de risc A_2 și nivelul de glicemie bazală (5.86 ± 0.17 și 5.64 ± 0.18 vs 6.05 ± 0.23 mmol/l), de creatinină (108.42 ± 2.32 și 95.54 ± 1.35 vs 100.25 ± 1.44 μ mol/l) și de colesterol total (5.45 ± 0.05 și 6.26 ± 0.03 vs 5.79 ± 0.33 mmol/l, $p > 0.05$), în comparație cu alte variante polimorfe: A_1A_1 și A_1A_2 .

Semne de insuficiență cardiacă cronică (ICC) gr. III și gr. IV au prezentat 25.53% dintre purtătorii genotipului A_1A_2 , 15.87% dintre purtătorii genotipului A_2A_2 și 14.47% dintre purtătorii genotipului A_1A_1 ($p > 0.05$).

Deși numărul de pacienți cu fracția FE < 50% în loturile de pacienți cu portajul alelelor A_1A_1 , A_1A_2 și A_2A_2 (50.00% și 53.90% vs 47.62%, respectiv) nu se deosebea veridic, durata de internare a homozigoților A_2A_2 înregistra o tendință de creștere (9.89 ± 0.24 și 10.43 ± 0.52 vs 11.8 ± 0.36 zile, $p = 0.07$).

Analizând rezultatele explorărilor electrocardiografice, ecografice, coronarangiografice și evenimentele cardiovasculare majore ale pacienților cu CPI în funcție de polimorfismul P1A_{1/2} am constatat lipsa asocierii dintre acești parametri. Este notabil acel fapt, că fiecare a patra persoană dintre purtătorii variantelor de risc A_2A_2 și A_1A_2 raporta IM acut cu unda Q (28.36% și 22.22% vs 19.73%, $p < 0.05$), comparativ cu persoanele fără acest portaj (A_1A_1).

Astfel, referitor la spectrul factorilor de risc și prezentarea clinică în funcție de polimorfismul genei GP, înregistrat în prezentul studiu, se poate afirma, că portajul alelei A_2 și starea homozigotă A_2A_2 se asocia cu prezența dislipidemieii ($r_{xy} = 0.53$, $p_{(A_2A_2-A_1A_1)} < 0.05$), cu tabagismul [$r_{xy} = 0.64$, $p_{(A_2A_2-A_1A_1)} < 0.01$], ca factori de risc și cu o frecvență înaltă de IM suportat.

Numeroase studii au sugerat, că polimorfismul P1A₂ se asociază cu o aterotromboză mai agresivă, care afectează mult prognosticul la pacienții cu un risc înalt. Primordial au fost studiate polimorfismele genelor implicate în funcția trombocitelor, care joacă un rol esențial în aterotromboză [3], funcția lor fiind strâns legată de interacțiunea cu fibrinogenul, factorul von Willebrand și agoniștii trombocitari. Din recepto-

rii implicați în aderarea plachetară complexul glicoproteic membranar GPIIb/IIIa (GPαIIb/CD41 și/sau GPβ3/CD61) este dominant și reprezintă situsul de legare pentru fibrinogen [4].

Utilizarea inhibitorilor receptorilor GP IIb/IIIa la bolnavii coronarieni a sporit interesul de studiere a genei GP IIIa, care are polimorfism cu antigenul plachetar 1 (P1A₁) și 2 (P1A₂). În alela P1A₂, citozina este substituită cu timină în exonul 2, care este fenotipic tradus prin înlocuirea prolinei cu leucină în poziția 33 în receptorii GPIIIa. Un studiu *in vitro* a demonstrat, că varianta P1A₂ amplifică asamblarea receptorilor GPIIb/IIIa cu fibrinogenul, intensificând, astfel, agregarea plachetară indusă de agoniști [5].

În acest context, Weiss și colaboratorii [6] au prezentat date noi cu privire la relația între polimorfismul P1A₂ al genei GP IIIa și tromboza coronariană acută, această asociere fiind mai evidentă la pacienții cu evenimente coronariene până la vârsta de 60 de ani, sugerând că acest polimorfism este un factor de risc ereditar pentru tromboza coronariană. După acest raport original, în care se menționa polimorfismul P1A₂ în calitate de factor de risc pentru infarct miocardic (IM) sau angină instabilă, în numeroase investigații a fost studiat acest polimorfism în scopul de a descoperi un factor de risc trombogenic.

Aceste constatări au fost ulterior extinse pe boli arteriale periferice de Mikkelson și colaboratorii [5], care au relatat despre asocierea variantei P1A₂ cu progresia aterosclerozei aortei abdominale. În mod similar, într-un studiu prospectiv în orașul Copenhaga, care a cuprins 9149 de bărbați în vârstă sub 40 ani cu IM, s-a constatat risc triplu de boală coronariană la homozigoții cu polimorfism P1A₂ [7].

Într-o cercetare, condusă de Galasso G. și colaboratorii [8], pe un lot de pacienți cu CPI s-a constatat, că prezența genotipului P1A₂ se asociază cu un risc de IM și deces de 3 ori mai mare. De remarcat, că pacienții purtători de alele P1A₂, aflați sub supraveghere, au avut nevoie de revascularizare repetată, iar 50% din pacienți au fost expuși PCI repetate pentru apariția infarctului miocardic repetat.

Într-adevăr, la pacienții cu CPI, supuși intervențiilor percutane, prezența alelei P1A₂ se asocia cu un risc crescut de deces, de leziuni cerebrale severe, de IM și de revascularizare miocardică repetată [9].

Pe de altă parte, alte numeroase cercetări nu au reușit să confirme această asociere și meta-analiza a 23 de investigații atestă lipsa de asociere între alela P1A₂ și riscul de IM, acest rezultat fiind confirmat și de alți autori [10].

Astfel, Kastrati A. și colaboratorii în studiul lor, efectuat într-o manieră prospectivă, nu a determinat asociații între polimorfismul P1A₂ și riscul relativ de

a dezvoltă IM, accident vascular cerebral sau tromboză venoasă [11].

Concluzie

Portajul alelei A_2 și starea homozigotă A_2A_2 se asociază cu o frecvență înaltă de infarct miocardic, în special la fumătorii cu dislipidemie. Genotiparea variantei alelice A_2 a genei GPIIb/IIIa se indică a fi efectuată coronarienilor cu dislipidemie, în special la fumători.

Bibliografie

1. Lusis A. Genetics of atherosclerosis. *Trends in Genetics*. 2012; 28:267-275.
2. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*., 2007;357(24):2482-2494.
3. Lefkovits J., Plow E., Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *The New England journal of medicine*., 2005,332(23):1553-1559.
4. Smith G. D., Harbord R., Milton J. et al. Does Elevated Plasma Fibrinogen Increase the Risk of Coronary Heart Disease? Evidence from a Meta-Analysis of Genetic Association Studies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*., 2005;25:2228.
5. Michelson A., Furman M., Goldschmidt-Clermont P. et al. Platelet GP IIIa $PI(A)$ polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*., 2010, 101(9):1013-1018.
6. Weiss E., Bray P., Tayback M. et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *The New England journal of medicine*., 2006, 334(17):1090-1094.
7. Bojesen S., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa $PI(A2)/PI(A2)$ homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009, 42(4):661-667.
8. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIA $PIA2$ polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2010,10:41.
9. Burr D., Doss H., Cooke G., et al. A meta-analysis of studies on the association of the platelet PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart disease. *Stat Med*. 2009; 22:1741-1760.
10. Zhu M., Weedon J., Clark L. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa $PIA1/A2$ polymorphism with myocardial infarction. *The American journal of cardiology*., 2010,86(9):1000-1005.
11. Kastrati A., Schomig A., Seyfarth M. et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation*., 2009; 99(8):1005-1010.

FACTORII DE RISC ȘI DETECTĂRILE ANGIOGRAFICE LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT

Marcel Abraș¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,

Livi Grib¹ – dr. hab. în med., prof. univ.,

Cristina Gheorghiu¹ – studentă,

Andrei Grib² – cardiolog intervenționist,

Artiom Surev² – cardiolog intervenționist,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul de Cardiologie

abrashmarcel@gmail.com

Rezumat

În studiu au fost incluși doar pacienții cu SCA și stenoză $\geq 50\%$, demonstrată angiografic. Au fost evaluați factorii convenționali de risc cardiovascular implicați în patologia coronariană și relația lor cu numărul vaselor afectate. La pacienții cu sindrom coronarian acut și stenoză severă a arterelor coronariene, demonstrată angiografic, prevalența factorilor de risc a fost foarte înaltă, 98,02% dintre pacienții supuși evaluării prezentând cel puțin un factor de risc convențional cardiovascular. Hipertensiunea arterială și dislipidemia s-au dovedit a fi cei mai importanți factori de risc incriminați în patologia coronariană. Analiza de corelație a demonstrat o legătură slabă între numărul factorilor de risc și numărul vaselor coronariene afectate, această corelație fiind semnificativă la femei.

Cuvinte-cheie: SCA, CAD, factori de risc

Summary. Risk factors and angiographic detections in patients with acute coronary syndrome

The study included only the patients with ACS and CAD with stenosis $\geq 50\%$, angiographically demonstrated. There were assessed conventional cardiovascular risk factors involved in the coronary artery disease and their correlation with the number of affected vessels. We found that the prevalence of risk factors was very high, 98,02% of patients presented

at least one of the five cardiovascular conventional risk factors. Hypertension and dyslipidaemia were the most prevalent risk factors incriminated in the coronary artery disease (CAD). Correlation analysis showed a weak link between number of risk factors and the number of affected coronary arteries, this correlation is significant in women.

Key words: ACS, CAD, risk factors

Резюме. Факторы риска и ангиографические данные у больных с острым коронарным синдромом

В исследование были включены только пациенты с ОКС и ИБС (стеноз $\geq 50\%$), ангиографически продемонстрирована. Были оценены традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с патологией коронарных артерий и их отношение к числу пораженных сосудов. Мы обнаружили, что распространенность факторов риска очень высока, 98,02% пациентов представили по меньшей мере одного из пяти традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Гипертония и дислипидемия были наиболее распространенными факторами риска инкриминируемые в ишемической болезни сердца (ИБС). Корреляционный анализ показал слабую связь между числом факторов риска и количества пораженных коронарных артерий, эта корреляция является значимым у женщин.

Ключевые слова: ОКС, ИБС, факторы риска

Introducere

Sindromul coronarian acut (SCA) reprezintă o problemă majoră de sănătate, având o rată importanță din numărul total de spitalizări în toată lumea [6]. Există un acord general privind etiologia multifactorială a bolii arteriale coronariene (coronary artery disease; CAD) și corelația strânsă dintre incidența acestei boli odată cu avansarea în vârstă. Factorii de risc cardiovasculari convenționali, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul și dislipidemia, cresc riscul de a dezvolta boala coronariană (CAD) [4]. Analiza bibliografică a 14 studii clinice internaționale, efectuate pe pacienții cu sindrom coronarian acut, a demonstrat că 85% din pacienții cu SCA prezintă cel puțin un factor de risc [1, 10]. Totodată, studiile de prevenție primară au arătat că depistarea precoce și tratamentul agresiv al factorilor de risc previn apariția evenimentelor cardiovasculare [9].

Corelația puternică dintre valorile profilului lipidic și incidența bolii coronariene este bine cunoscută și demonstrată printr-un număr impunător de trialuri, astfel, dislipidemia, prin ea însăși și prin interacțiunea cu alți factori de risc cardiovascular poate afecta evoluția aterosclerozei coronariene. Creșterea colesterolului total (CT) și a colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică (LDL-C) sunt considerate principalele ținte de urmărit, în special datorită faptului că aceste valori pot fi modificate prin schimbarea stilului de viață și prin terapii medicamentoase [3].

Cu toate că există unele asocieri puternice între factorii de risc și apariția CAD, studiile angiografice la pacienții fără SCA au demonstrat rezultate contradictorii în ceea ce privește corelarea factorilor de risc cardiovascular și severitatea aterosclerozei coronariene, având în vedere că majoritatea rapoartelor sunt bazate pe evaluarea prevalenței factorilor de risc în determinismul SCA fără a ține cont de prezența sau absența leziunilor coronariene [8].

Problema prevalenței factorilor de risc la mo-

mentul internării la pacienții cu SCA și CAD semnificativă (stenoza $\geq 50\%$) determinată prin angiografie coronariană este puțin elucidată [4]. În ciuda acestor date, incidența și prevalența reală în țările în curs de dezvoltare rămâne a fi dezbătută.

Câte din sindroamele coronariene acute corespund infarctului miocardic cu supradenivelare a segmentului ST? Care este patternul arterial caracteristic pacienților cu SCA? Aceste date sunt puțin analizate în Republica Moldova.

Scopul studiului a fost de a investiga prevalența factorilor de risc cardiovascular și profilul lipidic la pacienții admiși în staționar cu diagnosticul de SCA și CAD semnificativă (stenoza $\geq 50\%$), demonstrată coronaroangiografic.

Material și metode

Acesta reprezintă un studiu retrospectiv, în care au fost incluși pacienți cu SCA admiși în sala de cateterism cardiac a IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada octombrie–decembrie 2015.

Au fost analizați toți pacienții cu vârsta de peste 18 ani, internați cu diagnosticul de SCA. Un alt criteriu de includere a fost reprezentat de stenoza semnificativă ($\geq 50\%$) a arterelor coronariene. Pacienții fără modificări angiografice sau care au prezentat stenoze $< 50\%$ ale oricăror vase epicardice, au fost excluși din lotul de studiu, considerându-se că SCA la acești pacienți a fost secundară embolismului coronarian, arteritei, disecției spontane etc.

Extinderea CAD a fost clasificată drept monocoronariană, bicoronariană sau tricoronariană, în dependență de numărul vaselor coronariene afectate de stenoza $\geq 50\%$.

Informația colectată a inclus datele demografice, caracteristicile clinice, testele de laborator și rezultatele angiografiei coronariene. Pacienții cu SCA identificați au fost clasificați în grupul pacienților ce au suportat infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și, respectiv, cei cu sindrom corona-

rian acut fără elevarea segmentului ST (SCA-NSTE). STEMI a fost definit, conform Societății Europene de Cardiologie, ca prezența simptomelor determinate de ischemie însoțite de supradenivelarea de segment ST în două derivații complementare $\geq 0,25$ mV la bărbați cu vârsta sub 40 de ani și $\geq 0,2$ mV la bărbați peste 40 de ani sau $\geq 0,15$ la femei în derivațiile V_2 - V_3 și/sau $\geq 0,1$ mV în celelalte derivații (în absența hipertrofiei de ventricol stâng sau unui bloc de ram stâng recent instalat). SCA-NSTE a fost definit ca durerea retrosternală tipică fără supradenivelare persistentă de segment ST [2]. Ulterior, am făcut distincția dintre infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) și angina instabilă prin aprecierea biomarkerilor cardiaci (pozitivi pentru NSTEMI).

Datele despre prezența sau absența factorilor de risc (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, fumatul, obezitatea) au fost colectate din fișele pacienților. Am definit ca valori sporite ale CT fiind ≥ 4.5 mmol/l, LDL-C ≥ 2.5 mmol/l și TG ≥ 1.7 mmol/l; nivelul scăzut de HDL-C a fost considerat $\leq 1,0$ mmol/l pentru bărbați și $\leq 1,3$ mmol/l pentru femei.

Supraponderabilitatea și obezitatea au fost diagnosticate în conformitate cu criteriile OMS, înregistrând indicii masei corporale (IMC). Formula IMC a putut fi aplicată doar pentru 93 de pacienți, ale căror date despre masa corporală și talie au fost notate în fișa medicală din staționar. Astfel, pacienții au fost grupați în normoponderali (IMC $\leq 24,9$ kg/m²), supraponderali (IMC 25-29,9 kg/m²) și obezi (IMC ≥ 30 kg/m²).

Pentru efectuarea analizei statistice, pacienții au

fost împărțiți în două loturi, conform genderului. Datele au fost prelucrate și supuse analizei statistice în programul Excel. Variabilele numerice continue, cu distribuție normală, sunt prezentate prin medie și deviație standard, iar semnificația diferențelor a fost testată cu testul Student. Variabilele categoriale sunt exprimate prin frecvențe absolute și relative.

Rezultate

În cadrul studiului, am identificat 151 de pacienți cu SCA și CAD severă (stenoză $\geq 50\%$), având vârsta medie de $62,5 \pm 9,1$ ani. Dintre aceștia, 113 (74,84%) au fost bărbați.

STEMI a fost diagnosticat la 29,14% din cazuri, iar SCA-NSTE – la 70,85% dintre pacienți, unde 6,62% au fost date de NSTEMI și 64,23% - de angina instabilă. Din numărul total de pacienți evaluați în cadrul studiului, 25,17% au prezentat la angiografia coronariană leziuni monovasculare, 15,89% – leziuni bicoronariene, iar majoritatea – 58,94% - afectare tricoronariană, existând unele diferențe între extinderea patologiei coronariene în dependență de gender. Femeile au prezentat o rată mai mare de afectare monovasculară (34,21% vs. 22,12%; $P > 0,05$), pe când bărbații au fost diagnosticați mai frecvent cu afectarea aterosclerotică tricoronariană (62,83% vs 47,37%; $P > 0,05$).

În populația studiată, cel mai frecvent întâlnit factor de risc s-a dovedit a fi hipertensiunea arterială (prezentă la 83,44% din pacienți), urmată de dislipidemie (80,79%), obezitate (34,44%) și diabet zaharat (29,14%). Tabagismul s-a dovedit a fi un factor de risc mai puțin semnificativ, prezent doar în grupul bărbaților. S-a determinat că există o diferență între

Tabelul 1

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților

	Total pacienți (n=151)	Bărbați (n=113)	Femei (n=38)	Valoarea P
Vârsta medie (ani)	62,5±9,1	61,68±9,26	64,92±8,14	<0,05
Tipul SCA, n (%)				
STEMI	44 (29,14)	31 (27,43)	13 (34,21)	>0,05
NSTEMI	10 (6,62)	7 (6,2)	3 (7,9)	>0,05
Angină instabilă	97 (64,23)	75 (66,37)	22 (57,89)	>0,05
IMC, n (%)				
$\leq 24,9$ kg/m ²	13 (13,98)	10 (13,89)	3 (14,29)	>0,05
25-29,9 kg/m ²	40 (43,01)	34 (47,22)	6 (28,57)	<0,05
≥ 30 kg/m ²	40 (43,01)	28 (38,89)	12 (57,14)	<0,05
Afectarea coronariană, n (%)				
monovasculară	38 (25,17)	25 (22,12)	13 (34,21)	>0,05
bicoronariană	24 (15,89)	17 (15,05)	7 (18,42)	>0,05
tricoronariană	89 (58,94)	71 (62,83)	18 (47,37)	>0,05

SCA – Sindrom coronarian acut

STEMI – Infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST

NSTEMI – Infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST

IMC- Indicele masei corporale

prevalența factorilor diferitor factori de risc cardiovascular la femei, comparativ cu bărbații. Astfel, factorii de risc precum dislipidemia și obezitatea au supraprezentat grupul femeilor (dislipidemie: 76,32% vs. 77,88%, respectiv obezitate: 44,74% vs. 30,97%), pe când ceilalți factori de risc convenționali (hipertensiunea arterială: 85,84% vs. 76,32%; diabetul zaharat: 30,97% vs. 23,68% și tabagismul: 19,47% vs. 0%) au fost mai frecvent depistați în rândul bărbaților. Prezența a cel puțin unui factor de risc convențional cardiovascular a fost înregistrată la 98,02% din pacienții cu SCA evaluați, respectiv, în doar 1,97% din cazuri nu a fost descris niciun factor de risc, 15,23% din lotul supus studiului a prezentat un singur factor de risc, 39,07% - doi factori de risc, 27,82% - trei, 14,57% - patru și 1,33% din pacienți au prezentat toți factorii de risc.

Prevalența factorilor de risc evaluați a avut o distribuție neuniformă conform genderului, grupul băr-

baților prezentând mai frecvent doi, patru sau toți factorii de risc. În contrast, prezența unui sau a trei factori de risc a fost mai mare la femei decât la bărbați. Analiza lipidelor serice a demonstrat valori medii cu o ușoară deviere spre dreapta pentru colesterolul total ($4,88 \pm 1,23$ mmol/l), LDL-C ($2,74 \pm 1,06$) și TG ($1,88 \pm 1,26$), pe când cifrele HDL-C nu au prezentat modificări importante ($1,23 \pm 0,19$). Colesterolul total a fost mai sporit la femei decât la bărbați ($5,32 \pm 1,26$ mmol/l vs. $4,74 \pm 1,18$ mmol/l). Analiza de corelație a demonstrat o legătură slabă între numărul factorilor de risc și numărul vaselor coronariene afectate ($r=0,14$; $P=0,1$), această corelație fiind semnificativă la femei ($r=0,33$; $P=0,04$).

Discuții

Unul dintre cele mai mari avantaje ale cunoașterii cardiopatiei ischemice o constituie rolul diferitor factori de risc în instalarea și progresarea acesteia. O metaanaliză a unor trialuri a relevat o incidență me-

Tabelul 2

Prevalența factorilor convenționali de risc cardiovascular

	Total pacienți (n=151)	Bărbați (n=113)	Femei (n=38)	Valoarea P
Tabagism, n (%)	22 (14,56)	22 (19,47)	0	<0,001
Hipertensiunea arterială, n (%)	126 (83,44)	97 (85,84)	29 (76,32)	>0,05
Dislipidemia, n (%)	122 (80,79)	88 (77,88)	34 (89,47)	>0,05
Diabet zaharat, n (%)	44 (29,14)	35 (30,97)	9 (23,68)	>0,05
Obezitatea, n (%)	52 (34,44)	35 (30,97)	17 (44,74)	>0,05
Numărul factorilor de risc, n (%)				
0	3 (1,97)	3 (2,65)	0	>0,05
1	23 (15,23)	15 (13,27)	8 (21,05)	>0,05
2	59 (39,07)	46 (40,71)	13 (34,21)	>0,05
3	42 (27,82)	29 (25,66)	13 (34,21)	>0,05
4	22 (14,57)	18 (15,93)	4 (10,53)	>0,05
5	2 (1,33)	2 (1,77)	0	>0,05

Tabelul 3

Profilul lipidic la pacienții cu sindrom coronarian acut

	Total pacienți (n=151)	Bărbați (n=113)	Femei (n=38)	Valoarea P
Colesterol total	$4,88 \pm 1,23$	$4,74 \pm 1,18$	$5,32 \pm 1,26$	<0,05
≥4,5 mmol/l, n (%)	85 (56,29)	59 (52,21)	26 (68,42)	>0,05
<4,5 mmol/l, n (%)	66 (43,71)	54 (47,79)	12 (31,58)	>0,05
LDL-C	$2,74 \pm 1,06$	$2,60 \pm 0,96$	$3,15 \pm 1,24$	<0,05
≥2,5 mmol/l, n (%)	82 (54,30)	56 (49,56)	26 (68,42)	<0,05
<2,5 mmol/l, n (%)	69 (45,7)	57 (50,44)	12 (31,58)	<0,05
HDL-C	$1,23 \pm 0,19$	$1,22 \pm 0,22$	$1,27 \pm 0,08$	<0,05
≤1,0(b)/1,3(f) mmol/l, n (%)	34 (22,52)	10 (8,85)	24 (63,16)	<0,001
>1,0(b)/1,3(f) mmol/l, n (%)	117 (77,48)	103 (91,15)	14 (36,84)	<0,001
TG	$1,88 \pm 1,26$	$1,9 \pm 1,34$	$1,84 \pm 0,95$	>0,05
≥1,7 mmol/l, n (%)	62 (38,41)	41 (36,28)	17 (44,74)	>0,05
<1,7 mmol/l, n (%)	89 (61,59)	72 (63,72)	21 (55,26)	<0,05

LDL-C – Lipoproteine cu densitatea joasă

HDL-C – Lipoproteine cu densitate înaltă

TG – Trigliceride

f – femei

b – bărbați

die relativ mai mare (42%) a afectării aterosclerotice triconariene [11], ceea ce vine să demonstreze și studiul nostru, în care ateroscleroza triconariană severă a fost determinată în 58,94% din cazuri.

În trecut, se considera că mai mult de 50% din pacienții cu SCA și CAD nu prezintă niciun factor convențional de risc cardiovascular. Ulterior, Greenland et al., analizând studiile prospective, au demonstrat prevalența înaltă a unui sau mai multor factori de risc pentru CAD la indivizii care au manifestat evenimente ischemice fatale și non-fatale [5]. Noi am determinat o prevalență mai înaltă a factorilor de risc implicați în cardiopatia ischemică semnificativă (stenoză $\geq 50\%$) față de cea raportată pentru pacienții cu SCA, indiferent de severitatea stenozării. Astfel, în studiul nostru, prezența a cel puțin unui factor de risc convențional cardiovascular a fost identificată la 98,02% din pacienți, pe când prevalența factorilor de risc la toți pacienții cu SCA reprezintă, în mediu, 85% [1, 10].

În registrele SCA, femeile tind să prezinte o vârstă mai înaintată și sunt mai predispuse la hipertensiune arterială și diabet zaharat. În contrast, tabagismul și dislipidemia sunt mai frecvente la bărbați. Aceste date diferă de rezultatele obținute în studiul nostru, în care prevalența factorilor de risc diferă în dependență de gender, demonstrând că dislipidemia și obezitatea sunt mai des întâlnite la femei, pe când hipertensiunea arterială și diabetul zaharat – la bărbați. Femeile rămân să prezinte o vârstă medie mai mare decât a bărbaților. Tabagismul, în lotul nostru de studiu, a fost prezent doar la bărbați.

Concluzii

La pacienții cu sindrom coronarian acut și stenoză severă a arterelor coronariene, demonstrată angiografic, prevalența factorilor de risc a fost foarte înaltă, 98,02% dintre pacienții supuși evaluării prezentând cel puțin un factor de risc convențional cardiovascular. Această prevalență este mai mare față de cea raportată pentru toți pacienții cu SCA, indiferent de extinderea leziunilor aterosclerotice coronariene. Hipertensiunea arterială și dislipidemia s-au dovedit a fi cei mai importanți factori de risc incriminați în patologia coronariană.

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat au predominat în lotul bărbaților, cauzând astfel o rată majorată a comorbidităților la acești pacienți, care pot avea efect nefast asupra prognosticului. Majoritatea pacienților au prezentat doi-trei factori de risc. Analiza profilului lipidic a demonstrat prezența a cel

puțin unui tip de dislipidemie în 80,79% din cazuri, cu o prevalență semnificativă a nivelelor sporite de LDL-C (54,3%).

Majoritatea factorilor de risc cardiovascular evaluați în cadrul studiului sunt modificabili și se supun tratamentului.

Bibliografie

1. Dilip C. et al. *Prevalence of cardiovascular risk factors and management practices of acute coronary syndrome in a tertiary care hospital*. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2015 Nov;26(6):547-54.
 2. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. European Heart Journal (2012) 33, 2574; doi:10.1093/eurheartj/ehs 215.
 3. *ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. European Heart Journal (2011) 32, 1775 doi:10.1093/eurheartj/ehr 158.
 4. González-Pacheco et al. *Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2014;10 815–823.
 5. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. *Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. Circulation. 1999;100(13):1481–1492.
 6. Hala Mahfouz Badran et al. *Age-Related Alteration of Risk Profile, Inflammatory Response, and Angiographic Findings in Patients with Acute Coronary Syndrome*. Clinical Medicine: Cardiology 2009;3 15–28.
 7. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. *Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes*. Am J Cardiol. 2003;91(12):1466–1469. A6.
 8. Hasin Y, Eisenberg S, Friedlander J, Lewis BS, Gotsman MS. *Relationship between extent of coronary artery disease and correlative risk factors*. AmHeart J. 1979; 98(5):555–561.
 9. *Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet. 2002; 360 (9326):7–22.
 10. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease*. JAMA. 2003; 290(7): 898–904.
- Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, et al. *One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multivessel disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials*. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:512-519.

RATA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE MAJORE LA PACIENȚII EXPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIANE

Carolina Dumanschi¹ – dr. în șt. med.,
Victoria Ivanov¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Stela Fuior¹ – cercet. șt.,
Artiom Surev¹ – cercet. șt.,
Tatiana Melnic¹ – cercet. șt.,
Lilia Simionov¹ – doctorandă,
Svetlana Derejovschi² – doctorandă,
¹IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Cardiologie intervențională”,
²USMF „Nicolae Testemițanu”
carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Intervenția coronariană percutanată (PCI), de asemenea, cunoscută sub numele de angioplastie coronariană, este o tehnică nechirurgicală pentru tratarea bolii coronariene obstructive, inclusiv angină instabilă, infarctul miocardic acut și boala coronariană multivasculară. Boala cardiacă coronariană rămâne o problemă majoră de sănătate publică în țările industrializate. Cu toate că noi strategii terapeutice sunt în dezvoltare pentru a reduce aterogeneza în arterele coronare, angioplastia este în continuare cea mai comună metodă de tratament. În acest studiu s-a urmărit rata evenimentelor coronariene majore (infarct miocardic fatal și nonfatal, AVC, sindrom coronarian acut, revascularizarea vasului țintă). Suma evenimentelor cardiovasculare a fost statistic nesemnificativă: în lotul III a fost de 18,75% vs 6,26% în lotul I și 11,04% în lotul II.

Cuvinte-cheie: angioplastie coronariană, evenimente cardiovasculare majore, infarct miocardic

Summary. Evaluation of major cardiovascular events in patients undergoing coronary angioplasty

Percutaneous Coronary Intervention (PCI), also known as coronary angioplasty is a non-surgical technique for treating obstructive coronary artery disease, including unstable angina, acute myocardial infarction and multivessel coronary disease. Coronary heart disease remains a major public health problem in industrialized countries. Although we are developing therapeutic strategies to reduce atherogenesis in the coronary arteries, angioplasty is still the most common method of treatment. In this study we aimed rate of major coronary events (fatal and nonfatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, revascularization of the target vessel). The amount of cardiovascular events was: in group III was 18,75% vs 6,26% in group I and 11.04% group II.

Key words: coronary angioplasty, major cardiovascular events, myocardial infarction

Резюме. Частота основных сердечно-сосудистых событий при лечении больных после коронарной ангиопластики

Чрескожное коронарное вмешательство, также известная как коронарная ангиопластика является нехирургическим методом для лечения обструктивного заболевания коронарной артерии, в том числе нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца остается серьезной проблемой здравоохранения в промышленно развитых странах. Хотя мы разрабатываем терапевтические стратегии для снижения атерогенеза в коронарных артериях, ангиопластика по-прежнему является наиболее распространенным методом лечения. В данном исследовании мы наблюдали за основными коронарными событиями (фатальный и нефатальный инфаркта миокарда, инсульта, острого коронарного синдрома, реваскуляризации целевого сосуда). Количество сердечно-сосудистых событий было статистически незначимым: в III группе было 18,75%, 6,26% и 11,04% в I и II группе.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, основные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда

Intoducere

Intervenția coronariană percutanată (PCI) reduce angina pectorală și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu boala coronariană obstructivă. O limitare a PCI este apariția reacțiilor adverse majore, printre care: tromboza, restenoza, infarctul miocardic, care reduc din calitatea vieții și din beneficiile tratamentu-

lui [1]. Infarctul miocardic periprocedural poate avea un impact negativ asupra rezultatelor clinice imediate și la distanță de la PCI. De aceea, au fost elaborate diferite strategii de reducere a incidenței evenimentelor ischemice asociate cu PCI, axate în principal pe amplificarea tratamentului antitrombotic, cum ar fi utilizarea glicoproteinei IIb/IIIa, optimizarea încărcării

cu clopidogrel, utilizarea noilor agenți antiplachetari [2]. Eficacitatea PCI în comparație cu terapia medicamentoasă la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost descrisă în mai multe trialuri clinice randomizate (COURAGE, MASS II, FAME-II), meta-analize și registre [3]. Până la sfârșitul anilor 1990 stenturile au fost integrate în majoritatea procedurilor de angioplastie coronariană percutanată. Datorită eficacității lor superioare în comparație cu angioplastia cu balon, astăzi stenturile sunt utilizate în peste 90% din procedurile de PCI [4].

Implementarea stenturilor medicate (DES) a redus marcant rata restenozei intrastent, comparativ cu stenturile metalice simple (BMS). Acest beneficiu este clar datorat proprietăților antiproliferative și citostatice ale polimerului ce acoperă stentul DES. Cu toate acestea acțiunea antiproliferativă a stenturilor DES condiționează atenuarea fenomenului de reendotelizare realizată de celulele endoteliale progentioare circulante și rezidente, rezultând în riscul disfuncției reactivității coronariene endotelii dependente. Leziunea acută a endotelului coronarian este indispensabilă de procedura traumatică de stentare a stentului, care formează pe o parte condiții de activare a stresului oxidativ și infiltrare în peretele arterei abordate a celulelor proinflamatoare din fluxul sanguin, iar pe de altă parte activează procesele de migrare și proliferare celulară controlate de către oxidul nitric [5]. A. Zago și colaboratorii publică în 2012 unele din primele rezultate clinice ale stentului acoperit cu simvastatină, referințele principale fiind datele analizei cantitative a hiperplaziei neointime atestate prin intermediul ecografiei intravasculare (IVUS) la distanța de 6 luni după angioplastie [6]. Volumul neointime la pacienții cu implantarea stentului acoperit cu simvastatină a fost semnificativ mai mic față de indicele stentului BMS, fapt ce a dat cursul implementării acestei modalități de acțiune a statinelor în cadrul angioplastiei.

În ultimul deceniu, primele experiențe cu diferite tipuri de stenturi bioabsorbabile pentru a înlocui stenturile metalice au fost studiate intens. Se speră că stenturile bioabsorbabile ar evita sau ar depăși dezavantajele stenturilor metalice. Stenturile bioabsorbabile ar evita pierderea și, probabil, ar restabili mobilitatea normală a vaselor (capacitatea de constricție și de relaxare), îmbunătățirea funcției endoteliale persistent anormale.

Date pozitive pe termen lung din două trialuri, ABSORB, folosind stenturile bioabsorbabile „Abbott”, au fost prezentate la American Heart Association în 2011 de către grupul Rotterdam. Stentul bioabsorbabil este format din acid lactic acoperit cu everolimus. Rata de evenimente majore adverse cardiace

(ECVM), la cinci ani, a fost de 3,4 la sută, fără evenimente noi raportate între șase luni și cinci ani [7].

Infarctul miocardic periprocedural, în general, definit prin întruniri de consens ca elevația izoenzimei creatinkinazei miocardice (CK-MB) >3 x limita superioară a normalului (LSN), are loc în 5% până la 15% dintre pacienți. S-a demonstrat că creșterea CK-MB post-intervenție coronariană percutanată (PCI) este asociată cu creșterea mortalității pe termen lung, cu o creștere treptată a riscului în funcție de gradul de elevație. Infarctul miocardic periprocedural este utilizat în mod curent ca un punct final în studiile clinice și o măsură de performanță de calitate. Acești factori au adus la găsirea de noi metodologii pentru a reduce infarctul miocardic periprocedural. Principalele etologii ale infarctului miocardic periprocedural includ: disecția, compromiterea ramurilor laterale din cauza deplasării plăcii, tromboza, embolizarea distală și fenomenul no-reflow. Cu toate acestea, în ciuda unei gestionări optime îndreptate spre complicațiile mecanice și trombotice, rata de infarct miocardic periprocedural este încă prea mare, și terapiile orientate spre procesele aterosclerotice și inflamatorii în peretele vasului pot oferi beneficii suplimentare [8]. În această privință, studiul NAPLES II - un studiu deschis, randomizat a inclus 668 de pacienți statin naiv care au primit 80 mg de atorvastatină cu o zi înainte de PCI, comparativ cu pacienții fără tratament cu statine. Pacienții au fost cu angină stabilă și s-au prezentat pentru PCI. O reducere semnificativă în punctul final primar (CK-MB >3 x LSN) a fost prezent în grupul cu statină, comparativ cu grupul de control (9,5% vs. 15,8%). Astfel s-a trasat concluzia că toți pacienții care ar trebui să urmeze PCI, ar trebui tratați cu o doză mare de statină ambulatoriu, sau cât mai curând posibil la sosirea în spital. La pacienții anterior pe tratament cu statine, nu este nerezonabil să se ia în considerare utilizarea amonte a dozelor mari, de reîn-cărcare cu cel puțin 12 ore înainte de PCI [9].

Scopul studiului: Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore imediate și pe parcursul a 12 luni după angioplastia coronariană.

Criterii de includere: pacienții cu angină pectorală stabilă, care au urmat procedura de angioplastie coronariană.

Criterii de excludere:

- stenturi multiple, diferite,
- administrarea concomitentă a altor preparate cu efect de eliberare NO (carvedilol, nebivolol),
- flux coronarian încet după PCI,
- creatininemia >130 mcmol/l,
- maladii hepatice active,
- insuficiența cardiacă avansată,
- reacții adverse la statine.

Material și metode

În cadrul IMSP Institutul de Cardiologie în perioada 2012-2014, 120 pacienți expuși angioplastiei au fost sub observație 12 luni, cu evaluare la diferite etape: etapa I – pre-PCI, etapa II – post-PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună după PCI, etapa IV – la 3 luni după PCI, etapa V – la 6 luni după PCI și etapa VI – la 12 luni după PCI.

Rezultate și discuții

În acest studiu s-au divizat cei 120 de pacienți în trei loturi conform designului. Lotul I prezintă 26,7% (32) de pacienți cu implantarea stentului metalic simplu (BMS), lotul II cu 60% (72) cu implantarea stentului medicamentos (DES) și lotul III cu 13,3% (16) cu implantarea stentului cu eliberare de simvastatină (IRIST). În toate trei loturi au predominat bărbații față de femei: în lotul I, bărbați au fost 81,25% (26), în lotul II au fost 76,39% (55) și în lotul III bărbați au fost 93,75% (15) ($p > 0,05$). Pacienții au fost atât cu infarct miocardic (IM) cu unda Q cât și non Q. În lotul I cu unda Q erau 40,63% (13), în lotul II - 37,5% (27) și în lotul III - 62,5% (10). Cei cu IM non Q în lotul I - 18,75% (6), în lotul II - 19,44% (14) și în lotul III - 12,5% (2) (tab. 1). Pacienții cu HTA au constituit în majoritate cei cu gr. II și III. Diabetul zaharat a constituit în lotul I - 3,12% (1), lotul II - 23,61% (17), lotul III - 37,5% (6). Anterior au administrat statine până la PCI - 46,88% (15) în lotul I, în lotul II - 48,61% (35) și în lotul III - 18,75% (3).

Tipurile de stenturi folosite pentru implantare au fost diferite în loturile de studiu, inclusiv stenturile de ultimă generație: bioabsorbabile și stenturi acoperite cu simvastatină. S-au utilizat următoarele tipuri de stenturi: stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtro-

nic); stenturi farmacologic active –CYPHER (Cordis, SUA) - substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) - substanța activă everolimus, Rolute INTEGRITY (Medtronic) - substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) - substanța activă biolimus, ABSORB- stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) - substanța activă simvastatina.

Segmentele abordate prin PCI: artera coronariană dreaptă a fost abordată într-un număr mai mare la cei cu BMS - 46,88% (15) față de de DES - 12,5% (9) și IRIST - 12,5% (2) ($p < 0,05$). Artera descendentă anterioară a fost stentată în mai mare parte prin IRIST - 75% (12) și DES - 73,61% (53) față de BMS - 12,08% (7) ($p < 0,05$). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI mai mult la cei cu BMS - 21,87% (7) față de cei cu DES - 18,05% (13) și la 6,25% (1) la cei cu IRIST ($p > 0,05$) (tab. 2).

În pofida faptului că stentarea a înlocuit în mare măsură angioplastia convențională cu balon cu modul preferat de intervenție coronariană percutanată (PCI), în ultimii ani, există controverse considerabile cu privire la meritele relative ale stenturilor metalice (BMS) și cele cu eliberare de medicamente (DES), sau pentru ce tipuri de pacienți și ce tip de stent este superior.

Având în vedere că stenturile DES au dovedit a avea restenoză și rate de revascularizare repetate inferioare față de cele BMS, unele studii recente au raportat mai mari rate de tromboză intrastent la pacienții cu DES, iar acest lucru a provocat îngrijorarea cu privire la siguranța lor [10].

În acest studiu prezența unui IM în anamneză a fost stabilită în baza unui eveniment documentat sau a modificărilor electrocardiografice (unde Q patologice), sau a prezenței afectării cineticii regionale la

Tabelul 1

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Vârsta medie, ani (M±m)	60,78±1,31	58,25±0,85	61,19±1,45	>0,05
Bărbați, % (n)	81,25 (26)	76,39 (55)	93,75 (15)	>0,05
Femei, % (n)	18,75 (6)	23,61 (17)	6,25 (1)	
DZ, % (n)	3,12 (1)	23,61 (17)	37,5 (6)	<0,05
Qinfarct miocardic	40,63 (13)	37,5 (27)	6,5 (10)	>0,05
Non-Q	18,75 (6)	19,44 (14)	12,50 (5)	>0,05
Fumători curenți, % (n)	3,12 (1)	1,39 (1)	6,25 (1)	>0,05
CT, mmol/l (M±m)	5,28±0,29	4,87±0,14	4,66±0,3	>0,05
TG, mmol/l (M±m)	2,01±0,25	1,98±0,15	2,23±0,63	>0,05
HDL-C, mmol/l (M±m)	1,23±0,04	1,17±0,02	1,18±0,03	>0,05
LDL-C, mmol/l (M±m)	2,99±0,21	2,81±0,11	2,65±0,24	>0,05
Tratament anterior cu statine % (n)	46,88 (15)	48,61 (35)	18,75(3)	>0,05

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinele cu densitate joasă

Tabelul 2

Caracteristica parametrilor angiografici a loturilor de studiu

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Numărul arterelor coronariene afectate, % (n)				
Leziuni monocoronariene	3,12 (1)	15,28 (11)	37,5 (6)	<0,05
Leziuni bicoronariene	34,38 (11)	16,67 (12)	12,5 (2)	<0,05
Leziuni tricoronariene	62,5 (20)	68,06 (49)	50,0 (8)	<0,05
Stent,% n	26,7 (32)	60,0 (72)	13,3 (16)	<0,001
Segmentul abordat % n				
RCA	46,88 (15)	12,5 (9)	1,5 (2)	<0,05
LM	0	3,9 (1)	0	>0,05
LAD	12,08 (7)	73,6 (53)	75 (12)	<0,05
aCx	21,87 (7)	18,05 (13)	6,25 (1)	>0,05
D I-II	6,24 (2)	1,39 (1)	6,25 (1)	>0,05
M I-III	3,12 (1)	1,39 (1)	0	>0,05
Predilatate cu balon, % n	65,62 (21)	75 (54)	68,75 (11)	>0,05
Lungimea stentului, % n				
≤15 mm	25 (8)	13,9 (10)	37,5 (6)	>0,05
15-30 mm	62,5 (20)	59,7 (43)	62,5 (10)	
≥30 mm	12,5 (4)	26,4 (19)	0	
Supraexpandare cu balon	37,5 (12)	65,28 (47)	50,0 (8)	>0,05

Notă: RCA – artera coronariană dreaptă, LM – trunchiul arterei coronariene stângi, LAD – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă, D I-III, artera diagonală I-III, M I-III – artera marginală I-III

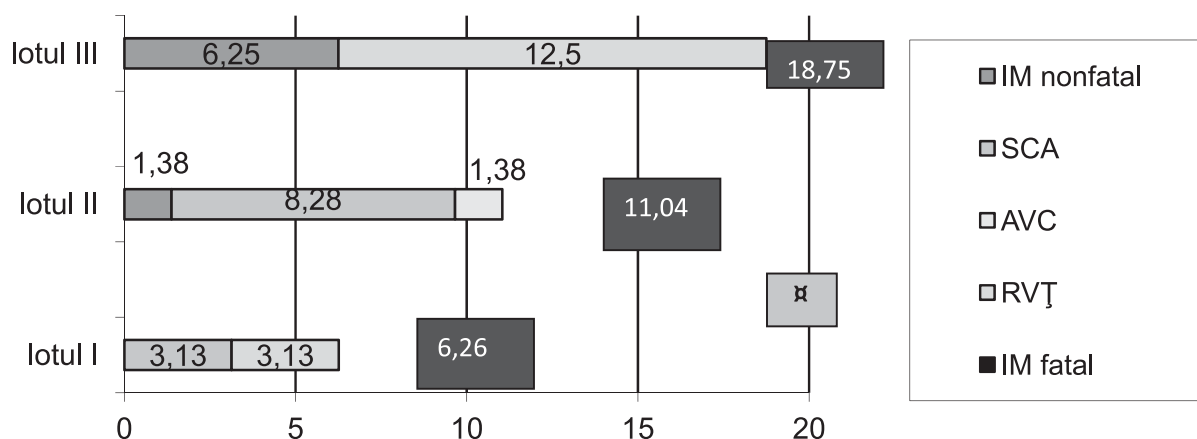


Figura 1. Suma evenimentelor cardiovasculare până la etapa de 12 luni în lotul I (stent metalic) vs lotul II (stent farmacologic activ) și lotul III (stent cu eliberare de simvastatină)

Notă: □ - p I, II >0,05, p I, III >0,05, p II, III >0,05- semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, SCA – sindrom coronarian acut, AVC – accident vascular acut, RVȚ – revascularizarea vasului țintă, IM fatal – infarct miocardic fatal

ECOCG. Diagnosticul de infarct miocardic periprocedural (IMP) s-a stabilit conform criteriilor: creșterea troponinei post-PCI conform datelor Ghidului European de Cardiologie pentru infarctul miocardic postprocedural (troponina cantitativă >5 x 99-a percentilă la pacienții cu valoarea normală inițială sau creșterea valorii troponinei cantitative >20%, dacă valoarea de bază este ridicată), și creșterea CK-MB post-PCI ≥3 față de limita superioară normală (LSN). Determinarea troponinei cantitative este o metodă înalt sensibilă efectuată prin colorimetrie imunologică la aparatul Siemens Dimension. Troponina este o

proteină contractilă a musculaturii striate. Complexul troponinei constă din trei componente polipeptidice distincte: troponina-C (calciu dependentă), troponina I (inhibitor actinomiozin ATP-azei) și troponina-T (tropomiozin dependentă). Complexul servește pentru reglarea interacțiunii calciu-dependente dintre miozină și actină, care joacă un rol integral în contracția musculară. Multiple rapoarte din literatura de specialitate indică că nivelul troponinei I crește la 4-8 ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic, atinge peak-ul după 12-16 ore și rămâne ridicat 5-9 zile după infarct.

Punctele finale ale studiului au fost: IM nonfatal, fatal, AVC, SCA, revascularizarea vasului-țintă.

În lotul I (BMS) suma evenimentelor cardiovasculare (Figura 1) s-a constituit din sindrom coronarian acut manifestat la 6 luni la 3,13% (1) după PCI și revascularizarea vasului țintă peste 12 luni la 3,13% (1). În lotul II (DES) suma evenimentelor cardiovasculare – 11,04%: 1,38% (1) a suportat infarct miocardic post PCI, ponderea au fost cu sindrom coronarian acut – 8,28% (6) la diferite etape post PCI și 1,38% (1) cu AVC suportat la 6 luni după revascularizare. În lotul III suma evenimentelor cardiovasculare a fost 18,75% dintre care 12,5% (2) au fost pacienții cu revascularizarea vasului țintă (unul prin PCI și altul prin by-pass coronarian). 6,25% (1) dintre pacienți a suportat infarct miocardic nonfatal la 1 lună post PCI pe artera care a fost revascularizată.

Suma evenimentelor cardiovasculare a fost statistic nesemnificativă, chiar dacă în lotul III a fost de 18,75% vs 6,26% în lotul I și 11,04% în lotul II.

Bibliografie

1. Adnan K. Chhatriwalla, Lakshmi Venkitachalam, Kevin F. Kennedy, Joshua M. Stolker, Philip G. Jones, David J. Cohen, John A. Spertus, *Relationship between stent type and quality of life after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction*. I: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.021>.
2. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della D, et al. *Riva Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents:*

evidence from a comprehensive network meta-analysis. În: *Lancet*, 2012, nr. 379, p. 1393 - 1402.

3. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. *Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis*. În: *BMJ*, 2014, 348, g3859.

4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network. Sophia Antipolis*. În: Brussels and European Society of Cardiology, 2012, 44 p.

5. Margaritis M et al. *Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering*. În: *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, vol. 20, nr.8, p.1198-1216.

6. Zago A, Matte B, Reginato L, et al. *First-in-Man Study of Simvastatin-Eluting Stent in de Novo Coronary Lesions*. În: *Circ J*, 2012, nr. 76, p. 1109-1114.

7. Morton Kern, *Bioabsorbable Stents – Where Are We Now?* Issue Number: Volume 20 - Issue 6 - June 2012.

8. Tandjung K, Basalus M, Muurman E, et al. *Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction Following Stent Implantation: Comparison Between First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents*. În: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012, 80, p. 524–530.

9. Eagle K, Chopra V. *Statins Before Coronary Procedures*. În: *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. vol. 56, nr. 14, p. 1099-1112.

10. Whitbeck M, Applegate R. *Second Generation Drug-Eluting Stents: A Review of the Everolimus-Eluting Platform*. În: *Clin Med Insights Cardiol*. 2013, vol. 7, p.115–126.

DINAMICA BIOMARKERILOR ÎN FUNCȚIE DE TERAPIA PACIENȚILOR SUPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIENE

Lilia Simionov¹ – doctorandă, Victoria Ivanov¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Mihail Popovici¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ., acad. al AȘM,

Lucia Ciobanu¹ – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Valeriu Cobeț² – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Ion Popovici¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Artiom Surev¹ – cercet. șt., Nicolae Ciobanu¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Carolina Dumanschi¹ – dr. în șt. med., Viorica Ochisor² – dr. în șt. med., conf. univ.,

Galina Bezer² – doctorandă

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

Departamentul „Cardiologie intervențională”

²USMF „Nicolae Testemițanu”

liliasimionov@mail.ru

Rezumat

Aplicarea în ultimele trei decenii a intervențiilor coronariene percutane au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică, însă manevrele instrumentale utilizate în timpul angioplastiei coronariene se asociază cu denudarea endoteliului vascular, iar distenția balonului determină frecvent ischemie tranzitorie responsabilă de amplificarea stresului oxidativ (SO). În studiul actual am apreciat evoluția biomarkerilor SO, disfuncției endoteliale și inflamației pe fondalul asocierilor medicamentoase antioxidante. Rezultatele studiului sugerează că terapia

bazată pe asocierea nebivololului cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) a oferit un beneficiu superior prin ameliorarea tuturor indicilor studiați.

Cuvinte-cheie: stresul oxidativ, oxidul nitric, disfuncția endotelială, intervenția coronariană percutană, nebivolol

Summary. Dynamics of biomarkers in dependence on therapy applied in patients exposed to coronary angioplasty

In the last three decades, the use of percutaneous coronary interventions contributed to reducing mortality and morbidity in patients with coronary ischaemic disease, but the instrumental maneuvers used during coronary angioplasty are associated with the denudation of the vascular endothelium, but the ball distenzia frequently causes transient ischemia which triggers the amplification of the oxidative stress (OS). In the current study we assessed the development of the OS biomarkers, endothelial dysfunction and inflammation on the background of antioxidant drug associations. Study results suggest that the therapy based on the combination of nebivolol with a converting enzyme inhibitor provided a superior benefit through the improvement of all the studied indices.

Key words: oxidative stress, endothelial dysfunction, nitric oxide, percutaneous coronary intervention, nebivolol

Резюме. Динамика биомаркеров в зависимости от терапии применяемой пациентам подвергшимся коронарной ангиопластики

В течение последних трех десятилетий, использование чрескожных коронарных вмешательств способствовало снижению смертности и заболеваемости у пациентов с ишемической болезнью сердца, но маневры используемые во время коронарной ангиопластики ведут к повреждению сосудистого эндотелия, а также к транзиторной ишемии, что способствует усилению (которые вызывают усиления) оксидативного стресса (ОС). В настоящем исследовании мы оценили влияние ассоциаций антиоксидантных терапий антиоксидативных ассоциации лекарств на биомаркеры ОС, эндотелиальной дисфункции и воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия на основе небивола с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента обеспечила клиническое преимущество за счет улучшения всех изученных показателей.

Ключевые слова: окислительный стресс, дисфункция эндотелия, оксид азота, коронарная ангиопластика, небивола

Introducere. Bolile cardiovasculare reprezintă, se arată într-un document publicat în noiembrie 2014, principală cauză de deces în Europa, fiind responsabile de peste 4 milioane de evenimente anual. Dintre acestea, 1,48 milioane apar înaintea vârstei de 75 de ani, cu un procent mai mare pentru femei-51%, față de bărbați-42% [12]. În ultimele trei decenii, folosirea intervențiilor coronariene percutane (PCI) au contribuit la scăderea mortalității și a morbidității pacienților cu boală coronariană ischemică [11]. Revascularizarea percutană are un impact benefic asupra supraviețuirii, calității vieții, ischemiei și funcției ventriculare stângi, însă manevrele instrumentale utilizate în timpul angioplastiei coronariene se asociază cu denudarea endoteliului vascular, iar distenzia balonului determină frecvent ischemie tranzitorie [6, 15]. Hipoxemia intermitentă și ciclurile repetate de hipoxemie-reoxigenare declanșează amplificarea stresului oxidativ (SO) prin generarea în exces a SRO (inițiată de ischemie și susținută de reintroducerea bruscă a oxigenului molecular) [2]. Stresul oxidativ contribuie la progresia disfuncției endoteliale și promovarea inflamației vasculare, aceste elemente formează un cerc vicios, fiind responsabile de repercursiunile patologice postangioplastie, în special induc riscul producerii complicațiilor cardiovasculare majore. Pornind de la aceste premise, au fost testate diferite tratamente antioxidante la pacienții cu cardiopatie ischemică, în

scopul de a reduce stresul oxidativ și pentru a restabili funcția endotelială, dar rezultatele au fost în general dezamăgitoare, înregistrându-se rezultate pozitive doar la administrarea probucolului. Deasemenea au fost evaluate clase de medicamente care cresc biodisponibilitatea NO și inactivează SRO la pacienții cu boală ischemică coronariană (BCI). Acestea includ: inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC); inhibitorii receptorilor de angiotensină; unele Ca- blocante, cum ar fi lercanedipina; statinele; dar și unele β-blocante: nebivololul și carvedilolul.

Analizând IEC, s-a stabilit că această clasă de medicamente inhibă NADPH oxidaza prin intermediul a două mecanisme: atât prin acumulare de bradikinină cât și prin efect direct antioxidant. Acțiunea benefică al IEC pe funcția endotelială la pacienții cu boală ischemică coronariană a fost demonstrat pentru ramipril în studiul HOPE, pentru perindopril în studiul EUROPA și pentru quinapril în studiul BANFF [1,4,7,8]. Deasemenea unele studii relatează despre faptul că administrarea inhibitorii receptorilor de angiotensină blochează acțiunea angiotensinei 2 cu reducerea factorilor de stres oxidativ și activează receptorii T2, cu stimularea eliberării de NO via bradikinină, îmbunătățind semnificativ funcția endotelială la pacienții hipertensivi, dislipidemici sau cu boală coronariană ischemică [9]. Evaluând grupul preparatelor Ca-blocante s-a determinat că doar lercanedipi-

na a acumulat dovezi clinice care-i confirmă acțiunea antioxidantă [14].

Spre deosebire de alte preparate $\beta 1$ blocante, nebivololul este un $\beta 1$ -blocant ultracardioselectiv de generația a treia, cu afinitate pentru receptorii $\beta 1$ adrenergici și neutralitate asupra receptorilor α , dar adițional este înzestrat cu o gamă de proprietăți heterogene, remarcabilă fiind acțiunea antioxidantă și vasodilatoare. Nebivololul este constituit din 2 enantiomeri: D-izomerul care posedă selectivitate pentru $\beta 1$ receptorii și L-izomerul determină stimularea eNOS [13]. Potențialul antioxidant al nebivololului se manifestă prin capacitatea de a neutraliza SRO, astfel fiind restaurată activitatea eNOS.

Axându-ne pe aceste evidențe în studiul actual am apreciat evoluția biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și inflamației pe fondalul administrării asocierilor medicamentoase dintre aceste clase de preparate.

Material și metode: În studiu au fost incluși 89 de pacienți cu angină pectorală stabilă supuși PCI cu implantare de stent și care conform regimurilor farmacoterapeutice administrate au fost clasati în următoarele subgrupuri: I subgrup – 13 pacienți care au administrat nebivolol în monoterapie, II subgrup – 57 pacienți care au primit nebivolol în asociere cu IEC, III subgrup - 19 pacienți care au efectuat tratament cu nebivolol combinat cu IEC și cu Ca- blocante. Subgrupurile cercetate nu s-au deosebit după vârstă, media constituind $54,8 \pm 2,02$ vs $60 \pm 0,92$ vs $60 \pm 1,73$ ($p > 0,05$).

Conform repartiției pe sex au predominat bărbații în toate eşantioanele cercetate: 12(92,3%) vs 46(80,7%) vs 12(63,2%); ($p > 0,05$). Cu istoric de infarct miocardic au fost înregistrați 77% pacienți în subgrupul I, 68,4% în subgrupul II și 47,4% în subgrupul III (tab. 1). Diabetul zaharat a fost diagnosticat la 36 subiecți, iar cu patologia glandei tiroide (inclusiv hipotiroidie) au fost identificați 7 subiecți. Pacienții au fost evaluați preprocedural, postprocedural (după 24 ore), la interval de 1,3,6,12 luni după intervenția coronariană percutană în cadrul laboratorului de cardiologie intervențională al Institutului de Cardiologie.

La pacienți incluși în studiu au fost apreciați în sânge biomarkerii stresului oxidativ: superoxidmutaza (SOD) și dialdehida malonică (DAM); disfuncției endoteliale - oxidul nitric (NO) și statusului inflamator - proteina C reactivă high sensitivity (PCR-hs). Drept indici de referință au servit aceeași markerii apreciați la paternul de referință constituit din persoane sănătoase. Concentrațiile serice ale biomarkerilor evaluați s-au determinat fiind utilizate următoarele metode:

- **Dozarea derivaților oxidului nitric(NO)** s-a efectuat conform procedurii descrise de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. (a.2005) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a.(a.2010) [10].

- **Determinarea activității superoxidmutazei (SOD)** s-a cercetat după procedeele descrise de Дубинина Е. Е. и др. (a.1988) în modifi cația lui V. Gudumac ș.a. (a.2010) [10].

- **Dozarea dialdehidei malonice** s-a efectuat după metoda descrisă de Atasayar S. et.al. (a.2004) modifi cată de V. Gudumac ș.a. (a.2010) [10].

- **Determinarea PCR-hs.** Aprecierea concentrației proteinei C reactive high sensitivity (PCR-hs) s-a realizat cu analizatorul automat BN 100 al firmei „BEHRING” (Germania) aplicându-se metoda imunofelometrică înalt sensitivă.

Rezultatele obținute:

Evaluarea biomarkerilor stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, inflamației. Starea sistemului antioxidant, capabil să contracareze efectele nocive ale stresului oxidativ (SO) și să inhibe reacțiile agresivității speciilor reactive ale oxigenului (SRO), a fost evaluat prin determinarea activității SOD, principalul „scavenger” al anionului superoxid. În studiul actual pre PCI valoarea medie a SOD în subgrupul II a fost micșorată comparativ cu subgrupul I și III, dar și față de paternul de referință ($887,5 \pm 93,5$ vs $1104 \pm 98,7$ vs $1124 \pm 142,1$ față de grupul de control – $1075,28 \pm 16,49$ u/c; $p > 0,05$). În perioada timpurie după angioplastia coronariană nivelul markerului a continuat să se deprecieze în subgrupul II vs subgrupul I ($p < 0,01$) și subgrupul III ($p < 0,05$). În dinamică la etapa de 1, 3, 6 luni evoluția biomarkerului a fost oscilatorie în subgrupul I, în subgrupul III nivelul

Tabelul 1

Caracteristica generală a subgrupurilor de studiu

Indice	Subgrupul I	Subgrupul II	Subgrupul III	P
Vârsta medie, ani (M \pm m)	54,8 \pm 2,02	60 \pm 0,92	60 \pm 1,73	>0,05
Bărbați, nr., %	12(92,3)	46(80,7)	12(63,2)	>0,05
Femei, nr., %	1(7,7)	11(19,3)	7(36,8)	
DZ, nr., %	2(15,4)	29(50,9)	5(26,3)	<0,05
Fumtori curenți, nr., %	4(30,8)	5(8,8)	1(5,3)	>0,05
Istoric de infarct miocardic, nr., %	10(77)	39(68,4)	9(47,4)	>0,05

Notă: DZ – diabet zaharat.

SOD s-a micșorat și doar în subgrupul II s-a semnalat creșterea constantă a parametrului ($p > 0,05$). La etapa de 12 luni s-a conturat o tendință pozitivă în subgrupul II, însoțită de elevarea maximală a concentrației markerului și în subgrupul III, dar cu scaderea activității SOD în subgrupul I (1253 ± 115 vs $1152 \pm 56,3$ vs $1077 \pm 43,4$ u/c; $p > 0,05$). Astfel efectul optim privind stimularea activității SOD s-a obținut la administrarea nebivololului în asociere cu IEC, care s-a manifestat pe toată durata medicației (tab. 2).

Dialdehida malonică este un biomarker specific al sistemului prooxidant, care reprezintă unul din produsele finale ale peroxidării lipidelor, fiind precursorul hidroperoxidului tardiv. La estimarea preprocedurală nivelul dialdehidei malonice a fost elevat în toate subgrupurile: de 2,06 ori ; de 2,3 ori și respectiv de 2,2 ori față de paternul de referință (tab. 3). În primele 24 ore după intervenție s-a remarcat activitatea sporită a sistemului prooxidant în subgrupul II, iar în subgrupul I și III markerul nu a suportat modificări vădite: $8,11 \pm 1,45$ vs $10,2 \pm 1,8$ vs $7,77 \pm 0,89$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). În continuare pe parcursul studiului vectorul modificării parametrului s-a manifestat prin reducerea concentrației serice a DAM, iar la 12 luni decalajul cantitativ al markerului a fost mai exprimat în subgrupul I și II față de subgrupul III: $4,71 \pm 0,86$ vs

$7,68 \pm 1,73$ vs $9,48 \pm 5,56$ $\mu\text{M/L}$; ($p > 0,05$). Cu toate că spre finele studiului nivelul biomarkerului s-a devvalorizat în toate eșantioanele, însă nu s-a documentat o diferență statistic veridică între subgrupuri la toate etapele cercetării.

Oxidul nitric posedă un spectru larg de acțiuni, cea mai notabilă fiind acțiunea vasodilatatoare exprimată la nivelul endoteliului vascular. Nivelurile circulante preprocedurale ale NO au fost în concordanță directă cu valorile indicatorului enzimatic al sistemului defensiv antioxidant. Preprocedural cota valorică a markerului a fost micșorată la toți subiecții incluși în studiu comparativ cu grupul de control: $66,3 \pm 6,03$ vs $51,4 \pm 2,1$ vs $60,3 \pm 5,6$ comparativ cu $78,67 \pm 2,72$ $\mu\text{M/L}$ (tab. 4.). Postprocedural s-a observat compromiterea nivelului parametrului în toate subgrupurile cercetate: $52,2 \pm 3,32$ vs $52,6 \pm 2,22$ vs $53,9 \pm 4,5$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Către perioada de 3 luni markerul a suportat un grad vădit de redresare în toate eșantioanele studiate (depășind nivelul paternului de referință), această schimbare pozitivă s-a menținut și la următoarele etape, iar la perioada de 12 luni a atins următoarele cotații: $93,8 \pm 2,24$ vs $97,7 \pm 1,54$ vs $95,8 \pm 2,98$ $\mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$). Cu toate că creșterea biodisponibilității NO s-a remarcat în mod similar în subgrupurile cercetate, la pacienții care au inițiat tratamentul cu nebivo-

Tabelul 2

Dinamica valorilor superoxidismutazei la toate etapele de studiu
Grupul de control N = 44 M = 1075,28 u/c m = 16,49

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	1104	98,7	26	888	93,5	7	1124	142,1	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	1174	89,6	37	812	54,9	12	1106	89,9	<0,01	>0,05	<0,05
1 lună	10	1005	125	41	1016	59,4	12	1043	76,6	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	937,5	39,7	36	1031	26,7	8	980	77,3	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	1110	79	31	1050	38,9	8	939	103,6	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	1077	43,4	7	1253	115	3	1152	56,3	>0,05	>0,05	>0,05
d. post	4	33,24	64,6	24	-38,2	85,7	7	-47,2	98,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-385	143,6	25	61,8	137	7	-65,6	170,3	<0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	-243	169,4	22	147	103,1	4	-12	101,2	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	155	56,6	19	204	75,5	4	-129	106,9	>0,05	>0,05	<0,05
d.12 l.	2	89,24	142,2	5	579	220,6	2	256	245	>0,05	>0,05	>0,05
P _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			<0,05			>0,05					
P _{d121}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: d.post – dinamica superoxidismutazei la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica SOD la etapa 1 lună versus etapa inițială; d. 3 l. - dinamica SOD la etapa 3 luni versus etapa inițială; d. 6 l. - dinamica SOD la etapa 6 luni versus etapa inițială; d. 12 l - dinamica SOD la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d. post, p d.1 l., p d. 3 l., p d. 6 l., p d. 12 l. - semnificația statistică a SOD la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a SOD între subgrupuri.

Tabelul 3

Indicii dialdehidei malonice și dinamica lor la toate etapele de studiu**Grupul de control N = 37 M = 4,26 μM/L m = 0,20**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	M			
Pre	5	8,78	1,95	26	9,64	0,92	7	9,42	3,15	>0,05	>0,05	>0,05
Post	10	8,11	1,45	37	10,2	1,8	12	7,77	0,89	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	5,33	1,04	41	7,99	0,91	12	9,4	1,73	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	6,99	1,81	36	8,25	0,75	8	8,34	1,8	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	8,4	2,4	31	6,47	0,81	8	8,77	2,42	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	4,71	0,86	7	7,68	1,73	3	9,48	5,56	>0,05	>0,05	>0,05
d. post	4	-1,59	2,05	24	-1,66	1,25	7	-0,5	2,88	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-2,15	0,53	25	-2,48	1,45	7	0,1	4,21	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	4	0,41	2,12	22	-2,09	1,22	4	-1,7	6,95	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	1,89	2,72	19	-4,99	1,43	4	0,45	3,85	<0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-8,15	4,16	5	-0,44	2,25	2	-6,5	17,4	>0,05	>0,05	>0,05
P _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	<0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			<0,01			>0,05					
P _{d121}	>0,05			>0,05			>0,05					

Notă: d.post – dinamica dialdehidei malonice la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica DAM la etapa 1 luni versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica DAM la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica DAM la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica DAM la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d12 l. - semnificația statistică a DAM la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a DAM între subgrupuri.

Tabelul 4

Indicii Oxidului Nitric și dinamica sa la toate etapele de studiu**Grupul de control N = 12 M = 78,67 μM/L m = 2,72**

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	5	66,3	6,03	26	51,4	2,1	7	60,3	5,6	<0,05	>0,05	>0,05
Post	10	52,2	3,32	37	52,6	2,22	12	53,9	4,5	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	10	50,8	4,63	41	59,8	3,05	12	68,3	7,25	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	8	91,2	5,08	36	94,9	1,84	8	88,4	3,81	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	106	6,38	31	98,6	1,79	8	105	3,04	>0,05	>0,05	>0,05
12 luni	3	93,8	2,24	7	97,7	1,54	3	95,8	2,98	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	4	-8,12	8,29	24	2,14	3,01	7	-1,8	4,4	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	5	-18,7	6,16	25	6,59	4,37	7	12	6,89	<0,01	<0,01	>0,05
d. 3 l.	4	23,3	16,49	22	41,1	3,91	4	31,6	8,15	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	3	39,7	10,47	19	49,7	2,51	4	37,7	9,65	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	25,8	2,22	5	38,2	4,85	2	32,6	6,92	>0,05	>0,05	>0,05
P _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	<0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			<0,001			<0,05					
P _{d61}	>0,05			<0,001			<0,05					
P _{d121}	>0,05			<0,01			>0,05					

Notă: d.post – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; d.1 l. - dinamica NO la etapa 1 luni versus etapa inițială; d 3 l. - dinamica NO la etapa 3 luni versus etapa inițială; d 6 l. - dinamica NO la etapa 6 luni versus etapa inițială; d 12 l - dinamica NO la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a NO la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a NO între subgrupuri.

lol combinat cu un IEC markerul a înregistrat o ascensiune statistic semnificativă față de nivelul inițial (p<0,01).

Aprecierea PCR-hs a desemnat un trend tangent cu

activitatea sistemului prooxidant. Astfel, inițial spectrul variațiilor valorile PCR-hs au fost similar în toate subgrupurile (4,16±1,26 vs 5,89±0,84 vs 5,03±1,05 mg/l; p>0,05). Comprimarea mecanică produsă de

Tabelul 5

Indicii proteinei C reactive înalt senzitive la toate etapele de studiu

Etape PCI	Subgrupul I			Subgrupul II			Subgrupul III			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	8	4,16	1,26	36	5,89	0,84	8	5,03	1,05	>0,05	>0,05	>0,05
Post	11	8,97	2,31	45	8,31	1,1	13	6,63	1,33	>0,05	>0,05	>0,05
1 lună	11	5,44	2,18	40	3,09	0,41	9	2,96	0,42	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	7	2,56	0,55	31	2,56	0,37	7	2,89	0,35	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	2,13	0,52	24	2,46	0,18	6	3,47	0,82	>0,05	>0,05	>0,05
12luni	3	2,17	1,12	15	3,51	0,32	4	3,7	0,99	>0,05	>0,05	>0,05
d.post	7	7,07	2,82	35	3,14	0,97	8	3,86	1,38	>0,05	>0,05	>0,05
d. 1 l.	7	2,79	3,93	32	-2,19	0,54	6	-2,5	1,39	>0,05	>0,05	>0,05
d. 3 l.	5	-0,88	1,46	27	-3,24	0,71	5	-3,1	1,7	>0,05	>0,05	>0,05
d. 6 l.	5	-3,5	1,87	21	-2,5	0,81	4	-3,28	2,34	>0,05	>0,05	>0,05
d.12 l.	2	-1,5	3,3	15	-2,17	0,99	3	-1,43	1,37	>0,05	>0,05	>0,05
P _{d post}	<0,05			<0,01			<0,05					
P _{d11}	>0,05			<0,001			>0,05					
P _{d31}	>0,05			<0,001			>0,05					
P _{d61}	>0,05			<0,01			>0,05					
P _{d121}	>0,05			<0,05			>0,05					

Notă: p d.post – dinamica PCR-hs la etapa post PCI versus etapa inițială; p d.1 l. - dinamica PCR-hs la etapa 1 luni versus etapa inițială; p d 3 l. - dinamica PCR-hs la etapa 3 luni versus etapa inițială; p d 6 l. - dinamica PCR-hs la etapa 6 luni versus etapa inițială; p d 12 l - dinamica PCR-hs la etapa 12 luni versus etapa inițială; p d.post, p d.1 l., p d 3 l., p d 6 l., p d 12 l. - semnificația statistică a PCR-hs la etapa respectivă comparativ cu valorile inițiale; p - semnificația statistică a PCR-hs între subgrupuri.

umflarea balonului și implantarea stentului s-a soldat cu eliberarea unei cantități sporite a biomarkerului din placa de aterom la etapa post PCI, astfel postprocedural s-a depistat sporirea nivelului markerului la toți subiecții (8,97±2,31 vs 8,31±1,1 vs 6,63±1,33 mg/l); dar fără diferențe statistice veridice între eșantioanele evaluate (p>0,05). În dinamică valorile parametrului s-au depreciat în mod echivalent în toate subgrupurile cercetate, la etapa de 12 luni constituind: 2,17±1,12 vs 3,51±0,32 vs 3,7±0,99 mg/l; p>0,05. Aceste rezultate ne permit să concluzionăm, că toate asocierile medicamentoase administrate au manifestat un efect antiinflamator similar (tab. 5).

Discuții

Pacienții cu cardiopatie ischemică au un nivel crescut al parametrilor prooxidanți și un nivel redus al apărării antioxidante. Disfuncția endotelială în tandem cu stresul oxidativ și statusul inflamator compromis intervin în toate etapele procesului aterosclerotic de la apariția primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată [3]. Rezultatele studiului actual reflectă progresia disfuncției endoteliale, activarea stresului oxidativ și a statusului inflamator la pacienții cu angină pectorală stabilă, confirmate prin nivelurile reduse preprocedural ale biomarkerilor NO, SOD și nivel înalt al DAM vs grupul de referință, însoțite de majorarea concentrației serice a PCR-hs. Postprocedural decalajul biomarkerilor disfuncției endoteliale (NO) și sistemului antioxidant (SOD)

este accentuat de barotrauma asociată angioplastiei coronariene. Inițierea tratamentului cu nebivolol administrat în monoterapie cât și în asociere cu alte clase de preparate s-a reflectat prin suprimarea sistemului prooxidant și stimularea sistemului antioxidant, îmbunătățirea disfuncției endoteliale, de asemenea atenuarea răspunsului inflamator. Totodată rezultatele studiului corespund datelor studiilor descrise în literatură, fiind identificate direcțiile strategice ale acțiunii nebivololului, IEC și unor Ca-blocante care per ansamblu favorizează creșterea biodisponibilității NO datorită inactivării SRO (stoparea oxidării BH4, ce duce la recuplarea eNOS și sinteza NO din L-arginină), de asemenea aceste clase de preparate determină regresia procesului inflamator prin suprimarea factorului de transcripție nuclear cu rol pro-inflamator (NF-κβ).

Concluzii

1. Rezultatele studiului curent sugerează că terapia combinată, în special asocierea nebivololului cu IEC s-a remarcat prin potențarea activității sistemului antioxidant, confirmată la finalul studiului prin creșterea activității SOD cu 41,1% față de nivelul inițial.

2. Restabilirea activității SOD a contribuit la inactivarea SRO, în special a anionului superoxid, ce a favorizat recuplarea eNOS și creșterea biodisponibilității NO cu 90,1% în grupul pacienților care au inițiat tratamentul cu nebivolol combinat cu IEC.

3. Atât nebivololul administrat în monoterapie cât

și neivololul asociat cu IEC au neutralizat eficient SRO, ca consecință nivelul circulant al DAM a fost în declin cu 46,4% (subgrupul I) și respectiv cu 20,3% (subgrupul II).

4. La etapa de 12 luni efectul antiinflamator s-a evidențiat în subgrupul I și II comparativ cu subgrupul III, reflectat prin depreciere nivelului circulant a PCR-hs față de etapa inițială cu 47,8% și 40,4% vs 26,4%.

Bibliografie

1. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockers on flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease (BANFF study)*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: p.60-66.

2. Bădilă E., Leoveanu L., Weiss E. ș.a. *Update în hipertensiunea arterială*. Revista Română de Cardiologie. Vol.25, Supliment 2015, p.67.

3. Ciobanu L.. *Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană*. Revista Română de Cardiologie. Vol.23, Supliment B, 2013, p.B178-B179.

4. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. *Effects on ramipril on coronary events in high-risk persons: results on the Heart Outcomes Prevention Evaluation study*. Circulation 2001; 104: p.522-526.

5. Du Bois D., Du Bois E. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Nutrition, 1989, vol.5, nr.5, p.303-311.

6. Elkhoulout A., Ispas M., Chincisan C., Serban R. ș.a. *Revascularizarea percutană a unei ocluzii cronice totale a*

arterei descendente anterioare. Revista Română de Cardiologie. Vol.22, Supliment A, 2012, p.A77.

7. Fox KM. *European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease. EUROPE Investigators. Efficiency of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentric trial (the EUROPE study)*. Lancet 2003; 362: p.782-788.

8. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A. *Effects of the angiotensin II receptor I blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension*. Hypertension 2000; 35:p.501-506.

9. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. *Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function*. Hypertension 2003; 41: p.1281-1286.

10. Gudumac V. ș. a. *Investigații biochimice. Elaborare metodică*. Chișinău: Tipogr. Elena-VI, 2010. p.97.

11. Lupașcu L., Popescu B.A., Ginghină C. *Viabilitatea miocardică – diagnostic și implicații terapeutice*. Revista Română de Cardiologie. Vol.XXV, Nr. 4, 2010, p.248.

12. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. *Cardiovascular disease in Europe in 2014 – epidemiological update*. Eur Heart J 2014; 35:2950-2959.

13. Prisant L.M. *Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker*. J Clin Pharmacol. 2008; vol:48(2), p.225-39.

14. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L. *Effects of anti-hypertensive drugs on endothelial dysfunction*. Drugs 2002; 62: p.265-284.

15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et all. *A treia definiție universală a infarctului miocardic*. Revista Română de Cardiologie. Vol.22, Supliment C, 2012, p.C7-C11.

PROGRESE ÎN CARDIOLOGIA INTERVENȚIONALĂ: DE LA ANGIOPLASTIA CU BALON LA STENTUL BIORESORBABIL

**Tatiana Melnic – doctorandă,
Ion Popovici – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Carolina Dumanschi – dr. în șt. med.,
Artiom Surev – doctorand,
Eugen Calenici – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Cardiologie intervențională”
melnictatiana.85@gmail.com**

Rezumat

Articolul dat reprezintă o scurtă evoluție a managementului cardiopatiei ischemice, prin dilatarea percutană cu stent. La începutul cardiologiei intervenționale, dilatarea stenozelor coronariene se realiza cu balon, iar ulterior s-au introdus stenturile structuri metalice care sunt destinate să mențină patența vasului. Stentarea a introdus atât noi standarde de tratament, cât și noi probleme. Restenoza intrastent și tromboza intrastent reprezintă două probleme majore, care au impus mai întâi apariția stenturilor farmacologic active DES și ulterior, din 2011, lansarea stentului bioresorbabil (BVS). Inovația acestui nou tip de stent este că are proprietatea de a se dizolva în termen de 2 ani după implantare, lăsând funcționalitatea normală a arterei coronare.

Cuvinte-cheie: stent, angioplastie coronariană, stent farmacologic (DES), stent bioresorbabil (BVS)

Summary. Progress in interventional cardiology: from balloon angioplasty to bioresorbable scaffold

This article represents a short evolution of ischemic heart disease management through percutaneous stent implantation. At the beginning of interventional cardiology era, the dilatation of coronary stenosis was realized with balloon, after that the stents were introduced – the steel scaffolds that maintain vessel patency. Stenting has introduced new standards of treatment, but also new problems. Stent restenosis and stent thrombosis are two major problems that have imposed first -the apparition of pharmacologically active stents (drug eluting stent- DES), after that in 2011 the launch of bioabsorbable vascular scaffold (BVS). The innovation of this new type of stent is the ability to dissolve within ~2 years after installation, leaving normal functionality of coronary artery.

Key words: stent, coronary angioplasty, pharmacologically active stents (DES), bioresorbable scaffold (BVS)

Резюме. Прогресс интервенционной кардиологии: от баллонной ангиопластики до биodeградирующих каркасов

Статья отражает эволюцию лечения ишемической болезни сердца путем чрескожного вмешательства с имплантацией стента. На заре интервенционной кардиологии, дилатация стенозов осуществлялась баллоном, в последствие были изобретены стенты- металлические каркасы поддерживающие просвет сосуда. Стентирование привело как к новым стандартам лечения, так и к новым проблемам. Две главные проблемы – рестеноз и тромбоз стентов - спровоцировали сначала появление стентов с лекарственным покрытием, а в последствие, и появление биodeградирующих каркасов-BVS (2011). Инновационность последнего заключается в способности растворяться в срок до 2х лет после имплантации, оставляя за собой полностью сохраненной сократимость коронарных сосудов.

Ключевые слова: стент, коронарная ангиопластика, стенты с лекарственным покрытием (DES), биodeградирующие каркасы (BVS)

Introducere

Cardiopia ischemică (CPI) determină o cauză majoră de mortalitate și morbiditate a populației de pe glob prin afecțiuni cardiovasculare, care provoacă anual 76,5 decese la 100000 locuitori în Uniunea Europeană. Noile tehnologii implementate în cardiologia intervențională și industria farmaceutică au dus în ultimii ani la progrese majore în tratamentul CPI [1].

Cardiologia intervențională este o specialitate relativ tânără. Ascensiunea ei a apărut brusc în anii 1990, după introducerea în practica curentă a stenturilor metalice (BMS). Numărul procedurilor de revascularizare invazivă a crescut continuu, depășind treptat numărul de intervenții chirurgicale pe cord deschis. În prezent 75% dintre revascularizările miocardice se realizează prin dilatare percutană și în proporție de 98% se implantează stent coronarian [2].

Pentru prima dată angioplastia coronariană cu balon, este efectuată cu succes de Gruentzig și Myler în 1997, care deschid o nouă eră în lumea medicală. Ulterior s-a constatat că pot apărea complicații severe, determinate de reculul elastic cu disecție intimală a vasului, care duc într-un procent important la ocluzia acută a vasului [3].

BMS sunt primele stenturi apărute după angioplastia cu balon a cărei rată de restenoză conform trialurilor (RESCUT, REDUCE II, GLOBAL) se estimează la 35-40%. În 1986 Sigward și echipa sa implantează cu succes primul stent coronarian, numit Wallstent. Mai târziu, odată cu apariția stentului Palmaz-Schatz și trialurile STRESS și BENESTENT, angioplastia coronariană cu stent se impune ca metodă de revascularizare miocardică percutană [4, 5, 6]. Stentul reprezintă una dintre cele mai importante

achiziții ale terapiei intervenționale iar PCI fiind poziționată ca cea mai eficientă metodă în tratamentul CPI prin îmbunătățirea evidentă a calității și duratei de viață. Primele trialuri randomizate, STRESS și BENESTENT, realizate în contextul evaluării beneficiului PCI, au dovedit o reducere marcată a riscului de restenoză intra stent (RIS) de la circa 50% (indice caracteristic angioplastiei cu balon) până la 10-15% [7, 8]. Procesul inflamator provocat de trauma mecanică produsă de balon sau de stent are un anumit rol în evoluția clinică a pacienților după PCI și o atribuție directă în pornirea cascadei inflamatorii ce apare la unii pacienți post PCI, dezvoltând proliferare neointimală și care mai târziu poate induce RIS. [9] În timp studiile de calibr mare și trialurile multicentrice, au confirmat nivelul superior al BMS față de dilatarea cu balon, prin prevenirea celor patru complicații majore- tromboza acută sau la distanță, disecția, ruptura, și RIS. Mai târziu s-a observat că utilizarea BMS se asociază cel mai frecvent cu restenoza tardivă apărută în urma reendotelizării și apariția unei noi stenoze pe seama neointimei formată intrastent, aceasta fiind considerată „călcâiul lui Ahile” al angioplastiei cu stent [10, 11].

În 1999 în premieră este lansat pe piață stentul farmacologic activ (DES), un dispozitiv conceptual nou superior BMS, creat ca răspuns a ratei mari de RIS prin hiperplazie neointimală. Păstrând avantajul mecanic al BMS, dar cu proprietăți antirestenotice prin eliberarea de substanțe antiproliferative ce intră în contact cu intima arterială, DES micșorează esențial rata de restenoză clinică și angiografică. Conform datelor Laboratorului Cardiologie Intervențională al Institutului de Cardiologie din Chișinău,

rata RIS în cazul BMS a constituit 13% versus 4% pentru DES [12]. Prima generație DES-sirolimus dezvoltă efect imunosupresor cu acțiune imunoproliferativă directă asupra peretelui vascular. A doua generație DES-tacrolimus și pimecrolimus inițiază sinteză de citokine. A treia generație DES-paclitaxel manifestă activitate antirestenotică, antiinflamatorie și efecte citostatice. Studiul LATE a analizat eficacitatea stentului Sirolimus și Paclitaxel, rata RIS fiind de 2,1% și respectiv 3,1%. Ultima generație DES-everolimus conform trialurilor NOBORI-1 și SPIRIT III au arătat cele mai reduse cote de RIS, 0,7% și respectiv 2,3% [13].

Deși utilizarea DES de la o generație la alta a redus semnificativ RIS, rămâne în continuare riscul de tromboză tardivă și mai recent s-a observat că tot mai des apar cazuri de remodelare pozitivă a arterei coronariene, caracterizată prin păstrarea perfectă a lumenului interior al arterei, dar degradarea structurii peretelui vascular arterial prin apariția unor modificări ireversibile. În practica actuală a medicinei contemporane sunt utilizate câteva tipuri de stenturi în funcție de necesități, clasificarea lor fiind realizată după mai multe criterii. Mecanismul de fixare care împarte stenturile în autoexpandabile sau balon-expandabile. Materialul din care sunt confecționate, există stenturi din oțel inoxidabil, stenturi din nitinol și stenturi din aliaj de cobalt și miez de platină sau cobalt și crom. Configurație, stenturile pot fi inelare, tubulare, multi-design, plasă, etc. Tipul de polimer cu care sunt impregnate, există stenturi fără înveliș, cu înveliș pasiv (cu eliberare de heparină sau politetrafluoretilenă) sau cu înveliș bioactiv (eliberare de sirolimus sau paclitaxel, cu acțiune citostatică). Bioabsorbția determină clasificarea stenturilor în inerte (biostabile) și biodegradabile (bioresorbabile) [14]. Împreună aceste caracteristici conferă stenturilor mai multe proprietăți importante precum, forță radială, prin capacitatea de a susține structura vasculară și de a se opune reculului plăcii ateromatoase, flexibilitate, manifestată prin expansiune uniformă a stentului în vasele cuate, fără apariția curburii intrastent, radioopacitate, reprezentată prin vizibilitatea stentului sub control fluoroscopic, facilitând astfel plasarea acestuia la un nivel dorit, posibilitatea de deschidere laterală în abordarea bifurcațiilor, densitatea determinată de elementele constitutive, care împiedică colabarea materialului endovascular. Un stent ideal ar trebui să furnizeze cele mai bune rezultate post PCI, prin prevenirea restenozei, limitarea remodelării negative sau pozitive, refacerea vazomotoriciei, elasticității și funcției endoteliale a vasului și eliberarea controlată de medicament antiproliferativ. Într-un singur stent aceste proprietăți până la ora actuală nu au putut fi reunite, însă cunoașterea lor

poate da posibilitatea alegerii tipului de stent optim pentru anumite leziuni [15].

Endoprotezele biodegradabile (BVS), reprezintă o revoluție în ingineria cardiologiei intervenționale și o nouă metodă de tratament a cardiopatiei ischemice. Conceptul de stent bioresorbabil a apărut în urma cu 20 de ani, însă primele stenturi bioresorbabile au fost implantate la om în 2011, când au apărut și primele studii clinice randomizate. Acestea sunt practic încorporate în vasul sangvin asemănător cu stentul obișnuit degradând în timp până la compuși simpli (dioxid de carbon și apă) și într-un final la 18-24 luni dispar complet, refăcând astfel permeabilitatea vasculară și eliminând riscul de inflamație. Lansarea internațională a BVS, prima matrice bioresorbabilă, este susținută de cel puțin 8 studii clinice în peste 20 de țări din lume, înrolând un număr de aproximativ 15000 de pacienți. În viitorul apropiat, BVS ar putea schimba dramatic peisajul revascularizării coronariene. Aceasta include în principal reducerea riscului de tromboză intrastent, pentru că după bioresorbție nu vor mai exista triggeri ai trombozei precum structurile metalice neendotelizate. Absența unor astfel de materiale străine ar putea, de asemenea, să reducă necesitatea tratamentului antiagregant plachetar a la long, asociat frecvent cu rezistență și complicații hemoragice. Fiziologic, absența unui schelet metalic rigid poate favoriza restabilirea tonusului vasomotor vascular, reducerea stresului parietal sau a ectaziei intraluminale tardive, precum și a remodelării extensive intraluminale. În plus, BVS ar putea înlătura și alte probleme asociate cu prezența permanentă a unui stent metalic, cum ar fi acoperirea ramurilor colaterale. Conceptul de stent care ar rezolva problema și în timp ar dispărea în sfârșit a recurs [16].

Evaluând evoluția BVS până în prezent putem constata că avem atât avantaje cât și dezavantaje în practica folosirii acestora. Avantajele BVS: implantarea la nivelul unor zone de stenoză lungi, fără problema existenței unui material metalic permanent, determină astfel o restabilire fiziologică al peretelui vascular, furnizează un suport pentru vindecarea leziunilor arteriale, după care se resoarbe, evitarea complicațiilor pe termen lung asociate cu implantarea de stenturi permanente (precum remodelarea vasculară tardivă), nu interferă cu efectuarea unor explorări RMN, reduce semnificativ riscul de tromboză tardivă intrastent, nu exclude posibilitatea unei viitoare intervenții chirurgicale sau intervenționale, posibilitatea utilizării repetitive la nivelul aceluiași vas, se pretează foarte bine la copii sau tineri, nu determină obstrucția ramurilor laterale de către suportul metalic, pot fi implantate la pacienții care au restricții la tratament antiagregant prelungit sau care au istoric de

reacții alergice la unele metale din compoziția stentului metalic (nichel, molibden), sunt potrivite vaselor cu anatomie complexă și vaselor localizate la nivelul membrilor inferioare. Dezavantajele BVS: pierderea precoce a suportului metalic poate duce la restenoză prin remodelare vasculară, pot determina reacții inflamatorii locale și apariția posibilă a restenozei, vizibilitate fluoroscopică scăzută, sensibilitate crescută la căldură și solvenți, care poate restrânge lista terapiilor farmacologice asociate, suportul polimeric dens poate împiedica implantarea stenturilor la nivelul vaselor mici, posibilitatea embolizării unor fragmente de stent în timpul degradării acestuia.

Cardiologia intervențională a evoluat de la balon simplu până la endoproteze biodegradabile. BVS conform studiilor demonstrează vindecarea în timp a vasului lezat prin stoparea remodelării negative, restabilirea fluxului coronarian, a elasticității vasculare inițial afecțiunii aterosclerotice, eliminarea cât de mult posibilă a riscului de tromboză tardivă și RIS [2, 17].

Concluzie

Apariția BVS revoluționează tehnicile de revascularizare coronariană și produce cea mai importantă schimbare din ultimii 15 ani în cardiologia intervențională. Prin proprietatea lor de a se dizolva în termen de 2 ani după implantare, BVS au avantajul că reduc riscul de tromboză intrastent, previn complicațiile hemoragice și facilitează examinările imagistice sau intervențiile chirurgicale ulterioare ale pacientului. În viitorul apropiat, BVS ar putea revoluționa peisajul revascularizării coronariene.

Bibliografie

- Murray J., Saxena S., Millett C., Curcin V., *Reductions in risk factors for secondary prevention of coronary heart disease by ethnic group in south-west London: 10-year longitudinal study (1998–2007)*, Family Practice, 2010; 27:430–438.
- J. Iqbal., Y. Onuma., *Bioresorbable scaffolds > rationale, current status, challenges and future*, et al. Eur Heart Journal (2014) 35, 765–776.
- O. Serruys., H. M. Garcia Garcia., Y. Onuma., *From metallic cage to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularizations in the upcoming decade?* Eur Heart Journal: 10.1093/eurheartj/ehr384.
- Ballon angioplasty, stents and restenosis. Texas Institute of Heart. www.texasheartinstitute.org/hic.
- Mauri L., Bonan R., Weiner BH., et al. *Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial*. Am J Cardiol, 2002, vol. 90, nr. 10, p. 1079–1083.
- Coronary artery stents: identification and evaluation, link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770873/>
- Albiero R., Silber S., Di Mario C., et al., *Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT)*. J Am Coll Cardiol, 2004, vol. 43, nr. 6, p. 943–949.
- Iijima R., Ikari Y., Wada M., et al. *Cutting balloon angioplasty is superior to balloon angioplasty or stent implantation for small coronary artery disease*. Coronary Artery Dis, 2004, vol. 15, nr. 7, p. 435–440.
- Welt FGP., Rogers C., *Inflammation and restenosis in the stent area*. Arterio Scler Thromb Vasc Biol, 2002, vol. 22, p. 1769–1776.
- Fischman DL., Leon MB., Baim DS., et al. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease*. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl. J Med., 1994, vol. 331, p. 496–501.
- Serruys PW., de Jaegere P., Kiemeneij F., et al. *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. Benestent Study. N Engl J Med, 1994, vol. 331, p. 489–495.
- Popovici I., *Optimizarea diagnosticului și tratamentului invaziv prin evidențierea predictorilor morfologici și biochimici ai restenozei coronariene*. Auto-referatul tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2011. P.82
- Stone GW., Midei M., Newman W., et al. *Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial*. Circulation. 2009; 119: 680–686.
- Abraham Waksman R., *Editorial J invazive Cardiol*. 2006 ; 18: 70 -74.
- Nguyen T N., Colombo A., Hu D., Grines C.L., Saito S. *Practical Handbook of Advanced interventional Cardiology: Tips and Tricks*. 3rd ed., Blackwell Publishing, 2008; 6:97-101.
- Serruys P W., Ormiston J., Onuma Y., Regar E., Gonzalo N., Garcia -Garcia H., Nieman K., Bruining N., Dorange C., Miquel., Herbert K., Veldhof S., M Webster., THUESSEN L., Dudek D. *Absorb process first - in-person evaluation of everolimus-eluting bioabsorbable stent a coronary artery: two-year aut com esand results from multiple imaging modalities*. Lancet. 2009, 373: 897 -910.
- Topol E J., Teirstein P. S. *Textbook of Interventional Cardiology*. 6 th ed., Elsevier Saunders, 2011; 13:171-192, 32:421-429, 33:432-440.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT – CAUZE, DIAGNOSTIC ȘI METODE CONTEMPORANE DE TRATAMENT

Tatiana Melnic – doctorandă,
Ion Popovici – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Carolina Dumanschi – dr. în șt. med.,
Artiom Surev – doctorand, Eugen Calenici – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Cardiologie intervențională”
melnictatiana.85@gmail.com

Rezumat

Infarctul miocardic acut (IMA) cu/sau fără elevare de segment ST reprezintă o formă de sindrom coronarian acut care necesită terapie imediată. Stabilirea diagnosticului de IMA și revascularizarea promptă prin angioplastie coronariană percutană în primele 90 de minute de la prezentare sau terapie trombolitică în primele 12 ore de la debutul simptomelor, poate preveni sau diminua pierderea de țesut miocardic și poate reduce morbiditatea și mortalitatea prin prevenirea complicațiilor acute. Progresele înregistrate în domeniul dispozitivelor de angioplastie coronariană, incluzând catetere de aspirație, stenturi coronariene și terapia farmacologică, cu agenți potenți antiplachetari și anticoagulanți, au îmbunătățit semnificativ prognosticul acestor pacienți. Principalul neajuns al terapiilor actuale farmacologice și intervenționale rămâne incapacitatea lor de a obține în unele cazuri o reperfuzie promptă pentru a evita pierderea ireversibilă a cardiomiocitelor funcționale.

Cuvinte-cheie: infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană

Summary. Acute myocardial infarction - causes, diagnostics and contemporary methods of treatment

Acute Myocardial Infarction with /without ST elevation represents an acute coronary syndrome that requires immediate action. A correct diagnostics and prompt revascularization by percutaneous intervention in first 90 minutes or thrombolytic therapy in first 12 hours from onset of symptoms can prevent or diminish the loss of myocardium. It can also reduce morbidity and mortality through preventing acute complications. Progress in percutaneous intervention devices such as aspiration catheters, coronary stent systems as well as pharmacological therapy with antiplatelet and anticoagulant agents, have improved significantly prognostics of these patients. The imperfection of actual therapies such as pharmacological as well as interventional is their inability to have a complete and prompt reperfusion in all cases in order to prevent irreversible loss of functional cardiomyocytes.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention

Резюме. Острый инфаркт миокарда – причины, диагностика и современные методы лечения

Острый инфаркт миокарда с/без подъема сегмента ST представляет собой острый коронарный синдром требующий немедленного вмешательства. Правильное установление диагноза острого инфаркта и немедленная ревакcuляризация путем чрескожного коронарного вмешательства в первые 90 минут с поступления либо тромболитическая терапия в первые 12 часов от начала симптоматики могут предотвратить или снизить потери миокардиальной ткани, снизить заболеваемость и смертность путем предотвращения острых осложнений. Прогресс в области устройств используемых при чрескожных коронарных вмешательствах включая аспирационные катетеры, коронарные стенты, фармакологическая терапия антиагрегантными и антикоагулянтными средствами существенно улучшили прогноз выживаемости пациентов с острым коронарным синдромом. Несовершенством современных методов как фармакологической так и интервенционной терапии остаётся невозможность полной и быстрой ревакcuляризации всех случаев острого коронарного синдрома для предотвращения необратимой потери функциональных кардиомиоцитов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная ангиопластика

Introducere

Boala cardiovasculară ischemică (BCI) reprezintă o problemă globală de sănătate, iar infarctul miocardic acut (IMA) poate fi prima manifestare în cadrul BCI sau poate apărea repetat, la pacienți diagnosticați deja cu această patologie, astfel IMA rămâne a fi o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în toată lumea. IMA poate fi recunoscut prin caracteristici clinice, incluzând modificări electrocardiografice

(ECG), valori crescute ale markerilor biochimici de necroză miocardică, și prin imagistică, sau poate fi definit fiziopatologic. Epidemiologic incidența IMA în cadrul unei populații corelează cu prevalența BCI în acea populație [1]. Clinic infarctul miocardic (IM) reflectă moartea celulelor cardiace datorită apariției ischemiei prelungite (de obicei datorită trombozei intracoronariene), prin obstrucția completă a unei sau a unor artere coronare de dimensiuni mari, artere care

irigă mușchiul cardiac. Plăcile de aterom cauzează majoritatea evenimentelor coronariene acute. O placă de aterom vulnerabilă se poate rupe sau fisura fapt ce va duce la activarea trombogenezei cu agregarea plachetelor sanguine și pornirea cascadei coagulării. Astfel, se va forma un tromb care va întrerupe circulația sangvină ducând la dezechilibrul prelungit între aportul și consumul de oxigen, consecința fiind necroza miocardică. Necroza miocardică apare la 15-30 de minute după ocluzia arterei coronare. Este nevoie de câteva ore ca necroza miocardică să poată fi identificată prin examinare macroscopică sau microscopică post mortem.

Factorii de risc care favorizează ateroscleroza coronariană. Fumatul este cel mai frecvent factor de risc pentru BCI și IM, majoritatea pacienților care fac IM fiind fumători. Istoricul familial are un rol însemnat, pacienții cu BCI provenind, de cele mai multe ori, din familii de coronarieni și cardiaci. Hipertrigliceridemia este cea mai comună anomalie a grasimilor serice la pacienții cu IM. Diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc care influențează negativ prognosticul pacienților cu IMA. Prevalența DZ la pacienții spitalizați cu sindrom coronarian acut (SCA) este de 20-25%, dar hiperglicemia acută este înregistrată la peste 50% dintre aceștia, chiar și în absența antecedentelor diabetice. Prevalența DZ tip 2 sau a unei toleranțe reduse la glucoză se apropie de 65%, dacă se realizează sistematic un test de încărcare cu glucoză la pacienții cu IMA. Hipertensiunea arterială cel mai frecvent factor de risc coronarian întâlnit la 59% pacienții cu IM [2].

Biomarkerul preferat pentru necroza miocardică pentru toate categoriile de IM este troponina cardiacă (T sau I), care are specificitate miocardică aproape absolută și sensibilitate clinică înaltă, prin aceasta reflectând chiar zone microscopice de necroză miocardică. Indiferent de factorul declanșator, necroza miocardică ca urmare a ischemiei miocardice este definită ca IM. Dovezi histologice de injurie miocardică cu necroză pot fi detectate în condiții clinice asociate cu injurie predominant non ischemică miocardică. În acest context, este importantă distincția între cauzele acute de creștere a cTn, care necesită o creștere și/sau scădere a valorilor cTn. Există mai multe cauze multifactoriale care duc la creșterea troponinei secundare injuriei miocardice. Injurie miocardică legată de ischemia miocardică primară: ruptura plăcii, formare de trombi intraluminali la nivelul arterelor coronare. Injurie miocardică secundară dezechilibrului cerere/ofertă al ischemiei miocardice: tahibradi aritmii, disecția de aortă sau boală valvulară aortică severă, cardiomiopatie hipertrofică, soc cardiogen, hipovolemic sau septic, insuficiență respiratorie severă, anemie

severă, hipertensiune arterială, cu sau fără hipertrofie ventriculară stângă, spasm coronarian, embolie coronariană sau vasculită, disfuncție endotelială coronariană fără boala cardiacă ischemică semnificativă. Injurie miocardică fără a fi legată de ischemia miocardică: contuzie cardiacă, chirurgie, ablație, pacing, sau șocuri electrice, rbdomioliza cu afectare cardiacă, miocardita, agenți cardiotoxici. Injurie miocardică multifactorială sau nedeterminată: insuficiența cardiacă, cardiomiopatia de stres (Takotsubo), embolia pulmonară severă sau hipertensiunea arterială pulmonară, sepsis și pacienți în stare critică, insuficiență renală, boli neurologice acute severe, amiloidoza, sarcoidoza, exercițiul fizic intens [2, 3, 4].

Abordarea terapeutică în IMA. Scopul intervențiilor în contextul anatomic al IM este restabilirea fluxului în vasul epicardic (ocluzat prin placă sau tromb) și limitarea obliterării patului microvascular, acestea fiind cuantificate obiectiv prin fluxul TIMI pentru zona vasculară epicardică, iar pentru fluxul miocardic prin TIP (*TIMI MYOCARDIAL PERFUSION*). Reperfuzia efectuată în timp restrâns poate modifica aspectul macroscopic și microscopic al IMA, aceasta corelându-se cu o mortalitate mai mică pe termen scurt și lung. La ziua actuală se consideră că implantarea clasică de stent în IMA acoperă zona de reușită aproximativ în 70-80% din cazuri, în restul cazurilor periferia rămâne închisă. Printre cele mai actuale mijloace de a obține un rezultat net superior în zona tisulară, pot fi menționate: angioplastia cu stent, inhibitorii GP IIb/IIIa, dispozitivele de aspirație a trombilor intracoronarieni. Folosirea trombextractiei, crește semnificativ obținerea unui efect tisular bun prin flux TIP gr III în peste 70% de cazuri comparativ cu neutilizarea ei, în care este obținut un flux bun în aproximativ 30% cazuri [2, 3, 5]. Abordarea IMA poate fi efectuată prin: angioplastie primară directă (alternativă la tromboliză), angioplastie de salvare (după o tromboliză nereușită), angioplastia din șocul cardiogen.

Angioplastia primară directă. Analiza marilor trialuri randomizate PRAGUE, GUSTO IIB, PAMI I, au arătat că abordarea directă prin PCI primară cu implant de stent este net superioară trombolizei din următoarele considerente: este mult mai promptă din momentul inițierii și are rata de patență a vasului mai ridicată (flux TIMI III peste 80% versus 40-50%), se reușește reperfuzia atât în vasul epicardic cât și distal, reinfarctizare mai redusă: 3% comparativ 6,5%, conform rezultatelor obținute în trialul PAMI I (efectuat pe 395 pacienți cu IMA în primele 12 ore), mortalitate redusă: 4,4% versus 6,5%, (conform trialului RESCUE-analiză efectuată pe un lot de 151 pacienți cu IMA în primele 8 ore de la debut), scade riscul de

ruptură a peretelui ventricular, o scădere evidentă a riscului de accident cerebral vascular hemoragic: 0% versus 3,5% (conform trialurilor RESCUE și SHOCK), durată de spitalizare mai redusă, scade semnificativ necesitatea reintervenției pentru ischemia recurentă, costul procedurii semnificativ mai mic. Beneficiul maxim al PCI cu implant de stent se obține dacă reperfuzia are loc în primele 2 ore de la debutul durerii. Rezultatele obținute în trialul PRAGUE conform căruia terapia prin implant de stent este net superioară trombolizei, vin să dezmințim orice argumente care ar fi împotriva angioplastiei: rata de mortalitate, repetat și accidentul vascular cerebral la 30 de zile a fost de 8%, pentru bolnavii transferați în unitățile specializate pentru a fi efectuat PCI, comparativ cu 23% la cei cu tromboliză efectuată în instituția respectivă. Utilizarea stentului în conjunctura angioplastiei primare aduce un surplus de beneficii: mortalitate la 6 luni 2% versus 3%, reinfarctizare redusă de la 7% la 1%, revascularizarea vasului la 6 luni cu o reducere de la 17% la 4%, iar rata restenozei intrastent s-a redus de la 33,5% la 20,3% [5, 6]. Dacă s-ar reuși rezolvarea celor două mari limite ale reperfuziei mecanice reprezentate prin transportul pacientului în timp limită la cel mai apropiat centru specializat în PCI și efectuarea reperfuziei tisulare, atunci superioritatea acestei metode ar fi maximă. Aspectul dat ar fi posibil de realizat actualmente prin scăderea timpului „uşă-balon”, și administrarea de Clopidogrel, Aspirină, betablocant, nitrați și chiar antagoniștii GP IIb, IIIa în timpul transportării pacientului și crearea de centre specializate cu activitate continue și nivel înalt de intervenții. Actualmente sunt acceptate următoarele principii de abordare a pacientului cu IMA: se intervine mecanic la pacienții cu risc înalt, este abordat vasul implicat în IMA, de dorit la mai puțin de 2 ore de la debut și nu mai mult de 12 ore, se recomandă stentare directă dacă calibrul vasului o permite (diametrul > 2,5 mm), pentru a limita riscul de ebolie și obținerea unui flux TIMI III și TMP II sau III [1, 5, 7].

Angioplastia de salvare. Revascularizarea mecanică este recomandată a fi efectuată post terapie trombolitică cu inhibitorii GP IIb/IIIa, dacă apar semne de eșec post procedură, angor cu instabilitate hemodinamică, persistența supradenivelării segmentului ST la 90 minute după terminarea terapiei litice. Angiografic tabloul este reprezentat în majoritatea cazurilor de un flux TIMI mai mic sau egal cu II. Acești factori impun abordarea mecanică a leziunii stenotice prin stentare directă cu aceleași probleme legate de eventuala prezență a trombozei, care poate avea un efect negativ prin embolizare distală. Rareori supradenivelarea de segment ST rămâne persistentă chiar și în prezența unui flux TIMI III, sau în absența unei stenoze semni-

ficative, ceea ce reflectă lipsa perfuziei tisulare TMP grad 0, I [3, 8, 9]. Beneficiul angioplastiei de salvare este bine argumentat de trialul RESCUE, care a înrolat 151 de pacienți cu IMA anterior în primele 8 ore de la debut, fiind supuși trombolizei, cu eșec ulterior al acesteia prin ischemie în desfășurare, flux TIMI 0-I pe LAD și care ulterior au fost supuși terapiei prin angioplastie cu stent și tratament conservator. La 30 de zile s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejeție la efort fizic la cei cu PCI, scăderea mortalității la 5% versus 9,6%, scădere semnificativă a insuficienței cardiace la 1,3% comparativ cu 7% [3, 6, 10].

Angioplastia efectuată în șocul cardiogen. Terapia intervențională în șocul cardiogen include următoarele măsuri, stabilizare hemodinamică prin intermediul balonului de contrapulsatie precedat de suport inotrop, asistare respiratorie, care au drept scop întreruperea cercului vicios secundar hipoperfuziei. Se practică revascularizarea vasului ocluzat prin angioplastie simplă cu balon dacă vasul are sub 2,5 mm diametru sau implant de stent la un diametru > 2,5 mm. Abordarea tehnică este similară celei din IMA, cu menținerea duratei de maximum 12 ore de la debutul șocului, ceea ce extinde intervalul debut infarct. Conform trialului SHOCK care a înrolat 302 pacienți cu șoc cardiogen în primele 36 de ore de la debutul IMA, pacienții fiind tratați conservator sau revascularizați prin PCI, s-a demonstrat peste 30 de zile o scădere semnificativă a mortalității în grupul pacienților revascularizați 47% versus 56%, și mai accentuată la 6 luni 50% versus 63%, și la 1 an 55% versus 70%. Folosirea balonului de contrapulsatie este eficientă datorită faptului că permite creșterea perfuziei coronariene și scade postsarcina ventricolului stâng. Dezavantajul balonului de contrapulsatie este legat de necesitatea unui ritm electric de bază și existența unei condiții hemodinamice minime caracterizată prin debit cardiac rezonabil și o tensiune sistolică de 60-70 mmHg [2, 3, 4, 11].

Concluzii

Boala coronariană ischemică este cauza principală a IM în aproape toate cazurile. De aceea cu cât sunt prezenți mai mulți factori de risc pentru boala coronariană, cu atât mai mare va fi riscul de IM. Fumatul, DZ, colesterolul crescut, hipertensiunea arterială și un istoric familial de afecțiuni cardiace sunt factori importanți pentru boala coronariană. Această constatare impune un management terapeutic mai agresiv al acestor pacienți, atitudine care presupune o creștere majoră a ratei de utilizare a tratamentului intervențional, atât în ceea ce privește PCI primară cât și al abordării intervenționale cât mai precoce a pacienților tratați inițial convențional sau prin tromboliză.

Bibliografie

1. Eduard Apetrei., Gabriel Tatu-Chițoiu., c. Nicolae., A. Mereuță. *Progrese în cardiopatia ischemică*. Journal of the Romanian Society of Crdiology. Supplement 2015. p.52-58.
2. K. Thygesen., J. S. Alpert., A. S. Jaffe., et. al. *A treia definiție a infarctului miocardic*. Journal of the Romanian Society of Crdiology. Vol. 22 Supplement C, 2012. p.1-73.
3. C. Pop., A. Petriș., M. Dorobanțu., E. Craiu., și alții. *Particularități ale pacienților cu diabet zaharat și infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în România*. Revista Română de Cardiologie. Vol. XXV, Nr. 4, 2010. p. 226-234.
4. A. Grosu., I. Popovici., L. David., și alții. *Infarctul miocardic acut*. Protocol clinic național. Curierul medical. Vol. 57, 2014. p. 109-124.
5. Stone GW., Midei M., Newman W., et al. *Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial*. Circulation. 2009; 119: 680-686.
6. Nguyen T N., Colombo A., Hu D., Grines C.L., Saito S. *Practical Handbook of Advanced interventional Cardiology: Tipsand Tricks*. 3rd ed., Blackwell Publishing, 2008; 6:97-101.
7. Topol E J., Teirstein P.S. *Textbook of Interventional Cardiology*. 6 th ed., Elsevier Saunders, 2011; 13:171-192, 32:421-429, 33:432-440.
8. Xavier Freixa, MD; Loic Belle, MD; Lawrence Joseph, PhD; et al. *Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. EuroIntervention 2013;8:1207-1216.
9. Bo Zhang, Da-Peng Shen, Xu-Chen Zhou, et al. *Long-term Prognosis of Patients with Acute non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction undergoing Different Treatment Strategies*. Chinese Medical Journal, April 20, 2015, Volume 128, Issue 8. p 1028-1030.
10. Zhang Q, Zhao D, Xie W, Xie X, Guo M, Wang M, Wang W, Liu W, Liu J. *Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in Beijing: Increasing Overall Burden and a Transition From ST-Segment Elevation to Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a Population-Based Study*. Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(5).
11. Jeffrey J. Goldberger; Haris Subacius; Suzanne Goldberg. *In-hospital mortality after acute myocardial infarction: time-dependent risk profile*. J Am Coll Cardiol 2014; 63 (12_S).

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA GRAVIDE

Angela Bîțca¹ – dr. în șt. med.,

Alexandru Carauș¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Anna Moiseeva¹ – doctorandă, Nadejda Sapojnic¹ – dr. în șt. med.,

Mihaela Carauș² – studentă, Liuba Popescu¹ – dr. în șt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Cardiologie

Departamentul „Hipertensiuni arteriale”

²USMF „Nicolae Testemițanu”

anbitca@gmail.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială la gravide este una din cele mai frecvente complicații și se întâlnește în 15% din cazuri. Abordarea terapeutică este foarte complicată, deoarece este nevoie de a trata concomitent două persoane: mama și fătul, interesele cărora nu întotdeauna coincid. În prezent continuă studiarea eficacității și inofensivității aplicării tratamentului antihipertensiv în diverse forme de hipertensiune arterială la gravide, inclusiv în preeclampsie și eclampsie. Inițierea tratamentului în HTA severă indusă de sarcină este obligatorie, pe când în HTA ușoară și moderată se recomandă prudență, deoarece există riscul hipoperfuziei utero-placentare și afectarea dezvoltării fetale. În calitate de preparate preferențiale servesc alfa-metildopa, Labetalolul și Nifedipina. IECA și BRA II sunt preparate contraindicate pe întreaga perioadă de graviditate deoarece induc la făt multiple efecte teratogene.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială (HTA), debit cardiac (DC), hipertensiune preexistentă sarcinii (HTPS), hipertensiune gestațională (HTAG), preeclampsie, eclampsie

Summary. Management of hypertension in pregnant women

Hypertension in pregnancy is one of the most common complication and occurs in 15% of cases. It's management is very complicated, as it needs to treat simultaneously two persons: mother and fetus, whose interests do not always coincide. Nowadays, the study of the efficacy and safety of application of antihypertensive treatment in various forms of hypertension in pregnancy continue, including preeclampsia and eclampsia. Initiation of treatment in severe pregnancy-induced

by hypertension is mandatory, while in mild and moderate hypertension caution is advised because of the existing risk of hypoperfusion of utero-placental and fetal development impairment. As preferential preparations are: alpha- methyl dopa, labetalol and nifedipine. ACEI and ARB II are contraindicated during the entire period of pregnancy because they induce multiple teratogenic effects on the fetus.

Key words: arterial hypertension, cardiac output, pre-existing hypertension pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia

Резюме. Менеджмент гипертензии у беременных женщин

Гипертензия во время беременности является одним из наиболее распространенных осложнений, которая встречается в 15% случаев. Терапевтический подход очень сложный, поскольку необходимо одновременно лечить два человека: маму и плод, чьи интересы не всегда совпадают. В настоящее время продолжают исследования в виду эффективности и безопасности непрерывного применения антигипертензивной терапии при различных формах гипертензии во время беременности, в том числе преэклампсии и эклампсии. Начало лечения при тяжелой гипертензии, вызванной беременностью является обязательным, в то время как в мягкой и умеренной артериальной гипертензией рекомендуется проявлять осторожность из-за риска маточно-плацентарной гипоперфузии и нарушения развития плода. Препаратами первой линии являются альфа- метилдопа, лабеталол и нифедипин. ИАПФ и БРА II противопоказаны на протяжении всего периода беременности, так как индуцируют плоду множественные тератогенные эффекты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечный выброс, предрасполагающая гипертензия беременность, гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия

Introducere

Tulburările hipertensive în timpul sarcinii rămân o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă, fetală și neonatală. Fătul este supus unui risc de creștere intrauterină întârziată, prematuritate și moarte intrauterină. Hipertensiunea arterială reprezintă cea mai frecventă problemă medicală a sarcinii, pe care o complică în până la 15% din cazuri și determină circa 25% din spitalizările antenatale [1, 29, 36, 59].

HTA în sarcină cuprinde câteva entități din punct de vedere al etiopatogenei și tabloului clinic, de aici rezultând diferențe în ceea ce privește prognosticul și atitudinea terapeutică. Conform ghidurilor ESC actualizate, se definesc următoarele forme:

- hipertensiunea preexistentă sarcinii (HTPS) sau cronică, diagnosticată înainte de săptămâna 20-a sau cunoscută +/- tratată chiar anterior acesteia și care persistă și la 42 de zile postpartum;
- hipertensiunea gestațională (HTAG) diagnosticată după săptămâna 20 de sarcină. Când acesteia i se asociază proteinuria (peste 300 mg în 24 ore) sau simptome clinice de afectare a organelor țintă, se definește preeclampsia. Dezvoltarea pe fond de preeclampsia convulsiilor și/sau a comei, ce nu pot fi atribuite altor cauze este eclampsia. Ca regulă, aceste forme revin la indicii fiziologici ai tensiunii arteriale după 42 de zile postpartum.
- hipertensiunea preexistentă cu suprapunerea preeclampsiei
- hipertensiunea antenatal neclasificată (cu re-clasificare la 42 de zile postpartum)

Scopul prezentului studiu este de a efectua o analiză minuțioasă a datelor contemporane prezente în literatura de specialitate referitoare la modificările fiziologice și patologice a femeii pe parcursul gra-

vidității, cât și a particularităților de tratament medicamentos a hipertensiunii arteriale în dependență de formele și complicațiile ei induse.

Material și metode. S-a efectuat o analiză selectivă a surselor bibliografice, publicate în ultimii ani referitoare la formele hipertensiunii arteriale la gravide, necesitatea și oportunitatea tratamentului antihipertensiv, cât și efectele negative a acestuia asupra mamei și fătului, prin metoda studierii lucrărilor originale prezentate în literatura de specialitate periodică și surselor din Internet.

Rezultate și discuții. În sarcina normală se produc importante modificări fiziologice ale funcției aparatului cardio-vascular matern. Are loc creșterea volumului sangvin în medie cu (40-50%) datorită creșterii volumului plasmatic (45%) și al celui eritrocitar (30%) prin amplificarea sintezei eritropoietinei care este stimulată de somatotropina corionică, de progesteron și, probabil, de prolactină, cu creșterea debitului cardiac (30-50%). Reducerea rezistenței periferice se datorează producției crescute de substanțe vasodilatatoare (progesteronul și prostaglandine), precum și fistulelor arteriovenoase deschise la nivelul circulației utero-placentare. Tensiunea arterială (TA) scade în timpul gestației începând cu săptămâna a 7-a. Reducerea TA se datorează discordanței dintre creșterea insuficientă a DC față de scăderea rezistenței vasculare periferice. Scăderea TA depinde de poziție: decubitul lateral stâng este asociat cu reducerea TA diastolice cu 10-15 mmHg. Acest fenomen este maxim la 24-32 săptămâni de sarcină și se reduce progresiv către termen, în timp ce presiunea sistolică rămâne aproximativ constantă sau scade cu 5-10 mmHg [14, 21]. Sinteza modificărilor hemodinamice întâlnite pe parcursul gravidității este prezentată în tab.1.

Tabelul 1

Efecte hemodinamice ale sarcinii normale

Parametrul	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III
Volemia	↑	↑↑	↑↑↑
Debit cardiac	↑	↑↑ până ↑↑↑	↑↑↑ până la ↑↑
Debit bătaie	↑	↑↑↑	↑ sau – sau ↓
Frecvență cardiacă	↑	↑↑	↑↑↑
TA sistolică	-	↓	-
TA diastolică	↓	↓↓	↓
RVP	↓	↓↓↓	↓↓

↓ - scădere minimă, ↓↓ - scădere moderată, ↓↓↓ - scădere marcantă, ↑ - creștere minimă, ↑↑ - creștere moderată, ↑↑↑ - creștere marcantă, - nemodificată.

Sarcina induce la fel și modificari morfologice ale rinichilor și cailor urinare inferioare, precum și alterări funcționale renale. Se constată o creștere a dimensiunii rinichilor cu circa 1 cm și o mărire a volumului acestora cu o majorare în diametru a glomerulilor care au la bază o hipertrofie celulară. Aceste modificări se explică prin câteva mecanisme: efectul progesteronului produs în exces asupra fibrelor musculare netede și compresiunea mecanică exercitată de către uterul gravid asupra ureterelor.

Din cauza creșterii debitului cardiac, crește, de asemenea, și fluxul plasmatic renal efectiv cu 60-80%, filtrarea glomerulară cu 30-50%. Creșterea filtrării glomerulare nu are o explicație clară, ea putând fi dependentă de creșterea fluxului plasmatic renal sau de scăderea presiunii coloidosmotice. Creșterea ratei de filtrare glomerulară, concomitent cu cea a fluxului sangvin renal, are drept consecință diminuarea nivelului produșilor de catabolism azotat, creatinina serică scade de obicei sub 0,8 mg%. În sarcina normală apar unele modificări ale funcției tubulare, care privesc în special excreția proteinelor, acidului uric și a glucozei. Proteinuria poate atinge 250-300 mg/zi. Valorile care depășesc 300 mg/zi semnifică patologie renală certă. La gravidă, valorile serice ale acidului uric nu depășesc 3 mg% față de 4-6 mg% la femeia negravidă.

În HTAG și preeclampsie se produce vasospasm generalizat, activare plachetară, creșterea sensibilității vasculare la agenți vasopresori, scăderea volumului plasmatic și hipoperfuzie, de asemenea, ischemie utero-placentară cu potențarea morbi-mortalității materno-fetale. Aceste tulburări fiziopatologice se datorează cel mai probabil unei interacțiuni patologice materno-fetale, cu invazia incompletă sau absența arterelor spiralate uterine de către trofoblaști și în final cu disfuncție endotelială în circulația utero-placentară dar și celei sistemice [52, 59].

În cazul HTPS tratate medicamentos, planificarea sarcinii presupune întreruperea administrării de inhibitori de enzimă de conversie (IECA) sau de sartani, la fel și a diureticelor tiazidice și a statinelor. Tratamentul HTA la gravide comportă anumite nuanțe, deoarece include simultan doi pacienți – mama și copilul, interesele cărora nu întotdeauna coincid. Problema se complică și datorită faptului că practic toate preparatele anihipertensive trec bariera placentară și pot influența negativ embrionul. Plus la toate unicul studiu terapeutic amplu în HTA de sarcină, cu urmărire prospectivă de peste 7 ani a feților născuți, a fost derulat cu alfa-metildopa în urmă cu peste 30 de ani [1]. Lipsa unor studii randomizate largi, sunt explicate prin apariția problemelor etice ridicate de sarcină, recomandările de tratament se fac doar pe baza opiniei experților.

Dacă asupra HTA severe de sarcină (TAs >160 mmHg și TAd >110 mmHg) există consens, cu indicație de tratament medicamentos de clasa I nivel de evidență C [5], în HTA ușoară și moderată se recomandă prudență, deoarece există riscul hipoperfuziei utero-placentare și afectarea dezvoltării fetale [29, 36]. Inițierea medicației mai precoce la valori de >140/90 se va face la 1) HTAG cu sau fără proteinurie; 2) HTPS cu suprapunerea HTAG; 3) HTA cu afectare asimptomatică de organe țintă sau cu simptome oricând în decursul sarcinii.

Principiile și criteriile de recomandare a medicației antihipertensive la gravide [29]:

- preferențială este monoterapia cu preparate deja cunoscute, cu experiență clinică majoră, inofensivitatea cărora față de mamă și făt este demonstrată,
- e necesar de evitat administrarea episodică a preparatelor antihipertensive,
- trebuie luate în considerație efectele nefaste a terapiei medicamentoase asupra mamei și copilului, în cazul unui nivel adecvat al TA și stării generale satisfăcătoare a mamei.
- în cazul administrării de către mamă a preparatelor antihipertensive e necesară o monitorizare riguroasă a stării fătului.
- Evaluarea strictă a corelării eficiență/risc a terapiei medicamentoase asupra mamei și fătului

Conform National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy ca alternativă alfa-metildopei se recomandă Labetalolul și Nifedipina cu acțiune prelungată [10, 42]. Labetalolul prin acțiunea sa alfa și beta-adrenoblocantă este efectiv în preeclampsie și HTA fără proteinurie [29]. Într-un studiu clinic comparativ, randomizat, care au inclus 263 femei cu forma ușoară și medie de HTA s-a demonstrat că alfa-metildopa și labetalolul permit atin-

gerea autentică a nivelului TA în comparație cu lipsa tratamentului și nu influențează negativ evoluția gravidității (vârsta gestațională, masa și lungimea fătului). Labetalolul nu se indică la femei cu astm bronșic și insuficiență cardiacă congestivă.

Acțiunea și efectul beta-adrenoblocantelor „cure” sunt contradictorii, deoarece aceste preparate sunt folosite atât în tratamentul HTA cât și în aritmii, cardiomiopatia hipertrofică, însă vor fi utilizate în general cu prudență, deoarece în perioada precoce a sarcinii pot cauza retard de creștere fetală, nașteri premature, apnoe, hipoglicemie și dereglări metabolice la făt [20, 39, 30, 56]. În cazul administrării Atenololului în I trimestru de graviditate a fost înregistrat retard de creștere fetală și reducerea masei fătului [32]. Într-un studiu retrospectiv de cohortă care a inclus 312 paciente, efectul advers al Atenololului a fost mai exprimat la persoanele care au inițiat administrarea preparatului la etapele timpurii de graviditate și cele care au administrat preparatul timp îndelugat [19, 20]. În cazul administrării preparatului pe durata întregii gravidități riscul retardului fetaleste în creștere și constituie 25% [45]. Același efecte negative s-au înregistrat și la administrarea propranololului [39]. La administrarea metoprololului într-un studiu placebo-controlat efecte negative asupra dezvoltării fătului nu s-au înregistrat [56], alți beta-adrenoblocanți în administrare de scurtă durată (mai puțin de 6 săptămâni) în trimestrul III de graviditate la fel nu au indus anomalii la creșterea fătului. Cu toate acestea unii autori susțin influența negativă a beta-adrenoblocanților asupra creșterii fătului în virtutea efectului lor de grup, care demonstrează acțiune lor negativă în vederea nașterelor premature și a distress-sindromului la noi născuți [45, 34]. Deci, pe perioada gravidității se recomandă administrarea preferențială a beta-adrenoblocanților selectivi și celor cu activitate simpatomimetică, deoarece ei într-o măsură mai mică influențează vascularizarea periferică și creșterea tonusului miometrului [38].

Experiența în administrarea antagoniștilor canalelor de calciu, mai ales în primul trimestru este limitat, însă sunt expuse anumite temeri din cauza efectelor sale potențial teratogene, deoarece calciu participă în multiple procese ce țin de organogeneză și induc mărirea ratei viciilor în născute [11]. Administrarea acestui grup de preparate în perioada tardivă de graviditate la pacientele cu HTA ușoară și medie, inclusiv în preeclampsie, nu influențează negativ asupra fătului și a nou-născutului [8, 13, 19, 28, 29, 36, 40, 44]. Cel mai studiat preparat din această grupă este Nifedipina, care a fost administrată atât în diverse forme de HTA, cât și în calitate de preparat tocolitic [59]. Într-un studiu prospectiv (n = 126) s-a demonstrat că

Nifedipina nu este inferioară Metildopei la eficacitatea sa în tratamentul HTA gestaționale, însă în cazul administrării pe parcursul gravidității numărul punctelor după scara Apgar la nou-născuți a fost net mai joasă decât la cei care sau aflat în grupul Metildopei. Nifedipina cu o perioadă scurtă de acțiune poate induce hipotonie la mamă și distressul fătului, însă aceste reacții adverse apar mai des la administrarea concomitentă a Nifedipinei cu Sulfat de Magneziu [26, 54]. La noi născuții, mamele cărora au urmat Nifedipină sublingval în cazul formelor grave de preeclampsie, s-au constatat indici net mai superiori pe scara Apgar comparativ cu copiii, mamele cărora au administrat Hidralazină [53, 55]. Alte preparate medicamentoase din grupul dihidropiridinei sunt studiate mai puțin.

Dacă e să ne referim la antagoniștii de calciu din grupa nondehidropiridinicilor, atunci acesta va fi Verapamilul care nu induce mărirea ratei anomaliilor în născute la copii care au fost expuși acțiunii lui intrauterine în trimestrul I, II și III de graviditate [35, 37]. Experiența clinică în vederea administraării Diltiazemului la gravide este mult mai mic decât al Nifedipinei și Verapamilului, însă la studierea acțiunii lui asupra animalelor el inducea atât efecte teratogene cât și avorturi spontane [3]. Antagoniștii de calciu sunt incluși în categoria C de inofensivitate, deci pot fi administrate numai în cazurile când există un beneficiu evident pentru gravidă. E necesară o atenție deosebită în cazul administrării preparatului concomitent cu Sulfatul de Magneziu.

Vasodilatatoarele cu acțiune musculotropă pot fi utilizate pentru controlul nivelului TA preponderent la gravide în preeclampsie. Hidralazina în cazul administrării de lungă durată la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii este efectiv în monoterapie, însă în acest caz e salutară combinarea lui cu Metildopa sau beta-adrenoblocanți, care în afara potențierii efectului antihipertensiv permit înlăturarea activării reflectorii a sistemului nervos simpatic. Administrarea de lungă durată a acestui preparat poate induce trombocitopenie [29]. Hidralazina se administrează preferabil în situații acute, când indicii TA ating cotații critice la gravidele aflate în preeclampsie. Cerințele înaintate față de preparat în asemenea cazuri sunt: rapiditatea efectului, scăderea controlată a inicelor TA, lipsa efectului negativ asupra debitului cardiac și a circuitului uteroplacentar [29]. Hidralazina satisface numai o parte din cerințele înaintate și anume, ea nu are efect negativ asupra circuitului uteroplacentar, confortul administrării, dar și experiență îndelungată în aplicare. Însă din punct de vedere a securității, preparatul are și o serie de neajunsuri: inducerea sindromului ce se caracterizează prin hemoliză, mărirea nivelului fermenților hepatici,

nivelului scăzut de trombocite, dar și hipotensiune la mamă și bradicardie la făt la fel și tendințe spre creșterea ratei aritmiilor ventriculare la gravidele în eclampsie în cazul administrării hidralazinei în comparație cu Labetalol [6].

Administrarea unui alt vasodilatator redutabil – Nitroprussid de Natriu în timpul gravidității se recomandă de evitat din cauza efectelor sale secundare marcate asupra fătului și se va administra numai în cazul ineficienței altor preparate alternative [29].

În graviditate este contraindicată administrarea IECA, deoarece ei deprimă creșterea fătului, induc hipohidroamnioză, insuficiență renală, nașteri premature, masă corporală joasă și moartea nou-născutului [29]. În cazul administrării IECA de asemenea au fost înregistrate deformarea oaselor, distress-sindrom și sindrom hipotensiv la făt [12]. Deci, IECA sunt contraindicați la gravide mai ales în trimestrele II și III. Informații referitor la BRAII practic lipsesc, însă teoretic această grupă de preparate vor avea aceleași reacții și influențe negative asupra fătului ca și IECA, deci această clasă de preparate la fel vor fi contraindicate în perioada gravidității [29, 36].

Informațiile despre eficacitatea și siguranța administrării diureticelor sunt contradictorii. În primul rând deoarece preeclampsia este însoțită de micșorarea volumului plasmelor circulante, mai ales la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii, în acord cu acesta diureticele nu pot fi folosite ca preparate de primă linie, în afară de aceasta administrarea lor este asociată cu riscul dezvoltării dereglărilor electrolitice la mamă [29]. O metanaliză, care a inclus 9 studii randomizate (7000 participanți) a elucidat tendința de micșorare sub influența diureticelor a dezvoltării edemelor și/sau a TA și a confirmat că rata efectelor secundare la făt în cazul administrării lor nu a crescut. Administrarea lor este contraindicată numai în cazul unei perfuzii uteroplacentare scăzute (preeclampsie și retard de creștere intrauterină). Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy susține că diureticele pot fi indicate pentru controlul indicilor TA la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii sau apărută până la mijlocul gravidității.

În afară de preparate antihipertensive pentru managementul HTA la gravide se aplică și preparate din alte grupe farmacologice. Așa pentru profilaxia preeclampsiei se recomandă administrarea mini-dozelor de aspirină, care de la termenul de sarcină sub 16 săptămâni, reduce riscul preeclampsiei cu 15%, a nașterilor premature cu 8%, iar riscul morții fetale sau a nou-născutului cu 14%. Ghidurile actuale recomandă totuși administrarea Aspirinei la femeile cu risc scăzut de hemoragie digestivă, la gravidele cu HTA în sarcina anterioară, boală renală, boli autoimune de

tipul LES, diabetul zaharat tip 1 sau 2, HTA cronică.

Cu scop de profilaxie a convulsiilor în preeclampsie sau pentru prevenirea convulsiilor recidivante la femeile în eclampsie se vor administra preparate anticonvulsivante. Preparatul de elecție este Sulfatul de Magneziu la administrarea căruia are loc reducerea frecvenței eclampsiei la femeile cu preeclampsie severă [1]. Nu se vor folosi în scop anticonvulsivant în eclampsie diazepamul, fenitoina sau cocktailuri litice.

Concluzii

1. În mod fiziologic, tensiunea arterială scade începând cu trimestrul I de graviditate, cu atingerea cotației maxime la 24-32 săptămâni de sarcină și cu revenirea indicilor inițiali către termen.

2. Medicația de prima linie este alfa-metildopa, iar ca alternativă se va recomanda Labetalolul și Nifedipina cu acțiune prolongată.

3. Atât IECA, cât și BRAII sunt contraindicați în perioada gravidității datorită reacțiilor și influențelor sale teratogene asupra fătului.

4. Administrarea diureticelor este contradictorie, însă ele pot fi administrate cu precauție pentru controlul indicilor TA la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii sau apărută până la mijlocul gravidității.

Bibliografie

1. Afifi Y, Churchill D. *Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy*. Curr Pharm Des 2003;9:1745-53.
2. Ales K. *Magnesium plus nifedipine*. Am J Obstet Gynecol 1990;162:288.
3. Ariyuki F. *Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats, and rabbits*. Okajimas Folia Anat Jpn 1975;52:103-17.
4. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. *Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester?* Hypertens Pregnancy 2002;21:161-74.
5. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. *A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia*. N Engl J Med 2003 23;348:304-11.
6. Bhorat IE, Naidoo DP, Rout CC. *Malignant ventricular arrhythmias in eclampsia. A comparison of labetalol with dihydralazine*. Am J Obstet Gynaecol 1993;168:1292-6.
7. Bills V, Varet J, Miller A et al. *Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia*. Clinical Science 2009; 116: 265-272
8. Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N, Tejani N. *Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor*. Am J Perinatol 1991;8:365-9.
9. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. *Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute tre-*

atment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1046-50.

10. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. *The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. Consensus statement from the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.* *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:133-8.

11. Burgess AM, Vere DW. *Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in Xenopus embryos.* *Pharmacol Toxicol* 1989;64:78-82.

12. Buttar HS. *An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal placental circulation and perinatal development.* *Mol Cell Biol* 1997;176:61-71.

13. Childress CH, Katz VL. *Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology.* *Obstet Gynecol* 1994;83:616-24.

14. Enkin M. et al., *A guide to effective care in pregnancy and childbirth.* Third edition. Oxford University Press. 2000. P. 428.

15. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* (2011) 32, 3147–3197.

16. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219.

17. Feiks A, Grunberger W, Meisner W. *Isradipine in therapy of hypertensive pregnancy complications.* *Gynakol Rundsch* 1990;30(suppl. 1):179-81.

18. Feiks A, Grunberger W, Meisner W. *Influence of isradipine on the maternal and fetal cardiovascular system in hypertensive disorders in pregnancy.* *Am J Hypertens* 1991;4(2 Pt 2):200S-202S.

19. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. *A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome.* *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1 Pt 1):105-11.

20. Frishman WH, Chesner M. *Beta-adrenergic blockers in pregnancy.* *Am Heart J* 1988;115:147-152.

21. Gabe SG, Niebyl RJ., *Obstetrics-normal problem pregnancies,* ChurchillLivingstone, New York, 1996, pp.91-93.

22. Gilbert WM, Danielsen B. *Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction.* *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1596-9.

23. Ginghină C. *Mic tratat de cardiologie.* Editura Academiei Române 2010, Bucureşti.

24. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. *Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial.* *BJOG* 2000;107:759-65.

25. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. guidance.nice.org.uk/cg107.

26. Impey L. *Severe hypertension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks.* *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:959-61.

27. Ingemarsson I, Wide-Svensson D, Andersson

KE, Arulkumaran S. *Maternal and fetal cardiovascular changes after intravenous injections of isradipine to pregnant women.* *Drugs* 1990; 40 (suppl. 2):58-9.

28. Jayawardana J, Lekamge N. *A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension.* *Ceylon Med J* 1994;39:87-90.

29. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. *Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing?* *Paediatr Drugs* 2000;2:419-36.

30. Lardoux H, Gerard J, Elazquez G, et al. *Which beta-blocker in pregnancy-induced hypertension?* *Lancet* 1983;II:1194-8.

31. Leonhardt A, Bernert S, Watzer B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. *Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation.* *Pediatrics* 2003;111:e77-81.

32. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, et al. *Effect of atenolol on birth weight.* *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.

33. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. *Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension.* *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.

34. Magee LA, Duley L. *Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy.* *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002863.

35. Magee LA, Koren G. *The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry.* *Reprod Toxicol* 1994;8:419-24.

36. Magee LA. *Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy.* *Drug Safety* 2001;24:457-74.

37. Marlettini MG, Cassani A, Morselli-Labate AM, et al. *Maternal and fetal prolactin in pregnancy-induced hypertension.* *Arch Gynecol Obstet* 1990;247:73-81.

38. Page RL. *Treatment of arrhythmias during pregnancy.* *Am Heart J* 1995;130:871-6.300.

39. Pruyun SC, Phelan JP, Buchanan GC. *Long-term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome.* *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:485-9.

40. Read MD, Wellby DE. *The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour.* *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:933-7.

41. Rey E, Couturier A. *The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension.* *Am J Obstet Gynecol* 1994,171:410-6.

42. Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al. *Report of the Canadian Hypertension Society consensus conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy* *CMAJ* 1997;157:1245-54.

43. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. *Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy.* *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.

44. Roy UK, Pan S. *Use of calcium antagonist (nifedipine) in premature labour.* *J Indian Med Assoc* 1993;91:8-10.

45. Rubin P. *Drug treatment during pregnancy* *BMJ* 1998;317:1503-6.

46. Seabe SJ, Moodley J, Becker P. *Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy*. S Afr Med J 1989;76:248-50.
47. Sibai BA, Mabie WC, Shamsa F, et al. *A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy*. Am J Obstet Gynaecol 1990;162:960-7.
48. Sibai BM. *Antihypertensive drugs during pregnancy*. Semin Perinatol 2001;25:159-64.
49. Sibai BM. *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. Obstet Gynecol 2003;102:181-92.
50. Tranquilli AL, Giannubilo SR. *The "weight" of fetal growth restriction in 437 hypertensive pregnancies*. Arch Gynecol Obstet 2003 Aug 27 [Epub ahead of print].
51. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. *A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1999;181:858-61.
52. Villar J, Baaqel H, Piaggio G, et al., *WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care*. The Lancet-2001; Vol. 357: p. 1551-1564.
53. Visser W, Wallenburg HC. *A comparison between the haemodynamic effects of oral nifedipine and intravenous dihydralazine in patients with severe pre-eclampsia*. J Hypertens 1995;13:791-5.
54. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, et al. *Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol 1988;159:308-9.
55. Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. *Management of severe preeclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents*. Ginecol Obstet Mex 1993; 61:76-9.
56. Wichman K, Ryulden G, Karberg BE. *A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy*. Scand J Clin Lab Invest 1984; 169:90-4.
57. Wide-Svensson D, Ingemarsson I, Arulkumaran S, Andersson KE. *Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on maternal cardiovascular system and uterine activity in labour*. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:945-9.
58. Wilkins-Haug L., *Preconception Counselling. Prenatal care. OBS/GYN Secrets. The Secrets Series*. 1996; p. 149-153 20. KyjiaKOB B., Cepos B. H c.oa.KT., A.izopum. M npena.
59. Zhang J, Meikle S, Trumble A. *Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States*. Hypertens Pregnancy 2003; 22:203-12.

UNELE ASPECTE CRONOTERAPICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

**Rodica Negru-Cemortan – medic cardiolog,
Alexandru Carauș – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Larisa Morcov – medic cardiolog,
Mihaela Carauș – studentă,
Anna Moiseeva – doctorandă,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
rodica.cemortan@gmail.com**

Rezumat

Cronobiologia este știința care studiază relația organismelor vii cu timpul. Prin intermediul ceasurilor biologice sunt dictate ritmurile biologice ce reglează orice aspect al funcționării unui organism, atât în normă, cât și în patologie. Articolul prezent este o scurta inițiere în cronobiologie în general, cu accente asupra aspectelor cronofarmacologice în hipertensiunea arterială, asupra rolului patternului circadian de non-dipper în stabilirea riscului cardiovascular. Este prezentată o revistă a studiilor clinice, inclusiv celor mai recente, ce au abordat problema cronoterapiei în hipertensiunea arterială. Concluzia pertinentă a studiilor și metaanalizelor prezentate ține de necesitatea utilizării mai pe larg a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale pentru stabilirea patternului circadian al tensiunii arteriale și pentru ajustarea tratamentului antihipertensiv, inclusiv sunt aduse dovezi în favoarea administrării serale (bedtime) a medicamentelor antihipertensive.

Cuvinte-cheie: ritm biologic, ceas biologic, cronofarmacologie, cronoterapie, sistem renin – angiotensină, pattern non-dipper, risc cardiovascular, administrare bedtime

Summary. Chronotherapeutical aspects of arterial hypertension

Chronobiology is the science that studies the relationship between living beings and time. Our biological clock dictates the biological rhythm that determines every aspect of an organism's activity, both under normal and pathological circumstances. The present article is a short introduction in chronobiology, focusing on its aspects in arterial hypertension,

on the role of the non-dipper circadian pattern of the blood pressure in the assessment of cardiovascular risk. The article analyses clinical studies, including recent ones, which have investigated the influence of chronotherapy on the arterial hypertension treatment. The overall conclusion of these studies and meta-analysis deals with the necessity of a broader use of ambulatory blood pressure monitoring in order to establish a circadian pattern of the blood pressure and to adjust the antihypertensive treatment, including proof in favour of bedtime administration of one or more medications.

Key words: biological rhythm, biological clock, chronopharmacology, chronotherapy, renin-angiotensin system, non-dipper pattern, cardiovascular risk, bedtime administration

Резюме. Некоторые хронотерапевтические аспекты гипертонической болезни

Хронобиология является наукой которая изучает связь живых организмов со временем. Биологические часы диктуют биологические ритмы, регулируя таким образом любой аспект функционирования живых существ, как в норме, так и в патологии. Данная статья является кратким введением в вопросы хронотерапии при гипертонической болезни.

Ключевые слова: биологический ритм, биологические часы, хронотерапия, ренин-ангиотензиновая система, паттерн нон-диппер, сердечно-сосудистый риск, вечернее назначение лекарств

Ritmurile biologice sunt fenomene biologice periodice legate de schimbările de mediu provocate fie de factori endogeni numiți sincronizatori, fie de alți agenți determinanți, precum ciclul lumină-întuneric, ciclul activitate-repaus, anotimpurile, ș.a. [1]. Durata ciclurilor biologice variază de la unele foarte scurte – sub o secundă, de ex. cele depistate pe electrocardiogramă și pe electroencefalogramă; medii – ultradiene (30 min – 20 ore), de ex. stadiile somnului; circadiene (circa-diem, în latină aproximativ o zi), de ex. secreția hormonilor; infradiene (28 ore – 6 zile); îndelungate – peste 6 zile.

Ceasuri biologice

Ritmurile biologice ale organismului uman sunt generate de ceasuri biologice endogene, sau ceasuri interne, asemeni unor structuri de măsurare și „păstrare” a timpului. La mamifere, pacemakerul major, adică ceasul biologic central, este reprezentat de nucleeele suprahiasmaticale ale hipotalamusului (conțin circa 20 mii neuroni), care la rândul lor sunt controlate de anumite gene (minimum 12 descoperite la moment), numite gene de orologiu, precum Per1 și/sau Per2 din bucla moleculară de bază ce inițiază oscilațiile circadiene [2], genele NR1D1, GSK3beta, CRY1, ARNTL, TIM ș.a., cât și de diverși factori de mediu. Genele de orologiu generează ritmicitate prin intermediul unui feedback pozitiv și negativ al proteinelor codificate de ele și acest sistem oscilează cu o periodicitate circadiană [3]. Sistemul circadian este compus din trei elemente: 1. Orologiul propriu – zis, adică nucleeele suprahiasmaticale din hipotalamusul anterior, 2. Tractul retinohipotalamic, ce transmite informația despre lumină/întuneric și 3. Melatonina – neurohormonul secretat de către glanda pineală, considerat drept acul acestui ceasornic. Elementul esențial de control al sistemului circadian este lumina, iar împreună cu melatonina, ambele reprezintă o curbă de răspuns de fază, și asupra lor e posibil de acționat în cadrul tratamentului dereglărilor circadie-

ne [4]. Melatonina este produsă de glanda pineală în timpul nopții, sub controlul strâns al nucleelor suprahiasmaticale, și este inhibată de expunerea la lumină. Melatonina reprezintă stimulul temporal al sistemului nervos central către multitudinea de ținte tisulare ce conțin receptori pentru acest hormon, unde generează ritmicitate zilnică (ca de exemplu în adenohipofiză) sau sincronizează oscilatorii periferici [5].

E de notat faptul că mamiferele nu au doar un singur ceas biologic. Unele organe interne, spre exemplu esofagul, ficatul, plămâni, splina, pancreasul, timusul, posibil și pielea, au ceas biologic propriu. Perioada interioară a ceasului circadian uman constituie în medie 24 ore, corespunzând rotației Pământului în jurul axei sale.

Cronofarmacologia, parte componentă a cronobiologiei, este menită să găsească răspunsuri la întrebarea cum și dacă ritmurile biologice influențează efectele farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor, la fel și să evalueze sistemele de livrare ale medicamentelor ce eliberează orice agent bioactiv într-un ritm ce s-ar suprapune ideal asupra necesităților biologice în terapia unei anumite maladii [6]. Diferențele între proprietățile farmacocinetice în dependență de timpul administrării medicamentelor sunt bine cunoscute. Absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentelor depind de ritmurile circadiene ale pH-ului gastric, ale motilității tractului gastro-intestinal, ale funcției biliare, activității fermenților hepatici, ale fluxului sangvin către organele interne, la fel – și de rata filtrării glomerulare [7]. Aceste influențe ar însemna că putem să ne așteptăm la o reducere a eliminării agenților terapeutici, dacă sunt administrați seara, și astfel la o acțiune mai îndelungată, inclusiv a medicației antihipertensive. Pe de alta parte, și procesele farmacodinamice sunt influențate de ritmurile circadiene, explicațiile regăsindu-se în diferențele circadiene ale diverselor procese metabolice, biochimice, ale numărului de receptori și

capacitatea lor de a se conforma, în activarea periodică a căilor semnalante etc.

Tehnicile cronofarmacologice sunt menite să adapteze nivelurile plasmaticice în limite terapeutice ale agenților farmacologici perioadelor de maximă severitate ale patologiilor tratate. Un exemplu clasic în acest context este administrarea în orele serii a medicației antihipertensive pentru prevenirea creșterii excesive matinale a valorilor TA.

Studii cronoterapeutice, cu utilizarea diveselor medicamente antihipertensive, sunt efectuate deja pe parcursul a peste 3 decenii. Raționamentul pentru efectuarea lor e legat de posibilitatea influențării sub aspect cronoterapeutic asupra sistemului renin – angiotensin – aldosteronă, care se activează proeminent în timpul nopții, în condiții normale, dar și mai mult în diverse patologii, prin utilizarea claselor de medicamente – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) și antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARA), pe de o parte, și pe de altă parte - prin posibilitatea contracarării mai eficiente a activării sistemului nervos simpatic în timpul nopții [8]. Una din condițiile necesare în efectuarea unor astfel de studii este utilizarea monitorizării ambulatorii a TA.

Introducerea acum câteva decenii în practica medicală a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA), o tehnică neinvazivă ce permite cunoașterea variațiilor TA în anumite perioade de timp (24 sau 48 ore), inițial destinată cunoașterii TA în afara cabinetului medicului, a întărit convingerea că TA nu este o constantă circadiană, ci este clar caracterizată prin patterne diferite specifice zilei și nopții.

Persoanele normotensive prezintă o scădere cu 10-20% a valorilor TA medii nocturne, în comparație cu cele diurne, apoi are loc o creștere matinală abruptă a TA, chiar înaintea începutului activităților de zi, cu atingerea valorilor maxime în orele matinale sau de după amiază, apoi TA descrește treptat și atinge valorile minime în timpul somnului de noapte. Același pattern e caracteristic și persoanelor cu HTA esențială necomplicată.

În același timp, patternul non-dipper (care poate fi stabilit corect doar în baza reproducerii rezultatelor în cadrul MATA repetate, însoțite de un „minijurnal” al pacientului), adică lipsa scăderii TA cu 10-20% în timpul nopții sau chiar valori nocturne ce le depășesc pe cele diurne, s-a dovedit a fi legat de multiple condiții:

- HTA complicată
- HTA rezistentă, inclusiv în cadrul bolii renale cronice (BRC), diabetului zaharat (DZ), apneei nocturne, vârstei înaintate, aportului excesiv de sare
- afectarea organelor - țintă
- risc crescut de diverse catastrofe vasculare în organele-țintă

- mortalitate crescută.

Numeroase studii de proporții, inclusiv populaționale cu utilizarea MATA, au demonstrat fără echivoc că hipertensivii non-dipper prezintă un mult mai mare risc cardiovascular în comparație cu tipul normal-dipper [9]. De ex, Hermida ș.a. au efectuat un studiu pe 3344 persoane cu HTA, supravegheați (MATA timp de 48 ore de 1-3 ori/an) timp de 5,6 ani, care au fost divizate în două grupuri: cu administrarea a medicației antihipertensive doar dimineața și cu administrarea cel puțin a unuia din agenți seara (bedtime, literalmente, la culcare). Rezultatele au arătat o reducere cu 17% a riscului cardiovascular pentru scăderea cu fiecă 5 mm Hg anume a TA nocturne, și aceste rezultate nu au fost influențate de sex, vârstă, DZ sau de orice alte schimbări în parametrii TA ambulatorii. Un alt studiu ce a analizat evoluția a 5292 pacienți hipertensivi supravegheați în medie timp de 8,4 ani, a demonstrat o predictibilitate superioară a mortalității cardiovasculare prin utilizarea MATA versus măsurările clinice ale TA, și că predominarea creșterilor nocturne ale TA se asociază cu mortalitate mai înaltă: pentru creșterea cu 10 mm Hg a TA sistolice diurne riscul mortalității creștea cu 12%, iar pentru aceiași creștere, dar a TA nocturne, riscul mortalității sporea cu 21% [10].

Atingerea și menținerea statutului normal-dipper pe fondul terapiei antihipertensive, inclusiv ajustate scopului de reglare a TA nocturne, contribuie la reducerea mortalității, la supraviețuirea fără evenimente majore cardiovasculare, la reducerea afectării organelor-țintă, conform datelor studiului MAPEC, relatat în anul 2010 [11].

Aceste concluzii, de fapt, au fost sugerate și mai devreme, în trialurile bine cunoscute Syst-Eur (a. 1999), efectuat cu Nitrendipină, și Hope (a. 2000), efectuat cu Ramipril. Cu toate că investigatorii nu au analizat în mod special efectul administrării nocturne a medicamentelor, dar nu e de negat presupunerea că administrarea anume în orele de seară a contribuit la schimbarea profilului HTA din non-dipper în profil normal, și prin aceasta, posibil, s-a realizat și reducerea incidenței ictusului și a infarctului miocardic, a riscului cardiovascular, în comparație cu cei ce nu au obținut acest pattern al TA [12]. Totuși, în aceste studii a lipsit comparația directă între efectele administrării matinale versus serale a tratamentului. Smolensky ș.a. au analizat rezultatele administrării matinale versus cele serale a mai multor medicamente antihipertensive din diferite clase, în total la circa 1500 pacienți, și au observat diferențe semnificative, chiar și dramatice, în favoarea administrării serale [13].

Toate cele relatate mai sus au constituit baza pentru efectuarea unui studiu randomizat, care a devenit

de referință în acest domeniu – MAPEC, ce a comparat direct regimul de administrare matinal a tratamentului antihipertensiv cu cel seral (adică, cel puțin un medicament antihipertensiv administrat seara). Au fost înrolate 2156 persoane, durata medie de supraveghere a constituit 5,6 ani (14). Rezultatele au fost net favorabile abordării cronoterapeutice a tratamentului, obținând o reducere a profilului non-dipper la 34% la cei tratați seara în comparație cu 62% la cei tratați dimineața; $p < 0,001$; un control mai bun al valorilor TA în cazul tratamentului seral (62% versus 53%) și un risc cu 39% mai redus de evenimente cardiovasculare la cei tratați seara în comparație cu cei tratați dimineața ($p < 0,001$).

Investigatorii din studiul MAPEC au evaluat ulterior și efectul tratamentului cu IEC administrat seara (un lot de 2012 pacienți) asupra apariției DZ și au constatat că în acest caz are loc o reducere cu 57% a riscului de apariție a DZ, în comparație cu grupul cu medicație matinală, indiferent de alți factori precum nivelul glicemic, circumferința taliei, TA medie nocturnă, categoria de dipper, boala renală cronică [15], explicând acest fenomen prin contracararea mai eficientă a activării SRAA la administrarea medicamentelor seara.

E de menționat că majoritatea studiilor clinice care au avut în designul lor observarea asupra variațiilor zi/noapte ale TA, au confirmat că TA medie nocturnă prezice mai bine toate evenimentele cardiovasculare, în comparație cu TA diurnă, deci oferă o valoare prognostică mai mare. Totuși, nu se poate afirma despre acceptarea unanimă, drept consecință, a conceptului cronoterapeutic. Această controversă e pe cale de rezolvare, totuși. Drept dovadă a celor afirmate, vine apariția absolut recentă a unei mari metaanalize pe 17.312 pacienți, de pe trei continente, datele cărora au servit pentru evaluarea punctelor finale în dependență de diverse paterne de dipper (evaluati după 6 criterii vizavi de statutul de dipper), care a reconfirmat că anume raportul TAs nocturnă/TAs diurnă a prezis toate punctele finale adverse, indiferent de valorile medii nictimerale ale TAs [16].

În pofida unui parcurs destul de dificil, conceptul de cronoterapie în HTA devine tot mai utilizat, fiind efectuate multe studii, în special în cazul HTA rezistente sau refractare, la pacienții cu boală renală cronică, cu DZ, dar și cu alte comorbidități, în care medicația este transferată spre orele de seară, cu excepția diureticelor [17].

În prezent este pe final desfășurarea celui mai mare studiu clinic randomizat din acest domeniu, ce a înrolat peste 18 mii pacienți din 40 de centre, care utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale IEC, ARA, beta – blocante, alfa-blocante și antagoniști

ai canalelor de calciu (16 agenți în total) în două regimuri diferite: doar matinal și cel puțin unul seara, pentru evaluarea valorii prognostice a patternului circadian al TA vizavi de estimarea riscului cardiovascular, cerebrovascular, metabolic, renal. Acest studiu – HYGIA, ar putea contribui definitiv la stabilirea unor recomandări certe în baza abordării cronoterapeutice în tratamentul HTA. După cum afirma unul din promotorii acestui concept, profesorul Hermida, administrarea serală (bedtime) a antihipertensivelor este deja recomandată ca opțiune terapeutică de către Societatea Europeană de Cardiologie, Asociația Americană a Diabetului, Asociația Europeană de Studiu a Diabetului, Societatea Japoneză a Hipertensiunii, Societatea Internațională de Cronobiologie [17].

Concluzii

1. Cronobiologia este o știință în continuă și rapidă dezvoltare, în strânsă legătură cu genetica, fiziologia, biochimia, medicina. Cunoștințele în acest domeniu sunt necesare medicilor pentru abordări corecte ale diverselor procese periodice ce au loc în organismul uman în normă și în patologie.

2. Pacientul hipertensiv trebuie evaluat prin metoda MATA în mod repetat, în special pentru aprecierea valorilor TA nocturne, care oferă o valoare prognostică superioară în privința riscurilor multiple – cardiovascular, cerebrovascular, renal, metabolic.

3. Abordarea cronoterapeutică a pacientului hipertensiv oferă avantaje de ordin terapeutic și preventiv.

4. Cronoterapia este o opțiune simplă, foarte utilă și cost – eficientă în tratamentul antihipertensiv.

Bibliografie

1. Moreira J, Geoffroy PA. *Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms*. Chronobiol Int.2016;33(4):351-73.
2. Touitou Y. *Dysfunctions of biological clocks and their treatment*. Ann Pharm Fr.2008 Jun;66(3):146-57.
3. Andres Camargo-Sancez, Carmen L Nino et al. *Theory of Inpatient Circadian Care: A Proposal for a Middle-Range Theory*. The Open Nursing Journal, 2015,9,1-9.
4. Pevet P, Challet E. *Melatonin: both master clock output and internal time – giver in the circadian clocks network*. J Physiol Paris.2011 Dec;105(4-6):170-82.
5. Masson-Pevet M. *Melatonin in the circadian system*. J Soc Biol.2007; 201(1):77-83.
6. Pandiyan Shanmugan and Ramu Bandameedi, *Chronotherapeutic drug delivery systems*; Drug Metabolism and Toxicology 2015, 6:5.
7. Labrecque G., Beauchamp D. (2003). *Rhythms and Pharmacokinetics*. Chronotherapeutics. London: Pharmaceutical Press: 75-110.
8. Ramon C. Hermida, Diana E. Ayala et al. *Circadian Rhythms in Blood Pressure Regulation and Optimization*

of Hypertension Treatment With ACE Inhibitor and ARB Medications. American Journal of Hypertension advance online publication 7 October 2010.

9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A et al. *Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 6;58(11):1165-73.

10. Dolan E, Stanton A et al., (2005). *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study*. Hypertension 46: 156-161.

11. F. Portaluppi, M. Smolensky. *Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of MAPEC study*; Chronobiology International; volume 27 Issue 8, 2010, p 1652-1667.

12. Svensson P, de Faire U, et al. (2001) *Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a Hope substudy*. Hypertension 38:E28-E32.

13. Smolensky MH, Hermida RC, et al. (2010).

Administration time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy in hypertension. Blood Press. Monit. 15:173-180.

14. Hermida RC. (2007). *Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study*. Chronobiology Int.. 24:749-775.

15. Marlene Busco. *Taking BP Meds at Bedtime May Tweak Diabetes Onset*. Medscape Medical News. September 28, 2015.

16. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. *Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis*. Hypertension 2016.

17. Jaume Almirall, Lurdes Comas et al. *Effects of Chronotherapy on Blood Pressure Control in Non-dipper Patients with Refractory Hypertension*. Nephrol. Dial. Transplant. 2012;27(5):1855-1859.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE: INOVAȚII ȘI PERSPECTIVE

Anna Moiseeva¹ – doctorandă, Mihaela Carauș¹ – studentă,

Oleg Calenici² – dr. hab. în șt. med.,

Alexandru Carauș¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

¹Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,

²CHI Caux Vallée de Seine, Lillebonne, Franța

annamoiseeva1983@mail.ru.

Rezumat

În articol sunt analizate abordări noi și perspective în tratamentul insuficienței cardiace cronice. Se descriu date epidemiologice precum prevalența, incidența, mortalitatea și principalele cauze de deces prin insuficiență cardiacă cronică. Sunt revizuite rezultatele ultimilor trialuri clinice mari privind inofensivitatea și eficacitatea anumitor grupe de medicamente, folosite în tratamentul insuficienței cardiace. De asemenea se discută noile grupe de preparate medicamentoase și perspectiva implementării acestora în scheme de tratament atât pentru a scădea rata mortalității și spitalizărilor, cât și pentru a îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, disfuncție diastolică, disfuncție sistolică, diuretice, fracție de ejeție

Summary. Pharmacological treatment of chronic heart failure: novels and perspectives

The paper explores new approaches and perspectives in the treatment of chronic heart failure. Describe the prevalence and epidemiological data, incidence, mortality and leading causes of death in chronic heart failure. There are reviewed the results of recent large clinical trials on harmlessness and effectiveness of certain groups of drugs used to treat heart failure. It also discusses new groups of drug and their implementation in light of treatment regimens to decrease mortality and hospitalizations and improve quality of life in patients with chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, diastolic dysfunction, systolic dysfunction, diuretics, ejection fraction

Резюме: Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности: инновации и перспективы

В статье рассматриваются новые подходы и перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Описываются распространенность и эпидемиологические данные, заболеваемость, уровень смертности и основные причины смерти при хронической сердечной недостаточности. Произведен обзор результатов последних крупных клинических исследований на безопасность и эффективность отдельных групп препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности. В нём также обсуждаются новые группы лекарственных препаратов и перспективы их внедрения в схемы лечения как с целью снижения смертности и числа госпитализаций, так и для улучшения качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, диуретики, фракция выброса левого желудочка.

Introducere

Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie de diagnostic și tratament a insuficienței cardiace (IC) acute și cronice, insuficiența cardiacă poate fi definită ca un sindrom clinic însoțit de simptome tipice (ex: dispnee, fatigabilitate etc.) și semne obiective (presiunea jugulară elevată, edeme gambiene, raluri pulmonare), cauzat de o anomalie cardiacă structurală și/sau funcțională ce determină un debit cardiac scăzut și/sau presiuni intracardiace elevate în repaus sau la efort fizic.

La debutul secolului XX, această maladie era puțin cunoscută, dar actualmente, îmbătrânirea populației a făcut ca această devină una din cele mai importante patologii cardiace. Paradoxal, dar îmbunătățirea tratamentului cardiopatiei ischemice și al hipertensiunii arteriale duce la creșterea duratei de viață și, consecutiv, la creșterea incidenței insuficienței cardiace.

Prevalența IC în populația adultă din țările dezvoltate este de aproximativ 1-2%, cu o creștere la persoanele în vârstă de 70 ani și mai mult. La pacienți în vârstă de peste 65 de ani, prevalența IC variază între 3 și 13%, la populația în vârstă de 70 – 80 ani - între 10 și 20%. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie numărul de pacienți cu diferite forme de insuficiență cardiacă se estimează la cca 10 milioane, iar în Statele Unite ale Americii - 4-5 milioane. Studiile europene arată că aproximativ 1% din bugetele naționale de sănătate este alocat insuficienței cardiace [2].

Studiul Framingham constată o rată de supraviețuire de 65% la 1 an după precizarea diagnosticului de insuficiență cardiacă. La 5 ani această rată este de 25% la bărbați și de 35-40% la femei. În studiul Mayo Clinic-Minnesota, rata supraviețuirii este de 66% la 1 an după precizarea diagnosticului [3].

Circa 40% din pacienți admiși pentru spitalizare cu diagnosticul de IC sunt reinternati sau decedază pe parcursul primului an.

Cauzele principale de deces sunt: moartea subită ca rezultat al tulburărilor severe de ritm cardiac (în aproximativ 50% de cazuri), și (în restul cazurilor), asocierea insuficienței poliorganice (renală, hepatică, pulmonară etc.), determinată de scăderea debitului cardiac cu suprasolicitarea hidrică [4].

Studiul CONSENSUS I, ce a inclus pacienți în vârstă cu insuficiența cardiacă clasa IV NYHA, raportează un nivel de mortalitate de 44% la 6 luni. Studiile AIRE și TRACE, bazat pe cercetarea pacienților cu insuficiența cardiacă post-înfarct, constată un nivel de mortalitate de 14-25% la 1 an [5].

Pentru caracterizarea insuficienței cardiace sunt utilizate diferite terminologii: acută sau cronică, stân-

gă sau dreaptă, stabilă, avansată, congestivă etc., dar principală și larg folosită este cea istorică și bazată pe măsurarea fracției de ejecție (FE) a ventriculului stâng (VS).

FE este indicele de baza ce caracterizează severitatea și prognosticul IC (cu cât este mai mică FE, cu atât șansele supraviețuirii sunt mai mici). Majoritatea studiilor științifice sunt bazate pe acest indice [6].

În funcție de rezultatul tratamentului pacienților cu IC, au fost evidențiate 3 loturi:

- 1 - Cei cu FE < 35%, sau FE redusă (FE-REF)
- 2 - Cei cu FE cuprinsă între 35 și 50% și cu disfuncție sistolică ușoară, așa numită zona „gri”, și
- 3 - Pacienți cu FE 45-50%, sau cei cu FE păstrată (IC-FEP), majoritatea prezentând o disfuncție diastolică (de aici termenul IC „diastolică”).

S-a constatat că la pacienții primului grup tratamentul efectuat a fost foarte eficient. Acțiunea tratamentului în grupul 2 de pacienți este în curs de studiere. La cei din grupul 3 tratamentul e puțin eficient. Pacienții cu IC-FEP aveau un profil epidemiologic și etiologic diferit față de cei cu IC-REF. Primii erau mai vârstnici, obezi, preponderent de sex feminin, asociau mai rar cardiopatie ischemică, dar, mai des hipertensiunea arterială (HTA) și fibrilația atrială [1,7].

Studiile patofiziologice ale IC au demonstrat că determinantele dezvoltării acestui sindrom sunt:

- reducerea primară a contractilității miocardului: infarct miocardic, ischemie miocardică cronică, cardiomiopatii, miocardite;
- suprasolicitarea hemodinamică a inimii cu scăderea secundară a contractilității miocardului;
- creșterea postsarcinii: în HTA, stenoza aortică, coarctarea de aortă, embolia pulmonară, stenoza mitrală, afecțiunile pulmonare cronice;
- creșterea presarcinii: insuficiența aortică, stările hiperdinamice cu necesități metabolice tisulare crescute (anemiile cronice, tireotoxicoza), defectul septal ventricular;
- împiedicarea umplerii ventriculare normale: disfuncția diastolică al ventriculului stâng (VS), stenoza mitrală, afecțiuni ale pericardului, tahiaritmii excesive [8].

Menținerea performanței cardiace la valori apropiate de cele normale, după apariția patologiilor susmenționate, se realizează prin următoarele mecanisme compensatorii:

1. Mecanismul Frank-Starling;
 2. Mecanisme neuro-umorale: creșterea stimulării simpatică, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA);
 3. Hipertrofia cardiacă.
- Depășirea acestor mecanisme duce la crearea

unui „cerc vicios” responsabil pentru multe dintre simptomele clinice ale IC (creșterea presiunii în capilarele pulmonare, creșterea necesarului și reducerea ofertei de oxigen, scăderea perfuziei renale cu activarea mecanismului RAA, vasoconstricția (creșterea postsarcinii) și creșterea volemiei (creșterea presarcinii), inclusiv instabilitatea electrică miocardică. Rezerva cardiacă limitată este dependentă inclusiv și de contracția atrială, sincronismul ventriculului stâng și interacțiunea normală interventriculară [9].

Clinic, modificările menționate duc la dezvoltarea simptomelor și la agravarea acestora de-a lungul timpului, conducând la scăderea capacității funcționale, episoade de decompensare ce conduc la spitalizare (deseori recurente și costisitoare pentru sistemul sanitar) și decese premature din cauza insuficienței de pompă sau a aritmiilor ventriculare. Întreruperea acestor procese-cheie reprezintă baza eficacității tratamentului din IC.

Înainte de 1990, era modernă a tratamentului, 60-70% din pacienți decedau în primii 5 ani de la diagnostic. Deși, în trecut, studiile clinice consacrate tratamentului IC se axau pe mortalitate, în prezent este cunoscut că prevenția spitalizării pentru IC este importantă atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate. Scăderea ratelor de mortalitate și spitalizare reflectă eficiența tratamentului de încetinire și prevenție a progresiei și exacerbarii IC [10].

În așa mod, obiectivele tratamentului pacienților cu IC stabilită sunt: reducerea simptomelor și semnelor (de exemplu dispnee, edeme), prevenirea spitalizărilor și creșterea supraviețuirii.

Tratamentul actual al insuficienței cardiace cronice

În tratamentul IC-REF inhibitorii sistemului neurohumoral, simpatic și al reninei-angiotensin-aldosteronei joacă un rol important quadriplu (amelioază simptomele clinice, remodelează VS, micșorează respitalizarea și mortalitatea), dar, totuși, tratamentul de primă intenție sunt diureticele, care, de fapt, nu influențează rata mortalității și spitalizării. Sunt utilizate preponderent cele tiazidice sau cele de ansă. În caz de IC severă este posibilă asocierea lor. Efectele diureticelor sunt rapide și se manifestă în primul rând prin diminuarea simptomelor clinice și scăderea greutății corporale [11].

Principalul scop al tratamentului diuretic este atenuarea simptomelor de congestie și prevenirea evoluției bolii.

La pacienți cu $FE \leq 40\%$ simptomatici sau asimptomatici, concomitent cu diuretice este indicat tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) sau cu antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARAI). Eficiența IECA a fost demon-

strată în studiile CONSENSUS, V-Heft și SOLVD prin scăderea numărului de spitalizări, prelungirea duratei vieții, ameliorarea funcției sistolice și remodelării ventriculului stâng. S-a observat de asemenea ameliorarea semnelor clinice, calității vieții și performanțelor fizice [5, 12].

S-a demonstrat că tratamentul cu IECA reduce riscul relativ (RRR) și mortalitatea (cu 27% în studiul CONSENSUS și cu 16% în SOLVD-Treatment). Aceste beneficii au fost adiționale acelor obținute cu tratament convențional la acel moment (de exemplu, un diuretic, digoxin și spironolactonă).

Medicația cu IECA se inițiază cu doze mici, ulterior acestea fiind majorate treptat (fiecare 15 zile). Doza țintă reprezintă doza maximală tolerată.

IECA pot cauza agravarea funcției renale, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, tuse și, rareori, angioedem. Un IECA trebuie utilizat doar la pacienți cu funcție renală adecvată (creatinină < 221 $\mu\text{mol/L}$ sau $< 2,5$ mg/dL sau $\text{RFG} > 30 \text{L/min/1,73 m}^2$) și un nivel al potasiului seric normal. În caz de insuficiență renală cu filtrație glomerulară < 30 ml/min doza de medicament trebuie să fie micșorată în jumătate. Contraindicație pentru IECA este insuficiența renală terminală cu filtrarea glomerulară < 15 ml/min sau stenoza bilaterală a arterelor renale [13].

Antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARAI) au efecte similare cu cele ale IECA. Se utilizează de obicei la pacienții cu IC-RER și $FE \leq 40\%$, atunci când: 1) apar reacții adverse la aceștia, și 2) când pacienții rămân simptomatici sub tratamentul cu IECA și beta-blocante (BB), și care nu pot tolera antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi. Tratamentul cu ARAI se inițiază cu doze mici, ulterior acestea fiind crescute treptat, iar beneficiul clinic este dependent de doza medicamentului.

Conform rezultatelor studiului CHARM-Alternative ARAI pot micșora riscul decesului și rata spitalizărilor [13,14].

Nu este recomandată, de obicei, asocierea tratamentului cu IEC și ARAI. În cazuri excepționale, însă, se utilizează asocierea lor și numai la pacienți fără tratament cu antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi, insuficiența renală severă (filtrare glomerulară < 30 ml/min) sau hiperpotasemie.

Beta-adrenoblocante (BB) erau mult timp contraindicate în tratamentul IC. Însă, conform rezultatelor recente ale studiilor GIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS și SENIOR, în cazul asocierii BB se constată scăderea importantă a mortalității pacienților cu IC (RRR $\sim 34\%$ în fiecare trial) și spitalizarea pentru IC în primul an de la începerea tratamentului (RRR 28-36%) [15].

BB protejează cordul de efectele nocive ale exce-

sului de adrenalină și noradrenalină, făcând ca inima să bată mai încet și mai lent, conservând rezervele de energie. BB sunt o medicație asociată cu IECA la toți pacienții cu IC simptomatică și/sau $FE \leq 40\%$.

Aceste tratamente sunt complementare -un beta-blocant și un IECA ar trebui inițiate imediat ce a fost diagnosticată IC-FER. Aceasta deoarece IECA au un efect modest pe remodelarea VS, în timp ce beta-blocantele duc frecvent la o îmbunătățire substanțială a FE. Mai mult decât atât, beta-blocantele sunt anti-ischemice, sunt mai eficiente în reducerea riscului de moarte subită cardiacă și duc la o reducere precoce și importantă a mortalității totale.

Medicația cu BB se inițiază cu doze mici, de obicei după dispariția semnelor de retenție hidrosodica (sub tratamentul cu IECA) și hemodinamică stabilă (tensiunea arterială ≥ 90 mmHg și frecvența cardiacă ≥ 50 /min). Doza țintă reprezintă doza maximală tolerată, cea mai apropiată dozei din studiile terapeutice.

Există 4 medicamente din grupul BB care posedă efectul benefic asupra IC :bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat și nebivolol.

Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron (spironolactona și eplerenona) au demonstrat eficacitatea lor în studiile RALES și EMPHASIS-HF și sunt recomandate pentru toți pacienții cu IC clasa funcțională NYHA II-IV și $FE \leq 35\%$ pentru scăderea mortalității și reducerea riscului de spitalizare [16]. Tratamentul cu spironolactonă a dus la un RRR de deces de 30% și un RRR de spitalizare pentru IC de 35%, pentru o medie de 2 ani de la începerea tratamentului. Tratamentul cu eplerenonă (până la 50 mg/zi) a dus la un RRR de 37% în decesul din cauză cardiovasculară sau spitalizarea pentru IC, în special în caz de infarct miocardic recent.

Deoarece antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid (ARM) sunt indicate în asociere cu IECA sau ARAII, pacienții cu IC au un risc de dezvoltare a hiperpotasemiei și insuficienței renale. Din această cauză ARM trebuie să fie indicate numai în caz de filtrare glomerulară ≥ 30 ml/min și potasiu seric ≤ 5 mmol/L.

În caz că filtrarea glomerulară este ≥ 60 ml/min doza inițială este 25 mg/zi. La pacienții cu insuficiența renală și filtrație glomerulară între 30 ml/min și 60 ml/min doza trebuie să fie micșorată în jumătate.

La o mare parte de pacienți cu IC sistolică utilizarea acestor 5 grupe de medicamente (diuretice, IECA/ARAI, BB și ARM) duce la stabilizarea și ameliorarea stării clinice și micșorarea simptomelor de IC. Cu regret, majoritatea pacienților sunt în progresia IC în pofida utilizării medicamentelor sus menționate în doze maxime tolerabile.

Studiul SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) a demonstrat că controlul frecvenței cardiace este foarte important în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Cu acest scop a fost studiat efectul clinic a **Ivabradinei** [17]. **Ivabradina** este un medicament care inhibă canalele I_f la nivelul nodului sinusal. Singurul său efect farmacologic este cel de scădere a ratei cardiace la pacienții în ritm sinusal (nu scade rata ventriculară în FA). Deși atât ivabradina, cât și betablocantele scad frecvența cardiacă, dovezile pentru betablocante sunt mai solide, ivabradina fiind actualmente recomandată de ghiduri la pacienții cu o frecvență cardiacă insuficient controlată de tratamentul betablocant optim.

În conformitate cu rezultatele studiilor randomizate SHIFT, RCT BEAUTIFUL **Ivabradina nu a influențat mortalitatea și se indică cu scopul ameliorării funcției ventriculului stâng, reducerii riscului de spitalizare:**

- la pacienți cu $FE < 35\%$ și ritm sinusal cu o rată ≥ 70 bpm și IC clasă funcțională NYHA II-IV (în pofida tratamentului cu BB în doza maximal suportabilă în asocierea cu IECA/ARAI și ARM);

- la pacienți cu $FE < 35\%$ și ritm sinusal cu o rată ≥ 70 bpm și IC clasă funcțională NYHA II-IV (în pofida tratamentului prin IECA/ARAI și ARM) și contraindicații sau intoleranța la BB.

Doza inițială este 5 mg x 2 ori/zi cu creșterea treptată până la 7,5 mg x 2 ori/zi până la rata cardiacă optimală 60 bpm. În caz de apariție a fibrilației atriale medicamentul trebuie să fie suspendat.

Digoxina. Actualmente, folosirea digoxinei se limitează la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fibrilație atrială pentru controlul frecvenței cardiace (în cazul efectului nesatisfăcător al BB, sau când acestea sunt contraindicate), sau la pacienți cu insuficiența cardiacă simptomatică în ritm sinusal și $FE < 40\%$ pentru ameliorarea simptomelor și micșorarea ratei de spitalizare [18]. Digoxina poate determina aritmii atriale și ventriculare, în special în context de hipokaliemie, de aceea monitorizarea electroliților serici și a funcției renale este obligatorie.

Combinăția dintre hidralazină și isosorbid dinitrat (H-ISDN) a demonstrat în studiu A-HeFT o reducere la limita semnificației a mortalității, comparativ cu placebo. Adăugarea H-ISDN la terapia convențională (IEC, BB, BRA) a redus mortalitatea, morbiditatea și a ameliorat simptomele preponderent la afro-americanii cu insuficiență cardiacă [19]. În prezent în Europa pentru tratamentul IC cronice se utilizează rar.

Aplicarea terapiei menționate mai sus a redus rata mortalității de IC în ultimii 25 de ani practic în jumătate.

Tratamentul modern și de perspectivă al insuficienței cardiace

Deși prognosticul insuficienței cardiace s-a îmbunătățit semnificativ, aceasta rămâne o cauză majoră de spitalizare, respitalizare și mortalitate mai ales la pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani. S-a demonstrat că 25% de pacienți cu IC externăți din spital sunt re-internați în timp de 30 zile și rata mortalității lor în această perioadă de timp crește cu 10%. Anual, costurile legate de insuficiența cardiacă se ridică la 108 miliarde USD, din care 60-70% reprezintă costuri de spitalizare. 26 de milioane de persoane din SUA și Europa suferă de IC, având o calitate scăzută a vieții și fiind expuse unui risc ridicat de deces. Există o preocupare semnificativă și în continuă creștere cu privire la importanța descoperirii de noi tratamente.

În anul 1981 De Bold a demonstrat că inima poate fi apreciată ca un organ endocrin, deoarece produce peptidul natriuretic (BNP). Peptidul natriuretic BNP are numeroase efecte benefice atât la nivel cardiac (antifibrotic, de inhibare a remodelării etc.), vascular (vasodilatație arterială-coronariană-, venoasă), neuro-hormonal (reduce sinteza de aldosteron, endotelina și norepinefrina), cât și renal (crește diureza și natriureza). Inactivarea acestui peptid BNP duce la stoparea acestor procese benefice și la progresia IC [20]. Enzima responsabilă de degradarea BNP este neprilizina (neprilysin), cunoscută și sub numele de metalo-endo-peptidaza membranară (MME), endopeptidaza neutră (NEP), CD10 (clasa de diferențiere sau cluster of differentiation) sau antigenul CALLA (common acute lymphoblastic leukemia antigen). Mai exact este o metaloproteză dependentă de zinc, care inactivează mulți hormoni peptidici precum peptide vasoactive endogene (peptide natriuretice, bradikina, adrenomedulina), glucagonul, enkefalinele, substanța P, endotelina, neurotensina, oxitocina și beta-amiloidul implicat în boala Alzheimer, având multe aplicații clinice. Expresată într-o varietate de țesuturi este însă deosebit de abundentă la nivelul rinichilor (la nivelul marginii în perie a tubilor proximali și a epiteliului glomerular) și a plămânilor [21]. Prin inhibarea neprilizinei mecanismele compensatorii ale BNP se amplifică, având efecte favorabile în combinație cu tratamentul standard actual pentru IC. Inhibarea concurrentă a sintezei de angiotensină, aceasta în sine fiind un substrat pentru neprilizină, determină activarea simultană a sistemului renina-angiotensina, care poate fi blocată de inhibitorii de enzimă de conversie, însă blocarea simultană a enzimei de conversie și a neprilizinei crește riscul de angioedem. Deaceia, metoda preferată de modulare a acestor două sisteme neurohormonale este asocierea inhibitorilor de neprilizină cu antagoniștii receptorilor de angiotensină [22].

Entresto (în studii numit LCZ696) este primul agent dintr-o nouă clasă terapeutică ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor – inhibitor simultan de neprilizină și al receptorului de angiotensină) și are un mod unic de acțiune, axat pe reducerea suprasolicității cordului. Este format din două componente: prima este un blocant al receptorilor de angiotensinăvalsartan și a doua este un inhibitor de neprilizină sacubitril. Mecanismul de acțiune al acestuia este elucidat în figura 2.

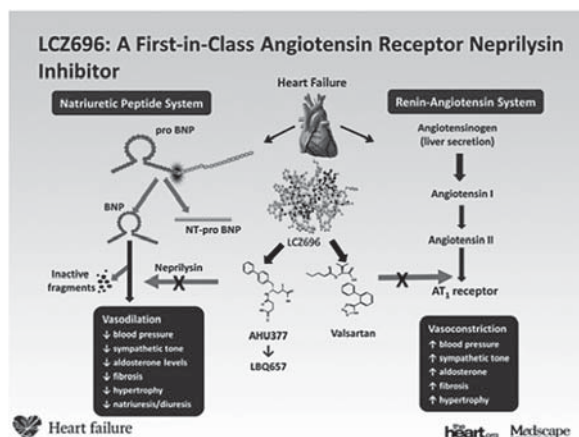


Fig. 2. Mecanismul de acțiune a Entresto

Eficiența lui a fost demonstrată în studiul PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure). Rezultatele au fost prezentate la Congresul European de Cardiologie de la Barcelona, 2014. PARADIGM-HF este un studiu randomizat, în regim dublu-orb, de fază III, care a evaluat profilul de eficacitate și siguranță al Entresto în comparație cu enalapril (IECA amplu studiat) la 8.399 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasele II–IV NYHA și fracția de ejeție de cel mult 40%, care au primit fie Entresto 200 mg de două ori/zi sau enalapril 10 mg de două ori/zi, adăugate la tratamentul standard al insuficienței cardiace [23]. Amploarea beneficiului pe care îl prezintă Entresto comparativ cu enalapril la pacienții cu IC-FER a fost înalt semnificativă din punct de vedere statistic și importantă din punct de vedere clinic. În cadrul studiului, beneficiul Entresto a fost observat devreme, a fost susținut și consecvent în toate subgroupurile.

Entresto a redus:

- riscul de deces din cauze cardiovasculare cu 20% ($p = 0,00004$);
- spitalizările datorate insuficienței cardiace cu 21% ($p = 0,00004$);
- riscul de mortalitate de orice cauză cu 16% ($p = 0,0005$).

În general, s-a observat o reducere cu 20% a riscului de decese de cauză cardiovasculară sau spitali-

zare din cauza insuficienței cardiace ($p = 0,0000002$). Totodată, s-a redus progresia clinică și biologică (măsurată prin NT-pro BNP) a IC. Un aspect important de menționat este că efectele adverse (incidența angioedemului, creșterea potasiului seric > 6 mmol/ml, a creatininei $> 2,5$ mg%, tusea și angioedemul) au fost mai mici la brațul tratat cu Entresto [24].

Demonstrând o reducere semnificativă a numărului de decese cardiovasculare și îmbunătățirea, în același timp, a calității vieții, Entresto reprezintă probabil unul dintre cele mai importante progrese în domeniul cardiologiei din ultimul deceniu. Fiind deja aprobat pentru utilizare în SUA și Europa acest medicament poate fi indicat :

1. Ca alternativă IECA/ARAI la pacienții cu FE $\leq 35\%$ și IC persistentă (BNP > 100 pg/ml), în pofida tratamentului optimal. Doza inițială este 100 mg de 2 ori/zi cu creșterea până la 200 mg x 2 ori/zi peste 2-4 săptămâni în lipsa hipotensiunii. Prima doză se indică peste 36 ore după suspendarea IECA/ARAI.

2. Ca alternativă a IECA (tratament de prima linie). În acest caz doza inițială este 50 mg x 2 ori/zi cu creșterea treptat progresivă până la 200 mg x 2 ori/zi.

În prezent alte clase terapeutice se află în studiere, și anume reprezentate din **Inhibitorii neurohormonali**: antagoniștii receptorilor de vasopresină, sildenafil, antagoniștii receptorilor de endotelină, relaxina.

O serie de date arată că în insuficiența cardiacă avansată se eliberează o cantitate crescută de hormon antidiuretic, ceea ce conduce la scăderea concentrației serice a sodiului. Vasopresina sau hormonul antidiuretic stimulează receptorii V1a din celulele musculaturii netede vasculare, crescând rezistența vasculară sistemică, și receptorii V2, ceea ce induce creșterea retenției de apă cu apariția hiponatremiei. Hiponatremia la bolnavii cu insuficiență cardiacă reprezintă la ora actuală un marker de prognostic rezervat. În consecință, a apărut o nouă clasă medicamentoasă -**antagoniștii receptorilor de arginin-vasopresină**, care blochează legarea vasopresinei de receptorii V2 din nefronul distal.

Tolvaptan face parte din această clasă medicamentoasă, existând dovezi că ameliorează hiponatremia prin effect aquaretic. Bolnavii care au primit Tolvaptan au prezentat o scădere mai accentuată în greutate. Cu toate acestea, nu a existat nici o diferență în mortalitatea de orice cauză sau cea de cauză cardiovasculară. În SUA, Tolvaptan a fost aprobat pentru tratamentul hiponatremiei hipervolemice, iar în Europa pentru tratamentul hiponatremiei din sindromul secreției inadecvate de ADH [25].

Conivaptan, un alt antagonist al receptorilor de vasopresină, poate fi de asemenea util la bolnavii cu

insuficiență cardiacă și hiponatremie simptomatică, însă deocamdată datele clinice sunt limitate.

Sildenafil, cunoscutul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei 5, scade rezistența vasculară pulmonară și presiunea sistolică în artera pulmonară, unele studii indicând scăderea numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă [26].

Antagoniștii receptorilor de endotelină sunt de asemenea de interes, deoarece endotelina serică este crescută la bolnavii cu insuficiență cardiacă, putând avea un rol în progresia disfuncției ventriculului stâng și dezvoltării hipertensiunii pulmonare secundare. Totuși, trei studii mari randomizate (ENABLE, ENCOR și EARTH) nu au arătat niciun beneficiu al blocadei cronice a receptorilor de endotelină la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Serelaxina este o formă recombinantă a hormonului uman relaxina, întâlnit în sarcină. Relaxina are efecte cardiovasculare importante, ca augmentarea debitului cardiac, a fluxului sangvin renal și creșterea complianței arteriale. Serelaxina a fost studiată în trialul RELAX-AHF, care a înrolat pacienți cu insuficiență cardiacă acută internați în spital, care au primit randomizat, pe lângă terapia standard, fie serelaxină i.v. 30 mg/kgc/zi timp de 48 de ore, fie placebo i.v. Tratamentul cu serelaxină a condus la reducerea semnificativă a numărului de decese, dovedindu-se promițătoare la bolnavii cu insuficiență cardiacă acută.

Ranolazina este un agent care inhibă selectiv afluxul ionilor de sodiu spre cardiomiocite, ceea ce interferează cu activitatea canalelor de calciu dependente de sodiu, prin care ionii de calciu pătrund în celule. Ionii de calciu determină contracția miocardului. Prin reducerea afluxului de calciu spre celule, ranolazina facilitează relaxarea miocardului, aspect important mai ales la bolnavii cu insuficiență cardiacă și disfuncție diastolică. Studiul RALI-DHF a determinat eficiența ranolazinei în ameliorarea funcției diastolice la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție păstrată. Ranolazina a scăzut semnificativ presiunea telediastolică din ventriculul stâng, ca și presiunea blocată în capilarele pulmonare, fără reducerea presiunii telesistolice din ventriculul stâng sau a rezistenței sistemice ori pulmonare [27].

Activatorii miozinei cardiace fac parte dintr-o clasă nouă de agenți terapeutici farmacologici și cresc durata și capacitatea de contracție a cardiomiocitelor, ameliorând și utilizarea energiei de către miocite, fără efect asupra calciului intracelular sau AMP ciclic. Un astfel de agent este **Omecaptiv mercabil**. Pacienții cu IC care au administrat acest preparat au prezentat creșterea timpului de ejeție sistolică, a fracției de scurtare și a fracției de ejeție, comparativ cu placebo, fără efecte secundare semnificative, sugerând

faptul că omecamtiv mercabil poate fi un agent terapeutic util la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută, dar rămâne să fie confirmat de studii mai importante.

Concluzie

Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace a înregistrat progrese semnificative în ultimii ani. Cu toate acestea, este nevoie de studii mari randomizate pentru a demonstra eficacitatea și inofensivitatea noilor grupe de preparate în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în vederea implementării acestora în practica medicală.

Bibliografie

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur J Heart Fail 2008; 10:933-989.
- Shah AM, Mann DL. *In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science*. Lancet 2011; 378:704-712.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. *Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people*. Circulation 2009; 119:515-523.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. *Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail 2011; 13:18-28.
- CONSENSUS Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. The N Engl J Med 1987; 316:1429-1435.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2007; 28:2539-2550.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. *Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people*. Circulation 2009; 119:515-523.
- McMurray JJ. *Clinical practice. Systolic heart failure*. N Engl J Med 2010; 362:228-238.
- Ketchum ES, Levy WC. *Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach*. Prog Cardiovasc Dis 2011; 54:86-96.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. *National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008*. JAMA 2011; 306:1669-1678.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. *Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice*. Eur J Heart Fail 2005; 7:710-721.
- The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. N Engl J Med 1992; 327:685-691.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. Lancet 2003; 362:767-771.
- Cohn JN, Tognoni G. *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med 2001; 345:1667-1675.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. Circulation 2002; 106:2194-2199.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med 1999; 341:709-717.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study*. Lancet 2010; 376:875-885.
- The Digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med 1997; 336:525-533.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. *Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure*. N Engl J Med 2004; 351:2049-2057.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. *Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank*. J Am Coll Cardiol 2007; 50:40-47.

21. Langenickel TH et al. *Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure*. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2012, Vol 9. No.4.

22. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. *Angiotensin receptor neprilysin inhibition compares with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure*. Circulation, 2015; 131:54-62.

23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. *Angiotensin receptor neprilysin inhibition compares with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)*. Eur J Heart Fail 2013;15,1062–1073.

24. Solomon SD et al. *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial*. Lancet. 2012;380:1387–95.

25. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. *Short-term clinical effects of olvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials*. JAMA 2007;297: 1332 - 1343.

26. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial*. Lancet 2011;377:658-666.

27. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. *Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail 2009;11:433-443.

IMPACTUL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ASUPRA PATOLOGILOR ASOCIATE CU ACTIVITATEA SPORITĂ A SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

**Anna Moiseeva – doctorandă, Mihaela Carauș – studentă,
Alina Bîtca – dr. în șt. med., Nadejda Sapojnic – dr. în șt. med.,
Alexandru Carauș – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
annamoiseeva1983@mail.ru.**

Rezumat

În articol se abordează problema implementării în practica medicală a unei proceduri mini-invazive inovatoare - desimpatizarea arterelor renale. Sunt descrise particularități anatomice ale sistemului nervos simpatic și impactul creșterii activității acestuia în dezvoltarea unor patologii cronice precum insuficiență cardiacă, aritmii, apnee de somn, insulinorezistență. Sunt revizuite mai multe trialuri clinice, inițiate pentru determinarea influenței desimpatizării arterelor renale în tratamentul patologiilor asociate cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic.

Cuvinte-cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, sistemul nervos simpatic, insuficiență cardiacă

Summary. The impact of renal denervation on the management of the pathologies associated with increased activity of the sympathetic nervous system

The article approaches the implementation in the medical practice of the new mini-invasive procedure - renal denervation. There are described the anatomical particularities of the sympathetic nervous system and the impact of the increasing of its activity in the development of chronic diseases such as heart failure, arrhythmia, sleep apnea, insulin resistance. We reviewed several clinical trials in order to determine the influence of denervation of the renal arteries in the treatment of pathologies associated with increased activity of the sympathetic nervous system.

Key words: renal denervation, resistant hypertension, sympathetic nervous system, heart failure

Резюме. Влияние десимпатизации почечных артерий на заболевания, ассоциирующиеся с повышенной активностью симпатической нервной системы

В статье рассматривается вопрос о введении в медицинскую практику инновационной мини-инвазивной

процедуры - десимпатизация почечных артерий. Описаны анатомические особенности симпатической нервной системы и влияние повышения её активности на развитие некоторых хронических заболеваний, таких как сердечная недостаточность, аритмии, синдром обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентность. Произведен обзор многих клинических исследований, инициированных с целью определения влияния десимпатизации почечных артерий на лечение заболеваний, характеризующихся повышенной активностью симпатической нервной системы.

Ключевые слова: десимпатизация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, сердечная недостаточность

Introducere

Denervare simpatică a arterelor renale (DSAR) reprezintă o tehnică miniinvasivă bazată pe cateter concepută pentru a scădea activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și de a readuce corpul uman la condițiile homeostaziei fiziologice. Inițial a fost creată pentru tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială (HTA) rezistentă. Studiile clinice pe DSAR efectuate anterior au demonstrat un profil terapeutic excelent în tratamentul hipertensiunii rezistente cu scăderea valorilor tensionale până la -32/-12 mmHg la 6 luni postprocedural, efectul benefic fiind menținut pe o perioadă de 3 ani [1,2].

În martie 2014 au fost publicate rezultatele studiului Symplicity HTN-3 care par a spulbera speranțele construite în jurul denervării renale ca o metodă de tratament a HTA rezistente. Acesta, fiind un studiu clinic randomizat cu utilizarea procedurii de control cu placebo, a contrazis surprinzător rezultatele anterioare și nu a demonstrat nici un beneficiu al desimpatizării arterelor renale asupra scăderii valorilor tensionale [3]. Există mai multe explicații a acestor rezultate, îndeosebi că au fost urmate de datele unui registru mondial (Global Symplicity Registry) care continuă să sugereze un beneficiu real al DSAR în tratamentul

pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [4]. Unele explicații a eșecului Symplicity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate include posibile erori în studiile anterioare și probleme care ar putea afecta nemijlocit rezultatele studiului, precum denervare inefficientă, experiența inadecvată a operatorului și complianța suboptimă la tratament [5]. Acest rezultat subliniază caracterul preliminar al datelor disponibile cu privire la efectul clinic al DSAR și necesitatea unor studii minuțios proiectate înainte de a introduce această procedură ca modalitate terapeutică. Studiile preclinice și clinice umane continuă să sprijine utilizarea potențială a desimpatizării arterelor renale în gestionarea mai multor patologii asociate cu activitatea sporită a SNS, deseori independente de efectele antihipertensive.

Sistemul nervos simpatic

Activitatea sporită a SNS stă la baza evoluției patologice a mai multor afecțiuni cronice (fig.1). Aceste patologii includ hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă (IC), aritmiile, insuficiență renală, insulinorезistentă, apnee obstructivă de somn [6].

DSAR reprezintă un modulator mecanic al sistemului nervos simpatic. Sistemul nervos simpatic renal este compus din fibre eferente direcționate din

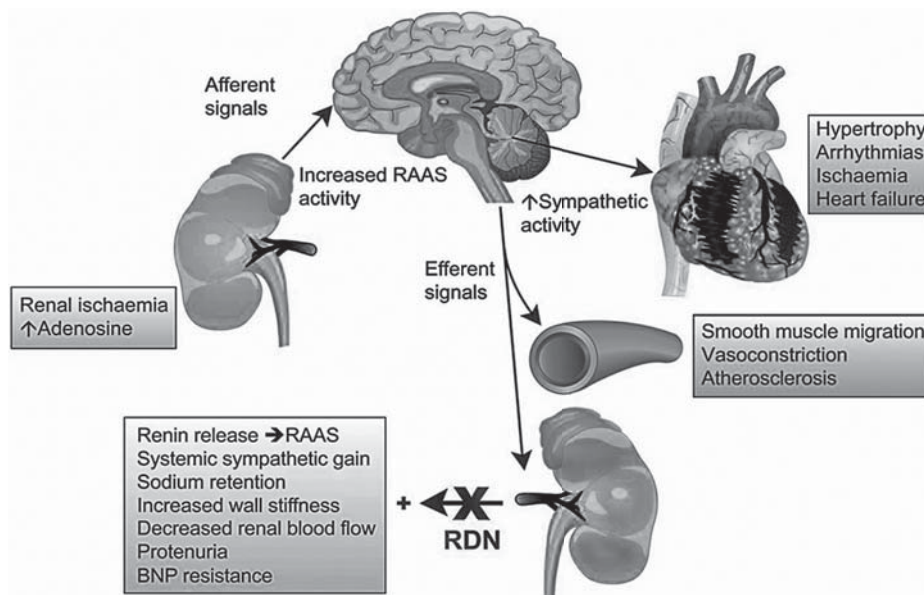


Fig. 1. Rolul desimpatizării arterelor renale în scăderea efectelor nocive a activității sporite a sistemului nervos simpatic

sistemul nervos central (SNC) spre rinichi și fibrele aferente cu direcționare opusă. Axonii neuronilor preganglionari, care au origine la nivelul T10-L2, interacționează cu nervii renali postganglionari la nivelul ganglionilor simpatici pre- și paravertebrali. Fibrele renale postganglionare trec paralel cu arterele renale, situate în jurul adventiției, și intră prin hilul renal pentru a inerva tubulele renale, vase sangvine și aparatul juxtaglomerular [7-9]. Stimularea simpatică a aparatului juxtaglomerular duce la retenția volumetrică, resorbția de sodiu, scăderea fluxului sangvin renal și activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron. În sens opus rinichii transmit răspunsurile neuronale la SNC prin fibrele aferente, de asemenea situate în jurul adventiției arterelor renale. Fibre simpatiche renale aferente au o rețea extinsă în pelvisul renal și transmit semnale de la 2 tipuri de receptori: receptori mecanosensitivi, care raspund la creșterea presiunii hidrostatice, și receptorii chemosensitivi care sunt activate de hipoxie și ischemie renală. Semnalele de la acești receptori trec prin ganglionii dorsali ipsilaterali spre SNC, în special în nucleul paraventricular a hipotalamusului. Această stimulare a sistemului nervos aferent duce la creșterea valorilor tensionale prin eliberarea vasopresinei și creșterea rezistenței vasculare sistemice. În plus, fibrele aferente comunică cu rinichiul contralateral, astfel echilibrând tulburările unilaterale a excreției hidrosaline [10,11]. O serie de studii inițiate au relevat reduceri statistice semnificative atât a excesului de noradrenalină, cât și a activității simpatiche la nivel muscular la pacienți care au suportat DSAR, deseori independente de efecte antihipertensive [12]. Scăderea activității simpatiche are potențialul de a influența în mod pozitiv mai multe stări de boală.

Insuficiență cardiacă

Rigiditatea vasculară

Deși rezultatele recente indică faptul că DSAR nu are efect semnificativ asupra tensiunii arteriale ambulatorie, aceasta are însă potențialul de a modula rigiditatea vasculară și de a regula hemodinamica centrală, deoarece mecanismele adrenergice sunt strâns legate de toate aspectele distensibilității și complianței arteriale [13,14]. Velocitatea undei pulsului aortic și indicele augmentării periferice sunt măsuri de rigiditate vasculară care corelează cu evenimente cardiovasculare și morbiditatea și pot furniza dovezi superioare ale consecințelor afectării unui organ țintă în comparație cu tradițională măsurare brahială a TA [15]. Investigațiile inițiale efectuate de către Hering și colaboratori au demonstrat într-un grup de pacienți cu boala cronică renală (n=15) că desimpatizare a arterelor renale a dus la atenuarea rapidă a indicelui de augmentare periferică (a scăzut de la 51% la

39% la 3 luni, $p < 0,01$) [16]. Acest rezultat a fost replicat într-un grup separat de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă (n=50), cu rezultate similare în urma efectuării DSAR, inclusiv scăderea indicelui de augmentare periferică ($30,6 \pm 23,8\%$ versus $22,7 \pm 22,4\%$ la 3 luni, $P = 0,002$), independent de modificarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice [13]. De asemenea s-au înregistrat reduceri adiționale ale vitezei undei pulsului și a presiunilor centrale și periferice a pulsului. Aceste modificări au corespuns important la îmbunătățirea parametrilor efortului cardiac, măsurate prin durata de ejeție și sarcina tensiunii arteriale sistolice în aortă. Aceste modificări sunt dificil de interpretat fără comparație, însă sugerează un răspuns hemodinamic favorabil la DSAR.

Insuficiența cardiacă sistolică

Beneficiile semnificative ale blocadei neurohormonale farmacologice observate din studiile clinice pe insuficiență cardiacă sistolică susțin prioritatea activării simpatiche în progresia cardiomiopatiilor ischemice și non-ischemice; cu toate acestea, rolul activării SNS în precipitarea și agravarea IC sistolice este neclară și ridică multe întrebări legitime în privința potențialului beneficiu al tratamentului. Multiple modele de animale care simulează IC au raportat succesul în folosirea DSAR pentru a limita aceste reacții simpatiche patologice [17].

Două studii-pilot au demonstrat potențialul desimpatizării arterelor renale în insuficiență cardiacă sistolică. Studiul de denervare a arterelor renale în IC cronică (studiul REACH) a evaluat inofensivitatea DSAR la 7 pacienți cu IC clasa III-IV (NYHA) cu fracția de ejeție a VS 28-58%, aceștia fiind non-hipertensivi [18]. La 6 luni postprocedural nu s-au înregistrat efecte adverse majore, s-a raportat îmbunătățirea parametrilor clinici importanți, inclusiv a testului-mers 6 min (de la 221 ± 33 la 249 ± 34 m, $P = 0,03$) și micșorarea necesității în diuretice la 4 pacienți ($P = 0,046$). La moment nu există un grup comparabil pentru evaluarea acestor rezultate, însă un studiu larg randomizat este în prezent în curs de desfășurare [19].

Studiul-pilot Olomouc a investigat pacienți cu IC CF II-IV (NYHA) (n=51), randomizați pentru aprecierea eficacității DSAR vs tratament medicamentos optim [20]. Grupul de DSAR a înregistrat o incidență mai joasă a spitalizărilor (31% versus 72%, $P < 0,001$) și îmbunătățirea clasei funcționale NYHA, scăderea nivelului NT-proBNP, ameliorarea numeroaselor parametri ecocardiografici. Aceste rezultate necesită control riguros pentru a ilumina datele anterioare în ceea ce privește manipularea sistemului nervos simpatic în insuficiență cardiacă, obținute din studiul clinic randomizat MOXCON, care a inclus 1934 pacienți și a demonstrat în mod surprinzător o mortalitate

mai mare la pacienți cu IC sistolică, ce au administrat minoxidina - un inhibitor simpatic central [21]. Tripluri clinice randomizate suplimentare sunt necesare pentru evaluarea efectelor DSAR în IC sistolică asupra evenimentelor cardiovasculare și mortalității pe termen lung, acestea ar trebui să aducă claritate cu privire la folosirea DSAR în acest domeniu.

Insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată

Hipertrofia VS, disfuncția diastolică și corelarea lor clinică - insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată rezultă din hiperactivarea sistemului nervos simpatic cu influența importantă asupra evenimentelor cardiovasculare. Aceste modificări pot cauza în cele din urmă fibroza cardiacă, ducând la relaxare ventriculară alterată și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată [22].

Rapoartele preliminare sugerează că DSAR poate limita această patologie. Într-un studiu clinic randomizat cu includere a 64 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament, 1/4 parte din care au prezentat clinic insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, Brandt și colab. au raportat o îmbunătățire a corelațiilor ecocardiografice ai hipertrofiei ventriculare stângi și rigidității. Comparativ cu tratament medicamentos optim, la 6 luni după efectuarea DSAR, s-a demonstrat o reducere cu 17% a masei VS (scădere de la 53.9 ± 15.6 la 44.7 ± 14.9 g/m², $P < 0.001$), mai mult exprimat în cohorta cu inițială HVS [22]. Funcția sistolică de asemenea s-a îmbunătățit față de valoarea inițială în grupul DSAR cu reducerea volumului end-sistolic a VS și creșterea FE (de la $63.1 \pm 8.1\%$ la $70.1 \pm 11.5\%$, $P < 0.001$). Disfuncția diastolică, măsurată prin scurtarea mitrală a timpului de decelerare a undei E, micșorarea timpului de relaxare izovolumetrică, creșterea relaxării diastolice și scăderea fluxului mitral s-au îmbunătățit față de valoarea inițială (fig. 2).

Un studiu multicentric orb controlat, desfășurat de către Mahfoud și colab., care a inclus 72 pacienți similari, a folosit rezonanța magnetică cardiacă pentru a evolua efectele DSAR asupra hipertrofiei VS și rigidității [23]. La 6 luni postprocedural s-a demonstrat o reducere a indicelui masei VS cu 7,1% (reducere de la 46.3 ± 13.6 la 43 ± 12.6 g/m², $P < 0.001$). Aceste date sunt similare, însă cu un grad de reducere mai scăzut a masei VS, decât cele menționate în studiul ecocardiografic anterior, ceea ce subliniază specificitatea mai înaltă a rezonanței magnetice cardiace [24]. Funcția sistolică, în special la pacienți cu reducerea inițială a acesteia, de asemenea s-a îmbunătățit după efectuarea denervării renale (FE 43% vs 50%, $P < 0.001$).

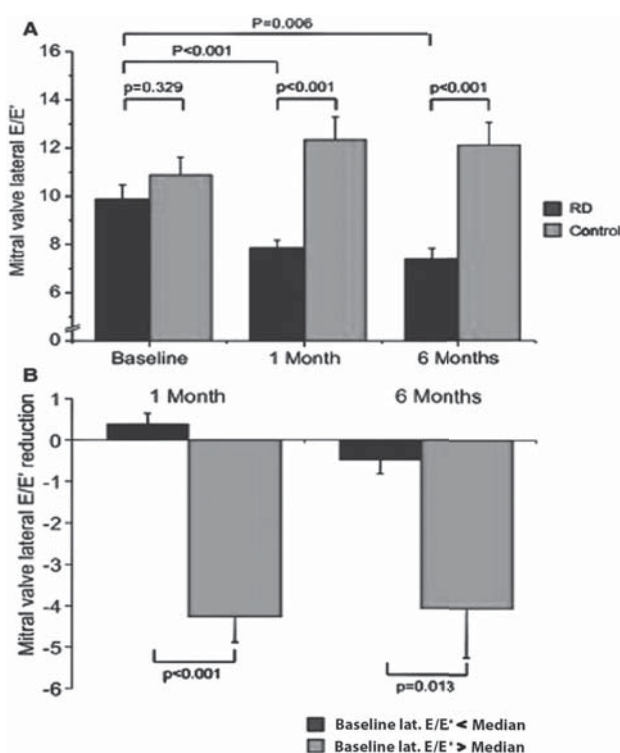


Fig. 2. Efectul DSAR asupra funcției diastolice

Aritmii

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (FiA) și alte disritmii cardiace apar în urma complexului interacțiunilor electrofiziologice influențate de sistemul nervos autonom și condiții hemodinamice variate [25]. Atât hipertensiune, cât și disbalanța autonomică contribuie la remodelare structurală aritmogenă de atriul stâng, ceea ce duce la tulburări de conducere locale, care creează substratul și precipitant pentru fibrilație atrială [26]. Beta-adrenergice cresc incidența FiA, în timp ce beta-blocante scad recurențele acesteia. În contrast, tonusul vagal sporit scurtează perioada atrială refractară efectivă, eventual, induce și menține FiA. Interacțiunea controlului autonom este complex și include, probabil, dezechilibrul între sistemul nervos simpatic și parasimpatic [27]. Pokushalov și colab. au demonstrat pe o cohortă mică de pacienți ($n=27$) moderat hipertensivi cu FiA tratați prin izolarea venelor pulmonare (PVI) și combinația acesteia cu DSAR, scăderea recurențelor fibrilației atriale la pacienți, cărora suplimentar la PVI a fost efectuată DSAR (69% versus 29%, $P=0,033$) (fig. 3) [28]. Multiple studii clinice randomizate, care sunt în curs de desfășurare, examinează în prezent eficacitatea și siguranța DSAR ca tratament adjuvant ci PVI și alte modalități de gestionare a fibrilației atriale.

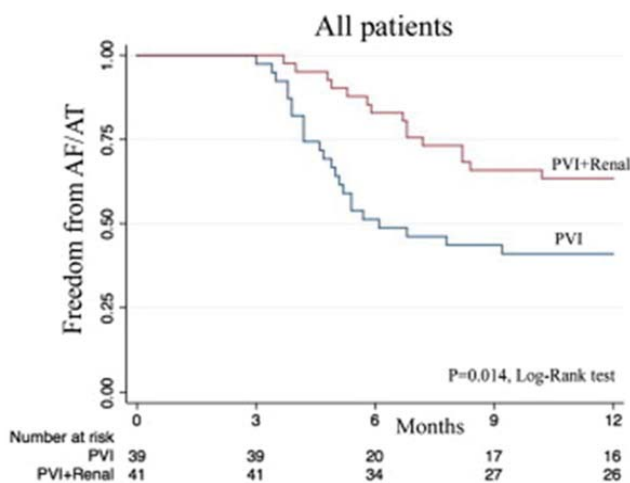


Fig. 3. Incidența recurențelor fibrilației atriale la pacienți cu/fără DSAR. AT- tahicardia atrială

Tahiaritmiile ventriculare

Tahiaritmiile ventriculare sunt frecvent întâlnite în urma unor leziuni ischemice, fiind potențial condiționate de hiperactivitatea simpatică centrală. Inițierea tratamentului cu beta-blocante cu scopul prevenirii tahiaritmiilor ventriculare intră în standardul conduitei pacienților postinfarct miocardic, iar DSAR ar putea juca un rol similar în modularea activității simpatică [29]. Modele porcine de ischemie coronariană acută au demonstrat o supresie semnificativă a aritmiilor ventriculare după efectuarea DSAR comparativ cu placebo și efectul echivalent cu medicația cu atenolol [30]. Potențialul DSAR de a suprima tahicardia ventriculară la om a fost analizat până-n prezent doar în rapoarte de caz și serii mici de pacienți, dar sugerează scăderea contracțiilor ventriculare premature și creșterea intervalelor libere de tahicardia ventriculară în diferite situații clinice, inclusiv în cardiomiopatiile dilatative și hipertrofice, în tahicardia ventriculară refractară, apărută după infarct miocardic [31].

Boala cronică renală

Activarea SNS este un semn distinctiv al bolii cronice renale severe, gradul de activare fiind corelat direct cu evenimente cardiovasculare majore [32]. Desimpatizarea arterelor renale se consideră inofensivă la această categorie de pacienți, demonstrând o rată minimală a efectelor adverse. Investigațiile efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament și funcția renală păstrată au demonstrat că DSAR are în general un efect neutru asupra ratei de filtrare glomerulară (eGFR) [33]. La pacienți cu eGFR inițial scăzută, aceste studii au exprimat îngrijorarea cu privire la înrăutățirea funcției renale în urma efectuării DSAR, efectul nefiind observat ulterior în perioada de follow-up. Hering și colaboratorii au raportat într-o cohortă mică de pacienți (n=15) cu boala cronică renală de la moderată la severă (GFR<45 mL/

min per 1.73 m²), cărora a fost efectuată desimpatizarea arterelor renale, o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici și funcionali de la valoarea inițială, fără modificarea eGFR, parametrilor biochimici plasmatici sau urinare la 6 luni postprocedural [16]. Această stabilitate era însoțită de ameliorarea hemodinamică cu restabilirea patternului de dipping fiziologic și reducerea indicelui de augmentare. Un grup suplimentar de pacienți cu cauze multiple ale bolii cronice renale în stadii terminale (dependență de hemodializă ≥ 6 luni) au indicat potențialul DSAR de a reduce valorile tensionale fără efecte adverse majore [34]. Aceste rezultate sunt umbrite de creșterea complicațiilor anatomice și procedurale în acest grup de pacienți, care pot limita aplicațiile terapeutice practice [35]. Ambele aceste studii au examinat cohorte mici necontrolate, de aceea, pentru evaluarea inofensivității DSAR la pacienți cu boala cronică renală este nevoie de rezultate unor studii clinice mari randomizate.

Cu toate că desimpatizarea arterelor renale pare a fi bine tolerată de rinichi, avantajul suplimentar al acestei manipulări rămâne a fi mai puțin clar. Într-un studiu prospectiv de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (n=100), Mahfoud și colab. au raportat că DSAR a dus la o îmbunătățire a indicelui de rezistență renală, un indice ultrasonografic de durată și severitatea hipertensiunii, asociată cu scăderea funcției renale [36]. Filtrația renală de asemenea s-a îmbunătățit, fapt demonstrat prin scăderea micro- și macroalbuminuriei (-10% și -23% de la inițial, P=0.001), fără modificări semnificative a GFR. Ott și colab. au demonstrat îmbunătățirea similară a filtrației glomerulare la 6 luni postprocedural în cohorta pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [37]. Funcția renală serică a rămas nemodificată, în timp ce raportul albumina:creatinina a scăzut (160 versus 89 mg/g, P<0.001), efect observat în populația cu micro- și macroalbuminuria inițială.

Insulinorezistență

Activarea SNS favorizează majorarea glicemiei, crescând lipoliza și gluconeogeneza hepatică și scăzând secreția de insulină [38]. La rândul său, insulinorezistență mediază creșterea activității adrenergice, astfel creând un cerc vicios. Acest lucru produce un mediu de inflamație și stres oxidativ, prezenți la jumătate de pacienți cu hipertensiune rezistentă [39]. Dovezi preliminare sugerează că DSAR poate ajuta la restabilirea echilibrului metabolic și scăderea insulinorezistenței. Un studiu prospectiv (n=50), efectuat de Mahfoud și colab., a demonstrat o reducere semnificativă a glicemiei, insulinei serice, nivelului de C-peptida și îmbunătățirea sensibilității la insulină la 3 luni după efectuarea desimpatizării arterelor renale în comparație cu grupul de control [39]. Un

studiu mic prospectiv a pacienților (n=10) cu apnee obstructivă de somn de asemenea a demonstrat scăderea semnificativă a toleranței la glucoză și ameliorarea controlului glicemiei de lungă durată, obiectivizat prin măsurarea hemoglobinei A1c la 6 luni după efectuarea DSAR (de la 6,1% la 5,6%, $p < 0,05$) [40].

Apnee obstructivă de somn

Apnee de somn reprezintă un factor independent de risc cardiovascular caracterizat prin obstrucția recurentă a căilor aeriene superioare și hipoxie intermitentă care duc la stimularea activității SNS, cauzând inflamație sistemică și disfuncția endotelială [41]. Studiile inițiate sugerează un beneficiu al DSAR în apnee de somn, însă datele actuale sunt limitate și este nevoie de rezultate unor trialuri clinice mari, care în prezent sunt în curs de desfășurare, pentru aprecierea efectului benefic al acestei proceduri. Într-un studiu prospectiv de pacienți (n=10) cu apnee de somn Witkowski și colab. au raportat că DSAR scade indice de apnee-hipopnee (16.3 versus 4.5 evenimente pe oră, $P=0.059$) și somnolența subiectivă [42]. O analiză retrospectivă (n=31), care a comparat DSAR cu presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienți cu apnee de somn de grad moderat până la sever, de asemenea a demonstrat o îmbunătățire a parametrilor de somn (indice nocturn de apnee-hipopnee și durata SpO₂ <90%) în ambele loturi, dar cu efecte benefice mai semnificative în grupul tratat cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii [43].

Concluzii

Desimpatizarea arterelor renale modulează activitatea SNS, îmbunătățind parametri fiziologici în mai multe patologii cronice. În ciuda recentului eșec al studiului Symplicity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate, dovezi promițătoare în multe domenii alternative, sugerează potențialul de a depăși obstacole terapeutice actuale. Datele preliminare continuă să sprijine utilizarea DSAR în patologii asociate cu sporirea activității SNS. Asemănător cu rezultate inițiale în hipertensiune arterială rezistentă la tratament, lipsa numărului necesar și controlului adecvat al eșantionului limitează interpretarea și aplicarea acestor rezultate. În prezent, în curs de desfășurare sunt >100 trialuri clinice randomizate controlate, inițiate pentru abordarea acestor probleme și formularea unor arii terapeutice noi pentru aplicarea desimpatizării arterelor renale.

Bibliografie

1. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, Joyal D. *Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:231-241.
2. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM,

Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris GL. *Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 trial*. Clin Cardiol. 2012; 35:528-535.

3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. N Engl J Med. 2014; 370:1393-1401.

4. SYMPLICITY registry data spur further debate on role of renal denervation [Internet]; 2014. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/822839>. Accessed December 20, 2014.

5. Schmeider R. *Hypertension: how should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted?* Nat Rev Cardiol. 2014; 11:375-376.

6. SYMPLICITY HTN-2 Investigators. *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (SYMPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial*. Lancet. 2010; 376:1903-1909.

7. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, et al. *Tonic post-ganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves?* Hypertension. 2012; 59: 467-476.

8. Stella A, Zanchetti A. *Functional role of renal afferents*. Physiol Rev. 1991; 71:659-682.

9. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. *Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease*. Circulation. 2002; 106:1974-1979.

10. Ciriello J, de Oliveira CV. *Renal afferents and hypertension*. Curr Hypertens Rep. 2002; 4:136-142.

11. Kopp UC, Smith LA, DiBona GF. *Renorenal reflexes: neural components of ipsilateral and contralateral renal responses*. Am J Physiol. 1985; 249:F507-F517.

12. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. *Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension*. Hypertension. 2013; 61:457-464.

13. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Bohm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. *Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension*. J Hypertens. 2013; 31:1893-1900.

14. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. *Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1956-1965.

15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1318-1327.

16. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Bohm M, Cremers B, Esler MD, Schlaich MP. *Renal denervation in moderate to severe CKD*. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1250-1257.

17. Sobotka PA, Krum H, Bohm M, Francis DP, Schlaich MP. *The role of renal denervation in the treatment of heart failure*. Curr Cardiol Rep. 2012; 14:285-292.

18. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA, Francis DP. *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-pilot study*. *Int J Cardiol*. 2013; 162:189-192.
19. Clinicaltrials.gov: *Renal denervation* [Internet]; 2013. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?evid=54&fp=3148>. Accessed December 20, 2014.
20. *The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: Oloumoc I study*[Internet];2012. Available at: <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?evid=54&fp=3148>. Accessed December 20, 2014.
21. Bohm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. *Renal denervation and heart failure*. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16:608-613.
22. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:901-909.
23. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneewels C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Bohm M, Kelle S. *Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial*. *Eur Heart J*. 2014; 35:2224-2231.
24. Bruno RM, Taddei S. *Renal denervation and regression of left ventricular hypertrophy*. *Eur Heart J*. 2014; 35:2205-2207.
25. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirakova N, Karasov A, Mittal S, Steinberg JS. *A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1163-1170.
26. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. *Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins*. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1196-1206.
27. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, Bohm M. *Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea*. *Hypertension*. 2012; 60:172-178.
28. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, Baranova V, Karasov A, Steinberg JS. *Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience*. *Heart Rhythm*. 2014; 11:1131-1138.
29. Linz D, Wirth K, Ukena C, Mahfoud F, Poss J, Linz B, Bohm M, Neuberger HR. *Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs*. *Heart Rhythm*. 2013; 10:1525-1530.
30. Hoffmann BA, Steven D, Willems S, Sydow K. *Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24:1175-1178.
31. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawaz M, Bohm M. *Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience*. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101:63-67.
32. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, Esler MD, Lambert GW. *Sympathetic activation in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:933-939.
33. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. *Lancet*. 2009; 373:1275-1281.
34. Schlaich MP, Bart B, Hering D, Walton A, Marusic P, Mahfoud F, Bohm M, Lambert EA, Krum H, Sobotka PA, Schmeider RE, Ika-Sari C, Eikelis N, Straznicki N, Lambert GW, Esler MD. *Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease*. *Int J Cardiol*. 2013; 168:2214-2220.
35. Amasyali B, Kilic A, Oylumlu M. *The link between renal denervation and reduction of cardiovascular risks: simplicity or not?* *Int J Cardiol*. 2014; 174:732-733.
36. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmeider R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Bohm M. *Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. *Hypertension*. 2012;60:419-424.
37. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, Ukena C, Uder M, Bohm M, Schmeider RE. *Improvement of albuminuria after renal denervation*. *Int J Cardiol*. 2014; 173:311-315.
38. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, Lambert E, Chopra R, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Bohm M, Krum H, Lambert G, Esler MD, Sobotka PA. *Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome?* *J Hypertens*. 2011; 29:991-996.
39. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Bohm M. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. *Circulation*. 2011; 123:1940-1946.
40. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. *Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea*. *Hypertension*. 2011; 58:559-565.

41. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. *Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol. 2013;62:569-576.

42. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. *Effects of renal sympathetic denervation*

on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011; 58:559-565.

43. Zhao MM, Tan XX, Ding N, Zhang XL. *Comparison of efficacy between continuous positive airway pressure and renal artery sympathetic denervation by radiofrequency ablation in obstructive sleep apnea syndrome patients with hypertension*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93:1234-1237.

FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI METABOLIC LA COPIII SUPRAPONDERALI/OBEZI

Svetlana Cojocari – doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

cojocarismetlana@gmail.com, svetlanacojocari@rambler.ru

Rezumat

Obezitatea, factor de risc pentru diverse tulburări metabolice și cardiovasculare, a atins dimensiuni epidemice la nivel mondial, fiind responsabilă și de întinerirea sindromului metabolic (SM). Acest fapt suscită diagnosticul precoce al factorilor de risc, precum și identificarea SM la etape preclinice prin noi biomarkeri noninvazivi. **Scopul studiului a fost:** estimarea factorilor de risc și a particularităților sindromului metabolic la copiii supraponderali și obezi. **Material și metode.** Studiul a inclus 218 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani. Criteriile SM s-au estimat în conformitate cu recomandările Federației Internaționale de Diabet (IDF, 2007). La toți copiii din cercetare s-a apreciat nivelul seric al insulinei, acidului uric, leptinei, adiponectinei, TNF- α și hs-PCR. La 120 de copii și părinții acestora s-a determinat polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală. **Rezultate.** SM s-a atestat la 46 (21,1%) copii. Cei mai prevalenți factori de risc asociați obezității abdominale au fost – hipertensiunea arterială (84,78%) și hipo HDL-C (80,43%). Copiii cu SM s-au remarcat printr-un portaj prioritar al genotipului DD al ECA (70,97%) și CC al AGTR 1 (51,61%). Rezistența la insulină a fost observată atât la copiii cu SM, cât și la cei fără SM, dar care au avut unul din următorii factori de risc: obezitate abdominală, dereglări metabolice sau hipertensiune arterială (HTA). Valorile serice ale adiponectinei s-au atestat mai mici, iar cele ale acidului uric, leptinei și markerilor proinflamatorii mai mari la copiii cu SM, față de cei fără SM. **Concluzie.** Cea mai eficientă metodă în prevenirea SM este prevenirea sau tratamentul obezității, iar cele mai valoroase instrumente pentru diagnosticul SM la etape preclinice sunt markerii proinflamatorii, adipokinele, insulina serică și acidul uric.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, copii, markeri proinflamatorii, adipokine, insulina, acidul uric

Summary. Risk factors and particularities of the metabolic syndrome at children with overweight/obesity

Obesity, the risk factor of different metabolic and cardio-vascular disorders, reached the epidemic dimension at the world level being responsible for the rejuvenation of the metabolic syndrome (MC) as well. **The goal** of the investigation: estimation of the risk factors and particularities of the metabolic syndrome at children with overweight and obesity. **Material and method.** The investigation included 218 children with overweight /obesity at the age of 10-18. Criteria of the MS were estimated in accordance with the recommendations of the International Diabetes Federation (IDF, 2007). At all children were determined the level of serum insulin, uric acid, leptin, adiponectin, TNF- α and hs-CRP. At 120 children and their parents was determined the polymorphism of the genes ACE, AGTR1 and NOS₃ through the analyses of the restriction fragment length polymorphism (RELP). The protocol of the investigation was approved by the Medical Ethics Committee. **Results.** MS was found at 46 (21,1%) children. The prevalence risk factors associated with abdominal obesity were – arterial hypertension (84,78%) and hipo HDL-C (80,43). At children with MS - DD ACE (70,975) and CC AGTR1 (51,61%) were prevailing. Insulin resistance was determined both at children with MS and without it, but having one of the following risk factors: abdominal obesity, metabolic changes and arterial hypertension. Serum level of adiponectin was lower, but the level of the uric acid, leptin and proinflammatory markers was higher at children with MS in comparison with the children without it. **Conclusion.** Effective method of prevention of the development of the MS is preventative and treatment of the obesity, but the most important methods of early diagnostics are determination of proinflammatory markers, adipokines, serum insulin and uric acid.

Key words: metabolic syndrome, children, proinflammatory markers, adipokines, insulin, uric acid

Rezюме. Факторы риска и особенности метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением

Проблема ожирения и тесно - ассоциированный с ним метаболический синдром (МС) в последние годы приобретает всё более угрожающие масштабы и прочно входит в педиатрическую практику. Этот факт, требует своевременного выявления факторов риска и диагностики метаболического синдрома на доклинических стадиях, применяя новые неинвазивных биомаркеров. **Цель исследования.** Оценка факторов риска и особенностей метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением. **Материал и методы.** В исследование были включены 218 детей с избыточным весом и ожирением в возрасте от 10 до 18 лет. Критерии МС были оценены в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Диабета (*IDF, 2007*). У всех детей был определен уровень сывороточного инсулина, мочевой кислоты, лептина, адипонектина, фактор некроза опухоли ($TNF-\alpha$), и **С-реактивный белок высокой чувствительности** (*hs-PCR*). У 120 детей и их родителей был определен полиморфизм генов ACE, AGTR1 и NOS3 методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Протокол исследования был одобрен комитетом по медицинской этике. **Результаты.** МС был подтвержден у 46 детей (21,1%). Наиболее распространенными факторами риска в ассоциации с абдоминальным ожирением были артериальная гипертензия (84,78%) и пониженный уровень ЛПВП (80,43%). У детей с МС превалировал генотип DD ECA (70,97%) и CC AGTR 1 (51,61%). Инсулинорезистентность была выявлена у детей с МС, а также у детей без МС, но имеющих один из следующих факторов риска: абдоминальное ожирение, метаболические изменения или артериальную гипертензию. Сывороточный уровень адипонектина был ниже, а уровень мочевой кислоты, лептина и провоспалительных маркеров выше у детей с МС, в сравнении с детьми без МС. **Вывод.** Эффективным методом предотвращения развития МС является профилактика или лечение ожирения, а наиболее ценными инструментами ранней диагностики служат определение провоспалительных маркеров, адипокинов, сывороточного уровня инсулина и мочевой кислоты.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, провоспалительные маркеры адипокины, инсулин, мочевая кислота

Introducere. În consonanță cu tendințele epidemiologice actuale ale principalelor factori constituenți ai SM, se atestă și o creștere a prevalenței acestuia la copii. O evaluare sistemică a literaturii de specialitate ($n=378$ studii, anii 2003-2013) a consemnat o prevalență generală a SM la copii de 3,3% (intervalul 0-19,2%), în special relevantă fiind la copiii supraponderali - 11,9% (intervalul 2,8-29,3%) și obezi - 29,2% (intervalul 10-66%) [1]. Este evident că prevalența SM variază și depinde de criteriile utilizate în diferite definiții, precum și de componența populației studiate (gen, vârstă, rasă, origine etnică etc.), dar indiferent de ce criterii sunt utilizate, prevalența acestuia este mai mare și în creștere la copiii supraponderali și obezi. Acest fapt poate fi explicat și prin descoperirile recente din biologia țesutului adipos, care au arătat că acesta nu este doar un organ de stocare energetică ci și un organ endocrin activ, al căror produși secretați joacă un rol important în reglarea valorilor tensionale, insulinorezistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale etc. De fapt, descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între componentele SM, iar biomarkerii, care integrează semnale metabolice și inflamatorii ar putea fi considerați candidați atractivi pentru evaluarea modernă a SM [2,3,4].

Deși de la prima descriere a SM de către Reaven et al în 1998 s-au efectuat un șir de cercetări, continuă să persiste numeroase controverse legate de definirea SM la copii, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară, componentele acestuia

fiind influențate de creștere, pubertate și nu doar de gen și etnie ca la adult [5]. Prin urmare, în societatea actuală, în care asistăm la o continuă creștere a numărului copiilor cu exces de greutate, conceptul de SM, deși controversat, continuă să câștige în acceptare, el constituind o problemă majoră de sănătate pe plan mondial.

În studiul efectuat am evaluat 218 copii supraponderali și obezi, cu vârsta 10-16 ani pentru prezența SM, având ca scop estimarea factorilor de risc și a particularităților SM la copiii supraponderali și obezi.

Material și metode. SM, în conformitate cu recomandările IDF, 2007, s-a diagnosticat la 46 (21,1%) copii. În funcție de prezența SM s-au conturat două loturi: lot de cercetare - 46 de copii cu SM și 172 de copii fără SM – lot martor. Copiii cu SM au avut vârsta medie de $15,52 \pm 0,26$ ani, 15 (32,61%) copii au fost băieți și 31 (67,3%) - fetițe, iar copiii fără SM au avut vârsta medie de $13,97 \pm 0,20$ ani, 100 (58,14%) copii au fost băieți și 72 (41,86%) fetițe ($p < 0,01$). Din copiii cu SM - 17 (36,96%) s-au încadrat în categoria de vârstă 10- <16 ani și 29 (63,04%) - în categoria de vârstă 16-18 ani. Printre copiii fără SM - 93 (54,07%) au fost de vârstă 10- <16 ani și 79 (45,93%) de vârstă 16-18 ani ($p < 0,05$).

$TNF-\alpha$, leptina și adiponectina serică s-au determinat prin metoda imunoenzimatică ELISA; *hs-PCR* - metoda latex-imunoturbidimetrie; fibrinogenul - metoda de coagulare optică (după Кляуцца); insulina serică – metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). HOMA IR s-a calculat

lat după formula: insulina á jeun ($\mu\text{U/ml}$) x glicemia á jeun (mmol/l)/22,5. Polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ s-a apreciat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală.

Rezultatele studiului

Estimarea impactului factorului ereditar

Pe punctul de povară ereditară a pacienților din loturile de cercetare am analizat antecedentele familiale de maladii cardiovasculare, DZ tip II și obezitate la rudele de gradul I și II. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere statistic între loturile comparate cu referire la anamnezicul heredo-familial pentru DZ tip II și obezitate ($p > 0,05$), exceptând istoricul familial de HTA ($\chi^2 = 9,856$; $p < 0,05$).

Cât privește polimorfismul genelor de interes, am obținut pentru frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei, o acumulare preferențială ($\chi^2 = 26,421$; $p < 0,001$) a genotipului DD la copiii cu SM (DD-70,97% vs ID-29,03%), iar a genotipul ID la cei fără SM (ID-61,80% vs DD-21,35%, II-16,85%). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile DD (41,94%) și ID (48,39%), față de genotipul II (9,68%). Iar la mamele copiilor fără SM mai frecvent s-a atestat genotipul ID (60,67%), față de genotipurile DD (14,6%) și II (24,72%). Aceste diferențe au avut semnificație statistică ($\chi^2 = 11,026$; $p < 0,01$). Însă, repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D la tați s-a atestat fără veridicitate statistică ($p > 0,05$).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 s-au distribuit astfel: AA-3,23%, CC-51,61%, AC-45,16% - la copiii cu SM și AA-19,10%, CC-21,35%, AC-59,55% - la copiii fără SM, fiind atestată o acumulare preferențială a genotipului CC la copiii cu SM, iar a genotipului AC - la copiii fără SM ($\chi^2 = 11,936$; $p < 0,01$). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile AC (64,52%) și CC (29,03%) vs AA (6,45%), de vreme ce, la mamele copiilor fără SM - genotipurile AC (55,06%) și AA (32,58%) vs CC (12,36%) ($\chi^2 = 10,271$; $p < 0,01$). Diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic ($p > 0,05$).

Repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, în loturile cercetate, s-a constatat fără discrepante statistice ($p > 0,05$). Tendințe similare s-au consemnat și în raport cu polimorfismul genei de interes detectat la tați ($p > 0,05$). Mamele copiilor cu SM au deținut mai frecvent genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%) vs AA (3,23%), iar mamele copiilor fără SM - genotipul AG (68,54%) vs AA-19,10% și GG-12,36% ($\chi^2 = 10,750$; $p < 0,05$).

Analiza factorilor de risc prenatali și comportamentali

Distribuția copiilor, în funcție de termenul de gestație, a arătat că 36,61% din copiii cu SM versus 8,82% din copiii fără SM s-au născut prematur, iar 6,52% din copiii cu SM, față de 13,95% din cei fără SM s-au născut postmatur. La termen s-au născut 60,87% din copiii cu SM și 77,33% din copiii fără SM ($\chi^2 = 17,999$; $p < 0,001$). Extremele de greutate la naștere - reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a SM. În cercetarea efectuată majoritatea copiilor, din ambele loturi, s-au încadrat în intervalul greutății normale la naștere (fără SM - 3109,53 \pm 38,06 g vs cu SM - 2886,52 \pm 81,26 g; $p < 0,05$). De remarcat faptul că 32,61% din copiii cu SM și doar 8,72% din copiii fără SM au avut o masă < de 2500 g la naștere. Ponderele copiilor cu masa > de 4000 g a fost de 2,17% printre cei cu SM și de 6,89% printre cei fără SM ($\chi^2 = 19,658$; $p < 0,01$). Cât privește tipul de alimentație și dezvoltarea fizică în primul an de viață, nu s-au constatat diferențe importante între loturile comparate ($p > 0,05$).

La analiza factorilor de risc comportamentali am obținut o pondere mai mare a copiilor cu SM care nu practică gimnastica matinală (95,65 vs 76,16%; $p < 0,01$). De asemenea, mai mulți copii cu SM nu participă nici la orele de cultură fizică și sport (52,17 vs 20,35%; $p < 0,001$). Iar ponderea copiilor, care preferă să posteze la calculator/televizor în timpul liber este mare în ambele loturi de cercetare ($p > 0,05$). Astfel, dedică mai puțin de 2 ore în zi calculatorului/TV numai 4,35% din copiii cu SM și 6,98% din cei fără SM, 2-4 ore - 56,52% din copiii cu SM, față de 61,05% din cei fără SM, iar mai mult de 4 ore în zi - 39,13% din copiii cu SM, față de 31,98% din cei fără SM. Se implică în diverse activități dinamice (frecventează secții sportive, practică sport neprofesional, dansuri etc.) numai 4,35% din copiii cu SM și 12,79% din cei fără SM.

Rezultatele obținute în urma anchetei nutriționale se înscriu în tendința constatată la nivel mondial. Copiii din ambele loturi de cercetare au avut o alimentație nesănătoasă, caracterizată prin aport caloric crescut, reducerea marcantă a aportului de legume și fructe, cereale, carne, pește, produse lactate și creșterea consumului de produse tip „fast food”, dulciuri și băuturi carbogazificate ($p > 0,05$). Orarul meselor a fost nesistematizat, majoritatea copiilor, fără diferențe semnificative între loturi, au raportat 1-2 prize alimentare în zi. Estimarea preferințelor alimentare a scos în evidență diferențe semnificative între loturile comparate numai pentru consumul de grăsimi saturate ($\chi^2 = 5,441$; $p < 0,05$) și excesului salin (sărarea bu-

catelor înainte de a le gusta), care s-a consemnat cu predilecție la copiii cu SM ($\chi^2=26,22$; $p<0,001$). De asemenea, copiii fumători s-au regăsit mai frecvent printre copiii cu SM (32,61 vs 11,63%; $\chi^2=11,854$, $p<0,001$). Este alarmantă și constatarea, că 15,22% din copii cu SM sunt fumători sistematici. Fumează ocazional 17,39% din copiii cu SM și 11,63% din cei fără SM ($\chi^2=29,016$; $p<0,001$). Consumă băuturi energizante ocazional 10,87% din copiii cu SM și 4,07% din cei fără SM ($p>0,05$). Consumă rar alcool 13,04% din copiii cu SM și 4,65% din cei fără SM ($\chi^2=4,254$; $p<0,05$).

Fiind analizate nocivitățile familiale, am constatat prezența stresului cronic mai frecvent în familiile copiilor cu SM (43,48 vs 22,67%; $\chi^2=7,958$, $p<0,01$). Un climat psihologic nefavorabil la școală, condiționat de conflicte cu profesorii, colegii, de asemenea, s-a regăsit mai frecvent la copiii cu SM (47,83 vs 16,28%; $\chi^2=20,435$, $p<0,001$). Pentru consumul de alcool în familie, nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere statistic între loturile comparate. În schimb, un număr mare de copii (43,48% cu SM vs 26,74% fără SM) au fost victima fumatului pasiv în mediul familial, deoarece au fumat în preajma copilului un părinte, ambii părinți, sau un alt membru al familiei ($\chi^2=4,815$ $p<0,05$). De remarcat și faptul că 28,26% dintre mamele copiilor cu SM, față de 9,30% dintre mamele copiilor fără SM - au fost expuse fumatului pasiv și în timpul gravidității ($\chi^2=11,311$; $p<0,01$).

Caracteristica componentelor SM

Vârsta medie de debut a excesului de greutate la copiii cu SM a fost de $8,89\pm 0,57$ ani, față de $9,05\pm 0,26$ ani - la copiii fără SM. Copiii cu SM s-au deosebit statistic printr-un grad mai avansat de obezitate (indicele masei corporale (IMC) - $33,43\pm 0,819$; CA (circumferința abdomenului) - $104,28\pm 1,623$ cm), față de copiii fără SM (IMC - $27,98\pm 0,151$, CA - $87,06\pm 0,728$ cm). Hipertensiunea arterială (HTA) s-a diagnosticat la 84,78% din copiii cu SM și la 40,12% din cei fără SM ($\chi^2=28,966$; $p<0,001$). Ponderea dislipidemiilor înregistrate, de asemenea, s-a postat mai mare la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM și a fost reprezentată de: hipercolesterolemie ($60,87$ vs $31,40\%$; $p<0,01$); majorarea valorilor de LDL-C ($26,09$ vs $13,37\%$; $p<0,001$); trigliceride serice ($60,87$ vs $16,86\%$; $p<0,001$) și diminuarea valorilor de HDL-C ($80,43\%$ vs $17,44\%$; $\chi^2=67,651$, $p<0,001$).

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între IMC cu valorile HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,001$) și una pozitivă cu cele ale colesterolului total ($r=+0,33$; $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,51$; $p<0,001$), trigliceride ($r=+0,46$; $p<0,001$) și glicemia bazală ($r=+0,41$; $p<0,001$). Prezintă inte-

res și corelația pozitivă între IMC cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,38$; $p<0,001$) și diastolice ($r=+0,25$; $p<0,001$), ambele semnificative statistic. Analiza corelativă a pus în evidență și o interrelație pozitivă, semnificativă statistică, între CA cu valorile colesterolului total ($r=+0,45$; $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,51$; $p<0,001$), trigliceride ($r=+0,46$; $p<0,001$), glicemia bazală ($r=+0,25$, $p<0,001$), valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,51$; $p<0,001$), diastolice ($r=+0,51$; $p<0,001$), paralel cu o legătură de sens invers cu nivelul HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,001$).

La adult, pentru evaluarea tulburărilor de metabolism glucidic, a insulinorezistenței și a intoleranței la glucoză, sunt acceptate atât glicemia á jeun, TTGO, insulinemia á jeun, cât și alte metode de evidențiere a insulinorezistenței, în funcție de definiție. Studiile existente la copii au demonstrat, că hiperinsulinemia á jeun precede modificările glicemiei, glicemia fiind un indicator tardiv al modificărilor de metabolism glucidic, de aceea la copil este recomandabil de utilizat insulinemia á jeun, ca indicator timpuriu al posibilei apariții a factorilor de risc pe termen lung [6-8].

În cercetarea efectuată, valoarea medie a glucozei á jeun s-a obținut, în ambele loturi de cercetare, în limitele normativelor de vârstă, însă copiii cu SM au avut o valoare mai elevată, față de cei fără SM ($4,99\pm 0,11$ vs $4,61\pm 0,05$ mmol/l; $p<0,01$). Considerând drept normale valorile glicemiei á jeun < de 5,60 mmol/l am constatat, că 23,91% din copiii cu SM, față de 7,56% din cei fără SM au prezentat o glicemie bazală modificată ($\chi^2=9,909$; $p<0,01$). TTGO s-a obținut în limitele normativelor de vârstă. Cât privește valoarea medie a insulinei serice, ea a fost mai înaltă la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM ($31,26\pm 2,22$ vs $16,71\pm 0,65$ μ U/ml; $p<0,001$). Indicele HOMA IR, care reprezintă modelul homeostatic de evaluare indirectă a rezistenței la insulină, de asemenea, s-a înregistrat mai înalt la copiii cu SM, față de cei fără SM ($6,91\pm 0,52$ vs $3,43\pm 0,14$; $p<0,001$) (fig. 1).

Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ($r=+0,58$, CA ($r=+0,65$), colesterolul total ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,42$), trigliceride ($r=+0,42$), glicemia bazală ($r=+0,23$), tensiunea arterială sistolică ($r=+0,48$; $p<0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,48$; $p<0,001$). Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicele HOMA IR - o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,49$) și una pozitivă cu IMC ($r=+0,63$), CA ($r=+0,65$), tensiunea arterială sistolică ($r=+0,45$; $p<0,001$), valorile colesterolului total ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,45$), trigliceride ($r=+0,45$), glicemia bazală ($r=+0,46$).

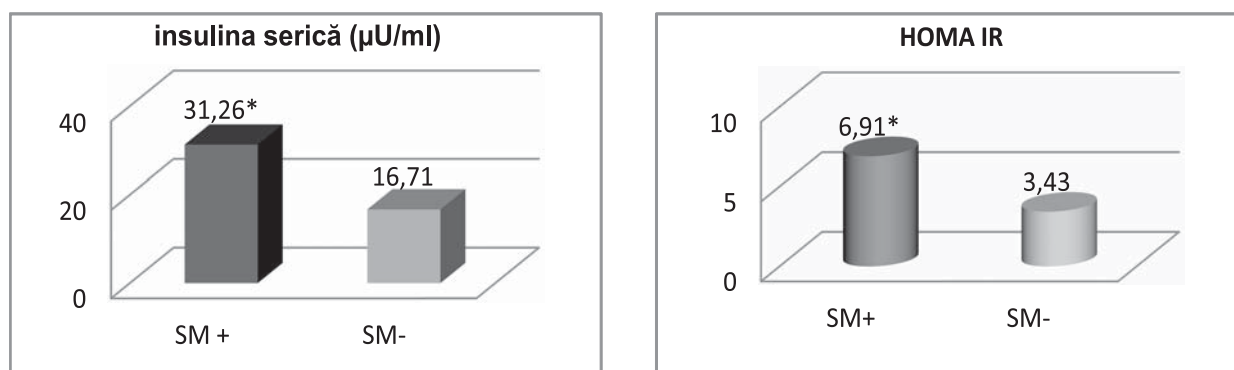


Fig. 1. Valorile medii ale insulinei serice (μU/ml) și indicelui HOMA IR în funcție de loturile cercetate

Notă: *p<0,001

Deși valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au postat veridic mai înalte la copiii cu SM, unele persoane fără SM pot avea valori mai elevate ale acestor parametri și, invers, unele persoanele cu SM pot avea valori mai mici. Apare întrebarea: care din acești copii prezintă un risc metabolic mai mare? Pentru a da răspuns la această întrebare am analizat separat în, interiorul fiecărui lot, asocierea dintre diferite nivele ale insulinei serice și indicelui HOMA IR cu parametrii antropometrici (IMC, CA), metabolici și valorile tensionale.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor cu valori majorate ale insulinei serice. Un nivel seric normal al insulinei (<15 μU/mL) au avut 4,00% din copiii obezi și 46,26% din cei supraponderali. Valori majorate ale insulinei serice (>20 μU/mL) au fost înregistrate la 20,41% din copiii supraponderali și la 60,0% din cei obezi ($\chi^2=22,358$; $p<0,001$). Tipul de obezitate, de asemenea, a influențat veridic nivelul seric al insulinei, deoarece 40,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală au avut un nivel *borderline* al acesteia (15-20 μU/mL), iar 60,0% - valori majorate ($\chi^2=24,878$; $p<0,001$). Printre copii hipertensivi la 23,19% s-au obținut valori normale ale insulinei serice, la 43,48% - *borderline*, iar la 33,33% - valori majorate ($\chi^2=13,748$; $p<0,01$). De asemenea, cu creșterea nivelului seric al insulinei a crescut ponderea diferitor forme de dislipidemii. Printre copiii cu valori majorate ale colesterolului total - 9,26% au avut un nivel normal al insulinei serice, 40,74% - un nivel *borderline*, iar 50,0% - un nivel majorat al acesteia ($\chi^2=36,927$; $p<0,001$). Cu majorarea nivelului seric al insulinei a crescut și ponderea copiilor diagnosticați cu valorile HDL-C diminuate: 13,33% dintre aceștia au avut valori normale ale insulinei serice, 46,67% - un nivel *borderline*, iar 40,00% - valori majorate ($\chi^2=10,963$; $p<0,01$). Un nivel seric superior al insulinei a fost atins și de către 52,17% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=13,630$; $p<0,01$) și de

către 51,72% din copiii diagnosticați cu hipertrigliceridemie ($\chi^2=21,678$, $p<0,001$). Tendințe similare s-au consemnat și pentru valorile indicelui HOMA IR. Cu creșterea acestui indice, a crescut ponderea copiilor, care au prezentat obezitate abdominală, HTA și dislipidemii. Astfel, un indice HOMA IR mai mic de 2,5 s-a observat doar la 4% din copiii cu obezitate abdominală, pe când la 80,00% dintre aceștia s-a înregistrat o valoare a acestui indice mai mare de 3,5 ($\chi^2=17,297$; $p<0,001$). Printre copiii hipertensivi - 23,19% au avut indicele HOMA IR cuprins între 2,5-3,5, iar la 57,97% - a depășit valoarea 3,5 ($\chi^2=14,106$; $p<0,001$). Un indice HOMA IR mai mare de 3,5 a fost diagnosticat și la 76,92% din copiii cu glicemia bazală modificată, la 72,22% din copiii cu colesterolul total majorat, la 78,26% din copii cu LDL-C majorat, la 72,41% din copiii cu trigliceride majorate și la 76,67% din copiii cu valorile HDL-C diminuate.

Lotul copiilor cu SM. Mai mulți copii obezi, în special cu obezitate abdominală, au avut un nivel majorat al insulinei serice (94,87%), față de copiii supraponderali (42,86%) ($\chi^2=18,290$; $p<0,001$). Printre copiii hipertensivi, 7,69% au avut un nivel *borderline* al insulinei serice și 92,31% - valori majorate. Iar printre copiii normotensivi - 14,29% s-au prezentat cu valori normale; 28,57% - *borderline* și 57,14% - majorate ($\chi^2=8,796$; $p<0,05$). Toți copiii hipertensivi (100,0%) și 85,71% din cei normotensivi au avut un indice HOMA IR superior ($p<0,05$). Când privește relația dintre nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu variabilele metabolismului lipidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificativ statistice, la majoritatea copiilor, atât cu valori normale, cât și majorate ale parametrilor analizați, s-au diagnosticat valori supranormative ale insulinei și indicelui HOMA IR ($p>0,05$).

Aprecierea valorilor serice ale acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori

Când privește valorilor serice ale acidului uric (AU), am obținut un nivel seric mai înalt la copiii di-

agnosticăți cu SM, față de cei fără SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). În încercarea de a stabili relația dintre nivelul seric al AU cu indicii obezității, parametrii metabolici și valorile tensionale, loturile de cercetare (separat) le-am stratificat în tertile, în funcție de nivelul seric al acestuia.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor de la tertila I a AU spre tertila III. Astfel, numai 34,69% din copiii supraponderali au avut un nivel superior al AU (tertila III), iar printre persoanele obeze - 4,00% copii s-au încadrat în tertila I după nivelul AU, 16,00% - tertila II, iar 80,00% - tertila III ($\chi^2=18,414$; $p < 0,001$). Ponderea copiilor cu obezitate abdominală a fost, de asemenea, în creștere de la tertila I a AU (4,00%) spre tertila III (76,00%) ($\chi^2=15,179$; $p < 0,01$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi: 8,70% dintre aceștia au avut valorile AU încadrabile în tertila I, 24,64% - tertila II, iar 66,67% - tertila III ($\chi^2=32,303$; $p < 0,001$). Urmărind relația dintre tertilele AU și diverse forme de dislipidemii, am constatat creșterea frecvenței acestora cu creșterea tertilei AU. Astfel, printre copiii cu colesterolul total majorat 9,26% au avut un nivel inferior al AU (tertila I) și 62,96% - un nivel superior (tertila III) ($\chi^2=16,908$; $p < 0,001$). Tendințe similare s-au conturat și pentru copiii cu valori majorate ale LDL-C (8,70% - tertila I vs 65,22% - tertila III; $\chi^2=6,764$; $p < 0,05$). În consonanță cu creșterea tertilei AU a crescut veridic și ponderea copiilor diagnosticați cu hiperinsulinemie/insulinorezistență ($p < 0,001$). Cu referire la valorile glicemiei bazale, trigliceridelor și HDL-C, raportate la tertilele pentru AU - nu au existat diferențe importante din punct de vedere statistic.

Lotul copiilor cu SM. La analiza relației dintre tertilele AU cu indicii obezității, valorile tensionale și variabilele metabolismului glucidic și lipidic ana-

lizate - nu s-au dedus diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$), excepție fiind nivelul trigliceridelor serice ($p > 0,05$). Un nivel superior al AU (tertila III) au prezentat 39,29% din copiii cu hipertrigliceridemii, față de 5,56% din copiii cu trigliceride normale ($p < 0,05$).

Folosind metoda corelațională de analiză statistică, am obținut o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între nivelul AU cu vârsta ($r=+0,22$; $p < 0,001$), IMC ($r=+0,65$; $p < 0,001$), CA ($r=+0,66$; $p < 0,001$), valorile colesterolului total ($r=+0,42$; $p < 0,001$), LDL-C ($r=+0,52$; $p < 0,001$), trigliceride ($r=+0,45$; $p < 0,001$), glicemia bazală ($r=+0,36$; $p < 0,001$), TAS ($r=+0,58$; $p < 0,001$), TAD ($r=+0,39$; $p < 0,001$), insulina serică ($r=+0,61$; $p < 0,001$), leptina ($r=+0,65$; $p < 0,001$), TNF- α ($r=+0,71$; $p < 0,001$), hs-PCR ($r=+0,74$; $p < 0,001$), precum și o relație negativă, de asemenea, semnificativă statistic, cu valorile HDL-C ($r=-0,54$; $p < 0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,64$; $p < 0,001$) (fig. 2).

Estimarea nivelului seric al leptinei, adiponectinei, markerilor proinflamatorii și al corelațiilor cu alți indicatori

Descoperirea adipokinelor a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între bolile creditate a face parte din SM, respectiv - obezitate, HTA, DZ tip II și dislipidemii. Totodată, cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia acestor boli, existând chiar lucrări contradictorii. Analizând, în cercetarea efectuată, nivelul seric al adiponectinei și leptinei în funcție de prezența SM - am obținut cele mai mici valori ale adiponectinei ($5,18 \pm 0,157$ vs $6,80 \pm 0,134$ ng/ml; $p < 0,001$) și cele mai mari ale leptinei ($20,47 \pm 0,948$ vs $11,74 \pm 0,390$ ng/ml; $p < 0,001$) la copiii diagnosticați cu SM. Nivelul seric al markerilor proinflamatorii cercetați, de asemenea, s-a postat mai elevat la copiii cu SM, față de cei fără SM: hs-PCR

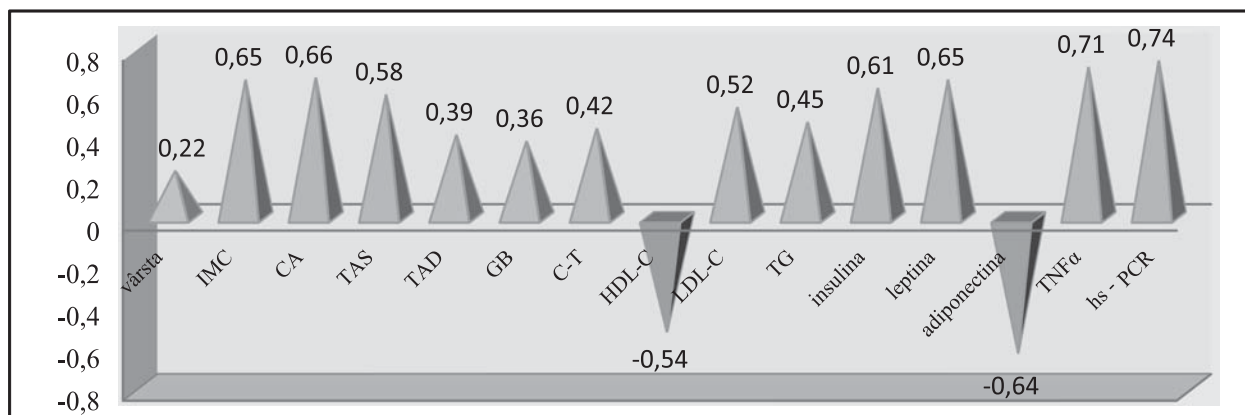


Fig. 2. Corelația acidului uric cu vârsta, parametrii antropometrici, valorile tensionale și unii indicatori biochimici

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică, GB glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TNF- α - factorul de necroză tumorală alfa; hs PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

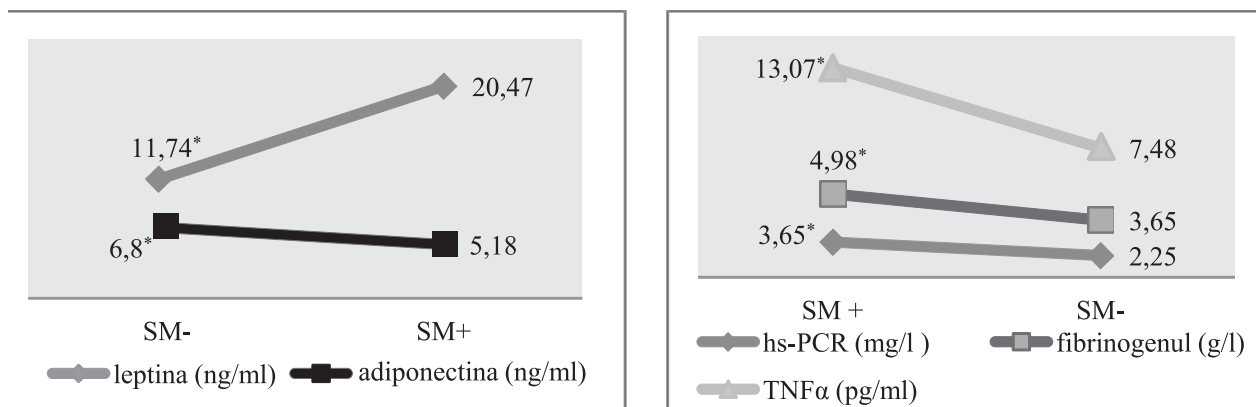


Fig. 3. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate

Notă: *p<0,001

(3,65±0,142 vs 2,25±0,084 mg/l; p<0,001), TNF-α (13,07±0,683 vs 7,48±0,206 pg/ml; p<0,001) și fibrinogen (4,98±0,150 vs 3,65±0,770; p<0,001) (fig. 3).

Deși valoarea serică a adipokinelor cercetate a avut putere statistică pentru a discrimina convingător copiii cu SM, față de cei fără SM, unele persoane fără SM pot avea o valoare a leptinei mai mare, iar a adiponectinei mai mică și invers - persoanele cu SM pot avea o valoare a leptinei mai mică, iar a adiponectinei mai mare. Apare firesc întrebarea: care din acești copii prezintă un risc cardiometabolic mai mare? Pentru a găsi un răspuns mai plauzibil, am analizat separat la copiii cu și fără SM parametrii antropometrici, valorile tensionale și profilul metabolic în funcție de tertila leptinei și adiponectinei.

Lotul copiilor fără SM. Am constatat, că 96,0% din copiii obezi și 33,33% din cei supraponderali s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei ($\chi^2=34,424$; p<0,001). Valori superioare ale leptinei s-au obținut și la 92,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală ($\chi^2=29,715$; p<0,001), iar 88,0% dintre aceștia au avut valori serice inferioare ale adiponectinei ($\chi^2=24,435$; p<0,001). De asemenea, un nivel diminuat al adiponectinei serice s-a înregistrat la 92,0% din copiii obezi și la 34,69% din cei supraponderali ($\chi^2=28,755$; p<0,001). Aceste constatări indică asupra faptului că nivelul seric al leptinei crește, iar cel al adiponectinei descrește cu majorarea IMC, obezității abdominale atribuindu-se un rol important.

Frecvența dislipidemiilor, de asemenea, a fost în creștere cu creșterea tertilelor pentru leptină și descreșterea celor pentru adiponectină. Astfel, din copiii cu valori majorate ale colesterolului total 70,37% au avut un nivel seric superior al leptinei, iar 5,56% - un nivel inferior ($\chi^2=29,382$; p<0,001). Dintre copiii cu hipertrigliceridemie 75,86% s-au încadrat în tertila III după nivelul seric al leptinei, iar 3,45% - tertila I ($\chi^2=17,601$; p<0,01). Valori serice superioare ale leptinei, de asemenea, s-au constatat la 80,00% din copii

cu un nivel diminuat al HDL-C ($\chi^2=22,007$; p<0,001) și la 69,57% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=12,017$; p<0,01). În consonanță cu creșterea valorilor serice ale insulinei și indicelui HOMA IR, a crescut și ponderea copiilor de la tertila I spre tertila III, în funcție de nivelul seric al leptinei (p<0,001). Astfel, 75,56% din copiii cu valorile insulinei serice mai mari de 20 μU/mL și 66,67% din copiii cu indicele HOMA IR mai mare de 3,5 s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei. Valori superioare ale leptinei serice s-au regăsit mai frecvent și la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (52,17 vs 35,92%; $\chi^2=12,716$, p<0,01).

Cât privește relația dintre parametrii metabolici și valorile adiponectinei serice am constatat, că cu descreșterea nivelului adiponectinei a crescut frecvența dislipidemiilor. Astfel, la 70,0% din copiii cu nivelul diminuat al HDL-C s-a diagnosticat un nivel inferior al adiponectinei serice și numai la 6,67% - valori superioare ($\chi^2=10,901$; p<0,01). De asemenea, un nivel seric mai mic, relevant statistic, al adiponectinei s-a regăsit și la 70,0% din copii cu colesterol total majorat, la 73,91% din copiii cu LDL-C elevat și la 62,07% din copiii cu trigliceride serice mărite. De asemenea, la 77,78% din copiii cu hiperinsulinemie, față de 17,39% din copiii cu valori normale ale insulinei serice, s-au diagnosticat valori diminuate ale adiponectinei serice ($\chi^2=61,255$; p<0,001). Tendințe similare s-au consemnat și pentru indicele HOMA IR, 66,67% din copiii cu valoarea acestui indice mai mare de 3,5 - au avut un nivel al adiponectinei serice încadrat în tertila I ($\chi^2=57,080$; p<0,001). De asemenea, mai mulți copii hipertensivi, față de cei normotensivi au prezentat un nivel seric diminuat al adiponectinei (56,52 vs 33,98%; $\chi^2=17,553$, p<0,001).

Lotul copiilor cu SM. Analizând relația dintre nivelele acestor adipokine cu indicii obezității am constatat, că 38,46% dintre copiii obezi au avut un nivel al leptinei încadrat în tertila III, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila I

(71,43%) și II (28,57%) ($\chi^2=5,921$; $p<0,05$). Un nivel inferior al adiponectinei (tertila I) s-a diagnosticat la 41,03% din copii obezi, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila II (14,29%) și III (85,71%) ($\chi^2=15,427$; $p<0,001$). Obezitatea abdominală, de asemenea, a influențat veridic statistic valorile adipokinelor serice. Ponderea copiilor, care au avut un nivel seric superior al leptinei și inferior al adiponectinei, a fost mai mare printre copiii diagnosticați cu obezitate abdominală. Cât privește tertilele leptinei și adiponectinei relaționate cu valorile tensiionale, variabilele metabolismului lipidic și glucidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificative statistic, exceptând valorile insulinei serice ($p<0,05$).

Discuții. SM la copii rămâne un subiect de actualitate și maxim interes, datorită prevalenței în ascensiune, complexității asocierilor pe care le presupune, dar și datorită patologieilor ce apar ca urmare a acestuia [1]. În pofida progreselor înregistrate în delimitarea factorilor de risc, care predispun spre realizarea SM, există multe aspecte esențiale, care rămân neclare, ca exemplu, rolul factorului genetic, precum și interacțiunea dintre factorii genetici cu cei de mediu. În cercetarea realizată copiii cu SM mai frecvent au avut genotipul DD al ECA (70,97%) și GG al AGTR1 (51,61%), ceea ce demonstrează că deținători acestor genotipuri sunt mai susceptibili de a realiza SM. La mamele copiilor cu SM s-au înregistrat preferențial genotipurile DD și ID al ECA, iar la mamele copiilor fără SM - genotipul ID ($\chi^2=11,026$; $p<0,01$). Cât privește repartiția frecvențelor genotipurilor genei AGTR1, am constatat o acumulare preferențială a genotipurilor AC și CC la mamele copiilor cu SM, iar a genotipurilor AC și AA - la mamele copiilor fără SM ($\chi^2=10,271$; $p<0,01$). Repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D și AGTR1 A1166C la tați - s-a prezentat fără semnificație statistică ($p>0,05$). Într-o meta-analiză, efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), cele mai multe efectuate la albi, s-a obținut asocierea polimorfismului genei ECA I/D cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1.39, 95% CI, 1.22-1.60, $p<0,001$). Folosind acest model, rezultate similare s-au găsit și în studiile, care au inclus diferite etnii, definiții ale SM și în studiile, care au avut peste 100 de cazuri [9].

Patogenia SM continuă să trezească și ea multe discuții în literatura de specialitate rămânând un subiect deschis pentru viitoare cercetări în domeniu. Se invocă importanța insulinorezistenței și obezității abdominale, asociate cu inflamația de grad mic, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina etc.), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulenic [10,11].

Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia SM, existând chiar lucrări contradictorii [4]. Noi am obținut valorile adiponectinei serice ($5,18\pm 0,157$ ng/ml), semnificativ statistic mai mici, iar cele ale leptinei mai mari ($20,47\pm 0,948$ ng/ml) la copiii cu SM, față de valorile adiponectinei ($6,80\pm 0,134$ ng/ml) și leptinei ($11,74\pm 0,390$ ng/ml) înregistrare la copiii fără SM (toate $p<0,001$). Aceste constatări se acordă cu datele raportate de o serie de studii, printre care și cele obținute de către Miguel și colegii săi, care au constatat pentru adiponectină o valoare de $12,0\pm 4,8$ ng/ml la copiii obezi, dar fără SM și de $9,4\pm 2,8$ ng/ml la copiii obezi cu SM ($p<0,001$) [12]. Utilitatea adiponectinei ca marker pentru SM a fost demonstrată și de un studiu prospectiv cu durata de 3 ani, în care nivelele adiponectinei la copiii coreeni au prezis dezvoltarea SM [13].

Mediatorii inflamației sunt, de asemenea, implicați în procesele fiziopatologice prin care obezitatea, în special cea abdominală, determină apariția SM. Într-o analiză sistemică recentă (102 publicații pediatrice) cele mai multe studii revizuite au sugerat o relație consecventă între hs-PCR și SM. Altele, însă au raportat că nivelele majorate ale hs-PCR nu corespund cu debutul modificărilor metabolice, cu excepția, celor cu un grad mai mare de obezitate [14]. În cercetarea noastră markerii proinflamatorii analizați au fost mai elevați la copiii cu SM, față de copiii fără SM: hs-PCR ($3,65\pm 0,142$ vs $2,25\pm 0,084$ mg/l; $p<0,001$); TNF- α ($13,07\pm 0,683$ vs $7,48\pm 0,206$ pg/ml; $p<0,001$) și fibrinogenul - ($4,98\pm 0,150$ vs $3,65\pm 0,770$; $p<0,001$).

Rezistența la insulină este o altă tulburare metabolică asociată cu obezitatea și este definită ca o capacitate diminuată a insulinei de a stimula absorbția glucozei de către mușchii scheletici și țesutul adipos precum și reducerea capacității insulinei de a suprima producția hepatică de glucoză. În studiul realizat de Lee și colegii săi ($n=4902$ copii, cu vârsta 12-19 ani) s-a constatat, că obezitatea la adolescenții din SUA reprezintă cel mai important factor de risc pentru rezistența la insulină, independent de gen, vârstă sau rasă/etnie. Copiii obezi (IMC > 95th percentilă) au avut un nivel semnificativ mai mare al HOMA IR - $4,93$ (95% CI $4,56-5,35$), comparativ cu copiii cu greutatea normală (IMC < 85th percentilă) - $2,30$ (95% CI $2,21-2,39$). După autori, excesul de greutate a fost cel mai important factor determinant al rezistenței la insulină, reprezentând 29,1% din variația HOMA IR [15]. Însă, într-un alt studiu indivizi cu un IMC similar au avut diferite grade de insulinorezistență. Astfel, 57% din copiii obezi cu un IMC apropiat ca valoare au avut grad moderat de insulinorezistență, iar 34% - un grad

sever, totodată, insulinoresistența s-a corelat mai bine cu țesutul adipos visceral, raportul talie/șold (ca și măsurători antropometrice), decât cu țesutul adipos total sau subcutanat (exprimat de IMC) [16]. În cercetarea noastră, valoarea medie a insulinei serice s-a obținut mai înaltă la copiii cu SM, decât la cei fără SM ($31,26 \pm 2,22$ vs $16,71 \pm 0,65$ μ U/ml; $p < 0,001$). Indicele HOMA IR, de asemenea, s-a constatat mai înalt la copiii diagnosticați cu SM, decât la copiii fără SM ($6,91 \pm 0,52$ vs $3,43 \pm 0,14$; $p < 0,001$). Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC, valorile colesterolului total, LDL-C, trigliceride, glicemia bazală, TAS și o corelație negativă cu valorile HDL-C. Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicii HOMA IR.

În ultimul deceniu s-au acumulat dovezi plauzibile pentru rolul acidului uric în SM la adult, iar unii cercetători l-au considerat ca și component al acestuia. Cât privește populația pediatrică, implicarea acidului uric în SM este insuficient cercetată, ceea ce constituie un subiect de perspectivă investigațională. În cercetarea noastră valorile acidului uric au fost mai elevate la copiii cu SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ μ mol/l; $p < 0,001$) și s-au corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.

Rezumând asupra celor prezentate pe punctul de esență a studiului realizat putem conchide, că obezitatea consemnată în creștere, atât la nivel mondial, cât și în populația de copii din Republica Moldova, se implică în constituirea morbidității prin SM la vârsta de copil. Riscurile acesteia se multiplică atunci când la factorul genetic se asociază factorii de risc prenatali și comportamentali cum ar fi: vârsta gestațională mare/mică, extremele de greutate la naștere, alimentația nesănătoasă, sedentarismul, stresul cronic, fumatul activ și pasiv etc. De altfel, evidențele atestate sub acest aspect ne-au sugerat, că determinarea factorilor de risc, biomarkerilor metabolici, rezistenței la insulină, de comun cu aprecierea valorilor serice ale acidului uric, vor facilita la etape preclinice diagnosticul SM, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, reducând astfel din morbiditatea acestei patologii.

Concluzii

1. SM s-a diagnosticat în 21,10% din cazuri, dintre care 67,4% au fost de genul feminin. Cei mai prevalenți factori de risc asociați obezității abdominale au fost – HTA (84,78%) și hipo-HDL colesterolemia (80,43%).

2. Copiii cu SM mai frecvent s-au născut prematur și/sau cu o masă mică la naștere. Acești copii s-au evidențiat veridic și printr-un consum sporit al sării și grăsimilor saturate, mai frecvent au fost

fumători activi și pasivi, precum și expuși stresului cronic.

3. Dintre variantele polimorfe ale genelor de interes s-a remarcat la copiii cu SM portajul prioritar al genotipului DD al ECA (70,97%) și CC al AGTR 1 (51,61%), astfel deținătorii acestor genotipuri fiind mai susceptibili de a realiza SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent homo/heterozigote după alela D al ECA și alela C al AGTR 1, iar repartiția variantelor polimorfe ale genei de interes la tați, s-a consemnat fără diferențe statistic semnificative.

4. Repartiția frecvențelor genotipurilor NOS₃ Asp298Glu s-a prezentat fără discrepante statistic semnificative, deși mai mulți copii cu SM au deținut genotipul GG (29,03%) vs AA (6,45%). Mamele copiilor cu SM s-au remarcat veridic printr-un portaj preferențial al genotipurilor AG (61,29%) și GG (35,48%), iar diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic, deși portajul genotipului GG a fost mai mare la tații copiilor cu SM (19,35 vs 5,62%; $p > 0,05$).

5. Rezistența la insulină a fost diagnosticată atât la copiii cu SM, cât și la cei fără SM, dar care au avut unul din următorii factori de risc: obezitate abdominală, dereglări metabolice sau HTA.

6. Cele mai înalte valori serice ale acidului uric s-au consemnat la copiii cu SM, acesta a corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.

7. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia, în cercetarea efectuată, au avut o relație consecventă cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează că aceste adipokine joacă un rol important în dezvoltarea SM și pot servi drept biomarkeri ai acestuia.

Bibliografie

1. Friend A., Craig L., Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, vol.11, p.71-80.
2. Zimmet P. et. al. *The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus*. *Diabetes Voice*, 2007, vol.52, p.29-32.
3. Patel P., Abate N. *Body fat distribution and insulin resistance*. *Nutrients*, 2013, vol.5, 2019-2027.
4. Jung U., Myung-Sook C. *Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease*. *J. Mol. Sci*, 2014, vol.15, p.6184-6223.
5. de Faria A. et. al. *Adipokines: novel players in resistant hypertension*. *J Clin Hypertens*, 2014, vol.16, p.754-759.
6. Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. *A study of IR by HOMA-IR and its cut-off value to identify me-*

tabolic syndrome in Urban Indian Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(4);245–51.

7. Tandon N, Garg MK, Singh Y, Marwaha RK. *Prevalence of metabolic syndrome in urban Indian adolescents and its relation with insulin resistance (HOMA-IR). J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;1–8.

8. Kyung Hee Yi, Jin Soon Hwang, Eun Young Kim, Sun Hee Lee, Dong Ho Kim, Jung Sub Lim. *Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: A population-based study. Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014, vol.103, p.106-113.

9. Xi B. et al. *The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. Metabolism,* 2012, vol.61, p.891-897.

10. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. *Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. Pediatr Clin North Am,* 2011, vol.58, p.1241-1255.

11. Patel P., Abate N. *Body Fat Distribution and Insulin Resistance. Nutrients,* 2013, vol.5, p.2019-2027.

12. Klünder-Klünder M. et al. *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. BMC Public Health* 2013,13:88.

13. Choi K. et al. *Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. Am J Clin Nutr.,* 2011, vol.93, p.19-26.

14. Cardoso A. et al. *C-reactive protein, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a systematic review. J Nurs UFPE,* 2012, vol.6 (9), p.2234-2242.

15. Lee J. et al. *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. Diabetes Care,* 2006, vol.29, p.2427–2432.

16. Bacha F. et al. *Are obesity related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? Diabetes Care,* 2006, vol. 29, nr.7, p.1559-160.

DINAMICA PARAMETRIILOR REMODELĂRII CARDIACE ȘI EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE PE PARCURSUL PRIMULUI AN POSTREVASCULARIZARE CORONARIANĂ

Aliona Grivenco – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Cardiologie
grivencelena@mail.ru

Rezumat

197 pacienți cu cardiopatia ischemică (demonstrată angiografic), angina pectorală stabilă în dependență de tactica de tratament au fost repartizați în 3 grupuri în dependență de metoda de revascularizare. Evaluarea dinamice remodelării cardiace la etapele de monitorizare a fost efectuată în baza analizei parametrilor ecocardiografici. Îmbunătățirea clasei funcționale insuficienței cardiace cronice la pacienți, supuși revascularizării miocardului (indiferent de metodă), s-a asociat cu îmbunătățirea funcției diastolice ventriculului stâng, dar fără dinamica semnificativă a parametrilor remodelării cordului. La pacienți nerevascularizați remodelarea negativă a ventriculului stâng s-a asociat cu disfuncția ventriculului drept.

Cuvinte-cheie: remodelare cardiacă, revascularizare coronariană, insuficiența cardiacă cronică

Summary. The dynamic parameters of cardiac remodeling and evolution of chronic heart failure during the first year after coronary revascularization

197 patients with ischemic heart disease (demonstrated angiographically), stable angina pectoris were divided into 3 groups, depending on method of revascularization. Analysis of the evolution of cardiac remodeling was carried out based on echocardiographic parameters. Improvement in functional class of heart failure in patients after coronary revascularization was associated with improvement of diastolic left ventricular function without significant changes in parameters of cardiac remodeling. A negative left ventricular remodeling was accompanied by a dysfunction of the right ventricle in patients not undergoing coronary revascularization.

Key words: cardiac remodeling, coronary revascularization, chronic heart failure

Резюме. Динамика параметров ремоделирования сердца и эволюция хронической сердечной недостаточности на протяжении первого года после коронарной реваскуляризации

197 пациентов с ишемической болезнью сердца (подтвержденной ангиографически), стабильной стенокардией напряжения были разделены на 3 группы в зависимости от метода реваскуляризации. Анализ эволюции ремоделирования сердца был проведен на основе эхокардиографического исследования. Улучшение функционального класса сердечной недостаточности у пациентов после коронарной реваскуляризации сопровождалось

улучшением диастолической функции левого желудочка без достоверных изменений параметров ремоделирования сердца. Негативное ремоделирование левого желудочка сопровождалось дисфункцией правого желудочка у пациентов, не прошедших коронарную реваскуляризацию.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность

Introducere. Dintre factorii, ce determină durata și severitatea remodelării cardiace cei mai importanți sunt statutul circulației coronariene, afectarea microvasculară, activarea neurohormonală, calitatea miocardului (zone de akinezie, prezența miocardului viabil), diabet zaharat, terapia antiremodelare [1,2,3,4,5,6,7]. Ca metodă de tratament revascularizarea coronariană s-a dovedit a fi intervenția medicală cea mai intens studiată în diferite studii clinice. Indicațiile pentru revascularizarea coronariană se bazează pe rezultatele a numeroase studii ce au urmărit prognosticul și calitatea vieții după tratamentul prin intervenții coronariene și sunt susținute ferm de ghidurile actuale [8,9,10,11,12]. Dacă în cazul sindroamelor coronariene acute rolul revascularizării cardiace este cert demonstrat (reducerea mortalității), problema revascularizării pacienților cu angina pectorală stabilă rămâne discutabilă. Nu este clar când revascularizarea coronariană poate contribui la regresarea remodelării cardiace și când se asociază doar cu încetinirea procesului de remodelare și care sunt factori, ce contribuie la progresarea remodelării cardiace pe termen lung și scurt. Nu este clar care este metoda preferată de revascularizare – by-pass aorto-coronarian (CABG) sau angioplastie coronariană percutană (PTCA), peste cât timp după revascularizare trebuie așteptată îmbunătățirea contractilității miocardice și care sunt factorii, ce determină evoluția negativă sau pozitivă a proceselor de remodelare cardiacă. Nu există încă vre-o concluzie definitivă cu privire la influența parametrilor remodelării cardiace asupra prognozei pacienților cu infarct miocardic suportat.

Diagnosticul clinic de remodelare cardiacă se bazează pe detectarea modificărilor structural-morfologice: masa miocardului ventriculului stâng (VS), geometria cordului, cinetica parietală. Cele mai utilizate metode pentru evaluarea acestor parametri sunt ecocardiografia bi/tridimensională, ventriculografia și rezonanța magnetică nucleară. La ora actuală ecocardiografia bidimensională (EcoCG) rămâne cea de bază în practica clinică pentru determinarea parametrilor morfometrici a cordului.

Scopul studiului: analizarea parametrilor de remodelare cardiacă și evoluției insuficienței cardiace cronice pe parcursul la 12 luni postrevascularizare coronariană.

Material și metode: 197 pacienți cu cardiopatia ischemică (demonstrată angiografic), angina pectorală

stabilă în dependența de tactica de tratament au fost repartizați în 3 grupuri (Gr.): Gr.1-pacienți supuși revascularizării miocardului prin PTCA (n=115), Gr.2 -pacienți după revascularizarea miocardului prin CABG (n=60) și Gr.3 (grup de referință) format din pacienți (n=22), care din diferite motive nu au beneficiat de revascularizare coronariană.

Caracteristica generală a grupurilor de studiu, prezentată în tabelul 1 denotă lipsa diferenței statistice semnificative între grupuri privind genul, vârsta, mediul de viață, starea civilă și nivelul de studii. Raportul procentual între bărbați și femei a fost comparabil în toate grupurile. Numeric majoritatea pacienților au fost bărbați n=138, (70,05%). Numărul femeilor a constituit 59 de persoane (29,95%). Procentul pacienților cu hipertensiune arterială, diabet zaharat și fumatori a fost comparabil între grupuri.

Nu s-a constatat diferență concludentă între grupuri în cazul ratei pacienților cu infarct miocardic vechi (IMV). Astfel rata pacienților cu IMV a fost mai mare în comparație cu cei fără IMV și a constituit 65,22%-Gr.1 vs 76,67%-Gr.2 vs 72,72%-Gr.3. (fig. 1).

Rezultatele coronaroangiografiei au evidențiat afectarea multivasculară la toți pacienții din Gr.3 (100%). În Gr.1 (89,57%) și Gr.2 (93,33%) afectarea multivasculară aveau majoritatea pacienților. Afectarea aterosclerotică monovasculară s-a înregistrat la 10,43% pacienți din Gr.1 și 6,67% pacienți din Gr.2.

Toți pacienți au primit tratament medicamentos standard de profilaxie secundară+antiplachetare și hipolipemiante conform Protocoalelor naționale și Ghidurilor internaționale. Evaluarea remodelării cardiace la etapele de monitorizare a fost efectuată în baza analizei parametrilor ecocardiografici conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară [13]. Ecocardiografia transtoracica de repaus în mod 2D, M și Doppler a fost efectuată la toți pacienți cu același aparat (General Electric 96, cu sonda 3,5 MHz) de către un singur observator.

Rezultate și discuții: valorile parametrilor liniari a cordului nu s-au schimbat semnificativ pe parcursul perioadei de supraveghere în Gr.1 și Gr.2. Precum în Gr. 3 valorile DTSVS, DTDVS, DLSVS, DLDVS și VD s-au majorat semnificativ la 12 luni de supraveghere (tab. 3).

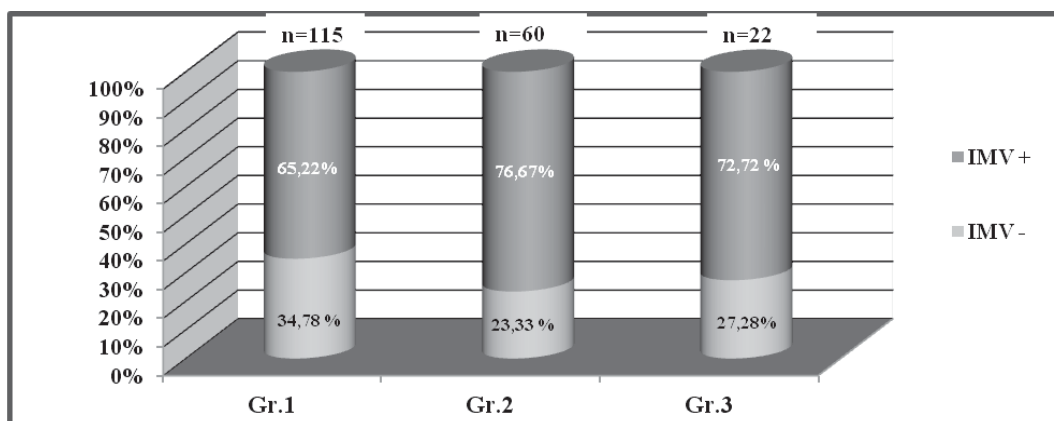
Începând cu etapa monitorizării 3 luni s-a obser-

Tabelul 1

Caracteristica generală a grupurilor de studiu

Parametri		Gr. 1 n=115	Gr. 2 n=60	Gr. 3 n=22
Genul	Masculin, nr. (%)	76 (66,08%)	45 (75%)	17 (77%)
	Feminin, nr. (%)	39 (33,92%)	15 (25%)	5 (23%)
Vârsta, M±m (ani)		58,6±0,9	60,5±0,7	59,5±0,4
Mediul de viață	Urban, nr. (%)	57 (49,5%)	37 (61,6%)	12 (54,5%)
	Rural, nr. (%)	58 (50,5%)	23 (38,4%)	10 (45,5%)
Starea civilă	Singur, nr. (%)	30 (26,1%)	14 (23,4%)	5 (22,7%)
	Cu familie, nr. (%)	85 (73,9%)	46 (76,6%)	17 (77,3%)
Studii	Fără studii, nr.%	21 (18,3%)	6 (10%)	3 (13,6%)
	Studii medii, nr.%	53 (46,1%)	26 (43,3%)	11 (50%)
	Studii superioare, nr.%	41 (35,6%)	28 (46,7%)	8 (36,4%)
HTA gr.II-III, nr. %		101 (87,83%)	53 (88,3%)	19 (86,37%)
IMC, M±m		28,33±0,45	27,72±0,58	28,9±0,45
Diabet zaharat tip II, nr. %		32 (27,83%)	16 (26,67%)	6 (27,27%)
Fumatul, nr. %		34 (29,5%)	18 (30%)	7 (31,8%)

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001), HTA-hipertensiune arterială, IMC-indexul masei corporale



Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001); IMV-infarct miocardic vechi

Fig. 1. Prezența infarctului miocardic vechi în grupurile de studiu

Tabelul 2

Caracteristica statutului coronarian în grupurile de studiu

Rezultatele coronaroangiografiei			
	Afectare monovasculară, nr. %	Afectare multivasculară (≥2), nr. %	
Grupul 1 (n=115)	12 (10,43%)	103 (89,57%)	
Grupul 2 (n=60)	4 (6,67%)	56 (93,33%)	
Grupul 3 (n=22)	0*#	22 (100%)	
	Patul coronarian		
	Echilibrat, nr.%	Cu dominanță stângă, nr.%	dominanță dreapta, nr.%
Grupul 1 (n=115)	18 (15,93%)	31 (27,43%)	64 (56,64%)
Grupul 2 (n=60)	13 (21,67%)	18 (30,0%)	29 (48,33%)
Grupul 3 (n=22)	3 (14,29)	4 (19,05%)	14 (66,66%)

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001)

Tabelul 3

Dinamica parametrilor lineari a cordului pe parcursul a 12 luni

Parametri		Inițial	3 luni	6 luni	12 luni
AS, mm	Gr. 1	41,18±0,45	40,57±0,54	40,89±0,61	41,26±0,47
	Gr. 2	43,14±0,71	42,47±0,70	42,67±0,68	43,29±0,78
	Gr. 3	43,50±2,66	43,64±0,60	44,27±0,50	44,88±1,46
AD, mm	Gr. 1	41,40±0,47	40,87±0,53	41,96±0,55	41,92±0,43
	Gr. 2	43,56±0,77	42,91±0,75	42,32±0,69	43,27±0,66
	Gr. 3	41,50±1,55	42,62±0,65	42,92±0,49	43,29±0,93
DTS VS, mm	Gr. 1	36,69±0,77	35,26±0,97	34,58±0,98	36,12±0,92
	Gr. 2	40,81±1,24	38,41±1,53	37,05±1,36	38,01±1,22
	Gr. 3	39,60±3,85	40,54±2,45	42,70±1,55	43,47±2,46*# □
DTD VS, mm	Gr. 1	50,86±0,61	49,75±0,85	49,00±0,79	50,30±0,71
	Gr. 2	52,72±1,16	51,70±1,44	50,48±1,20	51,43±1,08
	Gr. 3	54,60±3,48	54,97±2,37	56,76±2,54	58,35±2,17**# □
DLS VS, mm	Gr. 1	69,40±0,82	68,54±1,07	69,45±1,62	70,27±0,92
	Gr. 2	71,57±1,98	73,05±1,54	73,18±1,39	73,23±1,29
	Gr. 3	72,94±3,50	73,45±2,30	75,23±2,60	78,43±2,40*#□
DLD VS, mm	Gr. 1	79,04±0,78	78,28±1,05	80,38±1,05	79,93±0,83
	Gr. 2	80,20±2,07	81,91±1,39	81,89±1,30	81,66±1,15
	Gr. 3	81,23±2,48	83,45±2,76	84,87±1,70	86,62±2,21*#□
VD, mm	Gr. 1	26,02±0,36	25,26±0,54	25,69±0,59	26,31±0,45
	Gr. 2	26,88±0,52	25,08±0,55	25,40±0,78	26,16±0,62
	Gr. 3	26,60±1,69	27,43±1,22	28,27±1,37	29,29±1,22*#□

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială (p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001), AS-atriul stâng, AD-atriul drept, VS-ventriculul stâng, DTS -diametrul telesistolic, DTD-diametrul telediastolic, DLS VS-diametrul longitudinal al VS în sistolă, DLD VS- diametrul longitudinal al VS în diastolă, SIV sist.-septul interventricular în sistolă, PPVS-peretele posterior VS, VD-ventricul drept.

vat dinamica negativă a funcției sistolice VS în Gr.3, manifestată prin reducerea FE, FS, majorarea SCP, SM_{sist.}, SM_{diast.}. Diferențe semnificativă în perioada de observare a parametrilor, care caracterizează funcția sistolică VS, între pacienți din Gr.1 și Gr.2 nu s-a constatat.

S-a constatat îmbunătățirea funcției diastolice la pacienți din Gr.1 și Gr.2. În contrast la etapa de monitorizare 12 luni la pacienți din Gr. 3 dinamica funcției diastolice a fost negativă, manifestată prin micșorarea raportul E/A, majorarea DTE, TRIV.

Tabelul 4

Dinamica parametrilor funcției sistolice a VS în grupurile de studiu

Parametri		Inițial	3 luni	6 luni	12 luni
FE%	Gr. 1	51,52; pa±0,9	51,68±1,22	52,10±1,14	50,17±0,85
	Gr. 2	46,32±1,22	44,84±1,53	48,21±1,48	45,96±1,53
	Gr. 3	46,60±6,29	45,40±4,34	42,30±2,87*#□	39,78±2,39*#□
FS,%	Gr. 1	26,66±0,55	27,07±5,21	26,96±0,79	26,75±0,58
	Gr. 2	23,46±0,79	23,06±0,87	24,75±0,88	24,19±0,94
	Gr. 3	24,87±1,89	22,45±1,64	21,82±1,32	19,82±1,96*#□
SCP	Gr. 1	1,22±0,02	1,18±0,03	1,18±0,04	1,17±0,03
	Gr. 2	1,35±0,04	1,27±0,05	1,30±0,05	1,33±0,05
	Gr. 3	1,40±0,11*	1,44±0,12*	1,47±0,13*	1,56±0,10*□
SM _{sist.}	Gr. 1	178,33±3,21*	172,55±3,96	172,00±6,97	172,12±5,46
	Gr. 2	191,60±6,14	195,20±9,14	178,82±8,59	180,00±6,58
	Gr. 3	217,78±15,05	219,78±10,05	223,88±12,07	236,23±22,12*#
SM _{diast.}	Gr.1	156,17±3,01	158,51±3,28	157,68±6,20	155,32±5,08
	Gr.2	168,07±5,38	173,14±8,18	163,04±8,39	161,89±6,58
	Gr.3	190,96±14,67	202,78±7,05	210,44±9,06	213,60±22,68*#

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001), FE-fracția de ejeție, FS VS-fracția de scurtare VS, SCP-scorul cineticii parietale, SM_{sist.}-stresul miocardial în sistolă, SM_{diast.}- stresul miocardial în diastolă.

Tabelul 5

Dinamica parametrilor funcţiei diastolice a VS în grupurile de studiu

Parametri		Inițial	3 luni	6 luni	12 luni
E/A	Gr. 1	0,92±0,04	1,14±0,03	1,16±0,04□	1,26±0,02□
	Gr. 2	1,05±0,06	1,11±0,05	1,27±0,10□	1,27±0,12□
	Gr. 3	1,08±0,33	0,9±0,36	0,72±0,44*#□	0,8±0,02*#□
DTE, ms	Gr. 1	223,65±6,72	211,83±7,65	202,80±7,4	187,43±8,6□
	Gr. 2	222,27±16,23	216,90±13,48	210,09±12,29	196,00±9,58□
	Gr. 3	221,00±11,68	230,65±12,2	240,00±11,58	249,00±13,48*#□
TRIV,msec	Gr.1	126,24±21,42	117,34±22,32	112,33±23,63	98,67±21,36
	Gr.2	122,36±23,54	114,93±23,63	104,33±23,63	98,67±21,36
	Gr.3	121,21±23,24	124,98±20,73	128,31±23,63	128,67±23,45*#

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001), E-velocitatea unde de umplere diastolică precoce, A-velocitatea unde de umplere diastolică tardivă, E/A-raportul datelor, DTE-timpul de decelerare al unde E.

Funcția sistolică a ventriculului drept (VD) nu s-a schimbat semnificativ în Gr.1 și Gr.2 la etapele de monitorizare. Tendința spre micșorare a FE și majorarea amplitudinii excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE) la pacienți din Gr. 3 reflectă prezența disfuncției VD, asociată cu creșterea semnificativă a presiunii în artera pulmonară (tab. 6).

Evoluția insuficienței cardiace cronice. La etapa inițială raportul procentual clasei funcționale NYHA în Gr.2 și Gr. 3 a fost practic egal, majoritatea pacienților aveau clasa III (NYHA)-60% -Gr.2 și 63,64%-Gr.3. Rata pacienților cu clasa funcțională II (NYHA) a fost statistic semnificativ mai mare în Gr.1 (68,69%,p<0,05). Peste 12 luni 1,3% pacienți din Gr.1 și 5% pacienți din Gr.2 au prezentat o ameliorare funcției cardiace, trecând în clasa funcțională NYHA I. Statistic semnificativ comparativ cu etapa inițială s-a majorat rata pacienților cu clasa funcțională II (NYHA) în Gr.2 de la 40% până 73,33%, p<0,05 (fig. 2).

Analiza evoluției ICC la etapele de monitorizare a demonstrat ameliorare funcției cardiace maximă la

etapa 3 luni de monitorizare: majorarea numărul pacienților, aflați în CF II (NYHA) în Gr.1 cu 15,2% și Gr.2 cu 34,3%, p<0,05 și micșorarea numărul pacienților, aflați în CF III (NYHA) în Gr.1 cu 10,21% și Gr. 2 cu 34,2%, p<0,05. În Gr.3 la etapa de monitorizare 3 luni se observă o creștere progresivă numărul pacienților, aflați în CF III (NYHA)-cu 13,34% (3 luni), 29,64% (6 luni), 35,91% (12 luni). Concomitent s-a redus numărul pacienților, aflați în CF II (NYHA)- cu 13,34% (3 luni), cu 29,04% (6 luni), cu 36,9% (12 luni). La etapa de monitorizare 12 luni 4,54% de pacienți au trecut în CF IV (NYHA) (fig. 3).

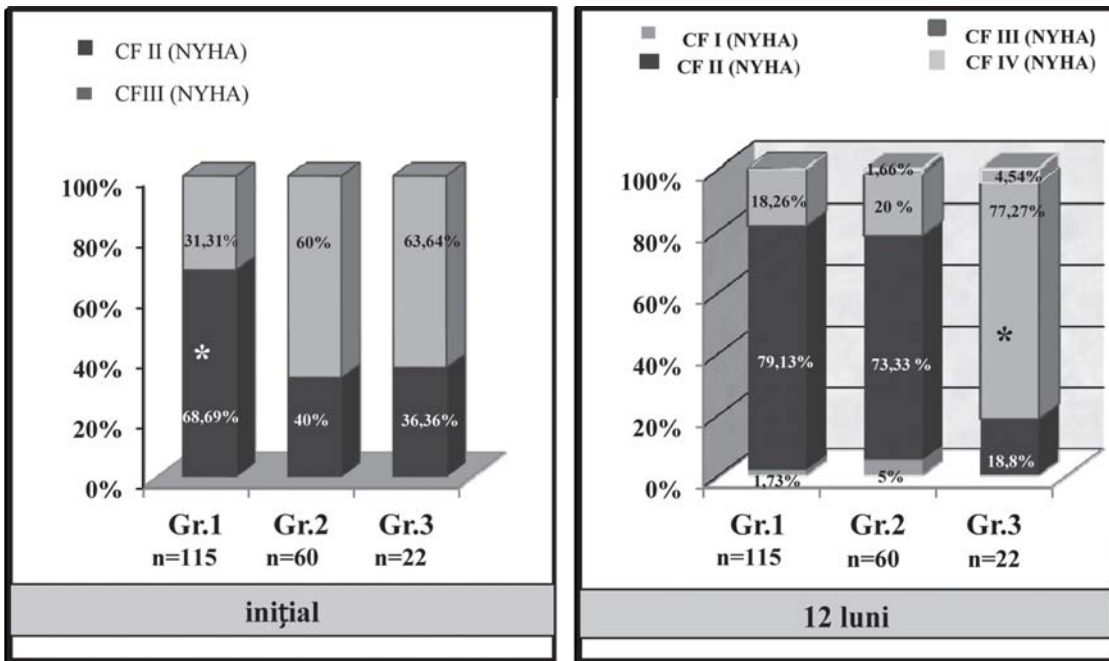
S-au analizat valorile NTproBNP în la etapa inițială și finală. S-a constatat că valorile mai mari la etapa inițială au prezentat pacienții din Gr.2 (Gr. 2-510,74 pg/ml vs Gr.3-406,63 pg/ml vs Gr.1-217,46 pg/ml). Peste 12 luni pacienții din Gr.1 (217,46→158,28 pg/ml) și Gr.3 (406,62→415,33 pg/ml) nu au avut dinamică semnificativă a valorilor NTpro BNP comparativ cu etapa inițială. Tot o dată în Gr.2 valorile NT proBNP s-au redus semnificativ comparativ cu etapa

Tabelul 6

Parametrii funcției VD în grupurile de studiu la etape de monitorizare

Parametri		Inițial	3 luni	6 luni	12 luni
FE VD%	Gr. 1	53,02±0,66	54,47±0,95	55,71±1,02	53,05±0,63
	Gr. 2	54,16±0,98	54,0±1,04	53,81±1,39	52,54±0,80
	Gr. 3	54,88±1,45	53,78±1,33	53,56±1,35	53,52±1,4
TAPSE, mm	Gr. 1	16,19±0,37	16,93±0,36	17,64±0,29	17,81±0,66
	Gr. 2	15,61±0,46	15,65±1,04	16,67±0,46	17,21±0,36
	Gr. 3	16,33±0,36	15,73±0,32	15,33±0,37	15,71±0,44
PSAP, mmHg	Gr. 1	37,19±0,73	38,15±0,69	37,5±0,88	36,26±0,71
	Gr. 2	37,29±1,21	38,35±1,17	38,48±1,39	37,35±1,46
	Gr. 3	42,02±1,15	43,43±1,18	45,04±1,15	46,81±1,04*#

Notă: * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001, ***-p <0,0001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001, ###-p <0,0001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001, §§§-p <0,0001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001), FE-frația de ejeție, TAPSE-excursia sistolică a inelului tricuspidian, PSAP-presiunea în artera pulmonară



Notă * - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001.

Fig. 2. Repartiția pacienților conform clasificării ICC(NYHA)

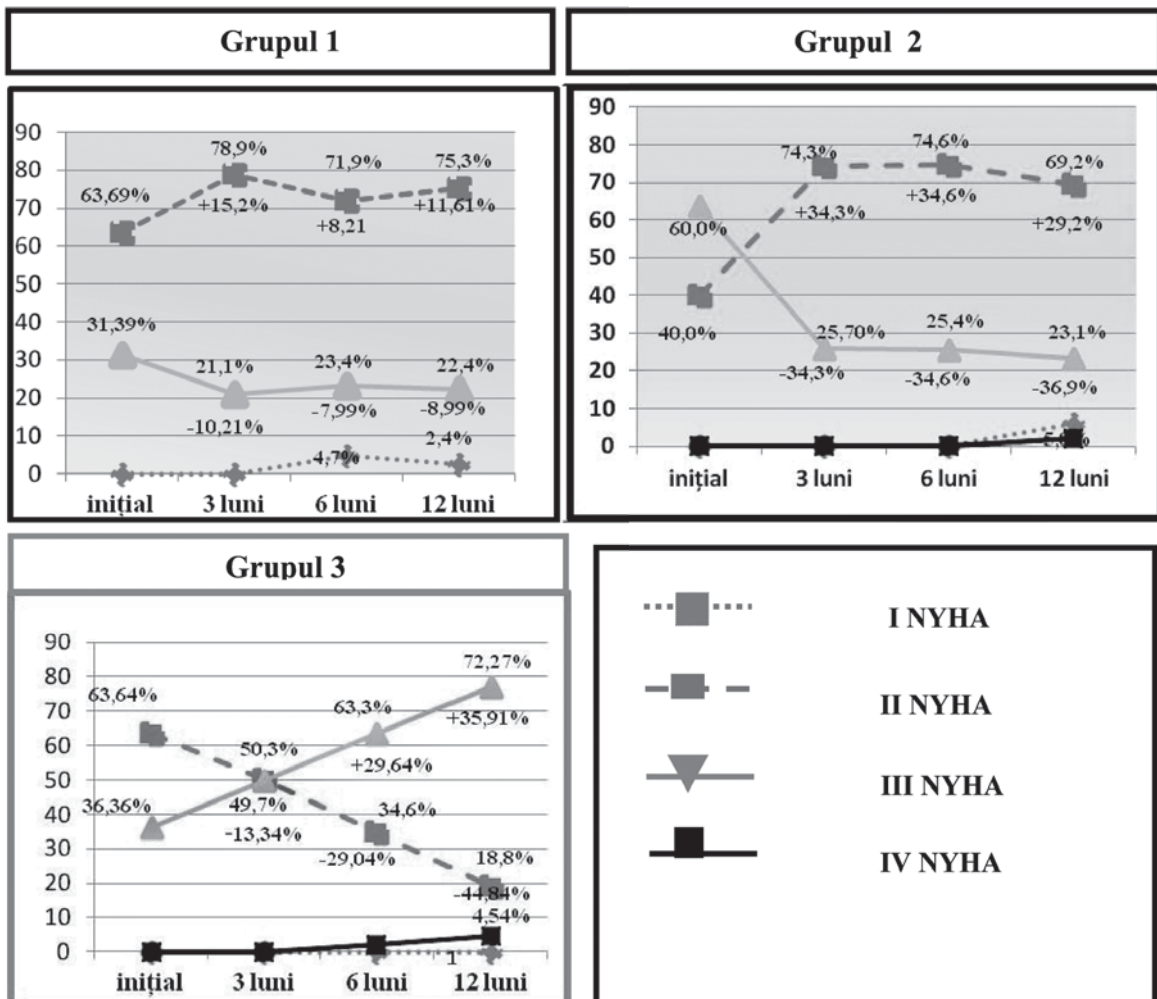
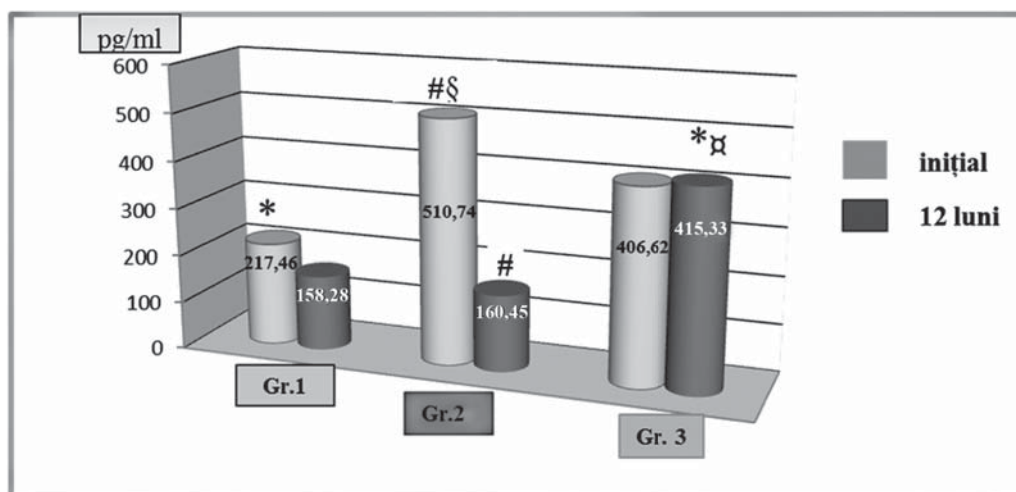


Fig. 3. Evoluția ICC (NYHA) în grupurile de studiu la etapele de monitorizare



Notă:* - diferențe semnificative între grupuri 1 și 3 (*-p<0,05, **-p<0,001), #-diferențe semnificative între grupuri 2 și 3 (#-p<0,05, ##-p<0,001); §- diferențe semnificative între grupuri 1 și 2 (§-p<0,05, §§-p<0,001), □-diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială p<0,05; □□-p<0,001; □□□-p<0,0001

Fig. 4. Dinamica valorilor NTproBNP inițial și peste 12 luni în grupurile de studiu

finală de la 510,74 până 160,45 pg/ml. Așadar către etapa de monitorizare 12 luni valorile NTproBNP în Gr.1 și Gr.2 erau practic identice, iar în Gr. 3 valorile erau mai mari (fig. 4).

Spre deosebire de orice altă formă de disfuncție ventriculară stângă, pacienții cu cardiomiopatie ischemică au potențialul de a îmbunătăți prognosticul lor prin revascularizare coronariană [14]. Studiul efectuat a demonstrat efectul benefic revascularizării miocardului asupra funcția diastolică ventriculului stâng și evoluția insuficienței cardiace cronice indiferent de metoda revascularizării. Îmbunătățirea clasei funcționale NYHA peste 12 luni a fost mai evidentă la pacienți, revascularizați prin by-pass aorto-coronarian și s-a asociat cu micșorarea semnificativă a valorilor NTproBNP, dar fără dinamică concludentă a dimensiunilor cordului. La pacienți nerevascularizați remodelarea negativă a ventriculului stâng s-a asociat cu disfuncția ventriculului drept.

Concluzii

1. Revascularizarea coronariană a demonstrat o influență benefică asupra evoluției parametrilor remodelării cardiace indiferent de metoda de revascularizare.

2. Remodelarea negativă a ventriculului stâng a fost asociată cu dezvoltarea disfuncției ventriculare drepte.

3. Îmbunătățirea clasei funcționale a insuficienței cardiace cronice a fost mai evidentă la pacienți după CABG, a fost asociată cu micșorarea semnificativă a NTproBNP, dar fără modificări concludente în geometria cordului.

Bibliografie

1. Paula S. Azevedo, Bertha F. Polegato, Marcos F. Minicucci et al. *Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment*. Arg.Bras. Cardiol. 2016 Jan, v. 106(1), p. 62-69.
2. G.Mill, I.Stefanon, L.dos Santos et al. *Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011, v. 44, p. 890-898.
3. Parodi G.,Antoniucci D. *Left ventricular remodeling after primary percutaneous coronary intervention*. *American Heart Journal*, 2010, v. 160, issue 6, p. 11-15.
4. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D et al. *Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure*. May 31;2014, v. 383(9932), p. 1933-43.
5. Shih.H, Lee.B, Lee. R. J., et al. *The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, January 4, 2011; v.57(1), p. 9-27.
6. Verma A., Meris A., Scali H, et al. *Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study*. *J Am Coll Cardiol Img.* 1, 2008, p. 582-591.
7. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. *Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients*. *Lancet*, 2000, v. 355, p. 1575-1581.
8. Ponikowski P., Voors A., Anker S et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *European Heart Journal*. 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Stephan Windecker, Philip Kolh, Fernando Alfonso et al. *ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *European Heart Journal* 2014; v. 35, p. 2541-2619.

10. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S et al. *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease*. European Heart Journal 2013, v. 34, p. 2949–3003.

11. Glenn N. Levine, Eric R. Bates, James C. Blankenship et al. *Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. J Am Coll Cardiol. 2011, v. 58(24), p. 2550-2583.

12. Gregory J. Dehmer, James C. Blankenship, Mehmet Cilingiroglu et al. *SCAI/ACC/AHA Expert Consensus Document: 2014 Update on Percutaneous Coronary Inter-*

vention Without On-Site Surgical Backup. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(23), p. 2624-2641.

13. Lang R.M., Badano L.P, et all. *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2015, v. 16, p. 233–271.

14. Julio A. Panza, Eric J. Velazquez, Lilin She, Peter K. Smith et al. *Extent of Coronary and Myocardial Disease and Benefit From Surgical Revascularization in LV Dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 2014; V. 64(6), p. 553-561. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.064.

HOMOCISTEINA FACTOR DE RISC INDEPENDENT ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPII

Lilia Bichir-Thoreac – cercet. șt.,

Laborator științific de cardiologie pediatrică, Institutul de Cardiologie

lilia110976@rambler.ru

Rezumat

Hipertensiunea arterială esențială reprezintă o pandemie globală în realizarea căreia sunt implicați numeroși factori de risc. Homocisteina, produs intermediar în metabolismul metioninei, prezintă un astfel de factor de risc, care poate media formarea bolilor cardiovasculare prin mai multe mecanisme diferite, cum ar fi creșterea proliferării celulelor vasculare netede musculare, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de colagen și deteriorarea materialului elastic în peretele arterial.

Cuvinte-cheie: homocisteina, copii, hipertensiune arterială

Summary. Homocysteine as an independent risk factor in arterial hypertension at children

Essential arterial hypertension is a global pandemic with a number of risk factors implied in its realization. Homocysteine, an intermediate product in the metabolism of methionine, is one of such factors, which promotes appearance of cardio-vascular diseases through a lot of different mechanisms, such as cellular proliferation in the unstriated muscles of vessels, endothelial dysfunction, oxidative damage, increase in the synthesis of collagen and violation of elasticity of blood vessels.

Key words: homocysteine, children, arterial hypertension

Резюме. Гомоцистеин, независимый фактор риска в развитии артериальной гипертензии у детей

Артериальная гипертензия является глобальной пандемии в развитии которой вовлекаются многочисленные факторы риска. Гомоцистеин, промежуточное звено в метаболизме метионина является один из таких факторов, который способствует образованию сердечно-сосудистой патологии через различные механизмы, таких, как клеточная пролиферация в гладких мышцах сосудов, эндотелиальная дисфункция, окислительные повреждения, увеличение синтеза коллагена и нарушение сосудистой эластичности.

Ключевые слова: гомоцистеин, дети, артериальная гипертензия

Hipertensiunea arterială esențială la copil, reprezintă o patologie multifactorială în realizarea căreia sunt implicați multipli factori de risc, care prin diferite mecanisme fiziopatologice produc un spectru larg de efecte. Hiperhomocisteinemia prezintă unul din acești factori, care prin efectele sale patogenice constituie o legătură comună între hipertensiunea arterială și homocisteină.

Homocisteina (Hcy), primar a fost izolată în 1933 din calculul vezicii urinare de către savantul francez Vincent du Vigneaud, care a fost decernat pentru această descoperire cu Premiul Nobel în 1955. Iar renumitul fiziopatolog din Universitatea Harvard, Dr. Kilmer McCully a fost primul care a propus “Teoria hiperhomocisteiniei ca factor de risc în realizarea patologiei cardiovasculare” fiind și autorul

cărții “*The Homocysteine Revolution*”. Deasemenea homocisteina a fost recunoscută ca un factor de risc, pentru prezența bolii aterosclerotice vasculare și stări de hipercoagulabilitate încă din anii 1990.

Homocisteina este un aminoacid cu sulf, precursor al cisteinei, fiind un intermediar în reacția de transsulfurare și transmetilare în metabolismul metioninei.

Incidența hiperhomocisteinемiei este influențată de o varietate de factori cum ar fi, factorii genetici și de nutriție (deficit de vitamina B și deficit de acid folic), factori comportamentali (fumatul și consumul de alcool, droguri), factorii de mediu și diverse maladii endocrine. Cercetările epidemiologice și datele studiilor observaționale sugerează o asociere certă între nivelurile crescute de homocisteină și hipertensiune arterială [1]. Studiul NHANES III a dovedit faptul că, persoanele cu nivele serice majorate ale homocisteinei au prezentat o creștere de 2-3 ori mai mare a prevalenței hipertensiunii arteriale, comparativ cu persoanele cu nivele normale ale acesteea [2]. Un rol potențial al hiperhomocisteinемiei în patogeneza hipertensiunii arteriale a fost evidențiată de faptul că tratamentul nivelului majorat al acesteea au redus valorile tensionale atât sistolice cât și cele diastolice [3].

Prevalența homocisteinei în populația generală este raportată de la 5 la 10%, în populația vârstnică 30-40%, la pacienți cu patologia cardiovasculară 20-40%, rămânând necunoscută la copii [4].

Majorarea nivelului seric al homocisteinei activează mecanismele de creștere și proliferare a celulelor musculare vasculare netede, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de colagen și deteriorarea materialului elastic al peretelui arterial. Deasemenea aceasta mediază inflamația și diminuează esențial sinteza și biodisponibilitatea de oxid nitric, care joacă un rol esențial în menținerea tensiunii și reactivității vasculare [5,6]. Testele experimentale au dovedit, o corelație pozitivă între nivelurile de homocisteina, TNF- α și VCAM-1 (molecula vasculară de adeziune celulară -1), având ca consecință evoluția proceselor inflamatorii [7,8].

Toate acestea duc la dereglarea funcției diastolice, reducerea flexibilității peretelui vascular și dezvoltarea hipertensiunii arteriale [9].

Valorile normale ale homocisteinei în populația pediatrică au fost determinate în studiul NHANES III pe un eșantion reprezentativ de 2027 de copii 942 băieți și 1085 fete în vârstă de 4-19 ani de diferite categorii etnice, care a stabilit valori normale ale homocisteinei de 4-9 $\mu\text{mol/L}$ [10].

Cercetările privind relația hipertensiunii arteriale și hiperhomocisteinемiei în populația pediatrică sunt unice și desfasurate pe un număr mic de copii, fiind

necesare studii clinice profunde pe esatoane mari. Astfel un studiu realizat în China pe un număr total de 40 de copii cu hipertensiune arterială esențială cu vârsta de 6-10 ani a dovedit valori semnificativ mai mari ale homocisteinei la pacienții hipertensivi comparativ cu lotul copiilor normotensivi [11]. Cercetarea realizată în Kazahstan în 2013, care a cuprins un grup de 84 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială esențială, a determinat o corelație pozitivă atât a tensiunii arteriale sistolice cât și cele diastolice și hiperhomocisteinемie comparativ cu lotul de control [12].

Studiul realizat în Harkov, Ucraina pe un esantion de 116 copii cu vârsta medie de 15,8 ani a dovedit o corelație pozitivă a valorilor majorate ale homocisteinei și tensiunea arterială atât sistolică cât și diastolică. În aceeași cercetare a fost stabilit că, pacienții cu exces ponderal deasemenea aveau valori mai mari ale homocisteinei [13].

Este binecunoscut faptul că vitaminele grupei B (B6, B12) și acidul folic sunt cofactori esențiali în metabolismul metioninei. Deaceia nivelul scăzut al acestora conduce la afectarea procesului de remetilare a homocisteinei în metionină, astfel facilitând acumularea homocisteinei [14]. Cu toate acestea, cercetările privind suplimentarea insuficienței de vitamina B și scăderea nivelului de homocisteină sunt controversate. Totodată, mai multe lucrări de cercetare au relatat că vitaminele grupei B s-au dovedit a reduce nivelurile homocisteinei, dar fără a îmbunătăți disfuncția endotelială, iar acidul folic este asociat cu alterarea reactivității vasculare, fără a avea influență asupra concentrației serice a homocisteinei [15].

Concluzie

Hiperhomocisteinемia este un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară inclusiv hipertensiunea arterială, având un efect nefavorabil asupra membranei endoteliale. Cu toate că, mai multe studii în populația matură au raportat o corelație semnificativă între hiperhomocisteină și complicații cardiovasculare, în literatura de specialitate pediatrică la acest capitol fiind accesibile studii unice, prin urmare fiind necesare studii clinice mari pentru o dovadă certă de implicare a homocisteinei în hipertensiunea arterială.

Bibliografie

1. Zhang M., Luo J. *Etiopathogenesis and pathogenesis of H type hypertension*. Adv. Cardiovasc. Dis., 2012; 33, p. 253–256.
2. Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G. *Homocysteine concentration and the risk of death in the adult Polish population*. Kardiol. Pol., 2012; 70, p.897–902.
3. Unhee Lim and Patricia A. Cassano., *Homocyste-*

ine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994, American Journal of Epidemiology., 2002; Vol. 156, No. 12.

4. Rohilla Ankur, Dhama Pooja, Rohilla Seema, Dahiya Amarjeet, Kushnoor Ashok. *Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease.*, Int. J. Drug Dev. & Res., 2012; 4 (2), p.70-75.

5. Paul Ganguly and Sreyoshi Fatima Alam. *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease.*, Nutrition Journal, 2015; 14, p.6.

6. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM., *Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease.*, World J Cardiol., 2014; 6(6):462, p.77.

7. A. Baszczuk, Z. Kocpczyński, A. Thielemann., *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.*, Postepy Hig Med Dosw., 2014; 68, p. 91–100.

8. P.Bogdanski, D.Pupek-Musialik, J.Dytfeld, M. Lacinski. *Plasma homocysteine is a determinant of tissue necrosis factor- α in hypertensive patients.* Biomed. Pharmacother., 2008; 62.p. 360-365.

9. A. Baszczuk, Z. Kocpczyński, A. Thielemann: *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.* Postepy Hig Med Dosw 2014; 68 p.91–100.

10. Aviva Must, Paul F. Jacques, Gail Rogers et al. *Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* J. Nutr. 2003; vol. 133 no. 8, p. 2643-2648.

11. Liang Lu, Wang Tian-you, Chang Hui-bo, et al., *The relationship between plasma homocysteine levels and essential hypertension in children.* Chinese Journal of practical pediatrics., 2008; www. Cnki.com.cn.

12. Lan-hong MA. *The relationship between homocysteine and essential hypertension in Kazakh adolescents from pasturing area of Xinjiang*, International Journal of Pediatrics 2013; 40(4), p.410-413.

13. Гончарь М.А., Коновалова Н.В. *Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у подростков с артериальной гипертензией.* Журнал «Здоровье ребенка», 2013; (46) 3 стр. 22-26.

14. A. Baszczuk, Z. Kocpczyński. *Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease.* Postepy Hig Med Dosw., 2014; 68, p.579.

15. V. Veeranna, SK. Zalawadiya, A. Niraj, J. Pradhan, et al., *Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk.*, J Am Coll Cardiol., 2011; 58, p.1025–33.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ SECUNDARĂ BOLII ISCHEMICE CARDIACE

**Oxana Priscu – dr. în șt. med.,
IMSP Institutul de Cardiologie
oxapris@gmail.com**

Rezumat

În articol a fost prezentă sinteza asupra literaturii consacrate apariției hipertensiunii pulmonare (HTP) secundare patologiei cordului stâng. Astfel hipertensiunea pulmonară secundară patologiei cordului stâng este un factor constituțional care poate juca un rol în dezvoltarea HTP în cadrul acestui grup de pacienți. Prevalența HTP la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică crește corespunzător clasei funcționale. Prezența hipertensiunii pulmonare secundare bolii ischemice a cordului induce simptome mai severe a patologiei de bază cu scăderea toleranței la efort fizic, astfel exercitând un impact negativ asupra evoluției bolii. Managementul pacienților cu HTP secundară BCI rămâne o problema medicala care are nevoie de o abordare specială bazată pe dovezi.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonara, insuficiență cardiacă cronică

Summary. Pulmonary hypertension secondary to ischemic heart disease

In this article is performed the literature review regarding pulmonary hypertension (PH) secondary left heart pathology. Pulmonary hypertension (PH) secondary left heart pathology is a constitutional factor that may play a role in the development of PAH in this group of patients. The prevalence of PAH in patients with chronic heart failure functional class increases correspondingly. The presence of pulmonary hypertension secondary ischemic heart disease induce more severe symptoms of the underlying pathology with decreased exercise tolerance, thus exerting a negative impact on disease progression. Management of patients with PAH secondary left heart pathology remains a medical problem that needs a special approach based on evidence.

Key words: pulmonary hypertension, chronic heart failure

Резюме. Легочная гипертензия вследствие патологии левого желудочка

В статье был проведен обзор литературы о возникновении легочной гипертензии (ЛГ) вследствие патологии левого желудочка. Легочная гипертензия (ЛГ) вследствие патологии левого желудочка является одним из

конституционных факторов, который может играть роль в развитии ЛГ в этой группе пациентов. Частота ЛГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью возрастает соответственно с функциональным классом сердечной недостаточности. Наличие легочной гипертензии вторичной по отношению к ишемической болезни сердца вызывают более тяжелые симптомы основной патологии со снижением толерантности к физической нагрузке, тем самым оказывая негативное влияние на прогрессирование заболевания. Тактика лечения пациентов с ЛГ вследствие патологии левого желудочка остается одной из медицинской проблемой, которая требует особого подхода основанного на научных доказательствах.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность

HTP secundară patologiei cordului stâng: este un factor constituțional care poate juca un rol în dezvoltarea HTP în cadrul acestui grup de pacienți. Prevalența HTP la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică crește corespunzător clasei funcționale. Mai mult de 60% pacienți cu disfuncție sistolică severă a ventriculului stâng (VS) și 70% pacienți cu disfuncție diastolică izolată pot prezenta HTP. HTP poate fi găsită de fapt la toți pacienții cu patologie valvulară mitrală severă și mai mult de 65% la pacienți cu stenoză valvulară aortică simptomatică (1,2).

Hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară boli ischemice cardiace (BIC), apare frecvent ca un "simptom" a afecțiunii de bază (4,5) și adesea este legată de gradul severității bolii. Hipertensiunea pulmonară este cea mai frecventă complicație la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC), cu sau fără reducerea fracției de ejeție (FE) (3,4,5). Prezența hipertensiunii pulmonare secundare bolii ischemice a cordului induce simptome mai severe a patologiei de bază cu scăderea toleranței la efort fizic, astfel exercitând un impact negativ asupra evoluției bolii (3,4,5). În ultimii 10 ani, HTP-BIC a fost studiată foarte activ în ceea ce privește definirea și diferențierea diagnosticului (tab. 1).

Diagnosticul diferențial între HTP pre- și post-capilară este adesea o provocare la pacienții cu insu-

ficiență cardiacă cu fracția de ejeție preservată (IC-FEp). Comparativ cu hipertensiunea arterială pulmonară (HAP), pacienții cu HTP-BIC sunt adesea mai în vârstă, de sex feminin, cu antecedente de hipertensiune arterială sistemică (6).

Definiția hemodinamică actuală a HTP-BIC este o combinație dintre media presiunii arteriale pulmonare (mPAP) = 25 mm Hg, presiunea în artera pulmonară (PAP) până > 15 mmHg și un debit cardiac normal sau redus (CO) (3). Gradientul de presiune transpulmonar (GTP) (adică, diferența între mPAP și PAP) este frecvent utilizat pentru a distinge PTH „pasivă”, (GTP=12 mm Hg) de la PTH “reactivă” (TPG > 12 mm Hg).

HTP secundară patologiei cordului stâng duce la o transmisie retrograda pasivă a presiunii de umplere, determinată în principal de funcția diastolică a ventriculului stâng (VS) (3,8).

La unii pacienți, componentele pur mecanice ale congestiei venoasă ar putea declanșa o vasoconstricție pulmonară, scăderea nivelului oxidului nitric (NO), creșterea expresiei de endotelina, desensibilizarea peptidului natriuretic, vasodilatarea indusă și la remodelare vasculară (3,5). În cele din urmă, aceste modificări ar putea conduce la boli vasculare pulmonare, cu creșterea postsarcinii ventriculului drept (VD).

Tabelul 1

Definiții hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare determinată prin cateterism cardiac drept*

Definiție	Caracteristici	Grup(uri) clinice†
Hipertensiune pulmonară (HTP)	PAP medie ≥ 25 mmHg	Toate
HTP pre-capilară	PAP medie ≥ 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg DC normal sau scăzut‡	1 - hipertensiune pulmonară arterială 3 - HTP secundară bolii pulmonare 4 - HTP cronică tromboembolică 5 - HTP prin mecanisme neclare s/sau multifactoriale
HTP post-capilară	PAP medie ≥ 25 mmHg PCB ≥ 15 mmHg DC normal sau scăzut‡	2 - HTP datorată afecțiunilor cordului stâng
Pasivă	GPT ≤ 12 mmHg	
Reactivă (disproporționată)	GPT ≥ 12 mmHg	

DC= debit cardiac; PAP= presiune arterială pulmonară; PCB=presiune capilară blocată; HTP=hipertensiune pulmonară; GPT= gradient presional transpulmonar (PAPmedie- PCBmedie);

*= toate măsurătorile în repaus;

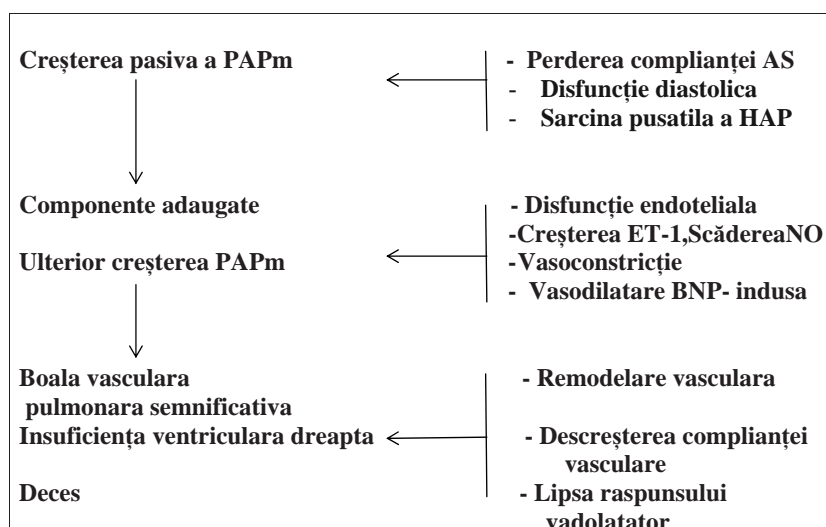


Fig. 1. Mecanismul HTP secundare bolii cardiace stângi

Hipertensiunea pulmonară secundară afecțiunilor cordului stâng poate fi cu:

1. Disfuncție sistolică a VS
2. Disfuncție diastolică a VS
3. Boală valvulară cardiacă
4. Obstrucția congenitală sau dobândită a tractului de intrare/ejecție din inima stângă și cardiomiopatiile congenitale
5. Stenoza venei pulmonare congenitală sau dobândită

Un mod simplu de a înțelege definiția hemodinamică a hipertensiunii pulmonare se bazează pe o descriere simplă a potențialelor prezentați hemodinamice, după cum urmează: 1) o presiune în artera pulmonară (PAP) ridicată, dar fara schimbări semnificative în circulația pulmonară (de exemplu, absența bolii vasculare pulmonare sau a remodelării vasculare (PVD); 2) o PAP ridicată asociată patologiei vasculare pulmonare; 3) o presiune crescută în artera pulmonara anterior dar, între timp normalizată asociata cu persistența patologiei vasculare pulmonare. Acestea din urmă pot fi găsite la pacienții care au fost supuși diurezei forțate în prezența insuficienței cardiace cu fracția de ejeecție preservată, fibrilație atrială și boala valvulara corectată (3).

Investigațiile diagnostice utilizate la pacienții cu HTP secundară bolii ischemice cardiace sunt: electrocardiograma unde găsim hipertrofia de ventricul drept și semne de suprasolicitare a atrului drept; radiografia toracică prezintă modificări tip dilatare arterială pulmonară ce contrastează cu 'sărăcirea' vascularizației periferice, dilatarea atrului și ventriculului drept cu progresie treptată în cazurile avansate; Ecocardiografia-Doppler transtoracică (TTE) estimează presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) și furnizează informații despre cauza și consecințele HTP; testul de

mers de 6 minute (TM6M) are valoare predictivă pentru supraviețuirea pacienților cu HTP și se corelează invers proporțional cu clasa funcțională NYHA (3).

Rezistența vasculară pulmonară, gradientul transtoracic pulmonar (GTP) și diferența de presiune diastolică (DPD) au avantajul de a fi ușor apreciate cu ajutorul cateterismului cardiac drept (CCD). S-ar putea să nu fie toate potrivite pentru a descrie a compoentei precapilare a HTP-BIC. CCD se efectueaza cu scop de diagnostic diferențial și aprecierii tacticii de tratament în caz de suspectarea HTP secundară boli ischemice cardiace sau a celei pulmonare.

CCD este recomandată pacienților cu HTP secundară patologiei cordului stâng sau patologiei pulmonare în cazul transplantului de organ. O inițiativă în comun cu Societatea Internațională pentru inimă și Transplantul pulmonar ar putea ajuta la stabilirea unei commune nomenclaturi pentru dezvoltarea acestui lucru în contextul specific al Transplantului de inimă. Populația este interesată de această inițiativă deoarece pacienții cu IC avansată au un risc mult mai mare de a prezenta o HTP pre-capilară. Standardizarea și relevanța testării vasoreactivității HTP-BIC ar putea fi abordată în contextul noii nomenclaturi. În conformitate cu observațiile anterioare, acest subiect este de o importanță critică în contextul transplantului inimii și a suportului circulator mecanic.

Scopul principal al terapiei HTP-BIS trebuie să fie îmbunătățirea managementului global al afecțiunii de bază înainte de a lua măsuri specifice pentru a trata HTP. Acesta include tratamentul valvulopatiilor și terapie agresivă pentru IC cu funcția redusă a tensiunii arteriale sistolice (9). Unii pacienți ar putea beneficia, de asemenea, de vasodilatatoare nespecifice cum ar fi nitrați și hidralazină, cu toate că elementele de probă a acestei strategii este limitată (9). În IC severă, op-

timizarea volumului este de o importanță critică și ar putea necesita o monitorizare invazivă (3). În plus, prin implantarea unui dispozitiv de asistare a ventriculului stâng a fost demonstrat că reduce presiunile pulmonare prin descărcare VS (3,10). Concomitent tulburările care conduc la HTP trebuie identificate și tratate, inclusiv boli pulmonare obstructive cronice, sindromul apnee de somn, și embolia pulmonară. În schimb, nu există nici o recomandare bazată pe dovezi pentru tratamentul pentru IC-FEp (9).

La pacienții cu HTP secundară patologiei cordului stâng, disfuncția endotelială a fost propusă ca o cauză a HTP și, prin urmare, ca o țintă pentru tratament (14), susținut de prezența crescută a activității de endotelină - 1 (3,11) și afectarea vasodilatării dependentă de NO (3). În plus, efectele directe ale miocardului VS ar putea fi mai importante în HTP-BIC. De exemplu, endotelina 1 are efect pozitiv inotrop miocardic care ar putea fi blocat de antagoniștii receptorilor. În contrast, inhibarea fosfodiesterazei 5 (PDE5) atenuează remodelarea VS și îmbunătățește funcția vasculară, renală, și neuroendocrine (3,12). Rațiunea de a utiliza terapiile HAP în HTP-BIC a fost susținută de studii pe termen scurt utilizând prostanoizi, antagoniști ai receptorilor endotelinei, și inhibitorii PDE5. Cele mai multe dintre aceste studii au raportat în mod constant o îmbunătățire a stării hemodinamice, a simptomelor și capacității de efort (3).

Mai multe studii randomizate controlate au efectuat terapii aprobate HAP (bosentan epoprostenolul) sau cu medicamente care acționează pe o cale implicate în dezvoltarea HTP (darusentan). Rezultatele acestor studii în IC au fost toate negative. Două studii cu epoprostenol și doze mari de bosentan) urmează să fie încheiate înainte de finalizare, din cauza unei tendințe spre o rată mai mare a mortalității sau creșterea efectelor secundare care a fost observată în grupul tratat (3).

Studiul REACH 1 (Cercetări privind Endotelinei Antagonismul în Insuficiența cardiacă cronică) (3) a fost întrerupt din cauza unei rate ridicate de modificări ale testelor funcționale hepatice, probabil din cauza dozei mare de bosentan (500 mg) utilizată în proces. Al doilea studiu nu a demonstrat un beneficiu privind mortalitatea (3).

Inhibitor ai PDE5 - sildenafilul de la 25 la 50 mg a fost demonstrat că reduce RVP (3,13), îmbunătățește variabilele hemodinamice în repaus (3) crește toleranța la efort fizic (3) și îmbunătățește consumul de vârf al oxigenului (VO₂) (3). Capacitățile vasodilatatoare a sildenafilului par a fi superioare prostaglandinei E1 (13).

Într-un studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu FEVS scăzută, sildenafilul a demonstrat o

îmbunătățirea stării hemodinamice și a toleranței la efort după 12 săptămâni la o doză de la 25 până la 75 mg (3). O îmbunătățire similară a toleranței la efort fizic au fost obținută la administrarea până la 6 luni a sildenafilului 50 mg de trei ori pe zi (3).

Stimulatorii guanilatciclazei - riociguatul este cunoscut prin efectele sale vasodilatatoare care pot fi asociate cu efecte anti-fibrotice, anti-proliferative și anti-inflamatorii (14). Riociguatul a fost recent dovedit ca îmbunătățește testul 6 MWT la pacienți cu HAP (15) și la cei cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (16).

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție preservată (IC-FEp) este o cauză comună a HTP (3,4,5,7) iar aceasta din urmă este asociată cu un prognostic nefavorabil (7). Administrarea pacienților cu IC-FEp a preparatelor vasodilatatoare este asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, cu o creștere modestă a CO, și o reducere a VS (17).

Într-un studiu controlat cu placebo, care a fost efectuat la pacienți cu HTP secundară IC-FEp, sildenafilul 50 mg administrat de trei ori pe zi, a crescut toleranța la efort fizic și a îmbunătățit starea hemodinamică după 6 luni, cu efecte benefice de până la 1 an (18).

Managementul pacienților cu HTP secundară BCI rămâne o problemă medicală care are nevoie de o abordare specială bazată pe dovezi. Credem că definiția revizuită a nomenclaturii va ajuta clinicienii de a identifica mai bine această populație de pacienți care merită o atenție specială.

Bibliografie

1. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009; 54(Suppl):S55–S56.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease* (version 2012). Eur Heart J 2012; 33:2451–2496.
3. Jean-Luc Vachiéry, MD, Yochai Adir, et al. *Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases*, Journal of the American College of Cardiology Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013 by the American College of Cardiology Foundation
4. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. *World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2012;31:913–33.
5. Guazzi M, Borlaug BA. *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. Circulation 2012;126:975–90.
6. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et

- al. *Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction.* *Circ Heart Fail* 2011;4:257–65.
7. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study.* *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1119–26.
8. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. *The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease.* *Eur Respir J* 2013;41:217–23.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
10. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. *Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support.* *J Heart Lung Transplant* 2010;29:195–200.
11. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. *Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure.* *J Am Coll Cardiol* 2000;101: 2945–52.
12. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. *Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure.* *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845–5.
13. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. *Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation.* *Eur J Heart Fail* 2007;9:674–7.
14. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. *Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease.* *Circulation* 2011;123:2263–73.
15. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. *PA-TENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension.* *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
16. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. *CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
17. Schwartzberg S, Redfield MA, From AA, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. *Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy.* *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:442–51.
18. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study.* *Circulation* 2011;124:164–74.

ROLUL ECOCARDIOGRAFIEI ÎN EVALUAREA RISCULUI DE MOARTE CARDIACĂ SUBITĂ LA PACIENȚII DUPĂ INFARCT MIOCARDIC

Tatiana Cuzor – dr. în șt. med.,
Liliana Căldare – dr. în șt. med., Oxana Neamțu – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Cardiologie
tts64@yahoo.com; 022256148

Rezumat

Ultrasonografia cardiacă este una din metodele imagistice cel mai frecvent aplicate în evaluarea pacientului cu un eveniment coronarian acut, fiind utilă și în stratificarea riscului și evaluarea prognosticului post-infarct la distanță. În baza studiilor efectuate au fost identificați o serie de parametri ecocardiografici (cu referință la funcția ventriculului stâng, la funcția doppler, la dimensiunile cavitațiilor) care manifestă importanță prognostică. Importanța aplicării acestora separat sau în combinație în evaluarea pacientului cu infarct miocardic, precum și evidențierea puterii lor prognostice în special cu accent la evenimentele de moarte subită au fost cercetate pe larg în studiile clinice.

Cuvinte-cheie: ecocardiografie, moarte subită, parametric ecocardiografici, factori de risc

Summary. The role of echocardiography in the assessment of risk of sudden cardiac death in patients after myocardial infarction

Echocardiography is one the imagistic method which is frequently used in examination of patients with acute coronary syndrome. This method is useful in risk stratification and prognosis after myocardial infarction. Various echocardiographic parameters have been shown to provide prognostic information. The importance of this factors applied alone or in combination and their prognostic sensibility of sudden cardiac death were elucidated in a clinical studies.

Key words: sudden death, echocardiography, echocardiographic parameters, risk factors

Резюме. Роль эхокардиографии в оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда

Эхокардиография является одним из наиболее распространенных визуализирующих методов обследования

pacienților cu o afecțiune coronariană acută. Acesta este un instrument informativ în planul evaluării riscului și prognozei pacienților după infarctul miocardic. Diferenții parametri ecocardiografici au demonstrat valoarea prognostică. Ca în izolare, așa și în ansamblu un grup de indicatori prezintă valoare prognostică în evaluarea riscului de deces coronarian acut, ceea ce este reflectat în literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: deces coronarian acut, ecocardiografie, parametri ecocardiografici, factori de risc

Moartea subită cardiacă (MSC) este o problemă majoră a sănătății publice fiind responsabilă de aproximativ 20% din cazurile de deces înregistrate în țările înalt dezvoltate (1,2,3). Evenimentele de MSC pot fi atestate la persoanele aparent sănătoase fără un diagnostic de boală cardiacă stabilit anterior, la pacienții cu anamneză de afecțiuni cardiovasculare și fără afectare a funcției contractile, la persoanele diagnosticate cu predispoziție genetică la tahiaritmii ventriculare (2).

Majoritatea cazurilor de MSC sunt înregistrate la pacienții care au suportat un infarct de miocard (IM). Mecanismele de deces după un infarct miocardic acut (IMA) sunt multifactoriale și depind de mai mulți factori în special de durata de la acest eveniment. În faza acută a IMA moartea subită, de obicei, este consecința ischemiei care provoacă aritmii letale. Complicațiile mecanice ale IMA așa ca ruptura mușchilor papilari sau ruptura de cord, tamponada pericardiacă, defectul septal, disfuncția valvulară ischemică de asemenea poate duce la MSC (3,4).

La distanță cauza MSC după IM este consecința modificărilor structurale ale miocardului ventriculului sting (VS). Tahiaritmiile ventriculare apar în rezultatul apariției circuitelor de reintrare în vecinătatea cicatricelor post-infarct. Alt mecanism de apariție a MSC ar fi progresarea remodelării ventriculare cu reducerea progresivă a funcției de pompă și apariția insuficienței cardiace pe de o parte și dezvoltarea neomogenității electrice caracterizată prin dispersia repolarizării și predispoziția ulterioară către aritmii pe de altă parte (3).

Pacienții cu afecțiuni structurale ale cordului sunt predispuși la apariția tahiaritmiilor ventriculare vital periculoase în special la tahicardie și fibrilație ventriculară, care și stau la baza majorității cazurilor de MSC. Evaluarea factorilor cu un impact prognostic nefavorabil și evidențierea riscului de dezvoltare a evenimentelor nefaste rămâne o problemă ce necesită elucidare dinamică în vederea aplicării metodelor optime de prevenire a posibilelor decese (5).

Imagistica cardiacă și în special ecocardiografia cardiacă joacă un rol important în evaluarea acestor obiective, fiind metoda de elecție de evaluare rapidă și eficientă a funcției ventriculului sting și contribuie la elucidarea factorilor de risc ai MSC după un eveniment coronarian acut (6). Principalii parametri

care necesită evaluare detaliată sunt fracția de ejeție a VS (FEVS), volumele VS, scorul de cinetică parietală (SCP), regurgitarea mitrală (RM), raportul E/E, dimensiunea atriului sting (AS), funcția ventriculului drept (VD) și alți indici noi (7,8).

Rezultatele cercetărilor anterioare au confirmat faptul că principalul factor de risc de MSC după IMA stabilit în baza examenului ecocardiografic este gradul de extindere a injuriei miocardului, caracterizat prin reducerea FEVS(1,7).

Fracția de ejeție este markerul de bază al funcției sistolice globale a VS, modalitatea optimă de calculare a căruia este prin metoda Simpson. În faza acută a IMA funcția de contractilitate a cordului se modifică rapid fiind influențată în special de extinderea și reversibilitatea ischemiei, aplicarea tratamentului de reperfuție, condițiile de umplere miocardică. Ca răspuns la pierderea acută a țesutului contractil VS răspunde prin hiperkinezia miocardului învecinat care în timp (zile - săptămâni) se dilată. Acest proces compus din dezvoltarea insuficienței mitrale cauzată de dilatarea ventriculară și asociată de un complex de modificări biochimice și endocrine este esența cercului vicios numit „remodelare ventriculară (RV)”. RV include creșterea progresivă în timp a volumelor sistolic și diastolic ale VS. Factorii asociați remodelării VS sunt dimensiunea IM, localizarea anterioară a IM, tratamentul de reperfuție aplicat tardiv sau fără succes (3,6,9). Aproximativ 30% din pacienții care au supraviețuit unui IM suportă o remodelare a VS (8).

Evaluarea expansiunii IM impune aprecierea volumului telesistolic al VS (VTSVS) și a volumului telediastolic al VS (VTDVS), care de asemenea pot fi predictorii prognostici la distanță.

Studiul lui Moller și colaboratorii, care a inclus 676 pacienți cu IMA a demonstrat că FEVS determinată la 1 zi după internare din cauza evenimentului acut a fost un predictor important de mortalitate pentru o perioadă de 19 luni de supraveghere (10).

În baza cercetării a 605 de bolnavi cu IM White și colaboratorii au demonstrat că comparativ cu FEVS VTSVS poate fi un predictor mai important de supraviețuire la distanță, în special la pacienții cu o FE sub 50% (11).

Catanzaro și colaboratorii au analizat 586 pacienți după IM cu implant de cardioverter defibrilator din cauza predispoziției către aritmii ventriculare

(tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară) care au fost supravegheați 11 ± 14 luni. Parametrii ecocardiografici evaluați au inclus FEVS, diametrul intern sistolic și diastolic al VS (DITS VS, DITD VS), grosimea relativă a peretelui VS (GRPVS = $2 \times$ grosimea peretelui posterior/ DITDVS), dimensiunea atriului stâng (AS). Scopul studiului a urmărit corelarea acestor parametri cu evenimentele ventriculare care au necesitat descărcarea cardioverterului. Studiul dat a demonstrat că parametrul ecocardiografic - DITS VS $> 4,0$ cm a fost cel mai frecvent asociat episoadelor de tahicardii ventriculare survenite la distanță. Persoanele cu DITS VS $> 4,0$ cm au suportat evenimente tahiaritmice ventriculare de 2,5 ori mai frecvent (3).

Scorul de cinetică parietală (SCP) – reprezintă un factor prognostic nefavorabil de complicații ulterioare și reprezintă media scorurilor de mișcare a diferitor porțiuni ale peretelui VS obținut prin divizarea ventriculului într-un anumit număr de segmente și aprecierea contractilității fiecăruia separat. Gradația SCP se face conform punctajului sumar și anume valoarea lui de 1 corespunde normokineziei, 2 - hipokineziei, 3 - akineziei, iar 4 – diskineziei. A fost confirmat faptul că un indice de cinetică parietală $> 1,5$ corelează cu disfuncție sistolică ușoară a VS, iar în cazul când valoarea acestuia depășește de 2 vorbim despre o disfuncție severă de VS cu o FE $< 30\%$ (5). Considerențele de aplicare a acestui indice sunt determinate de faptul că el reflectă mai bine magnitudinea afectării miocardiale și anomaliile moderate de contractilitate mascate de fracția globală de ejecție normală și nu este afectat de hiperkinezia compensatorie a segmentelor cardiace neafectate (6).

Rezultatele cercetării lui Carluccio efectuate pe un eșantion de 144 pacienți cu primul IM tratați prin tromboliză și supravegheați timp de 18 luni au demonstrat că evenimentele coronariene cu accent la MSC la distanță au fost atestate mai frecvent la persoanele care au avut înainte de externare o valoare mai mare a SCP (12). Ulterior Moller în cercetarea sa a confirmat că SCP este un predictor independent de MSC și de spitalizare din cauza insuficienței cardiace (10).

În contextul evaluării funcției sistolice VS Brand și colaboratorii au stabilit că parametru excursiei inelului fibros al valvei mitrale (mitral annular plane systolic excursion - MAPSE) prezintă un marker prognostic independent al disfuncției sistolice precoce după IMA. Indexul MAPSE ≥ 13 mm la bărbați și ≥ 11 mm la femei corespunde FEVS $> 55\%$, valoarea acestuia < 6 mm (atât pentru bărbați cât și pentru femei) corespunde unei disfuncții severe cu FEVS $< 30\%$ (13).

Insuficiența sau regurgitarea mitrală "reală sau veridică" cauzată de ruptura parțială sau totală a

mușchiului papilar din cauza necrozei ischemice este o complicație rară și catastrofală a IMA, în special a celui cu localizare inferioară sau posterioară, deseori necesitând un tratament chirurgical de urgență. Mult mai cunoscută în practica clinică este RM funcțională relativă care este consecința dilatării VS și a inelului mitral. Din cauza dezvoltării sale insidioase termenul optim de evaluare a RM este la o săptămână de la evenimentul coronarian acut cu evidențierea severității insuficienței mitrale prin aprecierea suprafeței orificiului regurgitant efectiv și volumului de regurgitație (8).

RM este un predictor independent de mortalitate cardiovasculară, inclusiv prin MSC și generală tardivă, fapt demonstrat de cercetătorii studiului SAVE pe un lot de 727 pacienți, la 19% dintre care a fost evidențiată RM. Prezența RM a fost asociată cu riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare (MSC și insuficiență cardiacă severă) timp de 3,5 ani de supraveghere (14). Importanța prognostică a RM a fost confirmată și de echipa lui Perez de Isla pe un lot de 300 pacienți cu IMA fără supradenivelarea segmentului ST supravegheați timp de 14 luni. RM depistată la 42% dintre persoanele cercetate în prima săptămână de la evenimentul coronarian a fost un predictor independent de supraviețuire la distanță (15).

Un aspect important al RM îl prezintă faptul că ea poate avea și un component dinamic care poate fi evidențiat în timpul efectuării efortului. Pierard și Lancellotti au demonstrat faptul, că pacienții cu disfuncție VS după IM și edem pulmonar acut au avut o creștere semnificativă a orificiului de regurgitare mitrală și a presiunii sistolice pulmonare în timpul testului de efort. În cadrul studiului efectuat 68% dintre pacienți cu FEVS $< 40\%$ și edem pulmonar acut în antecedente au prezentat o creșterea orificiului de regurgitare $> 13 \text{ mm}^2$ în timpul testului de efort (9) (fig. 1).

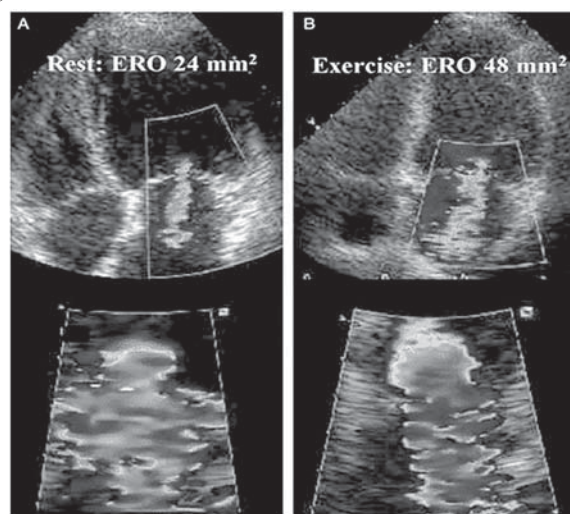


Fig. 1. Regurgitare mitrală funcțională dinamică
A. În repaus B. În timpul exercițiului fizic la maximum efortului

Metoda Doppler-ecocardiografiei oferă posibilitatea evaluării funcției diastolice post-infarct, în special a pattern-ului de umplere a VS cu accent la evidențierea variantei transmitrale restrictive (cu viteza unei E mai mare decât dublul vitezei A, când timpul de decelerare a unei E (TDE) < 130 ms. A fost dovedit că pattern-ul transmitral restrictiv de umplere este un predictor prognostic important al dilatării VS și a mortalității cardiovasculare (16). Valoarea prognostică a acestui indice crește atunci când el este asociat cu o funcție de pompă redusă (4,6). Acest fapt a fost confirmat într-o metaanaliză, care demonstrează că fiecărui grad de afectare a FEVS îi corespunde un pattern transmitral de umplere (5,17).

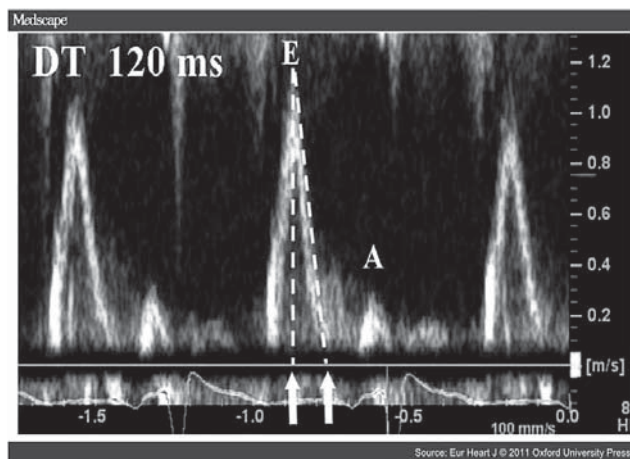


Fig. 2. Modelul pattern-ului transmitral restrictiv de umplere

Studiul lui Nijland și colaboratorii a demonstrat că un timp scurt de decelerare a unei E este un bun predictor al MSC post-infarct, iar o rată de supraviețuire de 100% la 1 an după evenimentul coronarian acut a fost atestată în sublotul de pacienți fără pattern transmitral de umplere a VS (18). O metaanaliză recentă a 12 studii prospective a demonstrat că prezența pattern-ului transmitral de umplere după IMA este un predictor important de mortalitate în pofida FEVS, VTSVS și a clasei Killip de insuficiență cardiacă la externare (19).

Mai recent a fost propus un alt parametru Doppler în evaluarea presiunii de umplere a VS și anume raportul E/e' (viteza transmitrală a unei E împărțită la viteza tisulară e' tardivă la baza VS). Hirata și colaboratorii au demonstrat că asocierea indicilor ecocardiografici ca $FEVS \leq 40\%$ și $E/e' > 15$ a permis identificarea pacienților cu risc crescut de MSC și insuficiență cardiacă (1,4,8).

Studiile recente au prezentat un nou indice Doppler tisular $E / (E', x S')$, care reprezintă un marker al funcției diastolice (E'/E') și un nou parametru al performanței sistolice S' (viteza sistolică în proiecția inelului mitral), care s-au dovedit să fie utili în eva-

luarea presiunii de umplere a VS la pacienții cu IM, indiferent de FEVS. Mornos și autorii au demonstrat că $E / (E', x S')$ este un predictor ecocardiografic important la pacienții cu insuficiență cardiacă după IM. Superioritatea raportului $E / (E', x S')$ comparativ cu indicele combinat $FEVS \leq 40\%$ și $E'/E' > 15$ poate fi explicată prin reducerea vitezei tisulare S' după IM și este util în identificarea disfuncției sistolice precoce a VS la pacienții cu FE normală. În același studiu rata de supraviețuire la externare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu $E / (E', x S') \leq 2.83$ comparativ cu cei din grupul cu $E / (E', x S') > 2.83$, indiferent de FEVS. Pacienții cu valoarea raportului inițial $E / (E', x S') > 2.83$ și creșterea acestuia la o lună de supraveghere au prezentat un prognostic rezervat. Acest rezultat ar putea avea implicații în stratificarea riscului de MSC la această categorie de pacienți (1,8,20).

În ultimii ani examinarea imagistică dimensiunilor și volumului atrului stâng (AS) s-a impus ca metoda de evaluare a prognosticului la pacienții cu IM, fiind un indice mai puțin influențat de modificările acute de pe parcursul IM și care reflectă funcția diastolică subacută sau cronică. În studiile lui Moller și a colaboratorilor a fost demonstrat faptul că majorarea indicelui volumului AS $> 32 \text{ ml/m}^2$ este un predictor major de MSC după IMA (21). Importanța aprecierii volumului AS a fost confirmată ulterior și în studiul lui Beinart pe un lot de 395 pacienți cu IMA. Indexul volumului AS determinat în primele 48 ore de la internare a fost un predictor independent de mortalitate la 5 ani de supraveghere, fiind mai superior comparativ cu alte date ecocardiografice. Rata mortalității printre bolnavii cu un indice al volumului AS $> 32 \text{ ml/m}^2$ a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei la care acest indice a fost sub această valoare (34,5% versus 14,2%) (22). Feinberg și colab. au analizat volumul maximal (diastolic) și minimal (sistolic) a AS și au constatat că evoluția clinică la pacienții cu un volum maximal al AS $> 32 \text{ ml/m}^2$ și cu cel minimal $> 13 \text{ ml/m}^2$ este asociată mai frecvent cu cazuri de moarte subită și cu dezvoltarea insuficienței cardiace congestive la 30 de zile după IMA (23).

Cu toate că alterarea funcției VS a fost studiată destul de detaliat în contextul prognosticului supraviețuitorilor unui eveniment coronarian acut rolul disfuncției ventriculului drept (VD) a fost îndelungat subestimat și mult mai puțin cercetat. Zornoff și colaboratorii au reușit să demonstreze pe un lot de 416 pacienți cu disfuncția VS post-infarct că funcția VD a corelat nesemnificativ cu FEVS. Dar ulterior în baza analizei multivariate s-a dovedit că procentajul de modificare a ariei cavității la finisarea diastolei și finisarea sistolei – modificarea fracțională a ariei (fractional area change - FAC) a fost un predictor in-

dependent al mortalității generale, mortalității cardiovasculare și al dezvoltării insuficienței cardiace (24).

În cercetarea lui Pascale a fost dovedit că implicarea VD în cazul IM cu localizare inferioară este un predictor de mortalitate și morbiditate cardiovasculară cu accent la rata înaltă a aritmiilor potențial letale la pacienții după IM inferior și disfuncție VD. Mai mult decât atât disfuncția VD a corelat cu o rată majorată de inducere a tahiaritmiilor ventriculare în cadrul studiului electrofiziologic (25).

În acelaș timp studiul lui Gadsboll efectuat pe un lot de 423 bolnavi cu IM și cu o FE păstrată nu a reușit să găsească corelația dintre funcția VD și mortalitatea cardiovasculară la 1 an după IM (26). În studiul TIMI-II a fost observat că doar 5% dintre pacienții înrolați au prezentat alterări de cinetică a VD, iar aceasta nu a fost asociată cu o mortalitate mai înaltă la 1 an de supraveghere (27).

Concluzie

În practica clinică ecocardiografia este un component important în programul evaluării unui pacient cu infarct miocardic acut și contribuie la aprecierea prognosticului și stratificarea riscului evenimentelor nefaste la distanță. Fracția de ejeție a VS este markerul de bază al funcției sistolice globale a VS și unul din principalii factori de risc pentru MSC după IMA. Alți parametri ecocardiografici așa ca scorul de cinetică parietală, VTDVS, VTDVS, DITS VS > 4 mm pot fi utilizați atât individual cit și în combinație cu FEVS în evaluarea riscului post-infarct, ceea ce contribuie la creșterea sensibilității metodei în prognozarea evenimentelor nefaste la distanță. Pe lângă aprecierea funcției globale sistolice sunt cercetați și parametri ca dimensiunea și volumul AS, gradul de regurgitare mitrală în special patternul restrictiv transmitral, funcția VD. Indicatorii subtili ai presiunii diastolice crescute - raportul E/e', raportul E/(e', x S') sunt factori noi care conțin și ei informație prognostică.

Evidențierea pacienților cu risc înalt de evenimente fatale la distanță impune o supraveghere mai minuțioasă, un tratament mai agresiv, inclusiv prin implantare de cardiovertere defibrilatoare.

Bibliografie

1. Priori S.J., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. *European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. European Heart Journal, 2015; 36: 2793–2867.
2. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., et al. *Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for future*. European Heart Journal, 2015; 36: 2793–2867.

3. Bunch T.J., Hohnloser S.H., Gersh B.J. *Mechanisms of sudden cardiac death in myocardial infarction survivors*. Circulation, 2007; 115:2451-2457.
4. Zaman S., Kovoov P. *Sudden cardiac death early after myocardial infarction. Pathogenesis, risk stratification and primary prevention*. Circulation, 2014; 129:2426-2435.
5. Catanzaro J.N., Makaryus J.N., Makaryus A.N., et al. *Echocardiographic predictors of ventricular tachycardia*. Clinical Medicine Insights: Cardiology, 2014;(S4); 37-42.
6. Zaman S., Kovoov P. *Sudden cardiac death early after myocardial infarction. Pathogenesis, risk stratification and primary prevention*. Circulation, 2014; 129:2426-2435.
7. Flachskampf F. A., Schmid M., Rost C., et al. *Cardiac imaging after myocardial infarction*. European Heart Journal, 2011; 32: 272-283.
8. Mollema S.A., Nucifora G., Bax J.J. *Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction*. Heart, 2009; 95: 1732-45.
9. Pierard L.A., Lancellotti P. *Risk stratification after myocardial. Toward novel quantitative assessment of left ventricular mechanics?* Journal of Am Coll Cardiology, 2010; 56(22): 1823-1825.
10. Moller J.E., Hillis G.S., Oh J.K., et al. *Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction*. American Journal of Cardiology, 2006; 151: 419-425.
11. White H.D., Norris R.M., Brown M.A., et al. *Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction*. Circulation, 1997; 76:44-51.
12. Carluccio E., Tommasi S., Bentivoglio M., et al. *Usefulness of severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy*. American Journal of Cardiology, 2000; 85: 511-5.
13. Brand B., Rydberg E., Ericsson G., et al. *Prognostication and risk stratification by assessment of left ventricular plane displacement in patients with myocardial infarction*. Int J Cardiology, 2002; 83:35-41.
14. Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C., et al. *Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular enlargement Investigators*. Circulation, 1997; 96:827-33.
15. Perez de Isla L., Zamorano J., Quezada M., et al. *Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-elevation acute coronary syndrome*. European Heart Journal, 2006; 27: 2655-60.
16. Whalley G.A., Gamble G.D., Doughty R.N. *Restrictive diastolic filling predicts death after acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Heart, 2006; 92:1588-94.
17. Yamamoto K., Nishimura R.A., Chaliki H.P. et al. *Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: a critical role of left ventricular systolic function*. Journal of American College of Cardiology, 1997; 30: 1819-1826.

18. Nijland F., Kamp O., Karreman A.J. *Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study*. Journal of American College of Cardiology, 1997; 30:1618-24.
19. Moller J.E., Whalley G.A., Dini F., et al. *Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction*. Circulation, 2008; 117:2591-8.
20. Mornos C., Petrescu L., Cozma D., et al. *A new tissue Doppler index to predict cardiac death in patients with heart failure*. Arq Bras Cardiol, 2014; 102(1): 19-20.
21. Moller J.E., Hillis G.S., Oh J.K., et al. *Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. Circulation, 2003; 107:2207-12.
22. Beinart R., Boyko V., Schwammenthal E., et al. *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. Journal of American College of Cardiology, 2004; 44:327-44.
23. Feinberg M.S., Schwammenthal E., Shlizerman L., et al. *Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction*. American Journal of Cardiology, 2000; 86:903-7.
24. Zornoff L.A., Skali H., Pfeffer M.A., et al. *Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction*. Journal of American College of Cardiology, 2002; 39(9): 1450-55.
25. Pascale P., Schlaepfer J., Oddo M., et al. *Ventricular arrhythmia in coronary artery disease: limits of a risk stratification strategy based on the ejection fraction alone and impact of infarct localization*. Europace, 2009; 11: 1639-1646.
26. Gandsboll N., Hoiland-Carlsen P.F., Madsen E.B., et al. *Right and left ventricular ejection fractions: relation to one-year prognosis in acute myocardial infarction*. European Journal of Cardiology, 1987; 8:1201-9.
27. Berger P.B., Ruocco N.A., Ryan T. J., et al. *Frequency and significance of right ventricular dysfunction during inferior wall left myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (results from thrombolysis in myocardial infarction (TIMI II trial))*. The TIMI Research Group. American Journal of Cardiology, 1993; 71:1148-52.

DUALITATEA RELAȚIEI DINTRE OSTEOARTROZA GENUNCHIULUI ȘI MALADIILE CARDIOVASCULARE

Virginia Șalaru¹ – dr. în șt. med., Lucia Mazur-Nicorici¹ – dr. în șt. med.,
Christoph Baerwald², Minodora Mazur¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medizin Leipzig University, Faculty of Medicine

virginia.salaru@usmf.md

Rezumat

Osteoartrita și bolile cardiovasculare (BCV) sunt două condiții patologice predominante în populația în vârstă de peste 70 de ani. Datele de literatură prezintă rezultate controversate cu privire la interrelația dintre osteoartrita și maladiile cardiovasculare, evidențindu-se o serie de factori de risc comuni (așa ca obezitatea, sedentarismul etc.), precum și verigi patogenetice intercalate. Osteoartrita și BCV se asociază la un număr mare de pacienți din multe motive: factori de risc comuni (îmbătrânirea și obezitatea), etiologia comună (de exemplu, inflamația cronică) și indirect, prin pierderea funcționalității articulare și dizabilitate, precum și utilizarea de analgezice care conduc la creșterea riscului cardiovascular. Complexitatea interacțiunilor dintre aceste patologii rămâne incomplet elucidată și necesită cercetări suplimentare.

Cuvinte-cheie: boli cardiovasculare, osteoartrita, comorbiditate

Summary. The duality of the relationship between knee osteoarthritis and cardiovascular diseases

Osteoarthritis and cardiovascular diseases (CVD) are the two most prevalent conditions in the population aged over 70. Literature data show controversial results regarding the interrelationship between osteoarthritis and cardiovascular diseases, highlighting a number of common risk factors (such as obesity, physical inactivity etc.) and pathogenesis links interposed. Osteoarthritis and CVD are associated to a large number of patients for many reasons: risk factors (aging and obesity), common etiology (eg, chronic inflammation) and indirectly through loss of physical function and disability, and the use of analgesic medication leading to increased cardiovascular risk. The complexity of the interactions between these diseases remains incompletely elucidated and requires further research.

Key words: cardiovascular disease, osteoarthritis, comorbidity

Rezюме. Двойственность отношений между артрозом коленного сустава и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Остеоартроз и сердечнососудистые заболевания являются два из самых распространенных патологий среди населения в возрасте старше 70 лет. Данные литературы показывают противоречивые результаты, касающиеся взаимосвязи между остеоартрозом и сердечнососудистыми заболеваниями, выделив ряд общих факторов риска (таких как ожирение, отсутствие физической активности и т.д.) и общие патогенические звенья. Остеоартроз и сердечнососудистые заболевания ассоциируются у большинства пациентов, по многим причинам: факторы риска (старение и ожирение) общая этиология (например, хроническое воспаление), как и утерянная физическая функция и инвалидность, а также использование обезболивающих, что приводит к увеличению сердечнососудистого риска. Сложность взаимодействий между этими патологиями остается не полностью изученной и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечнососудистые заболевания, остеоартроз, коморбидность

Actualitatea temei. Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate în populația generală la nivel mondial [17]. Acestea fiind asociate cu îmbătrânirea, expunerea la tutun, hipertensiune, hipercolesterolemia, dieta și stilul de viață, etnia, nivelul crescut de stres, hipodinamia și inflamația cronică. Evidențele de supraveghere ale factorilor de risc comportamentali au evidențiat că cele mai frecvente patologii asociate după vârsta de 70 de ani sunt hipertensiunea arterială (60,7%) și osteoartrozele (55%), potențând sinergic povara bolii [5].

Datele de literatură prezintă rezultate controversate cu privire la interrelația dintre osteoartroza (OA) și maladiile cardiovasculare, evidențiindu-se o serie de factori de risc comuni (așa ca obezitatea, sedentarismul etc.), precum și verigi patogenetice comune.

Osteoartroza este cea mai frecventă patologie articulară, caracterizată prin heterogenitatea de condiții care conduc la simptome și semne. Povara acestei boli este determinată de pierderea funcționalității survenite în urma îmbolnăvirii și impactul asupra calității vieții [9,16]. Conform datelor epidemiologice din Europa și cele autohtone, OA prin caracterul său progresiv și ireversibil manifestă o tendința certă de creștere a prevalenței. Acest trend este favorizat de îmbătrânirea populației, creșterea obezității și sedentarismului [1,2]. Aceste caracteristici determină și posibilitatea asocierii OA cu alte maladii non-transmisibile și în special patologii cardiovasculare. Există dovezi de creștere și a mortalității cardiovasculare asociate cu condiții musculo-scheletice, fapt explicat prin asocierea OA cu multiple comorbidități și efectele adverse ale medicamentelor. Rezultatele cercetărilor afișate de Hochberg M., care a efectuat o analiză sistematică și a identificat dovezi că nivelul mortalității este moderat crescut în rândul persoanelor cu OA, comparativ cu populația generală [7], iar factorii de risc pentru o mortalitate crescută la persoanele cu OA au inclus vârsta înaintată și prezența de comorbidități [14]. Complexitatea interacțiunilor

dintre aceste patologii rămâne incomplet elucidată și presupune cercetări suplimentare.

Scopul studiului a fost evaluarea pattern-ului asocierii dintre osteoartroza genunchiului și patologii cardiovasculare.

Material și metode. A fost realizat un studiu descriptiv pentru identificarea patologiilor cardiovasculare la pacienții cu OA. În cercetarea s-a inclus un lot de 256 de pacienți consecutivi cu OA confirmată în baza criteriilor de diagnostic pentru OA emise de Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR, Altman R., 1991). Studiul propus s-a desfășurat la Clinica Medicală nr. 7, Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” la bază clinică secția nr.4 IMSP Institutul de Cardiologie. Pacienții au fost evaluați prin examinări generale și speciale. Cercetările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard, examinarea articulațiilor dureroase și tumefiate. Conform Indicelui Charlson au fost apreciate comorbiditățile, scoruri sumare mai mari sunt indicatori de patologii asociate mai grave, scorul maxim este de 33 de puncte. Determinarea impactului bolii a fost efectuat prin identificarea nivelului durerii apreciat prin Scala Vizual Analogică Visual Analog Scale (VAS) 100 mm și Indicele osteoartrozei WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Questionnaire). Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc.

Rezultate

În lotul de studiu, conform gender au avut preponderență femeile (196) cu raportul 3,2:1. Am îndreptat vectorul cercetării spre evidențierea factorilor comuni de risc ai osteoartrozei și bolilor cardiovasculare.

Vârsta este un factor important în instalarea și progresia atât a BCV, cât și a OA, fiind și criteriu de diagnostic pentru osteoartroza genunchiului. De notat că 237 pacienți (92,6%) au avut peste 50 de ani (fig.1). Datele atestă că vârsta de debut a variat de la

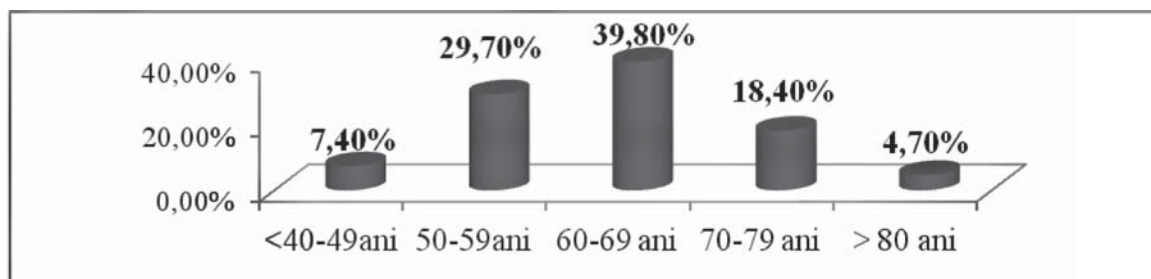


Fig. 1. Structura lotului conform grupelor de vârstă (n=256)

32 până la 80 (media de vârstă - $54,4 \pm 0,6$) ani, dar mai frecvent boala s-a instalat după 50 de ani. De remarcat că vârsta medie a pacienților la momentul examinării a fost de $62,4 \pm 0,6$ (37-81) ani, cu intervale variaționale mari.

La fel ca și vârsta după 45 de ani pentru bărbi și 55 de ani pentru femei, constituie un factor de risc cardiovascular, din materialul relatat s-a demonstrat că OA similar este caracteristică pacienților după 50 de ani, ceea ce presupune și prezența altor patologii. Prin urmare, este mult mai probabil că patologii asociate vor influența capacitatea pacientului de a efectua exerciții fizice.

Problemele polipragmaziei și interacțiunii medicamentoase precum și prognosticul supraviețuirii sunt determinate de prezența comorbidităților. Pentru determinarea ponderii patologiilor asociate am utilizat indicele comorbidităților Charlson (IC), fiecărei comorbidități atribuindu-se un punctaj de 1,2,3,6 puncte în funcție de riscul de deces asociat acestei condiții. Valoarea medie pentru lotul de studiu a constituit $3,29 \pm 0,14$ puncte cu o rată de supraviețuire la 1 an de 82,1%, iar la 5 ani de 62,1%. La stabilirea corelațiilor IC a fost determinată o legătură medie cu numărul absolut de boli concomitente ($r=0,5$, $p<0,0001$), cu durata bolii ($r=0,3$, $p=0,0002$) și cu vârsta pacientului ($r=0,5$, $p<0,0001$). Progresarea bolii și impactul OA asupra pacientului pot fi agravate și de prezența altor stări, care nu sunt incluse în IC așa ca HTA fără insuficiență cardiacă, obezitatea, patologia glandei

tiroide etc. Astfel după evaluarea tuturor comorbidităților înregistrate la pacienții din lotul de studiu am constatat: o singură maladie cronică la 39 de pacienți (15,2%), două și mai multe patologii cronice asociate fiind atestate la 61,4% (158) pacienți și doar în 23,4% nu au fost evidențiate boli concomitente. Calcularea numărului absolut de patologii asociate a determinat o medie de $4,3 \pm 0,1$ de comorbidități pentru pacienții din studiu. Conform rezultatelor pe eșantion cel mai frecvent a fost hipertensiunea arterială la 196 (76,6%) pacienți, urmată de obezitate, alte patologii cardiovasculare (valvulopatii, tulburări de ritm, cardiopatie ischemică) și patologia respiratorie și diabetul zaharat (fig. 2). Distribuția numărului absolut de maladii asociate după gender a constituit în medie $3,7 \pm 1,2$ (i-v 1-7) și $4,5 \pm 1,7$ (i-v 0-8) comorbidități respectiv. Conform rezultatelor, la femeile din lotul de studiu au fost înregistrate de 1,2 ori mai multe patologii asociate decât la bărbați ($p<0,05$).

Deoarece rata obezității la persoanele incluse în certare a fost de 59%, am fost motivați să urmărim distribuția pacienților după indicele masei corporale (IMC). Din rezultate s-a constatat la femeile IMC a fost în medie $31,6 \pm 4,6$ kg/m^2 (cu intervale variaționale 20-40 kg/m^2), iar la bărbați $29,8 \pm 3,9$ kg/m^2 (cu i-v 21-39) ($p>0,05$). Un IMC sub 25 kg/m^2 , considerat normal, a fost depistat numai la 16,7% și 5,6% bărbați și femei respectiv. Am stabilit că 35,6% și 34,2% bărbați și femei, respectiv au avut IMC înalt cu limite 25-30 kg/m^2 , considerat supraponderabilitate. De no-

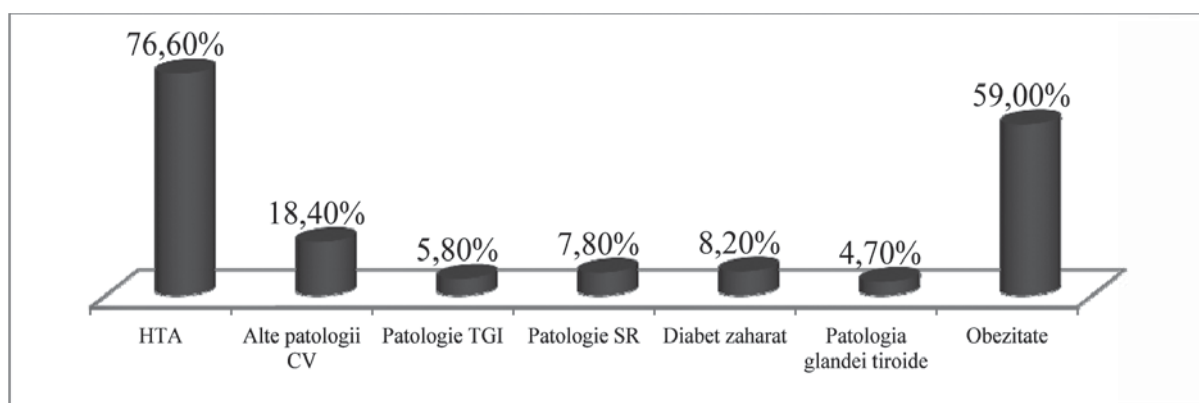


Fig. 2. Ponderea patologiilor asociate la pacienții din lotul de studiu

Nota: HTA - hipertensiune arterială; CV - cardiovasculare; SR - sistemul respirator.

Tabelul 1

Caracteristica lotului în funcție de patologii asociate

Parametrii evaluați, unitatea de măsură	Hipertensiune arterială		Diabet zaharat		Obezitate	
	Nu n=60	Da n=196	Nu n=235	Da n=21	Nu n=105	Da n=151
Vârsta, ani	58,3±9,3	63,6±9,3	62,3±9,7	63,7±7,1	61,2±9,7	63,1±9,3
	p=0,51		p=0,1		p=0,6	
Vârsta de debut, ani	51,7±8,0	55,3±8,6	54,5±8,8	54,1±5,2	54,6±8,7	54,3±8,6
	p=0,52		p=0,008		p=0,94	
Durata bolii, ani	6,6±6,3	8,6±6,7	7,8±6,6	9,6±7,0	6,6±4,7	9,1±7,6
	p=0,5		p=0,64		p=0,00001	
IMC, kg/m ²	29,4±4,2	31,5±4,5	30,6±4,4	33,8±4,6	26,9±2,3	33,8±9,3
	p=0,43		p=0,78		p=0,00001	
VAS durere, cm	6,6±2,0	6,5±2,1	6,5±2,1	6,8±1,7	6,3±2,0	6,8±2,1
	p=0,6		p=0,28		p=0,43	

tat că IMC peste 30 kg/m² a fost la 48,3% și 60,2% bărbați și femeii respectiv, diagnosticați cu obezitate. Prin urmare pacienții incluși în cercetare au manifestat diverse grade de supraponderabilitate (31,6%) și obezitate (58,6%).

Pentru a evidenția particularitățile pacienților cu OA și BCV, am analizat caracteristicile principale ale loturilor: vârsta de debut, durata maladiei, IMC și nivelul durerii pentru cele mai frecvente maladii asociate: HTA, diabet zaharat și obezitate (tab. 1).

În conformitate cu datele redade în tabel, diferențe semnificative au fost constatate în cazul vârstei de debut a OA la pacienții care sufereau de diabet zaharat, aceasta instalându-se mai precoce comparativ cu pacienții fără modificarea metabolismului glucidic. Diferențe importante ($p < 0,00001$) au fost consemnate la lotul de pacienți care au avut obezitate la compartimentul durată bolii, aceasta fiind net superioară în lotul cu $IMC > 30$ kg/m² și desigur a fost constatată și neomogenitatea lotului la parametrul IMC, pacienții cu BCV și diabet zaharat, aveau un indice masa corporală mai înalt decât pacienții, doar cu OA fără aceste patologii asociate.

Am continuat cercetarea prin evaluarea concomitentă a markerilor de inflamație și profilului lipidic. Variațiile VSH și PCR nu au corelat cu intensitatea durerii VAS ($r=0,12$ $p > 0,05$) sau cu funcționalitatea articulară evaluată prin WOMAC ($r=0,15$ $p > 0,05$).

Datele studiilor recente sugerează ideea că concomitent cu obezitatea, factorii de risc cardiovasculari precum nivelul colesterolului, LDL sau HDL influențează instalarea și progresarea OA. Am analizat profilul lipidic la pacienții din grupul de studiu (tab. 2). Din datele prezentate în tabel este de remarcat că la pacienții incluși în cercetare au fost determinate nivele crescute ale colesterolului total și valori medii normale ale celorlalte variabile din lipidogramă. Analizând atent pacienții cu dislipidemii, am consta-

tat prezența hipercolesterolemiei la 120 (49,6%) de pacienți, hipertrigliceridemie în 38 (14,8%) cazuri și majorarea fracției LDL în 49 (19,5%) cazuri.

Tabelul 2

Profilul lipidogramei în lotul de studiu

Parametrul, unitatea de măsură	M±SD	Intervale variaționale	Valorile normale*
Colesterol total, mmol/l	5,2±0,9	2,1-7,7	<5,0
TAG, mmol/l	1,33±0,5	0,6-2,7	<1,7
LDL, mmol/l	2,8±0,7	1,0-5,7	<3,0
HDL, mmol/l	1,2±0,2	0,5-3,1	>1,0 B >1,3 F

*Notă: Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie „Dislipidemiile”, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al RM nr. 394 din 11.06.2010 [11].

Datele acestui studiu au demonstrat că nivelurile crescute de colesterol au fost atestate la 49,5% dintre pacienți, asocierea fiind crescută în cazul OA bilaterale (112 pacienți versus 8 cu afectare unilaterală). Rezultatele prezentei cercetări pot fi influențate de tratamentele antihipertensive, statine sau antidiabetice utilizate de pacienți, care nu au fost analizate.

Conform datelor din literatură există relația bi-valentă între OA, care prin sedentarism, determină obezitatea, și dislipidemiile, inclusiv hipercolesterolemia sistemică care poate influența instalarea osteoartrozei. Pentru evitarea factorilor de confuzie prin metoda regresiei logistice am evaluat predicția modificărilor profilului lipidic pentru severitatea OA, dar nu au fost obținute diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$).

Un alt aspect importat este tratamentul medicamentos al OA, care la etapa actuală este ghidat de recomandările OARSI 2010 [18] și EULAR, 2013 [4]. Principalul simptom la pacienții incluși în cercetare a fost durerea articulară, constatată la 255 pacienți

(99,6%), care a variat în intensitate conform scalei VAS de la 10 până la 100 mm, cu o valoare medie de $65,6 \pm 0,13$ mm. Jugularea durerii rămâne principalul motiv de indicare a terapiei medicamentoase. Conform rezultatelor studiul transversal efectuat am determinat varietatea abordărilor terapeutice la pacienții cu gonartroză. Din medicația sistemică administrată de pacienții incluși în cercetare am constatat: AINS neselective (51,2%), urmate de COX II inhibitori (42,2%), mai rar a fost utilizat acetaminofenul, preparat de prima intenție în jugularea durerii în OA, (5,1%) și numai 2 pacienți au administrat GCS sistemic. De altfel, s-a demonstrat prevalența remediilor AINS, care conform datelor de literatură au risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Discuții. Din datele afișate în literatură am decelat că relația dintre OA și BCV se bazează pe factori de risc comuni (îmbătrânirea, obezitatea și apartenența gender), relația cauză-efect dintre tulburările de funcționalitate, limitarea activității fizice, precum și utilizarea de AINS la pacienții cu OA, care determină instalarea sau agravarea BCV și partajarea de căi patogenetice comune (durere și inflamație cronică, mecanisme moleculare etc.) [5]. Astfel putem constata că cohorta studiată prin prisma patologiilor asociate, în special BCV și OA, am evidențiat factori de risc comuni cu patologiile cardiovasculare (vârsta peste 50 de ani - 99,6%, obezitatea-58,6%), modificări clinice așa ca durerea (99,6%) și pierderea funcționalității articulare, care duc la scăderea activității fizice (WOMAC $37,6 \pm 15,3$ puncte), eventual sedentarism, care la rândul său constituie un factor de risc cardiovascular. Date confirmate de Suri P. și coaut. precum că pacienții cu OA au risc sporit pentru boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, boli respiratorii și diabet zaharat [15].

Conform datelor din literatură, cea mai frecventă patologie asociată cu OA este obezitatea, iar dislipidemia variază de la 32 la 40% [12], la pacienții din lotul de studiu acestea au fost consemnate în 59% și 49,6%, respectiv, asociindu-se în 98,3% cu OA bilaterală. Deoarece există controversata relație între OA mâinii și obezitate, a fost emisă și ipoteza că țesuturile adipoase fiind o sursă majoră de citokine, chemokine și mediatori metabolici activi adipokine, care posedă proprietăți catabolice și proinflamatorii, ar putea orchestra și procesele fiziopatologice în osteoartroză [10].

Creșterea riscului de mortalitate de boală coronariană acută la pacienții cu OA este pasibilă, fiind asociată cu durerea și inactivitatea fizică. Rezultatele sugerează impactul durerii, care poate fi un susceptibil marker al inflamației și, totodată, ar putea crește riscul cardiovascular [6]. Am suprapus datele proprii

cu rezultatele studiului de cohortă Rotterdam, care au notat că pacienții cu OA au un risc relativ pentru bolile cardiovasculare. Determinarea timpului când OA devine ea însăși factor nontradițional de risc cardiovascular, are contribuție clinică importantă. Factorii comuni așa ca obezitatea și îmbătrânirea se asociază cu dificultăți de deplasare și utilizare extensivă a analgezicelor, potențând creșterea riscului cardiovascular [5].

Concluzii. Bolile cardiovasculare și osteoartroza sunt două dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate în rândurile populației generale, mai cu seamă cea în vârstă. Au fost evidențiate mecanisme patogenetice comune și elucidate interacțiuni ale acestor patologii, care sunt importante pentru optimizarea abordării acestor maladii.

Bibliografie

1. Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2015. 556 p.
2. Ashton Q. *Osteoarthritis: New Insights for the Healthcare Professional: 2012 Edition, ebook Scholarly Editions*, 2012. <http://www.ScholarlyEditon.com>.
3. Bijlsma J., Berenbaum F., Lafeber F. *Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice*. In: *Lancet*, 2011, vol. 377, p.2115–2126.
4. Fernandes L. et al. *EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis*. In: *Annals of rheumatic diseases*, 2013, vol. 10, p. 1136-1140.
5. Gwen S. Fernandes, Ana M. aldes. *Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes*. In: *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 45, Issue 4, p.405-414.
6. Haugen I. et al. *Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study*. In: *Rheum Dis*, 2013, vol.18, p.1223-1235.
7. Hochberg M. *Mortality in osteoarthritis*. In: *Clin Exp Rheumat.*, 2008, vol. 26, p. 120-124.
8. Hoeven T. *Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study*. In: *Ann Rheum Dis*, 2014, vol. 2, p. 223- 236.
9. Ionescu R. *Esentialul în Reumatologie*, ediția a 2-a. București: Almatea, 2007, 680 p
10. Lee A. et al. *A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain*. In: *Gene*, 2013, vol. 25, p. 440-447.
11. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Dislipidemiile” aprobat prin ordinul MS al RM nr.394 din 11.06.2010, 2 p.
12. Racine J., Aaron R. *Pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis*. In: *R I Med J.*, 2013, vol. 96, p. 19-22.
13. Russell E., Hamill J. *Knee osteoarthritis and obesity: A cyclical clinical challenge*. In: *Lower extremity review*. 2010. <http://lowerextremityreview.com>.

14. Sacks J., Helmick C., Langmaid G. *Deaths from arthritis and other rheumatic conditions, United States, 1979–1998*. In: *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, p. 1823-1826.

15. Suri P., Morgenroth D., Hunter D. *Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities*. In: *PM R.*, 2012, vol. 4, p. 10-19.

16. Symmons D., Mathers C., Pflieger B. *Global burden of osteoarthritis in the year 2000*. The Burden of

Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. Geneva: World Health Organization. 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf.

17. WHO. *Physical Inactivity*. 2011. Available at: www.who.int.

18. Zhang W. et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III*. In: *Osteoarthritis Research Society*, 2010, vol. 18, p. 476-499.

EVALUAREA PERFORMANȚEI COGNITIVE LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Ala Soroceanu¹ – dr. în șt. med.,

Livi Grib¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Natalia Caproș¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Vitalie Lisnic¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Serghei Soroceanu² – medic neurolog,

Natalia Danilov³ – medic specialist, medicina de familie,

Anatolie Danilov³ – medic rezident, Olga Rotari¹ – medic rezident,

¹ USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău. Republica Moldova,

² Spitalul Militar Central. Chișinău. Republica Moldova,

³ Universitatea de Medicină „Iuliu Hațieganu”. Cluj-Napoca, România,

⁴ Spitalul Clinic Municipal „Sf. Treime” Chișinău. Republica Moldova

ala.soroceanu@usmf.md

Rezumat

Studiile contemporane au enunțat date care reflectă că 45,3% din pacienții hipertensivi suferă de scăderea performanțelor cognitive. Prezentul studiu a fost efectuat pe un lot de 75 de pacienți internați în SCM „Sfânta Treime” în perioada 2013-2014. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi. Primul lot a inclus 26 pacienți (34,66%) cu HTA și deficit cognitiv. Lotul doi a inclus 49 pacienți (65,33%) cu HTA și absența deficitului cognitiv. Au fost aplicate teste special de determinare a deficitului cognitiv: Scala Mini Mental State Examination și Testul Ceasului.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterială, factor de risc cardiovascular, boli cardiovasculare

Summary. Assessment cognitive performance in patients with hypertension

Contemporary studies have announced data also shows that 45.3% of hypertensive patients suffer from decreased cognitive performance: This study was conducted on a sample of 75 patients hospitalized in SCM „Trinity” in 2013-2014. Patients were divided into 2 groups. The first group included 26 patients (34.66%) with hypertension and cognitive deficit. The second lot included 49 patients (65.33%) with hypertension, and the absence of cognitive deficit. Applicate tests were particularly cognitive deficit: Scale Mini Mental State Examination and Test Clock.

Key words: hypertension, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease

Резюме. Оценка когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией

Современные исследования были обнародованы данные также показывают, что 45,3% пациентов с артериальной гипертензией страдают от сниженной когнитивной деятельности: Данное исследование было проведено на выборке из 75 пациентов, госпитализированных в СКМ „Тринити” в 2013-2014 гг. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 26 пациентов (34,66%) с артериальной гипертензией и когнитивными дефицита. Второй лот включены 49 пациентов (65,33%) с артериальной гипертензией, а также отсутствие познавательного дефицита. Аппликате тесты были особенно когнитивный дефицит: Масштаб Мини психического статуса и испытания часов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания

Introducere

Interesul asupra declinului cognitiv vascular (vascular cognitive impairment) a sporit în ultimii ani din cauza prevalenței înalte a patologiei cardio-vasculare, contribuția căreia în apariția tulburărilor cognitive a fost cercetată și demonstrată în multiple studii. HTA este principalul factor de risc în declanșarea unui accident vascular cerebral (AVC). Literatura modernă de domeniu stipulează că 50-70% din AVC survin la pacienții hipertensivi. Aproximativ două treimi din toți pacienții cu accident vascular cerebral dezvoltă tulburări cognitive, iar unul din trei dezvoltă demență.

Deficitul cognitiv vascular evoluează spre demență în 20% cazuri după vârsta de 55 de ani. Conceptul de “afectare cognitivă ușoară” (mild cognitive impairment) a fost introdus recent și presupune o poziție intermediară între declinul cognitiv normal raportat la vârstă și demență.

Obiectiv. Relevarea interrelației între deficitul cognitiv și hipertensiunea arterială esențială, analiza factorilor precipitanți și evaluarea cogniției prin intermediul testelor psihometrice.

Material și metode. Prezentul studiu a fost efectuat pe un lot de 75 de pacienți internați în SCM „Sfânta Treime” în perioada 2013-2014. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi. Primul lot a inclus 26 pacienți (34,66%) cu HTA și deficit cognitiv. Lotul

doi a inclus 49 pacienți (65,33%) cu HTA și absența deficitului cognitiv. Au fost aplicate teste speciale de determinare a deficitului cognitiv: Scala Mini Mental State Examination și Testul Ceasului.

Rezultate. Studiile contemporane au enunțat date care reflectă că 45,3% din pacienții hipertensivi suferă de scăderea performanțelor cognitive (Li T., 2014; Peters R., 2014; Sang-Heon Lee, 2014). Divizarea pacienților în două loturi s-a efectuat prin aplicarea testelor psihometrice, așa ca Scala Mini Mental State Examination (MMSE) și Testul Ceasului, acceptate pentru evaluarea pacienților hipertensivi de către grupurile de lucru europene [Ghidul EFNS/ENS 2012].

În procesul evaluării deficitului cognitiv, am constatat o specificitate înaltă a scalei MMSE. Pentru uniformizarea lotului de cercetare am elaborat:

Criterii de includere în studiu: Pacienți care prezintă diagnosticul de HTA documentată; Vârsta cuprinsă între 45-75 ani; Acordul pacientului.

Criterii de excludere: Neîncadrarea în limita de vârstă; Hipertensiunea arterială malignă; Patologia neuropsihică; Refuzul pacientului.

Rezultatele unui studiu recent (Sephar II), menționează drept factori de risc principali în hipertensiunea arterială sedentarismul, obezitatea și dislipidemia (Oana-Florentina Tăutu, 2014).

Dintre factorii de risc hipertensivi clasici analizați, cea mai mare prevalență în lotul studiat a apar-

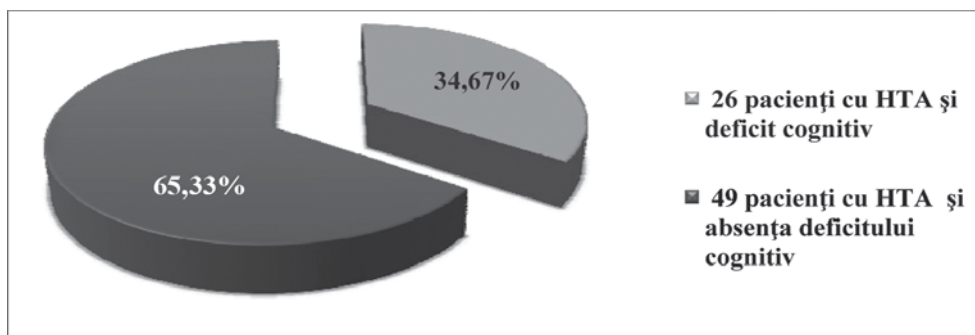


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu HTA în funcție de deficitul cognitiv

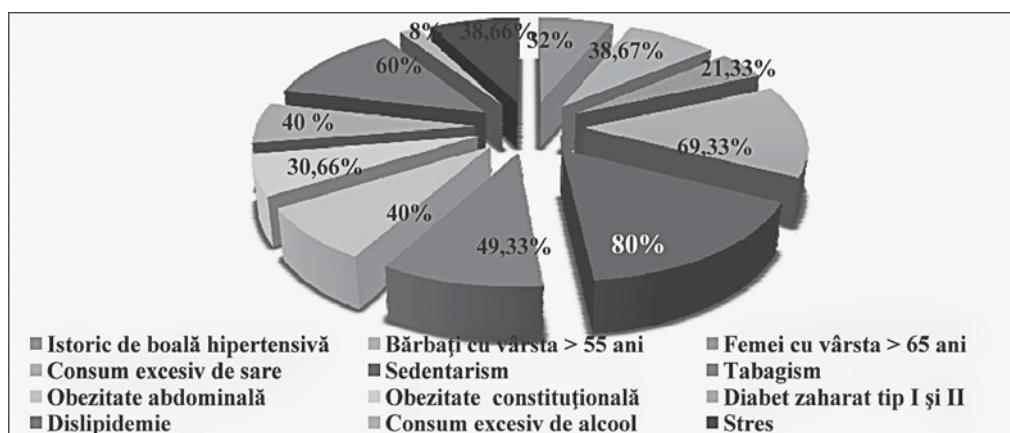


Fig. 2. Distribuția factorilor de risc cardiovasculari la pacienții hipertensivi

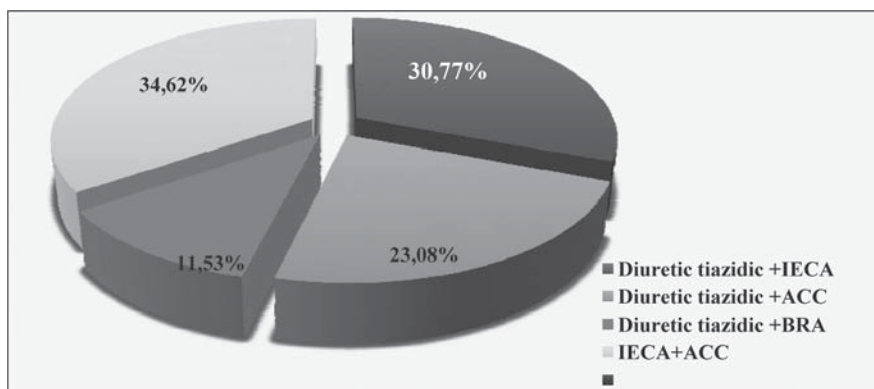


Fig. 3. Reprezentarea grafică a medicației combinate administrate pacienților cu HTA și deficit cognitiv

ținut sedentarismului (80%), obezității (70,66%), consumului excesiv de sare (69,33%) și dislipidemiei (60%). Prezența factorilor de risc CV nemodificabili, precum vârsta >55 de ani la bărbați a fost consemnată la 29 pacienți (38,67%). Prevalența femeilor cu vârsta > 65 de ani a constituit 21,33% (16 femei). Istoricul familial de boală hipertensivă a fost consemnat la 32% de pacienți. Datele literaturii moderne de domeniu stipulează utilizarea monoterapiei anti-hipertensive la aproximativ un sfert dintre cazuri și a terapiei combinate la 75% din pacienți (Oana-Florentina Tăutu, 2014; Tomas J. Welsh, 2014).

Datele reflectate în imagine denotă o prevalență înaltă a tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie în asociere cu blocații canalelor de calciu și diureticele tiazidice.

Rezultatele noastre pun în evidență prezența deficitului cognitiv ușor în 50% cazuri (13 pacienți). Deficitul cognitiv sever constituie 11,54% (3 pacienți) înregistrat la pacienții cu numeroase accidente vasculare cerebrale repetate în anamneză.

Analizând rezultatele obținute am relevat diverse implicări ale cogniției în HTA. Astfel, dificultăți de orientare temporală și spațială, înțelegere și repetare

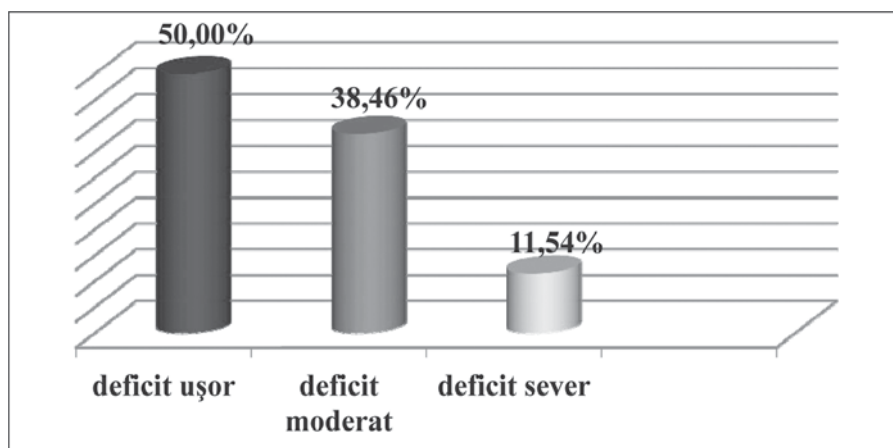


Fig. 4. Cuantificarea performanței cognitive conform scalei MMSE

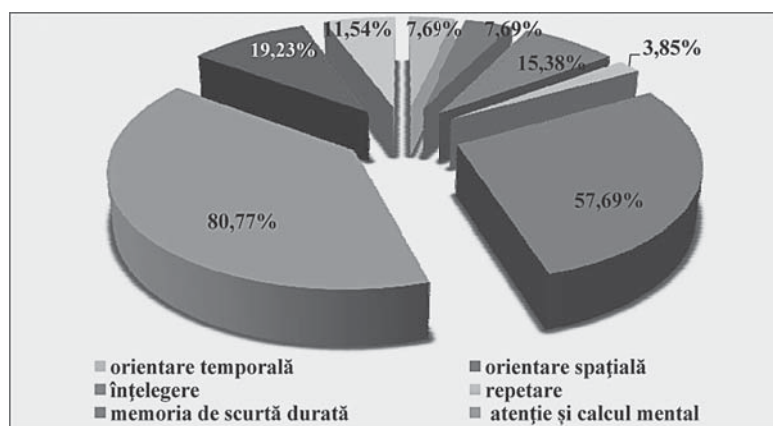


Fig. 5. Reprezentarea deficiențelor cognitive pe domenii

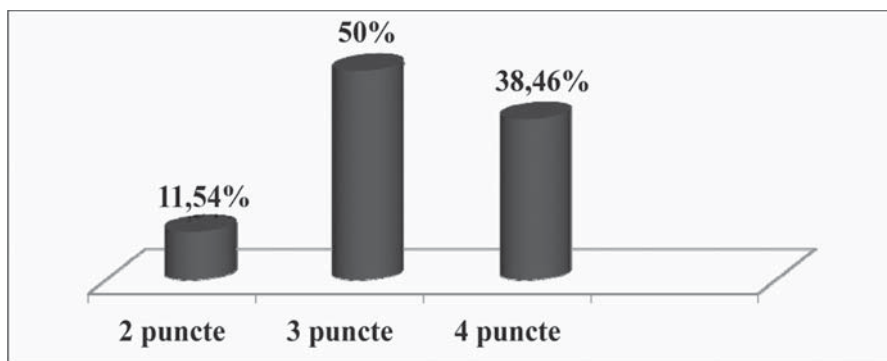


Fig. 6. Cuantificarea performanței cognitive conform Testului Ceasului

au fost înregistrate în 9 cazuri, ceea ce denotă că majoritatea pacienților cu HTA și deficit cognitiv își păstrează abilitățile de orientare, răspund cu exactitate despre anul, luna, ziua, data și locul unde are loc convorbirea. Frecvența deficitului de atenție și a calculului mental la pacienții incluși în studiu s-a dovedit a fi semnificativă, evidențiindu-se în 80,77%. De asemenea s-a înregistrat o pondere mare a deficiențelor în domeniul memoriei de scurtă durată (57,69%).

Datele noastre contravin datelor literaturii, unde se stipulează prezența pe prim plan a deficiențelor cognitive în domeniul orientării temporale și spațiale (8%), atenției și calculului (3-5%), repetării unei propoziții (2,5%) și limbajului (2%) (Shilpa Gaidhane, 2014; Yeung PY., 2014).

Este relevant faptul că toți pacienții cu deficit cognitiv (26 pacienți) au fost diagnosticați prin intermediul scalei MMSE, fapt care argumentează sensibilitatea înaltă a acesteia față de scăderea performanțelor cognitive. Prin intermediul testului ceasului doar 16 pacienți au fost diagnosticați cu declin cognitiv.

Discuții. Literatura modernă de domeniu relevă o frecvență înaltă (45%) a utilizării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, în special a celor ce traversează bariera hematoencefalică (perindopril, ramipril, trandolapril) la pacienții cu hipertensiune arterială și declin cognitiv (Tomas J. Welsh, 2014). În studiile contemporane se menționează că la hipertensivi de obicei, nu se înregistrează tulburări cognitive severe (demență). Performanțele lor cognitive se încadrează cel mai frecvent în deficit cognitiv ușor și moderat (Gottesman R., 2014). Pe parcursul pregătirii informaționale am constatat că testul ceasului nu confirmă diagnosticul de disfuncție cognitivă. El poate fi util în determinarea necesității unor evaluări cognitive suplimentare, ca de exemplu MMSE (Li T., 2014; Peters R.; 2014, Sang-Heon Lee; 2014; Sorbi S., 2014).

Datele noastre contravin datelor literaturii, unde se stipulează prezența pe prim plan a deficiențelor cognitive în domeniul orientării temporale și spațiale (8%), atenției și calculului (3-5%), repetării unei pro-

poziții (2,5%) și limbajului (2%) (Shilpa Gaidhane, 2014; Yeung PY., 2014)

Concluzie

Prevalența declinului cognitiv la pacienții cu hipertensiune arterială a constituit 34,67%, cu o predominanță feminină de 18,67%. Factorii precipitanți ai deficitului cognitiv pentru pacienții cu hipertensiune arterială conform studiului nostru au fost vârsta pacienților la momentul examinării 55-65 ani (57,69%), durata bolii de 10-15 ani (30,76%), mediul urban (76,92%), dislipidemia (73,07%), sedentarismul (65,38%), tabagismul (53,84%), obezitatea (34,61%), hiperglicemia (30,76%). Scala Mini Mental State Examination posedă o sensibilitate și specificitate înaltă în stratificarea performanțelor cognitive la pacienții hipertensivi, iar Testul ceasului apreciază disfuncțiile vizual-constructive. Combinații protective pentru deficitul cognitiv sunt: Inhibitorii enzimei de conversie în asociere cu blocații canalelor de calciu (34,62%) și inhibitorii enzimei de conversie în asociere cu diureticele tiazidice (30,77%).

Bibliografie

- Gaidhane Shilpa, Gaidhane Abhay, Zahiruddin Quazi Syed, Khatib Nazli *Essential hypertension and cognitive function in elderly*. // Global journal of medicine and public health, 2014; Vol. 3, Nr.2.
- Sorbi S., Hort J., erkinjunttit. *EFNS/ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia*. European Journal of Neurology, 2012; Vol.19, p.1159-1179.
- Soroceanu Ala. *Particularitățile lupusului eritematos sistemic cu afectarea sistemului nervos*, 2011; 148 p.
- Rubattu Speranza, Pagliaro Beniamino, Pierelli Giorgia, et. al. *Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mitochondrial Oxidative Stress*. International Journal of Molecular Sciences, 2015; p. 823-839.
- Welsh Tomas J., Gladman John R., Gordon Adam L. *The treatment of hypertension in people with dementia: a systematic review of observational studies*. BMC Geriatrics 2014; Vol. 14, p.19.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC

Vladimir Andronati – doctorand, Inna Cernei – medic rezident,

Livi Grib – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Nadejda Stratan – medic rezident,

Alexandra Grejdieru – dr. în șt. med., conf. univ.,

Elena Bivol – doctorandă, Elena Samohvalov – dr. în șt. med.,

Alina Toma – medic rezident,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova,

²IMSP SCM „Sfânta Treime

timovskaya.inna@mail.ru

Rezumat

Hipotiroidismul subclinic (HTS) este o afecțiune răspândită cu efecte cardiovasculare (CV) adverse. Acesta este definit ca niveluri serice normale ale tiroxinei libere (fT4) și creșterea nivelului seric al hormonului stimulator tiroidian (TSH>4 mU/l) [35, 37] (fig. 1). Prevalența HTS la adulți a fost raportată între 7% și 10% [15] și ea crește o dată cu vârsta, fiind mai mare la femei [4]. HTS este o patologie mascată prin faptul că aceasta este în general asimptomatică, însă asociată cu efecte nocive asupra sistemului CV [35]. Printre acestea se numără rigiditatea arterială și disfuncția cardiacă diastolică [20], disfuncția endotelială [28], creșterea grosimii intima-medie la nivelul arterei carotide [22], boala arterelor coronare și decese legate cu boli coronariene [32]. Mecanismele ce leagă HTS cu bolile CV includ dislipidemia și stresul oxidativ [22, 39].

Cuvinte-cheie: hipotiroidism subclinic, risc cardiovascular, adult

Summary. Cardiovascular involvement in subclinical hypothyroidism

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a common disorder, which has adverse cardiovascular effects. SCH is defined as normal serum levels of free thyroxine (fT4) and increased serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) [35]. The prevalence of SCH has been reported to be between 7% and 10% in adults [15]. The prevalence increases with age, and is higher in women [4]. SCH is an insidious disease in that it is generally asymptomatic, yet it is associated with deleterious effects on the cardiovascular system [35]. Among these, arterial stiffness and cardiac diastolic dysfunction [20], endothelial dysfunction [28], increased carotid intima-media thickness [22], coronary artery disease (CAD) and CAD related death [32] are the most prominent. Mechanisms linking SCH to cardiovascular disease include dyslipidemia and oxidative stress [22, 39].

Key words: subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk, adult

Резюме. Сердечно-сосудистые поражения при субклиническом гипотиреозе

Субклинический гипотиреоз (СГ) является распространенным заболеванием, оказывающим негативное влияние на сердечно-сосудистую (СС) систему. СГ называется повышение в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ>4 мкМЕ/мл) при нормальном уровне свободного тироксина (fT4) [35, 37] (рис. 1). Распространенность СГ у взрослого населения составляет от 7% до 10% [15], увеличиваясь с возрастом и превалируя у женщин [4]. Называясь также скрытой патологией, СГ протекает бессимптомно, но ассоциируется с неблагоприятными последствиями для СС системы [35]. К ним относятся: артериальная ригидность и диастолическая дисфункция сердца [20], эндотелиальная дисфункция [28], утолщение слоя интима-медиа сонных артерий [22], поражение коронарных сосудов сердца и смертность, связанная с коронарной сердечной болезнью [32]. Механизмами, также связывающими СГ и СС заболевания, являются дислипидемии и оксидативный стресс [22, 39].

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистый риск, взрослый

Introducere

Hormonii tiroidieni sunt un regulator important al funcției cardiace și al sistemului vascular. Controlul funcției CV de către hormonii tiroidieni se realizează atât prin modularea expresiei genelor celulei miocardice cât și prin efecte directe asupra canalelor ionice transmembranare [41]. Datorită acestor relații strânse, modificările nivelurilor serice ale hormonilor tiroidieni induc alterări hemodinamice importante. Modelul manifestărilor CV este similar la HTS și cel clinic

ceea ce sugerează că și un grad mai mic al deficienței hormonale tiroidiene ar putea afecta de asemenea sistemul CV [41].

Efectele CV ale insuficienței tiroidiene, încep cu tulburări importante în metabolismul lipidelor prin creșterea disponibilității în serul circulator a excesului de colesterol, LDL-colesterol și alte fracțiuni lipidice care stau la baza fiziopatologiei aterosclerozei cu interesarea sistemului arterial coronarian și periferic. Deopotrivă metabolismul proteic este disturbat cu

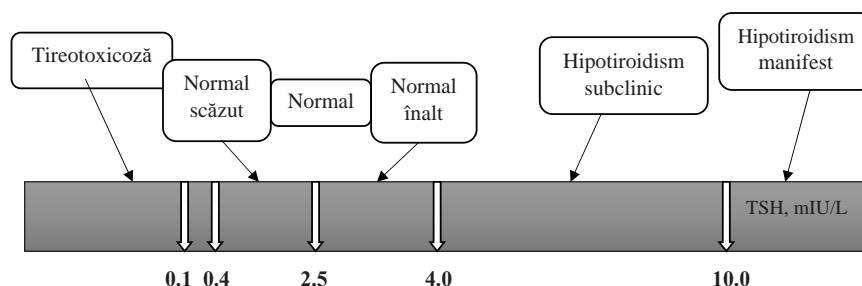


Fig 1. Interpretarea contemporană a nivelului TSH

afectarea structurilor de bază al proteinelor contractile ale miocardului precum și contribuția la compoziția fluidului din efuziunea pericardică, dar și implicarea în sistemul fibrinolizei [9].

Deși este bine cunoscut faptul că hipertiroidismul poate produce fibrilație atrială, este mai puțin recunoscut faptul că hipotiroidismul poate predispuce la disritmii ventriculare [41].

În hipotiroidism debitul cardiac scade cu 30% până la 50% [41]. Funcția sistolică și diastolică sunt reduse în repaus și în timpul efortului, afectând astfel, calitatea vieții [41]. Presarcina este scăzută datorită funcției diastolice depreciate și volumului sanguin redus [31]. Restabilirea funcției tiroidiene normale inversează, de cele mai multe ori, anomaliile hemodinamicii CV.

Epidemiologie

Hipotiroidismul subclinic (HTS), definit ca niveluri serice normale ale tiroxinei libere (fT4) și creșterea nivelului seric al hormonului stimulator tiroidian (TSH > 4 mU/l), este o afecțiune răspândită [35, 37] (fig. 1). Prevalența HTS în populația generală variază între 1,3%–17,5% în funcție de vârstă și de gender. Incidența HTS este mai mare la femei decât la bărbați, crescând cu vârsta și atingând la femei 21% și la bărbați peste 74 de ani - 16%. HTS apare mai frecvent

în rezultatul tratamentului chirurgical sau cu iod radioactiv al hipertiroidiei, în afecțiuni autoimune (boala Addison, diabetul zaharat de tip 1, anemia pernicioasă). Anual 5% din cazurile cu HTS evoluează cu dezvoltarea hipotiroidiei manifeste [37, 39].

Fiziopatogenie

➤ Hipotiroidismul subclinic și disfuncția diastolică

T3 și T4 sunt sintetizate de glanda tiroidă ca răspuns la stimularea TSH. T4 este secretată în totalitate de glanda tiroidă, zilnic 100 μgr, din care 99,9% - formă cuplată cu proteinele și 0,03% - forma liberă (fT4). T3 provine din două procese: 20% - secretate direct de glanda tiroidă și 80% - prin conversia T4 cu ajutorul 5'-monodeiodinazei. În cardiomiocite T3 își exercită acțiunea celulară prin legarea cu receptorii nucleari ai hormonului tiroidian (TRs). Acest fapt inițiază expresia genelor cardiace specifice și formarea proteinelor intracelulare noi cu includerea și celor 2 izoforme de proteine contractile ale filamentului gros în miocitele cardiace [15]. Ca²⁺-ATP-aza din reticulul sarcoplasmic și inhibitorul său, fosfolamban, reglează ciclismul de calciu intracelular. Împreună, ele sunt responsabile pentru funcția contractilă și relaxarea diastolică a cordului (fig. 2). Receptorii β-adrenergici și Na-K-ATP-aza sunt, de asemenea, reglate de T3 [15].

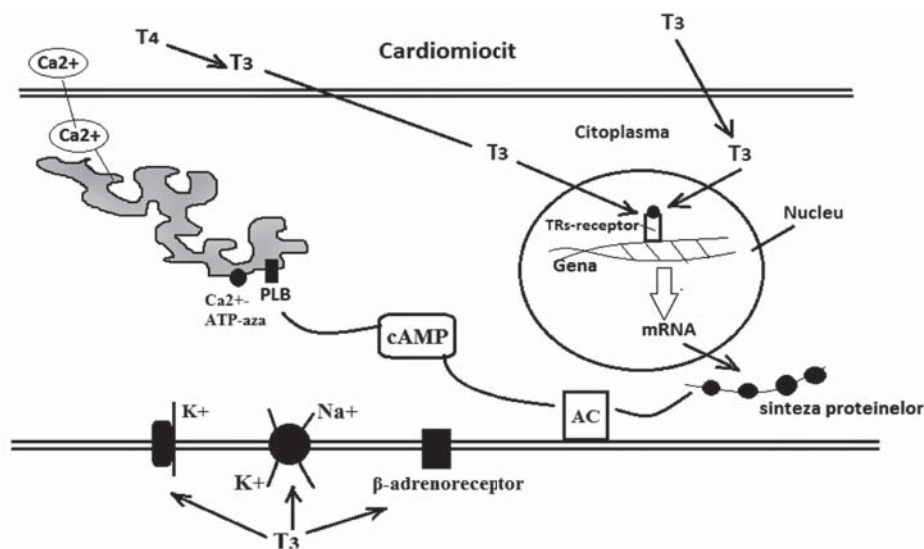


Fig 2. Efectele T3 asupra cardiomiocitului

În HTS are loc scăderea contractilității cardiace ca rezultat al micșorării reabsorbției de Ca^{2+} și expresiei reduse a Ca^{2+} -ATP-azei în reticulul sarcoplasmic, cât și a creșterii expresiei inhibitorului sau fosfolambanului [15]. Împreună, aceste proteine funcționează în ciclicitatea calciului intracelular și astfel în reglarea funcției diastolice. Aceste modificări genomice explică modificările fiziologice cum ar fi încetinirea fazei de relaxare isovolumetrică a funcției diastolice [41].

Într-un studiu supravegheat 12 ani pe 3044 de participanți cu vârsta de peste 65 ani care nu aveau din start insuficiență cardiacă (IC), de-a lungul celor 12 ani de monitorizare 736 au dezvoltat IC. Cei care au avut TSH mai mare de 10 mUI/l, au avut o incidență a IC de 41,7 față de cei 22,9 per 1000 de persoane. Concomitent masa ventriculară a crescut semnificativ la cei cu TSH mai mare de 10 mUI/l față de cei cu valori mai mici ale TSH. Administrarea tratamentului de substituție a readus modificările de volum și hemodinamice ventriculară la starea de start [9]. Un alt studiu demonstrează că la unii pacienți normalizarea nivelului TSH după o perioadă de tratament de 6 luni contribuie la schimbări pozitive în ceea ce privește parametrii cardiaci esențiali [18].

Mai multe studii demonstrează o corelație strânsă între pro-BNP și fT3. Peptidele natriuretice sunt secretate în miocitele cardiace și reglează balanța sodiului și a apei în organism, jucând un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Expresia genelor peptidelor natriuretice, de asemenea, este reglată de către hormonii glandei tiroide [15]. Ultimile studii au raportat că T3 a fost negativ corelată cu logBNP la pa-

cienții cu IC și fracția de ejeecție prezervată, disfuncția ventriculară stângă idiopatică și post-chirurgie cardiacă [36, 5]. *Takeda și colaboratorii* au raportat că repararea aortică endovasculară a crescut rigiditatea arterială și disfuncția diastolică a ventriculului stâng (VS) [40]. *Masugata și colaboratorii* au arătat că rigiditatea arterială, evaluată folosind indicele CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) a fost pozitiv corelată cu BNP plasmatic la pacienții hipertensivi. Studiul de față sugerează că creșterea CAVI este asociată cu valorile ridicate ale pro-BNP și disfuncția diastolică a VS în HTS [21].

➤ **Hipotiroidismul subclinic și rigiditatea arterială**

Este cunoscut faptul că extensibilitatea redusă a aortei cauzează debutul bolii cardiace și este un factor independent ce determină prognosticul. CAVI este un indice care reflectă rigiditatea arterelor și se calculează pe baza diametrului și presiunii intravasculare a arterei carotide, evaluate ecografic.

Hormonii glandei tiroide stimulează creșterea sintezei și eliberarea oxidului nitric (NO) din celulele endoteliale. La pacienții cu HTS creșterea tensiunii arteriale și a disfuncției endoteliale ca rezultat al reducerii a oxidului nitric poate fi o caracteristică majoră asociată cu rigiditate arterială crescută [20] (fig. 3).

Shirai și colaboratorii au demonstrat că indicele CAVI a fost crescut independent de tensiunea arterială la pacienții cu HTS [37]. Mai multe studii au dovedit faptul că rigiditatea arterială este mai mare la pacienții cu HTS [6, 11, 25]. Funcția diastolică afectată a VS în stare de repaus a fost clar demonstrată la subiecții cu HTS prin ecocardiografia Doppler și ven-

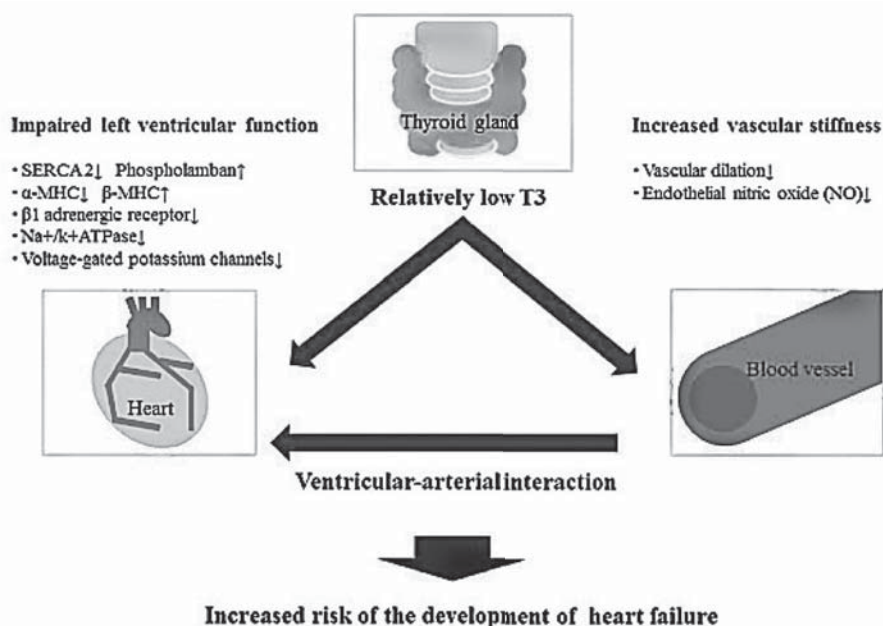


Fig. 3. Mecanismul de dezvoltare a insuficienței cardiace la pacienții cu hipotiroidie subclinică (Circulation Journal Vol.78, June 2014)

tricolografia radionuclidă: timpul de relaxare isovolumetric este prelungit și rata de umplere este afectată în comparație cu lotul martor [2]. *Nagasaki și colab.* a sugerat că presiunea arterială diastolică majorată ar putea fi asociată cu o creștere a vitezei pulsatile la pacienții cu HTS [23].

➤ **Hipotiroidismul subclinic și proteina C-reactivă**

Proteina C-reactivă crescută și inflamația este asociată cu HTS. *Tian și colab.* au constatat că HTS a fost asociată cu o rigiditate crescută în artera carotidă cauzată de nivelurile crescute ale proteinei C-reactive [42]. *Krysiak și colab.* de asemenea au demonstrat că nivelurile plasmatice a proteinei C-reactive de sensibilitate înaltă, homocisteinei și fibrinogenului au fost crescute la pacientele cu HTS netratat [17].

HTS consolidează profilul aterogen, cu apariția disfuncției endoteliale, apariția și creșterea serică a proteinei C-reactive ca marker a inflamației aterogene și factor de predicție a evenimentelor coronariene în desfășurarea bolii ischemice miocardice. Nivelul ridicat de TSH în HTS contribuie la disfuncții endoteliale [8], iar disfuncția endotelială și inflamația la rândul ei cauzează reducerea sintezei și eliberării NO.

O nouă legătură între HTS și riscul aterogenic o oferă nivelurile scăzute de omentina-1, indusă de TSH [8]. Omentina-1 este o adipokină cardioprotectoare, micșorarea nivelurilor ai căreia ar putea contribui la inducerea unei disfuncții CV și la dezvoltarea insulinorezistenței.

➤ **Hipotiroidismul subclinic și metabolismul lipidic**

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu hipotiroidie au niveluri crescute de lipide serice. Hipotiroidismul se caracterizează prin hipercolesterolemie, o creștere marcată a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-colesterol, VLDL-colesterol), a trigliceridelor și a apolipoproteinei B [1, 15, 19, 45].

Modificările profilului lipidic sunt, de asemenea, evidente în HTS [45]. Deși hipotiroidismul este frecvent asociat cu hiperlipidemie, relația dintre HTS și hiperlipidemie rămâne controversată [20]. Unele studii au demonstrat că creșterea LDL-colesterolului în HTS este reversibilă după substituția cu hormonii tiroidieni [28], în timp ce alte studii au arătat creșterea colesterolului total fără modificări semnificative ale fracției lipoproteinelor cu densitate mică [34]. Mai mult decât atât, fumătorii cu HTS au avut niveluri ale lipidelor serice mai mari în comparație cu cei nefumători [20].

Cu toate acestea, un studiu recent a descoperit relația dintre HTS și hipertrigliceridemie la femeile de vârstă mijlocie și care nu au prezentat factori de risc CV în jumătate din cazuri [33]. Un alt studiu a

demonstrat corelația dintre TSH-crescut la pacienții cu HTS și riscul de a dezvolta ateroscleroza ca urmare a creșterii colesterolului total, LDL-colesterolului, proteinei C-reactive în ser [8]. Acestea au diminuat semnificativ după 6 luni de terapie cu L-tiroxină, iar nivelurile scăzute de NO și omentina-1, invers au fost crescute [8].

Krysiak și colab. au arătat că efectul atorvastatinei asupra fracțiilor lipidice (colesterol total și LDL-colesterol) a fost mai puțin pronunțat la pacienții cu HTS netratat, decât la persoanele cu hipotiroidismul tratat sau cu funcția normală a glandei tiroide [17]. În mod similar, efectul atorvastatinei asupra proteinei C-reactive de sensibilitate înaltă, homocisteinei, fibrinogenului și acidului uric a fost mai mic la pacienții cu HTS netratat [17]. Acest fapt ar sugera că efectul atorvastatinei asupra lipidelor plasmatice și asupra nivelurilor plasmatice de alți factori de risc CV parțial depinde de funcția glandei tiroide.

Sayin și colab. la fel ca și alte studii precedente au demonstrat că îngroșarea țesutului adipos epicardic poate fi diminuată prin terapia de substituție cu hormoni tiroidieni la pacienți cu HTS [35, 16, 43].

Riscul cardiovascular global

Este dovedit faptul că HTS este asociat atât cu o serie de factori de risc CV, cât și cu o rată crescută a mortalității CV [13]. Totuși, există date limitate, privind rezultatele tratamentului acestuia cu levotiroxină pe termen lung. HTS a fost asociat cu creșterea markerilor independenți ai riscului CV, cum ar fi vâscozitatea plasmii, fibrinogenul, proteina C-reactivă și homocisteină [44].

În 2000 studiul Rotterdam constată că HTS a fost asociat cu o mai mare prevalență ajustată cu vârsta a aterosclerozei aortice și a infarctului miocardic 1,7 (95% CI 1,1-2,6) respectiv 2,3 (95% CI 1,3-4) [26].

În 2005 într-un studiu de supraveghere de 20 ani (Busselton din Australia de vest) a fost identificat că HTS este un indicator independent al bolii cardiace coronariene. În analiza longitudinală riscul crescut a fost prezent pentru nivele TSH atât în intervalul 4-10 mU/l cât și mai mari de 10 mU/l [26].

Un studiu de supraveghere de 4 ani „Studiul Sănătății, Îmbătrânirii și Întreținerii corporale” efectuat în SUA pe bărbați și femei a tras concluzia că HTS este asociat cu riscul crescut de IC congestivă pentru nivelul TSH de cel puțin 7 mU/l [3].

În 2007 un studiu a observat rate mai mici de supraviețuire prin decesul cardiac în HTS comparativ cu eutiroidienii 2,4 (95% CI 1,36-4,21) respectiv 2,01 (95% CI 1,33-3,04) [26].

Studii de meta-analize din 1996-2005 examinate în 2006 au indicat că HTS sporește riscul bolii cardiace coronariene (1,65 CI 1,28-2,12) [9].

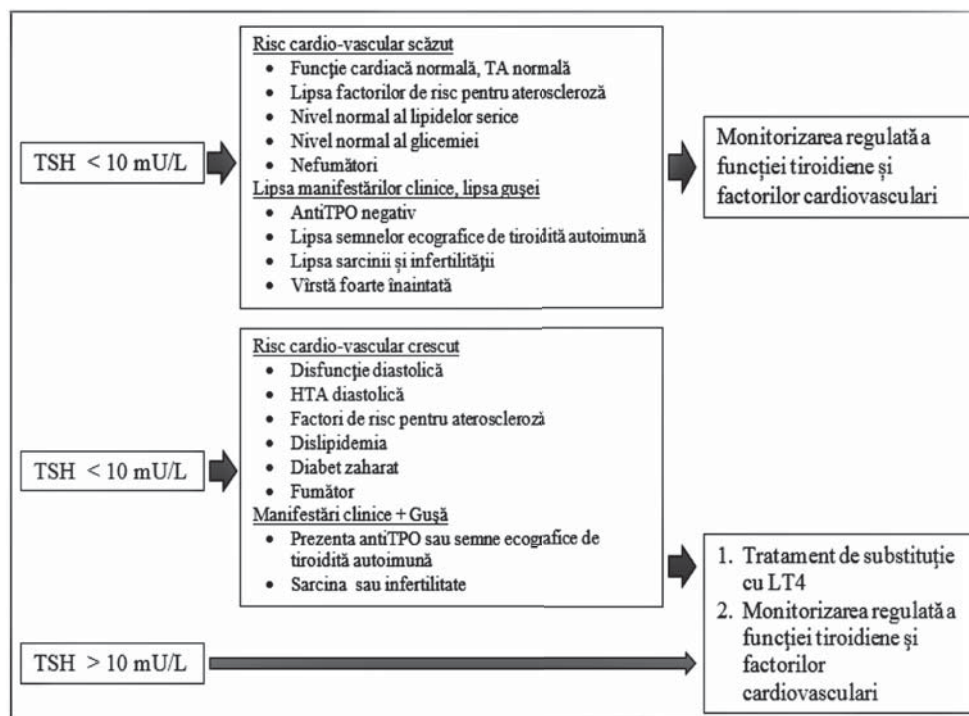


Fig. 4. Hipotiroidism subclinic. Management (Protocol clinic național. Hipotiroidia. Chișinău, 2008)

Tot mai multe studii arată asocierea între HTS cu boala coronariană [6, 7, 38]. O meta-analiză recentă a arătat că HTS a fost asociat cu un risc crescut de mortalitate din cauza evenimentelor coronariene [6]. *Silva și colab.* au demonstrat prezența bolii coronariene la pacienții asimptomatici cu HTS prin măsurarea Ca^{2+} în arterele coronare. A fost dovedit faptul că HTS prezintă un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, în special la pacienții cu riscul SCORE moderat și înalt [38].

Ultimele meta-analize au confirmat faptul că HTS este asociat cu creșterea evenimentelor CV și a mortalității, în special la persoanele tinere și la adulții de vârstă mijlocie [24, 29].

Tratamentul cu levotiroxina a fost asociat cu mai puține evenimente de boală cardiacă ischemică la persoanele mai tinere, dar acest lucru nu a fost evident la cei în vârstă [30]. Aceste rezultate indică faptul că terapia HTS poate reduce riscul evenimentelor cardiovasculare. Totuși există și studii controversate, de exemplu un studiu de cohortă bazat pe o populație de persoane în vârstă de 85 de ani a arătat că HTS a fost asociat cu o rată de supraviețuire mai mare în comparație cu indivizii eutiroidieni [10].

Deși efectul unui tratament de substituție hormonală asupra mortalității rămâne neclar, funcția glandei tiroide ar trebui să fie evaluată la oricare pacient cu IC nou diagnosticată [14].

Management

Confirmarea diagnosticului necesită repetarea investigațiilor peste 1 lună și excluderea altor cauze de majorare a TSH (fig. 4).

Grupurile de experți în domeniu divizează pacienții cu HTS în două categorii: (i) creșterea moderată a TSH (4,5 – 10 mU/l); (ii) creșterea importantă a TSH (>10 mU/l).

Concluzii

1. Hipotiroidismul subclinic este o problemă clinică comună ce are rol cheie în reglementarea funcției sistemului cardiovascular și poate contribui la evoluția clinică a bolii coronariene, insuficienței cardiace, a manifestărilor aritmice.

2. Screening-ul pentru disfuncții tiroidiene este recomandat pentru toți pacienții cu patologie cardiovasculară. Hipotiroidismul subclinic este considerat a fi un factor de risc cardiovascular modificabil.

3. Tratamentul cu hormonii tiroidieni poate face reversibil structura și funcția cardiacă. Revigorarea în sistemul cardiovascular este direct proporțională cu întoarcerea la statutul eutiroidian.

4. Disfuncția tiroidiană poate juca un rol important în progresia insuficienței cardiace. Deseori, corectarea disfuncției tiroidiene trebuie să fie prima intenție la pacienții cu insuficiență cardiacă.

5. Cooperarea strânsă între endocrinologi și cardiologi este esențială pentru a identifica cele mai bune opțiuni de tratament.

Bibliografie

- Andersen M.N., Olsen A.M., Madsen J.C., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Selmer C. *Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality*. PLOS ONE, 2015; 10(6): e0129793.

2. Biondi B., Cooper D.S. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocrine Reviews, 2008; 29: 76-131.
3. Biondi B. *Heart failure and thyroid dysfunction*. Eur J Endocrinol, 2012; 167: 609-618.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 2000; 160(4): 526-34.
5. Cantinotti M., Lorenzoni V., Storti S., Moschetti R., Murzi B., Marotta M. *Thyroid and brain natriuretic peptide response in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease: Age-related variations and prognostic value*. Circ J, 2013; 77: 188-197.
6. Cappola A.R., Ladenson P.W. *Hypothyroidism and atherosclerosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 2438-2444.
7. Collet T.H., Bauer D.C., Cappola A.R., Asvold B.O., Weiler S., Vittinghoff E. *Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014; 99(9): 3353-62.
8. Gao C.X., Yang B., Guo Q., Wei L.H., Tian L.M. *High Thyroid-Stimulating Hormone Level is Associated with the Risk of Developing Atherosclerosis in Subclinical Hypothyroidism*. Horm Metab Res, 2015; 47(03): 220-224.
9. Găluşcă D., Lazăr A. *Afectarea cardiovasculară în hipotiroidism*. Suşineri teze de doctorat, Oradea, 2011.
10. Gussekloo J., Meinders A.E., Frölich M., Westendorp R.G. *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. JAMA, 2004; 292(21): 2591-2599.
11. Hamano K., Inoue M. *Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment*. Endocr J, 2005; 52: 95-101.
12. Iacobellis G., Malavazos A.E., Corsi M.M. *Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice*. Int J Biochem Cell Biol, 2011; 43: 1651-4.
13. Kim T.H., Choi H.S., Bae J.C., Moon J.H. *Subclinical hypothyroidism in addition to common risk scores for prediction of cardiovascular disease: a 10-year community-based cohort study*. Eur J Endocrinol, 2014; 171(5): 649-57.
14. Kinugasa Y., Yamamoto K. *Subclinical Hypothyroidism as a New Therapeutic Target for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Circulation Journal, 2014; 78: 1333-1334.
15. Klein I., Danzi S. *Thyroid disease and the heart*. Circulation, 2007; 116: 1725-1735.
16. Korkmaz L., Sahin S., Akyuz A.R., Ziyrek M., Anaforoglu I., Kose M. *Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism*. Med Princ Pract, 2013; 22(1): 42-6.
17. Krysiak R., Gilowski W., Okopien B. *Different Effects of Atorvastatin on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in Hypercholesterolemic Women with Normal Thyroid Function and Subclinical Hypothyroidism*. Endocrinol Diabetes, 2015; 123(03): 182-186.
18. Krysiak M., Slusarczyk E., Popowicz B., Janiewicz-Wika J., Klencki M., Słowińska-Klencka D. *Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters*. Pol Merkur Lekarski, 2014; 37(217): 17-23.
19. Laway B.A., War F.A., Shah S., Misgar R.A., Kumar Kotwal S. *Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism*. Int J Endocrinol Metab, 2014; 12(3): e17496.
20. Masaki M., Komamura K., Goda A., Hirofumi S., Otsuka M., Nakabo A. *Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism*. Circ J, 2014; 78(6): 1494-500.
21. Masugata H., Senda S., Inukai M., Murao K., Himoto T., Hosomi N. *Association of cardio-ankle vascular index with brain natriuretic peptide levels in hypertension*. J Atheroscler Thromb, 2012; 19: 255-262.
22. Monzani F., Caraccio N., Kozakowa M., Dardano A., Vittone F., Virdis A. *Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89(5): 2099-106.
23. Nagasaki T., Inaba M., Kumeda Y., Hiura Y., Shirakawa K., Yamada S. *Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 154-158.
24. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. Ann Intern Med, 2008; 148(11): 832-845.
25. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D., Mathew T., Fraser A.G., Lazarus J.H. *Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 2126-2132.
26. Pearce S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeauh J.L. *2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism*. Eur Thyroid J, 2013; 2(4): 215-228.
27. Protocol clinic national. *Hipotiroidia*. Chişinău, 2008.
28. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U. *The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(5): 1715-23.
29. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M., Weaver J.U., Pearce S.H. *The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(8): 2998-3007.
30. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. *Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality*. Arch Intern Med, 2012; 172(10): 811-817.
31. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B. et al. *Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study*. J Am Coll Cardiol, 2005; 45: 439-445.
32. Rodondi N., Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality*.

JAMA: the journal of the American Medical Association, 2010; 304(12): 1365–74.

33. Rubio M.A., Lopez P.J., Montes J.A., Lopez M.F., Albero J.S., Lopez P.B. *Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular*. Nutr Hosp, 2015; 31(5): 2095-2102.

34. Rush J., Danzi S., Klein I. *Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy*. The Endocrinologist, 2006; 16: 279–285.

35. Sayin I., Erkan A.F., Ekici B., Kutuk U., Corakci A., Tore H.F. *Thickening of the epicardial adipose tissue can be alleviated by thyroid hormone replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism*. Polish Heart Journal, 2016. ISSN: 0022-9032.

36. Selvaraj S., Klein I., Danzi S., Akhter N., Bonow R.O., Shah S.J. *Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction*. Am J Cardiol, 2012; 110: 234–239.

37. Shirai K., Hiruta N., Song M., Kurosu T., Suzuki J., Tomaru T., et al. *Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: Theory, evidence and perspectives*. J Atheroscler Thromb, 2011; 18: 924–938.

38. Silva N., Santos O., Morais F., Gottlieb I., Hadlich M. *Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in*

subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. Eur J Endocrinol, 2014; 171(3): 327-34.

39. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. *Subclinical thyroid disease*. Scientific Review and Guidelines for Diagnoses and Management, 2004; Vol. 291, No. 2.

40. Takeda Y., Sakata Y., Ohtani T., Tamaki S., Omori Y., Tsukamoto Y. *Endovascular aortic repair increases vascular stiffness and alters cardiac structure and function*. Circ J, 2014; 78: 322–328.

41. Tănase D., Cosovanu A., Arsenescu C. *Manifestări cardiovasculare în disfuncțiile tiroidiene*. Sușineri teze de doctorat. Iași, 2014.

42. Tian L., Gao C., Liu J., Zhang X. *Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism*. Eur J Intern Med, 2010; 21: 560–563.

43. Unubol M., Eryilmaz U., Guney E., Akgullu C., Kurt Omurlu I. *Epicardial adipose tissue in patients with subclinical hypothyroidism*. Minerva Endocrinol, 2014; 39(2): 135- 40.

44. Vaya A., Gimenez C., Sarnago A., Alba A., Rubio O., Hernandez-Mijares A., Camara R. *Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk*. Clin Hemorheol Microcirc, 2014; 58(1): 1-7.

45. Xiao-Li L., Shan H., Shao-Fang Z., Jun W. *Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis*. Med Sci Monit, 2014; 20: 1432–1441.

ROLUL COMORBIDITĂȚILOR ÎN DETERMINISMUL CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII HIPERTENSIVI

Cristina Gheorghiu – studentă,
Lucia Mazur-Nicorici – dr. în șt. med., conf. univ.,
Snejana Vetrila – dr. în șt. med., conf. univ.,
Livi Grib – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”
mazurnlucia@yahoo.com

Rezumat

Studiul clinic a fost realizat pe un lot de 50 de pacienți care administrează tratament antihipertensiv cel puțin timp de 6 luni calendaristice și au necesitat internare (în IMSP Institutul de Cardiologie). Dintre aceștia, 58% au fost bărbați și 42% – femei, cu vârsta medie de 63,5 ani. Analiza de corelație efectuată a evidențiat o legătură puternică între funcționalitatea fizică și indicele de comorbiditate și, respectiv o corelație medie între sănătatea mintală și CCI. Calitatea vieții s-a dovedit a fi joasă la pacienții cu hipertensiune arterială, însă, la femei, atât funcționalitatea fizică, cât și sănătatea, sunt mai favorabile comparativ cu ale bărbaților.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, comorbidități, CCI, calitatea vieții

Summary. The impact of comorbidities on health related quality of life in hypertensive patients

The study was conducted in a group of 50 patients treated for hypertension for at least 6 months and required hospitalization (in the Institute of Cardiology), 58% of these were male and 42% - women, with a mean age of 63,5 years. The correlation analysis revealed a strong link between physical functionality and comorbidity index and a moderate, positive association between mental health as a dimension of HRQoL and CCI. Quality of life was found to be low in patients with hypertension, but in women, both physical functionality and mental health are more favorable compared to men.

Key words: hypertension, comorbidities, CCI, quality of life

Резюме. Влияние сопутствующих заболеваний на качество здоровья у больных гипертонической болезнью

Исследование проводилось на основе выборки из 50 пациентов, получавших лечение от гипертонии в течение не менее 6 месяцев, и которые нуждались в госпитализации (Институт Кардиологии), 58% из них были мужчины и 42% - женщины, со средним возрастом 63,5 лет. Корреляционный анализ показал сильную связь между физической функциональностью и индексом коморбидности, а также среднюю корреляцию между психическим здоровьем и ССИ. Мы доказали, что качество жизни у пациентов с гипертонией более низкая, но у женщин, и физическая функция, и психическое здоровье, являются более благоприятными по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сопутствующие заболевания, ССИ, качество жизни

Introducere

Hipertensiunea arterială prezintă o amenințare majoră de sănătate publică, determinând o morbiditate și mortalitate cardiovasculară în continuă creștere în condițiile îmbătrânirii populației [4].

Deplasarea ponderii dinspre valorile propriu-zise ale tensiunii arteriale către evaluarea riscului cardiovascular global reprezintă principalul progres al ultimilor ani în abordarea diagnostică și terapeutică a acestei patologii [4].

Totuși, studiile recente sunt orientate asupra îmbunătățirii calității vieții din perspectiva stării de sănătate a pacienților hipertensivi, punând accent pe funcționalitatea curentă, minimalizarea suferinței fizice și psihice, reabilitarea completă în cadrul familiei și societății [9]. Astfel, calitatea vieții din perspectiva stării de sănătate la pacienții care suferă de hipertensiune arterială se poziționează la un nivel mai inferior comparativ cu cea a populației sănătoase dacă se evaluează după valorile tensiunii arteriale, afectarea de organ-țintă, comorbidități și tratamentul administrat (atât farmacologic, cât și nonfarmacologic) [6]. Pe când, în ceea ce privește parametrii ca: vârsta înaintată, sexul feminin, statutul socio-economic scăzut și nivelul scăzut de educație, calitatea vieții este mai joasă atât pentru pacienții hipertensivi, cât și pentru populația generală [1, 7].

S-a observat că prezența comorbidităților la pacienții care suferă de hipertensiune arterială reduce efectul terapeutic și, respectiv, diminuează calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate. De asemenea, unele studii sugerează ideea precum că prezența comorbidităților și complicațiilor ar diminua mult mai semnificativ calitatea vieții pacienților hipertensivi, decât hipertensiunea arterială propriu-zisă. Însă, cu toate că efectul negativ al comorbidităților asupra calității vieții pacienților hipertensivi a devenit deja evident, puține studii au investigat în detalii această relație [5, 8].

Scopul studiului

Reieșind din cele expuse, lucrarea dată a avut ca scop aprecierea rolului comorbidităților cardiace și non-cardiace în determinismul calității vieții la pacienții hipertensivi.

Material si metode

Studiul clinic a fost realizat pe un lot de 50 de pacienți care administrază tratament antihipertensiv cel puțin timp de 6 luni calendaristice și au necesitat internare (în IMSP Institutul de Cardiologie). Pacienții au fost selectați aleatoriu, neexistând criteriile de excludere. Anchetarea pacienților s-a efectuat conform unei foi de lucru elaborate special pentru studiul dat și care a ținut să noteze toate datele necesare pentru realizarea scopului prestabilit.

Prima parte a foii de lucru a inclus datele generale ale pacienților, precum cele demografice (sex, vârstă, reședință), antropometrice (IMC, circumferința abdomenului), durata hipertensiunii arteriale și valorile tensionale maxime, factorii de risc (vârsta, dislipidemia, diabet zaharat, fumat, alimentație incorectă, activitate fizică redusă, factor psihologic, istoric familial, obezitate abdominală), datele examenărilor paraclinice (de laborator, ECG, EcoCG, Doppler al arterelor periferice), precum și tratamentul administrat, atât medicamentos (mono- sau politerapie), cât și nemedicamentos, complianța la tratament.

A doua parte a foii de lucru a fost reprezentată de evaluarea prevalenței diferitor tipuri de comorbidități la pacienții incluși în studiu și chestionarul de comorbiditate Charlson (CCI). Totodată, luând în considerare faptul că vârsta înaintată reprezintă un factor de risc important pentru pacienții ce suferă de patologie cardiovasculară, am evaluat și scorul Charlson corelat cu vârsta (Age Related Charlson Comorbidity Index; ARCCI), adăugând câte un punct pentru fiecare decadă peste 50 de ani.

Pentru început am notat toate patologiiile prezente în fiecare caz (informație preluată din spusele pacienților, datele din fișa de observație clinică și din cartela de ambulator), grupându-le după principiul anatomic, după cum urmează:

- Cord: angină pectorală, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, afecțiuni ale pericardului, valvulopatii;
- Vase: patologie arterială periferică, accident vascular cerebral, insuficiență venoasă cronică, aneurism;
- Sistem respirator: BPOC, astm bronșic, bronșită;

- Sistem gastro-intestinal: boală ulceroasă, hepatită, litiază biliară/colecistectomie;
- Sistem reno-urinar: litiază urinară, boală cronică de rinichi, hiperplazie benignă de prostată;
- Osteo-articular: osteoartroza, osteoporoză, radiculopatie;
- Endocrin: diabet zaharat, hiper/hipotiroidism, obezitate;
- Neuropsihiatric: demență, depresie.

Supraponderabilitatea și obezitatea au fost diagnosticate în conformitate cu criteriile OMS, iar obezitatea viscerală a fost definită după criteriile Adult Treatment Panel III (ATP III) ale National Cholesterol Education Program (NCEP) ca perimetrul abdomenului >102 cm pentru bărbați și >88 cm pentru femei.

Indicele de comorbiditate Charlson reprezintă un chestionar standardizat pentru evaluarea ratei de supraviețuire pe un termen de 10 ani la pacienții care suferă de mai multe patologii concomitente. Acest chestionar include 19 boli selectate și numerotate pe baza asocierii lor cu mortalitatea. Pentru fiecare condiție clinică a fost atribuit un număr de la 1 la 6, fiecare pacient având propriul index, care reprezintă suma acestor numere. Cu cât acest scor este mai mare, cu atât gradul de severitate a stării generale a pacientului este mai mare, iar rata de supraviețuire – mai mică. Scorul Charlson corelat cu vârsta (Age Adjusted Charlson Index) adaugă, pe lângă valorile asociate fiecărei patologii câte un punct pentru fiecare decadă peste 50 de ani (corectat 7/2014, inițial fiind de la 40 de ani) [3].

Pentru aprecierea indicelui Charlson la fiecare pacient, a fost utilizat un calculator on-line: <http://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-%28CCI%29-Calculator-765.html#here>

Acest indice este util în practica medicală pentru aprecierea agresivității tratamentului cu care medicul trebuie să abordeze pacientul [3].

Al treilea component al foii de lucru constă din chestionarul SF-12, completat de către pacient. Chestionarul SF-12 reprezintă o formă redusă a chestionarului SF-36, abordând 8 aspecte ale stării de sănătate:

SF-12 este un instrument generic, respectiv, poate fi aplicat la mai multe grupuri de subiecți, pentru evaluarea tuturor tipurilor de patologii sau afecțiuni și sunt aplicabile în orice unitate medicală și în populația generală. Prin calitățile sale (scurt, ușor de acceptat, sensibilitate înaltă), chestionarul SF-12 permite evaluarea percepției asupra propriei sănătăți a pacienților cronici în general [2]. Pentru calcularea indicilor respectivi, de asemenea, am utilizat un calculator on-line: <http://www.sf-36.org/demos/sf-12.html>, care a permis evaluarea a două scali ale calității vieții și anume: scala funcționalității fizice și cea a sănătății mintale.

Datele au fost prelucrate și supuse analizei statistice în programul Microsoft Excel 2013. Variabilele numerice continue, cu distribuție normală, sunt prezentate prin medie și deviație standard. Variabilele categoricale sunt exprimate prin frecvențe absolute și relative.

Rezultate și discuții

Grupul de studiu a fost reprezentat de 50 pacienți, internați cu diagnosticul primar de hipertensiune arterială. Dintre aceștia, 29 (58%) au fost bărbați și 21 (42%) – femei, cu vârsta medie de $63,5 \pm 8,7$ de ani. Participanții din mediul urban au suprareprezentat grupul de studiu, alcătuit 58,0% din totalul participanților.

Repartizând lotul de pacienți conform clasificării HTA (după ESC), am obținut următoarele rezultate: 3 (6%) pacienți sufereau de HTA grad I, 10 (20%) pacienți au avut HTA grad II și 37 (74%) – HTA grad III.

Valoarea maxima atribuită HTA gr. III poate fi explicată prin faptul că au fost examinați pacienți care au necesitat internare în staționarul IMSP Institutul de Cardiologie, dintre care 44 (88%) pacienți au fost internați în mod urgent, și 6 (12%) pacienți au fost trimiși de către medicul de familie.

Analizând lotul de studiu, 17 (34%) dintre pacienți s-au dovedit a fi supraponderali (cu $IMC \geq 25$ kg/m^2), iar 29 (58%) din participanți – obezi (cu $IMC \geq 30$ kg/m^2). Evaluând pacienții după metoda alternativă de obiectivizare a obezității și anume prin determinarea obezității abdominale dată de National Cholesterol Education Program (circumferința abdominală ≥ 102 pentru bărbați și ≥ 88 în cazul femeilor), s-a demonstrat că 35 (70%) dintre participanții studiului clinic au obezitate abdominală. Respectiv, valorile circumferinței abdominale prezintă o distribuție moderat deplasată spre dreapta în cazul ambelor sexe, și anume $104,5 \pm 11,4$ cm pentru bărbați și $99,5 \pm 11,0$ cm pentru femei.

Durata medie a tratamentului antihipertensiv la pacienții supuși studiului clinic a constituit $7,0 \pm 5,4$ ani. Am constatat că 2 (4%) dintre pacienți administrau monoterapie, iar 48 (96%) – terapie combinată.

Evaluând numărul de remedii medicamentoase antihipertensive incluse în terapia combinată la pacienții respectivi, s-a obținut o medie de $3,4 \pm 1,1$ preparate.

Nivele recomandate ale tensiunii arteriale au fost atinse în 34% (TA sistolică) și 46% (TA diastolică) din numărul total de pacienți. Respectiv, tratamentul medicamentos antihipertensiv s-a dovedit a fi efectiv în 28% din cazuri examinate. Tratamentul nonfarmacologic a fost recomandat tuturor pacienților, dintre care 88% întreprind măsurile respective (reducerea consumului de sare, sporirea consumului

de fructe și legume, reducerea consumului total de grăsimi, combaterea excesului ponderal, suprimarea fumatului, exerciții fizice zilnice).

Tabelul 1

Caracteristica pacienților (n = 50)

vârsta, ani	63,5 ± 8,7
sex, bărbați / femei, n (%)	29 (58,0)/21(42,0)
reședința, n (%)	
rural	21 (42,0)
urban	29 (58,0)
IMC, kg/m ²	31,4 ± 5,7
supraponderabilitate, n (%)	17 (34,0)
obezitate, n (%)	29 (58,0)
circumferința abdominală, cm	
bărbați	104,5 ± 11,4
femei	99,5 ± 11,0
obezitate abdominală, n (%)	35 (70,0)
tipul internării, n (%)	
urgent	44 (88,0)
programat	6 (12,0)
gradul hipertensiunii arteriale, n (%)	
grad I	3 (6,0)
grad II	10 (20,0)
grad III	37 (74,0)
durata HTA, ani	8,1 ± 7,2
durata terapiei antihipertensive, ani	7,0 ± 5,4
monoterapie, n (%)	2 (4,0)
politerapie, n (%)	48 (96,0)
numărul de medicamente	3,4 ± 1,1
metode nonfarmacologice	44 (88,0)

Datele sunt prezentate ca valoarea medie ± devierea standard

Reieșind din scopul studiului, am fost interesați în abordarea comorbidităților ca două sau mai multe patologii care există simultan, indiferent de interrelația cauzală a acestora. În acest context, ne-am propus să evaluăm incidența comorbidităților la pacienții supuși studiului clinic. Cercetarea literaturii moderne, de specialitate a selectat articole originale care raportează tipurile de comorbidități, frecvent întâlnite printre pacienții atât cu hipertensiune arterială, cât și alte patologii. Astfel, am evidențiat 25 de tipuri de comorbidități pentru 47 (94%) participanți din lotul supus evaluării. Analiza acestor date de evaluare a comorbidităților contribuie la creșterea dizabilității funcționale, scad calitatea vieții și cresc costurile îngrijirii de lungă durată sau a serviciilor de sănătate în general.

Am ales să împărțim cele 25 de comorbidități regăsite la pacienții examinați în afecțiuni cardiovasculare și, respectiv, non-cardiovasculare, obținând o ușoară prevalență a patologiilor non-cardiovasculare asociate hipertensiunii arteriale (52,2% vs. 47,8%).

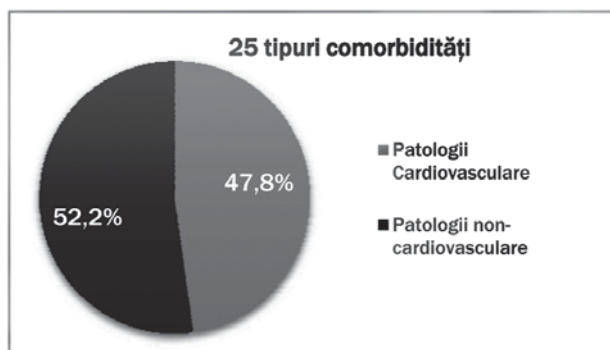


Fig. 1. Distribuția comorbidităților cardiovasculare și non-cardiovasculare în lotul de studiu

În tabelul 2 poate fi urmărită distribuția desfășurată a comorbidităților regăsite la pacienții din lotul de studiu, unde f reprezintă frecvența urmării unei anumite patologii, transformată ulterior în procente din numărul total de comorbidități determinate. Am decis să includem atât cardiopatia ischemică cât și infarctul miocardic ca parte a acestora în tabelul evaluării frecvenței comorbidităților, deoarece infarctul miocardic a reprezentat interes pentru determinarea indicelui Charlson la participanții supuși studiului clinic.

Cele mai importante comorbidități cardiovasculare au fost, după cum urmează: cardiopatia ischemică (19,8%), infarct miocardic vechi (8,3%) și fibrilația atrială (5,2%). În aceeași ordine de idei, printre patologiile non-cardiovasculare, o pondere mai mare a fost obținută de dislipidemie (20,8%), BPOC (10,9%) și diabetul zaharat (9,4%).

Cea mai importantă comorbiditate s-a dovedit a fi cardiopatia ischemică prin leziuni aterosclerotice coronariene, afectând 38 (76,0%) dintre pacienții incluși în studiul clinic.

Probele științifice valide ar permite abordarea pacienților prin prisma atât a factorilor de risc cardiovascular, care deja s-a afirmat necesitatea atribuției cât și a aderării comorbidităților fiind incontestabile în rezultatul cercetării lor la pacienții cu hipertensiune arterială. Astfel, reiese recomandări practice sau mai bine zis, organizaționale, propuneri Comisiei de evaluare a capacității vitale de muncă de abordare a pacienților multidisciplinar.

Pentru o cuantificare a comorbidităților prezente la fiecare pacient, am decis să evaluăm indicele de comorbiditate Charlson, care, pe lângă valorile asociate fiecărei patologii concomitente unui caz de hipertensiune arterială, mai apreciază și rata de supraviețuire / de mortalitate pe termen de 10 ani. Totodată, luând în considerare faptul că vârsta înaintată a reprezentat un factor de risc important pentru pacienții supuși examinării (72,4% bărbați vs. 57,1% femei), am evaluat și scorul Charlson corelat cu vârsta (Age Adjusted

Tabelul 2

Comorbiditățile pacienților hipertensivi

Patologii		f (%)
Patologii cardiovasculare 47,8%	cardiopatie ischemică	38 (19,8)
	infarct miocardic	16 (8,3)
	valvulopatii	4 (2,1)
	fibrilație atrială	10 (5,2)
	insuficiență cardiacă congestivă	7 (3,6)
	patologie arterială periferică	7 (3,6)
	insuficiență venoasă cronică	6 (3,1)
	accident vascular cerebral	4 (2,1)
	diabet zaharat	18 (9,4)
	dislipidemie	38 (20,8)
Patologii non-cardiovasculare 52,2%	hepatită	7 (3,6)
	litiază biliară/colecistectomie	8 (4,2)
	boală ulceroasă	5 (2,6)
	boală cronică de rinichi	5 (2,6)
	hiperplazie benignă de prostată *	3 (1,6)
	Bpoc	21 (10,9)
	hipotiroidism	3 (1,6)
	hipertiroidism	1 (0,5)
	radiculopatii	7 (3,6)
	osteocondroză	8 (4,2)
	osteoporoză	4 (2,1)
	demență	2 (1,0)
depresie	6 (3,1)	
patologie oncologică	5 (1,6)	
alte	7 (3,6)	

* la bărbați

Charlson Index), adăugând câte un punct pentru fiecare decadă peste 50 de ani.

Din tabelul 3 observăm că rata de supraviețuire pentru următorii 10 ani la pacienții care prezintă

comorbidități, conform scorului Charlson, este mai mare dacă nu raportăm acest index la vârstă ($77,5 \pm 22,0\%$ vs. $42,3 \pm 33,2\%$). De asemenea, putem concluziona că rata supraviețuirii determinată conform indicelui Charlson neraportat la vârstă diferă în dependență de gender în favoarea sexului feminin ($83,8 \pm 12,1\%$ vs. $72,9 \pm 26,3\%$). Aceste date suferă modificări pentru scorul Charlson raportat la vârstă, astfel femeile având o rată de supraviețuire inferioară celei obținute de bărbați ($38,0 \pm 30,5\%$ vs. $45,4 \pm 35,2\%$). Acest fapt poate fi explicat prin ceea ce femeile incluse în studiul clinic respectiv au avut o vârstă medie mai mare decât cea a bărbaților ($65,4 \pm 7,9$ ani vs. $62,1 \pm 9,1$ ani).

În fig. 2 puteți urmări scorurile acumulate de către pacienții din studiul clinic evaluați prin indicii de comorbiditate Charlson neraportat și, respectiv, raportat la vârstă. Astfel se poate observa o tendință de acumulare a unui punctaj mai mare pentru pacienții ce au depășit vârsta de 50 de ani, fapt din care rezultă că și rata de supraviețuire pentru următorii 10 ani la acești pacienți va fi mai mică, comparativ cu populația care poate prezenta aceleași comorbidități, însă nu au atins vârsta de 50 de ani.

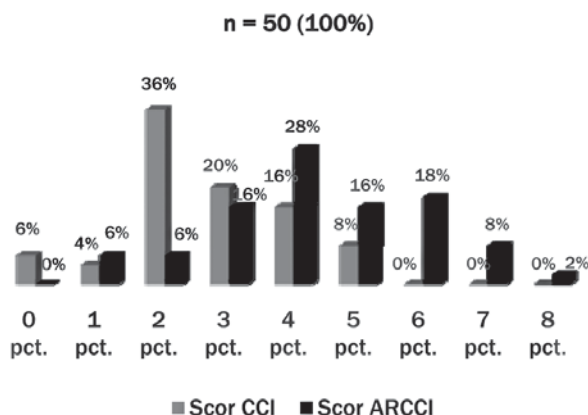


Fig. 2. Repartizarea lotului de pacienți conform scorurilor CCI și ARCCI acumulate

Tabelul 3

Indicele de comorbiditate (n=50)

	CCI			ARCCI		
	Femei	Bărbați	total	Femei	bărbați	total
Scor	2,3±0,9	2,6±1,6	2,5±1,3	4,5±1,4	4,3±1,8	4,4±1,7
Rata supraviețuirii pe 10 ani (%)	83,8±12,1	72,9±26,3	77,5±22,0	38,0±30,5	45,4±35,2	42,3±33,2

CCI – Charlson comorbidity index / Indicele de comorbiditate Charlson

ARCCI – Age related Charlson comorbidity index / Indicele de comorbiditate Charlson raportat la vârstă

Tabelul 4

Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate (n=50)

	Femei	bărbați	total
Funcționalitatea fizică	43,2±9,2	40,7±11,7	41,7±10,7
Sănătatea mintală	46,4±10,1	44,7±10,2	45,4±10,1

Tabelul 5

Corelația dintre dimensiunile calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate și indicele de comorbiditate

		Funcționalitatea fizică	Sănătatea mintală
CCI 100r ² (%)	r	0,73	0,58
	53	34	34
ARCCI 100r ² (%)	r	0,79	0,51
	62	26	

r – coeficient de corelație

- valoarea r cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ denotă o corelație puternică;
- valoarea r cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ denotă o corelație medie între fenomene;

r² – coeficient de determinare

Un alt obiectiv al lucrării date a fost să evaluăm calitatea vieții la pacienții hipertensivi care prezintă sau nu comorbidități. Pentru atingerea acestuia, am utilizat chestionarul SF-12 Medical Outcomes Study 12-item Short – form Health Survey, care ne-a permis să determinăm nivelele funcționalității fizice și cele ale sănătății mintale la pacienții incluși în studiu.

Comparând cu valorile medii internaționale date pentru populația generală ca fiind 50 ± 10 , scorurile pentru funcționalitatea fizică și sănătatea mintală determinate la pacienții supuși studiului clinic au reprezentat valori cu o distribuție ușor deplasată spre stânga, cu mediile de $41,7 \pm 10,7$ pentru funcționalitatea fizică și $45,4 \pm 10,1$ pentru sănătatea mintală. Femeile au obținut rezultate superioare pentru ambele dimensiuni ale calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate (funcționalitatea fizică: $43,2 \pm 9,2$ vs. $40,7 \pm 11,7$; sănătatea mintală: $46,4 \pm 10,1$ vs. $44,7 \pm 10,2$).

Pentru a demonstra dependența reciprocă dintre calitatea vieții și comorbiditățile determinate la pacienții hipertensivi evaluați, am efectuat analiza de corelație. Inițial am decis să determinăm intensitatea legăturii dintre valorile tensiunii arteriale (gradul hipertensiunii arteriale) și cele două scale ale calității vieții menționate anterior. Analiza de corelație a demonstrat că nu există legătură între hipertensiunea arterială ca patologie desinestătătoare și funcționalitatea fizică, rezultând un coeficient de corelație (r) egal cu 0. Totodată s-a constatat o legătură slabă și inversă între valorile tensionale și scorurile sănătății mintale la pacienții examinați ($r = -0,2$). Acest rezultat fiind foarte apropiat de cel obținut în studiul Quality of Life Measurement in Patients with Hypertension in Cyprus (2011), care sugerează faptul că există o asociere joasă între hipertensiunea arterială și mobilitate și activitățile fizice, de unde rezultă că efectuarea activităților fizice nu este limitată de hipertensiune. Analiza de corelație dintre scalele calității vieții și scorul comorbidităților evaluat cu ajutorul indicelui Charlson, a relevat o legătură semnificativă între aceste două fenomene.

Prezența comorbidităților a determinat rezultarea unor valori mai mici ale calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate la pacienții supuși examinării. Urmărind ideea reciprocității dintre calitatea vieții și patologiiile prezente la pacienți, analiza de corelație efectuată a evidențiat o legătură puternică între funcționalitatea fizică și indicele de comorbiditate Charlson (0,73/0,79) și, respectiv o corelație medie între sănătatea mintală și acest index (0,58/0,51). Prin urmare, în 62% (100 r²) din cazuri calitatea vieții este determinată de variația indicelui de comorbiditate.

Totodată, intensitatea legăturii dintre funcționalitatea fizică și scorul comorbidităților Charlson neraportat la vârstă s-a demonstrat a fi de asemenea puternică ($r = 0,73$), adică la 53% din pacienți sănătatea fizică este influențată de prezența comorbidităților. De aici rezultă rolul vârstei înaintate (≥ 50 ani), de rând cu prezența comorbidităților, asupra funcționalității fizice.

Sănătatea mintală s-a dovedit a avea o corelație directă, de intensitate medie, statistic semnificativă cu indicele de comorbiditate. Coeficientul de corelație a reprezentat 0,58 pentru sănătatea mintală raportată la indicele Charlson și 0,51 pentru legătura dintre scorul sănătății mintale și indicele de comorbiditate raportat la vârstă. Prin urmare rezultă că în 34% (CCI), respectiv 26% (ARCCI) din cazuri sănătatea mintală a fost determinată de comorbiditățile incluse în indicele Charlson.

Astfel, putem constata că există o interdependență semnificativă între prezența comorbidităților și determinismul calității vieții, prin prisma scalelor funcționalității fizice și cea a sănătății mintale la pacienții hipertensivi evaluați în cadrul studiului clinic respectiv.

Concluzii

Studiul clinic a demonstrat, prin prisma evaluării a unui număr relativ mic de pacienți ($n = 50$), că nivelul calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate este dependent de indicele comorbidităților, și mai exact:

1. Evaluarea comorbidităților a demonstrat pre-

zența lor în 47 (94%) cazuri examinate, cele mai relevante comorbidități din totalul celor determinate au fost: dislipidemia (20,8%), patologia coronariană (19,8%), BPOC (10,9) și diabetul zaharat (9,4%).

2. Patologiile cronice, comorbide hipertensiunii arteriale afectează calitatea vieții la pacienții hipertensivi (preponderent funcționalitatea fizică, în $41,7 \pm 10,7$ și $45,4 \pm 10,1$ – sănătatea mintală), prezentând o distribuție deplasată spre stânga față de media dată pentru populația generală (50 ± 10).

3. Rata de supraviețuire pe următorii 10 ani, conform indicelui Charlson neraportat la vârstă a reprezentat $77,5 \pm 22,0\%$, pe când indicele Charlson raportat la vârstă pentru pacienții incluși în studiu a fost de $42,3 \pm 33,2\%$.

4. Calitatea vieții s-a dovedit a fi joasă la pacienții cu hipertensiune arterială, însă, la femei, atât funcționalitatea fizică ($43,2 \pm 9,2\%$), cât și sănătatea mintală ($46,4 \pm 10,1\%$), sunt mai favorabile comparativ cu ale bărbaților – $40,7 \pm 11,7\%$, respectiv $44,7 \pm 10,2\%$.

Bibliografie

1. Bardage C, Isacson DG. *Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in Sweden*. J Clin Epidemiol. 2001; 54: 172-181.
2. Celia O. Larson, David Schlundt, Kushal Patel, Katina Beard, Margaret Hargreaves – *Validity of the SF-*

12 for Use in a Low-Income African American Community-Based Research Initiative (REACH 2010). Preventing chronic diseases Vol 5. NO. 2, april 2008.

3. Chaudhry S, Jin L, Meltzer D. *Use of a self-report-generated Charlson Comorbidity Index for predicting mortality*. MedCare. 2005;43(6):607-615.

4. Ghidul ESH/ESC pentru managementul hipertensiunii arteriale adaptat după ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (Eur Heart J 2013; 34; 2159-2219 – doi:10.1093/eurheartj/eh151).

5. Leplège, A., Hunt Sonya, *The problem of quality of life in medicine*, Journal of American Medical Association, 278, 47-50, 1997

6. Mamas Th, Daphne K, Petros G, Nicos M, Panagiotis Th, Panagiotis S, Olga S, Nikos M - *Quality of Life Measurement in Patients with Hypertension in Cyprus*, Hellenic J Cardiol 2011; 52: 407-415

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens. 2013.

8. Wang R, Zhao Y, He X, et al. *Impact of hypertension on health-related quality of life in a population-based study in Shanghai, China*. Public Health. 2009; 123: 534-539.

9. Zygmuntowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J - *Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2012; 122.

APECTAREA CUTANATĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOAS SISTEMIC: CLASIFICARE ȘI INSTRUMENTE DE DIAGNOSTIC

Victoria Sadovici-Bobeică – doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”
victoriasadovici@gmail.com

Rezumat

Afecearea cutanată în lupusul eritematos sistemic este prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii și se prezintă prin leziuni lupus-specifice și lupus-non-specifice. Clasificarea actuală Dusseldorf divide lupusul cutanat în patru categorii distincte: lupusul cutanat acut, subacut, cronic și intermitent, în dependență de aspectele clinic, morfopatologic și imunologic. Distanța dintre tipul de afectare cutanată și diagnosticul diferențial rezidă din raționamentul clinic bazat pe rezultatele investigațiilor paraclinice și imunohistopatologice.

Cuvinte-cheie: lupus, afectare cutanată, instrumente clinice

Summary. Cutaneous involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Classification and Diagnosis

Cutaneous involvement, which is detected in 93% of systemic lupus erythematosus patients during the course of the disease, can be manifested as LE-specific or LE-nonspecific lesions. According to Dusseldorf classification, cutaneous lupus is divided in four categories: acute, subacute, chronic and intermittent cutaneous lupus. The distinction between these categories and the differential diagnosis is based on clinical judgment, laboratory results and histological changes of skin biopsy.

Key words: lupus, cutaneous involvement, clinical tools

Резюме. Кожные проявления при системной красной волчанке: классификация и методы диагностики

Кожные проявления в системной красной волчанке присутствуют у 93% пациентов на протяжении эволюции болезни и представлены волчанко-специфическими и неспецифическими поражениями. Последняя классификация Дуссельдорфа подразделяет 4 типа кожных проявлений в системной красной волчанке: острая кожная красная волчанка, подострая, хроническая и интермитентная, в зависимости от клинических аспектов, морфологических и иммунологических. Различия между типами кожных проявлений и дифференциальный диагноз определяют тип клинического мышления, основанного на результатах параклинических и иммунологических исследованиях.

Ключевые слова: волчанка, кожные проявления, клинические методы

Introducere

Lupusul eritematos systemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Datele din literatură despre incidența LES în populația generală variază în funcție de populația studiată: vârstă, sex, rasă, etnie și arie geografică. În Europa, incidența LES este estimată de la 3.3 la 4.8 cazuri per 100,000 persoane per an, concomitent, în SUA au fost raportate date de la 2.0 la 7.6 cazuri per 100,000 persoane per an [2].

În literatura de specialitate recentă, datele despre frecvența implicării cutanate variază în dependență de populația studiată, metodele de categorizare și clasificare a leziunilor cutanate care au fost utilizate, diferența de evoluție și severitate a bolii la diferite grupuri etnice, precum și factorii de mediu, culturali și variabilitate genetică. Concomitent, studiile subliniază variabilitate în ceea ce privește tipul de implicare cutanată la pacienți, manifestările dermatologice variind de la rash malar sau discoïd, la rash bulos sau rash lupic vasculitic [3].

Conform rezultatelor studiului multiethnic LUMINA, manifestările cutanate sunt prezente la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [4] și în 23-28% cazuri reprezintă prima manifestare a maladiei [5]. Intensitatea leziunilor cutanate poate varia de la manifestări ușoare până la modificări ireversibile precum cicatrici extinse, ulcerații cutanate trenante sau alopecie cicatriceală [4]. Cu toate că leziunile cutanate nu influențează direct speranța la viață a bolnavilor lupici, acestea cauzează mutilarea pacientului și, prin urmare, duc la izolare socială, stări depresive, diminuează calitatea vieții și starea de bunăstare generală a pacientului [6].

Implicarea cutanată în LES reprezintă, ca și pondere a implicărilor sistemice, a doua manifestare a bolii după implicarea renală [7], cu toate acestea, mecanismele etiopatogenetice ale leziunilor tegumentare nu sunt pe deplin elucidate. Mecanismele etiopatogenetice ale lupusului cutanat reprezintă o interacțiune complexă dintre diverși factori [8]. Studiile realizate în ultimele două decenii relevă că razele ultraviolete (UV), celulele imune, citochinele și depozitele de imunoglobuline au un rol primordial în instalarea și

perpetuarea mecanismelor inflamatorii și lezionale la nivel tegumentar [9].

Clasificarea leziunilor cutanate la pacienții cu LES

Leziunile cutanate la pacienții cu LES sunt polimorfe și variază în intensitate, se instalează la diverse etape ale bolii, de aceea, pe parcursul a mai multor decenii, a fost dificil de a elabora o clasificare ce ar fi unanim acceptată. Prima clasificare a afectării cutanate, ce a fost acceptată de Colegiul American de Dermatologie a fost clasificarea Gilliam și Sontheimer, propusă în 1977 și revăzută în 1981 și 1982 [10]. Conform acestei clasificări, leziunile cutanate se divizează în Lupus-specifice (LE-specifice) și LE-non-specifice, conform tabloului morfopatologic. Leziunile LE-specifice se divizează în acute, subacute și cronice (tab. 1) [11].

Tabelul 1

Clasificarea modificată a leziunilor cutanate LE-specifice, Gilliam și Sontheimer

LE-specifice	
Lupus eritematos cutanat acut	<ul style="list-style-type: none"> ➤ LEC localizat: rash malar, rash in fluture (90-95%) ➤ LEC generalizat (morbiliform) (5-10%) ➤ Nercoliza toxica epidermala – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat subacut	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anular (42%) ➤ Papuloscuamos, psoriasiform (39%) ➤ Vesiculobulos anular ➤ Nercoliza toxica epidermala – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat cronic	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Discoïd (80-85%), discoïd localizat (70%) sau generalizat (30%) ➤ Hipertrofic/verucos ➤ Profund/paniculta ➤ Tumidus/papulomucinos ➤ Mucos (oral, nasal, conjunctival, genital) ➤ Lupus cutanat cretaceu ➤ Lupus discoïd lichenoid

Leziunile LE-non-specifice sunt regăsite atât la pacienții cu LES, precum și în cadrul altor maladii sistemice ca artrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Sjogren etc. (tab. 2) [11].

Tabelul 2

Clasificarea modificată a leziunilor cutanate LE-non-specifice, Gilliam și Sontheimer

LE-non-specifice	
Patologie cutanată vasculară	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vasculita (leucocitoclazică, periarterita nodoasă-like) ➤ Vasculopatie (leziuni maladii Degos-like, atrofie albă secundară) ➤ Teleangiectazie periungțială ➤ Livedo reticularis ➤ Tromboflebită ➤ Fenomenul Raunaud ➤ Eritromelalgia
Alopecia non-cicatricială	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Telogen effluvium ➤ Alopecie areată
Sclerodactilia	➤ Deseori asociată cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Noduli reumatoizi	➤ Deseori asociați cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Calcinosis cutis	
Leziuni buloase Le-non-specifice	
Urticarie	
Mucinoza papulo-nodulară	
Cutis laxa/anetodermă	
Acantosis nigricans	
Eritema multiformă	
Ulcer a membrilor inferioare	
Lichen planus	
Fotosensibilitate	
Cretaceu	

Pe parcursul următoarelor decenii au fost efectuate mai multe tentative de a simplifica clasificarea Gilliam și Sontheimer, mai mult decât atât a fost necesară delimitarea formei de lupus timidus și lupus bulos ca entități aparte. Astfel, în 2003, a fost propusă clasificarea Dusseldorf (tab. 3) [10].

Tabelul 3

Clasificarea Dusseldorf a leziunilor cutanate

Lupus eritematos cutanat acut
Lupus eritematos cutanat subacut
Lupus eritematos cutanat cronic
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Discoid (hipertrofic/verucos și teleangiectoid) ➤ Profund ➤ Cretaceu
Lupus eritematos cutanat intermitent
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lupus timidus
Leziuni buloase în cadrul lupusului
<ul style="list-style-type: none"> ➤ LE-specifice ➤ LE-non-specifice ➤ Leziuni buloase primare asociate lupusului

Diversele manifestări cutanate în cadrul lupusului cutanat se pot regăsi în cadrul patologiei sistemice LES (fig. 1) [12].

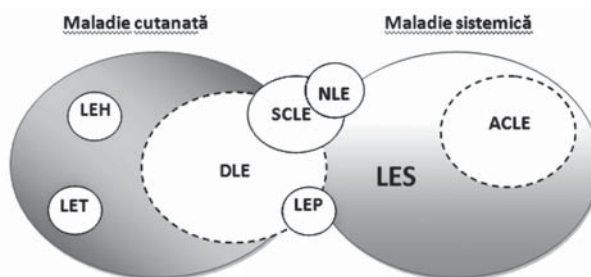


Fig. 1. Ilustrare schematică a subtipurilor de lupus eritematos cutanat și relația acestora cu lupusul eritematos sistemic

Notă: LEH- LE hipertrofic, LET – LE timidus, DLE – discoid LE, SCLE – LE subacut, LEP – LE profund, NLE – LE neonatal, ACLE- LE cutanat acut, LES - lupus eritematos sistemic.

Manifestările clinice și instrumente de diagnostic

Lupusul eritematos cutanat acut (ACLE)

ACLE se prezintă, de regulă, prin clasicul rash malar sau rash în formă de fluture, întalirea leziunii precedând de multe ori apariția simptomelor LES. Lupusul cutanat acut debutează cu macule și papule mici, simetrice, discret eritematoase în regiunea medială a feței și este deseori asociat cu ulcerări ale mucoaselor nasale și/sau bucale.

ACLE generalizat este mai puțin frecvent și instalarea acestuia coincide cu exacerbarea patologiei sistemice, manifestându-se prin leziuni maculo-papuloase simetrice, generalizate cu predilecție în zonele expuse la razele UV [4,13].

Lupusul eritematos subacut (SCLE)

Manifestările cutanate subacute în cadrul SCLE se prezintă prin distribuție simetrică în zonele expuse la razele solare, prin erupții maculo-papuloase solzoase, papuloscuamoase sau discoide. În aproximativ 50% cazuri de atestă leziuni anulare/policiclice, în timp ce celelalte cazuri se manifestă prin leziuni papuloscuamoase psoriaziforme; mai rar aceste două forme coexistă [13].

Lupusul eritematos cutanat cronic (CCLE)

CCLE include 3 forme: forma discoidă, profundă sau paniculita și forma cretacee. Forma discoidă localizată (față, urechi, scalp) este cea mai frecventă, fiind atestată până în 80% vs forma generalizată – 20% cazuri. Formele diseminate ale lupusului cutanat discoid cu implicarea trunchiului sunt asociate cu un risc major de progresare spre SLE [14]. Leziunile discoide sunt primar regăsite în zonele expuse la razele UV, mai rar afectează regiunile palmo-plantare și plicile inghinale. În cazul în care lupusul discoid se localizează la nivelul scalpului, acesta poate progresa spre alopecie cicatricială. Forma profundă sau paniculita este rară și se prezintă prin noduli sau plăci dure conducând la lipoatrofie. Forma cretacee est emanifestată de plăci

eritematoase, dureroase cu apariție în zonele expuse la temperaturi scăzute (degete de la mâini și de la picioare preponderent) și pot evolua spre ulceratii [13].

Lupusul cutanat intermitent (ICLE)

Clasificarea Dusseldorf a lupusului cutanat a notat o formă particulară, numită lupus tumidus, ca și entitate separată. Clinic, această formă se manifestă prin plăci indurate, suculente, de tip urticarian, unice sau multiple, de culoare roșie-vioacee, cu localizare în regiunile expuse razelor UV (față, decolteu, umeri și mâini). Totodată, lupus tumidus rar afectează trunchiul și axilele. Cele mai importante aspecte ale lupusului tumidus sunt aspectul edematos și absența leziunilor epidermale clinic vizibile. Asocierea lupusului tumidus cu formele sistemice ale maladii este extrem de rară, în literatura medicală fiind descrise cazuri unice [15].

Instrumente de diagnostic

Diagnosticul de afectare cutanată lupică este complex și rezidă din acuzele, anamneza și examenul clinic al pacientului raportate la rezultatele testelor specifice. Analiza histologică a bioptatului cutanat permite confirmarea diagnosticului și stabilirea tipului de afectare cutanată. În cazuri particulare, se recurge la analiza prin imunofluorescență a bioptatului cutanat.

Concomitent, analiza și interpretarea rezultatelor testelor specifice se va efectua în concordanță cu tabloul clinic și cu rezultatele investigațiilor imunologice, efectuate la toți pacienții cu leziuni cutanate suspecte de lupus. Tabelul 4 reflectă testele de laborator indicate pacienților cu lupus cutanat pentru confirmarea diagnosticului și pentru efectuarea diagnosticului diferențial [5].

Tabelul 4

Testele de laborator indicate la pacienții cu lupus cutanat

Teste generale	Teste speciale
VSH	ANA
PCR	Fracțiile complementului C3 și C4
Enzimele hepatice (ALT, AST, GGTP, FA)	Anticorpii antifosfolipidici
Testele funcționale renale	Imunoglobulinele serice
Analiza generală a urinei	Factorul reumatoid
	TSH, anticorpii tiroidieni
	VDRL
	RFG
	Proteinuria în 24 ore

Analiza histologică

Tabloul histopatologic se remarcă prin leziuni tipice pentru afectarea cutanată lupică:

- infiltrații superficiale și profunde prerivasculare și periadnexiale de tip limfocitar;
- infiltrație limfocitară a joncțiunii dermoepidermale, numită și dermatită de interfață;

- degenerarea vacuolară a joncțiunii dermoepidermale, prezența keratinocitelor necrotice în straturile profunde ale epidermului și subțierea membranei bazale;

- orto și parahipercheratoză, atrofie epidermală prezente doar în formele de lupus cutanat discoid.

Analiza histologică se interpretează în contextul tabloului clinic și a rezultatelor investigațiilor serologice, astfel încât permite stabilirea tipului de afectare cutanată și condiționează strategia terapeutică ulterioară [16,17].

Imunofluorescența directă

Imunofluorescența directă, efectuată în biopatul cutanat a pacienților cu lupus tegumentar, detectează depozitele de imunoglobuline IgG, IgM, mai rar IgA, precum și fracțiile complementului C3 la nivelul joncțiunii dermoepidermale. Metoda de diagnostic se mai numește „Lupus band test” (LBD).

LBT este pozitiv în aproximativ 70%-80% din probele de piele non-lezionale expuse la soare obținute de la pacienții cu LES și în aproximativ 55% din cazuri din probele non-lezionale ce nu au fost expuse la razele UV. La pacienții cu lupus cutanat fără afectare sistemică, imunofluorescența directă este, de asemenea, pozitivă.

LBT ajută la diferențierea lupusului cutanat de alte afecțiuni ale pielii similare și poate fi, de asemenea, util pentru diagnosticul LES cu afectare cutanată non specifică. Concomitent, rezultatul pozitiv al LBT poate servi drept instrument de pronostic.

Trebuie subliniat că LBT este o procedură de laborator care trebuie să fie întotdeauna interpretată în conformitate cu datele clinice și alți parametri serologici și imunopatologici (tab. 5) [17,18].

Tabelul 5

Raportul dintre manifestările clinice și rezultatele imunofluorescenței în dependență de tipul afectării cutanate

	LES	SCLE	DLE
Caracter lezional			
Coajă	Fină, ușor detașabilă	Fină, ușor detașabilă	Groasă, aderentă
Atrofie foliculară	Absentă	Absentă	Prezentă
Fotodistribuție	Prezentă	Marcată	Prezentă
Cicatrizare	Absentă	Absentă	Prezentă
Atrofie	Absentă	Absentă	Prezentă
Dispigmentare	Ușoară	Ușoară	Marcată
Teleangiectazie	Prezentă	Prezentă	Prezentă
>/= criterii ACR pentru LES (incidență)	100%	40%	10%
LBT pozitiv			
Țesut lezional	>90%	60%	90%
Țesut non lezional	Maladie activă 90% Maladie inactivă 30%	30%	0-10%

Concluzii

Manifestările cutanate sunt prezente la 93% dintre pacienții cu LES pe parcursul evoluției bolii și în 23-28% cazuri reprezintă prima manifestare a maladiei.

Clasificarea contemporană Dusseldorf permite divizarea afectării tegumentare lupus specifice în 4 subtipuri: lupusul cutanat acut, subacut, cronic și intermitent.

Diagnosticul leziunilor cutanate lupice este complex, având 3 piloni: tabloul clinic, investigațiile generale și speciale de laborator și biopsia cutanată prin analiză histologică și/sau imunofluorescență directă.

Bibliografie

1. Mazur M, *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău: Prut internațional, 2011. 10 p.
2. Jimenes S, Cervera R, Ingelmo M, Font J., *The epidemiology of cutaneous lupus erythematosus*. In: Kuhn A, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p 45-52.
3. Kumar A, Ghosh A., *Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center*. Indian J Dermatol. 2009; 54(2): 132–136.
4. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Gonzalez L, et al., *Possible Protective Effect of Hydroxychloroquine on Retarding the Occurrence of Integument Damage in Lupus: Data from LUMINA, a Multiethnic Cohort*. Arthritis Care Res. Mar 2010;62 (3):393-400.
5. Kuhn A, Landmann A., *The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus*. Journal of Autoimmunity 2014;48-49:14-19.
6. Hale ED, Treharne GJ, Norton Y, Lyons AC et al., *'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2006;15(8):532-40.
7. Kuhn A, Ruyicka T., *Classification of Cutaneous Lupus*. In: *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Heidelberg: Springer;2004. P 53-58.
8. Achtman J, Werth V., *Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus*. Arthritis Research & Therapy 2015, 17:182.
9. Deng G, Tsokos G., *Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE*. Nature Reviews Rheumatology(2015)doi:10.1038/nrrheum.2015.106.Published online 04 August 2015.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al., *Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients*. Medicine. 1993;72:113–24.
11. Giulliam JN, Sontheimer RD., *Skin manifestations of SLE*. Clin rheum Dis. 1982;8:207-218.
12. Gronhagen CM, Nyberg F., *Cutaneous lupus erythematosus: An update*. Indian Dermatol Online J. 2014;5(1):7-13.
13. Kuhn A, Lehmann P, Ruyicka T., *Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus*. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruyicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Heidelberg: Springer;2004. P 59-92.
14. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U et al., *Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement*. A multicenter study on 296 patients. Acta Derm Venerol 1997;77:305-308.
15. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G., *The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus*. Autoimm Rev 2009;8:441-8.
16. Crowson AN, Magro C., *The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review*. J Cutan Pathol. 2001 Jan; 28(1):1-23.
17. Crowson AN, Magro CM., *Cutaneous histopathology of lupus erythematosus*. Diagn Histopathol. 2009;15:157–185.
18. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R., *The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2011;7:27-32.

CAZURI CLINICE

DISECȚIA AORTICĂ ACUTĂ. Caz clinic

Livi Grib – dr. hab. în șt. med., prof. univ., șef disciplină Cardiologie
al Departamentului de Medicină Internă, Clinica Medicală nr. 3,

Marcel Abraș – dr. în șt. med., conf. univ.,

Lucia Gîrbu – medic specialist anesteziologie și terapie intensivă,

Olga Rotari – medic rezident, Alexandra Grejdieru – dr. în șt. med., conf. univ.,

Elena Samohvalov – dr. în șt. med., Alina Toma – medic rezident,

Cristina Martîn – medic rezident, Anastasia Nani – medic rezident,

Iulian Surugiu – medic rezident, Nicolae Lufica – medic rezident,

Vladimir Andronati – secundar,

Disciplina Cardiologie, Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă,

USMF „Nicolae Testemițanu”,

IMSP SCM „Sfânta Treime”

ltgrib@yahoo.com

Rezumat

Disecția aortică acută este cea mai frecventă patologie a aortei ce prezintă pericol major pentru viața pacientului. Rata mortalității imediate în disecția aortică acută este foarte mare, 1% la fiecare oră, condiție, care necesită diagnostic precoce și tratament critic pentru supraviețuirea pacienților. Factorul primordial predispozant pentru disecția aortică acută este hipertensiunea arterială, urmat de alți factori cum ar fi: colagenozele, valva aortică bicuspidă, coarctarea aortică, bypass-ul aorto-coronarian, protezarea valvei aortice. Prevalența și incidența disecției aortice este în creștere, la fel ca și numărul intervențiilor cardiochirurgicale. Clasic, disecția aortică se prezintă clinic prin dureri severe, bruște, precordiale sau abdominale, uneori cu instalare a morții subite cardiace. Din aceste considerente, un diagnostic cât mai precoce poate fi evaziv în cazul unei prezentări atipice a disecției de aortă.

Cuvinte-cheie: disecția aortică acută, ecocardiografie, tomografie computerizată

Summary. Acute aortic dissection. Clinical case

Acute aortic dissection is the most common life-threatening disorder affecting the aorta. The immediate mortality rate in aortic dissection is as high as 1% per hour over the first several hours, making early diagnosis and treatment critical for survival. The most important predisposing factor for acute aortic dissection is considered systemic hypertension. Other predisposing factors include disorders of collagen, bicuspid aortic valve, aortic coarctation, coronary artery by-pass graft surgery, previous aortic valve replacement [1,2]. The prevalence and incidence of thoracic aortic disease is increasing, as are the number of operations for thoracic aortic disease. Classically, aortic dissection presents as sudden, severe chest, back or abdominal pain that is characterized as ripping or tearing in nature. However, a timely diagnosis can be elusive in the event of an atypical presentation [4,5].

Key words: acute aortic dissection, echocardiography, computer tomography

Резюме: Острая диссекция аорты. Клинический случай

Острая диссекция аорты является наиболее распространенной патологией аорты, представляющей серьезную угрозу для жизни пациента. Уровень внезапной смертности при острой диссекции аорты очень велик, каждый час – 1%, что требует ранней диагностики и незамедлительного лечения для дальнейшего выживания пациентов. Главным предрасполагающим фактором для развития острой диссекции аорты является артериальная гипертензия. Другими факторами, которые приводят к этой патологии являются коллагенозы, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, коронарные шунты, протезирование аортального клапана. Частота и распространенность заболевания возрастает, также как и число кардиохирургических вмешательств. Классически

диссекция аорты проявляется острой внезапной сердечной или абдоминальной болью, иногда с внезапным наступлением сердечной смерти. Таким образом, ранняя диагностика является основополагающей при атипичной форме диссекции аорты.

Ключевые слова: острая диссекция аорты, эхокардиография, компьютерная томография

Introducere

Cazul clinic:

Prezentăm cazul pacientului V., în vârstă de 51 de ani, de sex masculin, care s-a prezentat cu semne și simptome clinice de infarct miocardic acut, ulterior diagnosticat cu disecție aortică acută. Managementul conduitei terapeutice a fost gestionat cu succes, pacientul fiind supus intervenției cardiochirurgicale.

Pacientul a fost internat în IMSP SCM „Sfânta Treime”, secția Infarct miocardic acut cu diagnosticul: Cardiopatie Ischemică. Infarct miocardic anterior extins al VS. HTA gr II, risc adițional foarte înalt. IC II (Killip).

Examenul clinic obiectiv a relevat TA 120/80 mm Hg, FCC 85 bpm, FR 18 rpm. Auscultativ: suflu sistolic de ejecție la apex. Examenul aparatelor respirator și digestiv fără particularități.

Examenul paraclinic nu a relevat schimbări semnificative.

Analizele de laborator: sunt raportate ulterior.

Tabelul 1

Hemoleucograma

Hemoglobina (g/l)	143
Eritrocite (10*12/l)	4,4
Indice de culoare	0,95
Leucocite (10*9/l)	7,0
Nesegmentate (%)	8
Segmentate (%)	61
Limfocite (%)	22
Monocite (%)	9
VSH (mm/h)	3

Tabelul 2

Examenul biochimic

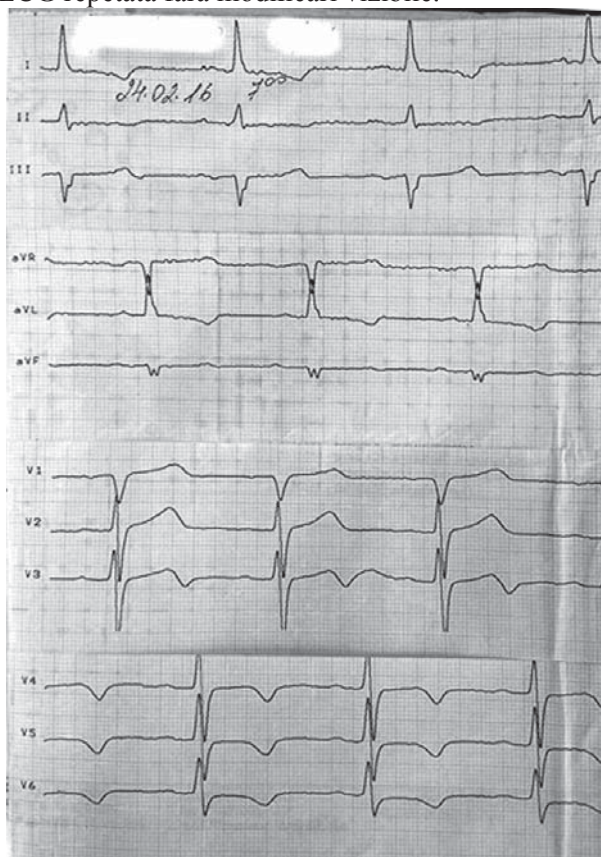
Ureea (mmol/l)	3,4
Bilirubina totală (mmol/l)	12,8
Bilirubina directă (mmol/l)	3,5
Bilirubina indirectă (mmol/l)	9,3
ALAT (U/l)	32
ASAT (U/l)	39
Proteina totală	72
Creatinina (mmol/l)	75
K	4,2
Na	142
Protrombina (%)	93
Fibrinogen (g/l)	3,1
AVR	76
Ht	40
CK-MB (U/l)	18
LDG (U/l)	254

Tabelul 3

Analiza generală a urinei

Cantitate	50
Culoare	galb
Transparența	transp.
Densitatea	1040
Proteina	Negativ
Reacția	acidă
Leucocite	7-8
Epitelii	4-5
Mucozitate	+

Electrocardiografic: ritm sinusal, FCC = 85 b/minut, hipertrofia miocardului VS, modificări ale procesului de repolarizare, regiunea anteroseptală a VS. ECG repetată fără modificări vizibile.



Radiografia toracică a fost fără particularități.

Nivelele troponinei I au fost negative.

EcoCG: MCC. Valvă aortică bicuspidă. Dilatare considerabilă a Aortei ascendente, arcului aortic, cu semene de disecție. Hipertrofie usoară a miocardului VS. Funcția de pompa a miocardului VS suficientă, FE = 57%.

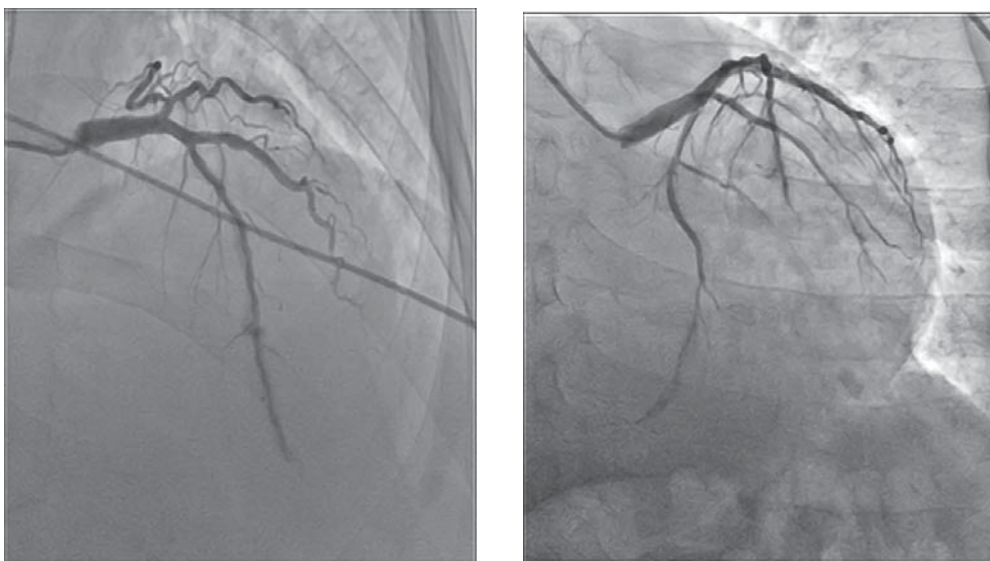


Figura 1. Rezultatele angiocoronarografiei

Pacientul a fost planificat pentru cateterism cardiac și angiografie.

Angiocoronarografia: Leziuni aterosclerotice triconariene. Stenoză moderat severă pe ACX II (tromb recanalizat). Stenoze moderate pe LAD II, LAD III, DIA I, OM I, RCA II.

Computer tomografia a demonstrat: Semne CT pentru disecție acută de aortă (Aortei ascendente, crosei aortice, aortei descendente). Ectazie a segmentului ascendent al aortei toracice.

Pacientul a fost transportat urgent la Spitalul clinic Republican și planificat pentru efectuarea intervenției cardio chirurgicale – înlocuirea rădăcinii aortice cu conducta graft, Tehnica Bentall, protezarea valvei aortice și reimplantarea arterelor coronare, electiv.

Concluzie. Raportăm un caz clinic atipic de prezentare a unei stări rare și de multe ori fatale pentru pacient. Acest caz ilustrează importanța considerației disecției aortice acute în cazul unui pacient cu semne și simptome clinice de infarct miocardic. De asemenea, subliniază faptul că metodele non-invasive de diagnostic, ca CT și ecocardiografia trebuie efectuate cu promptitudine pentru a exclude disecția aortică, care reprezintă o afecțiune cardiovasculară foarte severă amenințătoare de viață uneori cu prognostic fatal.

Bibliografie

1. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. *Thoracic aortic aneurysms: A population-based study*. Surgery. 1982;92:1103–8.
2. Braverman AC, Beardslee MA. *The bicuspid aortic valve*. In: Otto C, Bonow R, eds. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2009; 169–186.
3. Clouse WD, Hallett JW, Jr, Schaff HV, et al. *Acute aortic dissection: Population-based incidence compa-*

red with degenerative aortic aneurysm rupture. Mayo Clin Proc. 2004;79:176–80.

4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, for the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121 (13): e 266–e369.

5. Marian GASPARG Disecția Aortică Acută

6. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. *Epidemiology and clinico pathology of aortic dissection*. Chest. 2000;117:1271–8.

7. Stevens LM, Madsen JC, Isselbacher EM, Khairy P, MacGillivray TE, Hilgenberg AD, Agnihotri AK. *Surgical management and long-term outcomes of acute ascending aortic dissection*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138:1349–1357.

8. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. *Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)* *Circulation*. 2006; 114(1 Suppl): I350–6.

APECTARE OCRONOTICĂ A VALVEI AORTICE. Caz clinic

Snejana Vetrilă¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Lucia Mazur-Nicorici¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Minodora Mazur¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Aureliu Batrânac² – dr. în șt. med., conf. cercet., Ana Știrbul³ – cardiolog,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medpark,

³IMSP Institutul de Cardiologie

mazurnlucia@yahoo.com

Rezumat

Ocronoza reprezintă afectarea țesutului conjunctiv în cadrul bolii genetice cu transmitere autosomal recesivă numită alcaptonuria, ce cauzează tulburări ale metabolismului acidului homogentisic (AHG), manifestată prin pigmentare, calcificare și inflamație a țesutului conjunctiv. Acumularea AHG afectează structurile cardiace, în special aorta, arterele coronariene și valvele cardiace. Examinările morfopatologice ale valvei aortice și aortei ascendente au depistat la acești pacienți depuneri intracelulare și extracelulare de pigment ocronotic. Depunerile extracelulare reprezintă celule degenerative ce înlocuiesc structurile valvulare. Câteva studii au raportat cazuri de afectare ocronotică cardiacă severă. Ne-am propus să descriem cazul unei femei de 58 ani, care, fiind spitalizată cu simptomatologie cardio-vasculară a fost diagnosticată cu ocronoză și manifestări multiple ale bolii, pe când boala s-a manifestat din copilărie. În discuții am relatat despre istoricul bolii și managementul ocronozei. În cazul prezentat stenoza aortică a fost rezolvată cu succes prin intervenție pe cord.

Cuvinte-cheie: alcaptonurie, ocronoză, stenoza aortică, acid homogentisic

Summary. Ochronotic Involvement of the Aortic Valves. Case report

Ochronosis is in volvement of connective tissue by genetic autosomal recessive metabolic disorder, causes an excess of homogentisic acid (HGA) that results in adverse pigmentation, calcification, and inflammation of cartilaginous and other tissues. HGA, also involves cardiac structures, especially the aorta, coronary arteries and cardiac valves. Morphopathological examination of the aortic valve and ascending aorta were discovered with intracellular and extracellular storage of ochronotic pigment. Extracellular deposits represent replace of valvular structures with degenerative cellule. A few studies have reported cases of severe cardiac impairment. Heart involvement is less frequently reported than are other manifestations. Ochronosis can cause valvular heart disease. We report the case of 58 years old women who, having been hospitalized with cardiovascular symptoms was diagnosed with ochronosis with multiple manifestations of the disease, while the disease was manifested from childhood. We discuss the history and management of alcaptonuric ochronosis. In presented case aortic stenosis was solved with success by surgical aortic valve replacement.

Key words: alcaptonuria, ochronosis, aortic valves stenosis, homogentisic acid

Резюме. Охронотическое повреждение аортального клапана: Клинический случай

Охроноз является повреждением соединительной ткани в аутосомно-рецессивном генетическом заболевании под названием Алкаптонурия, которое вызывает метаболические нарушения гомогентизированной кислоты (AHG), проявляющееся пигментацией, воспалением и кальцификацией соединительной ткани. Накопление AHG влияет на сердечные структуры, особенно аорты, коронарных артерий и клапанов сердца. В ходе морфологического исследования у этих пациентов были обнаружены внутриклеточные и внеклеточные отложения охронотического пигмента. Внеклеточные отложения представляют собой дегенеративные клетки, которые замещают клапанные структуры. В нескольких исследованиях были выявлены случаи серьезного охронотического повреждения сердца. Нашей целью было описать клинический случай женщины 58 лет, госпитализированной с множественными проявлениями охроноза, которые проявлялись еще в детском возрасте. В ходе обсуждений мы представили историю болезни и ведение больных с охронозом. В данном клиническом случае аортальный стеноз был успешно разрешен путем хирургического вмешательства.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, аортальный стеноз, гомогентизированная кислота

Ocronoza reprezintă afectarea țesutului conjunctiv în cadrul bolii genetice cu transmitere autosomal recesivă numită alcaptonuria. Fiind determinată de mutația genei homogetisate 1.2-dioxygenasea cromozomului 3q. Alcaptonuria este cauza tulburării metabolismului acidului homogentisic (AHG), în special de gradarea acestuia în procesul de catabolism alfenilalaninei și tirozinei [1]. Astfel, AHG se

acumulează în țesutul conjunctiv, unde este polimerizat într-un pigment albastru-negriu. Depunerile de pigment sunt localizate preferențial în piele, oase, cartilajul articular, membranele sinoviale, plămâni, valvele cardiace, ochi și rinichi. Acumularea AHG în cele din urmă provoacă degenerarea severă a țesuturilor afectate [2].

Manifestările clinice ale alcaptonuriei includ

afectarea urechilor, ochilor și pielii precum complicații de afectare a sistemului urogenital și cardiovascular. Acumularea AHG afectează structurile cardiace, în special aorta, arterele coronariene și valvele cardiace. Examinările morfopatologice ale valvei aortice și aortei ascendente au determinat la acești pacienți depuneri intracelulare și extracelulare de pigment ocrionic [1]. Depunerile extracelulare reprezintă celule degenerative ce înlocuiesc structurile valvulare. Câteva studii au raportat cazuri de afectare ocrionică cardiacă severă. Ne-am propus să descriem cazul unei femei, care, fiind spitalizată cu simptomatologie cardiovasculară a fost diagnosticată cu ocrinoză și manifestări multiple ale bolii.

Pacienta de 58 ani, a fost spitalizată în Institutul de Cardiologie cu acuze la dureri retrosternale de tip anginos, dispnee inspiratorie la efort minim, palpitații cardiace, fatigabilitate, vertije. Concomitent pacienta a menționat prezența durerilor articulare în genunchi și coloana vertebrală, din motivul cărora este nevoită să se deplaseze cu ajutorul cârjei. Din anamnezic am decelat, că pacienta suferă de diabet zaharat tip 2 timp de 5 ani. De asemenea a suportat artroplastie totală de șold bilateral la vârsta de 51 și respectiv 54 ani. Examenul obiectiv a constatat starea generală de gravitate medie, normostenică, supraponderală. Tegumentele roz-pale, odată ce pavilioanele urechilor aveau o nuanță cenușie (fig.1), puncte cenușii pe sclere, edeme periferice absente. La auscultația cordului a fost depistat un suflu sistolic aspru în zona aortică, cu iradiere spre carotid, care a sugerat prezența valvulopatiei și a direcționat vectorul cercetării în precizarea gradului acesteia. Din partea sistemului respirator, digestiv și urogenital fără devieri semnificative. Examenul aparatului osteoarticular a constatat prezența cracmentului articular, dureri și limitarea mișcărilor în genunchi și coloana vertebrală.

Rezultate paraclinice

ECG: ritm sinusal cu FCC 76 b/min, AEC- deviată spre stânga. Semne de hipertrofie a miocardului VS.

Lipidograma - Colesterol total – 4.2 mmol/l, Tg - 1.6 mmol/l, HDL col- 1.1 mmol/l, LDL col - 2.5 mmol/l

ECocG Doppler color: Stenoză aortică critică. Regurgitare aortică de gr III. Regurgitare mitrală gr. II, tricuspida gr. II. Dilatarea moderată a AS, VD, AD. Hipertrofia moderată a mușchiului VS. Afectarea relaxării miocardului VS. Hipertensiune pulmonară moderată.

Coronarografia: Leziuni stenozante biconariene.

Radiografia cutiei toracice: Plămâni transpa-

renți, diafragul clar. Cord - configurație aortală. Ao-alungită, sclerozarea butonului Ao.

Radiografia bazinului: Osteoporoza oaselor bazinului. Stare după endoprotezarea articulațiilor coxo-femorale.

Radiografia coloanei vertebrale lombare: Osteoporoză exprimată difuză a vertebrelor lombare, diminuarea evidentă a înălțimei discurilor, sclerozarea, osificarea discurilor intervertebrale.

Radiografia articulațiilor genunchilor: Gonartroză bilaterală st. III, mai pronunțată pe stânga. Genu varum exprimat.

Examen ultrasonografic al organelor interne: Ficatul moderat mărit. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Semne de colecistită cronică acalculoasă. Nefroscleroză pe stânga. Deformarea SCB a rinichiului drept, semne de fibroză pe dreapta. Incluziuni hiperecogene pe dreapta. Nefrolitiază pe stânga.

Diagnosticul clinic: Cardiopatie valvulară degenerativă pe fondal de ocrinoză. Stenoză aortică severă. Regurgitare aortică gr II, mitrală gr II, tricuspida gr II. HTP moderată. CPI. Leziuni aterosclerotice biconariene. Angină pectorală de efort CF III. Hipertensiune arterială gr III, risc adițional foarte înalt. IC (NYHA) III, stadiul C.

Osteoartroză secundară. Stare după artroplastie totală de șold bilaterală (2010, 2012). Gonartroză bilaterală st. Ro III. IFA III.

A fost recomandat tratament chirurgical al valvulopatiei. În scurt timp s-a efectuat protezarea valvei aortice și greafă mamară pe a. coronară anterioară descendentă.

Discuții: Termenul alcaptonuria pentru prima dată a fost utilizat în descrierea sindromului de urină colorată în negru în anul 1859. Datele literaturii plasează alcaptonuria în categoria bolilor rare, cu o prevalență cuprinsă între 1: 250.000 -1 milion de populație. În literatură este descrisă triada clinică clasică a bolii, care include: aciduria homogentizică manifestată de la naștere, depozitarea polimerilor AHG oxidat în țesutul conjunctiv, manifestată la vârsta de 20-30 ani prin pigmentarea pielii, sclerei și cartilajului și artropatia ocrionică, care se instalează de obicei în decada a 4-a a vieții. O afectare mai rară a alcaptonuriei este ocrinoza cardiovasculară.

Cazul pacientei a prezentat interes prin faptul, că boala a fost depistată la o etapă tardivă, pe când manifestările clinice au fost evidente din copilărie. Urina colorată în negru a constituit prima semnalare a patologiei, care nu a atras atenția medicilor. La următoarea etapă s-a trecut cu vederea asupra nuanței cenușii a tegumentelor urechilor și sclerelor. Ulterior, fiind diagnosticată cu osteoartroză avansată la vârsta

medie (51 ani) a fost operată pe ambele șolduri, fără a fi suspectată o cauză secundară a bolii. Boala însă s-a manifestat agresiv cu implicarea în procesul patologic al sistemului cardiovascular, fapt care a dictat necesitatea intervenției chirurgicale pe cord.

De notat, că la etapa modernă nu există un tratament eficient al alcaptonuriei. Recomandările actuale includ consilierea genetică, managementul durerii și fizioterapia. S-a raportat despre beneficiul dietei sărace în phenilalanină și tyrosină. Câteva studii, au

sugerat că administrarea de vitamină C reduce oxidarea AHG, astfel se previne depozitarea pigmentului ochronotic. În literatură se relatează despre efectul nitisinonei, însă rezultate clinice la distanță și siguranța acestui remediu medicamentos nu au fost demonstrate [4].

În concluzie, cazul prezentat demonstrează, că examinarea pacienților trebuie să fie holistică, iar în apariția bolilor degenerative precoce este necesar de exclus bolile genetice.



Fig. 1. Pigmentare ocronotică a pavilionului urechii

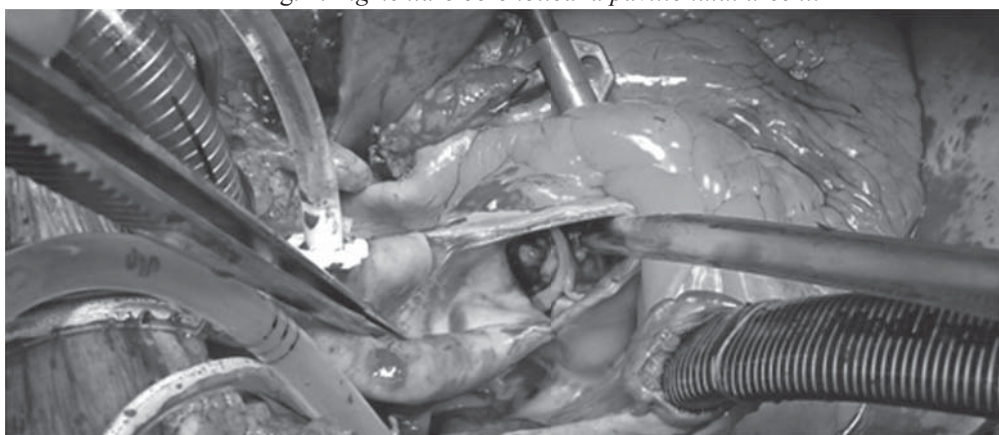


Fig. 2. Imagine intraoperatorie: cuspele aortice de nuanță albastru-cenușiu



Fig. 3. Cuspele aortice excizate: nuanța cenușie se intensifică la interacțiunea cu aerul

Bibliografie

1. Atalay A, MD, Gocen U. et al., *Ochronotic Involvement of the Aortic and Mitral Valves in a 72-Year-Old Man*, Tex Heart Inst J, 2015, 42(1), p. 84–86.
2. Groseanu L, Marinescu R. et al., *A late and difficult diagnosis of ochronosis*, J Med Life, 2010, 3(4), p. 437–443.
3. Introne W, Perry M, et al., *A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria*. Mol Genet Metab, 2011, p. 103-307.
4. Siavashi B., Zehtab M. et al., *Ochronosis of hip joint; a case report*, Cases Journal 2009, 2:9337.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ CAUZATĂ DE OSTEOMIELITĂ

Livi Grib¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Alexandra Grejdieru¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Elena Samohvalov¹ – dr. în șt. med., asistent univ.,
Diana Lupu¹ – medic rezident Cardiologie,
Ludmila Cardaniuc² – șef secție Cardiologie,
Ion Pîrțac² – șef secție Chirurgie 2,
Gheorghe Lupu² – medic rezident Chirurgie,
Andrei Grib¹ – cardiolog intervenționist,
¹USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,
²IMSP SCM „Sfânta Treime
 lupu.med@gmail.com

Rezumat

Endocardita infecțioasă (EI) este o maladie infecțioasă gravă, ce se manifestă printr-o varietate de forme etiologice, în funcție de agentul patogen, bolile cardiace preexistente, prezența sau absența complicațiilor, care evaluează manifest sau insidios și necesită o abordare interdisciplinară cu implicarea specialiștilor din diferite domenii [1]. Incidența anuală a EI variază între 3-10 cazuri la 100.000 persoane/an, cu o tendință de creștere în unele cazuri clinice (EI nosocomială, EI la vârstnici, EI la utilizatorii de droguri intravenoase), mortalitatea constituind 20-25%. În EI mai frecvent este afectat cordul stâng 85-90% cazuri, și doar în 5-10% cazuri - cordul drept, *Streptococcus viridans* și *Staphylococcus Aureus* fiind cauza în 80-90% din cazuri [6, 7]. În pofida tuturor progreselor, înregistrate în domeniul EI: clasificarea de lucru, criteriile de diagnostic, utilizarea hemoculturilor și ecocardiografiei, această maladie rămâne a fi gravă, cu unele particularități de stabilire tardivă a diagnosticului, cauzat de un substrat microbiologic în permanentă diversificare. Conform literaturii, în 6% din cazuri EI este asociată cu osteomielita, ultima fiind dificil de diagnosticat, iar în 31% din cazuri EI este o complicație a osteomielitei, și necesită tratament antimicrobian combinat cu utilizarea dozelor adecvate de antibiotice, pe termen lung, inițial empiric, ulterior conform antibiogrammei [15, 16].

Cuvinte-cheie: endocardita infecțioasă, hemoculturi, osteomielită, antibiogramă

Summary. Infectious endocarditis caused by osteomyelitis

Infective endocarditis (IE) is a serious infectious disease, which manifests itself through a variety of forms, depending on the etiological agent, preexisting heart disease, the presence or absence of complications, which evaluates manifesting or insidiously and requires an interdisciplinary approach with the involvement of specialists from different fields [1]. Annual incidence of IE varies between 3-10 cases per 100.000 persons per year, with an increasing tendency in some cases clinical (nosocomial IE, IE in elderly, IE in intravenous drug users), mortality accounting for 20-25%. The most commonly affected in IE is left heart in approximately 85-90% of cases, and only in 5-10% of cases - by *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus Aureus* are the cause in 80-90% of cases [6, 7]. Despite all the advances recorded in her field of work classification, diagnostic criteria, use of hemocultures and echocardiography, this disease remains serious, with some peculiarities of late diagnostic setting, caused a permanent substrate diversifying in microbiological. According to the literature, and in 6% of cases it is associated with osteomyelitis, the latter being very difficult to diagnose, and in 31% of cases it is a complication of osteomyelitis, and requires combined treatment with antimicrobial use adequate doses of antibiotics, long-term, initially under the rule of thumb, later antibiogrammei [15, 16].

Key words: infective endocarditis, hemocultures, osteomyelitis, antibiogram

Резюме. Инфекционный эндокардит, вызванный остеомиелитом

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является серьезным инфекционным заболеванием, которое проявляется через разнообразные формы, в зависимости от этиологического агента, существовавшие ранее заболевания сердца,

nalichie sau absența complicațiilor, care se manifestă sau necesită un abordaj multidisciplinar cu implicarea specialiștilor din diferite domenii [1]. Anual, incidența IE variază între 3-10 cazuri pe 100 000 persoane în fiecare an, cu o tendință de creștere în unele situații clinice (endocardita în cadrul bolii de inimă, IE la persoanele cu consum de droguri intravenoase), mortalitatea fiind de 20-25%. Cel mai des afectate sunt departamentele de inimă stângă – 85-90% cazuri și doar în 5-10% cazuri streptococul viridans și în 80-90% cazuri stafilococul aureus [6, 7]. În ciuda tuturor realizărilor, în domeniul infecției endocardice, criteriile diagnostice, utilizarea culturilor și ecocardiografiilor, această boală rămâne gravă, cu unele particularități ale evoluției, cauza fiind în permanență subiacentă, diversificată în microbiologicele substraturi. Conform literaturii, în 6% cazuri, aceasta este legată de osteomielită, fiind foarte dificil de diagnosticat, și în 31% cazuri această complicație osteomielitică necesită tratament în combinație cu terapia antibiologică adecvată, de durată, și sub supravegherea antibiogramelor [15, 16].

Cuvinte cheie: infecția endocardică, culturi, osteomielită, antibiogramă

Introducere

Endocardita infecțioasă este o boală microbiană endovasculară a structurilor cardiovasculare (valve native, endocard ventricular sau atrial), inclusiv endarteriita vaselor intratoracice mari (în canalul arterial patent, în șunturi arterio-venoase, în coarctarea aortei), sau a corpurilor intracardice străine (valve protetice, pacemaker sau defibrilator intracardiac), infecție relevantă în fluxul sanguin [13].

IE este o patologie poli-etologică. Condiții predispozante pentru această boală gravă implică cardiopatii reumatismale, congenitale și degenerative, cardiomiopatiile hipertrofice sau abuzul de medicamente intravenoase cu dezvoltarea IE în 55 - 75% pe valve native și în 7% - 25% din cazuri pe proteze valvulare [2, 8, 9]. Circumstanțele morbide frecvente includ focare cronice de infecție, manipulații stomatologice, proceduri de diagnostic, ce provoacă sângerare, catetere intravenoase de durată, hemodializă etc. [7]. Rolul de bază în patogenia IE îi revine bacteriemiei, consecința a unor focare de infecție cronică (otomielită, tonsilită etc.), intervenții chirurgicale (deschiderea și drenarea țesuturilor moi, extracția dentare, tonsilectomia etc.) cât și metode de diagnostic invazive [12, 13]. Savanții versați în domeniu de la Universitatea Duke din SUA au efectuat un studiu, în care se raportează 59 cazuri de IE, 23 din ele dezvoltându-se pe fond de catetere intravasculare de durată, iar 14 în urma plăgilor chirurgicale infectate (osteomielită, abcese) [5].

Osteomielita este o infecție (acută sau cronică) supurativă a măduvei osoase, care pe fondul tratamentului medicamentos sau chirurgical neadecvat poate avea un șir de complicații (fracturi, artrite, tromboze venoase, focare metastatice la distanță etc.). În 31% cazuri osteomielita se complică cu IE, provocată mai frecvent de stafilococi (60-80%) și streptococi (5-30%) [12]. IE provocată de *Staphylococcus aureus* manifestă o evoluție severă cu febră hectică, transpirații abundente, rezistență la tratament, cu metastazarea infecției la distanță [9, 10].

Tratamentul contemporan al IE include în ex-

clusivitate antibioticoterapie combinată în doze maxime și tratamentul chirurgical în 50% din cazuri [15]. Este importantă inițierea cât mai precoce a terapiei antimicrobiene cu eradicare agentului patogen, utilizarea unor doze adecvate de antibiotice, pe termen lung (minim de 4 săptămâni). În majoritatea cazurilor de IE inițierea terapiei antimicrobiene este empirică, iar după rezultatele hemoculturii se inițiază regimurile antimicrobiene conform antibiogramelor [14]. Endocardita infecțioasă netratată este o afecțiune fatală. În cazul stabilirii diagnosticului tardiv indicele mortalității se menține la un nivel înalt – 16-20% pentru IE comunitare și 24-50%, pentru IE nosocomiale [6, 7, 8].

Din motivul diagnosticării tardive a acestei patologii, virulenței severe a florei patogene și rezistenței la antibiotice, tot mai frecvent apar divergențe în alegerea tacticii de tratament la pacienții cu focare de infecții cronice ce trebuie supuși intervențiilor chirurgicale, ceea ce a condus la prezentarea și analiza acestui caz clinic.

Caz clinic: Numărul fișei medicale 24358/11

Pacientul C., 66 ani a fost internat în secția chirurgie septică, pe data de 24.12.2015

Acuze la internare: durere severă în planta stângă cu schimbarea culorii (violacee) a degetelor I-III, cu accentuarea durerii în timpul mișcării.

Anamneza bolii. Pacientul cu diagnosticul: Gangrena incipientă a degetelor II-IV a plantei stângi a fost supus intervenției chirurgicale cu amputarea degetelor III-V a plantei stângi și 1/3 din suprafața oaselor metatarsiene. Timp de 4 luni pacientul a efectuat terapie antimicrobiană de scurtă durată, cu răspuns neadecvat, ce a cauzat modificarea tratamentului cu antibiotice de numeroase ori pe fond de terapie chirurgicală necorespunzătoare. Starea pacientului rămânea gravă, cu persistarea infecției, ce a determinat febră ondulantă, hectică, transpirații abundente, preponderent nocturne, creșterea marcantă a vitezei de sedimentare a hematocritului, anemie toxică progresivă, hiperfibrinogenemie, hemocultură pozitivă cu în-

sămânțarea *Streptococcus haemolyticus* și *Staphylococcus aureus*), la examenul EcoCG s-au depistat vegetații pe valva aortică. Luând în considerare acuzele, datele clinice și paraclinice, pacientul a fost consultat de cardiolog, confirmat diagnosticul de Endocardită infecțioasă, selectat tratamentul antibacterian adecvat cu răspuns pozitiv. Anamnezicului vieții: fumător activ timp de 25 ani. Cariii dentare multiple, extracții dentare, 2 dinți cu 8 luni în urmă, gingivită.

Date obiective: Starea generală gravă. Conștiința clară. Tipul constituțional normostenic. Tegumentele palide, umede, febrile, plagă postoperatorie la nivelul plantei stângi. Edeme periferice absente. Auscultativ pe toată aria pulmonară se atestă murmur vezicular, raluri lipsesc, FR 18/min. Șocul apexian se determină în spațiul intercostal V cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară stângă, vastitatea 1,5 cm cu putere și rezistență moderată. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, FCC 100 bătăi/min, TA 140/80 mmHg. Limba roză, umedă, nesaburată. Abdomenul nu este mărit în volum, la palpare moale, indolor. Ficatul mărit moderat cu 2 cm. Splina nu se palpează. Tranzit intestinal prezent. Micțiunile libere, indolore. Semnul Giordano negativ bilateral.

Examenul paraclinic:

1. **Hemocultura (23.03.2016)** din 3 vene periferice în puseu febril. Agentul patogen însământat: *Streptococcus haemolyticus* sensibil la Ceftriaxonum, Ciprofloxacinum, Amikacinum Doxycyclinum.

Hemocultura (31.03.2016) din 3 vene periferice în puseu febril. Agentul patogen nu s-a însământat.

Hemocultura (06.04.2016) din 3 vene periferice în puseu febril. Agentul patogen însământat: *Staphylococcus aureus* sensibil la Ampicilină, Amikacină, Doxacyclină, Lincomycină, Gentamicină, Ciprofloxacină, Ceftriaxonă.

2. **Examenul electrocardiografic.** Flutter atrial cu FCC 126 contracții pe minut. Axa electrică a cordului deviată spre stânga. Semne de hipertrofie a miocardului ventricolului stâng. Schimbări de repolarizare în regiunea aterosseptală și laterală a VS.

3. **Examenul ecocardiografic bidimensional cu Doppler color:** Aorta ascendentă 36 mm, atriul stâng 48 mm, ventriculul stâng, diametrul telediastolic 50 mm, diametrul telesistolic 41 mm, septul interventricular 13 mm, peretele posterior a VS 9 mm, fracția de ejecție 45%, ventriculul drept 29 mm, atriul drept 44 mm. Valva aortică îndurată, calcificată++, amplituda deschiderii 15 mm. Valva mitrală îndurată, calcinat pe CMP, calcinate pe cordaje, CMA prolabeaza 4 mm la baza. Pericardul îngroșat. Lichid în cavitatea pericardului 11 mm după VD cu fibrină, 7,7 mm după PLVS 8 mm după PPSV 8 mm la AD.

Concluzie: Vizualizare dificilă pe fon de tahicardie.

FCC - 96 b/min. Îndurația pereților Ao ascendente, VAo, VM. Pe VAo pe cuspa necoronariană se determină o formațiune, de ecogenitate crescută de 6,5x7,0 mm, Pe cuspa coronariană dreaptă o formațiune de 3,5x5,4 mm. Dilatarea moderată a AS, AD, VD. Hipertrofia moderată concentrică a m-lui VS. Hipokinezia miocardului peretelui anteroseptal, și a SIV în regiunea medie, apicală. Aspect de SIV sigmoid. Funcția de pompă a m-lui VS este redusă moderat, FE-45%. Doppler EcoCG: Vmax - N. Insuficiența valvei aortice gr.I, VM gr.II, VTr gr.II, VAP gr.I. HTP moderată. PSAP 38 mm/Hg.

4. **Radiografia cutiei toracice. Concluzie:** Cord de dimensiune obișnuită.

5. **USG organelor interne. Concluzie:** schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, deformare moderată bilaterală a sistemului colector.

6. Analizele de laborator:

Hemograma relevă anemie: Hb. 57g/l, Er. 2,5 x10¹²/l, VSH majorat - 79 mm/oră.

Analiza biochimică: glucoza - 7,3 mmol/l, protrombina - 84%, bilirubina totală - 3,6 mmol/l, bilirubina legată - 0 mmol/l, bilirubina liberă - 3,6 mmol/l, K - 5,4 nmmol/l, Na - 130 nmmol/l, Protrombina - 82%, fibrinogen - 7,2 mmol/l.

Diagnosticul clinic: Endocardită infecțioasă activă pe fon de stenozarea valvei aortice degenerative de etiologie mixtă (*Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) cu afectarea cu afectarea valvei aortice Cardiopatie ischemică. Infarct miocardic vechi (indefinit în timp). Insuficiența valvei mitrale gr.II. Insuficiența valvei tricuspide gr.II. Insuficiența valvei pulmonare gr.I. Fibrilație-flutter atrial formă persistentă (din 11.03.16), risc tromboembolic înalt după CHADS₂VAS_c. IC II NYHA, st. B. Anemie toxică cronică. Gangrenă a plantei membrului inferior stâng complicată cu osteomieliță.

Tratamentul medicamentos efectuat: Pacientul a administrat antibioticoterapie în mono și biterapie timp de 5 luni, cu scheme modificate frecvent care au inclus: Gentamicină 240 mg/zi intravenos, Ciprofloxacină 800 mg/zi, Ceftriaxon 4 gr/zi, Sol. Metrogil 200 mg/zi și Pepenem 2 gr/zi, antimicotice - Fluconazol 150 mg la fiecare 3 zile, Fraxiparină 0,6 un s.c./24 ore cu monitorizarea coagulării, Sol Mildronat 5ml i.v., Sol. Actoveghin 2ml i.m., Cardiomagnil 75 mg/zi, Cavinton forte 1 pastilă de 2 ori/zi. La finele tratamentului conservativ a fost consultat de cardiolog cu indicații pentru corecția chirurgicală a valvei aortale.

Concluzii: Pacientul C., 66 ani, cu gangrena degetelor plantei stângi, osteomieliță, dezvoltă o endocardită infecțioasă pe fon de tratament chirurgical și medicamentos inadecvat. Manifestările clinice

caracteristice: sindromul febril persistent, semnele insuficienței cardiace, anemie. Din criteriile majore DUKE pentru EI: la examenul ecocardiografic s-au depistat vegetații pe valva aortică, hemocultură pozitivă cu *Streptococcus haemolyticus* și *Staphylococcus aureus*. Din criteriile minore: factorii predispozanți (cardiopatie degenerativă), febra 39°C cu transpirații abundente. Din circumstanțe morbide – focar persistent de infecție, vârsta peste 65 ani. În urma tratamentului antimicrobian combinat cu Prepenem 2 gr/zi timp de 14 zile starea pacientului s-a ameliorat, a survenit o remisie clinică și de laborator ceea ce permite corecția chirurgicală a valvei aortice.

Bibliografie

- Habib G., Lancellotti P., et al. // *Ghidul European de Management, Diagnostic și Tratament a Endocarditei Infecțioase*, 2015.
- Guranda I., Știrbul A., Mazur M., Panfile E., Grejdieru A., ș.a. *Particularitățile clinice și de evoluție ale endocarditei infecțioase a valvei protezate*. // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei 4 (18) Chișinău 2008, p.104 – 106.
- Farinas C. M., et al. *Risk Factors of Prosthetic Valve Endocarditis: A Case-Control Study*. // *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81, p.1284 – 1290.
- Kardon E. M. *Prosthetic heart valves*. // *eMedicine* Feb. 2010.
- Panfile E., Știrbul A., Grejdieru A., et al. *Particularitățile clinico-evolutive ale endocarditei infecțioase la vârstnici*. // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei 4 (18) Chișinău 2008, p.101 – 104.
- Știrbul A., Grejdieru A., Mazur M. *Protocolul Clinic Național „Endocardita infecțioasă la adult”*, Chișinău, 2008.
- Știrbul A., Grejdieru A., Mazur M. et al. *Endocardita infecțioasă profilul clinic, prezentare și evoluție*. // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei 4 (18), Chișinău 2008, p.90-96.
- Batrânac A., Ureche A., Moscalu V., Manolache Gh. *Endocarditele protezelor valvulare (articol de sinteză)*// IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific de chirurgie al viciilor cardiace dobândite, 2009.
- Carp C. *Tratat de cardiologie*, volumul II. București 2003, p. 623- 640.
- Peetermans W. E., Hill E. E., P. et al. *Nosocomial infective endocarditis: should the definition be extended to 6 months after discharge*. *Clinical Microbiology and Infection* Volume 14 HYPERLINK «<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clm.2008.14.issue-10/issuetoc>», HYPERLINK «<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clm.2008.14.issue-10/issuetoc>» HYPERLINK «<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clm.2008.14.issue-10/issuetoc>» Issue 10 HYPERLINK «<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clm.2008.14.issue-10/issuetoc>», HYPERLINK «<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clm.2008.14.issue-10/issuetoc>» pages 970–973, October 2008.
- Koslow M., Kuperstein R., et al. *The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection*. *Am J Med.* 2014 Jul; 127(7): 669.
- Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I., Moreillon Ph. et al. *Ghidul European de Prevenție, Diagnostic și Tratament a Endocarditei Infecțioase*, 2009.
- Dayer M., et. all. *An Assessment of the Impact of Cessation of Antibiotic Prophylaxis Using Population Statistics*, 2013.
- Миллер О., Мурсалимова А., Гендлин Г., Сторожаков Г., Лечение инфекционного эндокардита // Врач, 2011.
- Quiñones-Hinojosa A, Jun P, Jacobs R, Rosenberg WS, Weinstein PR. *General Principles in the medical and surgical management of spinal infections: a multidisciplinary approach*. *Neurosurg focus.* 2004, p.17.

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ – ASPECTE NOI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT INTERVENȚIONAL. Caz clinic

**Alina Toma¹ – medic rezident, Elena Samohvalov¹ – dr. în șt. med.,
Marcel Abraș² – dr. în șt. med., Liviu Grib¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Alexandra Grejdieru¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Olga Rotari¹ – medic rezident, Ina Cernei¹ – medic rezident,
Cristina Martîn¹ – medic rezident, Andrei Grib² – cardiolog intervenționist,
Elena Bivol¹ – doctorandă,**

¹USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

²IMSP SCM „Sfânta Treime”

tomaalina.ta@gmail.com

Rezumat

Bolile aparatului circulator au fost cauza decesului a 657,4 persoane la 100000 locuitori, dintre care cardiopatia ischemică deține circa 60%. În RM în a. 2006 incidența CPI a fost estimată de 142,5 la 10000 locuitori și mortalitate în a. 2008 - 1175,0 persoane la 100000 locuitori. Coronarangiografia și angioplastia percutană sunt metode moderne de

tratament a bolii cardiace coronariene, caracterizate prin invazivitate scăzută și eficiență ridicată. Raportăm cazul clinic a unui bărbat de 50 de ani cu diagnosticul: Cardiopatie ischemică, căruia i s-a efectuat coronaroangiografia, iar ca metodă de tratament revascularizare prin PCI.

Cuvinte-cheie: cardiopatia ischemică, coronaroangiografia, angioplastia percutană

Summary. Ischemic heart disease – new aspects of diagnosis and interventional treatment

Circulatory diseases were the cause of death in 657.4 persons per 100000 of which holds about 60% ischemic heart disease. In the RM 2006 CHF incidence was estimated at 142.5 inhabitants per 10000 mortality. Since 2008 to 1175.0 people per 100000 inhabitants. Coronary angiography and angioplasty are modern methods of heart disease treatment, characterized by high efficiency and low invasiveness. We report the clinical case of a man 50 years with the diagnosis of ischemic heart disease, which is performed coronary angiography and revascularization as a method of treatment by PCI.

Key words: ischemic heart disease, coronary angiography, angioplasty

Резюме. Ишемическая болезнь сердца – новые аспекты диагностики и интервенционного лечения

Заболевания системы кровообращения стали причиной смерти у 657,4 человек на 100 000, из которых ишемическая болезнь сердца присутствовала в 60% случаев. В РМ 2006 заболеваемость ИБС была оценена в 142,5 на 10000 жителей, а с 2008 года до 1175,0 человек на 100000 жителей. Коронароангиография и ангиопластика коронарных артерий - современные методы лечения ишемической болезни сердца отличающиеся малой инвазивностью и высокой эффективностью. Мы сообщаем о клиническом случае пациента 50 лет с диагнозом ишемической болезни сердца, которому была произведена коронароангиография и ревазуляризация в качестве метода лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, ангиопластика

Introducere

Cardiopatia ischemică (CPI) reunește un grup de afecțiuni, care au în comun ischemia miocardică, consecința dezechilibrului dintre fluxul sangvin coronarian și necesitățile miocardice, dezechilibru produs prin modificările survenite în circulația coronariană [1]. Importanța unui diagnostic precoce și tratament adecvat al CPI se explică prin: incidență ridicată în RM, în anul 2006 CPI a fost estimată de 142,5 la 10000 locuitori și mortalitate ridicată: în RM în anul 2008 - 1175,0 persoane la 100000 locuitori. Bolile aparatului circulator au fost cauza decesului a 657,4 persoane la 100000 locuitori, dintre care cardiopatia ischemică deține circa 60% [2]. Există în rândul pacienților tendința de autodiagnosticare a acestei boli, strâns corelată cu faptul de a confunda orice durere precordială cu durere specifică de angină, aceasta, plus abordarea superficială a simptomatologiei de către medici, cu frica acestora de a nu greși sau lipsa metodelor moderne de diagnostic, duce la supradagnosticarea CPI și la tratamentul inutil al multor persoane. Pentru a evita acest fapt este necesară o abordare mult mai riguroasă asupra anamnezei pacienților și utilizarea metodelor de laborator cât mai contemporane și mai adecvate, pentru a putea alege o viitoare tactică de tratament cât mai precisă pentru fiecare pacient în parte, astfel, tratând pacientul și nu boala. Simptomul principal care inițiază diagnosticul și cascada terapeutică este durerea toracică. Primul test (prima linie) include un test standard biochimic de laborator, un ECG de repaus, monitorizarea ECG ambulatorie (în cazul în care există o suspiciune

clinică în care simptome pot fi asociate unei aritmii paroxistice), ecocardiografia de repaus și la pacienți selectați radiografie pulmonară. Testele de laborator sunt utile în identificarea cauzelor posibile de ischemie, în stabilirea riscului cardiovascular (CV), a factorilor de risc și a comorbidităților, precum și a prognosticului. Determinarea nivelului hemoglobinei și evaluarea hemoleucogramei aduce informații prognostice. Profilul lipidic complet, incluzând colesterol total (CT), fracțiunile HDL și LDL și trigliceride, trebuie determinat în vederea stabilirii profilului de risc și al tratamentului. Disfuncția renală poate să apară în asociere cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau boala renovasculară și are un impact negativ asupra prognosticului pacienților cu angină pectorală stabilă. Prin urmare, se impune evaluarea funcției renale bazală prin estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), utilizând o metodă bazată pe nivelul creatininei (sau al cistatinei C) [3]. Dacă există suspiciunea clinică de boală ischemică coronariană instabilă, trebuie determinați biomarkerii de injurie miocardică – troponina T sau I – preferabil troponina cu sensibilitate înaltă sau foarte înaltă. Nivele ridicate de proteină C reactivă cu sensibilitate înaltă (hs-CRP) se asociază cu risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă [4].

Ecocardiografia transtoracică de repaus 2D și Doppler furnizează informații despre structurile și funcția cardiacă. Deși funcția globală a ventriculului stâng este frecvent normală la acești pacienți, pot fi detectate modificări de cinetică regională, ceea ce crește posibilitatea de boală coronariană ischemică.

În plus, pot fi excluse alte patologii responsabile pentru simptomatologie, precum valvulopatiile (stenoza aortică) sau cardiomiopatia hipertrofică. De asemenea, poate fi determinată funcția globală a ventriculului stâng, un parametru de prognostic important la pacienții cu boală coronariană stabilă [5,6]. Ecocardiografia este utilă în mod special la pacienții cu sufluri cardiace [7], cu antecedente de IM și semne sau simptome de insuficiență cardiacă. Determinarea grosimii intima-medie și/sau evidențierea plăcilor stabilește prezența afecțiunii aterosclerotice [8], cu implicații asupra terapiei preventive, și crește probabilitatea pre-test de boală coronariană. Umplerea diastolică anormală este primul semn de ischemie activă și poate indica prezența disfuncției microvasculare la pacienții simptomatici prin dispnee, ca posibil echivalent de angină.

Tehnici non-invazive de evaluare a anatomiei coronariene - Tomografia computerizată. Scorul de calciu CT multidetector permite detectarea calcificării coronariene fără administrare contrast. Prin consens, un prag peste 130 de unități Hounsfield (HU) este definit ca reprezentând calcificare coronariană. Leziunile calcificate sunt de obicei cuantifi-cate cu ajutorul „scorului Agatston” [9]. Cu excepția pacienților cu insuficiență renală - care au calcificări medii - calcificarea coronariană este exclusiv o consecință a aterosclerozei coronariene. S-a demonstrat că scorul de calciu este factor de risc independent în bolile cardiovasculare, iar valoarea se încadrează în anumite limite în funcție de rasă, vârstă și sex, și se exprimă în percentile. De aceea, în țările dezvoltate, la persoanele cu vârste peste 45 ani se face determinarea în dinamică a scorului de calciu pentru aprecierea necesității altor investigații mai amănunțite.

Tehnici invazive de evaluare a anatomiei arterelor coronare. Angiografia coronariană este investigația invazivă, obiectivă prin care se evidențiază sistemul arterial coronarian. Prezența de stenoze semnificative hemodinamic, peste 50% din lumenul vaselor importante sau obstrucția acută sau cronică sunt rezultatul bolii ateromatoase coronariene, iar manifestările clinice pot fi de la infarct miocardic acut, cronic, la angină pectorală de repaus sau de efort, angină instabilă sau asimptomatice [10,11,12].

Indicațiile pentru efectuarea coronaroangiografiei:

1. APS severă (Clasa funcțională III sau mai mult a Clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare), cu o probabilitate înaltă pretest de boală, îndeosebi dacă simptomele nu răspund la tratament medicamentos.

2. Supraviețuitorii unei opriri cardiace.

3. Pacienții cu aritmii ventriculare severe.

4. Pacienții tratați anterior prin revascularizare miocardică (angioplastie, by-pass) care dezvoltă recurență timpurie sau angină pectorală moderată sau severă.

5. Pacienții cu un diagnostic neconcludent la testarea noninvazivă sau rezultate contradictorii provenite din diverse metode noninvazive, aflați în risc intermediar sau înalt de BCV.

6. Pacienții cu un risc crescut de restenoză după angioplastie, dacă aceasta a fost efectuată la nivelul unei leziuni cu localizare prognostică nefavorabilă.

Terapia bolii coronariene - medicală, intervențională (PCI) și chirurgicală (CABG) se orientează în funcție de caz după criterii la a căror constituire contribuie studii clinice majore cu diverse forțe de impact. Alegerea strategiei de revascularizare miocardică depinde de simptomatologia pacientului, aspectul angiografic al leziunilor, extinderea bolii coronariene și cantitatea de miocard implicată în procesul ischemic care afectează funcția de pompă a inimii. Există strategii diferite de abordare a leziunilor (electiv/în urgență) în funcție de simptomatologie și caractere anatomice. Revascularizarea miocardică reprezintă procedeul de restabilire a echilibrului între fluxul sanguin coronarian și necesitățile miocardului ischemiat ca urmare a modificărilor în circulația coronariană. De regulă, se adresează rezolvării leziunilor stenozante de la nivelul circulației coronariene epicardice (vizualizate prin coronarografie) urmărind înlăturarea stenozelor critice de la acest nivel.

Revascularizarea miocardică se poate realiza prin următoarele procedee:

- ✓ intervenții coronariene percutane;
- ✓ revascularizare miocardică chirurgicală;
- ✓ procedee hibride (combinație între intervențiile percutane și cele chirurgicale);
- ✓ terapia genică.

Conform ultimului ghid de revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie, în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă, revascularizarea este de luat în calcul în două situații:

➤ imposibilitatea controlului simptomatologiei anginoase cu tratament medical maximal;

➤ leziuni coronariene care implică un grad crescut de risc în cazul unui eveniment acut aterotrombotic: stenoză semnificativă de trunchi comun sau de arteră descendentă anterioară proximal, boală bi- sau triconariană cu afectarea funcției sistolice globale a VS, ischemie demonstrabilă ce interesează mai mult de 10% din masa VS.

Tratamentul intervențional: Angioplastia coronariană transluminală percutană este o procedură intervențională de lărgire a unei artere coronare în cazul în care aceasta este blocată sau îngustată de către placa

de aterom reprezentând un progres terapeutic major în tratamentul APS [13]. Aceasta intervenție se poate realiza fie prin dilatație cu balon, fie prin montarea unui stent.

Factorii care trebuie luați în considerație pentru selecția pacienților [14]

- Necesitatea revascularizării (chirurgicale sau intervenționale) contrar terapiei medicale
- Probabilitatea unei revascularizări reușite pe baza caracteristicilor angiografice ale leziunii-tip A, B sau C, caracterizate prin complexitate ușoară, moderată sau severă
- Riscul și consecințele potențiale ale eșecului PCI
- Probabilitatea restenozei
- Necesitatea unei revascularizări complete
- Prezența comorbidităților și a susceptibilității pacientului pentru chirurgie
- Preferința pacienților

PCI vs terapia medicamentoasă

Două studii randomizate au comparat PCI cu tratamentul medicamentos. Studiul ACME, a fost conceput pentru a evalua în ce măsură PCI este superioară tratamentului medical optimizat în ameliorarea anginei la pacienții cu boală uni- sau bi-vasculară. PCI a oferit o mai precoce și o mult mai completă ameliorare a angineidecât tratamentul medicamentos și s-a asociat cu o toleranță la efort ameliorată și/sau ischemie redusă în timpul probei de efort. Unele din beneficiile precoce ale PCI la pacienții cu boală uni-vasculară se mențin, făcând-o o alternativă terapeutică atractivă pentru acești pacienți. Trialul ACIP s-a centrat pe pacienții cu ischemie cotidiană severă. Pacienții aveau atât ischemie indusă de stres cât și cel puțin un episod de ischemie silențioasă la monitorizarea Holter pe 48 ore. La doi ani de la randomizare mortalitatea totală a fost semnificativ redusă de la 6,6% în angina ghidată la 4,4% în ischemia ghidată și la 1,1% în strategia de revascularizare [15].

Caz clinic: Pacient X., 50 ani, Diagnostic: Cardiopatie ischemică. Angină pectorală de efort CF II. Hipertensiune arterială gr. II, risc adițional înalt. IC II NYHA, st. B ACC/AHA. Dislipidemie.

Rezultate. Acuze: dispnee inspiratorie declanșată de efort fizic moderat ce se ameliorează la încetarea efortului însoțită de tahipnee, slăbiciune generală. Hemoleucograma: Hemoglobina - 144 g/l, Eritrocite- $4.7 \times 10^{12}/l$, Leucocite- $8,4 \times 10^9/l$, VSH - 4 mm/oră. Examenul biochimic: urea - 6,9 mmol/l; creatinina - 120 mmol/l, glucoza - 4,8 mmol/l; colesterol - 7,9 mmol/l, trigliceride - 2,35 mmol/l, K - 4,3 mmol/l; Na- 144 mmol/l; Protrombina - 96%, Fibrinogen -2,8 g/l. ECG: Ritm sinusal cu frecvența 75 b/min. AEC orizontală. Extrasistole ventriculare solitare. Semne

de hipertrofie a miocardului VS; EcoCG: Indurația pereților Ao ascend., V.Ao, VM. Dilatarea ușoară a AS, AD. Hipertrofia ușoară a m-lui VS. Funcția de pompă a m-lui VS este păstrată. FE-58%. Doppler Echo-CS: Vmax-N. Insuf. VM gr.II. Insuf. VT gr. II. Coronarangiografie: Pat coronarian cu dominantă dreaptă. Leziuni aterosclerotice bicornariene. Stenoză critică pe RCA II (90-99%). Stenoză moderat severă pe LAD III (50-75%), DIA I (50-75%). Stenoză moderată pe LAD II (25-50%).

Tratament: Revascularizare prin PCI pe RCA II. S-a obținut reducerea gradului de stenoză de la 95% la 0%.

Concluzie: Există numeroase metode de investigații și tratament în abordarea Cardiopatiei Ischemice, aceasta constituind o provocare majoră, atât medicală cât și socio-economică. Angiocoronarografia se dovedește o metodă cu sensibilitate și specificitate crescută, utilă în evaluarea pacienților cu patologie cardiacă și, în special, a pacienților coronarieni, aducând informații decisive despre tratamentul necesar ulterior. Tratamentul modern permite posibilitatea de a interveni rapid și prompt în vederea reducerii riscului de apariție a complicațiilor ischemice la un pacient cu fracție de ejeție bună de ventricul stâng și fără comorbidități ce determină o evoluție favorabilă a stării pacienților, fără repetarea durerilor anginoase, post intervenție chirurgicală de revascularizare miocardică.

Bibliografie

1. Gherasim L., *Medicina Internă*. Bolile cardiovasculare și metabolice, vol. I, 2004, partea I: 767-822.
2. Revenco V., Grăjdieru R. *Protocol clinic național: Angina pectorală stabilă*, Chișinău 2009, reactualizat în 2011.
3. Di Angelantonio E. *Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study*. BMJ 2010; 341:c 4986.
4. Hemingway H. *Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease*. BMJ 2010; pmed.1000286.
5. Danchin N.F., *Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study*. BMJ 2006; 332:262-267.
6. Daly C., *The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina*. EurHeartJ 2003; 24: 532-540.
7. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. *ACC/AHA/AHA/ 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography*. Am Coll Cardiol 2011; 57:1126-1166.
8. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012*, Suppl 3:1-76.

9. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol 1990; 15:827-832.
10. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E. *Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry*. Circulation 1994 90(6): 2645-57.
11. Korcarz C.E., Hirsch A.T. *Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study*. J Am Soc Echocardiography 2008; 21: 117-122.
12. Mark D.B., Nelson C.L., et al. *Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty*. Circulation 1994; 89: 2015-2025.
13. Campeau. *The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris*. Can J Cardiol 2002; 18(4):371-379.
14. Braunwald E., Braunwald S., *Heart disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2004 p.1370, tab. 39-3.
15. Windecker S.. *Ghidul 2014 de revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie/Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică*. Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 4, 2015.

PERICARDITA EXUDATIVĂ – MANIFESTARE CARDIOVASCULARĂ ÎN LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC PRIMAR DEPISTAT. Caz clinic

Cristina Martîn – medic rezident, Livi Grib – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Alexandra Grejdieru – dr. în șt. med., conf. univ., Elena Samohvalov – dr. în șt. med., Alina Toma – medic rezident, Elena Bivol – doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Olga Rotari – medic rezident, Vladimir Andronati – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Disciplina Cardiologie, Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
crisrina.sardari@yahoo.com

Rezumat

Una dintre cele mai frecvente patologii ale țesutului conjunctiv, cu o mare variabilitate clinică și biologică este lupus eritematos sistemic (LES). Acesta prezintă o etiologie complexă cu afectare multiorganică datorită cascadei autoimune declanșate. Pericardita reprezintă cea mai frecventă manifestare cardiovasculară în LES. Diversitatea afectării organelor și sistemelor, determină o abordare complexă în stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Noi prezentăm cazul clinic al pacientei cu lupus eritematos sistemic primar depistat, care a necesitat o analiză multilaterală în vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, pericardita

Summary. Exudative pericarditis as a cardiovascular manifestation in depistated primary systemic lupus erythematosus. Case report

Systemic lupus erythematosus is one of the most common diseases of the connective tissue, with a big clinical and biological variety. It has a complex etiology and multiple organs involvement because of the autoimmune connotations. Pericarditis is the most common cardiovascular manifestation in SLE. Diversity damage organs and systems, determine a complexe approach in diagnosis and initiation of it's treatment. We report the clinical case of the patient with systemic lupus erythematosus primary detected, that required a multilateral analysis in order to determine appropriate therapeutic management.

Key words: systemic lupus erythematosus, pericarditis

Резюме: Эксудативный перикардит, как сердечно-сосудистое проявление при впервые выявленной системной красной волчанке. Клинический случай

Одним из наиболее распространенных заболеваний соединительной ткани, с большим клиническим и биологической изменчивости является системная красная волчанка (СКВ). Это представляет собой сложное заболевание с полиорганными повреждениями, из-за вызванного аутоиммунного каскада. Перикардит является наиболее распространенным проявлением сердечно-сосудистой системы в СКВ. Разнообразие повреждений органов и систем, вызывает комплексный подход в диагностике и начале лечения. Мы представляем клинический случай пациентке с системной красной волчанкой в первые обнаруженной, который требует многостороннего анализа для определения соответствующего терапевтического лечения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, перикардит

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie multisistemică autoimună cu tablou clinic heterogen, determinat de simptomatologia patologiei de bază și complicațiile acesteia [9]. Pentru LES este caracteristică antrenarea în procesul patologic a unui spectru larg de organe: cordului, rinichilor, vaselor, pielii și articulațiilor [11].

Incidența LES variază de la 1 până la 10 cazuri la 100.000 de persoane/an, iar prevalența cuprinde variații de la 20-70 cazuri/100 mii populație. LES este de 2-4 ori mai frecvent și mai sever în rândul populației afroamericane. Patologia atinge mai frecvent populația din zonele urbane, decât cele rurale [6].

LES este predominant în rândul femeilor, aceasta constituind 90%, raportul dintre bărbați și femei fiind 1:10. Cea mai înaltă incidență a patologiei este descrisă la pacienții cu vârsta între 15-44 ani, dar aproximativ 15% dintre pacienți prezintă debutul simptomelor până la 18 ani [4]. În patogeneza acestei boli au fost incriminați factori genetici, de mediu, hormonal, dar cauza majoră rămâne încă neidentificată [3].

Prevalența pericarditei exudative în LES, descrisă în urma studiilor ecocardiografice variază între 11-54% și conform scorului SLEDAI, este asociată cu o activitate înaltă a patologiei de bază [1,7].

Rata supraviețuirii pacienților cu LES după 5 ani constituie circa 90% [8].

Asociația Americană de Reumatologie (ACR), pentru stabilirea diagnosticului de LES propune 11 criterii, precizând că este suficientă prezența a minim 4 criterii pentru confirmarea diagnosticului [10].

Caz clinic:

Pacienta G., în vârstă de 29 ani, a fost internată în secția reumatologiei SCM „Sfânta Treime” cu **acuze** la:

- fatigabilitate
- fotosensibilitate
- dureri în articulațiile interfalangiene proximale
- artralgiile pronunțate în articulațiile genunchilor, preponderent pe stânga cu edem, tumefacție și redoare la nivelul acestei articulații
- mialgii
- dureri retrosternale surde cu iradiere la nivelul brațului stâng
- dispnee inspiratorie la efort fizic moderat
- vertij

Din istoricul bolii: pacienta se consideră bolnavă de aproximativ 2 luni, când treptat au apărut fatigabilitate în prima jumătate a zilei, fotosensibilitate, artralgiile migratoare la nivelul articulațiilor interfalangiene ale mâinii și în articulațiile genunchilor, preponderent pe stânga, durerile retrosternale de durată scurtă, nedependente de efort și dispneea ușoară. Pacienta

menționează legătura cu expunerea la razele solare. La medic s-a adresat tardiv când au apărut durerile retrosternale, artralgiile și tumefierea în articulația genunchiului stâng. Bolnava a fost internată pentru diagnosticul patologiei, alegerea tacticii tratamentului și școlarizarea în vederea patologiei existente.

Din anamnesis vitae: tuberculoza, hepatita virală, diabet zaharat, maladii venerice, SIDA neagă. Anamnestical eredo-colateral în vederea LES și patologiilor osteo-articulare neagravate, anamnestical alergologic neagravate, deprinderi dăunătoare neagă.

Date obiective: Starea generală a pacientei la momentul internării de gravitate medie. Poziția activă, se orientează în timp și în spațiu. Tipul constituțional normostenic (IMC 24,4 kg/m²). Tegumentele roz-pale cu eritem facial proeminent pe eminentele malare cu tendință de limitare la șanțul nazo-labial și de asemenea prezența la nivelul feței a zonelor eritematoase proeminente, cu scuame keratozice aderente și leziuni foliculare. Peteșii și ulcerăriile bucale nedureroase. Plăci eritemo-papulo-violacee ușor infiltrate, prost delimitate, dispuse la nivelul membrelor inferioare sugestive pentru livido reticularis. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Edem al membrului inferior stâng.

Aparatul locomotor: prezintă dureri articulare migratoare la nivelul articulațiilor interfalangiene proximale ale mâinii. Dureri pronunțate la palpare în articulațiile genunchilor, cu edem și redoare preponderent pe stânga, limitarea mișcării de flexie. În fosa poplitee este prezentă o formațiune lichidiană (chist Baker).

Aparatul respirator: Forma cutiei toracice este obișnuită. Elasticitatea cutiei toracice păstrată. Percutor - sunet clar pulmonar. Auscultativ pe aria de proiecție pulmonară se atestă murmur vezicular ușor diminuat la baza hemitoracelui stâng, raluri bazal pe stânga, FR 20r/min.

Aparatul cardiovascular: Modificări de formă a regiunii precordiale nu sunt. Șocul apexian se determină în spațiul intercostal V cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară stângă, vastitatea 1,5 cm. Puterea și rezistența moderate. Freamăt cardiac sau pericardic - absent. Zgomotele cardiace ritmice, asurzite. FCC 80 bătăi/min, TA 130/80 mm Hg.

Aparatul digestiv și urogenital: Limba umedă cu depuneri albicioase și ulcerăriile bucale nedureroase. Abdomenul nu este mărit în volum, la palpare moale, indolor. Ficatul și splina nu se palpează. Tranzit intestinal prezent. Micțiunile urinare libere, indolare. La palpație bimanuală rinichii nu se palpează. Semnul Giordano slab pozitiv bilateral.

Investigațiile de laborator au relevat: *anemie* (Hb - 80 g/l, er - 2,9 x 10¹²/l), *leucopenie* (3,8 x 10⁹/l),

trombocitopenie ($169 \times 10^9/l$) și prezența sindromului inflamator manifest, exprimat prin elevarea VSH (65 mm/h), proteinei C reactive (48 un/l). Analiza urinei a relevat următoarele modificări proteinurie (0,08 g/l), eritrociturie (er. modificate 10-15 c/v). Factorul reumatoid (FR), Antisterptolizina-O (ASL-O) au fost negative. Celule lupice - pozitive. Anti dsDNA - 200 UI/ml, Ac antinucleari (ANA) - 1:350. Evaluând lipidograma și funcția hepatică - dereglări nu s-au determinat.

Investigații instrumentale la fel ca și cele de laborator au fost îndreptate spre a exclude alte cauze de afectare cardiacă, articulară, cutanată, renală și pentru stabilirea existenței patologiei concomitente.

ECG: Ritm sinusal cu frecvența 80 b/min, AEC - intermediară.

Examenul USG al organelor interne: Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Colecist deformat. Deformare moderată bilaterală a sistemului colector.

Examenul radiografic al cutiei toracice: Desen pulmonar accentuat, hilii pulmonari cu aspect normal. Sinusurile diafragmale libere. Diafragma la nivelul coastei a VI-a. Unghiurile cardiofrenice ascuțite. Cordul cu diametrul transversal ușor mărit.

EcoCG: Foițele pericardului îngroșate, lichid în cavitatea pericardului 150 ml. Funcția de pompă a m-lui VS este păstrată. FE-60%. Doppler EcoCG: Vmax-n. Insuf. VM gr.I-II. Insuf. VT gr. I.

USG articulației genunchiului stâng: Capsula articulară este îngroșată 9,5-10,0 mm. Stratul sinovial nu este îngroșat 9,2-9,7 mm, simptomul de vascularizare pozitiv gr. II. Intraarticular lichid liber: în recesul superior 40,8 cm³, medial 22,0 cm³. Spațiile sunt îngustate 5,5-5,8 mm. Ligamentul colateral medial și lateral nu este lezat. Ligamentul încrucișat anterior nu se vizualizează. Meniscul medial cu contur regulat, omogen, localizarea păstrată. Meniscul lateral cu contur regulat, omogen, localizarea păstrată. În fosa poplitee o formațiune lichidiană 59,0 x 11,5 x 20,0 mm cu capsula groasă, conținut neomogen vâscos, contur inferior întrerupt în țesuturile adiacente colecției lichidiene până la 1/3 inferioară a gambei. Concluzie: Semne ecografice de artrită. Sinovită proliferativă activă, activitate medie. Lichid intraarticular în cantități mari. Chist Baker vechi cu semne de erupere.

Conform CRITERIILOR DE DIAGNOSTIC ALE LES (Tan EM et al., 1982) revizuite de Hochberg MC, 1997, (ACR, 1997), pentru stabilirea diagnosticului de LES sunt necesare 4 sau mai multe din cele 11 criterii, prezente simultan sau succesiv.

Criterii

1. *Rash malar: eritem facial fix, plat sau în relief pe suprafețe malare cu tendință de limitare la șanțul nazolabial.*

2. *Eritem discoidal: plăci eritematoase, cu cruste și cheratoză, aderențe, cu închiderea foliculilor, uneori atrofie cicatricială pe leziunile vechi.*

3. *Fotosensibilitate: rash cutanat în urma expunerii la soare, confirmat de pacient sau medic.*

4. *Afectarea mucoaselor: ulceratii orale sau nazofaringiene, de obicei nedureroase, stabilite de medic.*

5. *Artrită: artrite periferice neerozive, caracterizate prin durere, tumefacție și exudat.*

6. *Serozită: a) pleurită, istoric de durere pleurală sau frecătură pleurală sau revărsat pleural; b) pericardită, confirmată pe ECG sau pe frecătura pericardică sau prin identificarea lichidului pericardic.*

7. *Afectare renală: a) proteinurie persistentă >0,5g/24h; b) cilindri celulari, putând fi hematici, granuloși, tubulari sau micți.*

8. *Afectare neurologică: a) convulsii în absența unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice ca uremia, acidoacetoza, sau perturbări electrolitice; b) psihoză în absența unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice, ca uremia, acidoacetoza, sau dezechilibre electrolitice.*

9. *Anomalii hematologice: a) anemie hemolitică cu reticulocitoză; b) leucopenie <4000 celule/ml la două sau mai multe determinări; c) limfopenie <1500 celule/ml la două sau mai multe determinări; d) trombocitopenie <150,0 x10^{9/l} plachete/ml în absența altor cauze.*

10. *Anomalii imunologice: a) titru anormal de anticorpi antiADN dublu catenar; b) anticorpi anticardiolipinici pozitivi; c) anticorpi antinucleari anti-Sm sau testul de lues pozitiv (de cel puțin 6 luni).*

11. *Anticorpi antinucleari (ANA): titru anormal de anticorpi antinucleari determinați prin imunofluorescență sau orice altă tehnică echivalentă în absența medicamentelor cunoscute ce induce lupus.*

Conform criteriilor expuse, la această pacientă sunte prezente 10 din cele 11 criterii.

Activitatea lupusului eritematos sistemic se stabilește în baza indicilor de activitate a bolii SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index) - indice cantitativ ce include 24 parametri, reflectă starea a 9 sisteme și organe și este evaluat în puncte, suma se calculează matematic. Scorul maxim - 105 puncte. În cazul dat am obținut scor SLEDAI-2K - 29 puncte, ceea ce denotă activitatea LES foarte înaltă. Conform diferitor studii, prevalența pericarditei exudative, este asociată cu o activitate înaltă a LES conform scorului SLEDAI [7].

Luând în considerație acuzele, datele obiective, clinice și paraclinice acumulate a fost stabilit diagnosticul clinic de: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitatea III, scor SLEDAI-2K - 29 puncte cu afectarea cardiacă (pericardită acută exudativă), tegumentelor și mucoaselor (rash facial, eritem discoid, ulcerări bucale), vaselor (livido reticularis), articulațiilor (poliartrită), rinichilor (lupus nefrită) și sistemului hematopoietic (anemie, leucopenie, trombocitopenie).

Tratamentul efectuat

Pacientei i s-a efectuat puls-terapie cu sol. Methylprednisolon 1000 mg i/v trei zile la rând și din a doua zi Ciclofosfamidă 1000 mg i/v. Ulterior pacienta a administrat Prednisolon 60 mg/zi, Pantoprazol 40 mg/zi, Mieloxicam 15 mg/zi, de asemenea i s-a efectuat articular Metipred 40 mg.

După efectuarea tratamentului starea pacientei s-a ameliorat, a diminuat durerea retrosternală, dispneea, edemul membrului inferior stâng, s-a observat o evoluție favorabilă a leziunilor cutanate. Indicii hemo-leucogramei (Hb - 95 g/l, er - $3,3 \times 10^{12}/l$, leucocite - $4,6 \times 10^9/l$, trombocite - $180 \times 10^9/l$) și cei ai sindromului inflamator (VSH - 180 mm/h, proteina C-reactivă - 24 un/l) s-au manifestat printr-o dinamică pozitivă.

Discuții

Diagnosticul de LES necesită abordare individuală a pacientului și integrarea simptomelor, precum și evaluarea clinică și paraclinică. Utilizarea criteriilor de diagnostic conform Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR) facilitează stabilirea diagnosticului. Conform literaturii de specialitate frecvența manifestării clinice la debutul bolii este următoarea: artralgiile - 77%, afetarea pielii - 53%, artita - 44%, lezarea rinichilor - 38%, sindromul Raynaud - 33%, afectarea sistemului nervos central - 24%, vasculită - 23%, afectarea mucoaselor - 21%, a sistemului digestiv - 18%, limfadenopatia - 16%, pleurită - 16%, pericardită - 13%, prezența sindromului nefrotic - 5%, miozite - 3%, tromboflebită - 2%, miocardită - 1%. Prezența uneia sau a mai multor dintre aceste caracteristici sau implicarea în procesul patologic a cel puțin două sisteme de organe, la femeile tinere, ar trebui să majoreze suspjecția diagnosticului de LES [5]. La pacienta prezentată debutul maladiei a fost însoțit de o serie de manifestări prezentate mai sus (afectarea cardiacă, artralgiile, artrite, vasculită, afectarea pielii, a mucoaselor, rinichilor și sistemului hematopoietic). Cu toate acestea, caracteristicile nu sunt specifice doar pentru LES, ele pot apărea în diferite patologii infecțioase și reumatice [5].

Pentru diagnosticul LES se efectuează o serie de teste dintre care: ANA - test screening, sensibilitatea

95%, nu confirmă diagnosticul în lipsa manifestărilor clinice, AntiADN dublu catenar - specificitate înaltă, sensibilitate 70%, nivelul acestui marker reflectă activitatea bolii, Anti-Sm - anticorp specific, sensibilitatea 30-40%, Anti-SSA (Ro) sau Anti-SSB (La) - prezent la 55% pacienți cu LES și alte maladii ale țesutului conjunctiv așa ca sindromul Sjogren și lupusul neonatal, anti-ribosomal P - nu este comun LES, dar corelează cu vasculita cerebrală, Anti-RNP - inclus cu Anti-Sm, Anti-SSA și Anti-SSB în ENA profile prezent în maladia mixtă a țesutului conjunctiv asociat cu LES, sclerodermie sistemică și miozite, Anticardiolipinul - IgG/M efectuat prin metoda ELISA concomitent cu anticorpii antifosfolipidici pentru stabilirea diagnosticului sindromul antifosfolipidic (SALF), anticoagulantul lupic, antihistone - caracteristice pentru lupusul medicamentos - indus [2]. În cazul dat valoarea Anti dsDNA - 200 UI/ml și Ac antinucleari (ANA) - 1:350, confirmă suplimentar diagnosticul de LES.

Echocardiografia, reprezintă metoda standard pentru investigarea pericarditei de orice geneză, fiind în măsură să evidențieze efuzia ușoară sau îngroșarea straturilor pericardului, din acest motiv trebuie efectuată periodic la pacienții cu LES [1].

Patogenia complicată în LES, imposibilitatea de a administra terapia etiotropă, tendința maladiei spre exacerbări și progresare, argumentează necesitatea utilizării terapiei patogenetice complexe. Terapiile actuale prevăd administrarea glucocorticosteroizilor (medicamente de elecție) și a agenți imunosupresori (ex. ciclofosfamidă, azatioprina etc.). Glucocorticoidii și ciclofosfamidă sunt terapia de bază „standartul de aur” în tratamentul LES pe parcursul ultimelor patru decenii [3].

Concluzie

Efuzia pericardică este cea mai frecventă manifestare cardiovasculară a LES și apare cel mai frecvent într-un stadiu sever de activitate a bolii. Lupusul eritematos sistemic fiind o maladie multisistemică, autoimună ce poate determina afectarea multiorganică și sistemică, necesită o abordare multidisciplinară precoce în vederea diagnosticării acestor pacienți și inițierii tratamentului adecvat, cu inducerea remisiiei pe o perioadă cât mai îndelungată de timp, prelungind durata vieții și îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. Luca A., Iordache C., *Cardiovascular Manifestation in Autoimmune Diseases*, Management Intercultural Vol. XVIII, Nr.1(35), 2016.
2. Babiuc C., *Reumatologie Clinică* 2010, p. 91-92.
3. Costescu M., *Agenți terapeutici biologici în te-*

rapia lupusului eritematos, *DermatoVenerol.* (Buc.), 56: 399-412.

4. Crow MK. et al., *Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2013, cap. 79.

5. Bertias G., Cervera R., Boumpas D., *Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features*, 20 Eular Fpp.indd 2012, p. 476-505.

6. Pons-Estel G., Alarcón G., Scofield L., Reinlib L., Cooper G.: *Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus*, *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb; 39(4) p. 257-268.

7. Zeller C.B., Appenzeller S., *Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: The Role of Tradi-*

tional and Lupus Related Risk Factors., *Curr Cardiol Rev.* 2008 May; 4(2): 116-122.

8. Merrell M., Shulman L.E., *Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus.* *J Chronic Dis.* 1955; 1:12-32.

9. Bologna J., Jorizzo J., Rapini R.: *Dermatology.* Elsevier Health Sciences, vol.2, 2005 p.1080-1115.

10. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Kaltz et all: *Fitzpatrick's.*

Dermatology in General Medicine, 7 e. McGraw-Hill 2008, cap. 171.

11. Kuhn A. Sticherling M., Bonsmann G.: *Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus*, *JDDG*; 2007, 5:1124-1140.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ CU DEBUT NEUROLOGIC

**Ala Soroceanu¹ – dr. în șt. med., Livi Grib¹ – dr. hab. în șt. med, prof. univ.,
Alexandra Grejdieru¹ – dr. în șt. med, conf. univ., Galina Zavatin⁴ – medic internist,
Marcel Abraș¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Serghei Soroceanu² – medic neurolog,**

Valentina Vorobjit¹ – dr. în șt. med, conf. univ., V. Ceaichișciuc⁴,

Irina Cardaniuc⁴ – medic specialist funcționalist,

Natalia Danilov³ – medic specialist, medicina de familie,

Carolina Sănduță⁴ – medic imagist, Anatolie Danilov³ – medic rezident,

Oleg Toncoglaz⁴ – medic neurolog, Olga Rotari¹ – medic rezident,

Anastasia Nani¹ – medic rezident, Cristina Martîn¹ – medic rezident,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Spitalul Militar Central,

³Universitatea de Medicină „Iuliu Hațieganu,, Cluj-Napoca, România,

⁴Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime,,

ala.soroceanu@usmf.md

Rezumat

Prezentăm cazul unui adult în vârstă de 46 ani, nefumător, care se internează în context febril și alterarea stării generale. Diagnosticul confirmat anterior la examenul ecocardiografic prin prezența vegetațiilor de dimensiuni mari pe valva mitrală și valva aortică, iar agentul etiologic nedepistat la hemoculturi repetate, a fost multidrug-rezistent. Pe parcursul spitalizării și al tratamentului, persistă simptomatologia de endocardită infecțioasă, ce culminează cu insuficiență cardiacă avansată. Particularitățile cazului constau în: a) debutul endocarditei prin embolie cerebrală b) rezistența înaltă a agentului patogen.

Cuvinte-cheie: endocardita infecțioasă multidrug rezistentă, vegetații de dimensiuni mari, accidentul vascular cerebral

Summary. Infective endocarditis with neurological onset

We present the case of an adult aged 46, smoker, who is hospitalized in febrile context and impaired general condition. The diagnosis confirmed by echocardiography prior to the presence of large vegetations on the mitral valve and aortic valve and the etiologic agent undetected repeated blood cultures, were multidrug resistant. During hospitalization and treatment of infective endocarditis symptoms persist, culminating with advanced heart failure. Particularities of the case are: a) endocarditis with cerebral embolism onset b) high resistance to the pathogen agent.

Key words. multidrug resistant infective endocarditis, large vegetation, stroke

Резюме. Инфекционный эндокардит с неврологическим дебютом

Мы представляем клинический случай пациента в возрасте 46 лет, курильщик, который госпитализирован с продолжительной температурой и общим недомоганием. Ранее диагноз был подтвержден с помощью эхокардиографии - наличие больших вегетаций на митральном клапане и клапане аорты. Бактерии, необнаруженные при

повторных гемокультурах, обладали множественной лекарственной устойчивостью. На протяжении госпитализации и лечения, симптомы инфекционного эндокардита сохранялись, которые впоследствии привели к тяжелой сердечной недостаточности. Особенности случая: а) дебют эндокардита с церебральной эмболии б) высокая устойчивость возбудителя.

Ключевые слова: множественно лекарственно-устойчивой инфекционного эндокардит, инсульт, большие вегетации

Introducere

Endocardita infecțioasă este o patologie a structurilor cardiovasculare caracterizată prin colonizarea și invazia endocardului de către microorganisme patogene, determinând formarea de vegetații care reprezintă mase friabile, amorfe, alcătuite din plachete, fibrină, microorganisme și celule inflamatorii. Manifestările clinice ale endocarditei infecțioase au o mare variabilitate, de la „Endocardita morbidă” cu debut acut, febră și evoluție rapidă spre insuficiență cardiacă congestivă, până la evoluție lentă insidioasă, marcată în principal de simptome sistemice, nespecifice precum fatigabilitate, anorexie, subfebrilitate. Evenimentele neurologice apar în 20-40% de cazuri. Accidentul vascular cerebral fiind asociat cu o mortalitate înaltă. Prezentăm cazul clinic a unui pacient de vârstă tânără care a avut debut de endocardită infecțioasă prin accident vascular cerebral.

Cazul clinic al pacientului S., 46 ani internat în secția reabilitare cardiacă a IMSP SCM „Sf. Treime” cu diagnosticul „Endocardită infecțioasă primară, cu hemoculturi negative cu afectarea valvei aortale și mitrale (vegetații și regurgitare în creștere). Insuficiența valvei aortale gr. III. Insuficiența valvei mitrale gr. III. Insuficiența valvei tricuspide gr. II. Insuficiența valvei pulmonare gr. II. Hipertensiune pulmonară moderată. IC II NYHA st. B ACC/AHA”.

Acuze la internare: Stare subfebrilă cu creșteri epizodice a temperaturii până la 38 °C. Dureri precordiale cu iradiere în hemitoracele stâng la efort fizic moderat, fatigabilitate, palpitații cardiace. **Anamneza bolii:** Se consideră bolnav timp de 2 luni, când au apărut episoade de subfebrilitate cu fatigabilitate. Se adresează inițial la medicul de familie, unde se efectuează examenul paraclinic, depistându-se anemie gr.I. Pe parcursul unei luni starea pacientului s-a înăsprițit cu persistența febrei și exprimarea anemiei. Pacientul a administrat desinestătător Bicilină i.m timp de câteva luni cu o usoară ameliorare clinică. A fost internat în secția neurologie cu hemipareză pe stânga. La persistența febrei pe fon de antibioticoterapie a fost solicitată consultația internistului, care indică examenul ecocardiografic, depistându-se vegetații pe valva mitrală. În urma consiliului medical s-a stabilit diagnosticul de endocardită infecțioasă și s-a decis de a fi transferat în secția cardiologie pentru tratament specializat. Luând în considerație vegetațiile

mari depistate la Ecoeg, care sunt indicații pentru tratamentul chirurgical, s-a propus pacientului intervenție chirurgicală de la care s-a refuzat. A administrat tratament cu dublă antibioticoterapie timp de două săptămâni, cu evoluție clinică și paraclinică eficientă, după care la domiciliu a urmat indicațiile terapeutice în doze insuficiente, iar după 10 zile a abandonat tratamentul la inițiativa proprie. Ulterior au reapărut febra până la 38°C, fatigabilitatea, dispneea în timpul efortului fizic minimal, pentru care pacientul a fost reinternat în secția de cardiologie. **Date obiective:** Starea generală de gravitate medie. Poziția bolnavului: pasivă. Tulburări de conștiență nu prezintă. Tip constituțional: astenic. Culoarea tegumentelor și mucoaselor: pală. Turgorul păstrat, elasticitatea puțin scăzută. Țesutul adipos: plica inghinală=1 cm. Eruptions cutanate: peteșii la antebrațul drept. Edeme periferice intense. Aparatul locomotor: musculatura puțin dezvoltată, tonus muscular micșorat. Ganglionii limfatici periferici: nu se palpează. Elasticitatea cutiei toracice păstrată. Percutor se determină submatitate pe dreapta inferior. Auscultativ murmurul vezicular diminuat pe dreapta, lobul inferior. FR =22 r/min. Șocul apexian se determină în spațiul V intercostal, cu 1,5 cm. Lateral de linia medioclaviculară stângă. Zgomotele cardiace ritmice, zgomotul I diminuat la apex, accentul zgomotului II la aortă, suflu diastolic cu sediul la aortă. FCC 90 b/min, TA- 160/ 40 mm Hg. Limba saburală. Cavitatea bucală cu dinți cariați. Abdomenul moale, indolor la palpate. Ficatul și splina nu se palpează. Tranzitul intestinal prezent frecvent. Scaun diareic de două săptămâni. Micțiuni libere, indolare. Semnul Giordani negativ bilateral.

Examenul paraclinic: fără particularități semnificative.

Consultația neurologului: Boală cerebrovasculară acută. Accident cerebral vascular ischemic în bazinul arterei cerebrale medii pe dreapta. Hemipareză pe stânga.

Tomografia computerizată a creierului fără contrast (ianuarie 2016). Concluzie: Semne CT pentru AVC ischemic acut-subacut pe dreapta. Angioencefalopatie discirculatorie.

Examenul ecocardiografic: Aorta asc 30 mm, AS 72x50 mm, AD 64x42 mm, VD 37 mm, DTD 54, DTS 43, PPVS 10 mm, SIV 9 mm, VTD 181, VTS 79, FE 56%. **Concluzie:** Examinare pe fon de fibrilație

atrială. Pe marginea CMP se determina o formațiune flotantă 12x15 mm, pe CMA 5x7 mm posibil vegetații. VAo indurate, Ca ++. Dilatare considerabilă a AS, AD, VD, moderată a VS. Funcția de pompă a m-lui VS este moderat redusă. FE 56%. Doppler Echo-CS: Insuficiența VAo gr I-II, VM gr IV, VTr gr.III, VAP gr I. HTP moderată.



Fig. 1. Examenul ecocardiografic cu depistarea vegetațiilor flotante

Ecografia organelor interne: Schimbări difuze în parenchimul ficatului moderate în pancreas. Lichid liber în cavitatea abdominală. Colecistită cronică alitiazică. Nivele hidroaerice mixte unice. Pneumatoză. Aer liber sub diafragm nu se vizualizează.

Radiografia cutiei toracice: (februarie 2016) Desenul pulmonar accentuat bilateral difuz. În S9 pe dreapta - infiltrate pneumonice. Hilurile pulmonare sunt reactive bilateral. Sinusul costo-diafragmal pe dreapta este opacifiat, pe stânga liber. Diafragma la nivelul coastei V pe dreapta. Cord marit. IcCT=0,68. (martie 2016): bilateral pe fon de modificări hemodinamice evidente se constată infiltrația pulmonară bilaterală subtotală. Hilurile evident lărgite, omogene. Diafragma neclar, posibil colecție mică de lichid în cavitățile pleurale. Dinamica r.logică negativă 7-14.03.2013. Pneumonie bilaterală subtotală septică pe fon de patologia de bază. Pneumonită bilaterală.

Tomografia computerizată a toracelui și mediastinului fără contrast: Semne CT pentru infiltrație pneumonică restantă în S9 pe dreapta. Pleurezie bilateral, cu accent pe dreapta. Limfadenopatie mediastinală reactivă. Cardiomegalie. Pericardita exudativă.

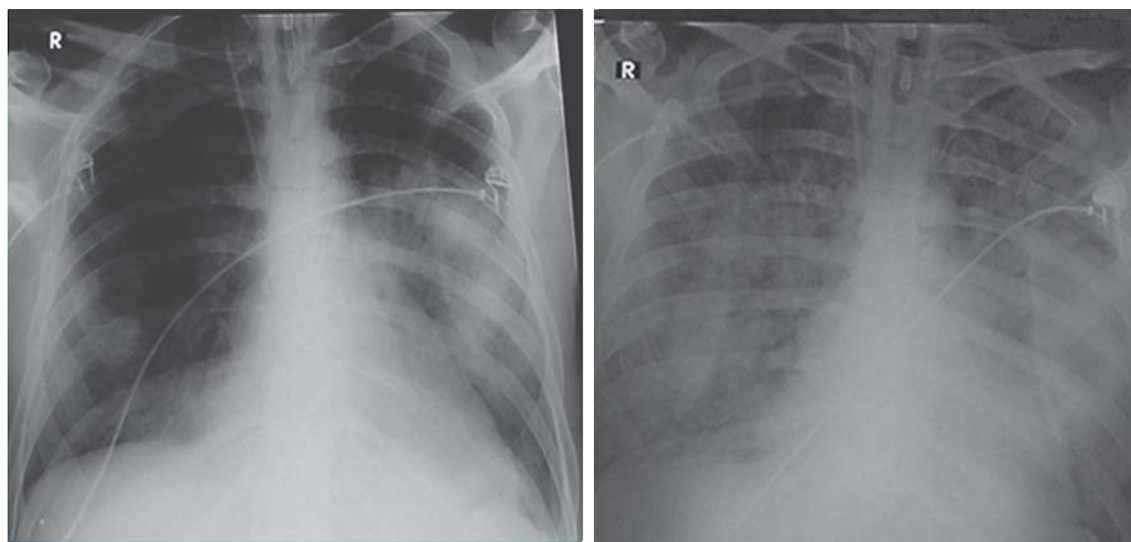


Fig. 2. Pneumonia septică cu abcedare bilaterală progresivă

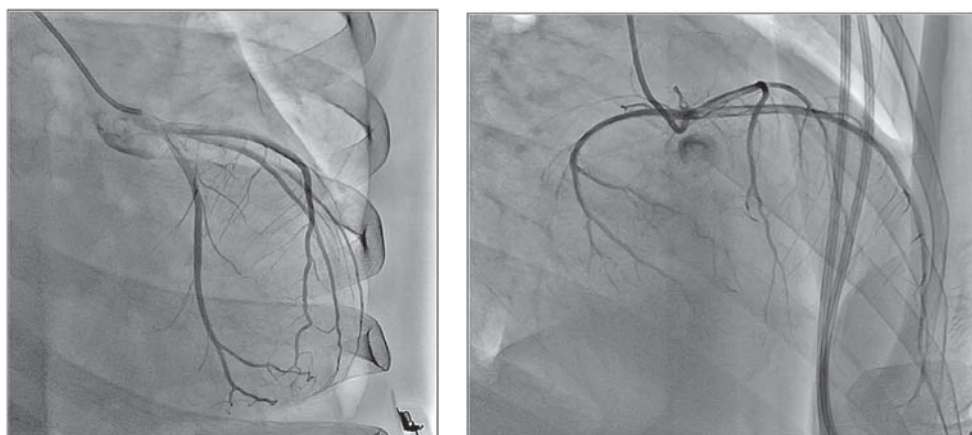


Fig. 3. Rezultatele angiocoronarografiei

Coronarografia: Leziuni aterosclerotice pe arterele coronare nu s-au depistat.

Hemocultura din trei vene periferice în pusele febril. Agent patogen nu s-a însământat: hemocultura negativă.

Urocultura - microflora nu a crescut.

Ac anti HIV - negativ.

Examenul microbiologic. Sensibilitatea culturii, Frotiu de pe mucoasa nazofaringelui (16.02. 2016): H.Influenzae 10⁵, Candida albicans 10³. Rezistent: Ampicilină, amoxicilină, azitromicină, ceftriaxon. Sensibil: Doxaciclină, ciprofloxacina, imipenem.

Analizele de laborator:

Tabelul 1

Hemoleucograma

	Ziua 1	Ziua 14
Hemoglobina (g/l)	107	114
Eritrocite (10*12/l)	3.2	3.9
Leucocite (10*9/l)	7.3	9.4
VSH (mm/h)	35	32

Tabelul 2

Examenul biochimic

Data	15.02	22.02	martie
Ureea	12,4	16,7	5,4
Bilirubina totală	38	14,1	
Bilirubina directă	13	14,1	
Bilirubina indirect	25		
ALAT	262	148	10
ASAT	93	39	13
Proteina totală	71		
Creatinina	101	100	90
K	4,5	4,6	
Na	137	134	
Protrombina	60		
Fibrinogen	3,3		
AVR	76		
Ht	30		
CK-MB	31		
LDG	652		
Colesterol		3,6	5,8
TAG		0,96	0,91

Tabelul 3

Probele reumatice

Proteina C-reativă (Un/ml)	48
Factorul reumatoid (Un/ml)	8
ASLO (Un/ml)	400

Tabelul 4

Analiza generală a urinei

Date	15.02	24.02
Cantitate	50	160
Culoare	galb	g/pai

Transparenta	transp	p/tulbure
Densitatea	1010	1020
Proteina	-	0,17g/l
Reactia	acida	Acida
Leucocite	7-8	21-25 c/v
Eritrocite	15-20	10-18 c/v
Epiteliu	6-8	
Cilindri		3-4 c/v

Tratamentul efectuat: pacientul a administrat antibioticoterapie combinată: Ceftriaxon 4gr/zi i/v + Ciprofloxacina 800 ml/zi i/v, apoi peste trei zile s-a suplimentat cu Metronidazol 100 ml i/v. La persistența febrei și agravării stării generale s-a suspendat această combinație, fiind înlocuită cu Vancomicina 2 gr./zi i/v + Gentamicina 240 mg./zi i/v. Din cauza intoleranței la Vancomicina s-a suspendat aceste preparate după 5 zile de tratament, optându-se pentru Imipenem 1 gr/zi i/v. Concomitent s-a administrat Bisoprolol 2,5 mg/zi, Aspirină 75 mg/zi, Spironolactonă 25 mg/zi, Fluconazol 150 mg 1 tab la fiecare 3 zile, Bifiform, lactobacterii. Starea generală foarte gravă a pacientului, au impus transferul bolnavului în secție de terapie intensivă.

Diagnosticul clinic: „Endocardită infecțioasă primară, cu hemoculturi negative cu afectarea valvei aortale și mitrale (vegetații și regurgitare în creștere). Insuficiența valvei aortale gr. III. Insuficiența valvei mitrale gr. III. Insuficiența valvei tricuspide gr. II. Insuficiența valvei pulmonare gr. II. Hipertensiune pulmonară moderată. IC III NYHA. Pneumonie septică bilaterală cu distrucție, subtotală cu microabcedări. Insuficiență respiratorie II, Pacientul a urmat tratament medicamentos în secția terapie intensivă a altui spital cu Imipenem, Levofloxacina, Metronidazol pe fondul căruia progresiv se alterează starea generală. Starea septică, pneumonia septică cu abcedare bilaterală (fig. 1) precum și insuficiența cardiacă și respiratorie acută, au fost indicațiile vitale pentru operație pe cord. Pacientul necomplian, a refuzat efectuarea intervenției cardiocirurgicale.

Discuții: Manifestările clinice ale Endocarditei infecțioase au o mare variabilitate, de la „Endocardita morbidă” cu debut acut, febră și evoluție rapidă spre insuficiență cardiacă congestivă, până la evoluție lentă insidioasă, marcată în principal de simptome sistemice, nespecifice precum fatigabilitate, anorexie, subfebrilitate. Evenimentele neurologice apar în 20-40% de cazuri. Accidentul vascular cerebral fiind asociat cu o mortalitate înaltă. Prezentăm cazul clinic a unui pacient de vârstă tânără care a avut debut de endocardită infecțioasă prin accident vascular cerebral. O serie de semne clasice periferice apar în cazul endocarditei infecțioase cu evoluție latentă, având ca

substrat fie un mecanism imunologic, prin formare de complexe immune circulante, fie un mecanism embolic, prin ruperea vegetațiilor și migrarea lor în circuitul sistemic. Conform datelor literaturii de specialitate complicațiile embolice pot apărea în circa 65% cazuri de endocardită infecțioasă, locul preferențial fiind sistemul nervos central. Evenimentele neurologice apar în 20-40% de cazuri. Accidentul vascular cerebral fiind asociat cu o mortalitate înaltă.

Concluzie: Infecția necontrolată din cadrul endocarditei infecțioase aflată în strânsă asocieră cu extensiile perivalvulare sau cu organismele multirezistente e curabilă doar prin tratament chirurgical, particularitate caracteristică cazului expus. Specificul acestuia a fost depistarea endocarditei infecțioase cu debut neurologic, dezvoltată la un pacient necompliant, fenomen ce se soldează în majoritatea cazurilor

cu prognostic nefavorabil și mortalitate de cauză cardiovasculară majoră.

Bibliografie

1. Hoen B, Duval X. *Infective endocarditis*. N Engl J Med. 2013;369 (8):78.
2. Hoen B, Duval X.. *Clinical practice. Infective endocarditis*. N Engl J Med. 2013;368 (15):1425–1433.
3. Sy RW, Kritharides L. *Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia*. Eur Heart J. 2010;31 (15):1890–1897.
4. Keynan Y, Rubinstein E. *Pathophysiology of infective endocarditis*. Curr Infect Dis Rep. 2013;15(4):342–346.
5. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. *Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study*. Circulation. 2013;127 (23):2272–2284.

VARIA

IMPACTUL TULBURĂRILOR DE SOMN ASUPRA DEZVOLTĂRII BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

Angela Peltec¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Victoria Ivanov² – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Alexandru Corlăteanu³ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Liudmila Tofan¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Elina Berliba¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Adela Țurcanu¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Vlada Dumbrava¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Mihail Popovici² – dr. hab. în șt. med., prof. univ., acad.,

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul de cardiologie intervențională, Institutul de Cardiologie,

³Disciplina de pulmonologie și alergologie, Departamentul Medicina Internă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

apeltec@yahoo.com

Rezumat

Somnul este important pentru menținerea homeostaziei organismului. Tulburările de somn sunt probleme de sănătate comune în societatea modernă. Apnee obstructivă de somn (AOS) este din ce în ce mai bine cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este cea mai frecventă boală cronică hepatică la nivel mondial și este o patologie progresivă ce evoluează de la steatoza simplă la steatohepatita, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular. BFGNA este acum tot mai mult considerată ca manifestare hepatică a sindromului metabolic. Tot mai multe dovezi arată ca AOS predispune indivizii la dezvoltarea sindromului metabolic, diabetului zaharat și patologiei cardiovasculare. BFGNA are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă apnee obstructivă de somn. Hipoxia cauzată de AOS este un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Aceste rezultate sugerează că tratamentul AOS ar putea preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, tulburările de somn, apnee obstructivă de somn

Summary. Impact on sleep disorders on development on non-alcoholic fatty liver disease

Sleep is important for maintaining homeostasis of the body. Sleep disorders are common health problems in modern society. Obstructive sleep apnea (OSA) is an increasingly well recognized disorder that is characterized by partial or complete collapse of the upper airway during sleep. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease and is a progressive disease from simple steatosis to steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. NAFLD is now increasingly considered as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Growing evidence shows that OSA predispose individuals to the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Development of NAFLD is a much severe in patients who have obstructive sleep apnea. Intermittent hypoxia induced by OSA is caused the accumulation of fat in the liver, which maintaining inflammation and stimulating the development of fibrosis. These results suggest that treatment of OSA may prevent the accumulation of fat in the liver and hepatic dysfunction.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, sleep disorders, obstructive sleep apnea

Резюме. Влияние нарушений сна на развитие безалкогольной жировой болезни печени

Сон имеет важное значение для поддержания гомеостаза организма. Расстройства сна являются частыми проблемами здоровья в современном обществе. Обструктивное апноэ во время сна (ОАС) является все более широко признаваемым нарушением, которое характеризуется частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей во время сна. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени и считается прогрессирующим заболеванием развивающимся от простого стеатоза до стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП в настоящее время все чаще

рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Все больше данных показывают, что ОАС предрасполагает людей к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Эволюция НАЖБП у пациентов, которые имеют обструктивное апноэ во время сна является более прогрессирующей. Интермитентная гипоксия, индуцированная ОАС вызывает накопление жира в печени, поддерживая воспаление и стимулируя развитие фиброза. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение ОАС может предотвратить накопление жира в печени и развитие печеночной дисфункции.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нарушения сна, обструктивное апноэ во время сна

Introducere

Somnul este important pentru menținerea homeostaziei organismului. Tulburările de somn sunt probleme de sănătate comune în societatea modernă. Un singur studiu epidemiologic a estimat că 21,4% din populația generală japoneză a suferit de insomnie [1].

Apnee obstructivă de somn (AOS) este din ce în ce mai bine cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Simptomele proeminente al AOS includ sforăit zgomotos în timpul nopții, treziri frecvente și somnolență excesivă din timpul zilei. Apnee obstructivă de somn (AOS) este caracterizată prin hipoxemie intermitentă nocturnă reprezentată ca numărul de episoade de desaturare de oxigen per oră supra duratei totale a somnului (indicele de desaturare de oxigen IDO) și hipoxia asociată somnului, reprezentată prin procentul de timp petrecut cu o saturație de oxigen (SpO₂) sub 90% per timp total de somn (% T < 90). AOS este o afecțiune comună care afectează 2-4% din populația generală și 35-45% dintre persoanele obeze [2,3].

Tot mai multe dovezi arată că AOS predispune indivizii la dezvoltarea sindromului metabolic, diabetului zaharat și patologiei cardiovasculare [4,6].

Boala ficatului gras (BFG) este cea mai frecventă boală cronică hepatică la nivel mondial [7] și este o patologie progresivă ce evoluează de la steatoza simplă la steatohepatita, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular. Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este acum tot mai mult considerată ca manifestare hepatică a sindromului metabolic [8,9], care afectează aproximativ 30% din populația generală din țările occidentale și până la 60-85% din grupurile de risc, cum ar fi pacienții diabetici și indivizii obezi [10]. Sa sugerat că BFGNA este asociată cu un risc crescut de mortalitate cauzată precum de boli hepatice așa și de boli cardiovasculare [11,12].

Durata somnului obișnuit este strâns asociat cu riscul de obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, precum și nivelul seric ale lipidelor crescut [13-18]. Recent, Kim și colab. [19] au arătat că a existat o asociere semnificativă între risc crescut de BFGNA și durata scurtă a somnului sau calitatea proastă a somnului la coreeni de

vârstă medie. În mod similar, durata scurtă de somn a fost strâns asociată cu ficat gras la bărbați japonezi, cu toate că ficatul gras alcoolic nu a fost exclus din analiză [20].

Scopul acestei reviste a literaturii este explorarea legăturii între tulburările ale somnului și BFGNA.

Asocierea între tulburările somnului și boala ficatului gras nonalcoolic.

Sindromul de apnee în somn (SAS) este cea mai bine cunoscută și bine descrisă tulburare ale somnului asociate cu BFGNA [21]; cu toate acestea, prevalența SAS în Japonia este estimată numai la doar 2-4% [22]. BFGNA este prezentă în 29,7% dintre adulți din Japonia [23]. Prin urmare, este imposibil de explicat asocierea dintre tulburarea somnului și BFGNA numai prin SAS.

Stilul de viață este un factor important pentru dezvoltarea sindromului metabolic și este asociat cu BFGNA. Imaizumi H și colab., au confirmat faptul că durata scurtă de somn ar putea fi un factor de risc independent pentru BFGNA la femei, după ajustarea pentru factorii de stil de viață [24]. În plus, acest autor relatează că durata de somn scurt a fost, de asemenea, un factor de risc independent pentru obiceiurile alimentare nesănătoase, cum ar fi evitarea micului dejun. Studii anterioare au raportat că evitarea micului dejun este asociat cu obezitatea [25,26]. Astfel, durata scurtă de somn induce obiceiurile alimentare nesănătoase și ar putea provoca debutul BFGNA indirect la femei, cu toate că autorii nu au putut confirma asocierea dintre evitarea micului dejun și BFGNA.

Deși mecanismul exact al influenței duratei somnului asupra debut BFGNA rămân necunoscute, sunt propuse câteva posibile explicații. S-a demonstrat că durata scurtă a somnului și calitatea proastă a somnului poate afecta semnalizarea insulinei și a toleranței la glucoză [27,28]. În plus, la femei durata scurtă și colitatea proastă a somnului poate determina dezvoltarea rezistenței la insulină și inflamația subclinică [29]. Tulburări de somn induc citokinele inflamatorii cum ar fi factor de necroză tumorală alfa și interleukina-6, care sunt asociate cu progresia BFGNA [30]. Restricție cronică de somn modifică echilibrul hormonal al leptinei și ghrelin, care reglează apetitul [31]. Cu toate acestea, efectul somnului de scurta

durata asupra BFGNA la bărbați este controversat. Recent, un studiu a raportat ca la bărbații japonezi durata scurtă a somnului reduce riscul de debut al BFGNA [32]. *Imaizumi H și colab.*, nu au evidențiat nici o semnificativă asociere între durata somnului și BFGNA la bărbați [24].

Apnee obstructivă de somn și boala ficatului gras nonalcoolic

În prezent, asocierea AOS cu BFGNA este în tot mai mare atenție. Astfel, atât AOS precum și boala ficatului gras sunt foarte răspândite și fiecare are un impact asupra prognozei pacienților.

Din momentul apariției primului studiu care a arătat prezența asocierii între AOS și BFG [33] acest obiectiv important al studiului a atras interesul cercetătorilor în ultimul deceniu, iar multe studii au arătat că AOS este asociat cu progresia histologică, radiologică și a biomarkerilor bolii ficatului gras [34-43]. *Mishra și colab.*, *Polotsky și colab.*, și *Aron-Wisniewsky și colab.*, au prezentat studiile care au investigat asocierea histologică și au raportat că cel mai mic SpO₂ în timpul somnului, scădere medie a SpO₂ cauzată de AOS și IDO sunt asociate cu prezența inflamației și fibrozei în ficat gras [37,39,41]. Aceste descoperiri au arătat că hipoxia legată de AOS ar putea juca un important rol în progresia bolii ficatului gras. Cu toate acestea, este încă neclar dacă AOS este asociată cu debutul sau stadiul incipient al BFG descris ca acumularea de țesut adipos în ficat. În plus, deși studiile umane recente au investigat asocierea dintre AOS și BFG la pacienți cu obezitate morbidă [5-11], în modele animale al AOS, expunerea la hipoxie intermitentă timp de 5 zile a crescut conținutul de trigliceride hepatice la șoareci slabi fără ficat gras, dar nu și la șoareci obezi cu ficat gras deja la momentul initial, și au fost necesare 12 săptămâni de expunere pentru a identifica o creștere similară și semnificativă a trigliceridelor hepatice la șoareci obezi [44,45]. Aceste studii au arătat că proteina 1 de legare elementului sterol reglementat (sterol regulatory element binding protein 1 - SREBP-1), un factor de transcriere cheie a biosintezei lipidelor, și stearoil-coenzima A desaturaza 1 (SCD-1), o enzimă SREBP-1 indusă a biosintezei lipidelor, au fost activați în ficat, în paralel cu creșterea conținutului de trigliceride hepatice. A fost nevoie de 5 zile la șoareci slabi și 12 săptămâni la șoareci obezi până la momentul când activarea SREBP-1 a devenit semnificativă. Cu toate acestea, mecanismele de activare SREBP-1 și MSC-1 sau rațiunile pentru diferențele de durată expunerii la hipoxie intermitentă nu au fost în mod clar raportate [44,45].

Studii recente mari la pacienții cu obezitate extremă care au efectuat polisomnografie, urmată de

chirurgia bariatrică și biopsia hepatică au demonstrat o asociere între severitatea AOS, hipoxia cronică intermitentă, și BFGNA [37,39,46-50]. Volumul în creștere a dovezilor din acestea studii sugerează că hipoxia cronică intermitentă, care apare în AOS severă, poate provoca leziuni hepatice ce contribuie la patogeneza steatohepatitei nonalcoolice și asocierea acesteia cu fibroza hepatică. Rezistența la insulină și metabolismul anormal al acizilor grași sunt factori cunoscuți al dezvoltării steatozei hepatice. AOS este asociat în mod independent cu rezistența la insulina [39]. Hipoxia episodică în acest context poate constitui un factor suplimentar nociv care provoacă progresia spre steatohepatita și fibroza hepatică.

Mecanisme posibile ale dezvoltării leziunilor hepatice suplimentare induse de hipoxia cronică intermitentă includ formarea de specii reactive de oxigen, care provoacă peroxidarea lipidelor și lezarea a hepatocitelor [51]. În plus, hipoxia poate fi un stimul pentru producerea de adipokine proinflamatorii din țesutul adipos în obezitate și, eventual, citokinelor inflamatorii din alte țesuturi, defapt nivelul cărora și este crescute în AOS [39,41,52]. *Benotti P. și colab.*, a constatat că AOS cu parametrii de hipoxie severă sunt asociate cu o prevalență mai mare a inflamației lobulare și a fibrozei numai în absența sindromului metabolic [53]. Mai exact, la pacienții fără sindrom metabolic, creșterea severității hipoxiei și indecelui de apnee-hipopnee crește în mod semnificativ prevalența variantei mai severe a BFGNA. Cu toate acestea, în cohorta pacienților cu sindrom metabolic, efectul de hipoxie este exercitat pe un teren unde severitatea BFGNA este puternic influențată de acest sindrom. Efectele AOS asupra BFGNA constituie o sursă separată de leziuni hepatice, care poate implica căi biologice ce pot fi similare cu mecanismele care provoacă leziuni hepatice ce apar în sindromul metabolic.

Astfel, o asociere între hipoxemia indusă de AOS, acumularea grăsimii în ficat, și obezitatea (în special acumularea de grasime viscerală, care este mai importantă în acumularea grăsimii în ficat decât indicele de masă corporală (IMC) [54]) nu a fost stabilită. În plus, limitele gradul de obezitate sau de acumulare de grasime viscerală necesară pentru o asociere semnificativă între AOS și acumularea grăsimii în ficat nu sunt bine cunoscute.

Pe de altă parte, diferențele de sex au fost recunoscute în epidemiologia BFG, cum ar fi prevalența, severitatea și prognosticul [55]. Hormoni sexuali și diferențele în modelele de acumulare de grăsime corporală, inclusiv acumularea de grăsime viscerală, sunt considerate ca fiind principalele cauze a diferențelor dintre sexe [56]. Astfel, sexul trebuie să fie conside-

rat un factor important în BFG. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua fiziopatologia BFGNA în asociere cu AOS, precum și pentru a determina impactul diferențelor de gen.

În concluzie, boala ficatului gras nonalcoolic are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă apnee obstructivă de somn. Hipoxia cauzată de AOS are un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Acestea rezultate sugerează că tratamentul AOS ar putea preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică. Sunt necesare studii intervenționale care ar putea se confirme eficiența acestor metode de tratament.

Bibliografie

1. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R: *An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population*. Sleep 2000; 23: 41–47.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 1993; 328:1230–1235.
3. Lindberg E, Gislason T. *Epidemiology of sleep-related obstructive breathing*. Sleep Med Rev 2000; 4:411–433.
4. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome*. Chest 2007; 131:1387–1392.
5. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. *Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes*. Thorax 2006; 61:945–950.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. Lancet 2005; 365:1046–1053.
7. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. *Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis*. Annu Rev Pathol. 2010; 5: 145–171. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132 PMID: 20078219
8. Collantes RS, Ong JP, Younossi ZM. *The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease*. Panminerva Med 2006; 48:41–48.
9. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. *Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups*. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28:664–670.
10. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. J Hepatol 2013; 58:593–608.
11. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, Schwimmer JB. *Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol 2008; 103:2263–2271.
12. Targher G, Marra F, Marchesini G. *Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008; 51:1947–1953.
13. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC: *Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index*. Arch Intern Med 2005; 165: 25–30.
14. Cappuccio FP, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA: *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2010; 33: 414–420.
15. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D: *Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey*. Hypertension 2006; 47: 833–839.
16. Cappuccio FP, Cooper D, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA: *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Eur Heart J 2011; 32: 1484–1492.
17. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J: *Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis*. PLoS One 2013; 8:e82305.
18. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T: *Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels*. Sleep 2008; 31: 645–652.
19. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, et al: *Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses*. J Hepatol 2013; 59: 351–357.
20. Hsieh SD, Muto T, Murase T, Tsuji H, Arase Y: *Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men*. Intern Med 2011; 50: 2499–2502.
21. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R: *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis*. Obes Rev 2013; 14: 417–431.
22. Kayukawa Y, Okada T: *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (in Japanese)*. Chiryogaku. 1996; 30: 179–182.
23. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T; JSG-NAFLD: *Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study*. J Gastroenterol 2012; 47: 586–595.
24. Imaizumi H, Takahashi A, Tanji N, Abe K, Sato Y, Anzai Y, Watanabe H, Ohira H. *The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women*. Obes Facts. 2015;8(4):234-42. doi: 10.1159/000436997. Epub 2015 Jul 1.
25. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hi-

- rasawa R, Ibe Y, Saito K, Shimano H, Yamada N, Sone H: *Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis*. *Prev Med* 2011;53:260-267.
26. Huang CJ, Hu HT, Fan YC, Liao YM, Tsai PS: *Associations of breakfast skipping with obesity and health-related quality of life: evidence from a national survey in Taiwan*. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:720-725.
27. Byberg S, Hansen AL, Christensen DL, Vistisen D, Aadahl M, Linneberg A, Witte DR: *Sleep duration and sleep quality are associated differently with alterations of glucose homeostasis*. *Diabet Med* 2012;29:e354-360.
28. Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, Trevisan M: *Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study*. *Ann Epidemiol* 2010;20:883-889.
29. Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, Christoffel KK, Brickman WJ, Zimmerman D, Wang B, Wang G, Xu X, Wang X: *Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins*. *Sleep Med* 2011;12:914-919.
30. Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB: *Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production*. *Biol Psychol* 2009;82:12-17.
31. Magee CA, Huang XF, Iverson DC, Caputi P: *Examining the pathways linking chronic sleep restriction to obesity*. *J Obes* 2010; 2010: 821710.
32. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, Hirooka M, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y: *Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study*. *J Gastroenterol* 2015;50:583-589.
33. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients*. *Am J Med*. 2003; 114 (5): 370–376. PMID: 12714126.
34. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. *Chronic liver injury during obstructive sleep apnea*. *Hepatology*. 2005; 41 (6): 1290–1296. PMID: 15915459.
35. Tatsumi K, Saibara T. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology Res*. 2005; 33 (2): 100–104. PMID: 16214391.
36. Jouët P, Sabaté JM, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, et al. *Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: A prospective study*. *Obes Surg*. 2007; 17 (4): 478–485. PMID: 17608260.
37. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, et al. *Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis*. *Liver Int*. 2008; 28 (8): 1080–1086. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01822.x PMID: 18647236.
38. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. *A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients*. *Hepatology*. 2008; 47 (6): 1916–1923. doi: 10.1002/hep.22241 PMID: 18433022.
39. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. *Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (3): 228–234. doi: 10.1164/rccm.200804-608OC PMID: 18990675.
40. Daltro C, Cotrim HP, Alves E, De Freitas LA, Araújo L, Boente L, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: Just a coincidence?* *Obes Surg*. 2010; 20 (11): 1536–1543. doi: 10.1007/s11695-010-0212-1 PMID: 20556538.
41. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot J, Basdevant A, et al. *Chronic Intermittent Hypoxia is a Major Trigger for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese*. *J Hepatol*. 2012; 56 (1): 225–233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022 PMID: 21703181.
42. Corey KE, Misdraji J, Zheng H, Malecki KM, Kneeman J, Gelrud L, et al. *The Absence of Obstructive Sleep Apnea May Protect against Non-Alcoholic Fatty Liver in Patients Undergoing Bariatric Surgery*. *PLOS One*. 2013; 8(5): e62504. doi: 10.1371/journal.pone.0062504 PMID: 23658732.
43. Minville C, Hilleret MN, Tamişier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia and endothelial function in sleep apnea patients*. *Chest*. 2014; 145 (3): 525–533. doi: 10.1378/chest.13-0938 PMID: 24264333.
44. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. *Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice*. *Circ Res*. 2005; 97 (7): 698–706. PMID: 16123334.
45. Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL, et al. *Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice*. *J Appl Physiol*. 2005; 99 (5): 1643–1648. PMID: 16037401.
46. Knutson K, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. *The metabolic consequences of sleep deprivation*. *Sleep Med Rev* 2007;11:163-178.
47. Sundaram S, Sokol R, Capocelli K, et al. *Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. *J Pediatr* 2014;164:699-706.
48. Corey K, Misdraji J, Gelrud L, et al. *Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology*. *Dig Dis Sci* 2015; DOI 10.1007/s10620-015-3650-8.
49. Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms*. *Semin Liver Dis* 2012;32:49-64.
50. Turkay C, Ozol D, Kasapoglu B, Kirbas I, Yildirim Z, Yigitoglu R. *Influence of obstructive sleep apnea*

on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care* 2012;57:244-249.

51. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta S, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006;40:930-935.

52. Steiropoulos P, Papanas NEN, Antoniadou M, et al. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm* 2010;2010:675320.

53. Benotti, P., Wood, G. C., Argyropoulos, G., Pack, A., Keenan, B. T., Gao, X., Gerhard, G. and Still, C. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. *Obesity*, 2016;24:871-877. doi:10.1002/oby.21409.

54. Finelli C, Tarantino G. Is visceral fat reduction necessary to Favour metabolic changes in the liver? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012; 21 (2): 205-208. PMID: 22720311.

55. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol.* 2011; 46 (SUPPL. 1): 63-69. doi: 10.1007/s00535-010-0311-8 PMID: 20844903.

56. Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, et al. Female hepatology: Favourable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (32): 4295-4305. PMID: 17708600.

EFICACITATEA VALSARTANULUI ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin Martîniuc – dr. în med., conf. cercet.,
Serghei Pisarenco – dr. hab. în med., conf. univ.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

kim612003@mail.ru

Rezumat

Obiectiv: Studiarea eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Nortivan asupra parametrilor funcționale a respirației pulmonare, presiunii sistolice și medii în artera pulmonară și funcției endoteliale vasculare la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice. **Material și metode:** Au fost examinați 25 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta medie 50,5±4,34 ani și durata maladiei de bază 15,2±7,5 ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu Valsartan, doză medie 54,5 ± 15,4 mg), utilizând spirometrie, ECG standard, bodipletismografie, EcoCG cu Doppler. **Resultate:** Analiza eficacității utilizării Nortivanului n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. Creșterea semnificativă a permeabilității bronșiale, ameliorarea funcției endoteliale, capacității de difuzie pulmonare pentru CO, paralel cu reducerea considerabilă presiunii sistolice și medii în artera pulmonară - au fost relevate după tratamentul efectuat. **Concluzii:** Valsartan este bine tolerat și înalt efectiv în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatii obstructive cronice, blocator receptorilor ATII Valsartan, hipertensiune pulmonară

Summary. Efficacy of Valsartan in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Background: The purpose of this study was evaluation of efficacy of angiotensin-II receptor blocker Valsartan in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Material and methods:** There were investigated 25 patients (mean age 50,5±4,34 ani years) with moderate to severe forms of obstructive lung disease - initial and after 5 weeks of treatment with Valsartan, mean dose 54,5±15,4 mg once-daily, using standard ECG, EcoCG with Doppler, spirometry and bodyplethysmography. **Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment. Considerable significant improvement of endothelial function, pulmonary diffusion capacity, in parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure and total bronchial resistance - were observed after treatment. **Conclusions:** Thus, Valsartan is well-tolerated and high effective in pulmonary hypertension control in patients with moderate to severe forms of obstructive lung disease.

Key words: obstructive lung disease, angiotensin-II receptor blocker Valsartan, pulmonary hypertension

Резюме. Эффективность Валсартана в контроле легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

Цель: Изучение безопасности применения и влияния блокатора рецепторов AT II Валсартана на давление в легочной артерии, функцию эндотелия, параметры внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной

болезнью лёгких. **Материалы и методы:** Обследовано 25 пациентов - мужчин с ХОБЛ умеренной и тяжёлой степени тяжести (согласно критериям GOLD), среднего возраста $50,5 \pm 4,34$ лет и давностью заболевания $15,2 \pm 7,5$ лет, с использованием спирометрии, бодиплетизмографии, ЭхоКГ с Допплер - исходно и после 5 недель лечения Валсартаном в средней суточной дозе $54,5 \pm 15,4$ мг/сут. **Resultate:** Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхо обструктивного синдрома. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости, диффузионной способности лёгких, показателей эндотелиальной функции наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего давления а легочной артерии. **Выводы:** Блокатор рецепторов AT II Валсартан наряду с существенным улучшением функциональных показателей лёгких, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего давления а легочной артерии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Ключевые слова: хронической обструктивной болезнью лёгких, блокатор рецепторов AT II Валсартан, легочная гипертензия

Introducere

Răspândirea reală a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC nu este stabilită, așa cum cercetările concrete cu utilizarea unor metode standarde pentru aprecierea presiunii în artera pulmonară (AP), de exemplu, ca cateterizarea venelor centrale, în studii mari practic nu s-a efectuat. Hipertensiunea pulmonară este una dintre factorii cei mai importanți pentru stabilirea diagnosticului la pacienții cu BPOC. În majoritatea studiilor efectuate, s-a arătat care este însemnătatea diagnosticului anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept (VD), presiunea medie (PMAP) în AP și rezistența vasculară pulmonară.

Tratamentul medicamentos în HP secundară trebuie să fie îndreptat mai întâi de toate spre boala de bază: de exemplu, în BPOC este necesar de a utiliza pe deplin toate mijloacele posibile de îmbunătățire a permeabilității bronșice, optimizarea indicilor metabolismului gazos și optimizarea controlului inflamației căilor respiratorii la bolnavi. Astăzi în calitate de preparate destul de promițătoare pentru tratamentul formelor secundare a HP, sunt considerate antagoniștii receptorilor angiotensinei II (AT II). N. Morrell a efectuat un studiu-pilot, placebo-controlat a eficacității Losartanului, care a fost indicat la 40 de pacienți cu BPCO cu HP în doza de 50 mg [10].

În decursul unui an de observație a grupei placebo a fost remarcată tendința de creștere a presiunii în artera pulmonară (gradientul tricuspidian (TCG) a crescut de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În același timp presiunea în AP la pacienții, care au primit Losartan, a fost stabilă (TCG - 42,8 mmHg și respectiv 43,6 mmHg la începutul și la sfârșitul cercetărilor). Un efect cu mult mai pozitiv al hemodinamicii Losartanului a fost la pacienții cu TCG > 40 mmHg (micșorarea cu 16% în grupa Losartan și creșterea cu 4% în grupul placebo).

Valsartan se deosebește de Losartan și alți blocatori ai receptorilor AT II prin faptul, că după structura chimică el este o substanță non-heterociclică. Valsartan este mai selectiv, decât Losartan, în timp, ce la Losartan specificitatea pentru AT1- receptori este

de 3000 de ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan indicele dat este de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent a AT II în privința receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul AT II nu poate elimina Valsartan din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan de sine stătător posedă de activitatea farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metabolite active.

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a Valsartanului asupra PSAP și PMAP, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației la pacienții cu BPOC.

Scopul lucrării

Studierea siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Nortivan asupra presiunii sistolice (PSAP) și PMAP, parametrilor funcționale a respirației pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienți cu BPOC.

Material și metode

Au fost examinați 25 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie $50,5 \pm 4,34$ ani) și durata maladiei de bază 6 - 22 ani (medie $15,2 \pm 7,5$ ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu blocator receptorilor AT II Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Ungaria) cu doză 40-80 mg/zi într-o priză (doza medie $54,5 \pm 15,4$ mg).

Grupul de control a inclus 30 pacienți, care după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externați din staționar și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maximă și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); ECG standard, EcoCG cu Doppler, bодиплетизмография - inițial și după tratament cu Nortivan.

Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximală de ejecție în

tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PSAP, PDAP și PMAP).

Presiunea *sistolică* în AP (PSAP) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstn [3]: $PAPs = TRI + FCC - 107,5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea *medie* în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept (Kitabatake A., 1983) [5]: $\text{Log } 10(\text{PMAP}) = -2,8(\text{AT} / \text{RVET}) + 2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP, msec), RVET - perioada de ejecție a VD (msec).

Cercetarea neinvazivă a *funcției endoteliale* (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Dupplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [4].

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv efectuarea bodipletismografiei generale.

Rezultate și discuții

Din datele prezentate în *tabelul 1* rezultă, că nu au fost identificate modificări semnificative a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții din grupul de control. De menționat faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Analiza siguranței și eficacității utilizării Nortivanului la pacienții cu BPOC și n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studiarea dinamicii indicilor **spirometriei** la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive a *permeabilității bronșiale*: cu 13,58% a crescut valorile ca-

pacității vitale forțate (FVC), $p < 0,05$, cu 10,87% - volumul expirator maxim pe secundă (FEV1), $p < 0,05$). Paralel au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea mijlocie a CV forțate (FEF25/75), debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV1/FVC) - cu 6,96%, 4,74% și 0,76% respectiv ($p > 0,05$).

EcoCG cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte a cordului (diametrul telediastolic (VTD) a VD - $31,91 \pm 3,72$ mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale a grosimei peretelui anterior a VD - $5,13 \pm 1,0$ mm, cu variațiile între 3,0 - 7, 0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior VS - $1,25 \pm 0,09$ mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratament cu Nortivan n-a relevat dinamica semnificativă a indicilor studiați, a fost observate unele tendințe pozitive (tab. 2). Fenomenul acesta se explică cu termenul scurt de tratament efectuat, pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresul hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD, este necesitatea cel mai puțin de 7 - 12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes practic dinamica semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP după tratamentul cu Nortivan: *PASP* s-a a micșorat de la 31,6-60,0 mmHg (medie $42,31 \pm 6,35$ mmHg) inițial până la 29,0-50,0 mmHg (medie $48,50 \pm 4,49$ mmHg ($p < 0,0001$) după tratament, *PMAP* - de la $27,11 \pm 5,12$ mmHg până la $21,35 \pm 4,07$, $p < 0,05$ paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - $102,09 \pm 13,44$ msec vs. $115,24 \pm 13,17$ msec ($p < 0,0001$), ce este foarte favorabil pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu formele grave de BPOC.

Analiza rezultatelor dobândite a constatat (în baza Dupplex ultrasonor) dinamică pozitivă a *funcției endoteliale* în urmă tratamentului: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) considerabil au crescut de la $6,37 \pm 10,84\%$

Tabelul 1

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard în grupul de control (n=30)

Indicii	Inițial	După tratament	P
DTD al VD, mm	$32,21 \pm 2,35$	$32,30 \pm 3,11$	0,35
Peretele anterior al VD, mm	$5,24 \pm 1,1$	$5,28 \pm 0,96$	0,53
DTD al VS, mm	$52,50 \pm 4,25$	$53,06 \pm 3,78$	0,078
Presiunea sistolică în AP, mmHg	$44,0 \pm 5,12$	$44,15 \pm 5,47$	0,35
Presiunea medie în AP, mmHg	$26,49 \pm 5,70$	$26,30 \pm 5,05$	0,35
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	$114,05 \pm 14,34$	$113,22 \pm 11,43$	0,122
Diametrul AP, mm	$22,14 \pm 1,24$	$22,10 \pm 1,62$	0,115
Fracția de ejecție a VS,%	$58,7 \pm 6,56$	$57,90 \pm 5,22$	0,24
Raportul VD/VS	$0,54 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,09$	0,344

Tabelul 2

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare după tratamentul cu Nortivan

Indicii	Inițial	După tratament	P
DTD a VD (mm)	31,91 ± 3,72	30,96 ± 3,52	0,729
Peretele anterior a VD (mm)	5,13 ± 1,0	5,06 ± 0,86	0,57
DTD a VS (mm)	49,56 ± 4,10	48,50 ± 4,49	0,073
Presiunea sistolică în AP (mmHg)	42,31 ± 6,35	37,14 ± 5,95	0,0001
Presiunea medie în AP (mmHg)	27,11 ± 5,12	21,35 ± 4,07	0,035
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec)	102,09 ± 13,44	115,24 ± 13,17	0,0001
Diametrul AP (mm)	20,75 ± 1,53	20,60 ± 1,52	0,335
Fracția de ejeție a VS (%)	59,29 ± 7,73	61,91 ± 4,91	0,114
Raport VD / VS	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,09	0,214

(cu variațiile - 13,6 - 29,4%) inițial până la 3,92 ± 9,97% (- 5,7 - 34,5% respectiv) ($p < 0,005$) după tratament, paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 657,857 ± 324,72 ml vs. 770,74 ± 302,12 ml ($p < 0,005$).

Cercetarea funcției respirației pulmonare și rezistenței bronșiale a demonstrat dinamica pozitivă după tratament efectuat a valorilor capacității funcționale reziduale, capacității totale pulmonare, volumului rezidual pulmonar, rezistenței bronșiale totale și ameliorarea considerabilă a capacității de difuzie pulmonară pentru CO ($p < 0,05$).

Concluzii

1. Tratamentul de scurtă durată cu blocatorul receptorilor AT II Valsartan considerabil reduce PSAP și PMAP paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar.

2. Valsartan semnificativ ameliorează funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală, ce este foarte important pentru prevenirea insuficienței cardiace congestive și supraviețuirea pacienților cu BPOC.

Bibliografie

1. Olshevski H., Seeger W. *Physiology of the pulmonary circulation, in Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary selective therapy*; eds. Olshevski H. and Seeger W., Uni - Med, Bremen, 2002, 16-27.

2. Simonneau G., Gallie N., Rubin L.J. et al. *Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 5S-12S.

3. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. *Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension*. European Heart Journal. 2004; 25: 2243-2278.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet. 1992; 340: 1111 - 1115.

5. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. Circulation. 1983; 68: 302-309.

6. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. *Severe pulmonary hypertension and COPD*. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2005; 172:189-94.

7. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale*. Heart. 2003;89:225-30.

8. Humbert M., McLaughlin V.V. *The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction*. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: Suppl. 1, S1-S2.

9. Morell N.W., Higham M., Phillips P.G. *Pilot study of Losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Research. 2005; 6:88.

10. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. Respiration. 2002; 7: 3-13.

EXPRIMAREA PRESIUNII ÎN ARTERA PULMONARĂ ÎN FUNCȚIE DE DEREGLĂRILE RESPIRAȚIEI PULMONARE ÎN BPOC

Serghei Pisarenco – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Constantin Martîniuc – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Valentina Scaletchi – dr. în șt. med., Iurie Simionica – dr. în șt. med., conf. cercet.,

Ana Moscovciuc – dr. în șt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

pisarenco.serghei@gmail.com

Rezumat

Studiul a implicat 156 de pacienți cu BPOC cu grade diferite ale disfuncției ventilației pulmonare (moderată până la foarte severă). S-a constatat, că odată cu creșterea severității BPOC semnificativ s-a agravat funcția pulmonară și capacitatea de difuzie a plămânilor. Creșterea presiunii în artera pulmonară slab depindea de severitatea limitării fluxului de aer și nu depășea 40-44 mmHg.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea pulmonară, BPOC, dereglări respiratorii pulmonare

Summary. Expression of pressure in the pulmonary artery, depending on the violation of pulmonary respiration in COPD

The study involved 156 patients with COPD of varying severity of pulmonary ventilation dysfunction (moderate to very severe). It was found that with the growth of the severity of COPD was significantly worse lung function and diffusion capacity of the lungs. Increasing the pressure in the pulmonary artery is weakly dependent on the severity of airflow limitation and does not exceed 40-44 mmHg.

Key words: pulmonary hypertension, COPD, pulmonary respiratory disorders

Резюме. Выраженность давления в легочной артерии в зависимости от нарушений легочного дыхания при ХОБЛ

Обследовано 156 больных с ХОБЛ с различной тяжестью дисфункции легочной вентиляции (от умеренной до крайне тяжелой). Установлено, что по мере нарастания тяжести ХОБЛ достоверно ухудшались функция внешнего дыхания и диффузионная способность легких. Повышение давления в легочной артерии слабо зависело от тяжести ограничения скорости воздушного потока и не превышало 40-44 мм рт. ст.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ХОБЛ, нарушения легочного дыхания

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) constituie una dintre principalele cauze a morbidității și mortalității pe întregul glob pământesc [3, 7, 13]. BPOC este o boală care poate fi prevenită și tratată, caracterizată prin limitarea persistentă progresivă a fluxului aerian, asociată cu un răspuns inflamator cronic anormal al căilor aeriene și plămânilor la particule și gaze nocive. Co-morbiditățile importante asociate BPOC, exacerbările contribuie la severitatea maladiei [1, 6].

Studiul epidemiologic din ultimii ani denotă că de la 1,5 până la 4% din populația globului suferă de BPOC cu severitate diferită [3, 6]. La vârste peste 45 ani acest indice constituie 8%. Conform datelor OMS la momentul actual în toată lumea suferă de BPOC aproximativ 600 milioane de pacienți, iar până la anul 2020 numărul lor poate să se dubleze [14]. În Republica Moldova conform datelor statisticii medicale incidența BPOC constituie 1,6 la 10000 populație adultă.

Actualitatea problemei se determină de asemenea

prin dinamica nesatisfăcătoare a morbidității și a deceselor cu tendințe de creștere neconținută, creșterea cheltuielilor pentru tratament și reabilitarea a acestei categorii de pacienți apti de muncă. După pronosticul experților OMS și a Băncii Mondiale, BPOC către anii 2020 se va situa pe locul 5 în lume după răspândire și pe locul 3 printre cauze de deces (la moment actual – locurile 12 și 4, respectiv) [12]. Cauzele de bază a deceselor prin BPOC – formarea cordului pulmonar cronic și dezvoltarea insuficienței cardiopulmonare [3].

Disfuncțiile cardiovasculare sunt considerate drept complicații grave a BPOC, care condiționează severitatea evoluției clinice a bolii și influențează important rezultatul maladiei [5, 9]. Apariția semnelor de hipertensiune pulmonară (HP) la bolnavul cu BPOC certifică despre o progresare severă de BPOC [10].

Majoritatea cercetătorilor pe problema în cauză menționează rolul premordial al HP în stabilirea insuficienței ventriculare drepte. Un șir de autori [9, 11] pe problema dată indică un pronostic nefavorabil și o

letalitate foarte înaltă la pacienții cu BPOC. Mai mult ca atât, a fost depistată creșterea duratei spitalizării pacienților cu BPOC în cazul prezenței HP [4].

În același timp, cercetările efectuate au demonstrat, că în bronșitele cronice obstructive HP, de regulă, apare în stadiile mai tardive de boală [11] și nu atinge cifrele considerabile [6].

Scopul studiului

Studierea exprimării presiunii în artera pulmonară în funcție de dereglările respirației pulmonare la pacienții cu BPOC.

Material și metode

Au fost studiați 156 pacienți cu BPOC – bărbați, vârsta 40-74 (medie 50,5±4,34) ani și durata maladiei de bază 6-22 (medie 15,2±7,5) ani. În toate cazurile, diagnosticul a fost stabilit conform GOLD (a relevant indicele postbronhodilatator $FEV_1/FVC < 0.70$, care confirmă obstrucția persistentă și prin urmare BPOC) [3]. S-au format și studiat 3 grupe de pacienți: 1) 28 pacienți cu BPOC moderat; 2) 53 pacienți cu BPOC sever; 3) 75 pacienți cu BPOC foarte sever.

S-a efectuat: spirometrie, bodipletismografie, ECG standard, EcoCG cu Doppler pentru aprecierea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP).

Cu ajutorul spirografului „Master Screen Body” (Germania) s-a efectuat determinarea: a) volumelor pulmonare statice [capacitatea vitală (VC) și a componentelor sale, capacitatea reziduală funcțională (FRC), volumul rezidual (RV), capacitatea pulmonară totală (TLC), volum alveolar (VA), capacității de difuzie pulmonară (DLCO_c) și ratio DLCO/VA]; b) volumelor pulmonare dinamice [volumul expirator maxim pe secundă (FEV_1), debite expiratorii forțate medii (MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75} , MMEF), debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF)]; c) rezistența bronșială (R_{tot} și Ref.).

Indicii calitativi și cantitativi ai ECG au fost analizați conform codului Minnesota. Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiați prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stângă după metoda tradițională Teicholtz.

Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic, grosimea peretelui anterior, viteza maximală de ejecție în tractul ascendent al arterei pulmonare, presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară. Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng în secțiunea transversală la nivelul aortei.

Presiunea sistolică în AP a fost calculată după formula, dedusă din monograma lui L. Burstin [2]:

$PSAP = TRI + FCC - 107.5$, unde TRI – timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC – frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Datele spirometrice obținute s-au comparat cu valorile cuvenite, calculate după formula Societații Europene a oțelului și cărbunului [8]. Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate setul de programe Microsoft Excel și testul „t” Student. Diferențele statistice semnificative s-au considerat la valorile $p < 0,05$.

Rezultate și discuție

La pacienții cu BPOC moderat s-au detectat HP ușoară cu $PSAP = 40,32 \pm 1,18$ mmHg. La acești pacienții s-au detectat: obstrucție severă a permeabilității bronșiale: $VC = 82,37 \pm 3,33\%$; $FVC = 81,67 \pm 2,17\%$; $FEV_1 = 61,14 \pm 1,79\%$; $TT = 59,33 \pm 1,71\%$; $PEF = 43,77 \pm 2,44\%$; $MEF_{25} = 33,11 \pm 2,53\%$; $MEF_{50} = 31,48 \pm 3,11\%$; $MEF_{75} = 34,89 \pm 2,66\%$; $MMEF = 34,84 \pm 2,85\%$; hiperinflația pulmonară severă: $RV = 231,20 \pm 64,17\%$; obstrucția periferică moderată $TLC = 124,29 \pm 21,15\%$; diminuarea moderată a creșterii pronunțată a rezistenței bronșice totale $R_{tot} = 193,50 \pm 13,42\%$ și transferului gazos prin membrana alveolo-capilară $DLCO_c = 69,82 \pm 5,27\%$; rezistenței bronșice la flux efectivă $Ref. = 161,08 \pm 16,89\%$. $SaO_2 = 95,48 \pm 0,63\%$ era în limitele normei.

Presiunea oxigenului în sângele venos tot era în limitele normei $PvO_2 = 37,96 \pm 2,73$ mmHg. Raportul RV/TLC era $+27,21 \pm 3,15\%$. Volumul alveolar a constituit $VA = 94,85 \pm 3,22\%$, raportul $DLCO_c/VA$ era $75,91 \pm 6,08\%$ (vezi tabelul 1).

La pacienții cu BPOC sever tot se observă HP ușoară cu $PSAP = 43,51 \pm 1,24$ mmHg, în pofida obstrucției severe a permeabilității bronșiale: $VC = 61,88 \pm 2,66\%$; $FVC = 59,16 \pm 1,38\%$; $FEV_1 = 39,60 \pm 0,74\%$; $TT = 54,00 \pm 1,42\%$; $PEF = 28,21 \pm 1,15\%$; $MEF_{25} = 21,01 \pm 0,93\%$; $MEF_{50} = 18,17 \pm 0,62\%$; $MEF_{75} = 22,76 \pm 1,09\%$; $MMEF = 22,46 \pm 1,06\%$; rezistența bronșică era majorată sever $R_{tot} = 232,42 \pm 11,39\%$ în comun cu rezistența bronșică efectivă $Ref. = 266,01 \pm 26,59\%$.

Hiperinflația pulmonară severă a fost documentată prin $RV = 276,11 \pm 72,23\%$; obstrucția periferică severă – $TLC = 144,31 \pm 11,20\%$; diminuarea pronunțată a capacității de difuziune $DLCO_c = 58,32 \pm 3,92\%$; hipoxemia arterială de gr. I $S_aO_2 = 93,75 \pm 0,71\%$, hipoxemia venoasă pronunțată de gr. II $PvO_2 = 32,41 \pm 1,83$ mmHg. Raportul RV/TLC constituia $+29,28 \pm 6,10\%$. Volumul alveolar VA era $83,16 \pm 4,94\%$, raportul $DLCO_c/VA$ constituia $66,94 \pm 11,24\%$ (vezi tabelul 1).

La pacienții cu BPOC foarte sever nivelul presiunii în artera pulmonară nu se deosebea de nivelul respectiv la pacienții cu BPOC sever ($PSAP = 44,91 \pm 0,9$ mmHg). La acești pacienți brusc progresa obstruc-

Tabelul 1

Indicatorii respirației pulmonare și PSAP la pacienții cu BPOC

Indicatori	Gradul de severitate a BPOC			p
	BPOC moderată (n=28)	BPOC severă (n=53)	BPOC foarte severă (n=75)	
	$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	$M_3 \pm m_3$	
VC	82,37±3,33	61,88±2,66	40,65±2,08	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FVC	81,67±2,17	59,16±1,38	38,01±1,36	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FEV ₁	61,14±1,79	39,60±0,74	22,03±0,65	p1,3***; p1,2***; p2,3***
IT	59,33±1,71	54,00±1,42	47,81±1,22	p1,3*; p1,2; p2,3*
PEF	43,77±2,44	28,21±1,15	17,46±0,61	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF ₂₅	33,11±2,53	21,01±0,93	13,42±0,78	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF ₅₀	31,48±3,11	18,17±0,62	10,52±0,51	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF ₇₅	34,89±2,66	22,76±1,09	13,24±0,65	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MMEF	34,84±2,85	22,46±1,06	13,11±0,58	p1,3***; p1,2***; p2,3***
Rtot.	193,50±13,42	232,42±11,39	388,57±24,15	p1,3***; p1,2**; p2,3***
Ref.	161,08±16,89	266,01±26,59	398,90±50,03	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FRC	156,04±9,21	163,32±15,40	172,20±14,33	p1,3; p1,2; p2,3
RV	231,20±64,17	276,11±72,23	314,56±89,81	p1,3***; p1,2*; p2,3*
TLC	124,29±21,15	144,31±11,20	153,18±13,41	p1,3*; p1,2*; p2,3*
RV/TLC	+27,21±3,15	+29,28±6,10	+33,22±7,12	p1,3*; p1,2; p2,3*
DLCO _c	69,82±5,27	58,32±3,92	44,31±2,48	p1,3***; p1,2*; p2,3*
VA	94,85±3,22	83,16±4,94	69,43±6,08	p1,3***; p1,2*; p2,3***
DLCO _c /VA	75,91±6,08	66,94±11,24	50,94±8,21	p1,3***; p1,2***; p2,3***
S _a O ₂	95,48±0,63	93,75±0,71	90,16±0,85	p1,3*; p1,2; p2,3
P _v O ₂ , mmHg	37,96±2,73	32,41±1,83	38,55 ±2,55	p1,3; p1,2*; p2,3*
PSAP, mmHg	40,32 ±1,18	43,51 ±1,24	44,91±0,9	p1,3*; p1,2*; p2,3
		43,59±3,22		

Notă: * – diferența veridică a indicilor între loturi (*- p<0,05; ** – p<0,01; *** – p <0,001).

ția bronșială: VC=40,65±2,08%; FVC=38,01±1,36%; FEV₁=22,03±0,65%; TT=47,81±1,22%; PEF=17,46±0,61%; MEF₂₅=13,42±0,78%; MEF₅₀=10,52±0,51%; MEF₇₅=13,24±0,65%; MMEF=13,11±0,58%; s-a detectat o creștere severă a rezistenței bronșice totale Rtot.=388,57±24,15% și efective Ref.=398,90±50,03%, hiperinflația pulmonară severă: RV=314,56±89,81%; obstrucția periferică severă TLC=153,18±13,41%; diminuarea pronunțată a capacității de difuziune cu DLCO_c=44,31±2,48%; hipoxemia arterială de gr. II cu SaO₂=90,16±0,85%, presiunea oxigenului în sângele venos era în limitele normei PvO₂=38,55±2,55 mmHg. Raportul RV/TLC era +33,22±7,12%. Volumul alveolar VA constituia 69,43±6,08%, raportul DLCO_c/VA era 50,94±8,21% (vezi tabelul 1).

Datele obținute parțial contrazic conceptul de rol predominant al HP în patogenia stabilirii cordului pulmonar cronic și insuficienții ventriculare drepte și necesită prelungirea cercetărilor în relevarea altor mecanisme patogenetice importante.

Concluzie

Analiza parametrilor funcționali ale respirației pulmonare, capacității de difuziune la pacienții cu BPOC moderat, sever și foarte sever arată scăderea indicilor în dependență de gradul severității al BPOC (p<0,05). S-a constatat totodată mărirea gradului de HP în dependență de gradul hipoxemiei. Diferența creșterii HP în dependență de gradul severității al BPOC constituie +3,2% în BPOC sever în comparație cu BPOC moderat, iar diferența la BPOC foarte sever era +1,4% în comparație cu BPOC moderat. Această diferență a fost nesemnificativă (p>0,05) și în pofida înrăutățirii funcției ventilației pulmonare, PSAP era ușor mărită (40-44 mmHg). Datele obținute parțial contrazic conceptul de rol predominant al HP în patogenia stabilirii cordului pulmonar cronic și insuficienții ventriculare drepte și necesită prelungirea cercetărilor în relevarea altor mecanisme patogenetice importante.

Bibliografie

1. Agusti A., Edwards L.D., Celli B., Mac-Nee W., Calverley P.M. et al., *Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort*. Eur Respir J. 2013 Sep; 42 (3):636-46.
2. Burstin L., *Determination of pressure in the pulmonary artery by external graphic recordings*. Br Heart J. 1967 May;29(3):396-404.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD Inc., 2013. 93 s.
4. Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al., *Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. p. 158-164.
5. Matcovschi S., *Dereglări hemodinamice și metode medicamentoase de corijare a lor la diverse etape de formare a cordului pulmonar*. Autoref. tezei de dr. hab. în med. Chişinău, 1993. 25 p.
6. Matcovschi S., Nikolenko I., Dumitraş T., Țernă E., *Problema corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică (revista literaturii)*. Arta Medica 2009, nr. 5(38), p. 31-37.
7. Mathers C.D., Loncar D., *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med. 2006 Nov. 3(11):e442.
8. Quanjer P. H., Tammeling G.J., Cotes J.E., et al., *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. Eur. Respir. J. Suppl. 1993; 16:5-40.
9. Weitzenblum E., *Chronic cor pulmonale*. Heart 2003; 89:225-30.
10. Zielinski J., Macnee W., Wedzicha J. et al., *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure*. Monaldi arch chest dis. 1997; 52:43-7.
11. Антонов Н.С., *Хронические obstructивные заболевания легких: распространенность, диагностика, лечение и профилактика*. Автореф. дис. д-ра мед наук. Москва, 2002. 46 с.
12. Метельский С.М., *Возможности эналаприла в коррекции гемодинамических нарушений у больных ХОБЛ*. Военная медицина 2009, №1. с. 63-69.
13. Чучалин А.Г., *Хронические obstructивные болезни легких*. Москва, 2000. 512 с.
14. Давидовская Е. И., Хапалюк А. В., Гуревич Г. Л., Барановская Т. В., *Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения хронической obstructивной болезни легких*. Здоровоохранение 2006, № 2. с. 4-7.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Сахелашвили Манана – доктор мед. наук, профессор кафедры «Фтизиатрии и пульмонологии» Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина

Платонова Ирина – кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии, клиники туберкулеза ГУ «Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины»

Луцишин Тарас – кандидат мед. наук, доцент кафедры «Фтизиатрии и пульмонологии» Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина

Сахелашвили Ольга – студентка Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина

Штыбель Ганна – врач-фтизиатр, КУ «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр»

Rezumat. Particularitățile clinice și tratamentul tuberculozei drogrezistente la femeile gravide în condițiile actuale

Au fost examinate 61 de femei gravide cu tuberculoză pulmonară activă: dintre care 41 de femei cu tuberculoză sensibilă și 20 - cu tuberculoză rezistentă la medicamente. Au fost stabilite particularitățile evoluției clinice și tratamentul tuberculozei sensibile și rezistente la această categorie de pacienți.

Cuvinte-cheie: tuberculoză drogrezistentă, sarcină, clinica, tratamentul

Резюме. Особенности клиники и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у беременных женщин в современных условиях

Обследовано 61 беременную женщину с активным туберкулезом легких: из них 41 женщина с лекарствен-

но-чувствительным и 20 - с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Установлено особенности клинического течения и лечения лекарственно-чувствительного и резистентного туберкулеза у данной категории больных.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, беременность, клиника, лечение

Summary. Peculiarities of the clinical and treatment of drug-resistant tuberculosis in pregnant women in the modern conditions

In the study involved 61 pregnant women with active pulmonary tuberculosis: it was 41 woman with chemosensitivity and 20 - with drug-resistant tuberculosis. It is established the features of clinical course and treatment of the chemosensitivity and resistant tuberculosis in this group of patients.

Key words: drug-resistant tuberculosis, pregnancy, clinical features, treatment

Введение. Туберкулез в Украине является государственной проблемой вследствие нестабильности социально-экономических условий, усиления миграционных процессов населения, роста ВИЧ-инфекции, лекарственно-устойчивых форм заболевания среди взрослого и детского населения и др. Сегодня в Украине сохраняется тенденция к увеличению количества больных мультирезистентным (МРТБ) и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к антимикобактериальным препаратам (АМБП). Лечение этих форм предусматривает большие трудности, недостаточно эффективное и составляет большую эпидемическую опасность [2, 5–7, 9, 12]. В период с 2012-2013 год произошел значительный рост зарегистрированных случаев МРТБ (на 23%), с наибольшими показателями в Украине, Узбекистане и Индии [13]. В Украине МРТБ имеют 16% больных, которым впервые поставили диагноз туберкулеза и 44% больных, заболевших повторно [8].

С инфекционных заболеваний, туберкулез является наиболее частой причиной смерти среди женского населения. Сочетание заболевания с беременностью ставит перед врачами разных специальностей целый ряд проблем. С одной стороны, это влияние беременности, родов и послеродового периода на развитие и течение туберкулеза, с другой – влияние туберкулеза на протекание беременности, родовую деятельность, здоровье новорожденных и рожениц [1, 4, 10, 11]. Особенно опасным для беременной женщины и плода является наличие лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, что создает большие трудности в подборе эффективных схем антимикобактериальной терапии (АМБТ) [1, 3].

Учитывая неблагоприятную ситуацию с увеличением роста лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и, соответственно, увеличения вероятности заболевания на резистентный туберкулез беременных женщин, а также недостаточность исследований и практических навыков касательно особенностей его клинического течения и ле-

чения данной категории лиц, делает это направление исследований своевременным и актуальным.

Цель работы - изучить особенности течения и лечения туберкулеза у беременных женщин, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые до АМБП штаммы МБТ.

Материал и методы. Обследовано 61 беременную женщину с активным туберкулезом легких. Больные находились на стационарном лечении в КУ «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр». Всем больным при поступлении и в процессе интенсивной фазы лечения, согласно унифицированному протоколу [8] проводили исследование мокроты на наличие МБТ путем прямой бактериоскопии и посева материала на среду Левенштейна-Йенсена и на Bactec MGIT-960, а также определение теста медикаментозной чувствительности (ТМЧ) МБТ к АМБП. В зависимости от чувствительности/устойчивости МБТ к АМБП больные разделены на группы: контрольная – 41 женщина с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и 20 пациенток с лекарственно-устойчивым – основная группа.

Результаты и обсуждение. Большинство женщин контрольной группы составили возрастную группу от 19 до 30 лет (87,8%). В основной - в 2,9 раза чаще преобладали лица старше 30 лет (35,0% против 12,2%, $p < 0,05$). У всех 100,0% (41) женщин контрольной группы туберкулез легких диагностирован во время беременности. В основной группе – у 35,0% (7) во время беременности, а у 65,0% (13) - до её начала.

Среди лиц основной группы первичную лекарственную устойчивость МБТ к АМБП отмечали у 40,0% (8), вторичную - у 60,0% (12). Монорезистентность штаммов МБТ к рифампицину установлена у 5,0% (1) больных, полирезистентность – у 15,0% (3), мультирезистентность – у 60,0% (12) и широкая устойчивость – у 20,0% (4). Таким образом, в 4 категорию переведены 85,0% (17) беременных женщин с лекарственно-устойчивым туберкулезом, 15% (3) женщин с ПРТБ

оставались в предыдущей категории. Всем больным проводилась коррекция схем, соответственно приказа МЗ Украины № 620 от 04.09.2014 [8].

В контрольной группе преобладали больные 82,9% (34) с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ). В основной – распределение лиц по типу специфического процесса до выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза было следующее: 45,0% (9) больных имел ВДТБ, 30,0% (6) рецидив, 25,0% (5) с хроническое течение туберкулеза. Деструкция визуализировалась у 21,9% (9) женщин контрольной и у 90,0% (18) - основной группы ($p < 0,001$).

При лекарственно-чувствительном туберкулезе у 36,6% (15), диагностировали инфильтративную форму специфического процесса. Очаговую, диссеминированную форму и экссудативный плеврит туберкулезной этиологии констатировали у 19,6% (8), 14,6% (6) и 26,8% (11) соответственно ($p < 0,05$). У одной женщины (2,4%) наблюдали экссудативный плеврит, как осложнение очагового туберкулеза легких, игравший доминирующую роль в клинической картине. Еще у одной - плеврит развился на фоне лечения генерализованного туберкулеза с поражением легких, гениталий, брюшины и шейных лимфатических узлов. Таким образом, количество больных с экссудативным плевритом, как самостоятельной клинической формы, составила 26,8% (11) что существенно превышает долю плеврита в структуре общего заболевания туберкулезом органов дыхания (2,0 – 6,0%). Такое резкое увеличение частоты экссудативного плеврита, в первую очередь, связано с неблагоприятной эпидемической ситуацией в стране, а также снижением иммунной реактивности организма у беременных женщин, способствующим возникновению и развитию специфического процесса.

В основной группе почти с одинаковой частотой диагностировали инфильтративную и диссеминированную формы 45,0% (9) и 40,0% (8), $p > 0,05$, в то же время у 15,0% (3) женщин выявляли фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Самые тяжелые формы туберкулеза имели место у лиц с лекарственно-устойчивым туберкулезом, заболевших еще до беременности. У них процесс протекал хронически и чаще всего в виде диссеминированного или фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

У 95,1% (39) женщин с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких родоразрешение было физиологическим, а у 4,9% (2) – через кесарево сечение, при лекарственно-устойчивом туберкулезе – 75,0% (15) и 15,0% (3), соответственно. У двух больных (10,0%) – беременность была

прервана в связи с прогрессированием специфического процесса.

Таким образом, при лекарственно-устойчивом туберкулезе в 3,1 раза чаще, женщинам проводили кесарево сечение, что было связано с наличием распространенного деструктивного туберкулеза с поражением обеих легких и массивным бактериовыделением.

При лекарственно-чувствительном туберкулезе на этапе интенсивной терапии (2 месяца) женщинам назначали препараты первого ряда – изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол, учитывая массу тела, согласно унифицированному протоколу лечения по Украине [8]. В контрольной группе полное выздоровление (с прекращением бактериовыделения и закрытием полостей распада) констатировано у 63,3% (26) женщин, положительная динамика специфического процесса у 29,2% (10) женщин, согласно «Унифицированному протоколу.....» была оценена как «лечение закончено», у 9,6% (4) туберкулез приобрел хроническое течение, одна больная умерла через год после родов.

Учитывая то, что во время беременности женщинам с мульти- и широкой лекарственной устойчивостью МБТ к АМБП противопоказаны препараты второго ряда, их временно переводили на паллеативную терапию до родоразрешения. Всем другим – коррекцию лечения проводили на основе результатов теста медикаментозной чувствительности штаммов МБТ к противотуберкулезным препаратам. Мониторинг результатов лечения показал, что полное выздоровление (с прекращением бактериовыделения и закрытием полостей распада) наступило у 20,0% (4), положительная динамика процесса у 35,0% (7) женщин, согласно «Унифицированному протоколу.....» была оценена как «лечение закончено», сохранялось бактериовыделение – у 30,0% (6), умерло через 2-3 года диспансерного наблюдения 15,0% (3).

Таким образом, эффективность АМБТ у беременных женщин, больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в 3,1 раза ниже, чем при наличии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Выводы. У беременных женщин с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких чаще диагностировали распространенные деструктивные процессы с поражением обеих легких и массивным бактериовыделением. При этом при лекарственно-чувствительном туберкулезе умерла лишь одна женщина (2,4%) через 2-3 года наблюдения, а при лекарственно-устойчивом – 3 (15,0%).

При резистентном туберкулезе легких у женщин родоразрешение через кесарево сечение проводили в 3,1 раза чаще (у 15,0%), чем при лекарственно-чувствительном (у 4,9%).

Эффективность лечения беременных женщин, больных лекарственно-устойчивой формой в 3,1 раза меньше, чем у больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

Литература

1. Голяновський О. В., Мельник В. П., *Комплексний підхід щодо лікування туберкульозу легень у вагітних та породіль*. Український пульмонологічний журнал, 2003; 4, с. 31–5.
2. Мельник В. М., Новожилова І. О., Матусевич В. Г., *Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні*. Український медичний часопис, 2013; 6, с. 26–8.
3. Савула М. М., Сахелашвили М. І., *Туберкульоз у вагітних: перебіг і лікування* Український пульмонологічний журнал, 2004; 1, с. 61–3.
4. Стаханов В. А., Макаров О. В., Каюкова С. И. и др., *Комплексний метод обстеження и ведення больных туберкулезом органов дыхания во время беременности, родов и в послеродовом периоде*. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2004; 11, с. 51–7.
5. *Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник/ МОЗ України, ДС України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально-небезпечних захворювань, Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України», ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»; уклад. Недоспасова О. П., Павлова О. В.,*

Щербінська А. М. [та ін.]. Кіровоград: Поліум, 2014, с. 62.

6. Фещенко Ю. І., Мельник В. М, Матусевич. В. Г., Новожилова І. О., *Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу*. Український пульмонологічний журнал, 2013; 2, с. 5–14.

7. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В. и др., *Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью* Туберкулез и болезни легких, 2014; 1, с. 20–6.

8. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз»* [Електронний ресурс] // МЗ України, 2014 - Режим доступа: https://www.moz.gov.ua/docfiles/dn20141231_1039dod.pdf.

9. Черенько С. О., Гранкіна Н. В., Погребна М. В., *Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз*. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2015; 4, с. 7–11.

10. Bothamley G., Elston W. *Pregnancy does not mean that patients with tuberculosis must stop treatment*. Brit. Med. J. 1999, vol. 318, p. 1286.

11. 13 Rubin P. *Drug treatment during pregnancy*. Brit. Med. J, 1998, vol. 317, p. 1503-1505.

12. Ormerod L. P. *Multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment*. British Medical Bulletin, 2005, vol. 73/74, p. 19–24.

13. WHO. (2014). *Global Tuberculosis Report 2014* [Electronic resource]. World Health Organization. 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf.

STUDIAREA SCORULUI BEA ȘI CORELĂRII ACESTUIA CU INDICII SINDROAMELOR BIOLOGICE HEPATICE LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ DELTA

Liudmila Tofan-Scutaru – dr. în șt. med., conf. univ.,

Vlada-Tatiana Dumbrava – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Adela Turcanu – dr. în șt. med., conf. univ., Angela Peltec – dr. în șt. med., conf. univ.,

Elina Berliba – dr. în șt. med., conf. univ., Diana Rotaru-Cojocari – studentă

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

apeltec@yahoo.com

Rezumat

Scop: Studiarea la pacienții cu hepatită cronică virală delta a sindroamelor biologice hepatice, aprecierea scorului BEA (*Baseline Event-anticipation score*) și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice. **Material și metodă.** Lotul de studiu a fost constituit din 58 pacienți caucazieni cu hepatită cronică virală delta, 28 femei și 30 bărbați. Lotul de comparație a fost format din 10 pacienți caucazieni cu ciroză hepatică virală delta: 6 bărbați și 4 femei. S-au studiat indicii sindroamelor biologice hepatice de laborator. S-a estimat scorul BEA, utilizând calculatorul *online* (<http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/>). S-a efectuat analiza corelării (după *Spearman*) valorilor scoru-

lui BEA cu parametrii sindroamelor biologice hepatice. **Rezultate:** La pacienții cu hepatită cronică delta, care au format lotul de studiu scorul BEA a fost veridic mai mic decât scorul BEA la pacienții cu ciroză hepatică - lotul de comparație. La pacienții din lotul de studiu s-a stabilit corelarea directă slabă a scorului BEA cu valorile gama-glutamyltransferazei serice. S-a confirmat corelarea directă a scorului BEA cu valorile bilirubinei totale serice atât în ambele loturi. S-a stabilit corelație negativă a valorilor albuminei serice cu scorul BEA la pacienții din lotul de control. **Concluzii:** Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamyltransferazei serice drept factori clinici predictivi ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului.

Cuvinte-cheie: hepatită cronică delta, scorul BEA, parametri sindroamelor biologice hepatice

Summary. The Study of the BEA score and it's correlation with the index of the liver biologic syndrome in chronic hepatitis delta patients

Purpose: To study in the patients with chronic hepatitis delta and viral liver cirrhosis Delta, the BEA score (*Baseline Event-anticipation score*) and its correlation with biological signs of liver laboratory syndromes. **Material and method.** There were investigated prospectively 58 Caucasian patients with chronic hepatitis Delta (CHD), 28 women and 30 men, and 10 Caucasian patients with viral liver cirrhosis Delta (LCD). BEA score was estimated using the *online* calculator (<http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/>). There was estimated the BEA score and the indicators of the biological liver syndromes were studied. The correlation analysis was performed (after *Spearman*) between the score values of BEA parameters and the biological liver syndromes. **Results:** It was established the direct correlation of the BEA score with the values of the levels of serum gamma-glutamyl transferees and with the serum total bilirubin in patients with HCD. In patients with LCD there was determined direct correlation of the BEA score with the total bilirubin and inverse correlation with the serum albumin values. **Conclusions:** We recommend to modify the BEA score by adding the albumin and GGT as predictors for developing complications related to liver disease.

Key words: chronic hepatitis delta, BEA score, liver laboratory syndromes

Резюме. Изучение у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и дельта шкалы BEA и её корреляции с параметрами лабораторных печёночных синдромов

Цель: Изучение у кавказских пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и дельта шкалы BEA (*Baseline Event-anticipation score*) и определение его корреляции с параметрами лабораторных печеночных синдромов. **Материал и методы.** Были исследованы проспективно 58 кавказских пациента с хроническим гепатитом В и дельта, 28 женщин и 30 мужчин и 10 кавказских пациентов с вирусным циррозом печени В и дельта. Оценка по шкале BEA была рассчитана с использованием онлайн-калькулятора (<http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/>). Изучены показатели лабораторных синдромов печени. Проводили корреляционный анализ между баллами оценки BEA и данных биологических синдромов печени. **Результаты:** Установлена прямая зависимость между баллами оценки BEA со значениями уровней сывороточной гамма-глутамилтрансферазы и с общим билирубином сыворотки у больных с хроническим гепатитом дельта. Была определена прямая зависимость между баллами оценки BEA с общим билирубином и обратная корреляция со значениями альбумина сыворотки у больных с циррозом печени В и дельта. **Выводы:** Рекомендуем оптимизацию оценки BEA путем добавления альбумина и гамма-глутамилтрансферазы в качестве предсказателей для развития осложнений, связанных с заболеванием печени.

Ключевые слова: хронический гепатит дельта, шкала BEA, параметры лабораторных печеночных синдромов

Introducere

Hepatita delta este forma cea mai severă a hepatitei virale la om, dar variabilele asociate cu progresia bolii rămân insuficient definite. Mai multe studii au demonstrat ca infecția cronică cu virusul hepatic delta (VHD) conduce la boli hepatice mai severe decât monoinfecția cronică cu virusul hepatic B (VHB), cu un curs accelerat de progresie a fibrozei, eventual, cu un risc mai crescut de carcinom hepatocelular și decompensare precoce în cazul stabilirii cirozei hepatice (Hughes 2011, Manesis 2013). Nu există în prezent niciun tratament standard aprobat, eficient pentru hepatita cronică virală delta. Niciunul dintre agenții antivirali curenți pentru co-infecția B și delta nu are capacitatea de a trata această co-infecție. Identificarea factorilor de risc care prezic dezvoltarea evenimen-

telor clinice nefavorabile se consideră foarte utilă în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu hepatită cronică delta, în special pentru selectarea celor ce au nevoie de tratament antiviral mai urgent. Scorul BEA (*baseline-event-anticipation*) este un scor clinic predictiv, care prezice dezvoltarea complicațiilor legate de afecțiunea ficatului – decompensare, carcinom hepatocelular, transplant de ficat și/sau deces. Aceasta se face pe bază de anticipare a evenimentelor și include variabile asociate cu dezvoltarea complicațiilor clinice legate de patologia ficatului. Astfel, drept indici pentru calcularea scorului BEA au fost stabiliți vârsta, sexul, regiunea de origine, INR-ul (*International Normalized Ratio*), bilirubina și trombocitele. Punctele au fost alocate în funcție de pericolul raportat, fiind definite trei grupe de risc: BEA-A – risc

minor (0 - 2 puncte), BEA-B – risc moderat (2 - 4 puncte) și BEA-C – risc major (>4 puncte).

Obiective: Studiarea la pacienții cu hepatită cronică virală delta a sindroamelor biologice hepatice, aprecierea scorului BEA (*Baseline Event-anticipation score*) și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice.

Materiale și metode de cercetare. Materialul clinic a fost selectat în baza secției hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova, în perioada anului 2015. Studiul este prospectiv, bazat pe observația pacienților pe parcursul spitalizării și evaluarea datelor clinico-paraclinice înscrise în foile de observație.

Criteriile de includere a pacienților în lotul de studiu (LS), au fost originea Caucaziană, diagnosticul clinic, biologic și imagistic de hepatită cronică, prezența în ser a AgHBs, precum și a anticorpilor anti-VHD și a ARN-VHD mai mult de 6 luni.

Criteriile de excludere: originea Estică Mediteraneană, patologie somatică gravă asociată (cardiacă, renală, endocrină), infecția concomitentă cu virusul hepatic C și cu HIV-SIDA, hepatita autoimună, asocierea cu hepatita toxico-etilică sau cu cea medicamentoasă, prezența cirozei hepatice, a tumorilor, inclusiv, carcinomul hepatocelular.

Lotul de studiu a fost constituit din 58 de pacienți: 30 (51,8%) bărbați și 28 (48,2%) femei cu hepatită cronică virală mixtă B și D, vârsta medie $46,9 \pm 10,5$ ani (cuprinsă între 23 și 73 ani), 75% dintre femei și 76,7% dintre bărbați au avut vârsta >40 ani.

Lotul de comparație a fost format din 10 pacienți: 6 bărbați și 4 femei, cu diagnosticul de ciroză hepatică de etiologie virală mixtă B și D. Vârsta medie a constituit $45,1 \pm 9,6$ ani (cuprinsă între 28 și 55 ani), dintre care 8 pacienți au depășit vârsta de 40 ani. Severitatea cirozei hepatice după Child-Pugh a fost diversă, astfel 5 pacienți au fost în stadiul Child-Pugh A, 2 pacienți – Child-Pugh B și 3 pacienți – Child-Pugh C.

Au fost analizate sindroamele biologice hepatice. *Sindromul de citoliză* s-a evaluat prin determinarea valorilor transaminazelor: alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST), cu utilizarea testelor standard în conformitate cu IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*). Pentru determinarea *sindromului de colestază* s-au apreciat nivelul de bilirubină totală și cel al fracției conjugate de bilirubină (diazometoda L. Iendrassik, 1936), fosfataza alcalină (test fotometric standard), gamma glutamil transpeptidaza (metoda fotometrică propusă de Szasz G., Perijn J. 1974). Pentru cercetarea *sindromului hepatopriv*, s-au determinat proteinele totale (metoda unificată Biuret), al-

buminele serice (metoda colorimetrică cu bromcresol verde), timpul de protrombină (PT) conform metodei Quick, care a fost convertit la timpul de protrombină *International Normalized Ratio* (INR), cu o formulă standard $INR = (PT/MNPT) \cdot ISI$, unde PT - timpul de protrombină al pacientului, MNPT - timpul de protrombină normal, ISI - *international sensitivity index*. Cercetarea *sindromului imuno-inflamator* s-a efectuat în baza următorilor date: analiza generală a sângelui efectuată la analizatorul hematologic PCE-210, examinarea parametrilor imunității umorale – nivelul imunoglobulinelor serice Ig A, Ig M, Ig G (prin *metoda imunodifuziei radiale în gel* după Mancini, 1965), aprecierea complexelor imune circulante (CIC), prin *metoda precipitării cu soluție de polietilenglicol* (metoda Grinevici I.A.)

Analiza statistică a datelor a fost realizată utilizând programele EXCEL și SPSS cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație *Pearson*, când variabilele erau aproximativ normal distribuite, respectiv *Spearman*, în caz că variabilele nu au fost normal distribuite sau au fost de ordine. Pentru stabilirea diferențelor statistice între loturi am optat pentru o procedură neparametrică de prelucrare a datelor, testul *U Mann-Whitney*, având în vedere faptul că am avut un număr inegal de subiecți în LS și lotul de comparație (LC).

Rezultate

Pacienții selectați au avut aceeași origine, caucaziană; variația punctajului acordat bazându-se pe ceilalți indicatori de evaluare a scorului BEA: genul, vârsta, INR, bilirubina totală și trombocitele. Analizând indicii respectivi la LS, 36,2% s-au inclus în grupul cu BEA-A, cu risc minor de a dezvolta complicații, iar 63,8% – BEA-B, prezentând risc moderat. În LC, 20% au prezentat risc minor – BEA-A, 50% - risc moderat – BEA-B și 30% - risc major – BEA-C (fig. 1).

Punctajul BEA la pacienții din LS ($1,9 \pm 0,8$) a fost semnificativ scăzut ($p=0.005$; $p<0,01$) în comparație cu datele respective la pacienții din LC ($3,3 \pm 1,4$) (tab. 1).

Tabelul 1

Numărul pacienților în raport cu punctajul BEA

Punctajul BEA	Lotul de studiu	Lotul de comparație
1	21	1
2	23	3
3	12	1
4	2	2
5	0	3

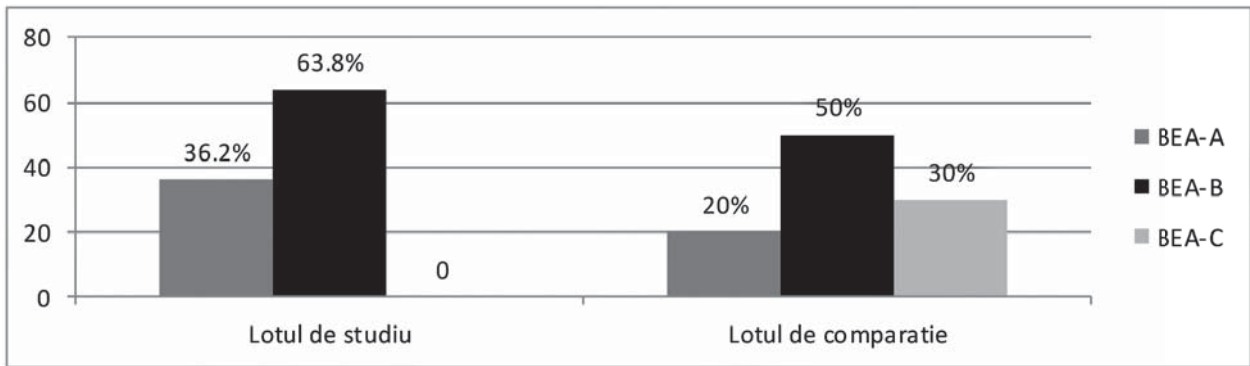


Fig. 1. Distribuția pacienților din lotul de studiu și din lotul de comparație în raport cu suma punctelor obținute în scorul BEA

Sindromul de citoliză a fost exprimat în ambele loturi, dar indicii studiați la pacienții din LS: ALT ($115,5 \pm 24,5$ U/l) și AST ($76,4 \pm 16,4$ U/l) au fost nesemnificativ elevați versus datele corespunzătoare în LC: ALT ($54,5 \pm 15,1$ U/l) și AST ($53,9 \pm 23$ U/l). Evaluarea sindromului de colestază a determinat la pacienții din LS nivelul bilirubinei serice totale ($24,9 \pm 3,17$ umol/l) semnificativ mai mic ($p=0,036$; $p<0,05$) comparativ cu datele respective în LC ($52 \pm 5,7$ umol/l). Valorile GGT în LS ($63,94 \pm 7,1$ U/l) de asemenea au fost mai mici ($p=0,003$, $p<0,005$) comparativ datelor respective din LC ($110,04 \pm 5,2$ U/l). Nivelul fosfatazei alcaline nu a prezentat diferențe statistice semnificative între loturi. În studierea sindromului imunoinflamator s-au obținut niveluri crescute ale CIC și IgG serice în ambele loturi, fără diferențe statistice. Studiarea indicatorilor sindromului hepatoprov a relevat diferențe statistice între loturi. Astfel, în LS albumina serică are valori ($37,98 \pm 4,7$ g/l) care depășesc veridic ($p=0,003$) datele respective scăzute determinate în LC ($29,9 \pm 7,6$ g/l), la pacienții cu ciroza hepatică. Timpul de protrombină după Quick la pacienții din LS este în limita normalului, ($89 \pm 11,9\%$) și depășește veridic ($p=0,001$) datele respective observate diminuate la pacienții din LC ($63,9 \pm 6,2$).

La pacienții din LS s-a stabilit corelare statistic semnificativă pozitivă, dar de slabă intensitate a scorului BEA ($1,91 \pm 0,84$) cu valorile GGT serice

($r^s=0,284$, $p<0,05$) și corelare puternică așteptată cu bilirubina totală serică ($r^s=0,732$, $p<0,001$). La pacienții din LC s-a determinat corelare directă a scorului BEA ($3,30 \pm 1,49$) cu valorile bilirubinei totale serice ($r^s=0,656$, $p<0,05$) și corelare negativă puternică ($r^s=-0,653$, $p<0,05$) cu valorile albuminei serice ($29,90 \pm 7,59$ gram/litru) (tab. 2).

Discuții

În managementul pacienților cu maladii hepatice este foarte important să se determine riscul individual de progresie a bolii. Acest lucru este dificil, în special pentru hepatita delta, dat fiind faptul că și eficacitatea tratamentului antiviral este insuficientă. Scorul BEA, a fost primul scor clinic implementat în practica medicală pentru a prognoza evoluția nefavorabilă în hepatita delta. Scorul BEA este util pentru gestionarea hepatitei delta, pentru a decide care pacienți necesită mai urgent tratament antiviral sau au nevoie de o monitorizare mai minuțioasă. Tratamentul ar trebui să fie în mod preferențial administrat pacienților cu risc mai mare de progresare a bolii și de complicații legate de ficat. Astfel, scorul BEA poate sorta pacienți cu un risc ridicat de a trece printr-un eveniment legat de ficat în un termen scurt, de aceea aceste persoane ar trebuie să primească un tratament cât mai curând posibil, pe când cei care au risc mai mic de evenimente legate de ficat ar putea aștepta până la noi opțiuni terapeutice disponibile, mai eficiente. Scorul BEA s-a

Tabelul 2

Indicatorii de corelație a scorului BEA cu parametrii sindroamelor biologice hepatice studiate la pacienții din lotul de studiu și din lotul de comparație

Variabila	Scorul BEA în lotul de studiu		Scorul BEA în lotul de comparație	
	coeficientul de corelație (r^s)	pragul de semnificație (p)	coeficientul de corelație (r^s)	pragul de semnificație (p)
ALAT	0,003	0,979	-0,355	0,314
ASAT	-0,065	0,625	0,120	0,742
Bilirubina	0,732***	0,001	0,656***	0,039
GGT	0,284*	0,031	-0,031	0,931
Limfocite	-0,169	0,204	0,212	0,557
Albumina	0,044	0,746	-0,653***	0,041

dovedit a fi ușor de aplicat și are o mare precizie în a distinge pacienții cu risc minor, moderat și major de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului.

Valabilitatea scorului a fost demonstrată și pentru pacienții cu ciroză [1].

Corelațiile obținute în studiul nostru au confirmat faptul că bilirubina, ca parametru bine stabilit pentru a evalua funcția ficatului reprezintă un factor clinic predictiv, valabil pentru pacienții caucazieni cu hepatită cronică virală B și delta și cu ciroză hepatică B și delta. Există probabilitate înaltă că evaluarea albuminei serice, de asemenea, ar putea fi folosită în prognostizarea complicațiilor legate de ficat la pacienții cu ciroză hepatică delta, deoarece conform rezultatelor obținute, corelația dintre scorul BEA și aceasta este puternică: în timp ce valorile albuminei scad, punctajul BEA crește (corelație inversă). Corelația directă între scorul BEA și nivelul GGT, necesită studii suplimentare și în baza altor loturi, având în vedere că deși slabă, dar aceasta s-a dovedit a fi statistic semnificativă la pacienții studiului respectiv. Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamyltransferazei serice drept factori clinici predictivi, ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului la pacienții cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică mixtă, B și delta. Scorurile clinice pentru a determina stadiul de afectare hepatică și pentru a anticipa riscurile de complicații la pacienții cu boli de ficat necesită evaluare sistematică în continuare, mai ales în hepatita delta.

Concluzii

1. Scorul BEA a fost veridic ($p=0,005$) mai mic în lotul de studiu ($1,91\pm 0,84$) decât în lotul de comparație ($3,30\pm 1,49$), ceea ce confirmă riscul scăzut de a dezvolta complicații legate de ficat la pacienții cu hepatită cronică virală B și D față de cei cu ciroză hepatică.

2. Valorile bilirubinei serice totale la pacienții din lotul de studiu ($24,9\pm 3,17\mu\text{mol/l}$) au fost semnificativ ($p=0,036$) scăzute comparativ cu datele respective ale pacienților în LC ($52\pm 5,7\mu\text{mol/l}$).

3. La pacienții din lotul de studiu, caucazieni, s-a confirmat corelarea directă ($r^s=0,732$, $p=0,001$) a scorului BEA ($1,91\pm 0,84$) cu valorile bilirubinei totale serice. S-a determinat și în lotul de compara-

ție, la pacienți caucazieni corelare directă ($r^s=0,656$, $p=0,039$) a scorului BEA ($3,30\pm 1,49$) cu valorile bilirubinei totale serice.

4. La pacienții din lotul de studiu s-a stabilit corelarea directă slabă ($r^s=0,284$, $p=0,031$) a scorului BEA ($1,91\pm 0,84$) cu valorile gama-glutamyltransferazei serice ($63,94\pm 7,1$ U/l).

5. La pacienții din lotul de studiu valorile albuminei serice ($37,98\pm 4,7\text{g/l}$) au fost semnificativ ($p=0,003$) mai mari versus valorilor albuminei serice în lotul de comparație ($29,9\pm 7,6$ g/l).

6. S-a stabilit corelație negativă ($r=-0,653$ și $p=0,041$) a valorilor albuminei serice cu scorul BEA la pacienții cu ciroză hepatică virală B și D.

7. Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamyltransferazei serice drept factori clinici predictivi, ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului determinată de infecția virală cronică mixtă: cu virusii hepatici B și delta.

Bibliografie

1. Calle B, Serrano, Großhennig A. et al. *Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta*, Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, e154–e163.
2. Elham Shirvani-Dastgerdi, Frank Tacke, *Molecular interactions between hepatitis B virus and delta virus*, World J Virol 2015 May 4(2): 36-41.
3. Heidrich B, Serrano BC et al. *HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome*. Liver Int 2012; 32: 1415-1425.
4. Iulianna Lupașco, *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclic și statutul hormonal, tratamentul)*, Chișinău, 2014, 328.
5. Le Gal F, Gault E, et al. *Eighth major clade for hepatitis delta virus*. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1447-1450.
6. Mauss Stefan et. al. *Hepatology. A clinical textbook*. 7th Edition, 2016, 709 pag.
7. Price J. *An update on hepatitis B, D, and E viruses*. Top Antivir Med 2014; 21: 157-163.
8. Zaigham Abbas, Minaam Abbas, Sarim Abbas, Lubna Shazi, *Hepatitis D and hepatocellular carcinoma*, World J Hepatol 2015 April, 7(5): 777-786.
9. <http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/> - BEA-Score Calculator.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN MANIFESTATĂ PRIN SIMPTOME DE PATOLOGIE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Eugen Guţu – prof. univ., dr. hab. în. med., şef catedră,

Eduard Cerneţchi* – chirurg-endoscopist,

Iurii Gafenco* – medic-otorinolaringolog,

Catedra Chirurgie Generală-Semiologie nr. 3, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

*Direcţia Medicală, Serviciul de Informaţie şi Securitate, Republica Moldova

Tel: +373 79142209, email: cernetsky.e@yandex.ru

Rezumat

Studiul prezent reflectă rezultatele utilizării unor criterii endoscopice pentru stabilirea caracterului secundar al inflamaţiei căilor respiratorii superioare la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian. Acest fapt este dovedit prin: determinarea la toţi pacienţii din studiu a semnelor endoscopice ale acestor patologii; caracterul neinfecţios al inflamaţiei căilor respiratorii superioare; răspuns la tratament anti-reflux. Pentru obiectivizarea rezultatelor comparate s-au elaborat două sisteme de scor, bazate pe sumarea semnelor endoscopice cu valoare neechivalentă pentru stabilirea diagnosticului atât în examenul tractului digestiv superior cât şi a căilor respiratorii superioare. La 18 pacienţi cu boala de reflux gastroesofagian, manifestată prin simptome de patologie a căilor respiratorii superioare s-a stabilit o rată de confirmare endoscopică de 61,1% a bolii de reflux, asociindu-se în 55,6% cazuri cu confirmarea endoscopică a inflamaţiei căilor respiratorii superioare. Aceasta indică la necesitatea fibroesofagogastroduodenoscopiei pacienţilor cu inflamaţie frecventă a căilor respiratorii superioare, rezistentă la tratament convenţional.

Cuvinte-cheie: BRGE, FEGDS, semne endoscopice, inflamaţia căilor respiratorii superioare, laringoscopia

Summary. Gastroesophageal reflux disease manifested through upper respiratory tracts pathological symptoms

The presented study reflects the results of endoscopic criteria employment to determine the secondary inflammation of the upper respiratory tract in patients with gastroesophageal reflux disease. This is demonstrated by: determination of the endoscopic signs of aforementioned diseases in all patients; non-infectious nature of inflammation of the upper respiratory tract; the effectiveness of anti-reflux treatment. Two scoring systems were worked out to objectify the compared results. The scoring systems were based on summing up of endoscopic signs of non-equivalent value and were used for diagnostic assessment of both the upper digestive tract and upper respiratory tract as well. Endoscopic confirmation rate of 61,1% was determined in 18 patients with gastroesophageal reflux disease with clinical manifestation of inflammation of the upper respiratory tract, endoscopically confirmed in 55,6%. At this stage, this confirms the necessity of fibrogastroscopy in patients with frequent inflammation of the upper respiratory tract resistant to the conventional treatment.

Key words: GERD, endoscopy, endoscopic signs, inflammation of the upper respiratory tract, laryngoscopy

Резюме. Болезнь гастро-эзофагеального рефлюкса, проявляющаяся симптомами заболеваний верхних дыхательных путей

В настоящем исследовании представлены результаты использования эндоскопических критериев для выявления вторичного воспаления верхних дыхательных путей у больных с гастро-эзофагеальным рефлюксом. Доводами служат: эндоскопические признаки этих заболеваний у всех исследуемых; неинфекционный характер воспаления верхних дыхательных путей; эффективность антирефлюксного лечения. Для объективизации сравнимых результатов были разработаны две системы подсчета баллов, полученные на основании оценки неравнозначных для установления диагноза эндоскопических признаков при исследовании как верхнего пищеварительного тракта, так и верхних дыхательных путей. У 18 пациентов с гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью, проявляющейся симптомами заболеваний верхних дыхательных путей эндоскопически подтвердилась рефлюксная болезнь у 61,1% больных, а в 55,6% случаев сочеталась с эндоскопическим подтверждением воспаления верхних дыхательных путей, факты указывающие на необходимость выполнения фиброэзофагогастродуоденоскопии всем пациентам с частыми воспалениями верхних дыхательных путей, стойким к стандартному лечению.

Ключевые слова: ГЭРБ, эндоскопия, эндоскопические признаки, воспаление верхних дыхательных путей, ларингоскопия

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) afectează până la 40% populaţie [1,2]. Cu toate că complicaţiile se întâlnesc relativ rar – 8%, această patologie determină diminuarea calităţii vieţii [3]. Diagnosticul de BRGE se instalează în baza acuzelor prezentate de pacient şi rezultatele investigaţii-

ilor instrumentale: fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), radiologice, pH-metria [4]. Totuşi, destul de frecvent tabloul clinic nu este confirmat prin rezultatele investigaţiilor, sau, din diverse motive pacientul nu totdeauna este investigat, utilizând întregul algoritm de examenări. Cea mai informativă şi acce-

sibilă metodă rămâne FEGDS, deoarece prezintă date atât despre modificarea structurilor anatomice, dereglări funcționale și morfopatologice ale mucoasei tractului digestiv superior, oferind posibilitatea și de a prelua endobiopsii [5]. Acuzele prezentate de pacienți în majoritatea cazurilor sunt polimorfe, fapt cauzat de particularitățile inervației vegetative ale organelor mediastinului și în special ale regiunii joncțiunii Eso-gastrice. Simptomele pot fi clasificate după criteriul localizării în esofagiene și extraesofagiene. La rândul său cele extraesofagiene pot fi similare celor din patologia cardiacă, pulmonară, inflamatorie a căilor respiratorii superioare (ICRS) și a coloanei vertebrale [2]. Din acest motiv pacienții se adresează primar la specialiștii din domeniul respectiv, unde se tratează timp îndelungat și cel mai des inefficient. Diagnosticul diferențial al BRGE cu simptome extraesofagiene de patologii menționate se face în baza rezultatelor examenărilor instrumentale.

În lista patologiilor ce necesită diagnostic diferențial cu BRGE sunt incluse și ICRS. Totodată, BRGE poate servi cauză a ICRS datorită atât contactului direct al conținutului gastric agresiv cu mucoasa esofagului superior, faringelui, laringelui în timpul refluxurilor, cât și mecanismelor reflectorii și alergice [6]. Tratamentul patologiei ICRS de origine infecțioasă sau alergică include utilizarea RAINS, antibioticelor, preparatelor antihistaminice și decongestionante. Pe fondul unui astfel de tratament evoluția ICRS provocată de BRGE nu se ameliorează sau chiar se agravează, reacționând pozitiv în schimb la terapie anti-reflux. Diagnosticul diferențial al acestora poate fi efectuat în baza rezultatelor endoscopice obținute la examenarea atât a tractului digestiv superior cât și a căilor respiratorii superioare. Deaceia este foarte importantă identificarea unor parametri endoscopici de bază pentru stabilirea precisă a diagnozei și respectiv, indicarea corectă a tratamentului.

Scopul. Scopul studiului de față a fost determinarea unor criterii endoscopice, în examenrea tractului digestiv superior, care pot fi utilizate pentru stabilirea caracterului secundar al ICRS la bolnavii cu BRGE.

Material și metode. Am efectuat analiza retrospectivă a bazei de date menținute prospectiv a pacienților cu BRGE diagnosticați și tratați în Clinica de Chirurgie Generală-semiologie nr.3, IMSP Spitalul Clinic Municipal N1, Chișinău, Republica Moldova și Direcția Medicală SIS RM din 2008 până în 2016. Din bază au fost selectați pacienții îndreptați la FEGDS primară de către medicul otorinolaringolog. Criterii de includere în studiu au servit: (1) evidența la medicul otorinolaringolog cu ICRS (faringite, laringite, sinusite); (2) evoluția cronică a ICRS, cu durata de la 0,5 la 5 ani; (3) lipsa efectului de la tratamentul

complex al ICRS (antibioticoterapie, antiinflamatorii nesteroidiene, antihistaminice, decongestionante); (4) remisia simptomelor ICRS la tratamentul complex al BRGE (antisecretorii, antacide, prokinetice). Criterii de excludere au servit: (1) dereglarea anatomiei rino-faringelui (devieri de sept nazal, intervenții chirurgicale în antecedente); (2) fumatul; (3) contact cu noxe; (4) adresare la medic exclusiv în perioadele cu fon alergic pronunțat (polinoze); (5) sarcina.

Pacienților incluși în studiu li s-au efectuat examenările clinice, de laborator și endoscopice. Examenul clinic al medicului chirurg a inclus evaluarea acuzelor, anamneza cu stabilirea necesității examenărilor ulterioare. Au fost stabilite și evaluate următoarele acuze: pirozismul – senzații de arsuri retrosternale ascendente, însoțite de apariția gustului acid sau amar; congestia rino-faringelui – senzații de iritare sau corp străin în gât; halena – miros fetid din cavitatea bucală; tuse uscată; salivatie excesivă; disfonia; glosalgia – senzații de iritare, arsuri sau dureri a suprafeței limbii.

Pentru stabilirea factorului etiologic al inflamației s-au preluat frotiuri din rino-faringe și laringe și s-a evaluat creșterea florei patogene și saprofite după însămânțarea primară pe medii dense, conform metodei standard [7]. Laringoscopia directă a fost efectuată de către medicul otorinolaringolog, iar cea indirectă de otorinolaringolog în comun cu chirurgul-endoscopist. S-a utilizat fibrobronhoscopul OLYMPUS BF-XT 40. Reșind din momentul intensității maxime a acuzelor, laringoscopia era efectuată dimineața la prima oră. La laringoscopia indirectă și directă s-a evaluat starea mucoasei faringelui, laringelui vestibular, cordelor vocale și cavității infraglotice. Starea mucoasei a fost evaluată după semnele clasice ale inflamației și unii parametri specifici: culoarea, luciul, grosimea mucoasei, edem, exudat. Investigatia FEGDS a fost efectuată, utilizând endoscopul OLYMPUS GIF XQ 40. Sursa de lumină în ambele investigații a servit OLYMPUS CLE 10 cu lămpi halogen standard. La FEGDS s-au evaluat următoarele semne endoscopice: semnul „cupolei”, prolabarea la eructații a mucoasei gastrice în lumenul esofagean, prezența deformării piloro-bulbare, beanța cardiei la intrare, semne certe de hernie hiatală, prezența semnelor de afectare a mucoasei esofagului distal – esofagită de reflux.

Cu scopul obiectivizării rezultatelor endoscopice în diagnosticarea atât a BRGE cât și a ICRS a fost elaborat câte un scor, respectiv pentru FEGDS și laringoscopie. Luând în considerație neechivalența semnelor endoscopice pentru confirmarea diagnosticului, scorul s-a bazat pe metoda analizei ierarhice [8]. Am utilizat principiile de bază a metodei, adaptate la necesitățile studiului: (1) prioritizarea – stabilirea importanței unui semn endoscopic față de altul;

(2) ranjarea – repartizarea semnelor endoscopice conform gradului de importanță. Au fost prioritizate și ranjate conform importanței semnele endoscopice respectînd următoarele criterii: ponderea pentru stabilirea diagnozei, certitudinea cu care poate fi evocat semnul endoscopic, dependența stabilirii și evaluării parametrului de abilitățile profesionale ale operatorului. Semnele endoscopice stabilite au fost împărțiți în două grupuri de importanță. Semnele cu grad mai mic de certitudine al enunțului, cu valoare mai mică sau cu influență indirectă pentru stabilirea diagnosticului au fost apreciate cu câte 1 punct. Semnele evocate cu certitudine mai mare, cu valoare mai mare pentru diagnostic, sau mai puțin operator-dependente au fost apreciate cu 2 puncte.

La FEGDS s-au evaluat următoarele semne endoscopice, apreciindu-le cu 1 sau 2 puncte conform valorii pentru stabilirea diagnosticului de BRGE endoscopic confirmată: semnul „cupolei” (C) – vizualizarea în retroflexie a regiunii cardiale a stomacului cu stabilirea beaței considerabile a joncțiunii esogastrice, dar cu adiacența cardiei propriu-zise pe endoscop; prolabarea la eructații a mucoasei gastrice în lumenul esofagean (P); prezența deformării piloro-bulbare (presupune deficit de tranzit gastro-duodenal și creșterea presiunii intragastrice, semn indirect) (DPB) – fiecare câte 1 punct; beața cardiei la intrare cu insuflare minimă (BC); semne certe de hernie hiatală (HH); prezența semnelor de afectare ale mucoasei esofagului distal (ER) – fiecare câte 2 puncte. Pentru fiecare pacient în rezultatul examenului endoscopic punctajul poate varia de la 0 până la 9 (tab.1). Semnele cu valoare minimă sunt indirecte și stabilite chiar combinat nu indică obligator la BRGE endoscopic confirmată. Prezența unui singur semn cu valoare maximă nu este suficientă pentru confirmarea veridică a BRGE, deoarece fiecare din ele își păstrează caracterul operator-dependent într-o măsură oarecare – ca hernia hiatală de exemplu, iar esofagita și beața cardiei pot fi manifestare a unui alt sindrom sau patologie (intoxicație, insuficiență hepatică, diabet zaharat, dereglări neurologice). Determinarea la FEGDS a unui semn cu valoare maximă și a unui semn cu valoare minimă acumulează 3 puncte, punctaj nu întotdeauna peste limita confirmării, de exemplu: prolabarea mucoasei asociată cu beața cardiei sau esofagită combinată cu deformare piloro-bulbară. Acumularea scorului ≥ 4 puncte presupune determinarea endoscopică a cel puțin două semne cu valoare maximă sau a tuturor semnelor cu valoare minimă, asociate cu cel puțin un semn cu valoare maximă. Exemple: esofagita de reflux stabilită în asociere cu beața cardiei; combinația semnelor endoscopice de hernie hiatală cu beața cardiei sau esofagita de reflux vorbesc despre persistența

de lungă durată a dereglării neuro-musculare a joncțiunii eso-gastrice, cu dereglări morfologice și funcționale, ce permite conform definiției OMS a considera BRGE confirmată endoscopic. Astfel, limita confirmării a fost stabilită de 4 puncte.

Pentru examenarea căilor respiratorii superioare s-au analizat următorii parametri: modificarea luciului, modificarea culorii, modificarea aspectului paternului vascular (grosimea mucoasei) – fiecare câte 1 punct; prezența edemului sau exudatului – fiecare câte 2 puncte (caracterizează preponderent spațiul supraglotic și coardele vocale). Punctajul maxim, care poate fi acumulat de pacientul cu ICRS este de 7 puncte (Tab.1). ICRS, diagnosticată de medicul ORL este confirmată sau neconfirmată în dependență de punctaj. Acumularea scorului de ≤ 3 puncte presupune prezența a până la trei semne cu valoare minimă, ce nu ating limită confirmării deoarece pot fi manifestarea unei reacții locale la particularitățile termice și chimice ale bolului alimentar, fonație excesivă, a variabilității diurne a suprafeței mucoasei. Teoretic ar mai acumula acest scor și asocierea dintre un semn cu valoare minimă și unul cu valoare maximă, care poate confirma endoscopic ICRS, dar o astfel de asociere în studiul prezent nu s-a determinat. Astfel, limita confirmării ICRS a constituit 4 puncte.

Tabelul 1

Scor endoscopic unificat

FEGDS		Laringoscopia	
HH	2	Edem	2
ER	2	Exudat	2
DPB	1	Culoare	1
BC	1	Luciu	1
C	1	Patern vascular	1
P	1	Total	
Total			

Datele obținute au fost înregistrate și analizate cu ajutorul statisticii descriptive. Valorile absolute sunt prezentate ca medii \pm DS, cele relative în procente. Pentru comparația valorilor relative a fost utilizat testul exact Fisher.

Rezultate. Din baza de date au fost selectați conform criteriilor enumerate 18 pacienți. Din ei bărbați – 15, femei – 3. Vârsta pacienților a variat între 26 și 62 ani, media fiind $40,6 \pm 11,01$ ani.

Rezultatele examenului bacteriologic au indicat lipsa florei patogene în toate cazurile. Creșterea concentrației florei saprofite, așa numitei florei „rezidente” – *Neiseria*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemoliticus* în concentrația până la $\times 10^6$ s-a stabilit la 8 pacienți, toți 8 acumulând punctaj endoscopic peste limita confirmării ICRS.

Din semnele clinice prevalau congestia rino-farin-

gelui, halena, tuse uscată, salivatie excesivă, disfonia, glosalgia asociate sau nu cu pirozitul (tab. 2).

Tabelul 2

Repartizarea semnelor clinice

Semne clinice	Pacienți n (%)
Congestia rino-faringelui	11 (61,1%)
Pirozis	9 (50%)
Halena	8 (44,4%)
Tuse uscată	8 (44,4%)
Salivatie excesivă	5 (27,8%)
Disfonia	5 (27,8%)
Glosalgia	3 (16,7%)

Pirozitul reprezintă cel mai caracteristic simptom pentru BRGE, și din alte semne clinice s-a asociat cel mai frecvent cu tusea – în 5/9 cazuri. Conform scorului bazat pe semne laringoscopice, reprezentate în tabelul 3, pacienții au acumulat de la 2 până la 7 puncte.

Tabelul 3

Repartizarea semnelor laringoscopice

Semne endoscopice	Pacienți n (%)
Edem	15 (83,3%)
Modificări de luciu	12 (66,7%)
Modificări de culoare	11 (61,1%)
Caracteristica paternului vascular	9 (50%)
Exudat	9 (50%)

Punctajul mediu a constituit $4,5 \pm 1,4$. Astfel, ICRS a fost diagnosticată clinic în toate cazurile, dar sub limita confirmării endoscopice au fost 3 pacienți, ei acumulând până la 3 puncte, în mediu $2,3 \pm 0,5$ puncte. 15 pacienți au acumulat de la 4 la 7 puncte – în mediu $4,9 \pm 0,99$, ICRS diagnosticată clinic fiind confirmată endoscopic.

Semne endoscopice de BRGE s-au determinat deasemenea în toate cazurile (tab. 4).

Tabelul 4

Repartizarea semnelor FEGDS

Semne endoscopice	Pacienți n (%)
Beața	14 (77,8%)
Semnul cupolei	11 (61,1%)
Esofagită de reflux	9 (50,0%)
Hernie hiatală	6 (33,3%)
Prolabarea mucoasei	6 (33,3%)
Deformația piloro-bulbară	5 (27,8%)

Scorul bazat pe aceste semne clinice a variat de la 2 până la 7 puncte, media constituind $4,4 \pm 1,5$. Au depășit limita confirmării BRGE de 4 puncte 11/18 bolnavi – 61,1%, cu punctajul $5,5 \pm 0,98$. BRGE neconfirmată a rămas la 7/18 – 38,9% pacienți cu punctajul $2,9 \pm 0,4$. Astfel, asocierea între BRGE și ICRS confirmate s-a stabilit la 10/18 bolnavi – 55,6%. BRGE confirmată și ICRS neconfirmată – la 1/18 bol-

nav – 5,5%. BRGE neconfirmată și ICRS confirmată s-a stabilit la 5/18 – 27,8%. BRGE neconfirmată și ICRS confirmată la 2/18 – 11,1% pacienți. Conform rezultatelor FEGDS pacienții au fost repartizați în 2 grupuri: cu confirmare a BRGE și cu scor endoscopic insuficient pentru confirmarea BRGE (tab. 5). În grupul cu BRGE confirmată ICRS se determină mai frecvent, decât în grupul cu BRGE neconfirmat, diferența fiind statistic nesemnificativă, probabil din cauza numărului relativ mic de cazuri studiate.

Tabelul 5

Repartizarea ICRS în grupurile cu BRGE confirmată și neconfirmată

	ICRS c	ICRS nc	Total	Valoarea p
BRGE c	10(90,9%)	1(9,1%)	11(100%)	>0,05
BRGE nc	5(71,4%)	2(28,6%)	7(100%)	

Discuții. Există, multiple relatări despre lipsa corelației dintre manifestările clinice ale BRGE și rezultatele investigațiilor instrumentale ale tractului digestiv superior [9, 10]. Acest fapt este explicat prin imperfecțiunea metodelor diagnostice, polimorfismul acuzelor, particularități individuale fiziologice sau morfologice ale pacientului. Neajunsurile FEGDS pentru diagnosticarea BRGE sunt cauzate de caracterul operator-dependent al investigației și respectiv, divergențe diagnostice, care implică evaluarea subiectivă a patologiei mai puțin grave, sau a schimbărilor morfopatologice mai puțin manifeste [11]. Aceeași afirmație este corectă și pentru examinările căilor respiratorii superioare. Astfel, la toți pacienții din studiu a apărut necesitatea evaluării semnelor endoscopice obținute atât la FEGDS cât și laringoscopie sub aspectul veridicității diagnostice. În scorul endoscopic FEGDS s-au luat în considerație semnele care indică direct sau indirect la BRGE. Semnele endoscopice, nefiind echivalente au fost prioritizate și ranjate în două grupuri: cu valoare maximă și minimă, apreciate respectiv cu 2 și 1 puncte. Valoarea unghiului His în patogeneza BRGE este evocată de mai mulți autori [12,13]. Semnul „cupolei” – presupune incompetența „valvei” unghiului His, dar competența cardiacă. Atunci când unghiul devine obtuz funcția de „valvă” dispăre. Pentru evaluarea acestui semn este necesară respectarea următoarei condiții: efectuarea retroflexiei la începutul examenării și nu la ieșire, cu insuflare minimă – o manevră subiectivă. Chiar la îndeplinirea corectă a acesteia rămâne subiectivă aprecierea diametrului joncțiunii esogastrice comparativ cu dimensiunile endoscopului. Mobilitatea excesivă a unghiului His se manifestă la endoscopie prin prolabare la efort vomitiv a mucoasei gastrice în lumenul esofagean presupune deasemenea pierderea

funcţiei de „valvă”. Aceste semne au fost apreciate cu câte 1 punct din motivul caracterului operator-dependent. Deformarea piloro-bulbară presupune deficitul de tranzit gastro-duodenal şi, ca urmare, o creştere a presiunii intragastrice cu suprasolicitaarea cardiei. Acest semn a fost apreciat cu 1 punct, fiind indirect. La debutul investigaţiei, în timpul avansării cu endoscopul prin esofag în condiţii de insuflare minimă cardia trebuie să fie închisă, sau să se închidă complet în ritmul undei peristaltice. Beanţa cardiei la intrare sau închiderea incompletă indică la o dereglare de inervaţie vegetativă la acest nivel [14]. În studiul prezent beanţa a fost evaluată cu 2 puncte din cauza ponderii pentru instalarea diagnosticului de BRGE şi dependenţei mai mici de abilităţile endoscopistului. Semnele certe de hernie hiatală: deformarea severă a joncţiunii eso-gastrice, determinarea certă a hiatului esofagian distal de joncţiunea eso-gastrică, adică pe regiunea cardială a stomacului, deformarea „în filet” a regiunii cardio-fundale au fost apreciate cu 2 puncte, reunind toate trei criteriile de evaluare. La fel şi esofagită de reflux sau transformarea fibroasă a liniei „Z” au obţinut 2 puncte.

Pentru confirmarea ICRS au fost evaluate semnele endoscopice de bază obţinute la laringoscopie. Culoarea mucoasei a fost descrisă ca roz-perlată, roz-pală, roşie, hiperemiată intens, cianotică. Culoarea este un parametru perceput subiectiv şi variabil în normă pe parcursul zilei, deaceia are o certitudine mică de enunţ, la fel ca şi luciul mucoasei. Luciul mucoasei a fost descris ca scăzut, obișnuit şi aspect „lăcuit”. Aspectul „lăcuit” al mucoasei vestibulului laringelui, fără alte afecţiuni indică, dar nu obligator o atrofie a mucoasei. Luciul scăzut indică la o uscare a mucoasei sau o îngroşare a ei. Grosimea mucoasei a fost apreciată şi conform vizualizării paternului vascular: nu se vizualizează, se vizualizează incert, reţea vasculară obișnuită, injectarea vaselor. Injectarea vaselor submucosale poate fi provocată de o multitudine de factori, nu neapărat fiind semn de ICRS, deci acest semn are o pondere redusă pentru instalarea diagnosticului. Despre subţierea mucoasei mai mărturiseşte evidenţierea tuberculelor corniculate (Santorini) pe cartilajul aritenoid şi cuneiforme (Wrisberg) în grosimea plicii ariteno-epiglotică (inflamaţie cronică subatrofică, atrofică). Însă, aceste formaţiuni anatomice frecvent nu sunt dezvoltate în normă, deci au o valoare diagnostică mică. Astfel, semnele descrise au fost apreciate cu câte 1 punct. Edemul se determină ca micşorare a lumenelor fiziologice, ştergerea conturului cartilajelor, micşorarea mobilităţii, modificarea formei şi mărirea uvulei. Deasemenea, edemul mucoasei laringiene împiedică închiderea uniformă a coardelor vocale la fonaţie. Acest semn a fost apreciat

cu 2 puncte, datorită certitudinii de evocare şi valorii pentru instalarea diagnosticului. Depunerile de exudat albicios pe peretele posterior al faringelui, plicele vestibulare, arcurile palatine, tonzile, epiglotă pot fi evocate cert şi ponderea acestui semn pentru confirmarea ICRS este mare, el fiind apreciat cu 2 puncte.

Din semnele clinice determinate la pacienţi cel mai frecvent s-a înregistrat congestia rino-faringelui 61,1%, fiindcă reprezintă probabil o acuză polignostică. Pirozismul este un semn patognomonic pentru refluxul gastro-esofageal. Incidenţa pirozismului în calitate de semn clinic al BRGE în publicaţii de specialitate este similară cu rezultatul prezentului studiu – 50% [15]. Astfel, pirozismul din 9 cazuri se asociază mai frecvent cu tusea uscată – la 5 pacienţi, rezultat ce argumentează formularea mai ţintită a întrebărilor puse pacientului cu ICRS pentru diagnosticarea BRGE. Halena şi tusea uscată se determină relativ frecvent în acest studiu – 44,4%, ce le dovedeşte ca simptome caracteristice nu numai pentru ICRS, dar şi pentru BRGE.

Scorul FEGDS propus în acest studiu nu este aplicabil pentru stabilirea indicaţiilor preoperatorii la BRGE. Aici este necesară elaborarea unui scor mai amplu, care să includă datele anamnezei, statutului neurologic, rezultatele altor investigaţii instrumentale. Astfel, veridicitatea confirmării BRGE corelează cu veridicitatea confirmării patologiei ICRS, caracterul neinfecţios al procesului ICRS fiind dovedit în toate cazurile incluse în studiu. Aceasta ne face să presupunem concludent BRGE în calitate de cauză a modificărilor morfopatologice ICRS. Mecanismele de acţiune pot fi de contact, alergice sau altele descrise [6]. Tratamentul complex indicat pentru BRGE a rezultat prin ameliorarea clinicii de ICRS, fapt care a servit criteriu de includere în studiu, şi a exclus o coincidenţă a BRGE cu o patologie a căilor respiratorii la acelaşi pacient. Aşadar, pacienţii cu patologia ICRS cu substrat morfopatologic confirmat endoscopic, cu caracter neinfecţios, rezistentă la tratament specific cu RAINS şi antibiotice, necesită a fi suspecţi la simptomatologia extraesofageană a BRGE cu introducerea FEGDS în algoritmul diagnosticului diferenciat.

Concluzii

1. Pacienţii ORL cu patologie ICRS frecventă, rezistentă la tratament specific necesită investigaţia FEGDS cu scopul determinării BRGE eventuale.

2. Simptomele extraesofagiene ORL ale BRGE sunt de fapt manifestarea patologiei inflamatorii a căilor respiratorii superioare, provocate de refluxul gastro-esofagean cronic.

3. În lipsa schimbărilor morfopatologice severe FEGDS nu asigură obiectivizarea diagnosticului din cauza lipsei evaluării standartizate a semnelor en-

doscopică, deaceia este utilă aplicarea în practică a scorului endoscopic cu scopul confirmării veridice a diagnosticului de BRGE.

Bibliografie

1. Pia Luedtke, *Diagnosis of Benign Esophageal Strictures: A Pattern Approach*, Radiologic. RadioGraphics, 2003; 23: 897–909.
2. Григорьев П.Я., *Клиническая гастроэнтерология*, Мед. информ. агентство, 2004; 768.
3. Hahn EG., *Klinische Gastroenterologie*, 2000; 218; Kopp, I. *Gastroenterologie compact*, 2001; 392.
4. Валитова Э.Р., *Функциональные методы исследования пищевода*, Эксперим. и клин. Гастроэнтерология, 2010; 310:71–74.
5. Капралов Н.В., *Внутрипищеводный рН-мониторинг в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с хронической бронхолегочной патологией*, М-лы республ. науч.-практ. конф. „Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь”, 2008, 28–30.
6. Лярская Н.В., *Современные аспекты этиологии, патогенеза и клиники гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей*, Вестн. ВГМУ., 2008; 7, 2: 1–11.
7. Vanderpitte J., *Basic laboratory procedures in clinical bacteriology*, Geneva, 2003; 8-12.
8. Saaty L. Thomas, *Relative Measurement and its Generalization in a Decision Making: Why Pairwise Comparisons are Central in Mathematics for the Measurement of intangible Factors*, Rev. R. Acad. Cien. Serie A. Mat, 2008; 102: 251-318.
9. Dent J., *An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report*, Gut., 1999; 44: 1–16.
10. Лазебник Л.Б., *Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю*, Эксперим. и клин. гастроэнтерол., 2007, 5: 4–10.
11. Валитова Э.Р., *Функциональные методы исследования пищевода*, Эксперим. и клин. гастроэнтерология., 2010, 310: 71–74.
12. Ефимов Н. П., *Замыкательная функция пищеварительного тракта*, 1994, 100 – 119.
13. Зиновьева И. Е., *Конституционно-морфологические особенности пищевода-желудочно-го перехода*, Морфология, 1998, 113, 3: 51.
14. Paterson WG., *The lower esophageal sphincter*, Clin.and Invest.Med., 2002, 25, 1-2: 47 – 53.
15. Бабак О. Я., *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, 2000, 175.

MANAGEMENTUL MODERN AL CANCERULUI GLANDEI TIROIDE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Andrei Țîbîrnă^{1,2} – dr. în șt. med.,
 Adrian Clipca² – dr. în șt. med.,
 Rodica Tarnaruțcaia³ – cercet. șt.,
 USMF „Nicolae Testemițanu”,
 IMSP Institutul Oncologic

e-mail: androstab@yahoo.com, tel 0693346536

Rezumat

În lucrarea dată s-au efectuat cercetări statistice în privința incidenței, mortalității și prevalenței al cancerului glandei tiroide în Republica Moldova. Paralel au fost menționate răspândirea procesului în dependență de sex, mediul de trai, vârstă. Din punct de vedere epidemiologic s-a constatat incidența vădită la nordul Republicii în comparație de centru și sudul ei, ce dovedește consecința Accidentului de la Cernobîl. Necătând că cancerul glandei tiroide este o formă vizuală, sunt comise erori de diagnostic de medicii specialiști: medicii de familie, chirurghi, endocrinologi și ORL-ști.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei tiroide, incidența, prevalența, mortalitate

Summary. Modern management of thyroid gland cancer in the Republic of Moldova

In this article are researches about statistical data of incidence, morbidity and prevalence of thyroid gland cancer in the Republic of Moldova. Simultaneously it was mentioned the spreading of the process in dependence of sex, living area, ages. From epidemiologic view there was found the high incidence at the north of the Republic comparing of central and south, proving the consequence of Chernobyl Catastrophe. In spite of thyroid gland cancer is a visual form, they are committed some errors in diagnosis by physicians: family doctors, surgeons, endocrinologists and otorhinolaryngologists.

Key words: thyroid gland cancer, incidence, prevalence, mortality

Резюме. Современный менеджмент рака щитовидной железы в Республике Молдова

В этой работе были приведены статистические исследования, а также смертность и заболеваемость рака

щитовидной железы в Республике Молдова. Параллельно было исследовано распространение процесса в зависимости от пола, среда обитания, и возраст. С точки зрения эпидемиологии было обнаружено значительное увеличение заболеваемости рака щитовидной железы в северных регионах Республики, нежели в центре и южных регионах то что доказывает результат катастрофы Чернобыльской АС. Не смотря на то, что рак щитовидной железы это визуальная форма, достаточно большое количество ошибок делают врачи разного профиля: семейные врачи, хирурги, эндокринологи, оториноларингологи.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, заболеваемость, смертность

Actualitatea lucrării: În ultimul timp se observă o tendință de creștere a morbidității prin patologii nodulare și cancer al glandei tiroide. Aceasta se explică prin mai multe cauze, cele mai principale fiind: creșterea contingentului de persoane în vârstă, ameliorarea diagnosticului precoce și poluarea mediului ambiant. În mod deosebit menționăm creșterea fondului radioactiv în apă, aer, sol în rezultatul activității umane. Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine, devenind o problemă serioasă în toată lumea [16, 14, 10, 7].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Rata morbidității prin cancer tiroidian variază în lume de la 1,2‰ la 5,0‰ la femei și de la 0,6‰ la 1,6‰ la bărbați. O morbiditate foarte înaltă se înregistrează în Singapore, Israel, Canada, Suedia. Astfel în SUA morbiditatea prin cancer tiroidian constituie 3,7‰ la femei și 1,2‰ la bărbați, în Danemarca – 3,7‰ și 2,5‰ respectiv. Cea mai înaltă morbiditate pe glob a fost înregistrată în Islanda și insulele Hawaii, unde indicii constituie 18,2‰ la femei și 6,3‰ la bărbați [2].

În Rusia, morbiditatea, în 1998, a constituit 5,3‰ la femei și 1,24‰ la bărbați, în 2001 acest indice constituia deja 6,8‰ și respectiv 1,4‰. În toate țările cancerul de tiroidă este mai frecvent la femei, raportul „femei/bărbați” fiind variabil: 2:1 în Spania [3]; 2,5:1 în SUA [6]; 3:1 în Marea Britanie [12]; în Italia 8:1 [9].

În Republica Moldova, în 1985, anul precedent accidentului de la Cernobîl, raportul „bărbați/femei” vizând cancerul tiroidian a constituit 3:1 [5], deci s-a deosebit mult de actualul raport 8:1.

S-au stabilit, în fond, cauzele și condițiile apariției cancerului tiroidian, dar evoluția de ultima oră a evenimentelor aduce noi incertitudini în această problemă. Astfel, dacă până nu demult morbiditatea prin patologii nodulare tiroidiene varia de la 1,2‰ la 5,8‰ la femei și 0,6‰ la 3,8‰ la bărbați, la ziua de azi conform datelor statistice indicele morbidității a atins cotele de 11,5‰ la 15,7‰ la femei și de 5,2‰ la 6,3‰ la bărbați [15, 6, 1]. În Republica Moldova acești indici au constituit recent 2,7‰ pentru bărbați și 6,7‰ pentru femei [1, 8].

Deși cancerul tiroidian prezintă, de regulă, o ma-

lădie tumorală vizibilă și accesibilă examinării, în marea majoritate a cazurilor diagnosticul este tardiv (st. I-II – 61,5%, st. III – 37,5%, st. IV – 1,2%). Dificultatea diagnosticului se explică prin faptul că, în cele mai multe cazuri, cancerul tiroidian se dezvoltă pe fondul patologiilor nodular-difuze tiroidiene, care au o evoluție lentă. Pentru a prinde momentul de malignizare a patologiilor benigne este necesară o monitorizare strictă a pacienților cu formațiuni nodulare și elaborarea unui algoritm modern de diagnostic.

Se observă existența unei corelații între cancerul tiroidian și gușa nodulară endemică. Astfel, în Kazahstan s-a constatat o morbiditate prin cancer tiroidian de 10-15 ori mai mare în ariile endemice [17], în România au fost înregistrate cancere tiroidiene în 75% de adenoame tiroidiene [11]. Alți autori [16] sunt de părere, că un cancer tiroidian nu se dezvoltă pe fondul adenomului tiroidian, ci inițial poartă caracter tumoral malign și se dezvoltă paralel cu un adenom tiroidian.

D.G. Zaridze și coautorii în baza unor investigații clinice și microscopice au demonstrat apariția cancerului tiroidian pe un fond pretumoral, cum ar fi adenomul tiroidian, procesele inflamatorii nespecifice (strumite) [15].

Însă A.I. Paces și colaboratorii sunt de părere că un cancer tiroidian nu se dezvoltă ulterior dintr-un adenom tiroidian, ci inițial poartă caracteristici de cancer [16]. Cancerul tiroidian papilar are o evoluție lentă de 5-10 ani, de aceea nodulul existent, probabil, conține celule canceroase de la începutul evoluției sale. În unele cazuri în glanda tiroidă pot să decurgă paralel și concomitent atât procese canceroase, cât și adenomatoase.

Această divergență de opinii în ce privește fundalul pentru dezvoltarea cancerului tiroidian ne-a determinat să inițiem un studiu clinico-morfologic și epidemiologic pentru a stabili dacă adenomul tiroidian, Struma Hashimoto poate fi considerate ca stări precursorare cancerului.

Referitor la tratamentul patologiilor nodulare tiroidiene, inclusiv și a cancerului tiroidian, este unanim recunoscut rolul tratamentului chirurgical. Sunt contradictorii doar opiniile în ce privește volumul intervențiilor chirurgicale. O parte de cercetători se exprimă pentru tactici organomenajante, bazate pe numărul relativ mic de recidive locale și incidența relativ joasă a metastazării regionale. Alții pledează

pentru operații radicale, cum ar fi tiroidectomia, motivând prin frecvența multifocalității cancerului tiroidian primar cu agresivitate locală accentuată [14]. Reieșind din aceasta, sunt necesare noi abordări în tratamentul chirurgical al cancerului de tiroidă.

Scopul lucrării: studierea managementului modern al cancerului glandei tiroide în Republica Moldova.

În ultimele decenii se observă o creștere a indicilor morbidității și mortalității prin cancer în mai multe țări europene inclusiv și în țara noastră.

Drept cauze ale unei atare situații sunt considera-

te: dezastrul ecologic ca rezultat al activității umane, abuzul de alcool, alimentația incorectă, fumatul stresul psiho-social, creșterea longevității oamenilor.

Astfel, problema cancerului a depășit demult cadrul pur profesional al medicinei și a devenit o problemă a întregii societăți la nivel statal și chiar global.

Indicii incidenței, mortalității și prevalenței sunt reprezentate în tabelul și diagrama 1.

Pentru o analiză mai amplă am studiat acești indici în perioada anilor 1980-2015. Astfel în perioada acestor ani se observă o creștere vădită a indicilor morbidității prin tumori maligne în R. Moldova. În 1980

Tabelul 1

Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența	
	C.A.	I %000	C.A.	I %000	C.A.	I %000
1980	5860	I 149,0	3515	I 90,5	26715	I 668,3
1990	7819	I 178,4	5625	I 130,3	36691	I 840,0
2000	6350	I 148,3	5448	I 127,1	39545	I 923,6
2001	5952	I 163,9	4679	I 128,9	32562	I 897,7
2002	6080	I 167,8	4801	I 132,5	33301	I 920,5
2003	6379	I 187,7	4938	I 136,7	33983	I 942,2
2004	6851	I 190,0	5037	I 139,8	35451	I 984,8
2005	6952	I 193,4	5172	I 151,7	37408	I 1040,7
2006	7361	I 205,3	5438	I 150,6	38435	I 1072,0
2007	7501	I 209,7	5426	I 151,7	40041	I 1119,4
2008	7607	I 213,1	5539	I 155,1	41936	I 1174,6
2009	8043	I 225,6	5658	I 158,7	42946	I 1204,5
2010	7852	I 220,2	5632	I 158,1	43799	I 1229,6
2011	8080	I 227,9	5635	I 158,3	45587	I 1280,5
2012	8204	I 230,5	5734	I 161,1	47829	I 1343,7
2013	8441	I 237,5	5835	I 163,9	47604	I 1347,4
2014	8860	I 249,2	6049	I 170,1	48764	I 1371,6
2015	9391	I 264,4	4867	I 136,9	50980	I 1433,9

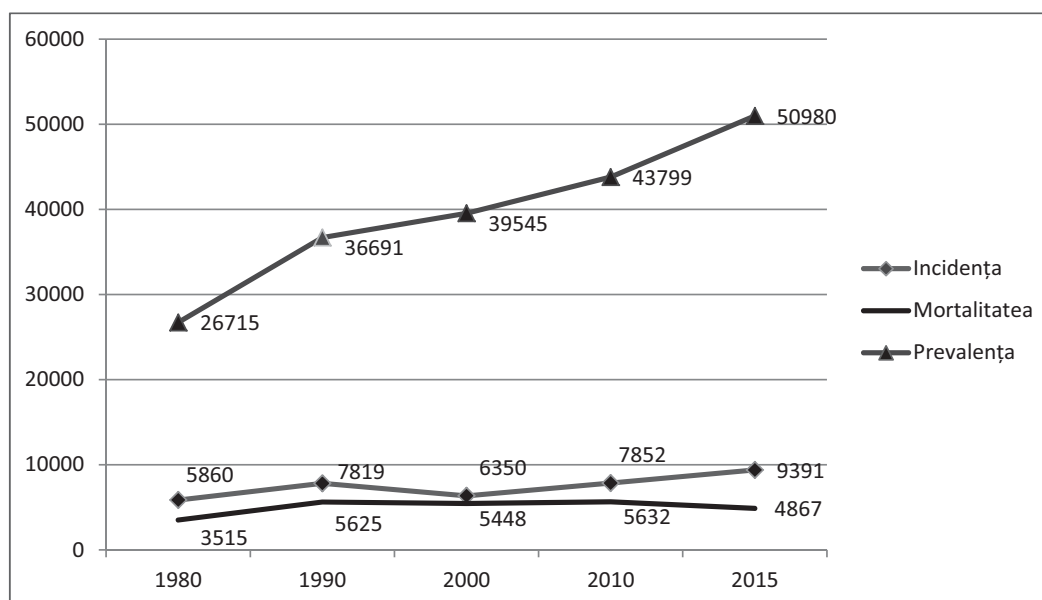


Diagrama 1. Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova

au fost luați la evidență 5860 pacienți primari ce constituie 149,0 la 10 000 populație. Apoi în perioada de peste 30 ani în 2015 numărul pacienților a crescut până la 9391 ce constituie 264,4 la 100 000 mii locuitori.

În ce privește mortalitatea în această perioadă observăm o creștere stabilă în anul 1980 au decedat 3515 bolnavi cu tumori maligne ce constituie 95,0 la 100 000 mii populație, în anul 2015 indicii mortalității au crescut până la 4867 ce constituie 136,9 la 100 000 mii populație.

În ceea ce privește indicii prevalenței trebuie de menționat, că în anul 1980 în cancerul-Registru

al Republicii Moldova au constituit 26 715 pacienți (668,3‰). În 2015 indicii prevalenței s-au mărit de 2 ori – 50 980 (1433,9‰). Acest indice ne dovedește eficacitatea benefică în asistența oncologică a colectivului Institutului Oncologic în direcția tratamentului cancerului în Republica Moldova.

Din punct de vedere structural dinamica morbidității în R. Moldova în anii 2000 -2015 se repartizează în felul următor: pe primul loc în anul 2000 s-a aflat cancerul pulmonar ce constituia 11,3 %, apoi glanda mamară 10,9%, colorectalul 10,9 %, pielea 9,7 %, stomacul 7,4% și hemoblastozele 7,2%.

Tabelul 2

Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2015

Anii	Localizările									
	Colorectal	Sân	Pulmonar	Piele	Hemoblastoze	Stomac	Prostata	Gl. Tiroi-dă	Col. Uterin	Ficat
2000	10,9	10,9	11,3	9,7	6,2	7,4	1,7	1,5	5,4	2,7
2001	11,3	12,8	12,1	9,0	6,6	7,3	2,0	2,1	4,7	2,8
2002	11,6	11,8	11,3	9,6	5,7	6,8	2,0	2,1	4,5	3,6
2003	12,5	11,8	11,2	9,1	6,6	6,7	3,0	2,6	4,6	3,3
2004	11,1	12,6	10,8	9,9	6,5	6,9	2,9	2,4	4,4	3,6
2005	12,4	11,3	10,0	10,2	6,1	6,5	3,2	2,6	4,7	3,8
2006	12,0	12,1	10,6	10,6	5,8	6,3	2,7	2,4	4,5	3,3
2007	12,7	10,0	10,9	10,8	6,3	6,5	3,0	2,5	4,4	3,5
2008	11,8	11,8	11,3	10,1	5,6	5,5	3,2	3,1	3,8	3,3
2009	12,8	11,4	10,2	9,7	5,7	5,8	3,1	3,3	4,1	3,6
2010	13,1	10,6	10,9	9,0	5,8	6,3	3,7	3,0	3,6	3,3
2011	12,6	11,2	11,0	9,7	6,0	5,4	3,6	3,0	4,0	3,0
2012	12,2	10,6	10,2	10,1	6,3	5,9	3,9	4,1	3,8	3,0
2013	12,6	12,5	10,2	9,1	6,3	5,1	3,3	1,2	3,6	3,4
2014	12,5	10,8	9,7	9,8	5,7	5,0	4,3	4,5	3,4	3,3
2015	12,9	10,9	9,5	9,8	7,1	5,0	4,5	3,3	3,1	2,9

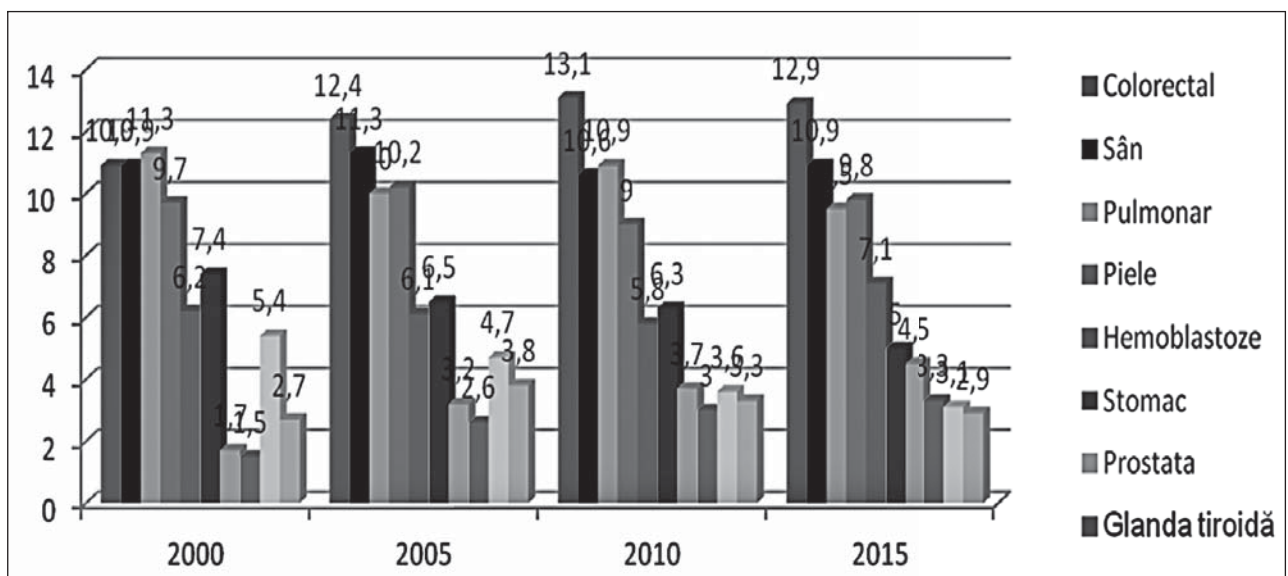


Diagrama 2. Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2015

Evolutiv în anul 2010 primul loc a ocupat cancerul colorectal 13,1%, apoi cancerul pulmonar 10,9%, glanda mamară 10,6%, pielea 9,0 și hemoblastozele 5,8%.

Trebuie de menționat că în 2015 indicii sunt re-partizați: pe primul loc colorectalul 12,9%, apoi glanda mamară 10,9%, pielea 9,8%, pulmonarul 9,5%, hemoblastozele 7,1%, glanda tiroidă 3,3%.

Tabelul 3

Dinamica incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului în Republica Moldova, anii 1980-2015

Anii	Localizările										Total c.abs
	Gl. tiroidă		Pielea reg., cap/gât		Cavitatea bucală/faringe		Laringe		Buza inferioară		
	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	c.abs.	%000	
1980	69	1.7	781	18.8	178	4.3	119	2.9	211	5.1	1358
1985	77	1.9	757	18.1	183	4.4	124	3.1	207	5.1	1348
1990	50	1.1	703	16.1	303	7.1	137	3.2	179	4.1	1372
1995	63	1.5	535	12.4	299	6.9	148	3.4	149	3.4	1194
1997	79	1.8	518	14.1	305	7.1	143	3.3	140	3.2	1185
1998	82	2.0	503	11.7	343	8.0	143	3.3	112	2.6	1183
1999	76	1.8	512	11,9	267	6,2	132	3,1	105	2,5	1092
2000	103	2.4	329	9.0	305	7.1	112	2.6	130	3.0	979
2001	147	4.0	319	8.8	280	6.6	121	2.8	106	2.5	973
2002	125	3.4	295	8.1	258	7.1	107	3.0	98	2.7	883
2003	164	4.5	291	8.0	274	8.1	117	3.4	87	2.6	933
2004	165	4.6	339	9.4	258	7.2	112	3.1	93	2.6	967
2005	184	5.1	517	14.4	271	7.5	101	2.8	85	2.4	1158
2006	175	4.9	571	15.9	231	6.4	131	3.7	94	2.6	1202
2007	191	5.3	404	11.3	273	7.6	111	3.1	95	2.6	1074
2008	233	6.5	765	21.4	278	7.8	133	3.7	76	2.1	1485
2009	269	7.7	353	9,9	299	8,4	159	4,5	79	2,2	1159
2010	237	6.6	357	10.0	277	7.8	141	4.0	67	1.7	1079
2011	242	6,8	368	10,3	287	8,1	169	4,7	94	2,6	1160
2012	333	9,4	480	13,5	324	9,1	134	3,8	68	1,9	1339
2013	357	10,0	323	9,5	325	9,1	112	3,1	67	1,9	1184
2014	386	10,8	433	12,2	368	10,3	143	4,0	79	2,2	1409
2015	308	8.7	458	12.9	387	10.9	145	4.1	74	2.1	1372

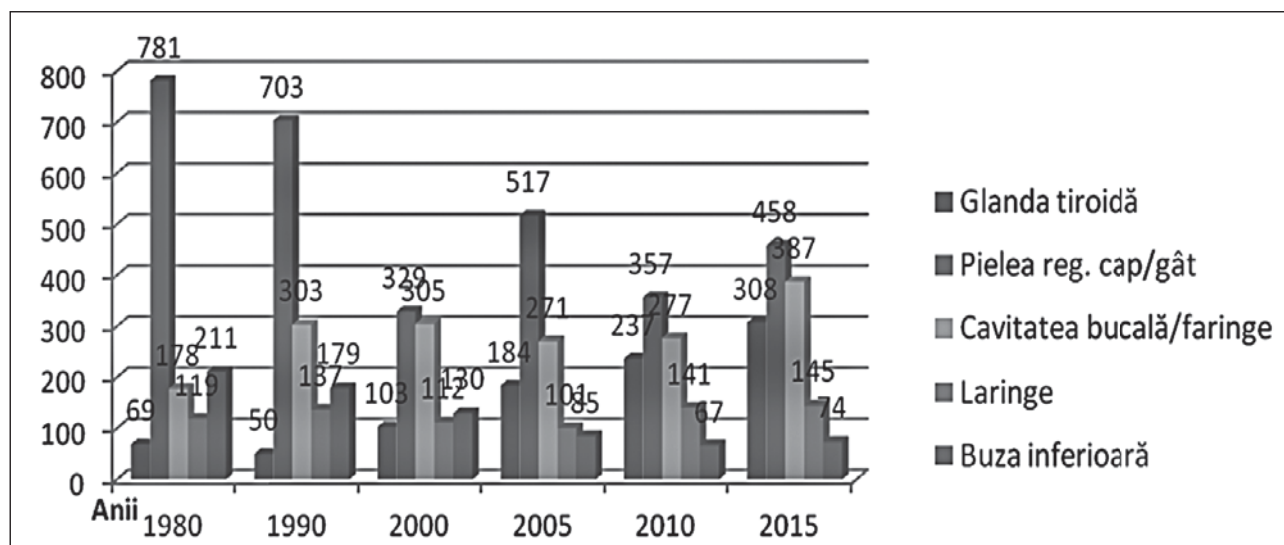


Diagrama 3. Dinamica incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului în Republica Moldova, anii 1980-2015

Din tabelul 3 reiese stabilizarea indicilor incidenței prin tumori maligne în regiunea capului și gâtului (anii 1980-2015). În 1980, incidența a constituit 1358 de pacienți, în 2015 acest indice a fost de 1370 pacienți. Structural incidența cancerului glandei tiroide a crescut de 3,5 ori (în 1980 – 1,7‰, în 2015 – 8,7‰), a cancerului cavității bucale și faringelui (în 1980 – 4,3‰, în 2015 – 10,9‰),

a cancerului laringian (în 1980 – 2,9‰, în 2015 – 4,1‰). În ceea ce privește incidența cancerului pielii capului și gâtului, în buza inferioară sunt în descreștere: piele – în 1980 – 18,8‰, 2015 – 12,9‰, buza inferioară – 1980 – 5,1‰, în 2015 – 2,1‰.

Din tabelul nr. 4 și diagramă reiese, că incidența, mortalitatea și prevalența cancerului glandei tiroide

Tabelul 4

Incidența, mortalitatea, prevalența și supraviețuirea 5 ani și peste prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova, anii 1980-2015

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența		Supraviețuirea 5 ani și peste	
	c.a.	%000	c.a.	%000	c.a.	%000	c.a.	%
1980	69	1.7	14	0.4	254	6.7	125	49.2
1985	77	1.9	16	0.4	337	8.9	172	51.0
1990	50	1.1	13	0.3	430	11.5	224	52.1
1995	63	1.5	14	0.4	494	13.4	269	54.4
1997	79	1.8	15	0.4	572	15.6	323	56.5
1998	85	2.0	18	0.5	666	18.3	380	57.1
1999	76	1.8	17	0,5	769	21,1	443	57,6
2000	103	2,4	25	0,7	800	22,0	442	55,3
2001	147	4.0	18	0,5	874	24,0	485	55,5
2002	125	3,4	21	0,6	967	26,6	509	52,6
2003	164	4,5	17	0,5	992	27,5	517	52,1
2004	165	4,6	11	0,3	1150	31,9	580	50,4
2005	184	5,1	15	0,4	1291	35,9	633	49,0
2006	175	4,9	22	0,6	1429	39,9	695	48,6
2007	191	5,3	13	0,4	1557	43,5	780	50,1
2008	233	6,5	23	0,6	1741	48,8	923	53,0
2009	269	7,5	25	0,7	1967	55,2	1039	52,8
2010	237	6,7	24	0,7	2115	59,4	1077	50,9
2011	242	6,8	34	1,0	2278	64,4	1167	51,2
2012	333	9,4	45	1,3	2611	73,4	1274	48,8
2013	357	10,0	59	1,7	2683	75,4	1367	51,0
2014	386	10,8	86	2,4	3136	88.1	1735	55.3
2015	308	8,7	91	2.5	3279	92.2	1874	57.1

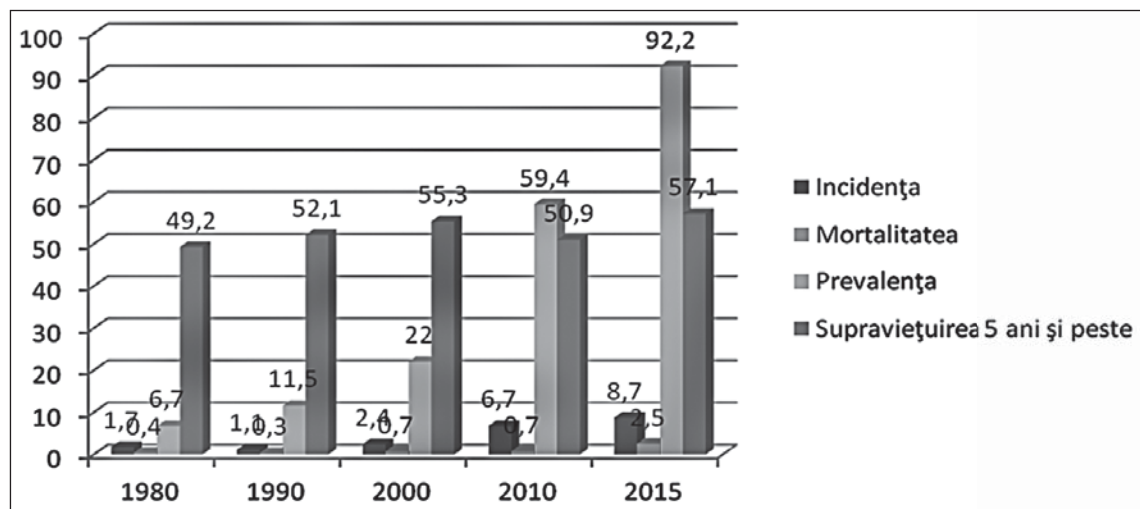


Diagrama 4. Incidența, mortalitatea, prevalența și supraviețuirea 5 ani și peste prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova, anii 1980-2015

Tabelul 5

Stadiile prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova în anii 1980 – 2015

Anul	Total cazuri	Stadii							
		I		II		III		IV	
		c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1980	69	3	4.3	15	21.7	34	49.3	15	21.7
1981	71	2	2.8	16	22.5	35	49.3	16	22.5
1982	70	3	4.3	16	22.9	33	47.1	17	24.3
1983	72	3	4.1	14	19.4	32	44.4	19	24.6
1984	75	2	2.7	16	21.3	33	44.0	16	21.3
1985	77	4	5.2	17	22.1	35	45.4	13	16.9
1986	69	3	4.3	15	21.7	31	44.9	12	17.4
1987	63	4	6.3	16	25.4	30	47.6	13	20.6
1988	62	3	4.8	15	24.2	28	45.2	14	22.6
1989	57	4	7.0	14	24.6	26	45.6	13	22.8
1990	50	2	4.0	12	24.0	19	38.0	12	24.0
1991	52	3	5.8	15	28.8	20	38.5	16	30.7
1992	55	4	7.3	17	30.9	19	36.4	15	29.1
1993	58	3	5.7	18	25.9	20	34.5	14	24.1
1994	59	4	6.8	18	30.5	21	35.6	13	22.0
1995	63	4	6.3	19	30.1	21	33.3	13	20.6
1996	65	5	7.7	22	33.8	23	35.4	8	12.3
1997	79	6	7.6	29	36.7	31	39.2	1	15.1
1998	82	7	8.2	22	25.9	35	41.2	14	16.5
1999	76	4	5.3	26	34.2	31	40.8	8	10.5
2000	103	10	9.7	40	38.8	38	36.9	8	7.8
2001	147	9	6.9	49	37.7	50	38.5	11	8.5
2002	125	10	8.0	53	42.4	42	33.6	12	9.6
2003	164	4	2.4	77	47.0	70	2.7	4	2.4
2004	165	10	6.1	86	52.1	45	27.3	11	6.7
2005	184	17	9.2	76	41.3	65	35.3	11	6.0
2006	175	8	4.6	83	47.4	64	36.6	11	6.3
2007	191	10	5.2	66	34.6	93	48.7	12	6.3
2008	233	22	9.4	127	54.5	62	26.6	14	6.0
2009	269	21	7.8	148	55.0	72	26.8	14	5.2
2010	237	27	11.4	130	54.9	60	25.3	5	2.1
2011	242	36	14.9	100	41.3	63	26.0	13	5.4
2012	333	70	21.0	142	42.6	92	27.6	16	4.8
2013	357	67	18.8	169	47.3	89	24.9	8	2.2
2014	386	90	23.3	159	41.2	89	23.1	15	3.9
2015	308	90	29.2	118	38.3	72	23.4	8	2.6
Total	4943	574	11.6	1975	39.9	1623	32.8	435	8.8

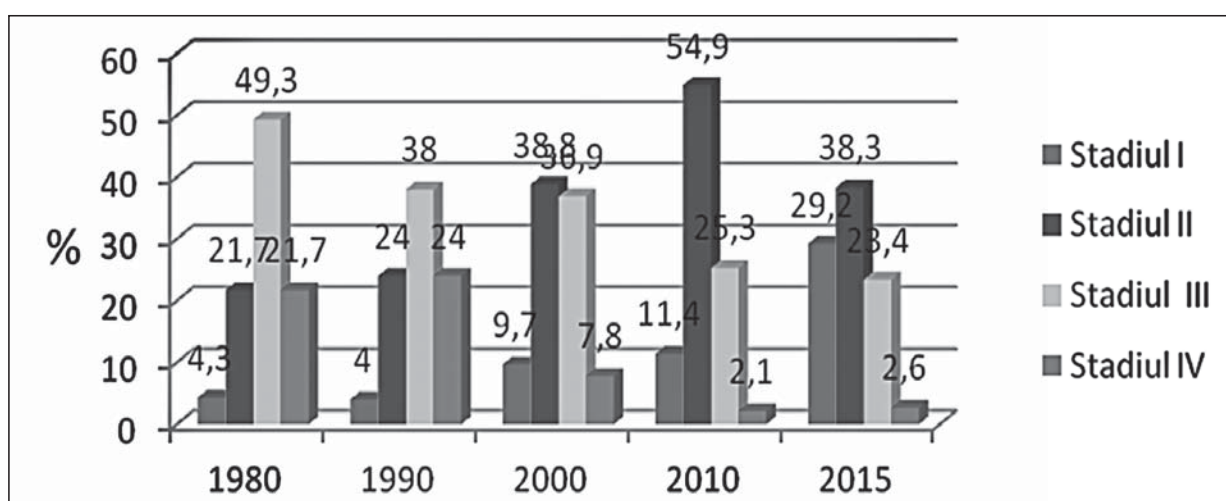


Diagrama 5. Stadiile prin tumori maligne a gl. tiroide în Republica Moldova în anii 1980 – 2015

în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2015 au fost în creștere considerabilă.

Astfel, în 1980, incidența a constituit 1,7‰, mortalitatea 0,4‰, prevalența – 6,7‰. În 2015 acești indici au fost de 8,7‰, 2,5‰ și, respectiv, 92,2‰. Această creștere a indicilor se explică:

Activitatea profilactică în teren efectuate de specialiști oncologi, de la IO, medici de familie, endocrinologi, chirurghi.

Consecințele accidentului nuclear de la Cernobâl.

Implementarea tacticii active de tratament chirurgical al patologiilor nodulare ale glandei tiroide, unde se include în profilaxia secundară a cancerului.

Răspândirea proceselor cancerului glandei tiroide în Republica Moldova în anii 1980-2015 este prezentat în tabelul 5 și diagrama 5. Din tabel reiese că pacienții cu stadiul I în timpul evoluției pe parcursul a 35 ani s-a mărit de la 4.3% în 1980 la 29.2% în 2015. Stadiul II de la 21.7% în 1980 la 38.3% în anul 2015. În ce privește stadiul III în anul 1980 s-au înregistrat

Tabelul 6

Depistarea tumorilor maligne ale glandei tiroide pe grupele de vârstă în Republica Moldova anii 1980 – 2015

Anii	Total	Grupele de vârstă													
		0-17		18-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70>	
		c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1980	69	0	0,0	6	8,7	11	16,0	16	23,2	19	27,5	12	17,4	5	7,2
1985	77	1	1,3	7	9,0	16	20,8	18	23,4	16	20,8	12	15,6	7	9,1
1990	50	0	0,0	4	8,0	14	28,0	16	32,0	11	22,0	3	6,0	2	4,0
1995	63	1	1,6	3	4,8	15	23,7	18	28,6	21	33,3	3	4,8	2	3,2
2000	103	1	1,0	8	8,0	28	27,1	33	32,0	22	21,2	6	6,0	5	4,7
2001	147	1	0,7	14	9,5	30	20,4	44	29,9	41	27,9	10	6,8	7	4,8
2006	175	0	0,0	21	12,0	28	16,0	50	28,6	51	29,1	20	11,4	5	2,9
2008	233	2	0,9	11	4,7	31	13,3	65	27,9	76	32,6	36	15,5	12	5,1
2009	269	2	0,7	23	8,5	44	16,4	78	29,0	79	29,4	32	11,9	11	4,1
2010	237	4	1,7	24	10,1	26	11,0	53	22,4	88	37,1	33	13,9	9	3,8
2011	242	1	0,4	31	12,8	39	16,2	49	20,2	74	30,6	38	15,7	10	4,1
2012	333	0	0,0	22	6,7	59	17,7	81	24,3	118	35,4	46	13,8	7	2,1
2013	357	1	0,3	29	8,1	51	14,3	89	24,9	115	32,2	57	16,0	15	4,2
2014	386	7	1,8	27	7,1	53	13,7	73	18,9	130	33,7	77	19,9	19	4,9
2015	308	4	1,3	27	8,8	55	17,9	63	20,4	91	29,5	59	19,2	9	2,9

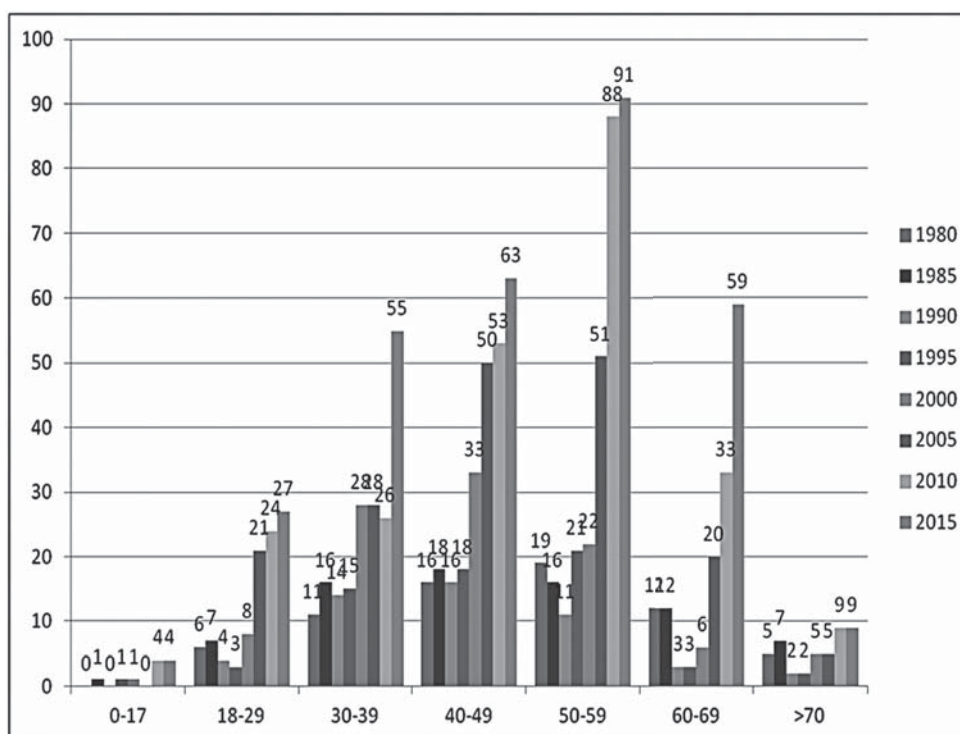


Diagrama 6. Depistarea tumorilor maligne ale glandei tiroide pe grupele de vârstă în Republica Moldova, anii 1980 – 2015

34 de bolnavi primari ce constituie 49,3 %, în 2015 s-au depistat 72 de pacienți ce constituie 23.4%, deci se observă o micșorare vădită a cancerului tiroidian în stadiul III, cu 1,2%. Stadiul IV în 1980 au fost depistați 15 pacienți, ce constituie 21,7%, iar în 2015 s-au depistat 8 pacienți, ce constituie 2,6% așa dar stadiul IV s-a micșorat cu 2,5 ori, asta ne dovedește îmbunătățirea diagnosticului precoce a cancerului glandei tiroide în rezultatul implementării ultrasonografiei în depistarea stadiilor incipiente.

Paralel a fost analizat și structura morbidității a cancerului glandei tiroide în dependență de vârstă (Tabelul 6 și diagrama 6). Din diagramă se observă că cancerul glandei tiroide afectează populația în limitele de vârstă de la 30 până la 60 ani, în mediu acești pacienți constituie 45,1%.

Morbiditatea populației urbane și rurale prin tumori maligne a glandei tiroide este reprezentată în tabelul și diagrama 7. Din care reiese că în perioada anilor 1980 – 2015, incidența în rândul populației

Tabelul 7

Incidența cancerului glandei tiroide în mediul urban și rural în Republica Moldova, anii 1980-2015

Anii	Total	Urban		Rural	
		n. abs.	%000	n.abs.	%000
1980	69	23	1.4	46	2.0
1985	77	26	1.7	51	2.3
1990	50	15	1.0	35	1.6
1995	63	19	1.2	44	2.0
1997	79	23	1.5	56	2.6
1998	82	25	1.6	57	2.7
1999	76	23	1.5	53	2.5
2000	103	31	2.0	72	3.4
2001	147	44	3.0	103	4.8
2002	125	37	2.5	88	4.1
2003	164	49	3.3	115	5.4
2004	165	48	3.2	136	6.4
2005	184	55	3.7	129	6.1
2006	175	52	3.5	123	5.8
2007	191	57	3.9	134	6.4
2008	233	70	4.7	163	7.8
2009	269	81	5.5	188	9.0
2010	237	77	5.2	160	7.7
2011	242	68	4.6	174	8.4
2012	333	102	6.9	231	11.1
2013	352	70	4.5	282	13.6
2014	385	95	6.3	291	14.2
2015	308	84	5.6	224	10.9

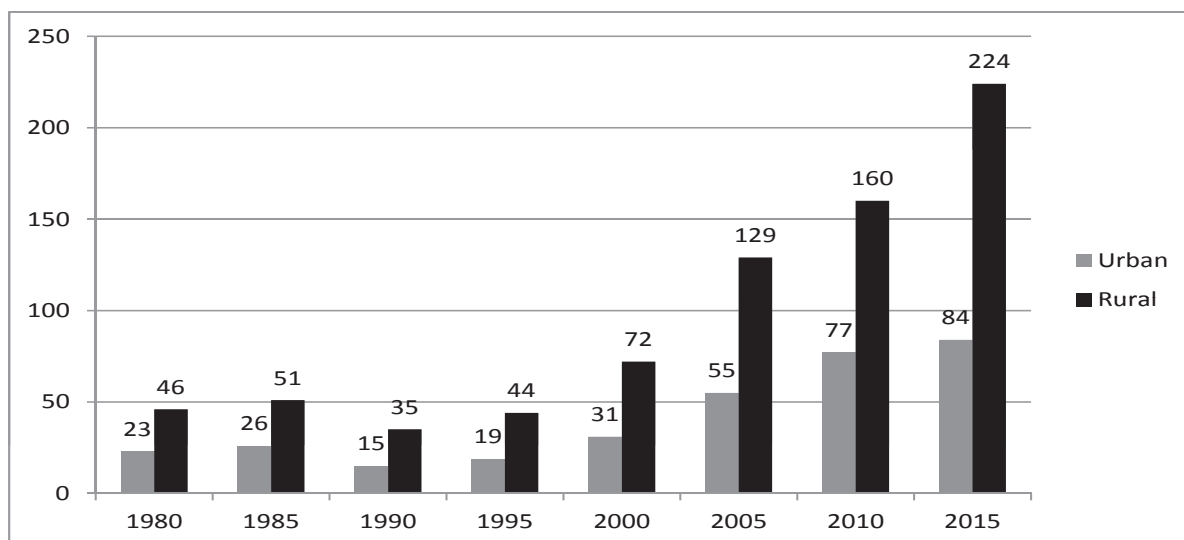


Diagrama 7. Incidența cancerului glandei tiroide în mediul urban și rural în Republica Moldova, anii 1980-2015

rurale este mai mare decât în cele urbane. Astfel, în anul 2015 morbiditatea populației rurale a fost 224 la 100 000 mii populație, iar acele urbane de numai 84 la 100 000 mii.

Referitor la indicii morbidității în funcție de sex

(tabelul și diagrama 8) s-a stabilit că la sexul feminin el constituie în mediu 165 la 100 000 mii populație (13,5‰ în 2015), iar la bărbați constituie numai 19 la 100 000 mii populație (3,4‰ în 2015), astfel raportul fiind 10:1.

Tabelul 8

Incidența cancerului glandei tiroide după sex în Republica Moldova anii 1980 – 2015

Anii	Femei		Bărbați	
	c. abs.	%000	c.abs.	%000
1980	58	2.9	11	0.5
1985	67	3.4	10	0.5
1990	42	2.1	8	0.4
1995	52	2.3	11	0.6
1998	69	3.6	13	0.7
1999	64	3.4	12	0.7
2000	89	4.7	14	0.8
2001	130	6.9	17	1.0
2002	107	5.7	18	1.0
2003	145	7.7	19	1.1
2004	147	7.8	18	1.0
2005	165	8.8	19	1.1
2006	158	8.4	17	1.0
2007	167	9.0	24	1.4
2008	200	10.9	33	1.9
2009	236	12.7	33	1.9
2010	205	11,1	32	1,9
2011	217	11,7	25	1,5
2012	285	15,4	48	2,8
2013	315	17,1	42	2,4
2014	335	18,1	51	3,0
2015	250	13,5	58	3,4

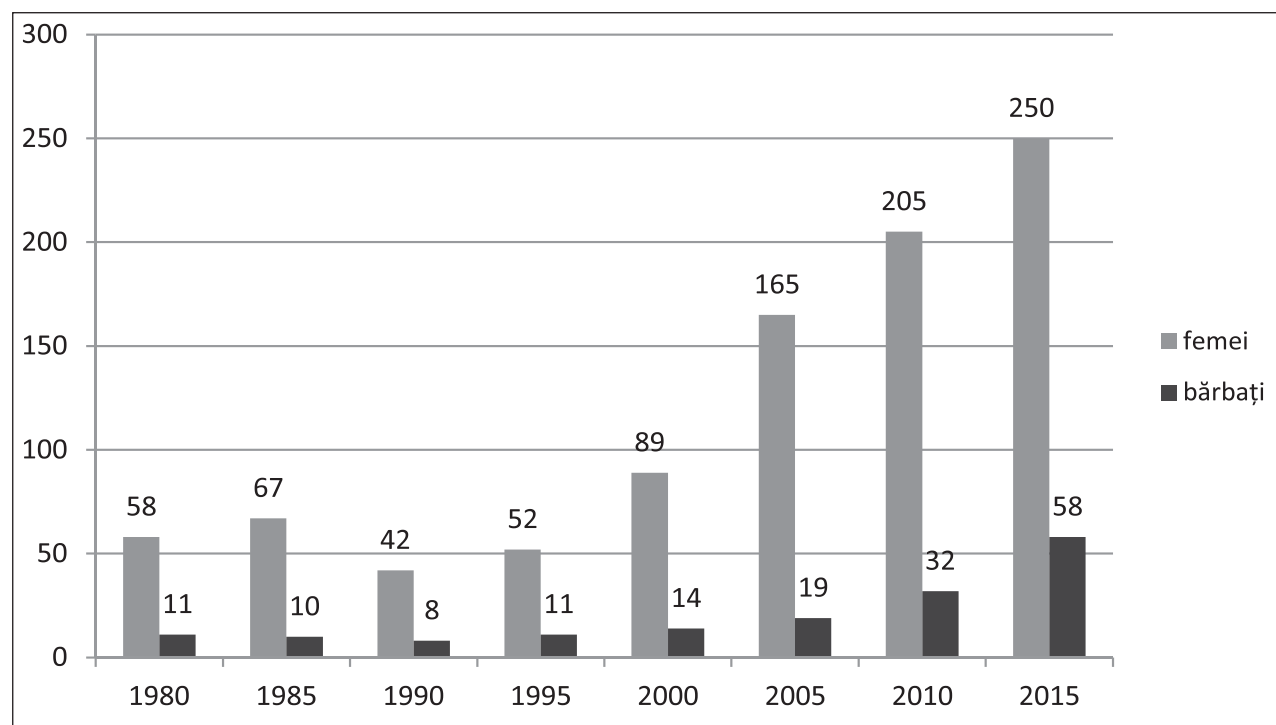


Diagrama 8. Incidența cancerului glandei tiroide după sex în Republica Moldova anii 1980 – 2015

Nivelul incidenței tumorilor maligne al glandei tiroide în Republica Moldova până la Catastrofa de la Cernobîl (1983-1985)

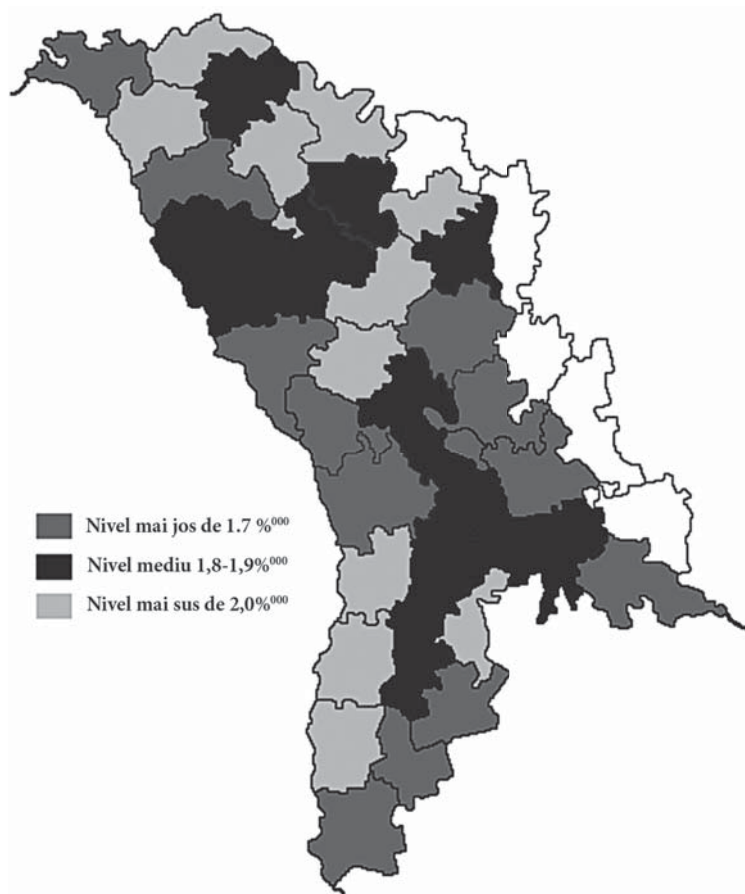
Nivelul incidenței tumorilor maligne al glandei tiroide în Republica Moldova după Catastrofa de la Cernobîl (anii 2013 – 2015).

Incidența cancerului glandei tiroide este diferită în dependență de regiunea teritorială a Republicii (tabelul 9-10 și harta 1-2). În regiunea de nord a Republicii se observă o incidență crescută a cancerului tiroidian (nivel ridicat mai sus de 11,0‰). Acest fapt se lămurește prin consecințele Accidentului Nu-

Tabelul 9

Nivelul incidenței tumorilor maligne al glandei tiroide în Republica Moldova după teritorii conform metodei corelației de rang, până la Accidentul de la Cernobîl (anii 1983 – 1985)

Nivelul incidenței		
Nivel mai jos de 1,7‰	Nivel mediu 1,8 – 1,9‰	Nivel ridicat mai sus de 2,0‰
Mun. Bălți	R-nul Căușeni	Mun. Cușinău
R-nul Drochia	R-nul Florești	R-nul Ceadr-Lunga
R-nul Basarabasca	R-nul Ialoveni	R-nul Anenii-Noi
R-nul Cahul	R-nul Comrat	R-nul Râșcani
R-nul Cantemir	R-nul Fălești	R-nul Hîncești
R-nul Călăraș	R-nul Dondușeni	R-nul Ștefan-Vodă
R-nul Edineț	R-nul Rezina	R-nul Taraclia
R-nul Leova	R-nul Glodeni	R-nul Criuleni
R-nul Ocnia	R-nul Cimișlia	R-nul Nisporeni
R-nul Soroca	R-nul Sîngerei	R-nul Briceni
R-nul Șoldănești	R-nul Strășeni	R-nul Dubăsari
R-nul Telenești		R-nul Orhei
		R-nul Ungheni
		R-nul Vulcănești



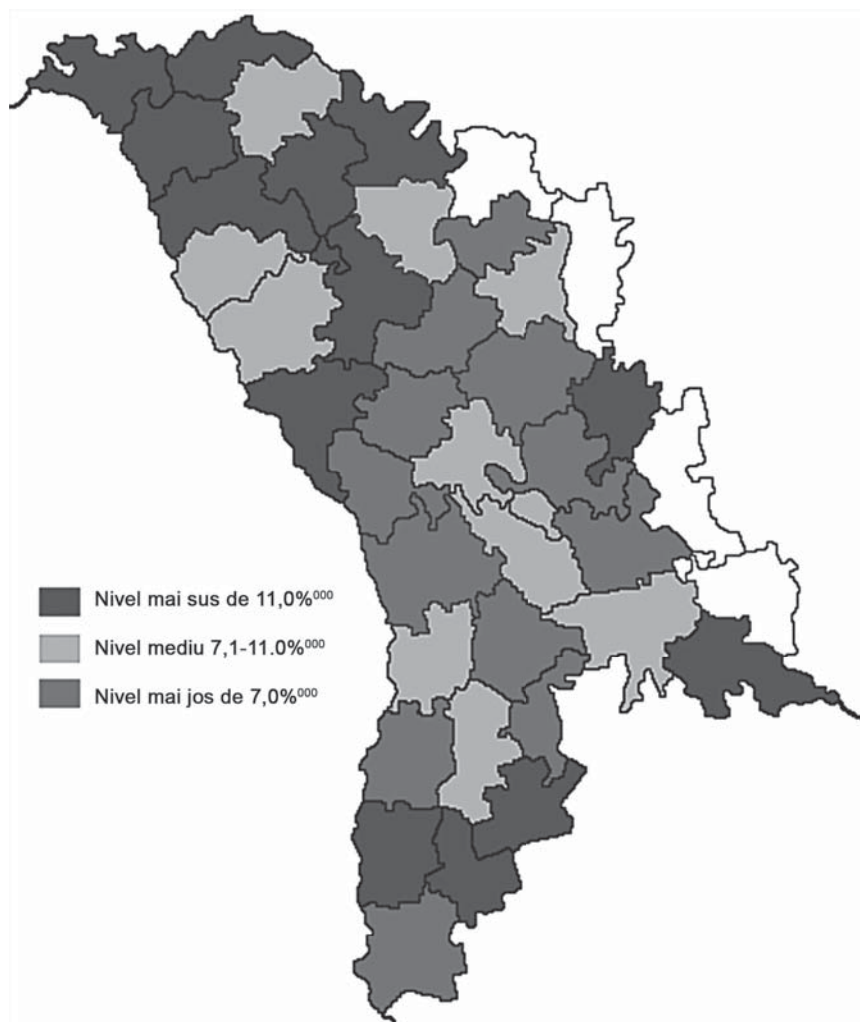
Harta 1. Nivelul incidenței tumorilor maligne a glandei tiroide în Republica Moldova după teritorii conform metodei corelației de rang (anii 2013 – 2015)

clear de la Cernobîl (nivelul sporit al iodului radioactiv în primele zile după cataclism și nivelul scăzut al iodului în sol și mediu, A.Clipca 2008, A.Țîbîrnă 2010).

Tabelul 10

Stabilirea diagnosticului cancerului glandei tiroide în Republica Moldova în anii 1980-2015

Nivelul incidenței		
Nivel mai jos de 7,0‰	Nivel mediu 7,0 – 11,0‰	Nivel ridicat mai sus de 11,0‰
R-nul Aneni-Noi	R-nul Dondușeni	R-nul Briceni
R-nul Basarabeasca	R-nul Comrat	R-nul Rîșcani
R-nul Cantemir	R-nul Leova	R-nul Ocnița
R-nul Călăraș	R-nul Glodeni	R-nul Ștefan-Vodă
R-nul Cimișlia	Mun. Chișinău	R-nul Taraclia
R-nul Criuleni	R-nul Fălești	R-nul Edineț
R-nul Hîncești	R-nul Ialoveni	R-nul Ceadr-Lunga
R-nul Nisporeni	R-nul Rezina	R-nul Soraca
R-nul Orhei	R-nul Florești	R-nul Dubăsari
R-nul Șoldănești	R-nul Strășeni	R-nul Sîngerei
R-nul Telenești	R-nul Căușeni	R-nul Drochia
R-nul Vulcănești		R-nul Ungheni
		R-nul Cahul
		Mun. Bălți



Harta 1. Nivelul incidenței tumorilor maligne a glandei tiroide în Republica Moldova după teritorii conform metodei corelației de rang (anii 2013 – 2015)

Din datele tabelului 11, reiese că metoda de bază a diagnosticului cancerului de glandă tiroidă este metoda clinico-imagistică și morfologică.

Din tabelul 12, reiese că cauza avansării procesului malign a glandei tiroide este adresarea bolnavului

cu întârziere la medic, ce alcătuiește – 71,8%.

Din tabelul 13, reiese că cel mai des erori în diagnostic a cancerului glandei tiroide a fost comise de medicul de familie 56.4%, medicul chirurg 18.0%, medicul endocrinolog – 6% și medicul ORL – 4%.

Tabelul 11

Stabilirea diagnosticului cancerului glandei tiroide în Republica Moldova în anii 1980-2015

Anii	Toate cazurile	Metodile de stabilire a diagnosticului					
		Morfologic	RMN, USG-fia	Citologic	Radiologic	Markeri tumorali	Prin consiliu
1980	69	56		7	6		
1985	77	65		8	4		
1990	50	39		9	2		
1995	63	54		6	3		
2000	103	97		3	1	2	
2001	147	143		4			
2006	175	168	1	2	1	1	2
2008	233	225	3	3		2	
2009	269	260	4	2	2		1
2010	237	233		1		3	
2011	242	232		4	2	4	
2012	333	328		3		2	
2013	357	352		1	1	3	
2014	386	378	3	2		3	
2015	296	291	1	3			1
Total	3049	2929	12	58	22	24	4
Procent	100.0	97,8	0,2	0,8	0,3	0,8	0,1

Tabelul 12

Analiza cazurilor avansate (st. III – IV) a tumorilor maligne ale glandei tiroide conform „Fișei medicale a bolnavului ambulator” și „Procesului-verbal în caz de confirmare la bolnav a formei avansate a tumorii maligne” în Republica Moldova în anii 2010 – 2015

Anii	Total	Cazurile avansării									
		Examinare incompletă		Eroare de diagnostic		Examinare îndelungată		Evoluție latentă		Adresarea bolnavului cu întârziere	
		c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%	c.abs.	%
2011	76	2	2,6	3	3,9	4	5,3	16	21,0	51	67,2
2012	108	3	2,8	4	3,7	3	2,8	19	17,6	79	73,1
2013	97	2	2,1	3	3,1	3	3,1	17	17,5	72	74,2
2014	104	3	2,9	3	2,9	2	1,9	21	20,2	75	72,1
2015	80	1	1,3	1	1,3	2	2,6	19	23,7	57	71,1
Total	465	11	2,4	14	3,0	14	3,0	92	19,8	334	71,8

Tabelul 13

Examinare incompletă, eroare de diagnostic și examinare incompletă comise de medici, conform „Fișei medicale a bolnavului ambulator”, și „Procesului-verbal în caz de confirmare la bolnav a formei avansate maligne, în Republica Moldova în anii 2010 – 2015

Specialitatea medicală	Examinare incompletă, eroare de diagnostic, examinare îndelungată	
	c.a.	%
Medic de familie	22	56.4
Chirurg	7	18.0
Endocrinolog	6	15.4
ORL	4	10.2
Total	39	100,0

ANALIZA SWOT ÎN ONCOLOGIE INCLUSIV AL CANCERULUI TIROIDIAN

Puncte tari (forte, puternice)	Oportunități (resurse, este adecvat împrejurărilor, moment potrivit)
1. Implementarea Programului Național de prevenire și control al cancerului în Republica Moldova anii 2016 – 2025.	Se va efectua din bugetul de Stat, din sursele asigurărilor obligatorii de asistență medicală, din surse speciale (externe, granturi, fondul SCC, Academia de Științe) și bugetele locale Acest program a scos în evidență o gamă de subiecte importante cu privire la prevenire și tratament, schimbările importante în focusarea serviciilor oncologice ce s-au produs în ultimii câțiva ani, oferă oportunități adiționale pentru a îmbunătăți transformarea îngrijirilor oncologice din Republica Moldova. Ar da posibilitatea redierii cu 7% a mortalității prin cancer până în 2025
2. Îmbunătățirea acțiunilor de prervenire și riscul de cancer	Reducerea factorilor de risc (fumatul, excesul de greutate, alcoolul, inactivitatea fizică, radiațiile ultraviolete, infecțiile, regimul alimentar, stresul s.a.)
3. Depistarea timpurie a cancerului	Sensibilizarea populației este esențială pentru atingerea obiectivelor de reducere a diagnosticării cancerului în ultima fază
4. Consolidarea capacității de diagnosticare a cancerului	Laborator diagnostic modern va fi echipat pentru a maximiza automatizarea, controlul calității și accesul rapid la rezultatele testului Departamentele de diagnostic imagistic din centrele regionale din Bălți și Cahul trebuie consolidate pentru a include RMN și capacitatea CT pentru diagnosticarea cancerului
5. Extinderea măsurilor de screening a cancerului	Programele de screening a cancerului trebuie să fie consolidate prin supravegherea clară din partea IO și protocoalelor clare și obiectivelor pentru toate nivelurile sistemului de 50-74 ani.
6. Servicii mult mai disponibile pentru pacienți	Crearea a două centre oncologice regionale la Bălți și Cahul. Dezvoltarea rețelei oncologice naționale
7. Îmbunătățirea tratamentului de cancer	Echiparea, asigurarea cu personal și îmbunătățirea funcționării IMSP IO
8. Dezvoltarea îngrijirilor paliative	Aasigurarea accesului la îngrijiri paliative comprehensive și servicii de reabilitare pentru pacienții care au nevoie de astfel de servicii
9. Îmbunătățirea calității serviciilor de asistență	Continuarea dezvoltării protocoalelor clinice și căilor de tratament a pacientului Descentralizarea serviciilor și introducerea unor echipe multidisciplinare Dezvoltarea formării medicale continue a medicilor și a asistentelor medicale în domeniul oncologic
10. Consolidarea măsurilor de cercetate	Elaborarea cercetării științifice în toate domeniile de control a cancerului conform standardelor internaționale, disponibilități de resurse și controlului național, sporind producția de publicații științifice
Puncte slabe (vulnerabile, amenințări, puncte sensibile)	Dificultăți (greu de realizat)
1. Reducerea maladiilor oncologice cu proces avansat st. III-IV	Solicitarea cu întârziere de către bolnavi Evoluția latentă a bolii Erori în diagnostic și examinare incompletă
2. Sporirea eficacității tratamentului bolnavilor cu maladii oncologice maligne	Specifică maladiilor oncologice maligne
3. Cuprinderea populației prin tumori maligne cu examene profilactice	Posibilitățile reale a sistemului de ocrotire a sănătății (cadre, investigațiile instrumentale și de laborator, transport ș.a.).
4. Consolidarea IO ca Centru de Excelență de înaltă tehnologie	Necesitatea de surse financiare suplimentare și de timp
5. Dezvoltarea capacității centrelor oncologice regionale de a efectua intervenții chirurgicale de bază în domeniul asistenței oncologice	Crearea condițiilor necesare și pregătirea cadrelor medicale pentru efectuarea acestor prestări
6. Serviciul citomorfologic slab dezvoltat	Absența de cadre, din 12 laboratoare de citologie existente doar 7 sunt active, au echipament învechit
7. Organizarea în IO a unei secții de transplant a măduvei oaselor pentru acordarea asistenței medicale a bolnavilor hematologici	Necesitatea de surse financiare suplimentare, aparataj, pregătire a cadrelor medicale, încăperi speciale
8. Funcționarea secției de protezare maxico-facială	Necesitatea de surse financiare suplimentare, aparataj, pregătire a cadrelor

9. Elaborarea unei metode noi de dispanserizare și evidență a bolnavilor prin introducerea unui sistem informațional republican în cadrul „Cancer-Registrului” al R.Moldova	Necesitate de surse financiare suplimentate, aparataj, pregătire a cadrelor
10. Cercetările fundamentale în problemele profilaxiei primare și aplicative în domeniul oncologiei	Necesități financiare, aparataj, cadre, timp

Ridicarea nivelului incidenței a tumorilor maligne a Glandei Tiroide în Republica Moldova se datorează:

Organizării și activității departamentului oncologic regiunii Cap/Gât în cadrul IMSP Institutului Oncologic.

Ridicarea nivelului de diagnostic a acestor patologii, mai ales radioimagisticii (USF-fia glandei tiroide).

Mărirea duratei medii de vârstă a populației în Republica Moldova și creșterea ponderii populației în vârstă peste 50 de ani.

Ponderea mai mare a sexului feminin în structura populației.

Procesele de emigrație a populației, în deosebi a vârstei cuprinse între 20-40 ani.

Factorul alimentar.

Propuneri:

1. Implementarea Programului Național de prevenire și control a cancerului prin prevenirea factorilor de risc, elaborarea și efectuarea screening-ului cancerului Glandei tiroide.

2. Implementarea în practică a Protocoalelor Clinice în oncologie.

3. Ridicarea rolului medicului de familie și a medicilor specialiști: endocrinologi, chirurghi, ORL, endoscopiști ș.a. în depistarea precoce a cancerului Glandei tiroide.

4. Creșterea eficacității cabinetelor de control profilactic din raioane și municipii.

5. Elaborarea materialelor informative despre cancerul glandei tiroide pentru populație.

6. Ridicarea rolului instituțiilor medicale din alte departamente și private în depistarea cancerului inclusiv al glandei tiroide.

7. Organizarea și petrecerea seminarelor și a conferințelor științifico-practice cu lucrătorii medicali.

Bibliografie

1. Anestiadi Z. „Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în R. Moldova”. Zilele USMF „N. Testemițanu”. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților. Chișinău – 1990. p. 190.

2. Anestiadi Z. „Epidemiologia patologiei tiroidiene în R. Moldova”. Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. 20.12. 2007, Artamedica, Ediție specială.

3. Caloghera C, Bordoș D, Ioana Zosin, Aurora Mi-loș, Mogoșeanu A, Vărcuș Fl. *Chirurgia tiroidei și a paratiroidelor*. Editura „Mirton” Timișoara, ediția II-a, 1996, 320 p.

4. Cebotari A. *Ecografia glandei tiroide, paratiroide și salivare*. Editura „Universul”, Chișinău 1996, 231 p.

5. Cernîi A., Iacovleva I., Bogdanscaia N. et al. *Aspecte morfologice ale invaziei tumorale*. Conferința. 1995: 58 – 69.

6. Cernîi A., Țîbîrnă A., Clipca A., Toderăș M. *Carcinomul medular tiroidian: revista literaturii și date proprii*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale, nr.4 (13), Chișinău 2007, p.126-130.

7. Cernîi A., Țîbîrnă Gh., Clipca A. et al. *Considerente privind schimbările în timp de ordin epidemiologic și patologic ale tumorilor tiroidiene*. Congresul II Național de Oncologie, Chișinău. 2005: p. 31 – 33.

8. Chiricuță I., Gavrilesco T.H. *Cancerle tiroidiene*. În: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin. Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 4. 1984, p. 141 – 231.

9. Clipca A. „Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și „incipient””. Autoreferat disertație de doctor în medicină. Chișinău 2008, P.27.

10. Clipca A., Țîbîrnă A. *Incidența carcinomului tiroidian în R. Moldova și factorul iradiant*. Culegere de articole și teze, Congresul II Național de Oncologie, Chișinău 2005, p.33 – 35.

11. Dubinin O.N., Țîbîrnă A., Hotineanu V. *Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian*. Buletinul Academiei de științe a Moldovei. științe medicale, nr. 3(7), 2006, p.191-202.

12. Ghidirim N., „Oncologie clinică” curs de prelegeri pentru studenți și rezidenți., Chișinău 1998, p. 304.

13. Guțu E.V., Ghidirim Gh., Rojnovceanu Gh. „Surgical Pathology // Textbook for students and residents”. Ed. Publishing Center, Medicina – Chișinău, 2006.

14. Hotineanu V.T., „Chirurgie. Curs selectiv”, Chișinău 2008 p. 847. Capitolul II „Bolile chirurgicale ale tiroidei” p. 61-80.

15. Hotineanu V.T., Dubinin O.N. „Tratamentul chirurgical al gușei toxice cu component autoimun”. Al III-lea simpozion Național de chirurgie – Progrese și realizări deosebite în chirurgie. Tîrgu-Mureș, România, 1996, p. 81-82.

16. Iacobaș AD. „Biostatistica medicală”. Editura „Bucura Mond”, București, 1996, 176 p.

17. Milcu Șt., Arseni C., Juvara I., ș.a. „Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin”. Vol. 14, Cluj-Napoca, „I.P.Cluj”, 1984. Colecția Enciclopedia Oncologică. Capitol 5, Cancerle tiroidiene. p.140-243.

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 primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor 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;
 - в) 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. Ștefan 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 ½ A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țîbîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ștefan Gațcan**, doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftizio pneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Andrei Uncuța**, doctor în medicină, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

14. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 19.09.2016

Format 60x84/8

Coli de tipar 34

Tiraj 300 ex.

Comanda nr. 25

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8