

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

1(61)/2019

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 editarea 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 semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Revista este publicată cu sprijinul financiar al Institutului de Cardiologie

CHIȘINĂU 2019

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Stanislav Groppa, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Teodor Furdui, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Gheorghe Paladi, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Eva Gudumac, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Mihai Popovici, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Vladimir Hotineanu, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Nicolae Opopol, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Eremia Zota, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Ion Corcimaru, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Viorel Prisacari, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Victor Ghicavii, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Alexandru Eremia, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Aurel Grosu, prof. univ., Republica Moldova

Aurel Ivan, prof. univ., Iași, România

Bogdan Popa, prof. univ., București, România

Camelia Diaconu, prof. univ., București, România

Constantin Iavorschi, prof. univ., Republica Moldova

Constantin Spînu, prof. univ., Republica Moldova

Ecaterina Amosova, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

Elena Stoica-Mustafa, prof. univ., București, România

Ghenadie Curocichin, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Rojnovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ian Toma, prof. univ., Washington, SUA

Ion Bahnarel, prof. univ., Republica Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., Republica Moldova

Irinel Popescu, prof. univ., București, România

Liviu Grib, prof. univ., Republica Moldova

Marianna Karamanou, prof. univ., Creta, Grecia

Mihai-Leonida Neamțu, prof. univ., Sibiu, România

Minodora Mazur, prof. univ., Republica Moldova

Nicolae Costin, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Ninel Revenco, prof. univ., Republica Moldova

Norina Consuela Fornă, prof. univ., Iași, România

Olga Cernetchi, prof. univ., Republica Moldova

Olga Tagadiuc, prof. univ., Republica Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Franța

Ricard Cervera, prof. univ., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof. univ., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf. cercet., Republica Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., Republica Moldova

Victor Vovc, prof. univ., Republica Moldova

Vladimir Poleacov, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

Leonid Chișlaru, conf. univ., Republica Moldova

Angela Cracea, conf. univ., Republica Moldova

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Popovici Mihail, dr. hab. șt. med. prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

COPERTĂ: Ion Timotiu

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 МАН, Республика Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик МАН, Республика Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик МАН, Республика Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Георге Гидирим, проф., академик МАН, Республика Молдова

Теодор Фурдуй, проф., академик МАН, Республика Молдова

Георге Палади, проф., академик МАН, Республика Молдова

Ева Гудумак, проф., академик МАН, Республика Молдова

Михай Попович, проф., академик МАН, Республика Молдова

Владимир Хотиняну, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Николае Опопол, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Еремия Зога, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Ион Корчимару, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виорел Присакарь, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виктор Гикавий, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Александр Еремия, проф., Клуж-Напока, Румыния

Аурел Гросу, проф., Республика Молдова

Аурел Иван, проф., Ясы, Румыния

Богдан Попа, проф., Бухарест, Румыния

Камелия Диакону, проф., Бухарест, Румыния

Константин Яворски, проф., Республика Молдова

Константин Спиноу, проф., Республика Молдова

Екатерина Амосова, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

Елена Стойка-Мустафа, проф., Бухарест, Румыния

Генадие Курочкин, проф., Республика Молдова

Георге Чиобану, проф., Республика Молдова

Георге Рожновану, проф., Республика Молдова

Ян Тома, проф., Вашингтон, США

Ион Бахнарел, проф., Республика Молдова

Ион Молдовану, проф., Республика Молдова

Ион Цыбырнэ, проф., Республика Молдова

Иринел Попеску, проф., Бухарест, Румыния

Ливвиу Гриб, проф., Республика Молдова

Марианна Караману, проф., Крета, Греция

Михай-Леонид Нямуцу, проф., Сибиу, Румыния

Минодора Мазур, проф., Республика Молдова

Николае Костин, проф., Клуж-Напока, Румыния

Нинел Ревенко, проф., Республика Молдова

Норина Консуела Форна, проф., Ясы, Румыния

Олга Чернеци, проф., Республика Молдова

Олга Тагадиуц, проф., Республика Молдова

Плуэн Пиер-Франсуа, проф., Франция

Ричард Червера, проф., Барселона, Испания

Роберт Пиет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Роже Левы, проф., Рио-де-Жанейро, Бразилия

Валентина Стратан, конф., Республика Молдова

Виктор Ботнару, проф., Республика Молдова

Виктор Вовк, проф., Республика Молдова

Владимир Поляков, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

Леонид Кышлару, конф., Республика Молдова

Анжела Крача, конф., Республика Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Михай Попович, проф., академик МАН, Республика Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

Stanislav Groppa, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Teodor Furdui, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Gheorghe Paladi, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Eva Gudumac, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Mihai Popovici, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Nicolae Opopol, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Eremia Zota, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Ion Corcimaru, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Viorel Prisacari, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Victor Ghicavii, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Grosu, prof., Republic of Moldova

Aurel Ivan, prof., Iasi, Romania

Bogdan Popa, prof., Bucuresti, Romania

Camelia Diaconu, prof., Bucuresti, Romania

Constantin Iavorschi, prof., Republic of Moldova

Constantin Spinu, prof., Republic of Moldova

Ecaterina Amosova, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ukraine

Elena Stoica-Mustafa, prof., Bucuresti, Romania

Ghenadie Curocichin, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Rojnovanu, prof., Republic of Moldova

Ian Toma, prof., Washington, USA

Ion Bahnarel, prof., Republic of Moldova

Ion Moldovanu, prof., Republic of Moldova

Ion Tibirna, prof., Republic of Moldova

Irinel Popescu, prof., Bucuresti, Romania

Liviu Grib, prof., Republic of Moldova

Marianna Karamanou, prof., Creta, Greece

Mihai-Leonida Neamtu, prof., Sibiu, Romania

Minodora Mazur, prof., Republic of Moldova

Nicolae Costin, prof., Cluj-Napoca, Romania

Ninel Revenco, prof., Republic of Moldova

Norina Consuela Fornă, prof., Iasi, Romania

Olga Cernetchi, prof., Republic of Moldova

Olga Tagadiuc, prof., Republic of Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof., Franch

Ricard Cervera, prof., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf., Republic of Moldova

Victor Botnaru, prof., Republic of Moldova

Victor Vovc, prof., Republic of Moldova

Vladimir Poleacov, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

Leonid Chișlaru, conf., Republic of Moldova

Angela Cracea, conf., Republic of Moldova

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

Mihai Popovici, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Popovici Mihail, Anton Elena, Ciobanu Lucia.</i> Dezvoltarea cardiologiei în următorul deceniu.	<i>Popovici Mihail, Anton Elena, Ciobanu Lucia.</i> Cardiology development in the next decade.	<i>Попович М., Антон Е., Чобану Л.</i> Развитие кардиологии в следующем десятилетии.	9
--	--	--	---

ARTICOLE DE SINTEZĂ

<i>Popovici Mihail, Anton Elena, Ivanov Mihaela.</i> Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate.	<i>Popovici Mihail, Anton Elena, Ivanov Mihaela.</i> Microvascular coronary disorder: summary of updated aspects.	<i>Попович М., Антон Е., Иванов М.</i> Микрососудистая коронарная дисфункция: актуальные аспекты.	24
<i>David Lilia, Boiciuc Irina.</i> Diabetul zaharat și moartea subită cardiacă.	<i>David Lilia, Boiciuc Irina.</i> Diabetes mellitus and sudden cardiac death.	<i>Давид Л., Бойчук И.</i> Сахарный диабет и внезапная сердечная смерть.	34
<i>Țurcanu Veronica, David Lilia, Cuzor Tatiana.</i> Cardiopatia ischemică – cea mai frecventă cauză a aritmiilor ventriculare și a morții subite cardiace.	<i>Veronica Turcanu, Lilia David, Tatiana Cuzor.</i> Ischemic heart disease – the most common cause of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.	<i>Цуркан В., Давид Л., Кузор Т.</i> Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.	39
<i>Plugaru Ana, Ivanov Victoria, Popovici Mihail, Ivanov Mihaela.</i> SCA-NSTE și NSTEMI – lupii în blană de oaie.	<i>Plugaru Ana, Ivanov Victoria, Popovici Mihail, Ivanov Mihaela.</i> NSTEMI-ACS and NSTEMI – wolves in sheep's clothing.	<i>Плугару А., Иванов В., Попович М., Иванов М.</i> Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – волки в овечьей шкуре.	44
<i>Chiriliuc Nadejda.</i> Infarctul miocardic acut complicat cu fibrilație atrială.	<i>Chiriliuc Nadejda.</i> Atrial Fibrillation during Acute Myocardial Infarction.	<i>Кирилюк Н.</i> Острый инфаркт миокарда осложнённый мерцательной аритмией.	61
<i>Plugaru Ana, Ivanov Mihaela, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia.</i> Tratamentul inflamației în ateroscleroză și aterotromboză, între experiment și realitate.	<i>Plugaru Ana, Ivanov Mihaela, Ivanov Victoria, Ciobanu Lucia.</i> Anti-inflammatory treatment in atherosclerosis and atherothrombosis, from experiment to reality.	<i>Плугару А., Иванов М., Иванов В., Чобану Л.</i> Противовоспалительная терапия атеросклеротических и атеротромботических осложнений, экспериментальные данные и реальность.	65

- Ivanov Mihaela, Plugaru Ana.** Inflamația în patologia coronariană. **Ivanov Mihaela, Plugaru Ana.** Inflammation in coronary disease. **Иванов М., Плугару А.** 79 Воспаление при ишемической болезни сердца.
- Dumanschi Carolina.** Inhibitorii PCSK9 – un nou medicament cu efect de reducere a lipidelor. **Dumanschi Carolina.** PCSK9 inhibitors - a new drug of lipid lowering therapy. **Думански К.** Ингибиторы PCSK9 - новая лекарственная липидная терапия. 84
- Popescu Liuba, Cărăuș Alexandru, Sasu Diana.** Unele aspecte clinice în diagnosticul hiperaldosteronismului primar. **Popescu Liuba, Caraus Alexandru, Sasu Diana.** Some clinical aspects on primary aldosteronism. **Попеску Л., Карауш А., Сасу Д.** Некоторые клинические аспекты при первичном гиперальдостеронизме. 88
- Biță Angela, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Sapojnic Nadejda, Moiseeva Anna, Carauș Mihaela, Nacu Natalia.** Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. **Bitca Angela, Caraus Alexandru, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Sapojnic Nadejda, Moiseeva Anna, Caraus Mihaela, Nacu Natalia.** New interventional therapies in treatment of resistant hypertension. **Быткэ А., Карауш А., Москалу В., Чобану Н., Сапожник Н., Моисеева А., Карауш М., Наку Н.** Новые интервенционные методы лечения резистентной гипертонии. 93
- Mătrăgună Nelea, Cojocari Svetlana, Bichir-Thoreac Lilia.** Noi viziuni asupra factorilor de risc ai hipertensiunii arteriale esențiale la copii – rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei. **Matraguna Nelea, Cojocari Svetlana, Bichir-Thoreac Lilia.** New views on the risk factors for the essential arterial hypertension at children - the role of the hipovitaminosis and hyperhomocysteinemia. **Мэтрэгунэ Н., Кожокарь Н. С., Бикир-Тхорак Л.** Новые взгляды на факторы риска артериальной гипертензии у детей - роль гиповитаминоза D и гипергомоцистемии. 97
- Diaconu Nadejda, Boiciuc Irina, Racila-Iațco Sabina.** Sindromul de apnee obstructivă în somn – problemă de sănătate complexă. **Diaconu Nadejda, Boiciuc Irina, Racila-Iatco Sabina.** Obstructive sleep apnea syndrome – complex health problem. **Диакону Н., Боючук И., Рэчилэ-Яцко С.** Синдром обструктивного апноэ во сне – комплексная проблема здоровья. 109
- Toma Boris.** Apneea în somn și infarctul miocardic acut. **Toma Boris.** Sleep apnea and acute myocardial infarction. **Тома Б.** Синдром обструктивного апноэ сна и острый инфаркт миокарда. 115
- Știrbu Ana, Panfile Elena, Moscalu Vitalie, Vicol Aurelia.** Endocardită fungică – algoritm de diagnostic și tratament. **Știrbu Ana, Panfile Elena, Moscalu Vitalie, Vicol Aurelia.** Fungal Endocarditis - an algorithm of diagnosis and treatment. **Штирбу А., Панфил Е., Москалу В., Вicol А.** Грибковый эндокардит – алгоритм диагностики и лечения. 119

- Sapojnic Nadejda, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Semionov Lilia, Bîtcă Angela, Carauș Mihaela, Vîzdoagă Valeria, Nacu Natalia.* Rolul imagisticii prin rezonanță magnetică în patologia cardiovasculară. **125**
- Sapojnic Nadejda, Carauș Alexandru, Moscalu Vitalie, Ciobanu Nicolae, Semionov Lilia, Bitca Angela, Carauș Mihaela, Vizdoaga Valeria, Nacu Natalia.* Role of cardiac magnetic resonance imagery in cardiovascular pathology.
- Сапожник Н., Карауш А., Москалу В., Чобану Н., Семионов Л., Быткэ А., Карауш М., Выздоагэ В., Наку Н.* Роль магнитно-резонансной томографии сердца в сердечно-сосудистой патологии.

ARTICOLE ORIGINALE

- Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria.* Evoluția oxidului nitric la diferite etape după angioplastia coronariană în funcție de stentul utilizat. **132**
- Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria.* Evolution of nitric oxide in different stages after coronary angioplasty according to the type of implanted stent.
- Думански К., Иванов В.* Эволюция оксида азота на разных этапах после коронарной ангиопластики в зависимости от применения различных типов стентов.
- David Lilia, Grosu Aurel, Cuzor Tatiana, Boiciuc Irina, Ciobanu N.* Frația de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu tahiaritmii ventriculare post-infarct. **137**
- David Lilia, Grosu Aurel, Cuzor Tatiana, Boiciuc Irina, Ciobanu N.* Left ventricular ejection fraction in patients with late post-infarction ventricular tachyarrhythmias.
- Давид Л., Гросу А., Кузор Т., Бойчук И., Чобану Н.* Фракция выброса левого желудочка у пациентов с поздними постинфарктными желудочковыми тахиаритмиями.
- Căldare Liliana, Cuzor Tatiana, Grosu Aurel, Gratii Cristina, Dragan Ion.* Particularitățile monitorizării electrocardiografice a pacienților cu disritmii ventriculare post-infarct corespunzător unor parametri ecocardiografici. **142**
- Caldare Liliana, Cuzor Tatiana, Grosu Aurel, Gratii Cristina, Dragan Ion.* Electrocardiographic monitoring changes in postinfarction patients with ventricular arrhythmias according to some echocardiography parameters.
- Кэлдаре Л., Кузор Т., Гросу А., Гратий К., Драган И.* Особенности электрокардиографического мониторинга постинфарктных больных с желудочковыми нарушениями ритма в зависимости от некоторых эхокардиографических параметров.
- Căldare Liliana, David Lilia, Gratii Cristina, Țurcanu Veronica.* Particularitățile examenului electrocardiografic la pacienții diabetici cu disritmii ventriculare post-infarct. **147**
- Caldare Liliana, David Lilia, Gratii Cristina, Turcanu Veronica.* Electrocardiographic particularities in diabetic patients with ventricular arrhythmias after myocardial infarction.
- Кэлдаре Л., Давид Л., Гратий К., Цуркан В.* Особенности электрокардиографического исследования у постинфарктных больных с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с сахарным диабетом.

- Cenuşă Octavian, Cuzor Tatiana, Căldare Liliana, Ţurcan Veronica, Diaconu Nadejda, Ciobanu N.** Evaluarea comparativă a rezultatelor rezonanţei magnetice nucleare a cordului vs ecocardiografie standard la pacienţii care au suportat infarct miocardic. **Cenusa Octavian, Cuzor Tatiana, Caldare Liliana, Turcan Veronica, Diaconu Nadejda, Ciobanu N.** Comparative evaluation of the results of cardiac nuclear magnetic resonance vs standard ecocardiography in patients with myocardial infarction scar. **Ченушэ О., Кузор Т., Кэлда-ре Л., Цуркан В., Диакону Н., Чобану Н.** Сравнительная оценка результатов ядерного магнитного резонанса сердца и стандартной эхокардиографии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. 151
- Cuzor Tatiana, Ţurcanu Veronica, David Lilia.** Parametrii ecocardiografici la pacienţii cu risc crescut de moarte cardiacă subită după infarctul miocardic suportat. **Cuzor Tatiana, Turcanu Veronica, David Lilia.** Echocardiographic parameters in patients at high risk of sudden cardiac death after myocardial infarction. **Кузор Т., Цуркан В., Давид Л.** Эхокардиографические показатели у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда. 154
- Gîrbu Lucia.** Incidenţa dereglărilor de ritm şi conductibilitate în şocul cardiogen. **Girbu Lucia.** The incidence of rate and conductivity disorders in the Cardiogenic shock. **Гырбу Л.** Частота нарушений ритма и проводимости при кардиогенном шоке. 158
- Vataman Eleonora, Anestiadi Vasile, Calenici Eugen, Grosu Ala.** Incidenţa factorilor de risc cardiovascular la pacienţii cu afectare aterosclerotică concomitentă a arterelor coronare şi carotid. **Vataman Eleonora, Anestiadi Vasile, Calenici Eugen, Grosu Ala.** Incidence of cardiovascular risk factors in patients with concomitant atherosclerotic impairment of coronary and carotid arteries. **Ватаман Е., Анестиади В., Каленич Е., Гросу А.** Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сопутствующим атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. 161
- Lîsî Dorin, Vataman Eleonora, Filimon Silvia, Priscu Oxana, Aprodu Silvia, Cucuta Snejana.** Succesele reabilitării complexe de scurtă durată în staţionar după revascularizarea coronariană la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. **Lisii Dorin, Vataman Eleonora, Filimon Silvia, Priscu Oxana, Aprodu Silvia, Cucuta Snejana.** Successes of short-term comprehensive in-hospital rehabilitation after coronary revascularization in patients with chronic heart failure. **Лысый Д., Ватаман Е., Филимон С., Приску О., Кукутэ С.** Успехи комплексной больничной реабилитации после коронарной реваскуляризации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. 165
- Filimon Silvia, Vataman Eleonora, Lîsî Dorin, Priscu Oxana, Aprodu Silvia, Cucuta Snejana.** Reabilitarea precoce şi riscul spitalizărilor repetate după revascularizarea coronariană. **Filimon Silvia, Vataman Eleonora, Lisii Dorin, Priscu Oxana, Aprodu Silvia, Cucuta Snejana.** Early rehabilitation and risk of hospital readmissions after coronary revascularisation. **Филимон С., Ватаман Е., Приску О., Апроду С., Кукутэ С.** Ранняя реабилитация и риск повторных госпитализаций после коронарной реваскуляризации. 173

- Anna Moiseeva.** Efectele de-
nervării arterelor renale ver-
sus tratamentul farmacologic
asupra valorilor tensionale și
parametrilor funcției diastolice
la pacienții cu hipertensiune ar-
terială rezistentă la tratament. **180**
- Anna Moiseeva.** Effects of re-
nal artery denervation versus
pharmacological treatment on
blood pressure values and di-
astolic function parameters in
patients with treatment-resis-
tant hypertension.
- Мусеева А.** Сравнительное
исследование влияния десим-
патизации почечных артерий и
фармакологического лечения
на артериальное давление и
диастолическую функцию при
резистентной гипертонии.
- Cojocari Svetlana, Mătrăgu-
nă Nelea, Bichir-Thoreac Li-
lia.** Rolul leptinei și adiponec-
tinei în hipertensiunea arterială
asociată obezității la copii. **184**
- Cojocari Svetlana, Matra-
guna Nelea, Bichir-Thoreac
Lilia.** The Role of Leptin and
Adiponectin in the arterial
hypertension associated with
obesity in children.
- Кожокарь С., Мэтрэгунэ Н.,
Бикир-Тхоряк Л.** Роль леп-
тина и адипонектина в раз-
витии артериальной гипер-
тензии у детей с ожирением.
- Bichir-Thoreac Lilia, Mătră-
gună Nelea, Cojocari Svetla-
na.** Estimarea unor markeri ai
disfuncției endoteliale la copiii
hipertensivi supraponderali și
obezi cu istoric familial agra-
vat. **195**
- Bichir-Thoreac Lilia, Matra-
guna Nelea, Cojocari Svet-
lana.** Determination of some
markers of endothelial dysfunc-
tion in children with arterial hy-
pertension overweight/obesity
with family history burdened
by cardiovascular pathology.
- Бикир-Тхоряк Л., Мэтрэгунэ
Н., Кожокарь С.** Определе-
ние некоторых маркеров эн-
дотелиальной дисфункции у
детей с артериальной гипер-
тензией, избыточной массой
тела и отягощенным семей-
ным анамнезом.

CARDIOCHIRURGIE

- Moscalu Vitalie, Manolache
Gheorghe, Morozan Vladis-
lav, Moscalu Vitalie, Guzman
Iurie, Bătrînac Aurel.** Factorii
de risc ce pot determina recu-
rența insuficienței tricuspide
după o corecție reconstructivă. **201**
- Moscalu Vitalie, Manolache
Gheorghe, Morozan V., Mos-
calu Vitalie, Guzman Iurie,
Batrinac Aurel.** The risk fac-
tors of tricuspid insufficiency
after reconstructive correction.
- Москалу В., Манолаки Г.,
Морозан В., Москалу В., Гуз-
ган Ю., Бэтрынак А.** Фак-
торы риска определяющие
рецидив трикуспидальной
недостаточности после ре-
конструктивной коррекции.

STUDIU EXPERIMENTAL

- Ivanov Mihaela, Tacu Lilia,
Todiras Mihail, Cobet Vale-
riu.** Atenuarea inflamației re-
duce cardiotoxicitatea doxorubi-
cinii. **208**
- Ivanov Mihaela, Tacu Lilia,
Todiras Mihail, Cobet Vale-
riu.** Inflammation blunting
mitigates the doxorubicin in-
duced cardiotoxicity.
- Иванов М., Таку Л., Тоду-
раш М., Кобец В.** Подавле-
ние воспаления уменьшает
кардиотоксичность доксоруби-
цина.
- Gh. Țibîrnă, I. Mereuță, T.
Rotaru, N. Balan.** Nanotech-
nologii în medicină (nanome-
dicina) **213**
- Gh. Țibirna, I. Mereuta, T.
Rotaru, N. Balan.** Nanotech-
nology in medicine (nanomed-
icine)
- Цыбырнэ Г., Мереуцэ Т.,
Балан Н.** Нанотехнологии в
медицине (наномедицина)

CAZURI CLINICE

- Ion Popovici, Ina Palii, Petru Liuba, Natalia Gavriiliuc.** Urmărirea clinică a tratamentului coarctației de aortă cu o nouă generație de dispozitive. **Ion Popovici, Ina Palii, Petru Liuba, Natalia Gavriiliuc.** Clinical Follow-up of the treatment of aortic coarctation with a new generation of device. **Попович И., Палий И., Петру Л., Гаврилюк Н.** Клиническое наблюдение за лечением коарктации аорты с помощью приборов нового поколения. 217
- Tărăță Dumitru, Popovici Ion.** Tratamentul endovascular al anevrismului de arteră renală. **Tarita Dumitru, Popovici Ion.** Endovascular approach for renal artery aneurysm. **Тэрыцэ Д., Попович И.** Эндоваскулярное лечение аневризма ренальной артерии. 224
- Artiom Surev, Marcel Abraș, Andrei Grib.** Revascularizarea miocardică completă prin angioplastie coronariană în afectarea aterosclerotică avansată. **Artiom Surev, Marcel Abras, Andrei Grib.** Complete revascularization with coronary angioplasty in complex atherosclerotic disease. **Сурев А., Абраш М., Гриб А.** Полная реваскуляризация по средствам ангиопластики у пациента с комплексным атеросклеротическим коронарным поражением. 227
- Grejdieru Alexandra, Grib Livi, Samohvalov Elena, Grăjdieru Romeo, Cardaniuc Liudmila, Gârbu Lucia, Cardaniuc Irina, Marian Violeta, Panfile Elena.** Complicațiile neurologice la pacienții cu endocardită infecțioasă. **Grejdieru Alexandra, Grib Livi, Samohvalov Elena, Grăjdieru Romeo, Cardaniuc Liudmila, Girbu Lucia, Cardaniuc Irina, Marian Violeta, Panfile Elena.** Neurological complications in patients with Infective Endocarditis. **Грэждиеру А., Гриб Л., Грэ-ждиеру Р., Карданюк Л., Гырбу Л., Карданюк И., Мариан В., Панфил Е.** Неврологические осложнения при инфекционном эндокардите. 231

VARIA

- Voloceai Victoria, Mazur-Nicorici Lucia.** Criteriile clinice și biochimice de prognostic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate supuse drillingului ovarian laparoscopic. **Voloceai Victoria, Mazur-Nicorici Lucia.** Clinical and biochemical prognostic criteria in women patients with polycystic ovary syndrome and infertility undergoing ovarian laparoscopic drilling. **Волочай В., Мазур-Никорич Л.** Клинические критерии и биохимический прогноз у больных с синдромом поликистоза яичников и бесплодием с применением лапароскопического метода лечения. 234
- Ecaterina Sedaia.** Funcția diastolică, sistolică și globală a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic. **Sedaia Ecaterina.** Diastolic, systolic and global function of right ventricle in patients with metabolic syndrome. **Седая Е.** Диастолическая, систолическая и глобальная функция правого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом. 237

DEZVOLTAREA CARDIOLOGIEI ÎN URMĂTORUL DECENIU

Mihail POPOVICI – dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,

Elena ANTON – doctor în științe medicale,

Lucia CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercetător.

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală responsabilă de morbiditatea și mortalitatea în lume. Direcțiile de dezvoltare, preconizate în medicina cardiovasculară pentru următorii ani, vor servi imperativului de a le reduce. În articol sunt elucidate câteva din domeniile de perspectivă. Progresele notorii în imagistica medicală, medicina de precizie, genomică și epigenetică, în tehnologiile de elaborare de medicamente noi, în medicina regenerativă, medicina de prevenție etc., au fost atinse într-o strânsă colaborare interdisciplinară și vor permite o dezvoltare oportună în domeniul cardiologiei. Va fi necesară acumularea în continuare de dovezi verosimile pentru a atinge niveluri noi, exacte și personalizate în stratificarea riscului, în diagnosticarea precoce, în optimizarea tratamentului, profilaxia bolilor CV și menținerea stării de sănătate CV.

Cuvinte-cheie: imagistica medicală, genomics, medicina regenerativă, bolile cardiovasculare, medicina personalizată.

Summary. Cardiology development in the next decade

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the world. The expected development directions in cardiovascular medicine for the next 10 years will serve the imperative of reducing them. Some of the perspective areas of development are elucidated in the article. Notorious advances in medical imaging, precision medicine, genomics and epigenetics, new drug development technologies, regenerative medicine, prevention medicine, etc. have been reached in strong interdisciplinary collaboration and will allow adequate development in the field of cardiology. Additional data will be required to reach new, accurate and personalized levels of risk stratification, early diagnosis, treatment optimization, CV prevention and for maintaining CV health.

Key words: medical imaging, genomics, regenerative medicine, cardiovascular diseases personalized medicine.

Резюме. Развитие кардиологии в следующем десятилетии

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Наиболее перспективные направления развития исследований в области сердечно-сосудистой патологии ожидаемые в ближайшие годы послужат цели их сокращения. В статье рассматриваются некоторые из наиболее перспективных областей развития. Успешные достижения в области медицинской визуализации, точной медицины, геномики и эпигенетики, новых технологий разработки лекарственных препаратов, регенеративной медицины, профилактической медицины могут быть достигнуты в условиях тесного междисциплинарного сотрудничества и позволят обеспечить адекватное развитие и в области кардиологии. Потребуется дополнительные исследования, чтобы достичь новых, более точных и персонализированных уровней стратификации риска, ранней диагностики, оптимизации лечения, и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и тем самым сохранения сердечно-сосудистого здоровья.

Ключевые слова: медицинская визуализация, геномика, регенеративная медицина, сердечно-сосудистые заболевания, персонализированная медицина.

Introducere

În toamna anului trecut la inaugurarea lucrărilor Congresului european de cardiologie din or. München (Germania), renumitul cardiolog, superstarul internațional prof. Eugene Braunwald a menționat că progrese mai promițătoare în domeniul cardiologiei pentru următorii 10 ani vor fi atinse în direcția studiilor imagisticii cardiovasculare neinvazive, medicinei personalizate, geneticii medicale și ingineriei genice, farmagenomică și tehnologiilor inovatoare de elaborare a noilor medicamente. În această ordine de idei, conform

așteptărilor împărtășite de prof. E. Braunwald ne vom referi în continuare la unele aspecte cu caracter general ce țin de:

- Imagistica medicală, în special punerea în aplicare a tehnicilor de mare acuratețe, cum sunt cele ce combină imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia prin emisie de pozitroni, în diagnosticarea non-invazivă de leziuni coronariene, în diferențierea plăcilor vulnerabile de cele cu risc scăzut și identificarea grupurilor de pacienți ce necesită abordare deosebită.

- Genomica utilizată în stratificarea cu o mai mare precizie a riscului de boală coronariană. Îmbinarea datelor despre factorii clasici de risc cardiovascular cu datele obținute prin analize genomice va permite creșterea exactității de identificare a riscului pentru fiecare pacient în parte. Această abordare reprezintă una din direcțiile de maximă actualitate în dezvoltarea medicinei personalizate.
- Elaborarea de medicamente noi, spre exemplu, utilizarea în tratamentul hipolipemiant ai anticorpilor monoclonali pentru inactivarea PCSK-9 circulante (proprotein-convertazei subtilisin/kexinei tip 9) și prin urmare pentru micșorarea LDL-colesterolului, creează oportunități deosebit de promițătoare în conduita de tratament și prevenție a bolii coronariene.
- Medicina regenerativă în bolile cardiovasculare.

Imagistica medicală se marchează printre tehnologiile de vârf, care, probabil, vor determina schimbări cruciale în cardiologie în următorul deceniu. Ca disciplină științifică imagistica medicală face parte din ingineria imagistică biologică și cuprinde tehnicile de creare a imaginilor vizuale de structuri interne – organe sau țesuturi, precum și a reprezentării vizuale a funcției acestora, în scop de diagnostic și intervenție medicală. În acest aspect, ea poate fi convențional divizată în subcompartimentele *imagistică diagnostică* și *imagistică intervențională*. Activitatea de diagnostic și cea intervențională în bolile sistemului cardiovascular se referă la ramura disciplinară *imagistica cardiovasculară*. Importanța notorie pe care o comportă această direcție contemporană în cadrul domeniului cardiologic este datorată oportunităților și perspectivelor relevante în confirmarea, evaluarea și documentarea aspectelor structurale și funcționale ale sistemului cardiovascular, în general; ale bolilor cardiovasculare și factorilor de risc, în particular; în evaluarea dinamicii bolii și răspunsului la tratamentul aplicat; în utilizarea sumară corectă și justificată a datelor respective în cadrul cercetărilor științifice și clinice.

Categoriile tehnicilor imagistice cuprind metodele: *radiologice*; *imagistică prin rezonanță magnetică* (MRI); *ultrasonografie medicală*, *imagistica medicinei nucleare* precum și *alte tehnici*: endoscopie, elastografie, imagistică tactilă, termografie etc.

Vom elucidă câteva dintre cele mai moderne și progresive metode imagistice, care se preconizează să-și continue dezvoltarea într-un ritm rapid și în următorii câțiva ani. Tendințele primordiale în domeniul imagisticii cardiovasculare sunt cert trasate în cadrul recentelor întruniri mondiale, europene și naționale ale comunităților și societăților științifice de cardiologie. Scopul de perspectivă este crearea de noi oportunități

eficiente pentru diagnosticarea non-invazivă a bolii coronariene ocluzive.

Tomografia computerizată (Computed tomography, CT), fiind o metodă radiologică de explorare non-invazivă a cordului, arterelor coronariene și vaselor mari, oferă imagini secționale radiografice suprapuse, utilizând razele X și substanță de contrast. Una dintre aplicațiile sale clinice de o relevanță crescândă este determinarea scorului de calciu coronarian (*Coronary artery calcium scoring, CAC*). CT-scorul de calciu se apreciază prin scanare CT cu doze scăzute și ne prezintă informații referitor la încărcătura aterosclerotică cu conținut calcic în peretele vascular coronarian.

Continuă să se acumuleze date din studiile mondiale importante, precum PROMISE, MESA, Rotterdam Study, Dallas Heart Study, CONFIRM trial [1-4], care demonstrează că CT-scorul de calciu este un predictor elocvent al riscului pentru viitoarele evenimente coronariene, inclusiv în lipsa leziunilor stenozante pe arterele coronariene. În studiul PROMISE, prezentat la congresul ESC-2017 și AHA-2018, s-a demonstrat că CT-scorul de calciu a prezis evenimentele cardiovasculare la fel de bine ca și testele funcționale, cu avantaje autentice la capitolul cost și simplitate de utilizare [5].

Actualmente, CT-scorului de calciu este recomandat de AHA/ACC pentru evaluarea obligatorie a pacientului conform recomandărilor din noul ghid 2018 AHA/ACC privind Managementul Colesterolului [6], pentru a fi utilizat atât în determinarea riscului CV, cât și în argumentarea inițierii tratamentului cu statine. Utilitatea maximă a metodei respective apare la pacienții asimptomatici, pacienți de vârstă medie și pacienți cu risc mic și intermediar pentru evenimente CV majore calculate prin alte metode. Totodată, calcularea scorului de calciu nu este justificată la pacienții care au deja diagnostic precizat de CPI prin leziuni aterosclerotice, deci care au suportat infarct miocardic, angioplastie coronariană sau by-pass aorto-coronarian și la pacienții cu risc CV înalt [7].

Perfectarea continuă a tehnologiilor imagistice în cardiologie implică un număr tot mai mare de dovezi, justificând utilizarea metodelor funcționale de tomografie computerizată, incluzând CT miocardică de perfuzie (*Myocardial CT perfusion, CTP*) de stres și de repaus, și Rezerva fracțională de flux coronarian derivat CT (*CT-derived fractional flow reserve, FFRCT*), pentru ghidarea managementului clinic la pacienți cu boală ischemică suspectată. CT de perfuzie a devenit rapid o importantă tehnologie complementară Angiografiei coronariene CT (*Coronary computed tomography angiography, CCTA*) și este o tehnică de evaluare imagistică non-invazivă a perfuziei miocardice, care

permite crearea imaginii atenuării perfuzionale a ventriculului stâng, analogă tabloului de CT de perfuzie cu emisie de un singur foton SPECT [8]. De asemenea, se menționează micșorarea continuă a dozei de radiații utilizate în investigații prin CT, condiție care a condus la un interes tot mai mare în explorarea potențialului metodei CTP pentru testarea perfuziei miocardice de repaus și de stres, alături de rezonanța magnetică, tomografia computerizată cu emisie fonică unică și tomografia cu emisie de pozitroni. Detectarea ischemiei miocardice asociate la pacienții cu stenoze moderate și moderat-severe este un imperativ în luarea deciziilor clinice. Astfel, CT miocardică de perfuzie comportă informativitate autentică privind semnificația fiziologică a leziunilor coronariene stenozante intermediare [9] și permite depășirea limitărilor diagnostice ale angiografiei coronariene CT în anumite situații clinice [10].

Rezerva fracțională de flux coronarian este un indicator funcțional menit să documenteze relevanța hemodinamică a leziunilor coronariene stenozante și, prin urmare, să direcționeze deciziile de tactică ulterioară. Actualmente, drept standard de aur este acceptată estimarea FFR pe bază de cateter în proces de angiografie coronariană convențională, însă cercetările în această direcție continuă, având ca scop implimentarea alternativei non-invazive, micșorarea timpului, costurilor, dificultăților de estimare și a eventualelor complicații postcateterizare [11,12].

Aceste aspecte au fost minuțios discutate la Întrunirea științifică anuală 2018 a Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară (*Society of Cardiovascular Computed Tomography, SCCT*). Probabil, perspectiva unei aprecieri non-invazive de rutină a FFR-CT în cadrul CT-angiografiei coronariene sau în cadrul metodei funcționale progresive, precum este CT miocardică de perfuzie, va putea determina pe viitor substituția imagisticii nucleare de perfuzie miocardică.

Tendențele de extindere a dezvoltării tehnologiilor imagistice CT pentru următorii 5-10 ani sunt bazate, de asemenea, pe rezultatele promițătoare din studiile clinice mari SYNTAX III Trial, FFR-CT RIPCORD Study, PLATFORM, studii în care s-au dovedit beneficii, precum acuratețea diagnostică a FFR-CT la pacienții cu subsecție de CPI și cu angină pectorală stabilă, micșorarea numărului de cazuri care necesită efectuarea de angiografie coronariană percutană în următoarele 90 zile, micșorarea cazurilor de diagnosticare invazivă a leziunilor non-obstructive coronariene, utilizarea semnificativ mai economă de resurse [13-15].

Un aspect aparte a fost elucidat în SYNTAX III REVOLUTION Trial pentru echipele de lucru pe cord. În aspectul luării deciziilor, la pacienții cu boală coronariană complexă (cu leziuni stenozante de trunchi

coronarian, cu leziuni multivasculare) fie în baza rezultatelor coronaroangiografiei convenționale, fie a CT-angiografiei coronariene – nu au fost stabilite divergențe decizionale privind tactica ulterioară. Datele respective sugerează posibila fezabilitate a procesului decizional și a planificării tratamentului exclusiv în baza acestei modalității imagistice non-invazive respective și a datelor clinice [16].

Se presupune dezvoltarea unei integrări mai strânse a metodelor imagistice între ele, cu formarea *metodelor hibride*, cum ar fi combinarea posibilităților tomografiei computerizate și metodei ecografice, pentru a oferi avantaje diagnosticării și conduitei periprocedurale.

Imagistica prin rezonanță magnetică (Magnetic resonance imaging, MRI) sau imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) este o tehnică de investigare non-invazivă a structurilor anatomice și a proceselor funcționale, care se bazează pe convertirea în imagini a semnalelor emise de nucleele atomilor de hidrogen din țesuturi și organe la interacțiunea acestora cu undele de radiofrecvență create de un câmp magnetic puternic. Aplicațiile cardiovasculare ale RMN sunt evaluarea cordului, arterelor coronariene și vaselor mari, estimarea perfuziei și viabilității miocardului, funcției cardiace, bolilor miocardice inflamatorii, infiltrative, malformațiilor cardiace congenitale etc. Beneficiile metodei, pe lângă valoarea diagnostică, sunt considerate lipsa expunerii la radiații ionizante și disponibilitatea relativă în instituțiile medicale, comparativ cu metodele medicinei nucleare PET și SPECT. În plus, superioritatea combinației imaginilor de amplificare tardivă de gadolinu și a imagisticii de perfuzie cardiacă față de metoda SPECT, în diagnosticul bolii coronariene, a fost demonstrată într-un studiu mare multicentric prospectiv CE-MARC [17].

În anii viitori, imagistica prin RMN va continua să constituie instrumentul non-invaziv de valoare esențială în diagnosticarea și managementul patologiilor cardiovasculare în întreaga lume. Ca direcție de perspectivă notorie, în contextul interesului către oportunitățile non-invazive de diagnosticare și monitorizare a bolii coronariene ocluzive, se evidențiază RMN în evaluarea viabilității miocardului, RMN de perfuzie miocardică cu substanță de contrast (pe bază de gadolinu), RMN de perfuzie de stres farmacologic (cu adenozină). De asemenea, se întreprind eforturi în direcția standardizării și simplificării protocoalelor, amplificării continue a calității imaginilor și scurtării duratei investigaționale (cum ar fi spre exemplu accelerarea formării 3D imaginii cordului integru prin RMN cardiac funcțional pe durata reținerii unice de respirație [18]). Se pune accent pe creșterea acurateții de estimare a caracteristicilor ti-

sulare: celularitate, vascularizare, permeabilitate, metabolism [19].

Un trend de perspectivă în dezvoltarea imagisticii prin rezonanță magnetică îl constituie imagistica integrată multimodală, în special cercetări în domeniul combinării RMN/PET, care oferă posibilități captivante pentru colectarea de date ample morfologice și funcționale hibride, adică din RMN și PET concomitent [20].

Imagistica prin RMN intervențională este încă o direcție de dezvoltare pentru viitorul apropiat, în care utilizarea intraoperatorie a tehnologiilor RMN nu doar va elimina în întregime radiațiile în timpul procedurilor îndelungate, cum ar fi ablația electrofiziologică, dar și va asigura monitorizarea și dinamica curentă a conduitei intervenționale.

Imagistica medicinei nucleare este o modalitate imagistică funcțională, care implică aplicarea internă a radionuclizilor (thallium-201, technetium-99m) în diagnosticul și tratamentul patologiilor. Scintigrafia creează imagini bi-dimensionale, iar Tomografia prin emisie de pozitroni (*Positron emission tomography, PET*) și Tomografia computerizată prin emisie de un singur foton (*Single photon emission computed tomography, SPECT*) generează imagini tri-dimensionale. În cazul tehnicilor tomografice 3D: SPECT folosește datele camerelor gamma de captare de la mai multe proiectoare, care pot fi reconstruite în diferite planuri, pe când PET folosește detectarea de coincidențe pentru a reda imaginea proceselor funcționale.

Imagistica nucleară în cardiologie se aplică în cuantificarea perfuziei miocardice, estimarea ischemiei și viabilității miocardului, funcției cardiace, extensiei și severității bolii, evaluării riscului pentru evenimente cardiace în aprecierea strategiei terapeutice. Pe lângă imagistica statică de perfuzie miocardică, de obicei, sunt folosite testele de stres fizic sau farmacologic (adenozină, dobutamină). Principalele aplicații clinice ale metodelor radionucleare în cardiologie se referă la boala coronariană, manifestând totodată informativitate majoră în unele aspecte diagnostice în valvulopatii, malformații cardiace congenitale, cardiomiopatii etc. [21].

Tendințele de dezvoltare preconizate pentru acest sector în viitoarea decadă sunt legate de următoarele domenii: elaborarea noilor radiotrasori și perfecționarea camerelor și softului, pentru creșterea calității imaginilor, ameliorarea acurateții și informativității datelor obținute, precum și a accesibilității metodelor nucleare; diminuarea expoziției și riscurilor radiației ionizante; modernizarea screeningului imagistic cardiac în insuficiența cardiacă, afectarea coronariană microvasculară etc., în scopul considerării tratamentelor adiționale; cercetarea oportunităților de vizualizare directă a ima-

gini ischemiei miocardice, decât a dovezilor de ischemie; introducerea pe larg în practica de diagnosticare a tehnologiilor hibride, spre exemplu SPECT/CT, PET/CT [22-24].

Avantajele certe prezentate de PET și SPECT în diagnosticarea patologiilor CV sunt totodată asociate de expoziția la radiații ionizante, considerație importantă atât referitor la pacient, cât și la echipa implicată în proces [25]. Tentativele de rezolvare a acestui aspect nociv vor desemna preocupările specialiștilor în domeniul tehnologiilor inovaționale pe parcursul anilor următori, și vor atinge nu doar sfera imagisticii nucleare, dar și cea a metodelor radiologice, CT, utilizate în scopuri diagnostice și intervenționale în laboratoarele de cateterism și angiografie.

Eforturile mari în problema reducerii dozei de radiații vor implica, probabil, utilizarea în creștere a ecoului de ultrasunete a metodelor ecografice, în special a ecografiei transesofagiene.

În acest context, dispozitivele pentru tehnologii de 3D imagistica ecografică, obțin un rol important în educație, planificare și suportul investigațiilor și intervențiilor, precum și în prezentarea de date pentru crearea modelelor tridimensionale de vase și organe.

O direcție absolut inovațională, strâns legată de modalități imagistice de obținere a datelor, este generarea de 3D modele plastice, biotissulare sau hibride, numite și dispozitive additive fabricate (*Additive manufactured devices*). Aceste modele vor putea fi imprimate la solicitare, de scanere speciale, și vor reprezenta unități de structuri anatomice – organe, părți de organe, țesuturi, vase etc., dar și de dispozitive implantabile. Actualmente, modelele anatomice tridimensionale sunt create în baza informației furnizate de CT, RMN și imagistica ecografică 3D.

Perspectivile creării 3D modelelor în cardiologie sunt axate pe imperativele dictate de problemele cardiologiei pediatrice, malformațiilor cardiace congenitale, bolilor valvulare, patologiilor vasculare, bolilor miocardice, inclusiv cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, insuficiența cardiacă cronică etc. [26,27].

Domeniul 3D modelării va implica neapărat eforturi importante ale echipelor multidisciplinare de specialiști, și, nu în ultimul rând, aspecte juridice, cu considerații de legiferare și legalizare.

În linii mari, putem concluziona că în următorul deceniu imagistica medicală în cardiologie va continua să aparțină domeniului tehnologiilor inovaționale de vârf și să se dezvolte în direcția lărgirii indicațiilor și posibilităților metodelor imagistice, utilizării tehnicilor hibride în scopul combinării avantajelor și depășirii dezavantajelor metodelor utilizate separat, micșorării timpului și simplificarea metodologiilor de realizare,

creșterii acurateții diagnostice și optimizării procedurilor intervenționale, asigurarea disponibilității în instituții medicale de scară medie și mica, minimizării efectelor nocive asupra pacientului și echipei medicale, realizării perspectivelor de viitor în ceea ce ține de factorii de risc CV, diagnosticarea non-invazivă a bolii coronariene ocluzive, precum și de tehnologiile 3D modelării în cardiologie.

Medicina personalizată. Începând cu anii 1990, s-a instituit era *Medicinii bazate pe dovezi (MBD)*. Din acel moment, marea majoritate a modelelor de tactici medicale, acceptate actualmente spre utilizare, sunt bazate pe standardele de conduită argumentate prin mediile rezultatelor statistice, obținute în cadrul studiilor de cercetare pe cohorte mari, randomizate, placebo-controlate, multicentrice. Medicina personalizată (MP) sau Medicina de precizie este un model de abordare medicală nouă, care a început să se dezvolte în paralel cu MBD, aproximativ din anii 2000, care va domina direcțiile de dezvoltare în următorii ani, și căreia, cu mare probabilitate, îi aparține viitorul în medicină. MP este fundamentată pe principiul științific despre caracterul personalizat al profilului *genetic* (structura irepetabilă a ADN-ului, specifică fiecărui individ în parte) și al profilului *fenotipic* (ansamblul de trăsături și proprietăți ale organismului, realizate ca rezultat al relației dintre gene și factorii de mediu). Conceptul de MP reprezintă totalitatea metodelor de profilaxie, diagnosticare, intervenție și medicație al patologiilor și factorilor de risc, bazate pe stratificarea pacienților în grupuri conform markerilor genetici și moleculari particulari.

Idea necesității de a individualiza tratamentul o găsim încă la Hipocrate, însă, noțiunea de MP, în sensul utilizat actualmente, se datorează descoperirii dovezilor științifice oferite de *Medicina moleculară*, în special ale realizărilor în *Genomică* – compartiment al Geneticii moleculare, care studiază totalitatea de informație ereditară și gene, conținute în codul genetic, numit genom. Datorită oportunităților de identificare a diferențelor dintre grupurile de pacienți, care sunt determinate de particularitățile lor genetice și de variațiile fenotipice, devin accesibile instrumente mai exacte de evaluare și de corecție a predispoziției la factori de risc și la anumite tipuri de evoluție ale patologiilor. Mișcarea în această direcție, oferă medicinei practice întreg potențialul de dirijare efectivă a răspunsului la tratament, de detectare a celor mai eficiente ținte terapeutice și biomarkeri, de elaborare a testelor moleculare pentru un diagnostic de înaltă precizie, de micșorare a costurilor fără compromiterea calității și rezultatului etc. [28, 29].

Schimbări esențiale în cardiologia de viitor, privită prin prisma MP, vor fi remarcate în:

- I. Domeniul bolilor cardiovasculare monogenice;
- II. Domeniul bolilor cardiovasculare multifactoriale și factorilor de risc CV.

Direcțiile principale de dezvoltare ale MP includ următoarele tehnologii inovatoare, care pot servi scopurilor unuia sau ambelor domenii menționate mai sus:

- tehnologiile de secvențiere de următoarea generație;
- celulele stem pluripotente induse;
- terapia bazată pe genotip;
- terapia genică;
- studiile de asociere genomică;
- epigenetica;
- biomarkerii genetici și fenotipici;
- testarea genetică etc.

MP în domeniul bolilor cardiovasculare monogenice. În mod firesc, MP în cardiologie implică primordial aria bolilor cardiovasculare monogenice, deci, cu mutații implicate la nivelul unei singure gene. Cele mai importante dintre aceste boli sunt cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, cardiomiopatia restrictivă, sindroamele variațiilor genetice de QT (prelungit – LQT și prescurtat – Brugada), tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, hipercolesterolemia familială malignă, sindromul Marfan, malformații cardiace congenitale genetice etc. Amintim, că în cazul bolilor monogenice defectul afectează o singură genă, iar mutația respectivă este transmisă ereditar conform principiului mendelian (autosomal dominant sau recesiv, X-lincat dominant sau recesiv, sau Y-lincat), din care motiv poartă și numele de boli mendeliene. Există și boli monogenice cu o transmisie ereditară diferită de cea clasică mendeliană, cum sunt bolile ereditare mitocondriale prin transmisie integrală a genomului mitocondrial matern. Odată cu dezvoltarea continuă a tehnologiilor genomice, a devenit clar că definiția de boală monogenică este una convențională. Pe lângă defectul de genă sau defectul mitocondrial, ca determinante ale realizării bolii, sunt implicate circumstanțele de *corelație genotip – fenotip*. Un singur genotip poate fi bază pentru numeroase variante de expresie fenotipică – în cazul diferitor combinații de factori externi, care influențează evoluția individului. Prin urmare, putem apela la această logică pentru a modela anumite combinații ”*protectorii*” pentru pacienți. MP folosește oportunitățile de dirijare anume ale acestor mecanisme. Astfel, MP deschide calea unor progrese autentice în prevenirea și tratamentul bolilor CV determinate de zordini genetice [30, 31].

În abordarea genomică personalizată a grupurilor de pacienți cu boli CV monogenice, pot fi identificate câteva direcții tehnologice progresive notorii pentru

următorii ani: secvențierea de următoarea generație, celulele stem pluripotente induse, terapia bazată pe genotip și terapia genică.

Secvențierea de următoarea generație (Next-generation sequencing, NGS) este metoda de determinare a secvenței nucleotidice în molecula de ADN și poate fi realizată prin intermediul tehnologiilor de secvențiere a întregului genom (*whole genome sequencing, WGS*) sau a întregului exom (*whole exome sequencing, WES*). Exomul este parte din genom ce include doar exoni (adică doar secvențe de gene codificatoare de informație), fără introni (secvențe non-codificatoare). Exomul uman conține doar aproximativ 1% din genom, cu toate acestea, mutațiile în exom constituie circa 85% din toate mutațiile asociate cu boli. În medicină, metoda de secvențiere NGS este utilizată pentru studierea structurii genomului, secvențelor de aminoacizi ai proteinelor codificate, în descoperirea mutațiilor genice, identificarea biomarkerilor genetici asociați cu boli și riscuri de îmbolnăvire, identificarea țintelor pentru medicamente noi. Drept exemplu, în care se face utilă această metodă, este identificarea mutațiilor titinei (conectinei), unei proteine gigante cu rol important în contracția țesutului muscular striat. Mutațiile titinei cauzează peste un sfert din cazurile de cardiomiopatii dilatative [32].

Celulele stem pluripotente induse umane (human induced pluripotent stem cells, hiPSC) pot fi obținute prin reprogramare din celule mature specializate ale corpului uman (*Gurdon JB, Yamanaka Sh*, Premiul Nobel în Fiziologie sau Medicină, 2012) [33]. Dezvoltarea metodei în deceniul următor va determina noile direcții revoluționare în *Ingineria tisulară* prin producerea cardiomiocitelor sănătoase, celulelor vasculare etc. din celulele reprogramate ale pielii, cu perspective de utilizare în 3D modelarea tisulară, în regenerarea cardiacă, în prevenția și tratamentul cardiomiopatiilor, sindromelor genetice, dar și a bolilor CV multifactoriale, cum sunt cardiopia ischemică sau insuficiența cardiacă.

Pe lângă oportunitățile promițătoare în tratamentul bolilor monogenice, hiPSC vor permite modelarea patologiilor CV și desfășurarea studiilor relevante *in vitro*, pentru a evalua mai exact mecanismele patogenetice și pentru a testa tratamentele farmacologice inovatoare în vederea eficacității și toxicității noilor preparate. Datorită unor aspecte etice și tehnice, utilizarea celulelor stem umane embrionare (*hESC*) pentru scopurile menționate este una controversată. Astfel, anume celulele stem pluripotente hiPSC, derivate din celule mature diferențiate, vor fi pe larg utilizate în experimente și cercetări asupra dezordinilor CV ereditare [34-37].

La *Terapia bazată pe genotip* se referă deciziile terapeutice bazate pe *Farmacogenomică* – ramură practică a farmacologiei, care studiază influența com-

ponentei genetice a individului asupra răspunsului la remediile medicamentoase. Scopul principal urmărit este optimizarea farmacoterapiei aplicate, cu alte cuvinte, implementarea practică a principiului de a oferi medicamentul potrivit pacientului potrivit. Va domina caracterul ținut și va crește eficacitatea tratamentului, totodată, se vor micșora efectele adverse. Abordările terapeutice actuale de tip ”tentative-erori” vor ceda locul terapiilor bazate pe cunoștințele despre particularitățile genotipice – variantele de gene codificatoare de enzime, componentele moleculare, proteinele structurale, funcționale etc. Aceste particularități genotipice diferă în diverse grupuri de pacienți supuși aceluiași tratament și explică, într-un final, diferențele de răspuns la terapia aplicată și diferențele de reacții secundare dezvoltate [38, 39]. De exemplu, este cunoscut faptul că circa 75% din totalitatea enzimelor implicate în metabolismul medicamentelor, toxicelor și produselor metabolice endogene fac parte din familia *citocromului P450 (CYP)*. Multiplele variații existente ale spectrului de enzime CYP se fac responsabile pentru majoritatea diferențelor de răspuns la terapiile medicamentoase actuale [40].

Dovezi impresionante ne oferă studiile clinice mici. Unul din ele a arătat că remediul antiaritmie clasa Ic Flecainida micșorează aritmia ventriculară indusă de efort la pacienții cu sindrom de tahicardie ventriculară catecolaminergică polimorfă, ținând direct defectul molecular genetic de la nivelul canalelor de eliberare a Ca^{2+} ale receptorilor ryanodinici cardiaci. Flecainida inhibă eliberarea prematură de Ca^{2+} , efect ce nu a putut fi atins cu terapia convențională cu β -blocant \pm blocant canalelor de Ca^{2+} [41]. În mod similar, la pacienții cu sindromul QT lung tip 3 (LQT3), preparatul antiaritmie clasa Ib Mexiletina scurtează intervalul QT și cauzează reducerea importantă a incidenței evenimentelor aritmice critice: torsada vârfurilor cu sincopă aritmice, stop cardiac sau moarte subită. Mexiletina blochează influxul tardiv de sodiu, cauzat de mutații în gena *SCN5A* codificatoare de subunități-alpha ale canalelor de sodium [42].

Pentru câteva dintre medicamente, frecvent utilizate în practica cardiologică, sunt deja identificate influențele genomice asupra răspunsului pacientului la preparat. Pentru Clopidogrel, răspunsul la terapie este determinat de câteva variații diferite a genei *CYP2C19*; pentru Simvastatină, de variațiile genice ale *SLCO1B1* sau ale *CYP3A4*; pentru Warfarină, de *CYP2C9* sau de *VKORC1*; pentru Carvedilol, a genei *ADRB1* etc. [38,43]. Importanța practică a acestor descoperiri se reflectă în următoarele: atunci când vom cunoaște care dintre variațiile genice este prezentă la pacientul concret, vom gestiona procesul terapeutic cu mare exacti-

tate, evitând situații de tratament inefficient sau toxic, dar și pierderi de timp și surse.

Terapia genică include ansamblul de metode de inginerie genică (biotehnologice) și medicale, folosite pentru introducerea modificărilor în aparatul genetic al celulelor somatice umane, în scopul tratării bolilor. Terapia genică sau *abordările terapeutice genetice* în cardiologie, au drept domeniu de implementare, bolile CV cu componentă ereditară. În componența acestor tehnici de conduită intră *tratatamentul cu proteine sau enzime "terapeutice"*, adică structuri proteice valide, fără defecte. Aceste proteine sunt generate cu ajutorul *virusurilor adenoasociate* (VAA) cardiotropice. În studiu randomizat placebo-controlat, Ca^{2+} -ATPaza reticulului sarcoplasmatic SERCA2a din VAA tip1 a fost introdusă intracoronarian și a arătat beneficii în stabilizarea clinică temporară, întârzierea apariției evenimentelor CV și micșorarea frecvenței acestora la pacienții cu IC avansată [44].

Se elaborează și metode de *corecție pe bază de ARN* a defectelor genice. ARN-ul are rol de suport temporar și de transportare al informației genetice necesare pentru sinteza ulterioară de proteine, rol în catalizarea unor reacții biochimice, rol de ghid pentru enzime, rol în reglarea expresiei genelor etc. ARN-ul este sintetizat prin copiere numită transcripție de pe fragmentele de ADN, care servește drept matriță. Astfel, în cadrul metodelor de corecție a defectelor genice pe bază de ARN, tot cu ajutorul vectorilor virusurilor VAA menționate mai sus, este mediat *transferul de gene*. Deja au fost obținute rezultate semnificative *in vivo* în tulburările de coagulare, boli hemoragice ereditare, dezordinile miocardice, insuficiența cardiacă. Printre ținte primordiale ale terapiei genice în cardiologie la moment se consideră: țintele cardiace – ischemia severă cardiacă, insuficiența cardiacă, restenoza intrastent, tromboza tardivă de stent, incompetența graftului venos; țintele vasculare periferice – ischemia periferică severă, ulcere, amputații, restenoze intrastent, incompetența graftului venos, circulație insuficientă după intervenția chirurgicală vasculară; țintele sistemice și hepatice – ateroscleroza, unele forme de dislipidemie [45, 46].

MP în domeniul bolilor cardiovasculare multifactoriale și factorilor de risc CV. Spre deosebire de rolul primordial, pe care îl au asocierile variațiilor genetice în bolile monogenice, în cadrul bolilor CV comune multifactoriale, acești factori genetici, deși au contribuție la apariția acestor boli, comportă o importanță clinică secundară. În aceste cazuri ne vin în ajutor *studiile de asociere genomică (genome-wide association studies, GWAS)*. Studiile respective evaluează toate polimorfismele cunoscute și stabilesc asocierile secvențelor genomice cu boala multifactorială sau cu factorii de risc.

S-a reușit identificarea asocierilor genomice cu prevalența cardiopatiei ischemice, infarctului miocardic, hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, insuficienței cardiace, sindromului metabolic, obezității, aterosclerozei, diabetului zaharat etc., cu un viitor promițător în modalitățile de diagnosticare și tratament cardiologic personalizat.

Pentru că în dezvoltarea bolilor CV comune sunt implicați concomitent mai mulți factori determinanți (genetici și non-genetici – interni anatomofiziologici și externi de mediu), devin dificile eforturile de dirijare și prognozare a răspunsului final al organismului la modificările unuia din factori. Ca exemplu pot servi controversele în unele cercetări. Este cunoscut că la mai multe populații alela cromozomului 9p21.3 (*alele* – diferite forme pe care le poate avea aceeași genă, poziționate pe sectoare similare numite *locusuri* ale cromozomilor omologi și care pot determina sau nu trăsături fenotipice diferite) este responsabilă de riscul pentru boala arterelor coronariene, în special pentru dezvoltarea infarctului miocardic. Totuși intervențiile genetice în acest locus, deși aveau ca scop micșorarea riscului, nu au reușit să demonstreze ameliorare semnificativă a riscului dezvoltării infarctului [47]. Aceeași lipsă de coerență sau asociere prea slabă cu semnificația clinică țintită a fost raportată în unele studii în hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă și alte boli CV cu component fenotipic puternic. Este cunoscută asocierea nivelurilor înalte de HDL-colesterol cu micșorarea riscului CV. Însă tentativele de modulare genetică a creșterii HDL-colesterolului nu au adus modificări importante asupra riscului CV, pentru că în lanțul causal participă și alte verigi, cum ar fi nivelul crescut de proteina-C-reactivă, care a compromis eforturile și a neutralizat beneficiile HDL-colesterolului crescut. Astfel de rezultate sunt fundamentale, deoarece explică cazurile când unele terapii care modulează efectiv concentrațiile de HDL-colesterol, în pofida așteptărilor, nu conduc la diminuarea riscului de infarct miocardic acut [48].

Dimpotrivă, sunt impresionante rezultatele clinice obținute prin inhibarea Proprotein-convertazei subtilisin/kexinei tip 9 (PCSK-9), enzimă cu rol în încetinirea metabolismului LDL și dezvoltarea hiperLDLcolesterolemiei. Cu preparate inhibitoare de PCSK-9, pe lângă scăderea elocventă a concentrațiilor plasmatiche de LDL-colesterol se reușește diminuarea clinic confirmată a riscului pentru evenimente CV, fapt ce prezintă dovezi de cauzalitate și oferă perspective mari noilor abordări terapeutice [49].

Așadar, genomul care este moștenit de un individ determină doar o parte din profilul său de riscuri pentru bolile multifactoriale. Aceste aspecte "supra"genetice

reprezintă domeniul de competență al epigeneticii. *Epigenetica* studiază legitățile modificărilor ereditare ale genomului care nu implică schimbările în secvența de ADN. Deci modificările epigenetice nu ating structura primară a ADN-ului, ci interesează doar schimbări în activitatea și expresia genelor, variații fenotipice transmise ereditar sau cele determinate de factori de mediu. Conceptul epigenetic în cadrul MP este unul promițător datorită caracterului reversibil al mutațiilor epigenetice, spre deosebire de mutațiile genetice, ceea ce acordă posibilități pentru reprogramarea fenotipului cardiovascular personalizat [50]. Mecanismele epigenetice sunt divizate în 3 grupuri: (1) modificări chimice – metilarea ADN-ului; (2) modificări post-tranșlaționale de *histone* (proteine nucleare cu funcții de aranjare a ADN în nucleul celular și de reglare epigenetică a proceselor de transcripție, replicare, reparație); (3) reglarea expresiei genelor prin ARN-noncodificatorii (microARN, IncARN etc.) [51]. Spre exemplu, câteva studii mari au arătat o scădere globală importantă de metilare ADN la pacienții cu HTA esențială. În plus, la pacienții hipertensivi este dereglată expresia genei microARN-non-codificatoare de tip miR-9 și miR-126, în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, aceste gene reglatorii sunt asociate și cu prognosticul de afectare organică în HTA. Ele pot servi drept biomarkeri epigenetici și ținte terapeutice la pacienții cu HTA esențială [52].

Este demonstrat că o serie de factori de mediu contribuie în mod semnificativ, pe parcursul întregii vieți, la realizarea mecanismelor epigenetice individuale. Drept factori incriminați sunt considerați atât condițiile de dezvoltare intrauterină, factorii poluanți, zgomotul, fumatul, alimentația nesănătoasă, infecțiile etc., cât și circumstanțele socioculturale și economice. Factorii de mediu pot dereglă homeostaza cardiovasculară, influențând disfuncția endotelială, modificări vasculare de vârstă, starea cardiomiocitelor, nivelul de risc CV, inclusiv dislipidemia, hipertensiunea, obezitatea și diabetul [53, 54].

Scopul definitoriu al MP este de a evidenția caracteristicile genetice ale individului, stilul lui de viață și factorii de mediu – pentru a identifica cauzele și riscurile de boală și pentru a adapta într-un mod individualizat strategiile specifice terapeutice și de prevenție. Din acest punct de vedere, informația de nivel epigenomic, cuprinsă în *hărțile epigenetice individuale*, elaborate pe bază de biomarkeri epigenetici identificați la pacient, va putea contribui la creșterea preciziei evaluării riscurilor comparativ cu metodele tradiționale de calculare. Suplimentar, aceste hărți vor direcționa reprogramarea farmacologică – elaborarea și utilizarea medicamentelor, care vor restabili expresia genelor corespunzătoare

în celulele endoteliale, cardiomiocite, celulele peretelui vasculare etc. [55]. Totuși biomarkerii epigenetici nu trebuie considerați ca indicatori autonomi, ci necesită a fi interpretați în concordanță cu profilul genetic individual. Prin urmare, viitoarele abordări personalizate vor determina o integrare deplină a hărților genetice și a celor epigenetice, pentru a constitui o viziune completă, multidimensională a genomului unui individ.

Biomarkerii. După cum a fost menționat puțin mai sus, un loc aparte în strategiile de dezvoltare ale MP le revine markerilor genetici, inclusiv epigenetici și markerilor fenotipici. *Biomarkerii fenotipici* joacă un rol crucial în diagnosticarea bolilor CV multifactoriale, precizarea riscurilor, selectarea terapiei, monitorizarea tratamentului, diagnosticarea manifestărilor subclinice ale bolilor. Printre multitudinea de biomarkeri plasmatici, tisulari, celulari sau sistemici utilizați actualmente, putem pune în evidență câțiva biomarkeri CV, care, cu siguranță, vor determina viitoarele progrese în MP în cardiologie: *troponinele înalt senzitive, peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP și MR-proANP), proteina C-reactivă, LDL-colesterolul*. Informativitatea și acuratețea troponinelor cardiace înalt senzitive T (hs-cTnT) și I (hs-cTnI) este net superioară, comparativ cu troponinele cTnT și cTnI, pentru diagnosticarea și excluderea infarctului miocardic acut, observarea evoluției în dinamică, precizarea preintervențională a prezenței leziunilor coronariene semnificative, aprecierea necesității de revascularizare, antiagregare și anticoagulare. De asemenea, troponinele-hs demonstrează o precizie înaltă de estimare la pacienții cu NSTEMI-SCA a prognosticului pe termen scurt și lung (pentru evenimente CV majore, respitalizări pentru IMA sau IC, mortalitate). Totuși în calitate de marker al prognosticului de durată în SCA fără elevarea segmentului ST, peptida natriuretice NT-proBNP este menționată a fi superioară troponinelor-hs. Peptidele natriuretice tip-B (BNP), amino-terminale pro-B (NT-proBN) și mediu-regionale pro-atriale (MR-proANP) vor deține rol important în diagnosticarea insuficienței cardiace, monitorizarea și evaluarea tratamentului. Proteina C reactivă (PCR) este un marker inflamator nespecific, care demonstrează o asociere puternică cu riscul CV, incidența IM și decesul CV la pacienții aparent sănătoși sau cu risc CV moderat. Aprecierea combinată a acestor biomarkeri pentru stratificarea riscului sporește precizia prognosticului și, totodată, permite de a individualiza strategiile de tratament preventiv [56, 57].

Testarea genetică cuprinde metodele investigaționale de laborator a materialului genetic, în scopul identificării statutului genetic al individului. Există câteva aspecte pur practice notorii: nu putem efectua un singur test general, valabil pentru orice afecțiune genetică; un

test genetic furnizează informații doar privind patologia pentru care a fost efectuat. Acest fapt determină imperativul unei abordări raționale și justificate, cu indicații conform suspiciunilor evidențiate. O importanță majoră această metodă o comportă în diagnosticarea și predicția bolilor genetice – cromozomiale și monogenice (teste genetice diagnostice, teste predictive, teste pentru purtători), și în testarea sensibilității individuale la anumite terapii (teste farmacogenomice). Utilizarea practică a testării genetice în bolile complexe multifactoriale, cum sunt majoritatea bolilor CV, diabetul zaharat, ateroscleroza etc., este diminuată datorită unei relevanțe predictorii minore, deoarece probabilitatea dezvoltării acestor boli este rezultatul interacțiunii dintre modificările mai multor factori concomitent – genetici și epigenetici, în combinație cu factorii de mediu și a stilului de viață. Totuși efectuarea testării genetice în aceste cazuri poate furniza informații importante despre *predispoziția genetică* de a dezvolta boala și permite intervenirea activă prin măsuri de prevenție, modificarea stilului de viață, monitorizarea medicală periodică, pentru a evita sau a minimiza consecințele acestei predispoziții pe viitor.

Testarea predispoziției genetice pentru boli CV cuprinde mai multe teste de screening adresate persoanelor sănătoase interesate de probabilitatea individuală de a dezvolta patologii CV și metabolice. Testarea poate include: analiza polimorfismelor genetice asociate cu HTA (de ex. mutațiile genei codificatoare de angiotensinogen), ateroscleroza, obezitatea, dezordinile genetice cu dereglarea metabolismului lipidic (gena APOB) și a homocisteinei, stresul oxidativ, inflamația; mutațiile genice asociate riscului trombotic sporit (Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Factor V Cambridge, Factor V Hong Kong, Factor V Liverpool etc.). Testul de predispoziție poate fi efectuat la orice vârstă, rezultatele obținute prin analiză genetică rămânând veridice pentru întreaga viață.

Prin urmare, referindu-ne la medicina de precizie, putem concluziona că în următorii ani studiile de asociere genomică GWAS pentru investigarea componentei genetice în bolile CV comune, studiile în domeniul biomarkerilor CV genetici, epigenetici, fenotipici și a factorilor de risc CV, alături de tehnologiile de secvențiere a întregului exom WES sau a întregului genom WGS și celulele stem pluripotente, vor reprezenta instrumente cu potențial major în descoperirea de noi factori cauzali și mecanisme de realizare a bolilor și, cu siguranță, vor ocupa poziții de vârf printre direcțiile predominante de dezvoltare ale MP în cardiologie [58, 59].

Elaborarea medicamentelor inovatoare în cardiologie. Actualmente, comparativ cu deceniile trecute,

se înregistrează o scădere a descoperirii, elaborării și aprobării medicamentelor cardiovasculare, deși cheltuielile pentru invențiile și dezvoltările medicamentoase au crescut [60]. Această tendință este dictată de imperativul stringent de a atinge țintele terapeutice cu o precizie maximal posibilă, pe de o parte, și de a minimiza efectele adverse aproape până la excludere, pe de alta. Pentru a servi acestui scop major, noile *biotehnologii inovatoare* în domeniul cercetării și elaborării medicamentelor sunt puse la dispoziția *Farmacogeneticii*, care se ocupă de studierea și testarea clinică a variațiilor genetice a unei sau cel mult a câtorva gene ce cauzează diferențele de răspuns la remediile medicamentoase și *Farmacogenomicii*, care ia în considerație întreg genomul în studierea aplicării tehnologiilor genomice pentru descoperirea noilor medicamente.

Medicamentele inovatoare în cardiologia de astăzi sunt create în noul domeniu al biopreparatelor bazate pe *Tehnologia antisens (Antisense technology)*. *Terapia antisens* reprezintă o formă de tratament al dezordinilor genetice sau infecțiilor. Atunci când este cunoscută secvența genetică a unei gene ca fiind cauzantă de boală, este posibilă sinteza catenei respective de acid nucleic (ADN, ARN sau achivalent chimic), care se leagă de ARN-ul mesager produs de această genă (oligonucleotida sintetizată fiind exact complementară, adică antisens secvenței nucleotidelor din ARNm) și îl dezactivează. Terapia cu oligonucleotide antisens este un domeniu de perspectivă în bolile cardiace, metabolice și bolile musculare.

Primul medicament inovator elaborat în baza tehnologiilor antisens, utilizat în cardiologie pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote este *Mipomersen* (Kynamro), care se leagă de ARNm codificator pentru apolipoproteina B-100 – principalul component al LDL și VLDL. *Volanesorsen* (ISIS-A-POCIII Rx), oligonucleotida terapeutică antisens pentru apolipoproteina C3, se află în studiu clinic faza III pentru tratamentul hipertrigliceridemiei și sindromului chilomicronemiei familiale. Aceste preparate determină efectul de scădere a sintezei de proteine, dar există și medicamente antisens utilizate pentru a crește sinteza de proteine compromise de exonii mutanți. Astfel, *Golodirsen* (SRP-4053) și *Eteplirsen* (Exondys 51) sunt testate pentru corecția mutației și creșterea producerii de distrofină în Distrofia musculară Duchenne, eventual cu posibilități de restabilire și a unor funcții cardiace. Aceste tehnologii, pe viitor, ar putea fi aplicate pentru a depăși defectele genetice în hipertensiunea arterială, bolile cardiace, defectele musculare și metabolice [61].

O direcție inovatoare este și *Terapia țintită moleculară (Targeted therapy)*, varianta a Medicinii

moleculare, cu ajutorul căreia se realizează inhibarea proliferării celulare prin interferare țintită cu moleculele specifice implicate în divizarea rapidă celulară. Unul dintre tipurile ei este elaborarea de anticorpi monoclonali contra diverselor sectoare metabolice și transportului de substanțe. Ca exemplu servesc *Evolocumab* și *Alirocumab*, care sunt anticorpi monoclonali inhibitori ai proprotein convertazei subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) – protează degradantă de receptori hepatici pentru LDL. Un alt tip se bazează pe tratamentele cu moleculele mici de inhibitori ai serin/threonin kinazei, cum sunt *Serolimus*, *Everolimus*, *Zotarolimus*, impregnate în stenturile medicamentoase utilizate pe larg în cardiologia intervențională.

Furnizarea țintită a medicamentului (Targeted drug delivery) spre țesuturile afectate sau furnizarea inteligentă a medicamentului este menționată printre tehnicile terapeutice de viitor, care va permite micșorarea dozei necesare de preparat, reducerea toxicității și reacțiilor adverse, creșterea solubilității și stabilității medicamentelor. În primul rând, se discută posibilitățile de furnizare țintită a preparatelor în țesutul miocardic și cerebral, în cazul ischemiei acestora, dar și furnizarea țintită spre anumite celulele, cum sunt spre exemplu celulele responsabile de apariția aritmiilor cardiace, furnizarea țintită de insulină în diabetul zaharat. Pacienții cu ateroscleroză, hipertensiune arterială, disfuncție microvasculară, de asemenea vor beneficia de tratamente efective în baza acestor tehnologii [62]. Sistemele specifice de livrare a medicamentelor spre țesuturi sunt multiple și, actualmente, continuă să fie activ elaborate și cercetate. Pentru utilizare în cardiologie comportă importanță următoarele sisteme de furnizare – liposomi, dendrimeri și micle, particule biodegradabile, nanoparticule, peptide, conjugate polimerice de medicamente etc. Furnizarea țintită cu *sisteme de particule mici* (liposomi, nanoparticule, nanocapsule, nanotuburi, miclele sau conjugate polimerice) sunt folosite, spre exemplu, pentru Temisartan, Valsartan, Irbesartan, Atorvastatin, Ezetimib, Pitavastatin, Pioglitazon, Metoprolol, Adenozina, molecule mici de ARN interferent ș. a. Ca sistem de furnizare țintită a preparatelor pentru țesutul cardiac pot fi utilizate și *particulele biodegradabile*, cu afinitate demonstrată pentru endoteliul inflammat, care pot transporta liganzi spre selectina endotelială (E-selectin) și molecula de adghezie intercelulară (ICAM-1) [63,64].

Succese impresionante în elaborarea noilor medicamente sunt atinse în cadrul unor tehnologii moderne, la care se referă *terapia medicamentoasă bazată pe genotip*, care ține seama de polimorfismul acelor gene ce codifică enzimele metabolizante, transportorii și țintele

pentru remediile medicamentoase și cauzează diferențele de răspuns la preparate și *terapia genică*, care folosește tehnologiile de inginerie genică, în scopul tratării bolilor, aducând corecții în aparatul genetic al celulelor somatice interesate [65]. Amintim că mai detaliat despre ele s-a discutat în cadrul aspectelor medicinei personalizate.

Medicina regenerativă în cardiologie.

Medicina regenerativă (MR) este un domeniu revoluționar și deosebit de potent în aspectul viitoarelor perspective în cardiologie. Este bazată pe conceptul de înlocuire cu celule viabile și funcționale a celulelor distruse sau afectate prin boli congenitale sau dobândite, prin modificări de vârstă, factori traumatizanți, defecte ereditare etc., însoțită de restabilirea structurii și funcției țesuturilor și organelor respective. Deși, a fost demonstrat fenomenul de generare postnatală a noilor cardiomiocite în cordul uman adult, totuși, capacitatea regenerativă a miocardului este extrem de limitată și descrește gradual odată cu vârsta. Astfel, la vârsta de 25 ani, rata de regenerare cuprinde 1% din cardiomiocite per an, iar la 75 ani – 0,45%/an, fiind absolut incomparabilă cu pierderile de celule miocardice prin procesul de îmbătrânire, suprasolicitare sau procese patologice [66]. Strategiile utilizate de MR sunt:

- terapia celulară cu celulele *stem*;
- ingineria tisulară;
- 3D modelarea structurilor anatomice sau organelor integrale.

Terapia celulară cu celule stem este una dintre direcțiile de bază de dezvoltare a cardiologiei regenerative. Conceptul fundamental este înlocuirea celulelor afectate, fie prin implantarea celulelor create exogen, fie prin stimularea celulară endogenă. *Celulele stem (CS)*, datorită potențialului lor sporit de diviziune celulară continuă și capacității de diferențiere în celule specializate (cardiomiocite, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare etc.) sunt elementul principal în terapia celulară regenerativă. Există o varietate de CS de diversă origine:

- (a) mioblaști scheletali din țesutul muscular scheletal;
- (b) CS derivate din țesutul adipos;
- (c) celule mononucleare, CS mezenchimale și celule progenitoare endoteliale – din măduva osoasă;
- (d) celule progenitoare cardiace și CS derivate din cardiosferă – din cord;
- (e) CS embrionare – din blastocist;
- (f) CS pluripotente induse (iPSC) – din piele [67].

Terapia celulară cu surse exogene. În domeniul cardiologic dovezi semnificative de eficacitate clinică a

terapii celulare exogene au adus studiile clinice, care au utilizat CS obținute din țesuturi cardiace (d) [68, 69]. Însă cele mai promițătoare surse de cardiomiocite capabile de integrare în țesutul miocardic nativ sunt menționate a fi CS pluripotente (e, f), apte de a se diferenția în orice gen de linie celulară.

CS embrionare se pot diferenția ex vivo în celule progenitoare cardiace și în cardiomiocite mature. Limitările clinice pentru utilizarea lor în terapia cardiacă fiind: riscurile de formare a teratomului în celulele implantate, incertitudinea de implicare funcțională și electromecanică efectivă în cadrul miocardului nativ, dar și aspectele etice legate de obținerea CS embrionare. iPSC sunt obținute prin reprogramare, introducându-se factori specifici de transcripție în fibroblaștii pielii.

iPSC din celulele pielii au fost cu succes diferențiate în cardiomiocite apte de activitate electromecanică și contractilă, în celule musculare netede vasculare și endotelocite. Ele pot fi generate nelimitat și nu comportă restricții de ordin etic. Concomitent, se efectuează cercetări în domeniul optimizării procesului de obținere a iPSC pentru a îmbunătăți eficiența reprogramării și a diminua tumorogeneza în urma transplantării de iPSC. Modalitățile exogene de aport celular pot fi realizate pe căile de administrare intracoronariană, epicardică, intramiocardică și intravenoasă [70, 71, 72].

Terapia celulară endogenă. La astfel de tehnici de regenerare cardiacă se referă utilizarea CS endogene, reprogramarea directă a fibroblaștilor cardiaci și activarea proliferării cardiomiocitelor native. Acestea oferă promisiuni importante în tratarea bolilor CV și în evitarea dezavantajelor inerente implantării de celule exogene. Fibroblaștii cardiaci endogeni, la fel ca și fibroblaștii cutanați, pot fi supuși conversiei cu ajutorul factorilor de transcripție, în scop de reprogramare directă în cardiomiocite (*in vitro* și *in vivo*). Pentru transportarea factorilor de transcripție spre fibroblaști pot fi utilizate sistemele virale de furnizare genică sau cocktailuri de molecule mici ARN [73].

În ceea ce privește posibilitățile de stimulare a regenerării cardiomiocitare native, cercetările în domeniu se bazează pe ultimele dovezi despre existența diviziunii celulare în cardiomiocitele cordului matur. Amintim că până la obținerea acestor dovezi, cardiomiocitul era considerat drept celulă cu diferențiere post-mitotică finalizată, incapabilă de a reintra în ciclul celular. Diferite studii investighează procesul de activare a proliferării endogene a cardiomiocitelor mature cu ajutorul: factorilor de creștere (Periostin, Neuregulin, Factor de creștere a fibroblaștilor-1 FGF-1, Factor de creștere tip insulinic-1 IGF-1); factorilor de transcripție (Meis1); genelor implicate în ciclul celular (Cyclin

A2); moleculelor microARN. Dezvoltarea noilor terapii bazate pe furnizarea spre celulele-țintă a moleculelor capabile să declanșeze proliferarea celulară endogenă va oferi avantaje autentice în MR în cadrul bolilor CV și în fenomenul fiziologic de îmbătrânire [74, 75, 76].

Alte substanțe utilizate în ingineria tisulară, în scopul simulării mediului extracelular sunt: moleculele matricei extracelulare – colagen, elastin, fibrină, fibronectin, fibrinogen, laminin, acid hialuronic etc.; matricea extracelulară decelularizată; biopolimerii – chitosan, chitină, alginat; substanțe sintetice – transportori de substanțe, nanofibre peptidice auto-asamblabile pentru asigurarea poziționării celulare tridimensionale, diferențierii celulare etc. [78, 79, 80].

3D modelarea și bioimprimarea structurilor anatomiche, organelor integrale sau dispozitivelor implantabile constituie o direcție inovatorie, care va fi solicitată în cadrul proceselor decizionale preoperatorii, în scopuri educaționale, pentru substituție structurală și funcțională a organului ireversibil deteriorat. În domeniul cardiologic, această tehnologie este oportună în crearea vaselor sangvine, valvelor cardiace sau altor structuri cardiace utilizate în chirurgia cardiacă, cordului integru, dispozitivelor implantabile individualizate. În funcție de scop și în baza principiului biocompatibilității, pentru imprimarea modelului tridimensional vor fi folosite materiale sintetice, biotissulare sau hibride; biorezorabile sau permanente [81].

Beneficiile utilizării aditivelor fabricate în cardiologie. Patologiile CV structurale vor constitui aplicații clinice principale ale 3D-bioimprimantelor – patologia aortei, defect septal atrial, patologii valvulare cardiace, patologii obstructive de venă pulmonară, transplant cardiac etc. Structurile cardiace sau vasculare normale sau patologice, inclusiv din bolile rare, imprimate din materiale artificiale, pot servi ca modele anatomiche educaționale pentru studenții și specialiștii din medicină. Modelele individualizate, reconstruite și imprimate în conformitate cu datele investigațiilor imagistice de înaltă exactitate – tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică, 3D-ecografie – vor optimiza și vor crea noi posibilități în planificarea și simularea procedurală pentru intervenționiști și chirurghi.

Actualmente, sunt discutate și viitoarele progrese în bioimprimare, care vizează tehnologiile *imprimării 4D* în cardiologie. Prin această tehnologie va putea fi generat 3D modelul cardiac sau vascular din materiale inteligente, apte de a-și schimba forma, dimensiunile și funcționalitatea pe parcursul timpului, posedând o flexibilitate înaltă și fiind exact setate particularităților anatomo-fiziologice și genetice ale pacientului. Astfel de modele vor crește simultan creșterii pacientului [82, 83].

În concluzie, evidențiem că tehnologiile inovatoare ale MR în domeniul terapiei cu celule stem, ingineriei tisulare și 3D bioimprimării se dezvoltă cu pași mari, comportă perspective extraordinare pentru știința cardiologică și, cu certitudine, favorizează extinderea frontierelor medicinei moderne.

Concluzii

Bolile CV rămân a fi, în continuare, cauza principală de morbiditate și mortalitate în lume. Anume în acest context, dezvoltarea preconizată în domeniul cardiologiei pe parcursul următorilor ani reprezintă un imperativ absolut indispensabil pentru realizarea viitoarelor succese ale științei medicale la nivel global. Folosirea strategiilor personalizate discutate mai sus, sprijinite de progresele în imagistica medicală, de abordările avansate moleculare și genetice în cardiologie, vor contribui la o focusare crescândă asupra aspectelor de prevenire și de diagnosticare precoce a patologiilor CV. Totalitatea realizărilor inovatoare din următorii ani ar trebui să servească unui scop final de a obține o bază de cunoștințe și dovezi verosimile pentru o stratificare de nivel nou a riscului CV și o prevenție CV bine argumentată și evident mai reușită. Simultan, sunt depuse eforturi în vederea optimizării și personalizării tratamentului în cardiologie. Oricum, utilizarea tehnologiilor avansate în sensul evitării manifestărilor clinice ale bolilor CV, deci a păstrării stării de sănătate și a calității vieții, cu certitudine, va acorda posibilități mult mai raționale și mai promițătoare decât tratarea bolii CV deja stabilite clinic

Bibliografie

1. Yano Y., O'Donnell C.J., Kuller L., et al. *Association of Coronary Artery Calcium Score vs Age With Cardiovascular Risk in Older Adults: An Analysis of Pooled Population-Based Studies*. JAMA Cardiol. 2017, 2(9), p. 986-994. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2498.
2. Cho I., Hartaigh B., Gransar H., Budoff M.J., Shaw L.J., et al. *Prognostic implications of coronary artery calcium in the absence of coronary artery luminal narrowing*. Atherosclerosis. 2017, 262, p. 185-190. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.006.
3. Han D., Hartaigh B.Ó., Gransar H., Budoff M.J., Shaw L.J., et al. *Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018, 19(6), p. 675-683. doi: 10.1093/ehjci/jex150.
4. Cho I., Chang H.J., Hartaigh B., Budoff M.J., Shaw L.J. *Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study*. Eur Heart J. 2015, 36(8), p. 501-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehu358.
5. Matthew J. Budoff, Thomas Mayrhofer, Maros Ferencik, et al. *Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain)*. Circulation. 2017, 136(21).
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, et al. 2018 *AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary*. Journal of the American College of Cardiology . 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
7. Hecht H., Blaha M.J., Berman D.S., Nasir K., Budoff M., et al. *Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography*. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017, 11(2), p. 157-168. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.010. Epub 2017 Feb 24.
8. Varga-Szemes A., Meinel F.G., De Cecco C.N., Fuller S.R., et al. *CT Myocardial Perfusion Imaging*. American Journal of Roentgenology. 2015, 204, p. 487-497.
9. Rochitte C.E., George R.T., Chen M.Y., et al. *Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study*. Eur Heart J. 2014, 35(17), p. 1120-1130.
10. Carrascosa P., Capunay C. *Myocardial CT perfusion imaging for ischemia detection*. Cardiovasc Diagn Ther. 2017, 7(2), p. 112-128.
11. Maroules C., Cury R.C. *CT perfusion and FFRCT are ready for clinical use*. American College of Cardiology. 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/02/06/11/11/ct-perfusion-and-ffrct-are-ready-for-clinical-use>.
12. Packard R.R., Karlsberg R.P. *Integrating FFRCT into routine clinical practice*. J Am Coll Cardiol. 2016, 68, p. 446-449.
13. Cavalcante R., Onuma Y., Sotomi Y., et al. *Non-invasive Heart Team assessment of multivessel coronary disease with coronary computed tomography angiography based on SYNTAX score II treatment recommendations: design and rationale of the randomised SYNTAX III Revolution trial*. EuroIntervention. 2017, 12(16), p. 2001-2008. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00612.
14. Curzen N.P., Nolan J., Zaman A.G., et al. *Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFR_{CT} RIPCARD Study*. JACC Cardiovasc Imaging. 2016, 9(10), p. 1188-1194. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.026.
15. Douglas P.S., De Bruyne B., Pontone G., et al. *1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with*

suspected coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016, 68, p. 435-445.

16. Collet C., Onuma Y., Andreini D., et al. *Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease*. *European Heart Journal*. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy581>

17. Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F., et al. *Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial*. *Lancet*. 2012, 379(9814), p. 453-460.

18. Wech T., Pickl W., Tran-Gia J., et al. *Whole-heart cine MRI in a single breath-hold—a compressed sensing accelerated 3D acquisition technique for assessment of cardiac function*. *Rofo*. 2014, 186(1), p. 37-41.

19. Lohrke J., Frenzel T., Endrikat J., Alves F.C., et al. *25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives*. *Adv Ther*. 2016, 33(1), p. 1-28.

20. Torigian D.A., Zaidi H., Kwee T.C., et al. *PET/MR imaging: technical aspects and potential clinical applications*. *Radiology*. 2013, 267(1), p. 26-44.

21. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W., et al. *EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, 35(4), p. 851-85. doi: 10.1007/s00259-007-0694-9.

22. Hung G.U., Wang Y.F., Su H.Y., Hsieh T.C., et al. *New Trends in Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging*. *Acta Cardiol Sin*. 2016, 32(2), p. 156-166.

23. Jain D., Lele V.R., He Z.X., Aronow V.S. *Direct Myocardial Ischemia Imaging: a New Cardiovascular Nuclear Imaging Paradigm*. *Clinical Cardiology*. 2014, 38(2). doi: 10.1002/clc.22346

24. Harikrishnan P., Jain D., Gerard P.S. *(18)F-FDG for imaging microvascular injury*. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017, 25(16).

25. Sadeghi M.M., Schwartz R.G., Beanlands R., Travin N., et al. *Cardiovascular Nuclear Imaging: Balancing Proven Clinical Value and Potential Radiation Risk*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011, 52(7), p. 1162-1164.

26. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J.K., Little S.H. *Cardiac 3D Printing and Its Future Directions*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017, 10(2), p. 171-184. doi: [10.1016/j.jcmg.2016.12.001]

27. Anwar S., Singh G.K., Miller J., Sharma M., et al. *3D Printing is a Transformative Technology in Congenital Heart Disease*. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018, 3(2). doi:10.1016/j.jacbts.2017.10.003

28. Vogenberg F.R., Barash C.I., Pursel M. *Personalized Medicine*. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010, 35(10), p. 560-562, 565-567, 576.

29. Ginsburg G.S., Phillips K.A. *Precision Medicine: From Science to Value*. *Health Aff (Millwood)*. 2018, 37(5), p. 694-701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624.

30. Kathiresan S., Srivastava D. *Genetics of Human Cardiovascular Disease*. *Cell*. 2012, 148(6), p. 1242-1257. doi:10.1016/j.cell.2012.03.001.

31. Charron Ph. *Clinical genetics in cardiology*. *Heart*. 2006, 92(8), p. 1172-1176. doi: 10.1136/hrt.2005.071308.

32. Tabish A.M., Azzimato V., Alexiadis A., Buyandelger B., et al. *Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy*. *Bio-phys Rev*. 2017, 9(3), p. 207-223. doi: 10.1007/s12551-017-0265-7.

33. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012: Press release. *NobelPrize.org*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/press-release/>

34. Huang N.F., Serpooshan V., Morris V.B., Sayed N., et al. *Big bottlenecks in cardiovascular tissue engineering*. *Commun Biol*. 2018, 1, p. 199. doi: 10.1038/s42003-018-0202-8.

35. Moretti A., Bellin M., Welling A., et al. *Patient specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome*. *N Engl J Med*. 2010, 363, p. 1397-1409.

36. Scuderi G.J., Butcher J. *Naturally Engineered Maturation of Cardiomyocytes*. *Front Cell Dev Biol*. 2017, 5, p. 50. doi: 10.3389/fcell.2017.00050.

37. Chiu L.L., Iyer R.K., Reis L.A., et al. *Cardiac tissue engineering: current state and perspectives*. *Front Biosci*. 2012, 17, p. 1533-1550.

38. Kaufman A.L., Spitz J., Jacobs M., et al. *Evidence for clinical implementation of pharmacogenomics in cardiac drugs*. *Mayo Clin Proc*. 2015, 90(6), p. 716-729.

39. Harrington R.A., Mega J.L., Ohman E.M., et al. *Genotype-Guided Drug Therapy in Cardiology: AHA 2013 Scientific Sessions*. *Medscape*. 2014.

40. Lynch T., Price A. *The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects*. *Am Fam Physician*. 2007, 76(3), p. 391-6.

41. van der Werf C., Kannankeril P.J., Sacher F., Krahn A.D., et al. *Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 57(22), p. 2244-54. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.026.

42. Mazzanti A., Maragna R., Faragli A., Monteforte N., et al. *Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3*. *J Am Coll Cardiol*. 2016, 67(9), p. 1053-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.

43. Pereira N.L., Weinshilboum R.M. *The impact of pharmacogenomics on the management of cardiac disease*. *Clin Pharmacol Ther*. 2011, 90(4), p. 493-495.

44. Jessup M., Greenberg B., Mancini D. et al. *Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic retic-*

- ulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2011, 124, p. 304–313.
45. Chamberlain K., Riyad J.M., Weber T. *Cardiac gene therapy with adeno-associated virus-based vectors*. *Curr Opin Cardiol*. 2017. doi: 10.1097/HCO.0000000000000386. [Epub ahead of print]
46. Ylä-Herttuala S., Baker A.H. *Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future*. *Mol Ther*. 2017, 25(5), p. 1095–1106.
47. Pilbrow A.P., Folkersen L., Pearson J.F., Brown C.M., et al. *Chromosome 9p21.3 Coronary Heart Disease Risk Allele Is Associated with Altered Gene Expression in Normal Heart and Vascular Tissues*. *PLoS ONE*. 2012, 7(6), p. 39574.
48. Bilhorn K.R., Luo Y., Lee B.T., Wong N.D. *High-density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular disease in United States adults*. *Am J Cardiol*. 2012, 110(10), p. 1464-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.056.
49. Chaudhary R., Garg J., Shah N., Sumner A. *PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy*. *World J Cardiol*. 2017, 9(2), p. 76–91.
50. Costantino S., Libby P., Kishore R., Tardif J.C., et al. *Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena*. *European Heart Journal*. 2018, 39, p. 4150–4158.
51. Handy D.E., Castro R., Loscalzo J. *Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease*. *Circulation*. 2011, 123, p. 2145–2156.
52. Kontaraki J.E., Marketou M.E., Zacharis E.A., et al. *MicroRNA-9 and microRNA-126 expression levels in patients with essential hypertension: potential markers of target-organ damage*. *J Am Soc Hypertens*. 2014, 8, p. 368–375.
53. Baccarelli A., Ghosh S. *Environmental exposures, epigenetics and cardiovascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012, 15, p. 323–329.
54. Paneni F., Diaz Canestro C., Libby P., Luscher T.F., Camici G.G. *The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels*. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 69, p. 1952–1967.
55. Hodson R. *Precision medicine*. *Nature*. 2016, 537, p. 49.
56. Vigen R., Kutscher P., Fernandez F., Yu A., et al. *Evaluation of a Novel Rule-Out Myocardial Infarction Protocol Incorporating High-Sensitivity Troponin T in a US Hospital*. *Circulation*. 2018, 138(18), p. 2061–2063.
57. Kvisvik B., Mørkrid L., Røsjø H., Cvancarova M., et al. *High-Sensitivity Troponin T vs I in Acute Coronary Syndrome: Prediction of Significant Coronary Lesions and Long-term Prognosis*. *Clinical Chemistry*. 2017, 63(2), p. 552–562. doi:10.1373/clinchem.2016.261107
58. Panagiotou O.A., Willer C.J., Hirschhorn J.N., Ioannidis J.P.A. *The Power of Meta-Analysis in Genome Wide Association Studies*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013, 14, p. 441–465.
59. Seidelmann S.B., Smith E., Subrahmanyam L., Dykas D., et al. *Application of Whole Exome Sequencing in the Clinical Diagnosis and Management of Inherited Cardiovascular Diseases in Adults*. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017, 10(1), p. 001573.
60. Ribas J., Sadeghi H., Manbachi A., Leijten J., et al. *Cardiovascular Organ-on-a-Chip Platforms for Drug Discovery and Development*. *Appl In Vitro Toxicol*. 2016, 2(2), p. 82–96.
61. Phillips M.I., Costales J., Lee R.J., Oliveira E., Burns A.B. *Antisense Therapy for Cardiovascular Diseases*. *Curr Pharm Des*. 2015, 21(30), p. 4417-4426.
62. Geldenhuys W.J., Khayat M.T., Yun J., Nayeem M.A. *Drug Delivery and Nanoformulations for the Cardiovascular System*. *Res Rev Drug Deliv*. 2017, 1(1), p. 32–40.
63. Luan J., Zhai G. *Targeted Drug Delivery for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*. *Curr Drug Targets*. 2016, 17(4), p. 467-474.
64. Liu M., Li M., Wang G., Liu X. *Heart-Targeted Nanoscale Drug Delivery Systems*. *JBN*. 2014, 10, p. 2038–2062.
65. Pereira N.L., Stewart A.K. *Clinical Implementation of Cardiovascular Pharmacogenomics*. *Mayo Clin Proc*. 2015, 90(6), p. 701-704.
66. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., et al. *Evidence for cardiomyocyte renewal in humans*. *Science*. 2009, 324(5923), p. 98-102.
67. Chen C.H., Sereti K.I., Wu B.M., Ardehali R. *Translational aspects of cardiac cell therapy*. *J Cell Mol Med*. 2015, 19(8), p. 1757–1772.
68. Ashur C., Frishman W.H. *Cardiosphere-Derived Cells and Ischemic Heart Failure*. *Cardiol Rev*. 2018, 26(1), p. 8-21.
69. Chakravarty T., Makkar R.R., Ascheim D.D., Traverse J.H. et al. *ALLogeneic Heart STem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR) Trial: Rationale and Design*. *Cell Transplant*. 2017, 26(2), p. 205-214.
70. Samanta A., Dawn B. *Meta-analysis of preclinical data reveals efficacy of cardiac stem cell therapy for heart repair*. *Circ. Res*. 2016, 118, p. 1186–1188.
71. Madigan M., Atoui R. *Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction*. *Bioengineering*. 2018, 5(2), p. 28.
72. Dixit P., Katare R. *Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy*. *Stem Cell Res. Ther*. 2015, 6, p. 26.
73. Ieda M., Fu J.-D., Delgado-Olguin P., et al. *Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors*. *Cell*. 2010, 142, p. 375–86.
74. Xie M., Cao N., Ding S. *Small molecules for cell reprogramming and heart repair: progress and perspective*. *ACS Chem Biol*. 2014, 9, p. 34–44.

75. Polizzotti B.D., Ganapathy B., Walsh S., et al. *Neuregulin stimulation of cardiomyocyte regeneration in mice and human myocardium reveals a therapeutic window*. *Sci Transl Med*. 2015, 7, p. 281-245.
76. Shapiro S.D., Ranjan A.K., Kawase Y., et al. *Cyclin A2 induces cardiac regeneration after myocardial infarction through cytokinesis of adult cardiomyocytes*. *Sci Transl Med*. 2014, 6, p. 224-227.
77. Truskey G.A. *Advancing cardiovascular tissue engineering*. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1045.
78. Paschos N.K., Brown W.E., Eswaramoorthy R., et al. *Advances in tissue engineering through stem cell-based co-culture*. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015, 9, p. 488-503.
79. Pascual-Gil S., Garbayo E., Diaz-Herraez P., et al. *Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials*. *J Controlled Release*. 2015, 203, p. 23–38.
80. Peña B., Laughter M., Jett S., Rowland T.J. *Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering*. *Macromol Biosci*. 2018, 18(6), p. 1800079.
81. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J.K., Little S.H. *Cardiac 3D Printing and Its Future Directions*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017, 10(2), p. 171–184.
82. Farooqi K.M., Mahmood F. *Innovations in Pre-operative Planning: Insights into Another Dimension Using 3D Printing for Cardiac Disease*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018, 32(4), p. 1937-1945.
83. Haleem A., Javaid M., Saxenab A. *Additive manufacturing applications in cardiology: A review*. *Egypt Heart J*. 2018, 70(4), p. 433–441.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

DISFUNȚIA CORONARIANĂ MICROVASCULARĂ: SINTEZĂ DE ASPECTE ACTUALIZATE

Mihail POPOVICI – dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,

Elena ANTON – doctor în științe medicale,

Mihaela IVANOV – medic-rezident.

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat

Disfuncția microvasculară coronariană este responsabilă pentru morbiditatea și mortalitatea în multe boli cardiovasculare diferite, inclusiv pentru ischemia miocardică în absența stenozei arteriale coronare semnificative hemodinamic. Până la 65% din pacienții supuși angiografiei coronariene diagnostice pe motiv de suspexie de leziuni arteriale coronariene obstructive, prezintă artere epicardice normale sau non-obstructive. Actualmente, disfuncția microvasculară coronariană nu mai este considerată a fi o afecțiune benignă, având rol în agravarea semnificativă a pronosticului cardiovascular, în apariția anginei pectorale microvasculare, sindromului coronarian acut, inclusiv a infarctului miocardic acut fără obstrucție coronariană epicardică, determinând imperativul unei considerații speciale pe plan diagnostic, clinic, terapeutic și gestionar. Articolul respectiv reprezintă o sinteză de anumite aspecte actualizate patofiziologice, clinice, diagnostice și terapeutice, asupra problemei disfuncției microcirculației coronariene.

Cuvinte-cheie: disfuncție microvasculară coronariană, ischemie miocardică, angiografie coronariană.

Summary. Microvascular coronary disorder: summary of updated aspects

Coronary microvascular dysfunction is responsible for the morbidity and mortality in many different cardiovascular diseases, including the myocardial ischemia in the absence of hemodynamically significant coronary artery stenosis. Up to 65% of patients undergoing the diagnostic coronary angiography for the reason of suspected obstructive coronary impairment, are with normal or non-obstructive epicardial arteries. Currently, coronary microvascular dysfunction is no longer considered being a benign condition, since playing role in significantly aggravating the cardiovascular prognosis, in the occurrence of microvascular angina, in acute coronary syndrome, including acute myocardial infarction without epicardial coronary obstruction, which determines the need for a special consideration on its diagnostic, clinical, therapeutic and managing issues. This article represents the synthesis of some updated pathophysiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the coronary microcirculatory dysfunction.

Key-words: coronary microvascular dysfunction, myocardial ischemia, coronary angiography.

Резюме. Микрососудистая коронарная дисфункция: актуальные аспекты

Микрососудистая коронарная дисфункция является ответственной за заболеваемость и смертность в различных сердечно-сосудистых патологиях, в том числе за ишемию миокарда в отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. До 65% пациентов, перенесших диагностическую коронарную ангиографию по причине подозрения на обструктивные поражения коронарных артерий, обладают нормальными эпикардальными артериями или их необструктивным поражением. В настоящее время, коронарная микроциркуляторная дисфункция более не считается клинически благоприятной формой, будучи вовлеченной в значительное ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, в развитие микрососудистой стенокардии, острого коронарного синдрома, в том числе острого инфаркта миокарда без обструкции эпикардальных артерий, определяя необходимость особого к себе внимания в плане диагностического, клинического и терапевтического менеджмента. В этой обзорной статье приведены некоторые обновленные патофизиологические, классификационные, клинические, диагностические и терапевтические аспекты коронарной микроциркуляторной дисфункции.

Ключевые слова: коронарная микрососудистая дисфункция, ишемия миокарда, коронарная ангиография.

Introducere

Boala coronariană obstructivă este considerată drept cauză principală de ischemie miocardică, pe când rolul disfuncției microcirculației coronariene a

fost frecvent subestimat sau chiar desconsiderat date care ne dovedesc că multor pacienți din întreaga lume li s-a acordat o atenție medicală specializată limitată, aceștia fiind diagnosticați cu durere toracică non-car-

diacă. Recent însă a devenit evident faptul că disfuncția microvasculară coronariană, care provoacă ischemia miocardică în absența stenozei arteriale coronare semnificative hemodinamic, este responsabilă pentru morbiditatea și mortalitatea în multe boli cardiovasculare diferite. Nu mai este considerată a fi o afecțiune benignă, având rol în agravarea semnificativă a pronosticului cardiovascular, apariția anginei pectorale microvasculare, sindromului coronarian acut, inclusiv infarctului miocardic acut fără obstrucție coronariană epicardică, fiind implicată și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, precum și în sindromul Takotsubo și diverse boli inflamatorii asociate cu ischemia și ateroscleroza [1, 2].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul bolii coronariene stabile (2013) a consacrat o atenție specială anginei pectorale cu arterele coronariene normale și a identificat cele două modele clinice, ca parte a bolii coronariene stabile: angina microvasculară și angina vasospastică, care pot implica în unele cazuri numai domeniul microvascular [3]. În diferite surse sunt menționate prevalențe de circa 30%–65% din pacienți supuși angiografiei coronariene diagnostice pe motiv de suspjecție la leziuni arteriale coronariene obstructive, prezentând artere epicardice normale sau non-obstructive (stenoze sub 50%) [4, 5, 6]. Aceste date sunt în continuă creștere pe parcursul ultimilor ani, determinând imperativul unei considerații speciale pe plan diagnostic, clinic, terapeutic și gestionar asupra problemei microcirculației coronariene și disfuncției acesteia.

Particularitățile anatomice și fiziologice ale microcirculației în miocard

Sistemul arterial coronarian este compus din trei compartimente – proximal (arterele elastice), intermediar (prearteriole) și distal (arteriolele), formând trei subdiviziuni funcționale diferite (fig. 1) [7]. Fluxul sanguin coronarian este propulsat prin acest sistem datorită diferenței de presiune dintre aortă și patul capilar și modulată în continuare prin intermediul diferitor factori fizici și neuronali, care afectează microcirculația.

Compartimentul proximal este reprezentat de *artere coronariene epicardice* (diametrul variază de la aproximativ 500 μm până la 2-5 mm), care au o funcție de capacitate și oferă o rezistență mică la fluxul sanguin coronarian. Vasele epicardice se dilată în timpul sistolei, crescând fluxul sanguin coronarian, permițând redeschiderea diastolică a vaselor intramiocardice – arteriolelor [8]. Compartimentul intermediar este reprezentat de *prearteriole* (diametrul aproximativ 100–500 μm), pentru care este caracteristică micșorarea presiunii de-a lungul traiectoriei lor. Asemănător vaselor

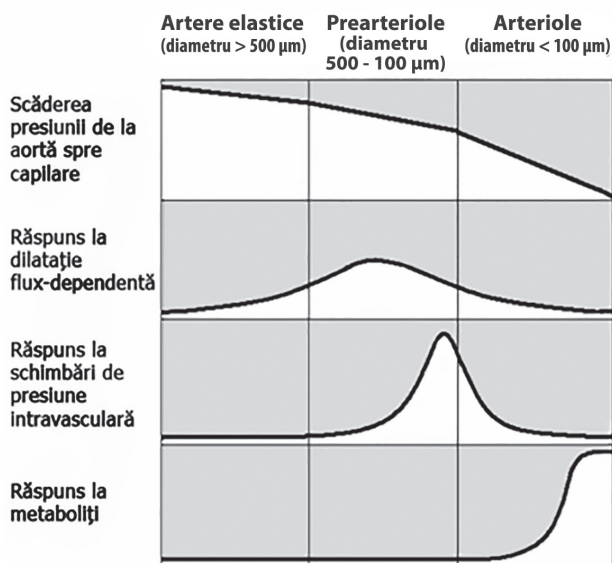


Fig. 1. Anatomia funcțională a sistemului arterial coronarian (Crea F. et. al, 2007).

epicardice, prearteriolele se supun controlului vasomotor endotelial, funcția lor specifică fiind menținerea presiunii de perfuzie la originea arteriolelor într-un diapazon specific, în pofida eventualelor modificări hemodinamice, prin constricție atunci când presiunea aortică crește și relaxare când presiunea aortică scade. Din cauza poziției lor extramiocardice și a grosimii peretelui, aceste vase nu sunt supuse controlului vasomotor direct al metaboliților miocardici difuzibili. Compartimentul distal este reprezentat de *arteriole* intramurale și capilare (diametrul <100 μm), pentru care este caracteristică scăderea considerabilă a presiunii de-a lungul lor. Fiind poziționate intramural, arteriolele reacționează direct la metaboliții eliberați de miocard ca răspuns la necesitățile lui în oxigen, responsabilitatea lor specifică fiind reglarea fluxului sangvin la nivel capilar și echilibrarea aportului de nutrienți și oxigen corespunzător cerințelor miocardului. Funcționarea arteriolelor este influențată prin mecanisme endotelium-independente de reglare a mușchiului neted vascular, având în vedere că ele asigură cea mai mare pondere din rezistența vasculară coronariană.

Așadar, aspectele funcționale ale sistemului arterial coronarian pot fi concise la următoarele: în cazul modificării fluxului sangvin, arterele coronariene epicardice și arteriolele proximale au o tendință intrinsecă de a menține un anumit nivel de echilibrare printr-un mecanism de dilatare endotelium-dependente. Când crește presiunea aortică, prearteriolele distale suferă o constricție miogenă pentru a menține o presiune constantă la originea arteriolelor. Arteriolele au un rol fundamental în reglarea metabolică a fluxului sanguin coronarian. Ele au un tonus de repaus înalt și se dilată

ca răspuns la eliberarea de metaboliți de către miocard, ca urmare a creșterii consumului de oxigen. Dilatarea arteriolară scade atât rezistența în rețeaua globală, cât și presiunea în prearteriolele distale, ceea ce, la rândul său, induce dilatarea vaselor miogenic sensibile. Mai mult, dilatarea prearteriolelor distale și a arteriolelor conduce la o creștere a forței de forfecare, care declanșează dilatarea dependentă de flux în prearteriolele mari și în arterele elastice. Astfel, circulația coronariană corelează fluxul sangvin cu cerințele de oxigen prin coordonarea rezistențelor în diferite nivele microvasculare, fiecare guvernat de mecanisme de reglementare distincte. O astfel de integrare pare a fi avantajoasă deoarece sistemul nu se bazează pe un singur mecanism de control (fig. 2) [7, 9].

Circulația microvasculară coronariană sau **microcirculația coronariană** este compusă din prearteriole și arteriole, adică din vasele arteriale coronariene <math>< 500 \mu\text{m}</math> în diametru, și este principalul determinant al rezistenței vasculare. Dacă e să comparăm particularitățile microcirculației coronariene cu cele ale arterelor coronariene, vom menționa următoarele:

- Scăderea presiunii de-a lungul arterelor elastice este neglijabilă, fiind apreciabilă prin prearteriole și cea mai importantă prin arteriole.
- Arteriolele sunt receptive la dilatarea dependentă de flux, dar prearteriolele proximale sunt mult mai receptive.

- Prearteriolele distale sunt mai receptive decât celelalte tipuri de vase la modificările presiunii intravasculare și sunt în principal responsabile de autoreglarea fluxului sangvin coronarian.
- Arteriolele reacționează la modificările concentrației intramiocardice de metaboliți și sunt responsabile în principal de reglarea metabolică a fluxului sangvin coronarian.
- Prearteriolele, prin definiție, nu pot fi expuși la acțiunea metaboliților miocardici din cauza poziției lor extracardiace și a grosimii peretelui lor.

Patogeneza disfuncției microcirculației coronariene.

Mecanismele exacte prin care **disfuncția microcirculației coronariene (DMC)**, în absența bolii arterelor epicardice, provoacă boli cardiovasculare sunt elucidate incomplet. Considerând faptul că 80% din rezistența totală se datorează microcirculației coronare, iminent, disfuncția acestora va compromite perfuzia miocardică. După cum a fost menționat mai sus, prearteriolele coronariene și arteriolele modulează fiziologic fluxul sangvin coronarian (CBF – coronary blood flow) ca răspuns la factorii neuronali, mecanici și metabolici [8].

Există mai multe mecanisme recunoscute, incluzând disfuncția endotelială, disfuncția musculaturii vasculare netede și remodelarea microvasculară. Atât endoteliul, cât și musculatura netedă joacă un rol de-

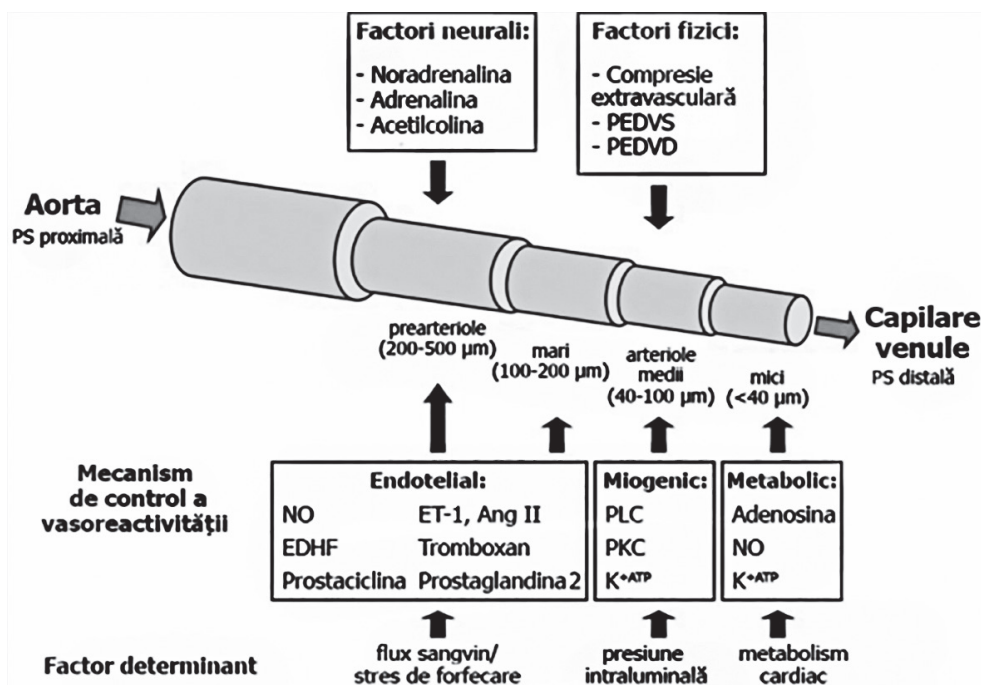


Fig. 2. Mecanisme modulatorii de activitate vasculară coronariană (Herrmann J., Kaski J., 2012).

Notă: PS – presiunea sângelui, PEDVS – presiunea end-diastolică a ventriculului stâng, PEDVD – presiunea end-diastolică a ventriculului drept, NO – oxid nitric, EDHF – factor de hiperpolarizare derivat din endoteliu, ET-1 – endotelina 1, Ang II – angiotensina 2, PLC – fosfolipaza C, PKC – proteinkinaza C, K⁺ATP – canale de potasiu ATP-sensibile.

terminant în tonusul microvascular, reglementând vasodilatația și vasoconstricția la acest nivel. Endoteliul microvascular produce și eliberează oxid nitric (NO) și prostaciclina – vasodilatatoare majore, iar producția redusă, degradarea sporită și/sau dezechilibrul favorizează eliberarea de agenți vasoconstrictori, poate duce la disfuncție endotelială. Rolul stratului muscular neted în vasodilatație este, probabil, rezultatul relaxării determinate de activarea căilor care implică AMP și GMP ciclice (care sunt activate la eliberarea endotelială de NO). Având în vedere complexitatea acestor mecanisme, cauzele disfuncției musculare netede la nivelul microcirculației coronariene variază de la pacient la pacient [5].

Este demonstrat faptul că un rol important în realizarea DMC îl posedă diverși factori de risc cardiovascular. Mai multe studii au identificat drept cauze posibile ale DMC următoarele:

1. Factorii de risc cardiovascular, în special hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, rezistența insulinică, dislipidemia, tabagismul etc., exercitând repercusiuni nocive asupra microcirculației, la fel precum și asupra arterelor coronariene epicardice;

2. Tulburările funcționale sunt recunoscute drept cea mai frecventă cauză identificată de DMC:

(a) Disfuncția datorată unui răspuns inoportun la mecanismele endoteliiu-dependente a fost raportată într-un număr mare de studii. Deteriorarea vasodilatației dependente de endoteliu, datorată eliberării reduse de monoxid nitric (NO), poate fi relevată prin eșecul CBF de a se majora ca răspuns la acetilcolină sau la testul de stres la rece, care ar provoca în mod fiziologic eliberarea de către endoteliu a oxidului nitric (NO) rezultând prin vasodilatare, însă în cazul disfuncției endoteliale manifestă vasoconstricție paradoxală;

(b) Răspunsul inoportun la mecanismele endoteliiu-independente pot fi evidențiate prin răspunsul redus al CBF la vasodilatatorii arteriolari direcți – adenozină sau dipiridamol, care ar determina în mod normal relaxarea celulelor musculare netede, însă în condițiile de preexistență a unei vasoconstricții primare a vaselor coronariene rezistive mici, fie de răspuns slab la vasodilatație în acest segment – vor cauza ischemie microvasculară cu modificări ischemice de segment-ST și angină;

(c) Îmbinarea dintre capacitatea scăzută de vasodilatație, însoțită la unii pacienți cu un tonus vasoconstrictor sporit, crește rezistența CBF, reduce rezervele de flux coronarian (CFR – coronary flow reserve) și provoacă ischemie miocardică.

3. Alterații structurale, precum obstrucția lumenală prin microembolizarea după recanalizare în SCA; infiltrația peretelui vascular în bolile cardiace infiltrative;

remodelarea vasculară în CMP hipertrofică, HTA; rarefacția vasculară sau fibroza perivasculară în stenoza aortică, HTA.

4. Alterațiile structural-funcționale având la origine inflamația au fost demonstrate la pacienții cu DMC, care au prezentat un CFR semnificativ redus asociat cu nivele crescute de PCR, hs-PCR, IL-6 și TNF- α ;

5. Factori extravascolari, cauzând compresie extramurală sau micșorarea timpului perfuziei diastolice, spre exemplu în stenoza aortică [5, 7, 10].

Diferite variante de modificări patologice la nivelul microcirculației coronariene se pot combina la pacienți într-o varietate de moduri individualizate, astfel, determinând spectrul larg al manifestărilor clinice ale afectării fluxului sangvin cardiac, observate în practica clinică:

- Administrarea stimulilor vasoactivi, cum ar fi acetilcolina sau ergonovina, a determinat un răspuns vasoconstrictor alterat și este legat de vasoconstricția crescută indusă de eliberarea endotelinei-1.
- Fenomenul de flux coronarian lent a fost descris la acești pacienți, sugerând constricția microvasculară bazală.
- Spasmul microvascular și depresia segmentului ST au fost asociate cu dureri toracice severe în absența spasmului epicardial. La acești pacienți, chiar și exercițiile fizice par să inducă vasoconstricție, mai degrabă decât vasodilatație.
- Răspunsul vasodilatator redus la efort poate explica angina de efort și teste pozitive de stres, prin provocarea ischemiei în zonele distale și fenomenul de furt de sânge prin microvasele normale.
- Simptomele de repaus pot fi legate de creșterea tonusului vasoconstrictor ca răspuns la stimuli, cum ar fi testul cu acetilcolină sau testul presor la rece, și la creșterea tonusului vascular bazal, sugerat de fluxul lent coronarian.
- De asemenea, au fost raportate dovezi metabolice de ischemie miocardică în timpul testelor de stres [10].

În mod general, la majoritatea acestor pacienți au fost apreciate următoarele combinații de stări patologice: (a) DMC, inclusiv factorii de risc și mecanisme patofiziologice de anomalii funcționale; (b) perceperea anormală a durerii; (c) rezistență insulinică, deficit estrogenic la femei, stresul oxidativ și prezența inflamației subclinice.

Clasificarea clinică a DMC

În funcție de circumstanțele clinice în care apare, disfuncția microvasculară coronariană a fost clasificată în următoarele 5 tipuri, având la bază clasificarea propusă de către Camici P. și Crea F. (tipurile 1-4; 2007),

ulterior completată cu tipul 5 post-transplant (2015) [7, 9, 11].

Tip 1 : DMC primară în absență de boli miocardice sau de cardiopatie ischemică prin leziuni stenozante pe artere coronariene epicardice;

Tip 2 : DMC în prezență de boli miocardice primare genetice (cardiomiopatia hipertrofică, dilatativă) sau secundare (cardiopatia hipertensivă, valvulară);

Tip 3 : DMC în prezență de afecțiuni coronariene obstructive (fie cardiopatie ischemică stabilă, fie sindrom coronarian acut); tradițional, în patologia circulației coronariene, se aprecia ca leziune primară afectarea coronarelor epicardice și cea secundară a microcirculației coronariene. Actualmente, este acceptată probabilitatea evoluării primare a afecțiunii atât la nivelul arterelor epicardice, cât și la nivelul microcirculației.

Tip 4 : DMC iatrogenică, secundară revascularizării miocardice;

Tip 5 : DMC post-transplant cardiac.

Prin urmare, DMC se poate dezvolta atât izolat, cât și în combinație cu alte stări patologice, mai frecvent coexistând cu CPI prin afectarea arterelor coronariene epicardice, cauzând dificultăți de diferențiere la etapa preinvazivă și reprezentând obiect de studiu totalmente actual pentru numeroase cercetări clinice și științifice [5].

Standardizarea criteriilor diagnostice de DMC

În Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul bolii coronariene stabile (2013) sunt definite noțiunile de boală coronariană microvasculară primară și secundară. *Boala coronariană microvasculară primară* ar trebui suspectată prin excludere la pacienții cu i) durere toracică tipică anginoasă sau cu echivalentele acesteia, ii) însoțită de semne obiective de ischemie miocardică la ECG în timpul durerii și/sau induse de exercițiu la teste de efort (subnivelare de segment ST) sau modificări ischemice la imagistica de perfuzie miocardică, iii) în absența obstrucțiilor fixe sau dinamice (spasm indus de ergonovină sau acetilcolină) ale arterelor coronariene epicardice la angiografie. *Boala coronariană microvasculară secundară* apare în boli specifice, precum cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică, cardiopatia hipertensivă etc. [3].

Grupul internațional de studiu pentru tulburări coronariene vasomotorii (COVADIS – Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) a fost înființat în 2012 de către un grup internațional independent de cliniciști și oameni de știință cu experiență în domeniu. La întâlnirile anuale COVADIS, desfășurate în 2014 și 2015, au fost convenite următoarele criterii pentru diagnosticul investigațional al anginei microvasculare (AM), recunoscute de întreaga comunitate

medico-științifică, fiind actuale la moment (2018): (1) prezența simptomelor sugestive pentru ischemia miocardică; (2) absența bolii coronariene obstructive (micșorarea diametrului coronarian $< 50\%$ și/sau rezerva fracțională de flux (FFR – fracțional flow reserve) > 0.80); (3) documentarea obiectivă a ischemiei miocardice, evaluată prin tehnicile disponibile în prezent; (4) confirmarea unei rezerve reduse de flux sangvin coronarian (CFR) și/sau a spasmului microvascular inductibil (tab. 1) [6].

Diagnosticul definitiv de AM este stabilit numai dacă sunt prezente toate cele patru criterii pentru diagnosticul de angină pectorală microvasculară. **AM suspectată** este diagnosticată dacă sunt prezente simptome de ischemie (criteriul 1) în absența bolii coronariene obstructive (criteriul 2), dar numai una din următoarele: (a) dovezi obiective ale ischemiei miocardice (criteriul 3) sau (b) dovezi ale afectării funcției microvasculare coronariene (criteriul 4) [6].

(1) Simptomele și particularitățile clinice la pacienții cu AM

Reieșind din criteriile menționate mai sus, *angina microvasculară* este angina pectorală la baza căreia se află disfuncția microvasculară primară (tip 1), este una din cele patru forme de prezentare clinică ale CPI stabile și, adesea, este dificil de diferențiat de forma clasică, ambele fiind predominant caracterizate prin durere toracică dependentă de efort. Prin urmare, angina pectorală microvasculară seamănă foarte mult cu angina pectorală stabilă „clasică” cauzată de îngustarea gravă a vaselor epicardice. Cu toate acestea, DMC este mult mai probabilă, dacă durerile toracice persistă câteva minute după întreruperea efortului și/sau prezintă răspuns slab sau lent la nitroglicerină. Adesea pacienții cu afecțiune microvasculară prezintă acuze la o combinație dintre angina de efort și atacuri ocazionale de angină de repaus. Aceste accese de angină de repaus presupun un element de vasospasm microvascular prezent la unii pacienți cu DMC. Accesele severe de angină de repaus pot determina prezentări urgente recurente și admiteri spitalicești repetate, în baza suspjecției de angină instabilă pe motiv de instabilitate a plăcii, conducând la proceduri diagnostice și terapeutice nejustificate. Astfel de accese de angină de repaus nu ar trebui greșit interpretate drept angină instabilă, în special când apar în primele ore ale dimineții în timpul sau imediat după trezire, deoarece acestea fac parte din tabloul clinic al CPI stabile. Cu toate acestea, distincția dintre leziunile arterelor epicardice și disfuncția microvasculară ce provoacă ischemie este dificilă. Tipul difuz distal de reacție spastică, accentuat în porțiunile distale ale arterelor coronare epicardice și probabil extins la nive-

Tabelul 1

Criteriile clinice pentru suspjecție de angină microvasculară

Criteriile clinice pentru suspjecție de angină microvasculară		
Criteriul 1	Simptome de ischemie miocardică	a. Angină de efort și/sau de repaus
		b. Echivalente de angină (de ex. dispnee)
Criteriul 2	Absența bolii coronariene obstructive (micșorarea diametrului <50% sau FFR>0,80) prin	a. CTA coronariană
		b. Angiografie coronariană invazivă
Criteriul 3	Evidențe obiective de ischemie miocardică	a. Modificări ECG ischemice în episod de durere toracică
		b. Durere toracică provocată la test cu efort și/sau modificări ECG ischemice în prezența sau absența perfuziei miocardice anormale tranzitorii sau reversibile și/sau anomalii de mișcare parietală
Criteriul 4	Evidențe de funcție microvasculară coronariană afectată	a. Rezervă de flux coronarian afectată (valorile de limită CFR între $\leq 2,0$ și $\leq 2,5$ în funcție de metodologia utilizată)
		b. Spasm microvascular coronarian, definit prin reproducerea simptomelor, schimbări ECG, însă fără spasm epicardial la test cu acetilcolină
		a. Indicii de rezistență microvasculară coronariană alterați (de ex. IMR>25)
		b. Fenomen de flux coronarian încetinit, definit prin număr de cadre TIMI>25

Notă: FFR –rezervă fracțională de flux, CTA – angiografie prin tomografie computerizată, ECG – electrocardiografie, CFR – rezervă de flux coronarian, IMR – indice de rezistență microvasculară, TIMI – tromboză în infarct miocardic.

lul vaselor mici, de obicei caracteristic pacienților cu angină microvasculară, poate fi provocat de injectarea intracoronariană de acetilcolină. Totuși prezentarea clinică a pacienților cu boală microvasculară diferă de cea a pacienților cu angină vasospastică pură, deoarece prima are, de obicei, simptome induse de efort asociat simptomelor de repaus [12].

Așadar, A. Meste considerată *primară* atunci când pacienții nu au patologii specifice concomitente; și este definită ca *stabilă*, dacă episoadele anginoase prezintă o anumită stabilitate clinică ca și intensitate, durată și factor provocator, fiind mai frecvent legate de efortul fizic, deși posibil cu accese ocazionale de repaus. AM primară este *instabilă* atunci când accesese anginoase devin progresive, se agravează în repaus sau ca răspuns la eforturi minore și poate uneori conduce la sindrom coronarian acut [4, 13].

În contextul instabilității clinice, DCM a fost menționată în Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul pacienților cu SCA fără supradenivelare persistentă a segmentului ST (2015), drept una din condițiile ce ar putea cauza dezvoltarea sindromului coronarian acut SCA–NSTE [14]. Vasospasmul coronarian difuz subtotal, la fel ca și spasmul microvascular, sunt asociate cu depresia segmentului ST și

cu angină pectorală de repaus [15]. Infarctul miocardic acut fără obstrucția arterelor coronariene – sindromul MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries), care se caracterizează prin dovezi clinice de infarct miocardic cu artere coronariene intacte sau aproape intacte la examenul angiografic, posedă o etiologie diversă (printre care este numită și DMC), arată o prevalență între 5% și 25% din totalitatea infarctelor miocardice și este considerat ca diagnostic prezumtiv până la clarificarea cauzei declanșatoare de infarct. Sindromul a fost inclus în ghidul ESC din 2017 privind managementul pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) [16]. Definiția universală actualizată, a 4-a, a infarctului miocardic (2018) menționează că DMC (care include disfuncția endotelială, disfuncția celulelor musculare netede și disreglarea inervației simpaticе) cauzează *tipul 2 de infarct miocardic* (IM) prin disbalanța dintre solicitare și aprovizionare cu oxigen [17].

Generalizând simptomele și particularitățile clinice la pacienții cu AM, vom concluziona următoarele:

1. Similar pacienților cu CPI prin leziuni coronariene epicardice obstructive, cei cu AM datorată DMC se pot prezenta cu angina pectorală tipică, cu simptome atipice sau cu simptome echivalente anginei.

Caracteristic pacienţilor cu AM sunt acuzele frecvente la durere sau disconfort toracic retrosternal compresiv şi/sau dispnee, induse de efort, deşi la mulţi pacienţi simptomele apar nu doar pe durata efortului, dar şi după sau chiar predominant după încetarea efortului.

2. În plus, pacienţii cu AM pot prezenta episoade de durere toracică la repaus. Aceste episoade pot avea durată variabilă şi, nu rareori, durerea toracică este atipică ca şi caracter şi durată: disconfort apăsător prelungit sau junghi asemănător durerii.
3. Comparativ cu pacienţii cu angină pectorală datorată leziunilor coronariene obstructive, pacienţii cu angină cauzată de DMC par să răspundă mai puţin evident la administrarea de nitraţi sublinguali sau orali.
4. La pacienţii cu DMC izolată se pot declanşa SCANSTE şi infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).
5. Pacienţii cu DMC, ce însoţeşte alte forme INOCA (ischaemia and non-obstructive coronary artery disease), de ex. angina vasospastică; însoţeşte boala coronariană obstructivă sau cu DMC post-revascularizare coronariană, pot dezvolta SCA-STE şi infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI).
6. Deşi manifestarea clinică poate fi similară la bărbaţi şi la femeile cu DMC, studiile au arătat în mod constant o prevalenţă feminină sporită, în special la femeile aflate în postmenopauză.
7. Factorii de risc cardiovasculara pacienţii cu AM sunt identici factorilor de risc pentru CPI, deoarece aceştia posedă rol patogenetic declanşator prin inducţia DMC.
8. Este de menţionat faptul că diagnosticul de AM nu poate fi stabilit numai în baza simptomelor clinice.

(2) Absenţa stenozei obstructive sau limitarea fluxului coronarian

Diagnosticul de AM necesită, în primul rând, excluderea, ca şi cauză a simptomelor ischemice, a stenozei obstructive sau limitării fluxului la nivelul coronarelor epicardice, considerând îngustarea lumenului cu reducerea diametrului >50% evaluată prin coronarangiografie sau angiografie prin tomografie computerizată (CT-angiografie) şi/sau FFR<0,80. Pacienţii fără boală coronariană obstructivă pot avea unul dintre următoarele tablouri angiografice coronariene: arterele coronare normale sau moderat afectate (stenozare 0-30% din diametru), stenoză de severitate intermediară (30-50%) sau arterele epicardice afectate difuz. În multe situaţii, doar angiografia poate fi insuficientă pentru a stabili dacă stenozele <50% sunt non-obstructive. Prin

urmare, sunt necesare evidenţe obiective, precum că afectarea difuză sau stenozele de severitate moderată nu limitează fluxul şi atunci relevanţa hemodinamică a acestor leziuni va trebui identificată prin măsurarea FFR. La pacienţii cu boala arterelor coronariene, dar cu FFR >0.80 sau cu arterele coronariene angiografic normale, prezenţa simptomelor ischemice şi evidenţelor obiective de ischemie miocardică ar trebui să constituie dovezi suficiente pentru ca medicul să considere DMC drept un mecanism probabil responsabil pentru simptomele pacientului.

(3) Documentarea obiectivă a ischemiei miocardice

Ghidurile actuale pentru diagnosticarea CPI stabile recomandă pacienţilor simptomatici, cu o probabilitate intermediară pre-test de boală coronariană obstructivă, să fie supuşi testului non-invaziv de diagnosticare pentru detectarea ischemiei miocardice. Obiectivizarea ischemiei miocardice este obţinută cu ajutorul electrocardiografiei (ECG) de repaus sau de efort şi/sau imagisticii neinvazive prin evaluarea fie a perfuziei miocardice cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sau cu rezonanţă magnetică cardiacă (CMR), fie a funcţiei cardiace cu ecocardiografia de stres.

Pe parcursul acestor teste, pacienţii cu AM prezintă, de obicei, modificări ale segmentului ST şi angină, şi aproximativ 20-30% din pacienţi prezintă defecte tranzitorii de perfuzie. Doar puţini pacienţi prezintă anomalii regionale de mişcare parietală. Discordanţa dintre semnele clinice şi ECG ale de ischemie şi modificările mecanice se datorează, probabil, unei distribuţii neuniforme a ischemiei rezultate din DMC şi prezintă un contrast puternic comparativ cu dereglările de perfuzie regională şi/sau anomalii ale mişcării parietală observate în ischemia miocardului cauzată de stenoze epicardice cu limitare de flux.

(4) Confirmarea CFR micşorat şi/sau spasmului microvascular cauzând ischemia miocardică

Tehnicile disponibile în prezent nu permit vizualizarea directă a microcirculaţiei coronariene *in vivo*. Evaluarea funcţiei microcirculaţiei coronariene poate fi efectuată invaziv şi neinvaziv folosind tehnici care se bazează pe integritatea funcţională a microcirculaţiei coronare. Un criteriu standard pentru precizarea diagnosticului de AM este confirmarea unui CFR diminuat şi/sau apariţia spasmului microvascular.

Pentru evaluarea CFR pot fi utilizate una din *tehnicile non-invazive*:

- (a) aprecierea non-invazivă a fluxului sangvin miocardic utilizând PET, care permite determinarea CFR prin cuantificarea fluxului sangvin miocardic per gram de ţesut atât în repaus, cât şi în timpul vasodilataţiei farmacologice,

- (b) evaluarea perfuziei miocardice utilizând CMR în timpul hiperemiei maxime induse de administrarea de vasodilatatoare,
- (c) măsurarea componentei diastolice a vitezei fluxului coronarian utilizând Doppler-ecocardiografia transtoracică pe porțiunea distală a coronarei stângi anterioare descendente (LAD).

Actualmente, mulți pacienți sunt diagnosticați cu DMC prin excluderea suspjecției de afectare coronariană epicardică stenozantă, suportând angiografia coronariană invazivă și acest fapt oferă posibilitatea evaluării CFR utilizând una din tehnici invazive disponibile în mod normal în laboratorul de cateterizare. Aceste *tehnici invazive* au fost validate pe larg și sunt dovedite a fi sigure:

- (a) măsurarea CFR utilizând un fir combinat de presiune/termodiluție,
- (b) măsurarea rezervei de viteză a fluxului sanguin coronarian utilizând fir Doppler.

Independent de tehnica utilizată, valorile CFR sub sau egale cu 2,0 sau 2,5 (în funcție de metodologia utilizată) sunt indicative pentru DMC. Recent au apărut tehnici noi pentru evaluarea invazivă a DMC utilizând efectul Doppler – indice de rezistență microvasculară hiperemică și efectul de termodiluție – indicii rezistenței microvasculare.

Spasmul microvascular coronarian, care diferă de spasmul focal al arterei coronare epicardice din angina vasospastică Prinzmetal, poate fi evaluat în timpul studiului invaziv coronarangiografic la pacienții cu durere toracică și artere coronariene angiografic neobstrucționate, utilizând testul cu acetilcolină. Administrarea intracoronariană va provoca la acești pacienți spasm microvascular coronarian, definit prin reproducerea simptomelor, prin schimbări ECG ischemice, dar fără spasmul arterelor epicardice în timpul testării cu acetilcolină. La pacienții cu rezultate non-diagnostice la testul cu acetilcolină pentru spasmul microvascular (de ex. reproducerea simptomelor în timpul testului fără semne de ischemie sau semne de ischemie fără simptome), cu modificări metabolice tranzitorii (de ex. producere de lactat în sinusul coronarian, saturație scăzută de oxigen) pot fi indicative pentru DMC.

Prin urmare, dovezile afectării funcției microvasculare coronare (criteriul 4) pot fi obiectivate de:

- (a) un CFR alterat (valori limită în funcție de metodologie între $\leq 2,0$ și $\leq 2,5$) sau
- (b) spasmul microvascular coronarian la testul cu acetilcolină (aparitia simptomelor, schimbări ECG ischemice, dar nu și spasm epicardial) sau
- (c) indice de rezistență microvasculară coronariană anormal (IMR >25) sau

- (d) fenomenul de flux coronarian lent, definit ca număr de cadre TIMI >25 [6]

Recent, un algoritm general de diagnosticare diferențială a formelor de angină pectorală însoțită cu semne de ischemie miocardică, inclusiv AM, a fost propus de Radico F., Cicchitti V. et al. (fig. 3) [19].

Tratamentul DMC

În prezent, dovezile pentru o terapie eficientă în tratamentul DMC sunt limitate, deoarece nu există studii clinice randomizate mari disponibile. Prin urmare, majoritatea clinicienilor vor trata DMC cu terapii tradiționale antianginoase, care nu vor determina neapărat o îmbunătățire a evoluției și consecințelor bolii. Merită de menționat că tratamentul poate fi variabil și în funcție de tipul de DMC. În plus, nici un studiu nu a evaluat faptul dacă tratând DMC vom obține ca rezultat anumite beneficii prognostice pe termen lung. Având în vedere că prognosticul pacienților cu boală coronariană non-obstructivă este același cu cel al afectării obstructive monovasculare [18], este important ca acești pacienți să fie monitorizați în mod stabil, gestionați activ și să nu fie ignorați sau etichetați cu un diagnostic de durere toracică non-cardiacă.

În privința tratamentului pacienților cu DMC sunt stipulate următoarele recomandări pentru modificarea stilului de viață și terapii aplicate:

1. Excluderea factorilor de risc modificabili: corecția stilului de viață, încurajarea exercițiului fizic dozat, scăderea în greutate, renunțarea la fumat.
2. Control strict al factorilor de risc nemodificabili: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia, cu atingerea parametrilor similari cu cei recomandați în boala arterelor coronariene [5].
3. Recomandările actuale ale Societății Europene de Cardiologie menționează beta-blocantele ca terapie de primă linie, micșorând necesitățile miocardului în oxigen și majorând timpul de perfuzie diastolică. Atenololul a arătat eficacitate autentică, în comparație cu nitrații și BCC, în diminuarea acceselor de durere toracică la pacienții cu AM, iar Nebivololul adițional a demonstrat majorarea RFC prin stimularea eliberării endoteliale de NO [8].
4. Blocanții canalelor de calciu, deși posedă efecte pozitive la nivelul microcirculației, ducând la relaxarea endotelium-dependentă și micșorând contractura musculaturii vasculare netede prin intermediul reducerii endotelinei-1 (ET-1), nu au arătat beneficii stabile și sunt recomandați în combinație cu beta-blocantele dacă ultimele sunt insuficiente, sau dacă beta-blocantele nu sunt tolerate la pacienți cu DMC. Nisoldipina și Nifedipina ameliore-

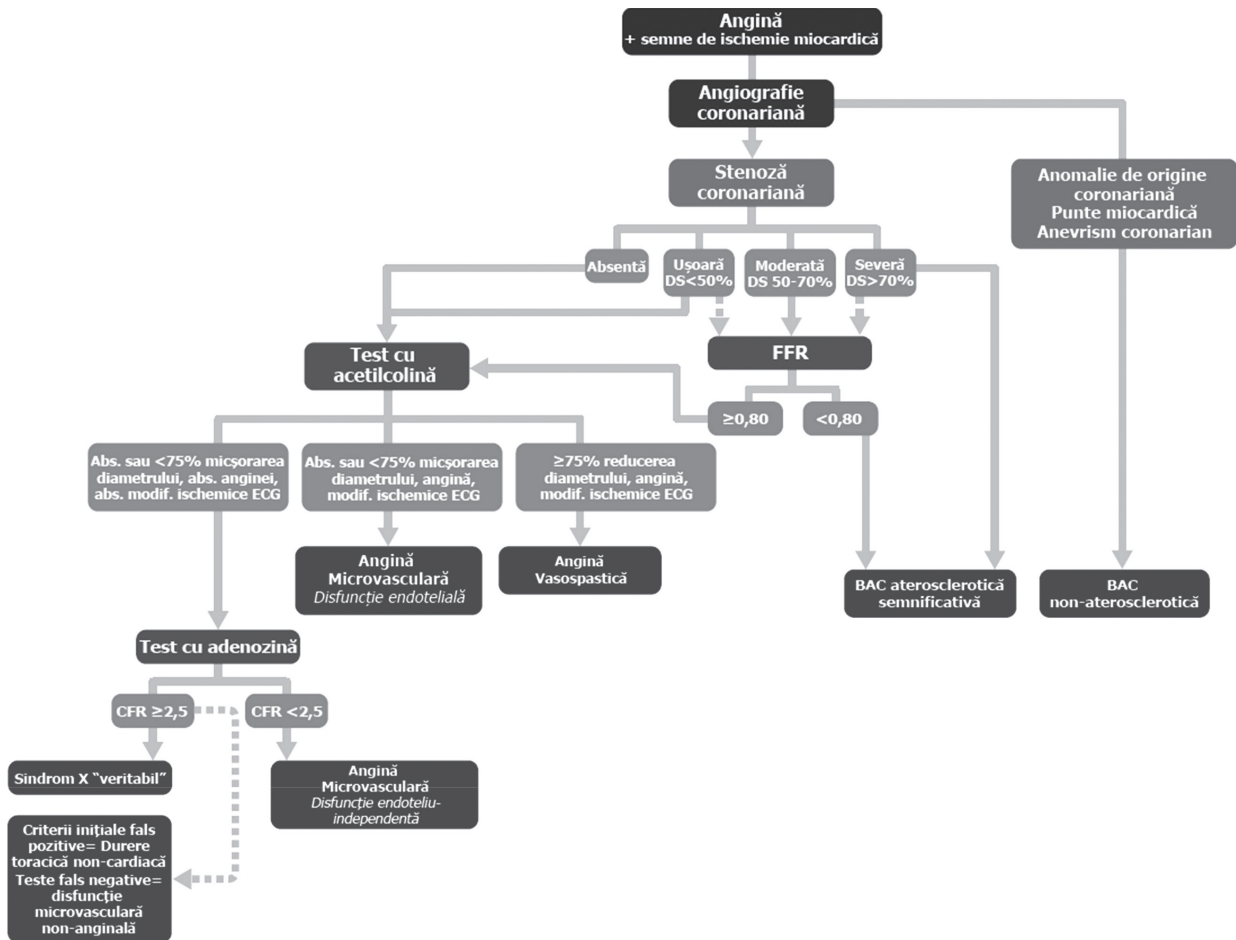


Fig. 3. Algoritm de diagnostic în angină cu semne de ischemie miocardică (Radico et al., 2014).

Notă: BAC – boala arterelor coronariene, CFR – rezervă de flux coronarian, DS – diametrul stenozat, FFR – rezervă fracțională de flux.

- ază simptomele și toleranța la efort, însă adesea se asociază cu aritmii, pe când Verapamil și Diltiazem nu au demonstrat niciun beneficiu [8, 5].
- Medicația secundară de prevenire va include aspirina și statinele. Studii mici au arătat că statinele îmbunătățesc RFC, toleranța la efort, simptomele clinice și calitatea vieții la acești pacienți [3, 10].
 - Nitrații prezintă beneficii variabile la pacienții cu AM, de la efect parțial sau stabilit lent, până la agravarea paradoxală a durerii anginoase. Nitrații cu durată de acțiune scurtă nu au arătat niciun efect pozitiv asupra microvasculaturii și schimbărilor ischemice la testul cu efort, așa cum acționează în vasele epicardice și, prin urmare, nu sunt recomandate, pe când nitrații cu acțiune prelungită posibil pot fi utili în prevenirea episoadelor ulterioare [8, 5].
 - IEC sunt recomandate pentru beneficiile lor semnificative la nivelul microcirculației, determinând ameliorarea RFC și majorarea eliberării de NO.

- Numeroase preparate medicamentoase cu diverse mecanisme de acțiune sunt actualmente folosite în studii clinice, pentru a evalua oportunitatea administrării în DMC: pentru ameliorarea funcției microvasculare, efecte antianginale, reglarea percepției algice etc. Câteva dintre acestea, cu eventuală perspectivă în domeniu: Nicorandil, activatorul canalelor de calciu, Ranalozina, inhibitorul fluxului tardiv de sodiu, Ivabradina, inhibitorul canalelor If, derivații xantini Aminoflina și Bamiflina, tratament antidepresant, tratament estrogenic substitutiv, până și metode de neurostimulare electrică a cordului pentru diminuarea durerilor și ameliorarea calității vieții la pacienții cu AM refractară la tratament [8, 10].

Așadar, actualmente, beta-blocantele, aspirina și statinele sunt recunoscute ca și preparate de prima linie la pacienții cu AM primară stabilă.

Pronostic și concluzii

Deși anterior DMC fără boală coronariană epicardică obstructivă era considerată o afecțiune benignă, actualmente există numeroase date pentru un risc de evenimente cardiovasculare adverse similar afectării monocoronariene, iar însăși prezența DMC fie primară izolată, fie asociată altor stări patologice cardiovasculare determină un pronostic nefavorabil și progresiv în timp pentru riscul cardiovascular viitor [1, 8, 18]. Necesită a fi menționat faptul că, în general, majoritatea studiilor la problema DMC au fost mici, iar eterogenitatea în ceea ce privește selecția pacienților, definirea stării de DMC și metodologia utilizată, ar trebui să determine o interpretare cu prudență a rezultatelor acestora.

Criteriile standardizate pentru diagnosticarea AM formulate de COVADIS, oferă o structură de investigație pentru studii diagnostice, prognostice și studii clinice care vizează dezvoltarea unei baze de dovezi necesare pentru orientările în această populație de pacienți în creștere. Criteriile standardizate vor facilita înregistrarea diagnosticului de AM și recrutarea de pacienți adecvați în studiile clinice. Comunitatea științifică medicală promovează ideea de continuare a creșterii bazei de cercetare, care ar evalua etiologia, diagnosticul, tratamentul DMC și conduita acestor pacienți. Nu în ultimul rând, având în vedere că DMC afectează în

mod disproporționat femeile, este de asemenea importantă evaluarea mai minuțioasă a modului în care particularitățile biologice dependente de sex pot juca un rol în această condiție [6, 12].

În concluzie menționăm, morbiditatea pacienților cu angină microvasculară este înaltă, iar problema managementului acestor pacienți persistă, condiția respectivă fiind frecvent asociată cu episoadele continue de durere toracică, inclusiv cu spitalizări repetate după excluderea prin coronaroangiografie a leziunilor stenozante ale arterelor coronariene epicardice. În plus, deoarece mulți dintre bolnavii cu DMC prezintă concomitent factori de risc aterosclerotic, este previzibil faptul ca boala coronariană aterosclerotică epicardică să se dezvolte ulterior pe parcursul evoluției bolii, lăsând astfel deschise discuțiile la capitolul perspectivei evaluărilor angiografice repetate, pentru a nu rămâne desconsiderat aspectul asocierii bolii coronariene obstructive. Deci este iminent necesară o bază de evidențe, clinic și științific argumentate, pentru a crea algoritmi unici de conduită curentă, de urgență și pe termen lung, pentru a fi aplicate atât la etapa stabilității clinice, cât și în episoadele de instabilitate clinică cu sindrom coronarian acut, inclusiv în infarctul miocardic acut la pacienții cu DMC și artere coronariene epicardice normale.

Bibliografie

1. Brainin Ph., Frestad D., Prescott E. *The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis*. Int. J. Cardiol. 2018, 254, p. 1–9.
2. Wang H., Naghavi M., Allen C., et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015*. Lancet. 2016, 388, p. 1459–544.
3. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J. 2013, 34(38), p. 2949-3003.
4. Gürses K.M., Oto M.A. *Stable primary microvascular angina*. E-Journal of ESC Council for Cardiology Practice. 2014, 12(30).
5. Alrifai A., Kabach M., Nieves J., et al. *Microvascular Coronary Artery Disease: Review Article*. US Cardiology Review. 2018, 12(1), p. 41–45.
6. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int. J. Cardiol. 2018, 250, p. 16–20.
7. Camici P.G., Crea F. *Coronary Microvascular Dysfunction*. N. Engl. J. Med. 2007, 356, p. 830-840.
8. Naderi S. *Microvascular Coronary Dysfunction – an Overview*. Curr. Atheroscler. Rep. 2018, 20, p. 7.
9. Herrmann J., Kaski J.C., Lerman A. *Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality*. Eur. Heart J. 2012, 33(22), p. 2771–2783.
10. Novo G., Novo S. *Coronary microvascular dysfunction: an update*. E-Journal of ESC Council for Cardiology Practice. 2014, 13(5).
11. Ford T.J., Corcoran D., Berry C. *Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need*. Heart. 2018, 104, p. 284-292.
12. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease — addenda*. Eur. Heart J. 2013, 32 p.
13. Lanza G.A., Crea F. *Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management*. Circulation. 2010, 121, p. 2317-2325.
14. Task Force Members, Roffi M., Patrono C., Collet J.Ph., et al. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur. Heart J. 2016, 37, p. 267–315.

15. Task Force Members, Roffi M., Patrono C., Collet J.Ph., et al. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation –addenda*. Eur. Heart J. 2016, 14 p.
16. Task Force Members, Ibanez B., James S., Agewall S., et al. *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur. Heart J. 2018, 39(2), p. 119–177.
17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018*. Eur. Heart J. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
18. Pepine C.J., Ferdinand K.C., Shaw L.J., et al. *Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography*. J. Am. Coll. Cardiol. 2015, 66, p. 1918–1933.
19. Radico F., Cicchitti V., Zimarino M., et al. *Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests*. JACC: Cardiovasc. Intervent. 2014, 7, p. 453–463.

DIABETUL ZAHARAT ȘI MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Lilia DAVID – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

Irina BOICIUC – cercet. șt. stagiar.

IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +373 69 562 264; e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) este un factor major de risc cardiovascular și este asociat cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă. Există date cu privire la un risc sporit de moarte subită cardiacă (MSC) în populația diabetică, totodată, relația dintre diabet și MSC nu este încă pe deplin definitivă. Datorită creșterii epidemice a numărului persoanelor cu diabet la nivel global, această interacțiune ar putea prezenta o problemă clinică importantă în viitorul apropiat.

Sunt invocate un șir de mecanisme patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea MSC, precum dereglarea controlului autonom cardiovascular, ischemia miocardică silențioasă, conducere încetinită, heterogenitate în repolarizarea atriilor și ventriculelor, prevalența înaltă a intervalului QT alungit, cardiomiopatia diabetică.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, moarte subită cardiacă, mecanisme patofiziologice.

Summary. Diabetes mellitus and sudden cardiac death

Diabetes mellitus (DM) is a major cardiovascular risk factor and it is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Some evidence exists to support an increased risk of sudden cardiac death (SCD) in the diabetic population, however, the relation between diabetes and SCD is not yet fully defined. Due to the epidemic increase in number of diabetic patients worldwide, this interaction may present an important clinical problem in the near future.

Pathophysiological mechanisms contributing to the increased risk of SCD in patients with DM include: cardiac autonomic neuropathy, silent myocardial ischaemia, slow conduction, heterogeneity in atrial and ventricle repolarization, high prevalence of prolonged QT interval, diabetic cardiomyopathy.

Key words: Diabetes mellitus, sudden cardiac death, pathophysiological mechanisms.

Резюме. Сахарный диабет и внезапная сердечная смерть

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой морбидностью и смертностью. Имеются данные о повышенном риске внезапной сердечной смерти (ВСС) среди больных сахарным диабетом, однако взаимосвязь между СД и ВСС еще полностью не раскрыта. Ввиду постоянного прогрессивного увеличения числа лиц страдающих диабетом во всем мире, это взаимодействие может представить серьезную клиническую проблему в ближайшем будущем.

В статье рассмотрен ряд патофизиологических механизмов, способствующих развитию ВСС у больных СД: нарушение автономного контроля сердечно-сосудистой системы, некая ишемия миокарда, замедление проводимости, гетерогенность реполяризации предсердий и желудочков, удлинение интервала QT, диабетическая кардиомиопатия.

Ключевые слова: сахарный диабет, внезапная сердечная смерть, патофизиологические механизмы.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este un factor major de risc cardiovascular și este asociat cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă. Hiperglicemia, rezistența la insulină, perturbările metabolismului celular care promovează și susțin stresul oxidativ, determină un risc sporit pentru dezvoltarea factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților la acești bolnavi, precum hipertensiunea arterială, abnormalitățile lipidice, statusul pro-inflamator, activarea coagulării și trombozei. Pacienții cu DZ au un risc de

2-4 ori mai înalt pentru boala coronariană și accidentul vascular cerebral și de 1,5-3,6 ori mai înalt pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară, cardiopatia ischemică fiind responsabilă pentru 75% din decese la acești pacienți. Speranța de viață la persoanele cu diabet este cu 4-8 ani mai mică față de indivizii non-diabetici [1].

Relația dintre diabet și moartea subită cardiacă (MSC) nu este încă pe deplin definitivată, nu se cunoaște foarte clar dacă există doar o asociere între aceste două entități sau diabetul reprezintă un factor de risc pentru MSC [2]. Câteva studii care au analizat acest aspect au relatat un risc sporit de MSC în populația diabetică, riscul relativ raportat variind între 1,0 și 3,23 [3-7].

În Paris Prospective Study, care a urmărit pe un termen de 23 ani 6000 bărbați de vârstă medie angajați în orașul Paris, printre punctele finale evaluate a fost și MSC. Riscul pentru MSC, dar nu și pentru infarctul miocardic fatal s-a dovedit a fi mai înalt la subiecții cu DZ față de non-diabetici. Analiză multivariată a datelor a evidențiat DZ drept factor de risc independent pentru MSC (RR 2.21; 95% CI 1,10-4,44) după ajustarea pentru mai multe variabile (vârsta, indicele de masă corporală, consumul de tutun, tensiunea arterială sistolică, nivelul seric de colesterol și trigliceride) [3]. Constatări similare au fost raportate în US Nurses Study [8], în meta-analiza realizată de Jouven cu colaboratorii [9].

Analiza longitudinală a datelor cohortei Framingham și urmașilor acestora a arătat că unul din cinci decese prin MSC s-a produs în prezența diabetului zaharat; în plus, pe parcursul supravegherii timp de 50 ani s-a constatat dublarea acestei proporții [10].

O meta-analiză publicată în 2014 care a inclus 6 studii populaționale și 3 studii de cohortă cu diferite grupe de pacienți a raportat un risc sporit pentru MSC la bolnavii cu DZ [7]. O altă meta-analiză din 2018 realizată pe marginea a 19 studii prospective populaționale (din Europa, SUA, Asia) cu 249225 participanți și 3610 decese prin MSC a relatat un risc relativ pentru moarte subită de 2,02 (95% CI 1,81-2,25) la pacienții cu DZ comparativ cu cei fără diabet. Asocierea pozitivă

dintre diabet și MSC a fost observată atât la bărbați, cât și la femei, în diferite regiuni geografice și nu s-a stabilit heterogenitate în diferite subgrupuri analizate. S-a constatat de asemenea un spor de 23% a riscului pentru MSC la persoanele cu pre-diabet comparativ cu cei cu toleranță normală la glucoză [2].

Ținând cont de creșterea epidemică alarmantă a numărului persoanelor cu diabet la nivel global, această interacțiune anunță constituirea unei probleme clinice importantă în viitorul apropiat.

Asocierea DZ cu un risc sporit pentru MSC se datorează, cel puțin parțial, unei incidențe și extinderi mai mari a aterosclerozei coronariene (boala macrovasculară). Boala microvasculară și neuropatia autonomă, procese patofiziologice non-coronariene care complică evoluția DZ au de asemenea un potențial clar de a crește susceptibilitatea pentru MSC în populația diabetică [11]. Sunt invocate un șir de mecanisme patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea MSC: 1) dereglarea controlului autonom cardiovascular, 2) ischemia miocardică silențioasă, 3) conducere încetinită, 4) heterogenitate în repolarizarea atriilor și ventriculelor, prevalența înaltă a intervalului QT prelungit 5) cardiomiopatia diabetică.

Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC) este una dintre complicațiile obișnuite și severe asociate DZ, este definită ca dereglare a controlului autonom cardiovascular și reprezintă substratul funcțional aritmogen în contextul diabetului zaharat. Statusul hiperglicemic cronic contribuie la progresia disfuncției autonome [12, 13]. În stadiile inițiale, NAC este caracterizată printr-o creștere a activității simpatice care duce în final la apoptoza cardiomiocitelor și la lezarea miocardului. Pacienții diabetici cu NAC au risc crescut de a dezvolta cardiomiopatie, aritmii maligne și ischemie silențioasă cu instalarea infarctului miocardic fără durere [14]. Ca rezultat al dereglării funcției autonome cardiovasculare, principala manifestare a NAC este reducerea variabilității frecvenței cardiace atât în repaus, cât și în efort, prezența tahicardiei de repaus [12].

Nervul vag este primul nerv lezat și deci activitatea simpatică devine dominantă, iar tahicardia de repaus este primul semn clinic. În evoluție după aproximativ cinci ani de latență, chiar dacă frecvența cardiacă rămâne crescută, se poate observa o regresie a tahicardiei datorată lezării fibrelor nervoase simpatice [12]. Instabilitatea electrică a miocardului ventricular este rezultatul stimulării simpatice în absența opoziției activității vagale.

Una dintre cele mai grave consecințe ale NAC este creșterea riscului de mortalitate. Studii longitudinale mai vechi care au urmărit subiecți cu diverse grade inițiale de severitate a NAC au raportat rate de mortalitate

la cinci ani între 16 și 50%, o proporție mare fiind atribuită MSC [12]. O meta-analiză, care a inclus 15 studii și 2.900 de subiecți cu diabet, indică un risc relativ de mortalitate de 3,45 (CI 95% 2,66-4,47) la pacienții care prezentau NAC [15]. Similar cu studii anterioare, Maser și colab. au observat o creștere progresivă a riscului de mortalitate, direct proporțională cu creșterea numărului de teste funcționale anormale privind NAC [16]. În studiul EURODIAB, NAC a fost cel mai important factor predictiv al mortalității la pacienți cu DZ1 pe durata a șapte ani de monitorizare, depășind efectul factorilor tradiționali de risc cardiac [17]. Studiul Hoorn a arătat că prezența NAC asociată diabetului a dublat riscul de mortalitate la nouă ani în cadrul cohortei de pacienți vârstnici [12]. Valoarea prognostică a NAC a fost confirmată de alte două studii, care au raportat independent că NAC diagnosticată prin combinarea anomaliilor în variabilitatea frecvenței cardiace și a indexului QT este un factor predictiv pentru mortalitate [18, 19].

În studiul ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), într-o cohortă de 8.000 de subiecți cu DZ2, s-a arătat că prezența NAC este un factor predictiv independent pentru mortalitatea de orice cauză (HR 2,14, 95% CI 1,37-3,37) și pentru mortalitatea cardiovasculară (HR 2,62, 95% CI 1,4-4,91) după ce s-au făcut ajustări pentru mulți factori de risc de moarte cardiovasculară tradiționali, inclusiv durata diabetului, tensiunea arterială, toate fracțiile colesterolului, fumatul, consumul de alcool, obezitatea, alte complicații ale diabetului (inclusiv boala renală) și multiple tipuri de tratament medical [20].

O posibilă explicație pentru efectele NAC asupra riscului de mortalitate ar fi promovarea aritmiilor fatale și a morții subite [12, 14].

Pacienții cu DZ, în special cei cu NAC, au un risc crescut de apariție a ischemiei miocardice silențioase, care în cele din urmă poate conduce la MSC aritmică datorată tahiaritmiilor ventriculare severe. Într-o metaanaliză a 12 studii, Vinik și colab. au observat o strânsă legătură între NAC și prezența ischemiei miocardice silențioase, măsurată prin testul de efort [14]. În studiul DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*), care a inclus 1.123 de pacienți cu DZ2, NAC a fost un puternic factor predictiv pentru ischemie silențioasă și alte complicații cardiovasculare ulterioare [21]. Totodată, niciun studiu nu a demonstrat cu certitudine rolul ischemiei silențioase în dezvoltarea MCS la pacienții cu diabet zaharat.

Cardiomiopatia diabetică, substratul structural aritmogen în diabetul zaharat, este o afecțiune particulară prin mecanisme de instalare independente de ateroscleroza coronariană și în evoluție conduce la insta-

larea insuficienței cardiace [7, 12]. Tabloul histopatologic al cardiomiopatiei diabetice este reprezentat de fibroza perivasculară și interstițială [22]. Cardiomiopatia diabetică, în afara creșterii depunerilor de colagen, este caracterizată printr-o dispoziție interfibrilară de colagen care duce la reducerea complianței ventriculare. Fragmentele bioptice de miocard uman au indicat că în miocardul diabetic aria de secțiune a cardiomiocitelor este mai mare, la fel este și gradul fibrozei interstițiale comparativ cu populația generală. Aceste modificări structurale la nivelul miocardului diabetic, conduc la o alterare a cuplării excitației cu contracția [22].

NAC poate promova hipertrofia ventriculară stângă prin diverse mecanisme, inclusiv prin impactul său asupra echilibrului simpatovagal și baroreflexelor. Componenta vagală a reflexelor baroreceptoare reprezintă mecanismul major de protecție ce reglează frecvența cardiacă, volumul bătaie și tensiunea arterială (TA), în vederea diminuării stresului asupra peretelui miocardic [5]. Un reflex baroreceptor lezat se asociază cu scăderea tonusului simpatic, creșterea tensiunii arteriale sistolice [33], creșterea stresului la nivelul peretelui ventricular stâng, conducând la hipertrofie ventriculară stângă și creșterea riscului de apariție a insuficienței cardiace și a altor boli cardiovasculare [34-36].

Diabetul are un impact major la nivelul cardiomiocitelor, fiind constatată o prelungire a duratei potențialului de acțiune și de asemenea o diminuare a curentului calcic. O reducere a efluxului de K a fost de asemenea demonstrată pe modele de animale [23]. Intervalul QT reflectă durata depolarizării și repolarizării ventriculare. Majoritatea studiilor au demonstrat că prelungirea duratei intervalului QT s-a dovedit a fi un puternic indicator al prezenței neuropatiei autonome cardiovasculare [11, 12]. Creșterea concentrației de Ca intracelular și dezechilibrul simpatovagal sunt două din mecanismele care stau la baza instabilității electrice în miocardul diabetic în timpul hiperglicemiei. De asemenea, statusul hiperglicemic duce la o creștere a radicalilor liberi și la o scădere a producției de NO. Datorită reducerii nivelului NO atât K-ATP-aza, cât și Ca-ATP-aza sunt inhibate, ceea ce duce la o creștere a nivelului de calciu la nivelul citosolului. Prelungirea intervalului QTc în diabet a fost asociată cu o creștere a nivelului de calciu intracelular [7, 11, 24].

Durata intervalului QT este considerată factor predictiv pentru toate cauzele de mortalitate atât la pacienții diabetici, cât și în populația generală [11, 24, 25]. În mai multe studii, prelungirea duratei intervalului QTc a fost asociată cu fibrilația ventriculară și cu moartea subită. S-a demonstrat că prevalența creșterii duratei intervalului QTc este mai mare la pacienții diabetici comparativ cu populația generală [25]. În studiul rea-

lizat în Italia, autorii au relatat că intervalul QTc peste 440 msec a fost documentat la 7,6% subiecți non-diabetici, la 25,6% bolnavi cu DZ și la 30,8% dintre cei care au prezentat neuropatie autonomă diabetică [7]. Date similare a publicat și Veglio M. pe o cohortă de 1357 pacienți cu DZ tip 2 [25]. Câteva studii prospective au stabilit semnificația prognostică fatală a intervalului QTc prelungit la bolnavii cu DZ [11, 24]. 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 [12]. 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 quartila sus (cel mai alungit QT) față de cei din quartila de jos (cel mai scurt QT), după ajustarea pentru vârstă și rasă (26).

Reducerea variabilității frecvenței cardiace este o manifestare precoce a neuropatiei autonome cardiovasculare în strânsă legătură cu creșterea riscului aritmic și a riscului de mortalitate [11, 12, 14].

Rochester Diabetic Neuropathy Study a analizat factorii de risc pentru MSC și rolul neuropatiei autonome diabetice în acest context pe o populație de 462 pacienți cu DZ urmăriți pe o perioadă de 15 ani [38]. Subiecții cu NAC 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. Autorii au raportat că toate victimele MSC au înregistrat afectare aterosclerotică importantă a arterelor coronare cu leziunea miocardului la studiul necropsic sau au prezentat date clinice pentru disfuncție ventriculară stângă. 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 complimentar [27].

Bibliografie

1. Bertoluci M., Rocha V. *Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes*. Diabetol Metab Syndr. 2017, 9, p. 25-38.
2. Aune D., Schlesinger S., Norat T. et al. *Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2018. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.011.

O consecință nedorită a controlului glicemic riguros este creșterea incidenței episoadelor de hipoglicemie. Hipoglicemia alterează răspunsul autonom, dar și pe cel hormonal la hipoglicemii ulterioare, iar hipoglicemia nerecunoscută ar putea promova instalarea unor aritmii maligne și, ulterior, moartea subită cardiacă [7, 11].

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 asocieră hipoglicemiei cu creșterea catecolaminelor susțin ipoteza precum că alungirea intervalului QTc este promovată de excitația simpatică din cadrul hipoglicemiei [11].

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 administrea remedii antihiperglicemice cu risc redus pentru hipoglicemie, a analizat legătura dintre epizoadele hipoglicemice și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ și boală cardiovasculară documentată [11]. S-a stabilit o incidență înaltă de hipoglicemie și aritmii ventriculare silențioase în grupul cu insulină și/sau sulfonilureice versus control. Pistrosch cu 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 prin hiperstimulare simpatică sau alungirea intervalului QT [28].

Concluzie. Diabetul zaharat se asociază cu un risc sporit pentru moarte subită cardiacă. Dereglarea controlului autonom cardiovascular, ischemia miocardică silențioasă, heterogenitatea în repolarizarea atriilor și ventriculelor, prevalența înaltă a intervalului QT prelungit, cardiomiopatia diabetică sunt mecanismele patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea morții subite.

3. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. *Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I*. Circulation. 1999, 99(15), p. 1978-83.
4. Kataoka M., Ito C., Sasaki H., Yamane K. et al. *Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract. 2004, 64(1), p. 51-8.
5. Waks J.W., Sitlani C.M., Soliman E.Z. et al. *Global Electric Heterogeneity Risk Score for Prediction of Sudden Cardiac Death in the General Population: The*

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. *Circulation*. 2016, 133(23), p. 2222-34.

6. Patel R.B., Moorthy M.V., Chiuve S.E. et al. *Hemoglobin A1c levels and risk of sudden cardiac death: A nested case-control study*. *Heart Rhythm*. 2017, 14(1), p. 72-8.

7. Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A. *Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Cardiol*. 2014, 177(2), p. 535-7.

8. Albert, C. M., Chae, C. U., Grodstein, F., et al. *Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States*. *Circulation*. 2003, 107, p. 2096–2101.

9. Jouven, X., Lemaitre, R. N., Rea, T. D. et al. *Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death*. *European Heart Journal*. 2005, 26, p. 2142–2147.

10. Qazi M., Malik S. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Heart Study*. *Global Heart*. 2013, 8, p. 43-48.

11. Bergner D.W., Goldberger J.J. *Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data?* *Cardiology Journal*. 2010, 17(2), p. 117–129.

12. Pop-Busui R. *What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes*. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012, 5(4), p. 463-78.

13. Tarvainen M.P., Laitinen T.P., Lipponen J.A. et al. *Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes –effect of hyperglycemia and duration disease*. *Front Endocrinol*. 2014, 8, p. 5:130. doi: 10.3389/fendo.2014.00130. eCollection 2014.

14. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. *Diabetic autonomic neuropathy*. *Diabetes Care*. 2003, 26, p. 1553–79.

15. Ewing D.J. et al. *Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications*. *Ann Intern Med*. 1980, 92(2 Pt 2), p. 308-11 .

16. Maser R.E. et al. *The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Care*. 2003, 26(6), p. 1895-901.

17. Soedamah-Muthu S.S. et al. *Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS)*. *Diabetes Care*. 2008, 31(7), p. 1360-618.

18. Lykke J.A. et al. *A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes*. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008, 68(7), p. 654-9.

19. Ziegler D. 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(3), p. 556-6120.

20. Pop-Busui R. et al. *Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial*. *Diabetes Care*. 2010, 33(7), p. 1578-84.

21. Young L.H. et al. *Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial*. *JAMA*. 2009, 301(15), p. 1547-55.

22. Tarquini R., Lazzeri C., Pala L. et al. *The diabetic cardiomyopathy*. *Acta diabetol*. 2011, 48, p. 173-81.

23. Gallego M., Alday A., Urrutia J. et al. *Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts*. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009, 87, p. 77–83.

24. Vasiliadis I., Kolovou G., Mavrogeni S. et al. *Sudden cardiac death and diabetes mellitus*. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014, 28, p. 573–579.

25. 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, p. 317–324.

26. Whitsel E.A., Boyko E.J., Rautaharju P.M. et al. *Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients*. *Diabetes Care*. 2005, 28, p. 2045–2047.

27. Suarez G.A., Clark V.M., Norell J.E. et al. *Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76, p. 240-245.

28. Pistrosch F., Ganz X., Bornstein S.R. 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, p. 889-895.

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ – CEA MAI FRECVENTĂ CAUZĂ A ARITMIILOR VENTRICULARE ȘI A MORTII SUBITE CARDIACE

Veronica ȚURCANU – dr. șt. med., cercetător științific,

Lilia DAVID – dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător,

Tatiana CUZOR – dr. șt. med., cercetător științific.

Laboratorul Tulburări de ritm și urgențe cardiace

IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +373 69 254 430; e-mail: veronicaturcanu@yahoo.com

Rezumat

Bolile cardiovasculare sunt o problemă majoră de sănătate publică și determină un mare număr de spitalizări anuale și o rată înaltă a mortalității atât în țările europene, cât și la nivel mondial. Cea mai importantă cauză a mortalității cardiovasculare este cardiopatia ischemică. Aritmiile ventriculare au fost și rămân a fi considerate o complicație cu prognostic nefavorabil a cardiopatiei ischemice și unul din factorii premergători ai MSC. În acest articol au fost elucidate epidemiologia, mecanismele tulburărilor de ritm ventriculare la pacienții cu cardiopatie ischemică, inclusiv cu infarct miocardic și abordarea tacticii de tratament optime.

Cuvinte-cheie: cardiopatia ischemica, aritmii ventriculare, moartea cardiacă subită.

Summary. Ischemic heart disease - the most common cause of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (Literature review)

Cardiovascular diseases are a major public health issue with causes a large number of hospitalizations per year and a high rate of mortality both in European countries and globally. The most important cause of cardiovascular mortality is ischemic heart disease. Ventricular arrhythmias have been and remains considered a complication with poor prognosis of ischemic cardiopathy and one of the precursors of sudden cardiac death. This articles outlines the epidemiology, mechanisms of ventricular rhythm disorders in patients with ischemic cardiopathy including myocardial infarction and addressing optimal treatment tactics.

Key words: ischemic heart disease, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death.

Резюме. Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (Обзор литературы)

Сердечно-сосудистые болезни - это главная проблема для здравоохранения в Европейских странах, и на мировом уровне и является причиной частых госпитализаций и высокой смертности. Наиболее частая причина сердечно-сосудистой смертности считается ишемическая болезнь сердца. Желудочковые аритмии являются частым осложнением ИБС, имеют неблагоприятный прогноз предрасполагая к внезапной смерти.

В этой статье рассматриваются эпидемиология, механизмы желудочковых аритмий у пациентов с ИБС, включая с инфарктом миокарда и также оптимальные тактики лечения.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть.

Introducere

La nivel mondial a fost analizată rata mortalității și cauzele de deces conform datelor prezentate de OMS. S-a determinat că pentru fiecare țară există o anumită maladie, care figurează printre principalele cauze de deces și s-a decis că aceste maladii să fie etichetate pe o hartă. Cartografierea țărilor în funcție de boala care produce cele mai multe decese în rândul populației vine să ne ofere câteva certitudini (fig. 1).

O privire scurtă e suficientă pentru a constata că, ucigașul nr. 1 pe mapamond e reprezentat de bolile cardiovasculare. Pe hartă, locurile unde această problemă de sănătate face cele mai multe victime sunt marcate cu roz și sunt reprezentate în figura 1 [1].

În marea „roz”, care a înghițit întreaga Europă de Est, dar și o bună parte din Europa de Vest, se regăsește

și Moldova, în care BCV la fel sunt considerate cauza primordială de deces a populației (figura 2) [1].

Rezultatele studiului Framingham au demonstrat că mai mult de jumătate din cazurile de deces determinate de cauză cardiovasculară la persoanele cu vârsta cuprinsă între 45-74 de ani sunt subite. Moartea subită cardiacă (MSC) este cauza primordială a mortalității bărbaților cu vârsta cuprinsă între 20-64 ani și constituie 32% din cauzele mortalității totale [2]. Prin urmare, MSC este o afecțiune a sistemului cardiovascular care determină o rată înaltă a mortalității și constituie o problemă actuală stringentă la nivel mondial.

Conform datelor literaturii, cauza nemijlocită a MSC în 80% cazuri o constituie cardiopatia ischemică (CI) [3]. În același timp, aritmiile ventriculare au fost și rămân a fi considerate o complicație cu prognostic

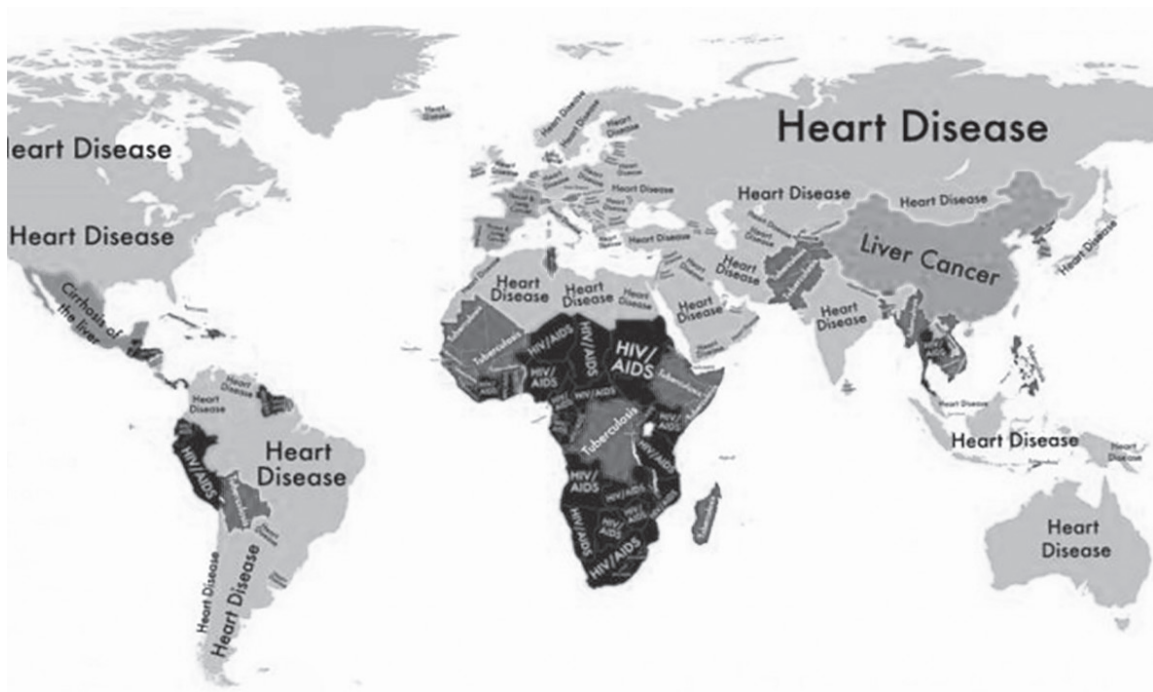


Fig. 1. Harta cauzelor de deces în lume. Cum se moare în funcție de țara de reședință.



Fig. 2. Harta cauzelor de deces în Europa

nefavorabil a cardiopatiei ischemice și unul din factorii premergători ai MSC. Astfel în 85% cazuri cauza MSC o constituie tahicardia ventriculară (TV) și fibrilația ventriculară (FV), celelalte 15% revin bradiaritmiiilor și asistoliei[4].

Cauzele tulburărilor de ritm ventriculare și ale MSC

Substratul MSC depinde de boala cardiacă de bază și variază de la cardiomiopatii avansate până la lipsa

unor modificări structurale evidente. Majoritatea studiilor sugerează că trei sferturi din pacienții care decedază prin MSC au boala coronariană. Cauzele tahiaritmiiilor ventriculare sunt: Boala coronară aterosclerotică (80%); Cardiomiopatiile (dilatativă, hipertrofică, displazie aritmogenă de VD); Anomaliile electrice cardiace (sindromul de QT lung, sindromul Brugada, TV polimorfă catecolaminergică); boli cardiace „mecanice” (stenoza aortică, prolapsul de valvă mitrală), alte cauze

(miocardite, boli cardiace congenitale, anomalii congenitale ale coronarelor, punțile miocardice, medicamente ce determină alungirea intervalului QT) [5].

În anul 1959, Couch O.A. a presupus că localizarea focarului aritmiilor ventriculare este în regiunea cicatricii postinfarctice și a demonstrat că excizia acesteia ar determina dispariția aritmiei. Infarctul miocardic suportat în antecedente și disfuncția sistolică a ventriculului stâng agravează prognosticul pacienților cu aritmii ventriculare [6]. Astfel infarctul miocardic determină modificări structurale ale miocardului VS, ce condiționează tulburări electrofiziologice, care duc la complicații fatale [7]. S-a menționat că momentul declanșator poate fi determinat de o ischemie acută tranzitorie, creșterea activității simpatică, stresul etc. [3].

Infarctul miocardic și tulburările de ritm ventriculare

Infarctul miocardic reprezintă una dintre problemele cele mai importante ale practicii medicale moderne. Promovarea pe parcursul ultimelor decenii a angioplastiei, trombolizei și a terapiei medicamentoase a modificat semnificativ prognosticul pacienților cu infarct miocardic și a redus incidența tulburărilor de ritm ventriculare și a MSC atât în perioada acută a IM, cât și în perioada post-IM.

În IMA apare o arie de necroză ischemică (necroza de coagulare), determinată de întreruperea bruscă a circulației coronariene într-un teritoriu al miocardului. În IM neperfuzat aceste modificări pot fi observate într-un interval de 30-40 minute de ischemie susținută [8]. Dezvoltarea cicatricii post-IM are loc de la periferie spre centru și formarea ei e completă după 2 luni. Orice încercare de reperfuzie poate altera acest proces. S-a constatat o eterogenitate a țesutului miocardic din zona periinfarct sau zona de frontieră, ea fiind considerată substratul aritmogenezei, inclusiv pentru aritmiile ventriculare [8]. Astfel pe parcursul primului an postinfarct miocardic, 40-75% din totalul morților subite cardiace sunt determinate de aritmii ventriculare maligne. Totodată, pe parcursul primilor 2 ani postinfarct aritmiile ventriculare se dezvoltă aproximativ în 20-23% cazuri [9].

Mecanismele tahicardiei ventriculare în cardiopatia ischemică

Mecanismele care stau la baza inițierii și întreținerii tahicardiei ventriculare în cardiopatia ischemică au fost studiate pe larg timp de câteva decenii. Bazele cunoașterii acestor mecanisme provin din cercetările efectuate în paralel în laboratoare pe modele animale și laboratoare de electrofiziologie inițiate cu mai mult de 20 de ani în urmă. Cardiopatia ischemică cuprinde un spectru larg de scenarii clinice în care toate mecanismele de aritmie (automatism crescut, activitate trig-

ger și reintrare) pot fi prezente. În timp ce tahicardia ventriculară asociată cu cicatrizarea zonei de infarct constituie paradigma clinică a reintrării, activarea focală prin automatism anormal este mecanismul principal implicat în tahicardia ventriculară provenită din zona de graniță ischemică în timpul ischemiei acute. Descărcarea focală prin suprasarcină cu calciu și activitate declanșată în depolarizare întârziată sau post-depolarizare precoce este, de asemenea, un mecanism probabil de inițiere a tahicardiei ventriculare în timpul ischemiei, dar acest lucru nu a fost demonstrat experimental până în prezent [10].

Ischemia acută activează canalele de potasiu sensibile la adenozintrifosfat, determinând o creștere a potasiului extracelular împreună cu acidoza și hipoxia în miocard. Creșterea minoră a potasiului extracelular depolarizează potențialul de repaus a membranei cardiomiocitului, ceea ce poate crește excitabilitatea țesuturilor în fazele inițiale ale ischemiei. Hiperkaliemia ulterioară determină depolarizarea mai majoră de repaus, viteză de conducere și excitabilitate tisulară mai scăzută și scurtează durata potențialului de acțiune, dar nu și perioada refractară efectivă, care este prelungită datorită refractilității postrepolarizare.

Aceste modificări furnizează un substrat pentru un curent de leziune care trece între celulele ischemice și neischemice situate în zona de frontieră, care ar putea să promoveze activitatea focală prin automatism anormal a țesutului normal și să inițieze tahicardia ventriculară, care în mod obișnuit apare din rețeaua subendocardică Purkinje. A fost descris, de asemenea, un mecanism de microreintrare din gradientele de voltaj transmural generate în timpul ischemiei acute. În acest context, tahicardia ventriculară polimorfă și fibrilația ventriculară se dezvoltă atunci când un singur front de undă reentrant se împarte în mai multe circuite, ceea ce este mult mai probabil să se întâmple în țesutul neischemic din jur datorită perioadei refractare eficiente mai scurte. Dacă se restabilește perfuzia coronariană, o îmbunătățire rapidă, eterogenă a excitabilității țesuturilor poate produce activarea focală responsabilă de apariția tahicardiei ventriculare de reperfuzie. Reintrarea este mecanismul care stă la baza tahicardiei ventriculare asociate cu infarct miocardic vechi în mai mult de 95% din cazuri [11]. Reintrarea este un mecanism care se auto întreține, în care un front de unde se propagă repetitiv pe parcursul unui circuit de rotație închis suficient de lung pentru a permite țesutului cardiac să fie excitabil în momentul în care frontul undei ajunge la el. Două condiții sunt esențiale pentru reintrare: a) un bloc de conducție unidirecțional (adică o conducere reușită într-o singură direcție) și b) un ciclu de circuit mai lung decât oricare dintre perioadele refractare

pe tot circuitul. Lungimea circuitului necesară pentru reintrare depinde direct de perioada refractară a ţesutului, dar şi de viteza de conducere a frontului undei. Blocul unidirecţional de conducere poate fi anatomic, determinat de discontinuităţi în muşchiul ventricular, ramificaţii cu conducere lentă sau întreruperea ţesutului datorită anomaliilor joncţiunii gap-ului prezente în zonele de cicatrice postinfarct. De asemenea, blocul poate fi funcţional datorită dispersiei refractilităţii, fenomen care a fost descris atât în tahicardia ventriculară pe fundal de infarct miocardic vechi, cât şi pentru ischemia acută care complică tahicardia ventriculară [12]. Deşi studiile mai vechi pe modele canine susţineau conceptul de circuit de reintrare funcţional, unde, conform descrierii iniţiale, componenta principală a blocului ar fi o incursiune asupra refractilităţii cauzată de durată scurtă a ciclului în timpul tahicardiei care s-ar pierde în ritm sinusal, actual este acceptat că reintrarea în prezenta infarctului miocardic provine în principal din porţiunile de miocard viabil din cadrul cicatricii, separate de ţesut conjunctiv, fibroză şi cuplare intercelulară dezordonată. Dovezile pentru această ipoteză se găsesc prin faptul că zonele fixe de conducere lentă pot fi cartografiate în timpul ritmului sinusal la pacienţii cu tahicardie ventriculară, iar ablaţia acestor locuri poate elimina eficient tahicardia. Substratul pentru tahicardia ventriculară se dezvoltă treptat în primele 2 săptămâni de la suportarea infarctului miocardic şi, odată stabilit, rămâne pe termen nelimitat. În această condiţie, tahicardia ventriculară apare spontan în prezenţa triggerilor adecvaţi, cum ar fi schimbarea în tonusul autonom, dezechilibru electrolitic, ischemia acută sau decompensarea acută a insuficienţei cardiace.

Stratificarea riscului pentru TV şi MSC în cardiopatia ischemică

Stratificare de risc înseamnă abilitatea de a identifica pacienţii postinfarct miocardic cu risc crescut pentru evenimente adverse (moarte subită şi aritmii ventriculare maligne) în vederea intervenţiei ce va micşora riscul la cei mai expuşi. Conform datelor literaturii, E. Topol a stabilit trei grupe de risc la pacienţii postinfarct [13]:

- **risc scăzut/mic** (cu mortalitate de 2-4% în primul şi al doilea an şi care reprezintă 80% din pacienţii postinfarct miocardic). Sunt incluşi pacienţii cu: infarct miocardic mic; infarct miocardic inferior; cu fracţia de ejeecţie normală (peste 40%); performanţa bună de exerciţiu (peste stadiul 2 Bruce şi peste 6 METS la testul de efort maximal la 4 săptămâni postinfarct miocardic).

- **risc intermediar/mediu** (cu mortalitatea între 8-10%; reprezintă 8 % din pacienţii postinfarct miocardic). Sunt incluşi pacienţii cu: ischemie mică la prag moderat; ischemie la prag înalt (sub 125 Wt) dar fără

semne de severitate sau extensie; fracţie de ejeecţie sub 40% (31%-39%); menţinerea capacităţii de efort (>100 Wt sau >6 METS sau >20 ml O²/Kg/min); aritmii complexe (salve, tahicardie ventriculară nesuţinută); sub 7 METS (<5-6 METS) la testul de efort maximal, simptom-limitat de la 4 săptămâni postinfarct miocardic.

- **risc crescut/mare** (cu mortalitate >20% - 41% în primul an; reprezintă 12% din pacienţii postinfarct miocardic). În acest grup sunt incluşi pacienţii cu: infarct miocardic transmural; fracţie de ejeecţie sub 30%; insuficienţă cardiacă; şoc cardiogen; aritmii ventriculare maligne - tahicardie ventriculară susţinută sau aritmii ne susţinute, dar cu consecinţe hemodinamice; ischemie extinsă la prag scăzut (< 6 METS, < 100 Wt, <20 ml O²/kg/min); capacitate de efort scăzută (<100 W, <6 METS); infarct miocardic după by-pass aorto-coronarian; simptome rezistente la medicaţie; boala tricornonariană; stenoza de trunchi comun; test de efort maximal, simptom limitat (4 săptămâni postinfarct) sub 4 METS; supravieţuitorii de moarte subită [13].

Agenţii farmacologici antiaritmici în prevenţia primară a MSC

Beta-blocantele se vor folosi ca terapie de prima linie în tratamentul TV şi prevenţia MSC. Efectul antiaritmice al beta-adrenoblocanţilor se datorează atât efectului antiischemic, cât şi diminuării activităţii simpatice, ceea ce determină o micşorare a ratei dezvoltării infarctului miocardic repetat şi a apariţiei acceselor anginoase [14]. Totodată, beta-blocantele se indică şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, chiar în disfuncţia sistolică pronunţată a VS [15]. Rezultatele studiului MERIT-HF au demonstrat o micşorare a mortalităţii cu 41% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă c.f. II-IV (NYHA), care au administrat beta-blocante [16].

În lipsa posibilităţii administrării beta-blocanţilor se va administra amiodarona sau sotalolul. A fost cercetată eficienţa amiodaronei la pacienţii postinfarct cu insuficienţă cardiacă. La efectuarea unei metaanalize (Amiodarone Trials Meta Analysis-ATMA), care a inclus 13 studii s-a demonstrat că la administrarea amiodaronei pentru o perioadă de 6 luni - 2,5 ani s-a redus MSC determinată de aritmii şi mortalitatea generală [17, 18].

Rolul tratamentului intervenţional în prevenţia primară a MSC.

Apariţia aritmiilor ventriculare la pacienţii post IM este determinată de prezenţa leziunilor aterosclerotice coronariene. Revascularizarea intervenţională sau chirurgicală determină o stabilizare electrică a miocardului hibernant la această categorie de pacienţi cu micşorarea probabilităţii apariţiei aritmiilor ventriculare [19].

Revascularizarea la pacienţii post IM poate determina o creştere a FE VS cu $\geq 5 - 6\%$ în 15 - 65% cazuri

la pacienții stabili, constatare valabilă în cazul miocardului hibernant sau ischemic confirmat de examinările preoperatorii [20, 21].

La majoritatea pacienților cu FEVS micșorată postsindrom coronarian acut cu supradenivelarea segmentului ST, se constată o creștere a FE pe parcursul primelor 3 luni după revascularizare. De aceea se recomandă determinarea FE peste 6-12 săptămâni după revascularizarea miocardului [21, 22].

Prevenția primară prin terapia cu ICD.

Terapia cu ICD este o tactică de tratament eficientă pentru prevenția MSC. Se recomandă aplicarea acestei

tactici de tratament, în special pacienților cu risc înalt pentru dezvoltarea TV/FV [23].

Pacienții cu infarct miocardic suportat în antecedente și disfuncție ventriculară stângă avansată sunt expuși riscului de insuficiență cardiacă congestivă și de deces asociat cu aritmie. Conform datelor literaturii, implantarea unui defibrilator îmbunătățește supraviețuirea la această categorie de pacienți și este recomandată, dar este foarte costisitoare, ceea ce și explică menținerea actualității și necesității soluționării optime ale acestor complicații majore ale cardiopatiei ischemice [24, 25].

Bibliografie

1. www.globalpost.com harta cauzelor de deces in lume. *Cum se moare in functie de aria de reședință*. 2014.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. *Анналы аритмологии*. 2009, 6(4), p. 7-20.
3. Zipes D.P., Wellens H.J.J. *Sudden cardiac death*. *Circulation*. 1998, 98, p. 2334-2351.
4. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. *Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases*. *Am Heart J*. 1989, 117, p. 151-159.
5. PCN - *Aritmiile ventriculare și prevenția morții subite*. Chișinău, 2017.
6. Couch O.A. *Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm*. *Circulation*. 1999, 20(2), p. 251-253.
7. Бабокин В.Е., Роговская Ю.В., Шипулин В.М. et al. *Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии*. *Российский кардиологический журнал*. 2015, 11, p. 31-319.
8. Di Diego J.M., Antzelevitch C. *Aritmii ventriculare ischemice: Modele experimentale și relevanța lor clinică*. *Heart Ritm*. 2011, 8, p. 1963-1968. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.036.
9. Bigger J.T. Jr. *Identification of patients at high risk for sudden cardiac death*. *Am J Cardiol*. 1984, 54(9), p. 3-8.
10. Carmeli et E. *Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias*. *Physiol. Rev*. 1999, 79, p. 917-1017.
11. Josephson M. *Recurrent ventricular tachycardia. Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and interpretations*. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008, p. 446-642.
12. Spach M.S., Boineau J.P. *Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias*. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997, 20, p. 397-413.
13. Ostermues M., Kochs A., Topol E. *Langzeit EKG*. Springer Verlag. 1992, 21, p. 78-95.
14. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al. *Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1 Hz rhythms in cardiovascular system*. *Ann. Noninvas. Electrocardiol*. 2012, 17(3), p. 204-207.
15. Dargie H.J. *Effect CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial*. *Lancet*. 2001, 357, p. 1385-1390.
16. Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К. et al. *Метопрололосуцинат контролируемого высвобождения в исследовании MERIT-HF. Анализ под групп пациентов*. *Кардиология*. 2008, 48(3), p. 85-8.
17. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. *Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Eur. Heart J*. 2009, 30(10), p. 1245-53.
18. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. *Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT)*. *The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators*. *Circulation*. 1998, 98(23), p. 2574-9.
19. Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D. *Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization*. *Circulation*. 2001, 104, p. I314-I318.
20. Funaro S., La Torre G., Madonna M. *Incidence, determinants and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study*. *Eur Heart J*. 2009, 30, p. 566-575.
21. Shepard J.W. Jr, Garrison M.W., Grither D.A. et al. *Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea*. *Chest*. 1985, 88, p. 335-40.

22. Adabag S., Smith L.G., Anand I.S. *Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction*. J. Card. Fail. 2012, 18(10), p. 749–54.

23. Голухова Е.З. *Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? Креативная кардиология*. 2008, 1, p. 7–24

24. Arthur J. Moss, MD, Wojciech Zareba. *Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracția de ejeție redusă*. N Engl J Med. 2002, 346, p. 877-883.

25. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. et al. *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest*. Circulation. 2000, 102, p. 748–754.

SCA-NSTE ȘI NSTEMI – LUPII ÎN BLANĂ DE OAIIE

Ana PLUGARU – cercetător,

Victoria IVANOV – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

Mihail POPOVICI – dr. hab. șt. med., profesor universitar,

Mihaela IVANOV – medic-rezident.

Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie

departamentul Cardiologie Intervențională

e-mail: anna.plugaru@gmail.com

Rezumat

Sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST reprezintă o bună parte din spitalizările urgente în secțiile specializate. Fiind fiziopatologic înrudite cu STEMI la un moment dat căile acestor două entități se separă în ceea ce ține de abordarea lor în practica cotidiană. Și dacă sindroamele coronariene acute cu elevarea segmentului ST beneficiază de un management agresiv, descris foarte clar în ghidurile contemporane, atunci cei cu SCA-NSTE nimeresc într-o capcană de stratificare a riscurilor, soarta lor fiind dependentă de o mulțime de factori, care includ judecata clinică și aprecierea cost-eficienței intervențiilor urgente la pacienții respectivi, abordarea rareori fiind una suficient de obiectivă. Subestimarea riscurilor și temporizarea tratamentului intervențional, dar și prezența mai frecventă a comorbidităților la acești pacienți le conferă un pronostic pe termen scurt și lung deseori mai prost decât la cei cu STEMI. Mai mulți autori au încercat să compare evoluția post-eveniment acut la pacienți cu STEMI și NSTEMI, dar și să elucideze cauzele pronosticului mai puțin favorabil la pacienți cu SCA-NSTE, în special la cei cu NSTEMI. Încercările de a schimba situația creată sunt îndreptate către îmbunătățirea selecției pacienților ce ar beneficia de tratament mai agresiv, posibil echivalent cu cel de care beneficiază pacienții cu STEMI. La moment sunt cercetați mai mulți biomarkeri care ar putea confirma diagnosticul precoce de SCA și oferi informație pronostică pentru acești pacienți, facilitând respectiv triajul persoanelor cu dureri toracice la scurt timp de la prezentare spre un management agresiv sau invaziv, dar și spre externare precoce în siguranță. Mai mulți biomarkeri au demonstrat rezultate promițătoare, care însă necesită mai multe studii bine structurate cu speranța de fi validate pentru practica de zi cu zi.

Cuvinte-cheie: Sindrom coronarian acut, sindrom coronarian acut cu elevarea segmentului ST, angina instabilă, sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST, infarct miocardic, biomarkeri, pronostic, reviu, troponina, diagnostic.

Summary. NSTEMI-ACS and NSTEMI – wolves in sheep's clothing

Acute coronary syndrome without ST segment elevation represent a good part of all hospital admission to specialized care units. Despite their close physio-pathological relationship with STE-ACS at some point their management usually takes a turn into a different direction. While STE-ACS have a quite well-established management algorithm, NSTEMI-ACS and NSTEMI management depends on risk stratification, clinical judgement and appreciation of cost-efficiency of invasive treatment, all of which sometimes does not end up in a best possible way for the patient. Risk sub estimation often leads to delayed invasive treatment and that together with multiple comorbidities makes the short-term and long-term prognosis much worse for these patients compared to those who were diagnosed with STEMI. Many authors have been looking for causes of these interrelationships. Many efforts have been made to enhance the risk stratification of these patients in order to be able to quickly select those who would benefit from early invasive treatment similar to ones that are diagnosed with STEMI. Many biomarkers have been investigated as early diagnostic tools and as prognostic indicators that would be useful in the triage of chest pain

unit patients leading to early aggressive treatment of those with definite ACS and safe discharge of those who do not have the diagnosis. Most of these biomarkers have shown promising results but still larger well-structured studies are needed before any of these markers could be introduced into guidelines and therefore into our daily practice.

Key-words: Acute coronary syndrome, acute coronary syndrome with ST elevation, unstable angina, acute coronary syndrome without ST elevation, myocardial infarction, biomarkers, prognosis, review, troponin, diagnosis.

Резюме. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – волки в овечьей шкуре

Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST представляют значимую часть госпитализаций в профильные отделения. Несмотря на тесную физиопатологическую связь с таковыми с подъемом сегмента ST, в какой-то момент общепринятые подходы к их лечению расходятся. Острые коронарные синдромы с подъемом сегмента ST предполагают агрессивную инвазивную тактику, четко описанную в любых современных рекомендациях, тогда как синдромы без подъема сегмента ST становятся заложниками стратификации рисков, и их судьба и исходы зависят от множества факторов, среди которых не последнюю роль играют клиническое мышление и определение целесообразности срочного инвазивного лечения, что не всегда способствует объективному подходу к менеджменту данных пациентов. В свою очередь, недооценивание рисков, отложенное инвазивное лечение, наличие у данного типа пациентов многочисленной сопутствующей патологии ухудшает их краткосрочный и долгосрочный прогноз, особенно в сравнении с пациентами, которым был выставлен диагноз STEMI. Все больше авторов задается вопросом, в чем кроются причины таких исходов у этих категорий пациентов. Попытки изменить создавшуюся ситуацию направлены на улучшение селекции пациентов, которые нуждаются в более агрессивном лечении, возможно, наравне с теми, кто поступил со STEMI. С целью улучшения стратификации рисков проводятся исследования различных биомаркеров, которые помогли бы в ранней диагностике острых коронарных синдромов, а также имели бы прогностическую ценность, способствуя таким образом лучшему триажу и агрессивному лечению либо ранней выписке пациентов с торакалгиями, у которых острый коронарный синдром был исключен. Все больше таких биомаркеров продемонстрировали многообещающие результаты в достижении вышеперечисленных целей, однако все еще нуждаются в более обширных и хорошо структурированных исследованиях до того момента, как они смогут быть внесены в соответствующие рекомендации.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда, биомаркеры, прогноз, ревю, тропонин, диагноз.

Introducere

”Ați avut noroc?”- aude pacientul cu diagnostic de NSTEMI după un examen ecocardiografic, fiind deja fără dureri și sigur că, neavând posibilitatea de a intra în esența patologiei sale serioase, se bucură din toată inima, pentru că știe că la moment aceasta mai este întregă și pompează bine. De data aceasta îi pare că a scăpat. A scăpat posibil și de o coronaroangiografie, de care posibil a avut nevoie la a treia zi de internare. Se alege cu câteva tablete în plus la cele pe care le administra nu chiar regulat, cinci-șapte zile petrecute în spital, chiar în afara blocului de terapie intensivă. A mai făcut și un prieten în spital care a fost transferat din bloc de terapie intensivă cu un STEMI anterior, rezolvat cu succes prin PCI la mai puțin de 3 ore de la debut, care însă după o ecocardiografie repetată nu a auzit nimic despre norocul său și care mai tot timpul stă pe gânduri, oare cum o fi viața postinfarct? Se mai găsește în salon un pacient cu angină pectorală stabilă, care a fost și el supus unei angioplastii prin PCI pentru o stenoză severă a deja al doilea vas coronarian, care însă știe aproximativ ce îl așteaptă mai departe și că totalmente de angină pectorală nu mai scapă. Și iată ca ”norocosul”, din păcate probabil va fi primul din ei

care se va alege cu o reinternare în staționar cardiologic în primul an după NSTEMI. Cu ce diagnostic? Deja, într-adevăr, de noroc depinde.

Sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST sunt responsabile aproximativ de un milion de spitalizări în Statele Unite, cifra fiind aproape dublă în Europa. Așadar, ele se regăsesc printre cele mai frecvente patologii serioase la adulți și au o mortalitate intra-spitalicească în jur de 5%. Cauza cea mai frecventă a acestei patologii este ruptura unei plăci aterosclerotice coronariene rezultând în subocluzie coronariană. Clinic sindroamele coronariene acute fără elevarea segmentului ST includ NSTEMI și angina instabilă, diferența între ele fiind marcată de prezența necrozei miocardice în NSTEMI. [15] Odată cu trecerea în era troponinelor high-sensitivity a crescut rata de detecție a infarctului miocardic (4% creștere absolută și 20% relativă) și s-a denotat o descreștere reciprocă a ratei de stabilire a diagnosticului de angină instabilă. [99]

Patofiziologia SCA-NSTE

La baza patogeniei acestor stări au fost identificate câteva mecanisme [15].

1. Cel mai frecvent este vorba de o ruptură sau o eroziune a unei plăci ateromatoase vulnerabile cu suprapunerea unui trombus, însă fără ocluzia completă a vasului. Drept consecință se reduce perfuzia miocardului, apare ischemia și în final necroza cardiomiocitară. Instabilitatea plăcii este accelerată de către inflamația peretelui arterial și de către expresia mai multor enzime cu proveniență din celulele inflamatorii ce se acumulează și devin active la locul expunerii colagenului subendotelial. Tot aici se petrece adeziunea plachetelor, activarea lor cu ajutorul mai multor agoniști plachetari, printre care se regăsesc ADP-ul, tromboxanul, epinefrina – toate ducând la schimbare conformației glicoproteinei IIb/IIIa pe suprafața trombocitelor, legarea lor de fibrinogen și formarea dopului trombocitar [22]. Microembolizarea distală cu trombocite agregate și resturi de placă frecvent duce la necroza miocardică distal de evenimentul principal [15].

2. Spasmul coronarian este un alt mecanism care poate apărea atât la nivelul vaselor mari, cât și la nivelul vaselor mici, fiind o consecință a vasoconstricției α -adrenergice sau a abuzului de cocaină. Sindromul X-coronarian poate fi cauzat atunci când sunt implicate cele mai mici vase – microcirculația [22]. Angina Prinzmetal, în timpul căreia apare spasmul arterelor epicardice este o patologie în declin în America de Nord și Europa de Vest, însă prevalența ei nu se schimbă în Asia.

3. Al treilea mecanism patogenetic este reprezentat de către disbalanța între necesitățile miocardului în oxigen și aportul acestuia, necesitățile crescând în unele situații precum tahiaritmiile, febra, anemia, sepsisul, embolismul pulmonar, stenoza aortică, hipertensiunea și hipotensiunea – toate în prezența unei patologii coronariene aterosclerotice, de obicei importante [14, 50].

Evident că aceste procese nu se exclud în totalmente unul pe altul și uneori pot fi toate prezente în patogenia unui caz în parte [15]. Cauzele non-coronariene care pot produce NSTEMI sunt contuzia cardiacă, miocardita și acțiunea substanțelor cardiotoxice. [50]

Evoluția pacienților cu sindroame coronariene acute în era tratamentului intervențional

Deși pacientul descris mai sus a fost supus doar unei terapii medicamentoase, totuși revascularizarea prin PCI a devenit metoda de tratament de elecție a pacienților atât cu angina pectorală stabilă, cât și a subgrupurilor de pacienți cu sindroame coronariene acute [35]. În ultimele decenii mai multe studii randomizate au încercat să examineze eficacitatea tratamentului farmacologic și celui intervențional la aceste grupuri de pacienți [64, 121]. În pofida acestor încercări datele contemporane sunt destul de limitate în ceea ce ține de

mortalitatea și MACE atunci când se compară spectrul pacienților cu diferite indicații pentru PCI în viața de zi cu zi. De exemplu, mortalitatea intra-spitalicească la pacienții cu NSTEMI și STEMI pare a fi similară conform unor studii [95, 78], însă altele denotă rate mai mari de mortalitate în spital pentru pacienții cu STEMI. [87, 47] Pe termen lung unele studii dau un pronostic mai rău pentru STEMI în comparație cu NSTEMI [93] și iarăși altele indică contrariul [47]. Este important de menționat că studiile care au comparat urmările la STEMI și NSTEMI sunt greu de interpretat deoarece o mare parte a pacienților cu NSTEMI nu au fost supuși revascularizării în comparație cu majoritatea celor cu STEMI revascularizați [78, 93]. Mai mult ca atât, o bună parte a studiilor au inclus pacienți care au beneficiat și de BMS și DES, fapt care influențează mult MACE la pacienți stabili și la subgrupurile de sindroame coronariene acute [9, 61].

Prezintă interes rezultatele studiului Nobori 2, desfășurat în 125 de centre europene și asiatiche, cu scop de a testa sistemul DES Nobori la toți pacienții cărora le-a fost implantat acest stent, indiferent de circumstanțe clinice. Indicațiile pentru PCI la pacienți au fost angina stabilă, NSTEMI și STEMI. Pacienții ce prezentau angina instabilă au fost incluși în grupul cu NSTEMI. Supravegherea pacienților a durat până la 5 ani, cu chemări la 1, 6, 12, luni și anual ulterior. Au fost urmărite ratele decesului, infarctului miocardic, revascularizărilor repetate, trombozei intra-stent, hemoragiilor și clasa de angină pectorală. End-pointul primar a fost mortalitatea cardiacă. MACE au fost definite ca și compusul decesului cardiac, infarctului miocardic și revascularizării repetate a vasului țintă.

În studiu au fost incluși 1909 pacienți, dintre care 1332 (69,7%) supuși revascularizării prin PCI au fost diagnosticați cu angină stabilă și 577 (30,3%) pacienți cu sindroame coronariene acute. 248 pacienți din grupul cu SCA aveau STEMI (43%) și 329 pacienți s-au prezentat cu NSTEMI (57%). Pacienții cu STEMI au fost semnificativ statistic mai tineri decât cei cu NSTEMI și angină stabilă, cei cu NSTEMI aveau mai multe comorbidități chiar și după ajustarea datelor conform vârstei. Cei cu angină stabilă au avut cele mai puține co-morbidități. O creștere statistic semnificativă a mortalității prin cauze cardiace s-a observat în grupul cu NSTEMI comparativ cu angina stabilă (RH neajustată 3.17, 95% IC 1.54-6.54, $p=0.0017$), pe când supraviețuirea nu diferă statistic în grupul STEMI în comparație cu angina stabilă (RH neajustată 0.64 95 % IC 0.15-2.78, $p=0.55$). Similar o creștere statistic semnificativă a MACE s-a observat în grupul NSTEMI în comparație cu angina stabilă (RH neajustată (≤ 180 zile) 3.16, 95% IC 1.70-5.95, $P=0.00004$), pe când MACE nu diferă în STEMI comparat cu angina stabilă (RH neajustată

justată (≤ 180 zile) 5.44 95 % IC 0.77-38.67; $P=0.09$). Mortalitatea cardiacă la 30 de zile a fost mai mare la NSTEMI și STEMI în comparație cu grupul de angină stabilă (0.91%, 0.40% și 0.08% respectiv, $P=0.021$), deși la 2 ani mortalitatea cardiacă a fost similară la STEMI și angina stabilă, însă s-a menținut crescută în grupul NSTEMI (1.13%, 0.81% și 3.95% respectiv, $P=0.0021$). MACE au demonstrat aceeași tendință la 30 de zile fiind mai mari la NSTEMI și STEMI (2.4%, 1.6% în comparație cu 0.8% la angină stabilă, $P=0.039$), la 2 ani rata însă a rămas ridicată doar la NSTEMI, fiind similară la angină stabilă și STEMI (6.5% pentru angina stabilă, 6.8% pentru STEMI și 10.3% respectiv pentru NSTEMI, $P=0.048$) [35].

Rezultate similare au raportat Hirsch et al. care au descris date de mortalitate cardiacă crescută la 6 ani la pacienții cu NSTEMI în comparație cu STEMI și angină stabilă [47]. Este important de menționat ca studiul lui Hirsch et al. s-a condus doar de utilizarea practică numai a BMS, DES-urile fiind utilizate într-un procent foarte mic de intervenții [6, 47].

Aceste date raportate de către autorii studiului Nobori prezintă interes și evident ne lasă cu întrebarea, care ar fi cauzele evoluției mai proaste la pacienții cu NSTEMI. În plus, aceste date nu pot fi aplicate la pacienții cu toate aceste patologii, care au fost tratați non-invaziv [6]. Mai multe surse totuși denotă că pacienții cu NSTEMI sunt frecvent mai în vârstă și cu mai multe co-morbidități, importante fiind fragilitatea și statutul socioeconomic [24].

Un alt studiu ce a comparat pronosticurile și tratamentul pacienților cu STEMI și NSTEMI pe termen mai lung a fost OPERA (Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution a un an et les caractéristiques pressantant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q), desfășurat în Franța, care a inclus 2151 de pacienți din 56 de centre, aceștia fiind observați la externare și ulterior la 1 an. Studiul prezintă interes deosebit deoarece această țară are protocoale agresive de reperfuție precum și acces mult mai larg la cateterism cardiac [11]. Obiectivele secundare ale acestui studiu au inclus descrierea managementului pacienților în primul an după internarea în cauză, aprecierea statutului fumătorilor și nivelul de activitate fizică la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Scopul studiului a inclus și identificarea predictorilor independenți de mortalitate la acești pacienți [80]. Tratamentul pe parcursul spitalizării a inclus administrarea aspirinei la 86.8% de pacienți și a statinelor la 46.5%. 62.5% au primit beta-blocante și 28.7% – un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. De fibrinoliză au beneficiat aproape exclusiv persoanele cu STEMI (28.9% vs. 0.7% la NSTEMI). Mai mult de jumătate de pacienți au primit tienopiridine (58.4%). Heparina non-fracționată s-a bucurat de

o utilizare mai frecventă decât cea cu masa moleculară mică (50.9% vs. 44.9%), însă ultima a fost utilizată mai frecvent la NSTEMI. Două treimi din pacienți au fost supuși PCI în timpul spitalizării, 71.0% din pacienții cu STEMI beneficiind de această intervenție și doar 51.6% din cei cu NSTEMI ($P<0.0001$). By-pass-ul a fost efectuat mai frecvent la persoanele cu NSTEMI (4.9% vs. 3.1%, $P<0.05$). La externare indicarea IECA, aspirinei, beta-blocantelor, statinelor și tienopiridinelor a crescut relativ cu administrarea acestora la internare la ambele grupuri de pacienți. În comparație cu rata utilizării preparatelor la externare, la 1 an după – aceasta a scăzut, crescând doar rata utilizării a BRA și antagoniștilor vitaminei K. Atunci când s-a făcut comparația pe grupuri de SCA, pacienții cu STEMI aveau o rată de utilizare a IECA, aspirinei, beta-blocantelor și statinelor semnificativ mai mare decât cei cu NSTEMI. În schimb, ultimii administrau mai multe BCC, diuretice, antidiabetice orale și antagoniști ai vitaminei K. 97 dintre 2151 de pacienți (4.5%) cu un diagnostic confirmat de infarct miocardic au decedat în spital, 31 din ei – până a li se oferi informații despre protocolul studiului. 66 din 2090 de pacienți înrolați în studiu au decedat în timpul spitalizării (3.2%). Rata mortalității intra-spitalicești a fost la fel pentru ambele grupuri de STEMI și NSTEMI. Rata de mortalitate la un an a fost de 11.6% pentru NSTEMI și 9.0% pentru STEMI ($P=0.06$). Mortalitatea la un an a fost mult mai mare la pacienții cu FEVS sub 40% decât la cei cu FEVS mai mare de 40% (22.7% vs. 4.6%), fără diferențe importante pe grupuri. Rata respitalizării după externare a fost 36.7% pentru STEMI și 41.5% pentru grupul cu NSTEMI, rata revascularizării prin PCI sau CABG fiind aproximativ la fel măsurând 16%. Peste un an 61.5% din fumători s-au lăsat de fumat, 8.3% de persoane exersau mai frecvent decât până la primul eveniment și 13.2% au raportat o scădere a activității fizice. 13.1% din pacienți au adăugat cel puțin 5 kg la un an, 43.3% au pierdut din masa corporală și 16.6% au rămas la același nivel.

După analiza statistică predictorii independenți de mortalitate intra-spitalicească au fost dislipidemia netratată, vârsta avansată, diabetul și hipotensiunea arterială la internare. Tratamentul cu statine a fost asociat cu un risc mai scăzut. Predictorii independenți ce au corelat cu mortalitatea la 1 an au fost istoricul de insuficiență cardiacă, vârsta avansată, dislipidemia netratată, diabetul, frecvența contracțiilor cardiace înaltă la internare, hipotensiunea arterială la internare, pe când iarăși tratamentul cu statine a fost asociat cu un risc scăzut. Acești predictorii au fost similari pentru pacienții din ambele grupuri [80].

Autorii au conchuz că chiar și pacienții cu STEMI care beneficiază cel mai des de terapia de reperfuție (fibrinoliză sau PCI) imediat după apariția simptome-

lor, totuși se prezintă la internare cu 4 ore mai târziu decât ar trebui. A fost pusă în evidență o subutilizare a terapiei farmacologice bazate pe dovezi și recomandate pentru infarctul miocardic. Chiar și rata utilizării aspirinei a fost mai scăzută în comparație cu studiul GRACE, deși a crescut la 91% pentru STEMI și 86% pentru NSTEMI către externare. Statinele s-au bucurat de o subutilizare încă mai importantă deși eficacitatea acestora a fost demonstrată în trialuri randomizate mari [1, 101, 97, 67, 46, 107].

Așadar, întrebarea totuși a rămas – diferă oare pacienții cu STEMI de cei cu NSTEMI? Ambele patologii au la bază procese patofiziologice similare. Elevarea segmentului ST de obicei impune decizia de reperfuzie imediată; prescrierea la externare a tratamentului complet de asemenea a fost mai frecventă la pacienți cu STEMI în acest studiu. Pacienții cu NSTEMI au avut un risc mai mare de evenimente recurente ischemice și un risc mai mare de deces după externare, deși mortalitatea totală nu a fost diferită în aceste grupuri, ceea ce confirmă că definiția infarctului miocardic de către Comitetul ESC/ACC care descrie ambele tipuri de infarct este corectă [80].

Managementul și stratificările riscului la pacienți cu SCA

Încercările de a răspunde la întrebarea de ce acești pacienți fac mai rău pe termen lung ne îndreaptă spre ghidurile contemporane de management a sindroamelor coronariene acute fără elevarea segmentului ST. Și dacă managementul pacientului cu STEMI este clar descris și relativ puțin depinde de diferiți factori atât din partea pacientului, cât și din partea doctorului, atunci în conduita pacientului cu SCA-NSTE există o mulțime de particularități, soarta acestor pacienți fiind dependentă mult mai mult de judecata clinică a doctorului, care la rândul său are de luat decizii în baza stratificării riscurilor la indivizii dați, aprecierea cost-eficienței intervențiilor posibile și multe altele, care în final probabil influențează nemijlocit out-come-ul pacienților cu SCA-NSTE.

Managementul pacienților cu diagnosticul de lucru SCA-NSTE neapărat include stratificarea riscurilor ce în final permite de a alege strategia de tratament în fiecare caz aparte. Adicional la factorii de risc înalt universali cum ar fi – vârsta înaintată, diabetul zaharat și insuficiența renală, tabloul clinic are o putere de predicție destul de importantă pentru pronosticul precoce [6]. Durerea toracică în repaus are un pronostic mai puțin favorabil decât simptomele care apar doar la solicitare fizică. Pacienții cu simptome crescendo înainte de evenimentul care i-a adus în spital la fel sunt cu un pronostic mai prost. Tahicardia, hipotensiunea, insufi-

iența cardiacă și regurgitarea mitrală nou apărută aduc un pronostic mai rezervat și impun atât un diagnostic, cât și un management prompt [6, 92, 42, 96].

ECG inițială este predictivă pentru riscul precoce [103]. Pacienții cu depresia segmentului ST au un pronostic mai rău decât cei cu un traseu ECG inițial normal [59, 82]. De asemenea, numărul de derivații cu depresia ST și magnitudinea ei indică ischemie extinsă și corelează cu un pronostic mai rău dintr-o parte și beneficiază de strategie invazivă pe de altă parte [49]. Există mai multe criterii ECG care ar trebui să pună doctorul în gardă și să urgenteze diagnosticul și tratamentul.

Biomarkerii și rolul lor în managementul pacienților cu SCA

Biomarkerii în afară de utilitatea diagnostică, ne aduc și informație pronostică în ceea ce ține de mortalitate precoce și pe termen lung. Troponina T high-sensitivity este considerată de o valoare pronostică mai înaltă [100,43]. Cu cât mai mare este nivelul troponinei înalt sensibile inițial cu atât mai mare este riscul de deces [114,83,36,37]. Există și alți biomarkeri asociați cu mortalitatea în SCA-NSTE, majoritatea oferind o valoare pronostică adițională troponinei [35, 77, 74, 8]. Pentru a ușura conduita pacienților a fost elaborat scorul GRACE 2.0, care la rândul său include și estimarea creatininei serice și RFG, ele fiind chiar elementele-cheie și afectând mult pronosticul pacienților. Acest scor permite estimarea mortalității intra-spitalicești, la 30 de zile, la 6 luni, la 1 an și la 3 ani. De asemenea, se poate obține și informație despre riscul combinat de infarct miocardic și deces la 1 an [2]. Un alt scor validat pentru utilizare în practica cotidiană este scorul TIMI, ce include 7 variabile: vârsta mai mare de 65 de ani, 3 sau mai mulți factori de risc pentru boala coronariană, boala coronariană constituită, administrarea aspirinei în ultimele 7 zile, angină severă (2 sau mai multe episoade de angină în ultimele 24 de ore), denivelări ale segmentului ST mai mult sau egal cu 0,5 mm și un biomarker cardiac pozitiv. Acest scor este simplu de utilizat însă valoarea discriminativă este inferioară scorului GRACE. Deși valoarea scorurilor în calitate de instrumente prognostice este incontestabilă, impactul implementării acestor scoruri asupra rezultatelor la pacienți nu a fost pe deplin investigat [2]. Printre alți biomarkeri se numără și peptidele natriu uretice, proteina C-reactivă, markeri mai noi – pro-adrenomedulina, copeptina și factorul de diferențiere a creșterii 15 [2]. Un biomarker nou în SCA-NSTE ar trebuie să aibă valoare diagnostică și pronostică incrementală și să fie cost-eficient. Rolul acestuia ar fi, probabil, îmbunătățirea sensibilității reduse a troponinelor în faza cea mai

precoce și stratificarea riscurilor la pacienți cu a doua troponină negativă [109]. În prezent, testarea biomarkerilor noi crește sensibilitatea scăzând din specificitate [15].

În căutarea markerilor diagnostici și pronostici este bineînțeles că ar trebui să începem cu indicatori mai simpli și mai accesibili în practica cotidiană. Leucocitele joacă un rol-cheie în patofiziologia SCA, datorită efectului asupra instabilității plăcilor aterosclerotice. Mai multe studii au raportat că leucocitoza este asociată cu o rată de mortalitate cardiovasculară crescută. Leucocitoza de asemenea s-a dovedit a fi o valoare pronostică în evaluarea evenimentelor adverse [116, 52, 3]. Sabatine et al. a demonstrat că leucocitoza a fost un factor de risc de mortalitate în primele 30 de zile și 6 luni după SCA. Mai mult ca atât, acest parametru a fost corelat cu o afectare coronariană mai avansată [71]. Un alt studiu leucocitoza mai mare de 10,000 s-a asociat cu o mortalitate crescută la pacienți cu angină instabilă și infarct miocardic [20].

Raportul neutrofile/limfocite este obținut foarte ușor prin divizarea numărului de neutrofile la numărul de limfocite dintr-o simplă hemoleucogramă. Este un marker hematologic bine studiat ce furnizează informație diagnostică și pronostică în SCA. Sezer et al. a demonstrat că numărul crescut de neutrofile și volumul mediu trombocitar la pacienții cu infarct anterior este independent legat de dezvoltarea leziunii de reperfuzie după recanalizarea vasului în cauză [72]. Limfocitele însă, în special cele B2 și T-helperii, fiind elemente ale sistemului imun adaptiv, ar putea supresa și limita inflamația. Nivele mai joase de limfocite au fost asociate cu progresia aterosclerozei și evenimente adverse la pacienți cu insuficiență cardiacă și SCA [4, 73-32]. Kalay et al., Wang et al. au demonstrat că acest raport a fost un predictor important de mortalitate de orice cauză și evenimente cardiovasculare la pacienți supuși coronaroangiografiei sau revascularizării [124].

Lărgimea distribuției eritrocitare și creșterea ei cunoscută ca anizocitoză este măsura variațiilor volumului hematiilor. Patel et al. a raportat că valorile acestui parametru mai mari de 14.0% sunt asociate cu deformabilitate scăzută a eritrocitelor ce poate împiedica fluxul sangvin normal la nivelul microcirculației. Ca rezultat scăderea aportului de oxigen la nivel de țesut ar putea explica creșterea ratei evenimentelor cardiovasculare adverse la pacienți cu o lărgime de distribuție eritrocitară crescută [123]. Lippi et al. a demonstrat în studiul său că măsurarea a LDE împreună cu troponina au crescut sensibilitatea la 99% ce ar însemna că măsurarea acestor doi parametri a fost mai efectivă în diagnosticarea SCA decât evaluarea doar a troponinei [39].

Trombocitele au și ele un rol-cheie în SCA, formând împreună cu fibrina trombusul în artera coronară [31]. Volumul trombocitar mediu și lărgimea distribuției trombocitare sunt markeri simpli și importanți care cresc semnificativ în timpul activării trombocitelor [33]. Raportul trombocite/limfocite este un parametru ce corelează cu răspunsul inflamator sistemic [56]. Până acum a fost demonstrat corelația acestuia cu creșterea mortalității la pacienți cu NSTEMI [7]. Într-un studiu recent cu 5886 de pacienți aceeași interrelație a fost demonstrată și pentru STEMI [58]. Tot acest studiu a arătat că raportul trombocite/limfocite crescut corelează cu recurența infarctului miocardic, accidentele vasculare cerebrale și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Lărgimea distribuției trombocitare indică dimensiuni diferite ale trombocitelor. Numărul crescut de trombocite imature mari la pacienți cu SCA este datorat activității sporite a măduvei osoase [19]. Evaluarea acestui parametru accesibil pe larg și ieftin ar putea prognoza dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienți cu SCA post-PCI [69]. Beckler et al. a demonstrat că un nivel crescut al acestui parametru mai mult de 17% a corelat cu severitatea afectării coronariene la pacienți cu SCA [2]. LDT la fel servește drept un factor util de pronostic a mortalității pe termen lung post-IM [111, 108]. Volumul trombocitar mediu reprezintă și el un marker accesibil al activității trombocitare. Acesta a fost un predictor independent important al mortalității la 6 luni între pacienți atât cu STEMI, cât și NSTEMI supuși revascularizării prin PCI [19]. În ultimii ani raportul leucocitelor către VTM a fost testat la pacienți cu STEMI și NSTEMI, valoarea lui corelând mai strâns cu MACE decât fiecare componentă a acestui indicator în parte [70, 38].

Markerii tradiționali ai necrozei cardiomiocitare printre care se găsește și creatin kinaza MB (CK-MB) sunt cunoscuți de mai mult timp în calitate de standardul de aur pentru diagnosticarea infarctului miocardic. Izoenzima CK-MB se regăsește predominant în celulele miocardului, elevarea acesteia se produce peste 4-6 ore după apariția necrozei cardiomiocitare, rămânând elevată pentru 24-48 de ore. Acest marker este relativ sensibil însă specificitatea sa este afectată de prezența lui în mușchii striati. Pentru a crește specificitatea acestui test a fost propus indicele CK-MB/CK-totală, valorile mai mari de 2,5 sugerând afectare miocardică. (Pearson JP et. al.) [27]. În practica clinică valorile maxime ale acestui marker și dinamica lor se folosește pentru estimarea dimensiunilor infarctului [27].

Troponinele sunt markeri mai sensibili și specifici decât CK-MB în detectarea necrozei miocardice și au devenit markerii de elecție în diagnosticul infarctului

lui miocardic. Sunt de asemenea un marker de pronostic de valoare la pacienții cu SCA. Testările seriate ale troponinei cresc semnificativ rata de detecție a infarctului miocardic. De fapt, troponinele nu sunt considerate markeri precoce ale necrozei miocardice, vorbind de testele convenționale, au nevoie de 4-10 ore după apariția simptomelor pentru a fi detectabili în serul sanguin, atingând valorile maxime spre 12-48 ore și pot rămâne elevate de la câteva zile până la 2 săptămâni. În schimb, troponinele pot ajuta la identificarea pacienților cu risc sporit de infarct și deces, care ar putea beneficia de intervenții mai precoce și tratament mai agresiv [27]. Apariția troponinelor high-sensitivity a fost o avansare importantă în diagnosticul SCA [15]. Strategia clinică bazată pe testare a troponinei cu sensibilitate înaltă în UPU va crește rata detecției NSTEMI și respectiv utilizarea mai timpurie a intervențiilor bazate pe dovezi pentru a preveni complicațiile ischemice. Pe de altă parte, tot această strategie ar putea facilita testările non-invazive mai precoce la acești pacienți, precum și externarea mai rapidă din UPU [53,110]. Ghidul ESC vine cu următoarele recomandări în privința troponinei high-sensitivity: pacienții cu a troponină negativă inițială de acest fel sau cu rezultate aproape de valoarea superioară de referință, o creștere de 50% sau o creștere absolută de 7 ng/L la 3 ore poate fi utilizată pentru diagnosticarea infarctului miocardic. La pacienții cu o valoare deja anormală la prima testare, o creștere de 20% la 3 ore este suficientă [57]. Din păcate, creșterea sensibilității este la prețul scăderii specificității până la valori de 80-85% ce duce la creșterea ratei valorilor fals-pozitive [112]. Troponina cu sensibilitate înaltă este specifică pentru injurie miocardică nu și pentru SCA. Niveluri scăzute detectabile ale troponinei pot apărea în boala cronică renală, patologia coronariană stabilă și chiar post ischemie tranzitorie indusă de efort fizic. Eliberarea troponinei în circulație poate fi secundară emboliei pulmonare și a altor stări [94]. Aceste creșteri ale troponinei nu trebuie interpretate drept clinic nesemnificative. Un studiu de cohortă efectuat la pacienți internați în UPU timp de 1 lună a inclus și 564 de persoane la care a fost evaluată troponina high-sensitivity. Aceștia au reprezentat 50% din toate internările. Dintre ei 40% aveau o troponină peste 14 ng/L, însă doar 20% dintre aceștia au fost diagnosticați cu infarct miocardic. În pofida acestui fapt, mortalitatea între ei a ajuns la 31% la un an, cu o tendință de pronostic mai prost pentru cei cu un diagnostic final, altul decât infarctul miocardic [21].

BNP – peptidul natriu uretic tip B este sintetizat și eliberat în mod preferențial în ventriculul stâng. Stimulul principal pentru eliberarea BNP din atriei și ventricule este tensiunea parietală. Mai multe stări endocrine,

factori paracrini și autocrini, norepinefrina, angiotensina II, glucocorticoizii și citokinele proinflamatorii pot stimula expresia și eliberarea de BNP din cardiomiocite. În general concentrația plasmatică a acestor peptide crește în stări caracterizate prin expansiune volemică cum ar fi insuficiența renală, aldosteronismul primar și insuficiența cardiacă congestivă. Peptidele natriu uretice inhibă axa renin-angiotensin-aldosteronă, crescând diureza, reduc presarcina ventriculară și tensiunea arterială, inhibă stimularea simpatică centrală și eliberarea catecolaminelor din neuronii periferici. Deși anterior BNP și NT-proBNP (forma inactivă N-terminală a BNP, cu o perioadă de înjumătățire de 6 ori mai lungă – ceea ce explică de ce valorile serice NT-proBNP sunt de 6 ori mai mari decât cele ale BNP, deși sunt secretate în cantități echivalente) erau considerați drept markeri doar ai insuficienței cardiace, la moment servesc și drept markeri ai ischemiei miocardice [27]. Atât ischemia, cât și anormalitățile sistolice și diastolice duc la eliberarea BNP [102]. Testarea acestora în combinație cu troponina high-sensitivity îmbunătățește stratificarea riscului la pacienți cu NSTEMI [105]. BNP și NT-proBNP de asemenea pot servi drept indicatori de pronostic ai mortalității pe termen lung după un eveniment coronarian acut, valabil atât pentru STEMI, cât și pentru NSTEMI, dar și pentru angina instabilă, independent de prezența troponinelor pozitive sau la persoane fără manifestări clinice ale insuficienței cardiace [27]. Heeschen C et. al, Jernberg T et. al, Sabatine MS et. al. Și Lindahl B et. al. au evaluat valoarea pronostică a BNP și NT-proBNP la pacienți cu SCA-NSTE. În toate aceste studii valorile crescute ale acestor markeri au fost depistate. Abordarea multimarker în SCA-NSTE a fost investigată de către Sabatine et. al. la 450 de pacienți din studiul OPUS-TIMI 14 și la 1635 de pacienți din TACTICS-TIMI 18. BNP, proteina C-reactivă și troponina în aceste studii s-au dovedit a fi predictorii independenți ai rezultatelor negative. Datele recente sugerează că peptidele natriu uretice ar putea ajuta la identificarea atât a persoanelor cu risc foarte înalt, cât și a celor cu risc foarte scăzut între pacienții cu SCA cu troponine pozitive și negative [27]. Și totuși la moment testarea peptidelor natriu uretice este recomandată de către ESC pentru excluderea insuficienței cardiace. De asemenea în ghidul ESC pentru managementul pacienților cu SCA fără elevarea segmentului ST, evaluarea ambilor markeri este menționată pentru stratificarea riscului la acești pacienți și totuși fără recomandări pentru testarea lor de rutină [27].

Proteina C-reactivă făcând parte din răspunsul inflamator sistemic [91] este un marker bine cunoscut pentru detectarea diferitor tipuri de infecție, proceselor inflamatorii și necrotice. Această proteină a fost pe larg

studiată în ultimii 20 de ani în calitate de factor pronostic la pacienții cu sindroame coronariene acute [45]. La pacienți cu infarct miocardic PCR crește în primele 6 ore după apariția simptomelor și atinge valorile maxime peste 2-4 zile [26]. Ea crește ca răspuns la leziunea miocardică, valorile maxime corelând cu dimensiunile infarctului [106]. Primul studiu care a indicat că valorile crescute ale PCR au fost asociate cu risc de evenimente adverse cardiovasculare la pacienți cu SCA-NSTE a fost publicat în 1994 [68]. Ulterior au venit și altele care au demonstrat această asociere și pe termen lung [45]. O metaanaliză a 13 studii, care au inclus 9787 de pacienți și un total de 1364 de evenimente cardiovasculare adverse (deces sau infarct miocardic fatal), riscurile relative de efecte adverse pe termen lung au fost 1.40 (95% IC 1.18-1.67) pentru pacienții cu PCR între 3.1 și 10.0 mg/l și 2.18 (95% IC 1.77-2.68) pentru cei cu valori ale PCR mai mari de 10.0 mg/l în comparație cu pacienții cu PCR sub 3.0 mg/l [104]. Și totuși la moment nu este într-un totuși clar dacă aprecierea PCR ar aduce informație clinic relevantă adăugător la scorurile clinice și alți biomarkeri, multe studii demonstrând rezultate contradictorii [54, 81, 65, 12, 104]. Mai mult ca atât, nu a fost stabilit rolul PCR în alegerea conduitei pacienților cu SCA [9].

Biomarkerii funcției renale

Pacienții cu SCA și boala cronică renală deja fac parte dintr-un grup mai vulnerabil. Estimarea ratei filtrației glomerulare în practica clinică de obicei se face prin ecuații ce se bazează pe nivelul creatininei serice, fiind date surogat. Majoritatea studiilor la pacienți cu SCA nu au inclus persoane cu BCR severă și cei dializați și puține dintre ele au investigat valoarea pronostică suplimentară a RFGe la nivelul troponinei. Magnitudinea valorii pronostice a RFGe către troponină pare a fi moderată. De asemenea, nu trebuie să uităm de faptul că pacienții cu boală cronică renală deja pot avea valori elevate ale troponinelor chiar dacă nu fac SCA. Aceasta se datorează ischemiei miocardice cronice, tensiunii parietale crescute în urma supraîncărcării cu volum, cardiotoxicității ca rezultat al schimbării în osmolaritate și în fluxul ionilor. Așadar, cele expuse mai sus duc la o interrelație non-lineară a riscului relativ asociat cu nivelul troponinei la pacienți cu RFGe scăzută, în pofida numărului absolut crescut de evenimente și nivel de troponină elevat [34].

Un alt marker al disfuncției renale este cistatina C, o proteină de 13-kDa produsă constant în toate celulele și filtrată de către glomerulii renali fără a fi secretată sau reabsorbită ulterior în fluxul sangvin [86]. Ea este considerată a fi mai sensibilă decât creatinina serică și cel puțin la fel de sensibilă ca ecuațiile pentru

estimare RFG în aprecierea disfuncției renale [62]. A fost demonstrat că cistatina C este un predictor independent de mortalitate în SCA. În unele studii ea a fost un predictor mai puternic de evenimente adverse decât creatinina serică și RFGe. Și totuși valoarea acesteia nu a avut putere incrementală de pronostic atunci când a fost adăugător la troponina PCR înalt sensibilă și NT-pro BNP. [34]

Markerii noi cu rol potențial de diagnostic și pronostic în SCA

Copeptina este un fragment C-terminal al precursorului pre-provasopresinei (pre-proAVP) și constă din 39 de aminoacizi. Copeptina apare în sângele circulant din partea posterioară a glandei pituitare ca răspuns la stres și poate fi utilizată drept marker-surogat al secreției de vasopresină. Această substanță este secretată independent de necroza cardiomiocitară [29]. Stimularea baroreceptorilor cardiaci în urma umplerii neadevate a ventriculului stâng duce la eliberarea vasopresinii și copeptinei din hipofiză [90]. După apariția durerilor toracice, nivelul copeptinei crește în 3-4 ore, atingând valoarea maximă timp de o zi [25]. Conform unui studiu prospectiv strategia de a testa ambii markeri a crescut ușor rata de detecție a SCA la internare – comparativ cu testarea doar a troponinei cantitative – atingând rata detecției SCA cu ajutorul testării repetate a troponinei high-sensitivity [75]. Unele studii ne sugerează că această asociere a doi biomarkeri la prima testare posedă o valoare predictivă negativă pentru a exclude SCA la pacienți. Interpretarea acurateții acestor rezultate totuși nu este evidentă deoarece majoritatea protocoalelor acestor studii au inclus și pacienți cu troponina high-sensitivity peste a 99 percentilă, la care testarea copeptinei nu aduce beneficii de diagnostic, și la care revascularizarea urgentă și testările seriate ale troponinei rămânând necesare [30]. Testarea concomitentă a troponinelor și a copeptinei ar putea teoretic reduce spitalizările inutile [41]. Testarea combinată a troponinei high-sensitivity și a copeptinei într-un studiu observațional prospectiv care a inclus 478 de pacienți a demonstrat o sensibilitate semnificativ mai mare pentru identificarea SCA-NSTE decât repetarea troponinei [51]. La moment sunt necesare mai multe studii ce ar aprecia potențialele avantaje aduse pacienților prin testarea copeptinei cu scop de excludere precoce a SCA la persoane cu dureri toracice.

ST2 este un reprezentant al familiei receptorilor solubili ai interleukinei-1 și este secretat ca urmare a stresului mecanic [117]. Există dovezi că acesta este un marker al inflamației, fibrozei și remodelării patologice a miocardului [55, 60]. El a fost studiat în special la pacienți cu insuficiență cardiacă, având o asociere im-

portantă și independentă cu mortalitate [55]. FDA a aprobat aprecierea ST2 cu scop pronostic la pacienți cu insuficiență cardiacă [34]. Fiind mai puțin studiat la pacienți SCA, acesta nu are un rol în diagnosticul infarctului miocardic [5]. Însă la pacienții cu STEMI și SCA-NSTE acesta a demonstrat valoare pronostică independentă de mortalitate și de mortalitate/insuficiență cardiacă cu RH între 1.3 și 2.6 [98]. ST2 a demonstrat valoare pronostică independentă chiar și atunci când alți biomarkeri ca troponina cantitativă sau NT-proBNP au fost introduse în modele cu mai multe variabile. Într-un studiu recent care a inclus mai mult de 1200 pacienți cu STEMI, o combinație de biomarkeri printre care ST2, troponina T și mieloperoxidaza au adus informație pronostică adăugătoare la scorul STEMI TIMI pentru predicția riscului de moarte cardiovasculară pe termen scurt sau de insuficiență cardiacă [88]. Nu este cunoscut dacă ST2 ar putea ghida conduita pacienților cu SCA [34]. În această direcție există doar un studiu care sugerează că pacienții cu valori crescute ale ST2 în infarct miocardic ar putea beneficia de tratament cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi [118].

GDF-15 – factorul de creștere/diferențiere 15 – membru al familiei TGF- β , este prezent în practic toate țesuturile sugerând un rol important în activitatea celulară, deși funcțiile sale biologice exacte nu sunt încă elucidate [115]. Nivelurile crescute de GDF-15 s-au dovedit a fi predictorii importanți și independenți ai mortalității și progresiei a bolii la pacienți cu SCA. O metaanaliză ce a inclus 8903 de pacienți din 8 studii cu SCA e demonstrat o RH de 1.66 (95% IC 1.47-1.87) în ceea ce ține de deces și infarct miocardic pentru persoane cu elevarea acestui marker [126]. Valorile GDF-15 mai mari de 1200 ng/L au indicat un risc scăzut, iar valorile peste 1800 ng/L – risc crescut de evenimente cardiovasculare în viitor. În studiul mare PLATO ce a evaluat 16.876 de pacienți cu SCA timp de 1 an, nivelurile crescute de GDF-15 la momentul includerii în studiu s-au asociat cu risc sporit de mortalitate (RH 1.41 (95% IC 1.31 – 1.53)), de infarct miocardic spontan (RH 1.15 (95% IC 1.05-1.26)) și de accident vascular cerebral (RH 1.19 (95% IC 1.01-1.42)), precum și de oricare tip de hemoragii majore nelegate de by-pass aortocoronarian (RH 1.37 (95% IC 1.25-1.51)) [122]. Estimările au fost independente de alți factori clinici și biochimici precum hs-cTnT, cistatina C, PCR și NT-proBNP [34]. Date similare au fost demonstrate de studiul PROVE IT-TIMI 22, ce a inclus 3501 de pacienți cu SCA, supraviețuitori timp de 2 ani. Nivelurile GDF-15 au fost evaluate la externare și s-au asociat statistic semnificativ cu risc crescut de deces și infarct miocardic, independent de factori clinici, BNP și PCR [13]. Un alt studiu la pacienți cu SCA-NSTE valorile GDF-15 îm-

preună cu NT-proBNP au furnizat cea mai semnificativă informație despre riscurile crescute ale pacienților suplimentar la scorul GRACE [120]. Studiul FRISC-II care a randomizat pacienți cu SCA-NSTE la tratament invaziv și respectiv conservator cu un follow-up de 2 ani, a demonstrat că valorile elevate ale GDF-15 au fost predictorii independenți de risc sporit de deces și infarct miocardic în grupul supus tratamentului conservator, nu și în grupul cu tratament invaziv. Corelarea între nivelurile de GDF-15 și strategia de tratament a fost statistic semnificativă [122]. Aceasta ar putea indica că markerul respectiv ar putea fi util în selecția pacienților pentru tratament intervențional [34]. Rezultate ce contrazic cele ale pacienților din studiul FRISC-II tratați invaziv și la care dozarea GDF-15 nu a suplimentat pronosticul, au fost demonstrate de către un alt studiu pe 5174 de pacienți cu SCA-NSTE revascularizați și la care dozarea adițională de GDF-15, NT-proBNP plus severitatea afectării coronariene au îmbunătățit pronosticarea decesului din cauze cardiovasculare și infarctul miocardic repetat [66].

O altă opțiune ce atrage tot mai mult interes este evaluarea a microARN. Acestea reprezintă ARN mici, fără funcția de codificare și sunt reglatori-cheie ale proceselor biologice complexe implicate în dezvoltarea mai multor condiții cardiovasculare. În ultimul timp apar tot mai multe dovezi ale rolului potențial al microARN în calitate de instrument diagnostic în SCA, precum și în calitate de indicator de pronostic [84]. MicroARN sunt produse de către toate tipurile de celule, același tip de microARN poate deriva dintr-o varietate largă de surse celulare: celulele endoteliale, monocite, macrofage, musculatura vasculară netedă și plachete, eventual ajungând în sânge [23, 63, 76]. Câteva tipuri de microARN sunt implicate în patogenia patologiei coronariene și a aterosclerozei. Mai mulți autori au încercat să determine dacă nivelul plasmatic al anumitor microARN ar putea diferenția între boala coronariană stabilă și cea instabilă, între angina instabilă și infarctul miocardic acut în cadrul SCA, STEMI sau NSTEMI, precum și elucidarea rolului acestora în calitate de predictorii ai unui pronostic mai prost [85]. Trei studii au investigat anumite microARN cu scopul diferențierii între boală coronariană stabilă și SCA [40, 89, 125]. MicroARN-1, -21 și 499 au adus valoare pronostică pe lângă troponina înalt sensibilă, iar în unele cazuri s-au dovedit a fi markeri chiar mai sensibili decât această troponină. Aceste trei subtipuri de ARN au crescut semnificativ valoarea diagnostică la toți pacienții cu inspecție la SCA, independent de variante clinice, factori de risc cardiovascular și anamnestice. Cea mai importantă putere pronostică a fost descrisă pentru combinația de microARN-132, -150 și -186, chiar și în com-

parație cu cei 4 markeri clasici – troponina înalt sensibilă, BNP, PCR și cistatina C [125,85]. Cinci studii au investigat diferențele în nivelurile de microARN la pacienți cu STEMI și NSTEMI [85]. MicroARN-499, -451, -133a, -208b și 134 au atins valori mai mari la pacienții cu STEMI în comparație cu cei NSTEMI. Alte două studii însă nu au raportat diferențe în expresia microARN-499 comparând aceleași tipuri de pacienți [85]. Mortalitatea pe termen scurt și mediu a putut fi prezisă într-o anumită măsură. MicroARN-208b a fost unul dintre biomarkeri predictorii importanți de mortalitate chiar și după ajustarea datelor la vârstă și sex [28,119]. MicroARN-133a a fost corelat semnificativ cu mortalitatea din orice cauze. Pacienții cu insuficiență cardiacă și cei care au decedat în primele 6 luni au avut nivele crescute de microARN-328 [44]. În rest studiile au raportat rezultate contradictorii în ceea ce ține de puterea pronostică a ARN studiate. Datorită faptului că există un număr foarte vast de microARN pentru a fi studiate, puține studii au investigat combinații similare de ARN în cohorte comparabile. Alegerea ARN pentru a fi studiate a fost mai mult bazată pe datele din literatură anterioară și puține studii au investigat mai multe tipuri de ARN odată și de obicei pe un număr foarte mic de pacienți. Dintre toate, la moment cele mai specifice pentru cord sunt microARN-499, -133, -208, specificitate acestora fiind confirmată mai mult în modele murine. Domeniul microARN necesită studii largi cu un follow-up standardizat pentru a putea stabili totuși rolul acestor microparticule în diagnosticul și conduita în patologia cardiovasculară și în special la pacienți cu SCA [85].

Încă un biomarker nelegat de necroză studiat cu scop de stratificare a riscului la pacienți cu SCA a fost fracția cardiacă a proteinei de legare a acizilor grași [18]. Aceasta este o proteină mică citosolică responsabilă de transportul acizilor grași cu lanț lung și apare rapid în serul sangvin în timpul infarctului miocardic [10,16]. Câteva analize au demonstrat superioritate în stratificarea riscului la pacienți cu SCA atunci când acest biomarker a fost evaluat [48]. Un reviu sistematic realizat de către Jones et al. a mai multor studii ce au testat valoarea pronostică a HFABP la pacienți cu suspexții la SCA s-a soldat cu 3 descoperiri importante: evidențe pentru utilizarea acestui parametru drept marker biochimic de stratificare a riscului în SCA sunt insuficiente, studiile analizate fiind heterogene și inconsistente în ceea ce ține de timpul efectuării măsurărilor post-SCA și precizia testelor utilizate. Valoarea incrementală a acestuia suplimentar la troponina înalt sensibilă de generația a 5 a fost evaluată doar într-un studiu. Datorită solubilității sale HFABP poate fi eliberat din cardiomiocitele lezate mai rapid decât troponinele ce sunt incorporate structural în celulă, așadar HFABP ar putea fi un marker precoce al ischemiei miocardice, evident împreună cu troponinele cu scop de excludere precoce a infarctului [113]. Pe de altă parte, acest produs este eliberat și în ischemie acută fără necroză propriu-zisă și respectiv ar putea fi propus drept instrument de pronostic în SCA (în special în angina instabilă) [48,17]. Și posibil cel mai interesant aspect clinic identificat în reviuul dat este valoarea incrementală a acestui marker dincolo de troponină, demonstrată de Kilcullen et al. și Reiter et al [48, 41]. Elevarea HFABP și valorile normale ale troponinei ar putea indica ischemia miocardică și genera intervenție mai precoce cu un potențial mai mare de salvare a miocardului [119]. Și în final pacienții cu valori scăzute ale HFABP și troponinei par a face parte dintr-un grup cu risc scăzut care ar putea beneficia de externare precoce. Totuși aceste ipoteze nu au fost testate la moment [119].

Acizii grași liberi nelegați de albumină de asemenea au fost evaluați cu scop de identificare precoce a ischemiei miocardice. Aceștia se găsesc în citoplasmă și sunt legați de proteina descrisă mai sus, reprezentând surse primare metabolice pentru miocard. În timpul hipoxiei și ischemiei catecolaminele circulante cresc concentrația acestor acizi în ser prin activarea lipolizei. Câțiva savanți au testat preliminar sensibilitatea acestui marker la internare în UPU și au demonstrat că concentrația lui crește mai precoce decât sunt detectabili markerii tradiționali ai necrozei cardiomiocitare [66]. Studiul TIMI II a raportat creșterea markerului dat la 100% de pacienți cu infarct miocardic, pe când numai la 22% dintre ei aveau troponina elevată la internare, ce ar indica că acizii grași apar în circulație mai precoce [66]. Un studiu efectuat de către Pilz et al. a avut ca scop elucidarea relației între creșterea acestui marker și mortalitate la pacienții supuși coronaroangiografiei. Studiul respectiv a arătat că nivelele crescute de acizi grași liberi nelegați de albumină posedă o valoare predictivă a mortalității din orice cauză și a celei cardiovasculare chiar după ajustarea datelor pentru alți parametri. Datele, deși destul de limitate la moment, sugerează că monitorizarea nivelurilor acestui marker la pacienți internați cu simptome ischemice ar putea furniza date precoce despre prezența ischemiei cardiace [27].

Markerii de destabilizare și ruptură a plăcii

PIGF – factorul de creștere placentar face parte din familia factorului de creștere endotelială. Elevarea nivelului acestuia a fost demonstrată în prezența leziunilor aterosclerotice atât precoce, cât și cele avansate. În 2004 Heeschen et al. au investigat potențialul rol al acestui biomarker pentru aprecierea riscului de morta-

litate și de infarct miocardic non-fatal în primele 30 de zile după internare pentru SCA. Au fost incluși 1173 de pacienți divizați în două grupuri: primul cu SCA confirmat angiografic (n=547 înrolați în studiul CAPTURE) și al doilea grup de pacienți care s-au prezentat la UPU cu acuze la dureri toracice (n=626 de pacienți în Germania). Pentru a exclude efectul posibil al terapiei antiplachetare din studiul CAPTURE, doar la cei randomizați la placebo a fost evaluat nivelul de PIGF. În grupul din studiul CAPTURE 40.8% din pacienți aveau nivelul acestui factor crescut împreună cu un risc semnificativ ridicat de evenimente adverse la 30 de zile, într-al doilea grup s-a observat aceeași corelație. Este important de menționat că nu doar pacienții cu SCA prezintă nivele crescute de PIGF dar și pacienții cu risc crescut de instabilitate după externare. Valoarea predictivă a PIGF este independentă de cea a troponinei. Ca și majoritatea markerilor noi cu potențial pronostic pentru destabilizare a plăcii dar și în calitate de țintă nouă pentru tratament antiinflamator în boala coronariană, PIGF necesită studii suplimentare mai mari pentru a putea fi validat și utilizat în practica de zi cu zi [27].

Mieloperoxidaza – o hemoproteină compusă dintr-o pereche de lanțuri grele și ușoare care permite conversia cloridului și peroxidului de hidrogen în hipoclorid și este maximal activă la un PH acid. Aceasta este stocată în granule azurofile ale polimorfonuclearelor și ale macrofagilor și este eliberată în cadrul proceselor inflamatorii. MPO este implicată și în oxidarea lipidelor din LDL-colesterol, consumă oxidul nitric endotelial, reducând biodisponibilitatea acestuia și respectiv scăzând proprietățile sale vazodilatatoare și antiinflamatoare. Mai mult ca atât, a fost demonstrat că MPO poate activa metaloproteinazele și respectiv promova destabilizarea plăcii aterosclerotice, având un rol primordial în degradarea stratului de collagen ce protejează plăcile ateromatoase de eroziune și ruptură spontană. Încă în 1996 Biasucci et al. a observat că neutrofilele pacienților cu infarct miocardic acut și angină instabilă au nivel de MPO scăzut în comparație cu cele prelevate de la persoanele cu angină stabilă. Aceasta s-ar datora eliberării semnificative de MPO din neutrofile în cadrul activării lor. În 2001 Zhang et al. a demonstrat că activitatea MPO neutrofilice și plasmatică a fost mai înalte la pacienții cu patologie coronariană decât la cei cu vase normale angiografic și că această activitate crescută s-a asociat cu prezența de patologie coronariană. Rezultatele au fost independente de vârstă, sex, prezența hipertensiunii, fumatului, diabetului, nivelului de LDL-colesterol, numărului de leucocite și de scorul Framingham. Brennan et al. au înrolat 604 de pacienți în 2003 ce s-au prezentat la UPU cu dureri toracice. Autorii au investigat corelația între riscul

de MACE la 30 de zile și 6 luni și nivelul crescut de MPO. Rezultatele obținute au demonstrat o creștere progresivă a MACE pentru fiecare cvartil al concentrației de MPO. Chiar și în absența necrozei evaluarea nivelului de MPO a permis identificarea pacienților cu risc crescut. În studiul CAPTURE concentrația MPO a fost măsurată la 1090 de pacienți cu diagnostic de SCA, care s-a dovedit a fi marker independent al decesului și infarctului miocardic la 6 luni de supraveghere. Cut-off-ul folosit a fost de 350 mcg/l la pacienți cu SCA, rata hazardului ajustată fiind de 2.25 (95% IC 1.32-3.82) și 7.48 (95% IC 1.98-28.29) la pacienți cu troponine nedetectabile. Aceste studii au demonstrat că MPO nu este doar un marker al stresului oxidativ, dar și al instabilității plăcilor aterosclerotice. Sensibilitatea și specificitatea acestui indicator totuși necesită studii mai ample pe populații mai heterogene [27].

PAPP-A – proteina plasmatică asociată sarcinii prezintă o glicoproteină evaluată în timpul sarcinii cu scop de screening al sindromului Down. Studiile preliminare au demonstrat că PAPP-A circulantă în cadrul SCA este diferită de cea regăsită în ser în timpul sarcinii. Bayes-Genis et al. au raportat expresie abundentă de PAPP-A în plăci aterosclerotice instabile dar nu și în plăci stabile la pacienți ce au decedat subit. De asemenea, autorii au observat nivel seric crescut de PAPP-A la pacienți cu angină instabilă și infarct miocardic acut, iar nivelul de PAPP-A mai mare de 10 mUI/l a permis identificarea pacienților cu SCA cu o sensibilitate de 89% și specificitate de 81%. Nivelul seric de PAPP-A pare a fi un predictor independent de evenimente cardiovasculare la pacienți cu suspjecție la infarct miocardic și troponină negativă. Lund et. al au descris un risc de 4.6 ori mai mare de infarct miocardic, deces sau revascularizare la pacienți cu valori serice ale acestui marker peste 2.9 mUI/l. Rezultate similare au obținut și Heeschen C. et al. în 2003. Neajunsurile markerului dat sunt datorate faptului că testele disponibile pentru detectarea lui sunt totuși produse pentru a detecta această proteină în ser în timpul sarcinii. Este important de menționat că nivelul PAPP-A corelează cu funcția renală și nivelul creatininei serice, ceea ce ar trebui luat în considerare la pacienți la care a fost luată decizia de a evalua acest indicator [27].

Metaloproteinazele sunt o clasă de 24 de endopeptidaze care reprezintă reglatori fiziologici ai matricei extracelulare. Tulburări în activitatea acestei matrice pot apărea în cancerogenează, procese degenerative, inflamatorii, inclusiv aterogenează. Interes deosebit prezintă MMP-9 ce se regăsește în cantități crescute în formă activă în placa aterosclerotică. Fiotii et al. au studiat pacienți cu angină stabilă și pacienți cu SCA supuși revascularizării prin PCI, găsind ni-

vel crescut de MMP-9 în plăcile ce au dus la SCA. Această enzimă este localizată în cea mai subțire și vulnerabilă porțiune a plăcii. Blankenberg et al. a studiat acest marker cu scop de stratificare a riscului la 1127 de pacienți (795 cu angină stabilă și 332 cu angină instabilă), descoperind corelarea valorilor MMP-9 cu mortalitatea cardiovasculară. Această valoare pronostică a rămas importantă și după ajustare pentru valorile PCR, fibrinogenului, IL-6 și IL-18. Deși studiile preliminare au demonstrat rezultate promițătoare pentru acest marker, desigur investigații suplimentare sunt așteptate pentru comercializarea acestuia și introducerea în practica clinică [27].

Concluzii

Deși par a nu fi gemeni identici, STEMI și NSTEMI sunt la fel de periculoși. Mai multe studii confirmă faptul că pacienții cu SCA-NSTE și în special cei cu NSTEMI au un pronostic pe termen scurt și lung cel puțin la fel de rău ca și persoanele ce au suportat un STEMI, unele demonstrând date despre un pronostic mai nefast la NSTEMI. Inerția terapeutică pe fundal de subestimare a riscurilor pacienților respectivi, complexitatea algoritmilor de diagnostic și de management cu multipli factori ce depind atât de pacient, cât și de medic duc la un tratament mai puțin intensiv la persoanele cu NSTEMI în staționar dar și pe termen lung după externare, măsurile de prevenție secundară fiind mai puțin agresive și aplicându-se, din păcate, mai rar decât la pacienții cu STEMI. Un loc important în diagnosticul precoce, stratificarea riscurilor, alegerea tacticii de tratament, dar și în aprecierea pronosticului pacienților îl au biomarkerii, puțini dintre care au dovezi suficiente în studii mari și care au fost până acum validați în ghiduri contemporane. Căutarea altor biomarkeri adăugători care ar permite avansarea în managementul pacienților cu SCA-NSTE și NSTEMI până acum a adus rezultate promițătoare și totuși care rămân a fi confirmate în studii clinice mari randomizate. Este bine-venită validarea unor biomarkeri accesibili în practica cotidiană,

Bibliografie

1. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S). *Lancet*. 1994, 344, p. 1383–1389.
2. A. Bekler, M. T. Ozkan, E. Tenekecioglu et al. *Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome*. *Angiology*. 2015, 66(7), p. 638–643.
3. A. J. Grau, A. W. Boddy, D. A. Dukovic et al. *Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events*. *Stroke*. 2004, 35(5), p. 1147–1152.

cost-eficienți și cu o valoare pronostică suplimentară la cei deja incluși în algoritmi. Până atunci nu trebuie să uităm cât de aproape unul de altul sunt cei doi frați – STEMI și NSTEMI. [79]

Abrevieri

- ADP – adenzin difosfat
 ARN – acidul ribonucleic
 BCC – blocant al canalelor de calciu
 BMS – stent metalic
 BNP – peptidul natriu uretic atrial
 BRA – blocant al receptorilor angiotensinei II
 CABG – by-pass aortocoronarian
 CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
 DES – stent farmacologic
 ECG – electrocardiogramă
 ESC – Societatea Europeană de Cardiologie
 FDA – Food and Drug Administration
 FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng
 HFABP – fracția cardiacă a proteinei de legare a acizilor grași
 IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
 LDE – lărgimea distribuției eritrocitare
 MACE – efecte cardiovasculare adverse majore
 MMP – metaloproteinază
 MPO – mieloperoxidază
 NSTEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 NT-proBNP – fragmentul N-terminal al proBNP
 PCI – intervenție percutantă coronariană
 PCR – proteina c-reactivă
 RFG – rata filtrării glomerulare
 SCA – sindrom coronarian acut
 SCA-NSTE – sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 UPU – unitatea primiri urgențe
 VTM – volumul trombocitar mediu

4. A. S. Major, S. Fazio, and M. F. Linton. *B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002, 22(11), p. 1892–1898.

5. Aldous S.J., Richards A.M., Troughton R., Than M. *ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain*. *J Card Fail*. 2012, 18, p. 304–10. doi:10.1016/j.cardfail.2012.01.008 98.

6. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G., Mautner B., Corbalan R., Radley D., Braunwald E. *The TIMI risk score for unstable*

- angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000, 284, p. 835–842.
7. B. Azab, N. Shah, M. Akerman, J. T. McGinn. *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012, 34(3), p. 326–334.
 8. Balmelli C., Meune C., Twerenbold R., Reichlin T., Rieder S., Drexler B., Rubini M.G., Mosimann T., Reiter M., Haaf P., Mueller M., Ernst S., Ballarino P., Alafify A.A., Zellweger C., Wildi K., Moehring B., Vilaplana C., Bernhard D., Merk S., Ebmeyer S., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men*. *Am Heart J*. 2013, 166, p. 30–37.
 9. Biasucci L.M., Koenig W., Mair J., Mueller C., Plebani M., Lindahl B., et al. *How to use C-reactive protein in acute coronary care*. *Eur Heart J*. 2013, 34, p. 3687–90. doi:10.1093/eurheartj/eh435. 85
 10. Bleeker J.K., Simoons M.L., Erdman R.A., et al. *Patient and doctor delay in acute myocardial infarction: a study in Rotterdam, The Netherlands*. *Br J Gen Pract*. 1995, 45, p. 181–4.
 11. Bode, C., Zirikli, A. *STEMI and NSTEMI: The dangerous brothers*. *European Heart Journal*. 2007, 28(12), p. 1403–1404. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm159
 12. Bogaty P., Boyer L., Simard S., Dauwe F., Dupuis R., Verret B., et al. *Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study*. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 51, p. 2339–46. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.019. 83
 13. Bonaca M.P., Morrow D.A., Braunwald E., Cannon C.P., Jiang S., Breher S., et al. *Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011, 31, p. 203–10. doi:10.1161/ATVBAHA.
 14. Braunwald E. *Unstable angina: a classification*. *Circulation*. 1989, 80, p. 410–414.
 15. Braunwald, E. *Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, 185(9), p. 924–932. https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1745CI
 16. Broer J., Bleeker J.K., Bouma J., de Jongste M.J., Erdman R.A., Meyboom-de J.B. *Regional differences in prehospital time delay for patients with acute myocardial infarction; Rotterdam and Groningen, 1990–1995*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000, 144, p. 78–83.
 17. Bruins Slot M.H.E., van der Heijden G.J., Rutten F.H., et al. *Heart-type fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction evaluation (FAME): background and design of a diagnostic study in primary care*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008, 8, p. 8.
 18. Bruins Slot, M. H. E., Rutten, F. H., Van Der Heijden, G. J. M. G., Doevendans, P. A., Mast, E. G., Bredero, A. C., Hoes, A. W. *Diagnostic value of a heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) bedside test in suspected acute coronary syndrome in primary care*. *International Journal of Cardiology*. 2013, 168(2), p. 1485–1489. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.050 119
 19. Budzianowski, J., Pieszko, K., Burchardt, P., Rzeźniczak, J., Hiczekiewicz, J. *The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome*. *Disease Markers*. 2017. https://doi.org/10.1155/2017/3041565
 20. C. P. Cannon, C. H. McCabe, R. G. Wilcox, J. H. Bentley, E. Braunwald, *Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris*. *The American Journal of Cardiology*. 2001, 87(5), p. 636–639.
 21. C.J. Petrie, R.A. Weir, M.S. Anwar, et al. *High sensitivity troponin T in acute medicine; more questions than answers?* *QJM*. 2014, 107(3), p. 193–200.
 22. Cannon C.P., Braunwald E. *Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., editors. *Braunwald's heart disease, 9th ed*. Philadelphia: Elsevier, 2012, p. 1178–1201.
 23. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K., Guo J., Zhang Y., Chen J., Guo X., Li Q., Li X., Wang W., Zhang Y., Wang J., Jiang X., Xiang Y., Xu C., Zheng P., Zhang J., Li R., Zhang H., Shang X., Gong T., Ning G., Wang J., Zen K., Zhang J., Zhang C.-Y. *Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases*. *Cell Res*. 2008, 18, p. 997–1006.
 24. Corcoran, D., Grant, P., Berry, C. *Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment*. *IJC Heart and Vasculature*. 2015, 8, p. 131–137. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.06.009
 25. Cubranic Z., Madzar Z., Matijevic S., Dvornik S., Fisic E., Tomulic V., et al. *Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome*. *Biochemia Medica*. 2012, 22, p. 225–236.
 26. de Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M., Allan R.M., Maseri A., Pepys M.B. *Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction*. *Br Heart J*. 1982, 47, p. 239–43.
 27. del Val Martín, D., Sanmartín Fernández, M., Zamorano Gómez, J. L. *Biomarkers in acute coronary syndrome*. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015, 8, p. 20–23. https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2015.04.003
 28. Devaux Y., Mueller M., Haaf P., Goretti E., Twerenbold R., Zangrando J., Vausort M., Reichlin T., Wildi K., Moehring B., Wagner D.R., Mueller C. *Diag-*

nostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015, 277, p. 260–271.

29. Diercks D.B., Peacock W.F. 4th, Hollander J.E., Singer A.J., Birkhahn R., Shapiro N., et al. *Diagnostic accuracy of a point-of-care assay for acute myocardial infarction within 3 hours after presentation in early presenters to the emergency department with chest pain.* *Am Heart J.* 2012, 163, p. 74–80.

30. Duchenne, J., Mestres, S., Dublanchet, N., Combaret, N., Marceau, G., Caumon, L., Schmidt, J. *Diagnostic accuracy of copeptin sensitivity and specificity in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction with troponin I below the 99th centile at presentation.* *BMJ.* 2014, 4(3), p. 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004449>

31. E. Falk, M. Nakano, J. F. Bentzon, A. V. Finn, R. Virmani. *Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view.* *European Heart Journal.* 2013, 34(10), p. 719–728.

32. E. G. Zouridakis, X. Garcia-Moll, J. C. Kaski. *Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris.* *The American Journal of Cardiology.* 2000, 86(4), p. 449–451.

33. E. Vagdatli, E. Gounari, E. Lazaridou, E. Katsibourlia, F. Tsikopoulou, I. Labrianou. *Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation.* *Hippokratia.* 2010, 14(1), p. 28–32.

34. Eggers, K. M., Lindahl, B. *Prognostic Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Risk Stratification Beyond Cardiac Troponins.* *Current Cardiology Reports.* 2017, 19(4). <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0840-3>

35. Fath-Ordoubadi, F., Spaepen, E., El-Omar, M., Fraser, D. G., Khan, M. A., Neyses, L., Mamas, M. A. *Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study.* *PLoS ONE.* 2014, 9(2), p. 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088577>

36. Flaker G.C., Warnica J.W., Sacks F.M., Moyer L.A., Davis B.R., Rouleau J.L., Webel R.R., Pfeffer M.A., Braunwald E. *Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34, p. 106–112.

37. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr, Granger C.B. *Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE).* *BMJ.* 2006, 333, p. 1091.

38. G. Çiçek, S. K. Açıkgöz, Ç. Yayla, H. Kundi, M. İleri. *White blood cell count to mean platelet volume ratio: a novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction.* *Cardiology Journal.* 2016, 23, p. 225–235.

39. G. Lippi, L. Filippozzi, M. Montagnana et al. *Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes.* *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2009, 47(3), p. 353–357.

40. Gao H., Guddeti R.R., Matsuzawa Y., Liu L.-P., Su L.-X., Guo D., Nie S.-P., Du J., Zhang M. *Plasma levels of microRNA-145 are associated with severity of coronary artery disease.* *PLoS One.* 2015, 10, p. 0123477.

41. Glatz J.F., van der Vusse G.J., Simoons M.L., Kragten J.A., van Diejen-Visser M.P., Hermens W.T. *Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction.* *Clin Chim Acta.* 1998, 272, p. 87–92.

42. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A. *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events.* *Arch Intern Med.* 2003, 163, p. 2345–2353.

43. Haaf P., Reichlin T., Twerenbold R., Hoeller R., Rubini Gimenez M., Zellweger C., Moehring B., Fischer C., Meller B., Wildi K., Freese M., Stelzig C., Mosimann T., Reiter M., Mueller M., Hochgruber T., Sou S.M., Murray K., Minners J., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays.* *Eur Heart J.* 2014, 35, p. 365–375.

44. He F., Lv P., Zhao X., Wang X., Ma X., Meng W., Meng X., Dong S. *Predictive value of circulating miR-328 and miR-134 for acute myocardial infarction.* *MolCellBiochem.* 2014, 394, p. 137–144.

45. He L.P., Tang X.Y., Ling W.H., Chen W.Q., Chen Y.M. *Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies.* *Heart.* 2010, 96, p. 339–46. [doi:10.1136/hrt.2009.174912](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.174912).

46. Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2002, 360, p. 7–22.

47. Hirsch A., Verouden N.J., Koch K.T., Baan J. Jr, Henriques J.P., et al. *Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris.* *Am J Cardiol.* 2009, 104(3), p. 333–7.

48. Hitchcock T., Rossouw F., McCoubrie D., Meek S. *Observational study of prehospital delays in patients with chest pain.* *Emerg Med J.* 2003, 20, p. 270–3.

49. Holmvang L., Clemmensen P., Lindahl B., Lagerqvist B., Venge P., Wagner G., Wallentin L., Grande P. *Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment.* *J Am Coll Cardiol.* 2003, 41, p. 905–915.

50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>

51. J. Thelin, C. Borna, D. Erlinge, et al. *The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule out of ACS: a prospective observational study*. BMC Cardiovasc. 2013, 42, p. 94.
52. J. W. Yarnell, I. A. Baker, P. M. Sweetnam et al. *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies*. Circulation. 1991, 83(3), p. 836–844.
53. J.E. Hollander. *Highly sensitive troponins. The answer or just more questions?* J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54, p. 1173–1175.
54. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M., Venge P., Armstrong P., et al. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy*. Circulation. 2003, 108, p. 275–81. doi:10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC. A large analysis that confirmed the prognostic value of NT-proBNP as a mortality predictor independent of cTnT, CRP or estimates of renal dysfunction.
55. Januzzi Jr J.L. *ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside*. J Cardiovasc Transl Res. 2013, 6, p. 493–500. doi:10.1007/s12265-013-9459-y.
56. K. Ensrud, R. H. Grimm Jr. *The white blood cell count and risk for coronary heart disease*. American Heart Journal. 1992, 124(1), p. 207–213.
57. K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis. *Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care, et al., How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care*. Eur. Heart J. 2012, 33(18), p. 2252–2257.
58. K. V. Patel, J. G. Mohanty, B. Kanapuru, C. Hendorffer, W. B. Ershler, J. M. Rifkind. *Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability*. Oxygen Transport to Tissue. 2013, XXXIV, p. 211–216.
59. Kaul P., Fu Y., Chang W.C., Harrington R.A., Wagner G.S., Goodman S.G., Granger C.B., Moliterno D.J., Van de Werf F., Califf R.M., Topol E.J., Armstrong P.W. *Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network*. J Am Coll Cardiol. 2001, 38, p. 64–71.
60. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M.S., et al. *Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial*. Clin Chem. 2012, 58, p. 257–66. doi:10.1373/clinchem.2011.173369.
61. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., Lindbäck J., Nilsson T., et al. *Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden*. N Engl J Med. 2007, 356(10), p. 1009–19.
62. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin Chem. 2002, 48, p. 699–707.
63. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M., Pushkaran B., Liggins A.P., Pulford K., Banham A.H., Pezzella F., Boulwood J., Wainscoat J.S., Hatton C.S.R., Harris A.L. *Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Br J Haematol England. 2008, 141, p. 672–675.
64. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., et al. *ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. 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, 58(24), p. 44–122.
65. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Walentin L. *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. N Engl J Med. 2000, 343, p. 1139–47. doi:10.1056/NEJM200010193431602.
66. Lindholm D., James S.K., Bertilsson M., Becker R.C., Cannon C.P., Giannitsis E. *Biomarkers and coronary lesions predict outcomes after revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. Clin Chem. 2016. doi:10.1373/clinchem.2016.261271.
67. LIPID investigators. *Prevention of cardiovascular events death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group*. N Engl J Med. 1998, 339, p. 1349–1357.
68. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R., Grillo R.L., Rebuffi A.G., Pepys M.B., et al. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina*. N Engl J Med. 1994, 331, p. 417–24.
69. M. Kowara, K. Grodecki, Z. Huczek et al. *Platelet distribution width predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention*. Kardiologia Polska. 2017, 75(1), p. 42–47.
70. M. R. Dehghani, Y. Rezaei, L. Taghipour-Sani. *White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome*. Cardiology Journal. 2015, 22(4), p. 437–445.
71. M. S. Sabatine, D. A. Morrow, C. P. Cannon et al. *Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes*. Journal of the American College of Cardiology. 2002, 40(10), p. 1761–1768.
72. M. Sezer, I. Okcular, T. Goren et al. *Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial*

infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007, 93(3), p. 313–318.

73. M. Vaduganathan, A. P. Ambrosy, S. J. Greene et al. *Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial*. *Circulation: Heart Failure*. 2012, 5(6), p. 750–758.

74. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., Apple F.S., Cannon C., Nagurney J.T., Schreiber D., deFilippi C., Hogan C., Diercks D.B., Stein J.C., Headden G., Limkakeng A.T. Jr., Anand I., Wu A.H., Papassotiriou J., Hartmann O., Ebmeyer S., Clopton P., Jaffe A.S., Peacock W.F. *Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial IN-farction)*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 62, p. 150–160.

75. Meunea C., Zuily S., Wahbia K., Claessens J.E., Webera S., Chenevier-Gobeaux C. *Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study*. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2011, 104, p. 4–10.

76. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., Peterson A., Noteboom J., O'Briant K.C., Allen A., Lin D.W., Urban N., Drescher C.W., Knudsen B.S., Stirewalt D.L., Gentleman R., Vessella R.L., Nelson P.S., Martin D.B., Tewari M. *Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105, p. 10513–10518.

77. Mockel M., Searle J., Hamm C., Slagman A., Blankenberg S., Huber K., Katus H., Liebetau C., Muller C., Muller R., Peitsmeyer P., von Recum J., Tajsic M., Voltert J.O., Giannitsis E. *Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study*. *Eur Heart J*. 2015, 36, p. 369–376.

78. Montalescot G., Dallongeville J., van Belle E., Rouanet S., Baulac C., et al. *STEMI and NSTEMI are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*. *Eur Heart J*. 2007, 28, p. 1409–17.

79. Montalescot, G. *STEMI and NSTEMI are two distinct pathophysiological entities: Reply [2]*. *European Heart Journal*. 2007, 28(21), p. 2685–2686. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm374>.

80. Montalescot, G., Dallongeville, J., Van Belle, E., Rouanet, S., Baulac, C., Degrandart, A., Vicaut, E. *STEMI and NSTEMI: Are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*. *European Heart Journal*. 2007, 28(12), p. 1409–1417. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm031>

81. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M., Weiner D.L., McCabe C.H., Cannon C.P., et al. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 31, p. 1460–5.

82. Mueller C., Neumann F.J., Perach W., Perruchoud A.P., Buettner H.J. *Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization*. *Am J Med*. 2004, 117, p. 145–150.

83. Mueller C. *Biomarkers and acute coronary syndromes: an update*. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 552–556.

84. Navickas R., Gal D., Laucevičius A., Taparuskaitė A., Zdanytė M., Holvoet P. *Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review*. *Cardiovasc Res*. 2016, 111, p. 322–37. [doi:10.1093/cvr/cvw174](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw174).

85. Navickas, R., Gal, D., Laucevičius, A., Taparuskaitė, A., Zdanyte, M., Holvoet, P. *Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: A systematic review*. *Cardiovascular Research*. 2016, 111(4), p. 322–337. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw174>

86. Newman D.J., Cystatin C. *Ann Clin Biochem*. 2002, 39, p. 89–104.

87. Nikus K.C., Eskola M.J., Virtanen V.K. *Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital*. *Ann Med*. 2007, 39, p. 63–71.

88. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P., Jarolim P., Desai N.R., Sherwood M.W. *Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction*. *J Am Heart Assoc*. 2016, 5, p. 002586. [doi:10.1161/JAHA.115.002586](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002586).

89. Oerlemans M.I.F.J., Mosterd A., Dekker M.S., de Vrey E.A., van Mil A., Pasterkamp G., Doevendans P.A., Hoes A.W., Sluijter J.P.G. *Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs*. *EMBO Mol Med*. 2012, 4, p. 1176–1185.

90. Pelsers M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. *Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury*. *Clin Chim Acta*. 2005, 352, p. 15–35.

91. Pepys M.B. *C-reactive protein fifty years on*. *Lancet*. 1981, 1, p. 653–7.

92. Persson A., Hartford M., Herlitz J., Karlsson T., Omland T., Caidahl K. *Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes*. *Heart*. 2010, 96, p. 1803–1808.

93. Polonski L., Gasior M., Gierlotka M., Osadnik T., Kalarus Z., et al. *A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses?* *Int J Cardiol*. 2011, 152(1), p. 70–7.

94. R. Twerenbold, A. Jaffe, T. Reichlin, et al. *High-sensitivity troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?* Eur. Heart J. 2012, 33, p. 579–586.
95. Ramcharitar S., Hochadel M., Gaster A.L., Onuma Y., Gitt A., et al. *An insight into the current use of drug eluting stents in acute and elective percutaneous coronary interventions in Europe. A report on the EuroPCI Survey.* EuroIntervention. 2008, 3(4), p. 429–41.
96. Reichlin T., Schindler C., Drexler B., Twerenbold R., Reiter M., Zellweger C., Moehring B., Ziller R., Hoeller R., Rubini Gimenez M., Haaf P., Potocki M., Wildi K., Balmelli C., Freese M., Stelzig C., Freidank H., Osswald S., Mueller C. *One-hour rule out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T.* Arch Intern Med. 2012, 172, p. 1211–1218.
97. Reichlin T., Twerenbold R., Reiter M., Steuer S., Bassetti S., Balmelli C., Winkler K., Kurz S., Stelzig C., Freese M., Drexler B., Haaf P., Zellweger C., Osswald S., Mueller C. *Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis.* Am J Med. 2012, 125, p. 1205–1213, 1201.
98. Richards A.M., Di Somma S., Mueller T. *ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases.* Am J Cardiol. 2015, 115(7 Suppl), p. 48–58. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
99. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Windecker, S. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.* European Heart Journal, 2016, 37(3), p. 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
100. Rubini Gimenez M., Twerenbold R., Reichlin T., Wildi K., Haaf P., Schaefer M., Zellweger C., Moehring B., Stallone F., Sou S.M., Mueller M., Denhaerynck K., Mosimann T., Reiter M., Meller B., Freese M., Stelzig C., Klimmeck I., Voegelé J., Hartmann B., Rentsch K., Osswald S., Mueller C. *Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction.* Eur Heart J. 2014, 35, p. 2303–2311.
101. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* N Engl J Med. 1996, 335, p. 1001–1009.
102. Sathyamurthy, I., Dalal, J. J., Sawhney, J. P. S., Mohan, J. C., Chogle, S. A., Desai, N., Maisel, A. S. *Cardiac Biomarkers for Better Management of Acute Coronary Syndromes.* 2015, 63, p. 46–50.
103. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D., Mafrici A., Cavallini C., Melandri G., Thompson T.D., Vahanian A., Ohman E.M., Califf R.M., Van de Werf F., Topol E.J. *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.* JAMA. 1999, 281, p. 707–713.
104. Scirica B.M., Sabatine M.S., Jarolim P., Murphy S.A., de Lemos J.L., Braunwald E., et al. *Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial.* Eur Heart J. 2011, 32, p. 697–705. doi:10.1093/eurheartj/ehq468.
105. Selker H.P., Zalenski R.J., Antman E.M., Aufderheide T.P., Bernard S.A., Bonow R.O., et al. *An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group.* Ann Emerg Med. 1997, 29, p. 13–87.
106. Smith S.J., Bos G., Esseveld M.R., Van Eijk H.G., Gerbrandy J. *Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction; a quantitative relationship.* Clin Chim Acta. 1977, 81, p. 75–85.
107. Stenestrand U., Wallentin L. *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival.* J Am Med Assoc. 2001, 285, p. 430–436.
108. T. Celik, M. G. Kaya, M. Akpek et al. *Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction.* Angiology. 2015, 66(2), p. 155–162.
109. T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller, et al. *Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction.* J. Am. Coll. Cardiol. 2010, 55, p. 2096–2106.
110. T. Keller, T. Zeller, D. Peetz, et al. *Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 2009, 361, p. 868–877.
111. T. Rechciński, A. Jasińska, J. Forys et al. *Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.* Cardiology Journal. 2013, 20(5), p. 491–498.
112. T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti, et al. *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays.* N. Engl. J. Med. 2009, 361, p. 858–867.
113. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. *Universal definition of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol. 2007, 50, p. 2173–95.
114. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S., Huber K., Plebani M., Biasucci L.M., Tubaro M., Collinson P., Venge P., Hasin Y., Galvani M., Koenig W., Hamm C., Alpert J.S., Katus H., Jaffe A.S. *How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care.* Eur Heart J. 2012, 33, p. 2252–2257.
115. Unsicker K., Spittau B., Krieglstein K. *The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1.* Cytokine Growth Factor Rev. 2013, 24, p. 373–84. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
116. V. Asher, J. Lee, A. Innamaa, A. Bali. *Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer.* Clinical and Translational Oncology. 2011, 13(7), p. 499–503.
117. Weinberg E., Shimpo M., De Keulenaer G., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S., et al. *Expression*

and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002, 106, p. 2961–6.

118. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M., et al. *Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55, p. 243–50. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.047.

119. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. *Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome*. *J Mol Cell Cardiol*. 2011, 51, p. 872–875.

120. Widera C., Pencina M.J., Bobadilla M., Reimann I., Guba-Quint A., Marquardt I., et al. *Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. *Clin Chem*. 2013, 59, p. 1497–505. doi:10.1373/clinchem.2013.206185.

121. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., et al. *Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur Heart J*. 2010, 31(20), p. 2501–55.

122. Wollert K.C., Kempf T., Lagerqvist B., Lindahl B., Olofsson S., Allhoff T., et al. *Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. *Circulation*. 2007, 116, p. 1540–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714.

123. X. P. Sun, J. Li, W. W. Zhu et al. *Impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. *Angiology*. 2017, 68(4), p. 346–353.

124. X. Wang, G. Zhang, X. Jiang, H. Zhu, Z. Lu, L. Xu. *Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies*. *Atherosclerosis*. 2014, 234(1), p. 206–213.

125. Zeller T., Keller T., Ojeda F., Reichlin T., Twerenbold R., Tzikas S., Wild P.S., Reiter M., Czyn E., Lackner K.J., Munzel T., Mueller C., Blankenberg S. *Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris*. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 2106–2114.

126. Zhang S., Dai D., Wang X., Zhu H., Jin H., Zhao R., et al. *Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016, 16, p. 82. doi:10.1186/s12872-016-0250-2.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT COMPLICAT CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Nadejda CHIRILIUC – student-doctorand an. II

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”
e-mail: nadechiriliuc@gmail.com

Rezumat

Fibrilația atrială (FA) dezvoltată în faza acută a infarctului miocardic (IMA) are un impact negativ asupra prognosticului pe termen scurt și lung. Printre factorii predispozanți cunoscuți sunt vârsta, simptomele insuficienței cardiace (IC) și disfuncția ventriculului stâng (VS). Indiferent de formă, silențioasă sau simptomatică, FA la pacienții cu IMA se poate complica cu IC, evenimente tromboembolice, deces inclusiv moarte subită. În pofida realizărilor din ultimele decenii în managementul pacienților cu IMA complicat cu FA de novo, prognosticul pe termen lung rămâne rezervat, uneori imprezvizibil, complicat cu evenimente cardiovasculare majore (MACE) și mortalitate sporită.

Cuvinte-cheie: fibrilația atrială, infarct miocardic acut, factori de risc.

Summary. Atrial Fibrillation during Acute Myocardial Infarction

Atrial fibrillation (AF) developed in the acute phase of myocardial infarction (AMI) has a negative impact on both short and long-term prognosis. Among known predictors are age, symptoms of heart failure and left ventricular dysfunction. Regardless of the form, silent or symptomatic, AF in patients with AMI can be complicated by heart failure, thromboembolic events, death, including sudden death. In spite of the achievements in the past few decades in the management of patients with AMI complicated by new-onset AF, long-term prognosis remains reserved, sometimes unpredictable, complicated by major cardiovascular events and increased mortality.

Key-words: atrial fibrillation, acute myocardial infarction, risk factors.

Rezюме. Острый инфаркт миокарда осложнённый мерцательной аритмией

Мерцательная аритмия, развившаяся в острой фазе инфаркта миокарда, оказывает негативное влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз. Среди известных предрасполагающих факторов: возраст, симптомы сердечной недостаточности и дисфункция левого желудочка. Независимо от формы, симптоматическая или асимптоматическая, мерцательная аритмия у пациентов с острым инфарктом миокарда может быть осложнена с сердечной недостаточностью, тромбоэмболическими проявлениями, летальным исходом, включая внезапную сердечную смерть. Несмотря на достижения за последние несколько десятилетий, в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным мерцательной аритмией, долгосрочный прогноз остается непредсказуемым, сопряжённый сердечно-сосудистыми событиями и повышенной смертностью.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, факторы риска.

Introducere

FA este cea mai frecventă aritmie cardiacă susținută afectând aproximativ 3% din populația cu vârstă de peste 20 ani [1], dintre care <0,5% dintre subiecți au vârsta de 40-50 ani, iar 18% le revine celor cu vârsta de 85 de ani. Fiind declanșată în faza acută a IM afectează negativ morbi- mortalitatea cardiovasculară [2]. Deși incidența FA în cursul IMA a rămas stabilă în ultimii 20 ani, fiind raportată de la 5% la 23%, rezultatele variază, fiind strict dependente de metoda și durata de screening. Stabilirea diagnosticului de FA, conform ghidului ESC FA 2016, impune înregistrarea pe electrocardiogramă (ECG): intervale R-R neregulate, absența undelor P, ritm atrial cu frecvența > 300 b/min, sau durata între două contracții atriale < 200 ms.; un episod cu durata de cel puțin 30 sec. va fi interpretat ca paroxism de FA. În prezent pacienții cu IMA sunt monitorizați ECG continuu pentru primele 48-72 ore de aflare în unitatea de Terapie Intensivă, ulterior pot fi monitorizați prin Holter ECG sau cu dispozitive implantabile de înregistrare și monitorizare îndelungată a ritmului cardiac. Studiile care au comparat metodele de monitorizare ECG neinvazive (ECG de suprafață, Holter ECG cu durata 3 și 7 zile) față de dispozitivele implantabile de monitorizare au stabilit că gradul de detecție a FA este dependent de durata de monitorizare, iar înregistrarea Holter ECG de 7 zile este superioară. Indiferent de tipul FA – paroxistică, persistentă, permanentă; simptomatică sau silențioasă, fiind dezvoltată în cursul IMA poate afecta negativ funcția VS și agrava ischemia miocardului în curs de desfășurare, progresia IC, apariția aritmiilor ventriculare severe sau chiar moartea subită [3], fiind, uneori, hemodinamic bine tolerată, cea mai importantă complicație revine evenimentelor tromboembolice, inclusiv accidentului vascular cerebral (AVC), ceea ce reprezintă un prognostic negativ și deseori asociat cu sechele neurologice severe.

Deși numeroase studii au investigat condițiile în care se dezvoltă FA, mecanismele fiziopatologice responsabile pentru debutul FA în faza acută a IM sunt încă neclare; fiind cercetate ischemia atrială, creșterea presiunii telediastolice a VS și efectul său asupra atri-

lui stâng (AS), stresul oxidativ, fenomenele neurohormonale și legătura lor cu hiperexcitabilitatea atrială. Cauza dezvoltării FA de novo la pacienții cu IMA este multifactorială, cei mai frecvenți factori identificați au fost vârsta înaintată, disfuncția de VS, clasa Killip IV, precum și frecvența contracțiilor cardiace (FCC) crescute, mai mult de 100 b/min la internare [4]. FA preexistentă și alți factori de risc cardiovascular așa ca diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipertrofia de VS și-au demonstrat importanța în unele studii [5], pe când localizarea infarctului miocardic, tipul de reperfuzie și supradenivelarea de segment ST nu par a fi predictorii ai dezvoltării FA în IMA [6] [7].

Perioada acută a infarctului miocardic este asociată cu un răspuns inflamator atât sistemic, cât și miocardial, ceea ce duce la creșterea diferitor markeri intraplasmatici, contribuind astfel la apariția focarelor de fibroză atrială, devenind substratul dezvoltării ulterioare a FA. În tot mai multe studii se utilizează markerii injuriei cardiace și a insuficienței cardiace în scopul determinării riscului pentru FA la pacienții cu IMA. Există insuficiente date referitor la aplicațiile clinice ale biomarkerilor în prevenirea FA Ghidul ESC2016 pentru managementul FA recomandă utilizarea troponinei înalt sensitive și peptidei natriuretice, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra importanța clinică a acestora în prezicerea FA.

Proteina C reactivă înalt senzitivă (CPRhs) reprezintă o proteină serică produsă de ficat în faza acută a inflamației. CPRhs și **IL-6** sunt cei mai studiați markeri inflamatori până în prezent în bolile cardiovasculare. Deși există unele contradicții, în majoritatea studiilor au fost raportați ca factori independenți în prezicerea FA la pacienții cu IMA [8].

ST2 este un receptor din familia receptorului IL-1, cu două izoforme: una transmembranară legată și o formă solubilă, intraplasmatică. Cuplarea de receptor a izoformei solubile, contribuie la secreția IL-33, ceea ce promovează procesul de remodelare patologică și fibroză cardiacă. Niveluri ST2 crescute sunt detectate la pacienții cu IMA și cei cu insuficiența ventriculară stângă acută, fiind un predictor independent de morta-

litate cu o semnificație clinică și de prognostic superioară față de NT-proBNP [9]. Fiind asociat cu răspunsul inflamator și fibroza cardiacă post IMA, tot mai multe studii sunt orientate spre cercetarea rolului acestui biomarker în precizarea dezvoltării FA la pacienții cu IMA [10] [11].

Factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) este un marker de inflamație, stres oxidativ și injurie celulară, ce aparține familiei citokinelor. Efectele sale antiapoptotice, antihipertrofice și antiinflamatorii sugerează rolul GDF-15 drept un marker puternic de risc cardiometabolic la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, de asemenea acesta a fost evidențiat ca un marker de prognostic negativ pentru pacienții cu NSTEMI și STEMI și asociat cu MACE în studiile populaționale mari (GUSTO-IV, ICTUS și FRISC II).

Galectina-3 este o lectină implicată în numeroase procese patologice ca: inflamația, creșterea tumorală și fibroza. Valorile crescute de galectină-3 exprimă proliferarea fibroblastilor din cord, ceea ce duce la fibroza cardiacă și remodelare patologică. Prin urmare, nivelurile de galectină-3 pot anticipa dezvoltarea FA și MACE la pacienții cu IMA.

Remodelarea structurală se caracterizează prin creșterea volumului AS și a fibrozei atriale astfel creând substratul dezvoltării FA. FA de novo se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu disfuncție VS, iar volumul AS reflectă presiunea de umplere a VS, ceea ce denotă cronicitatea disfuncției diastolice, iar un indice de volum AS ≥ 34 ml/m² reprezintă un predictor independent pentru dezvoltarea FA [12]. Unele studii au demonstrat că indicele de expansiune a AS reflectă cu acuratețe presiunea de umplere a VS chiar în faza acută a IM (corelație logaritmică), fiind util în precizarea FA în IMA sau după by-passul aorto-coronarian [13] [14] [15]. Date recente au constatat ca FE a AS și indicele de expansiune a AS sunt predictori independenți ai FA la pacienții cu IMA [16].

Deoarece în ischemia atrială se poate dezvolta substrat pentru apariția FA [17], unele studii au cercetat rolul vasului afectat în dezvoltarea FA la pacienții cu IMA, comparând incidența FA de novo în afectarea arterei descendente anterioare, arterei coronariene drepte și arterei circumflexe au constatat că vasul „vinovat” în dezvoltarea IMA nu este predictor pentru dezvoltarea FA [18] [19].

În ultimele trei decenii, modalitățile de tratament pentru pacienții cu IMA au fost revoluționate de aplicarea pe scară largă a terapiei de reperfuție: prin angioplastie coronariană (PCI), cu agenți fibrinolitici, terapia concomitentă cu medicamente (β -blocante, IECA, BRA, antagoniști ai receptorilor de aldosteron). Reperfuția coronariană timpurie și tratamentul anticoagulant

reprezintă piatra de temelie în tratamentul pacienților cu IMA, fiind susceptibile de a reduce cu peste 50% riscul de a dezvolta FA și de a proteja împotriva complicațiilor tromboembolice. Este demonstrat că IECA și BRA reduc riscul de deces, reinfarct și spitalizare repetată pentru insuficiență cardiacă congestivă, de asemenea unele studii au constatat efectele lor de remodelare structurală și electrică asociate cu FA [20] [21]. Date recente sugerează că IECA și BRA reduc morbi-mortalitatea cardiovasculară postinfarct dar nu și incidența FA de novo [22]. Studiul CAPRICORN a constatat că la asocierea IECA și a unui preparat beta-blocant crește efectul antiaritmie și scade riscul MACE. Inițierea cât mai timpurie a tratamentului beta-blocant, la pacienții cu IMA, are un efect pozitiv asupra remodelării miocardului, scăderea incidenței FA și reducerea complicațiilor de durată cu peste 50% [23] [24]. Efecte de remodelare cardiacă, a reducerii procesului inflamator, de fibrozare și a stresului oxidativ, la pacienții cu FEVS $< 40\%$, au și antagoniștii receptorilor de aldosteron fiind susceptibili de a reduce MACE cu peste 30% [25] și de a dezvolta FA [26].

Pacienții cu FA care suferă o intervenție coronariană percutană (PCI) sunt eligibili atât pentru terapia anticoagulantă, cât și pentru terapia antiplachetară. Este necesar de găsit un echilibru optim între a reduce riscul tromboembolic și pentru a minimiza riscul crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente a unui anticoagulant și antiplachetar. Astfel pentru estimarea riscului tromboembolic, conform recomandărilor ESC, se va calcula scorul CHA₂DS₂-VASc, care include insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială (HTA), vârsta 65-74 ani, diabetul zaharat, boli vasculare (IM, boală coronariană sau arterială periferică), sex, feminin – câte un punct pentru fiecare și câte două puncte pentru vârsta >75 ani, AVC sau tromboembolia arterei pulmonare în anamneză. Un scor ≥ 2 puncte impune inițierea tratamentului anticoagulant în vederea prevenirii complicațiilor tromboembolice, iar durata terapiei antitrombotice depinde de riscul hemoragic calculat prin scorul HAS-BLED. În conformitate cu recomandările actuale ale ESC, pacienții cu IMA și FA coexistentă, supuși PCI sunt eligibili pentru terapia combinată, antiagregantă, antiplachetară și anticoagulantă. Aspirina și preparatele antiplachetare (clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) joacă un rol predominant în prevenirea trombozei intrastent și MACE, iar terapia antiplachetară în monoterapie este inferioară anticoagulării orale pentru reducerea riscului evenimentelor tromboembolice la pacienții cu FA [27]. Totodată, o asociere de warfarină cu antiplachetar triplează riscul pentru hemoragie non-fatală și fatală în comparație cu warfarină în monoterapie. Dovezile actuale indică fap-

tul că combinația unui anticoagulant oral non-vitamină K și a clopidogrelului este mai sigur decât antagoniștii orali de vitamina K plus antiplachetar pe motiv că ar crește riscul de sângerare [28]. În ceea ce privește dacă anticoagulantul oral non-vitamină K trebuie combinat cu un singur antiplachetar sau plus și aspirină, rezultatele studiilor WOEST, PIONEER AF-PCI și REDUAL PCI par să favorizeze o combinație numai cu clopidogrel, excluzând aspirina. Ghidul ESC din 2016 privind tratamentul SCA la pacienții cu FA și cel din 2017 focalizat pe dubla terapie anticoagulantă la pacienții cu boală coronariană ischemică recomandă terapie triplă anticoagulantă pentru o lună (anticoagulant oral + aspirină + clopidogrel), urmată de terapie dublă (anticoagulant oral + antiplachetar) până la 12 luni pentru pacienții cu risc scăzut de hemoragie și până la 6 luni pentru cei cu risc înalt, ulterior continuarea tratamentului anticoagulant în monoterapie.

În pofida realizărilor din ultimele decenii în domeniul tratamentului bolii coronariene, atât prin strategii de revascularizare, cât și terapiei farmacologice, prognosticul pe termen lung în IMA asociat cu FA rămâne rezervat, uneori imprevizibil, complicat cu evenimente cardiovasculare majore și mortalitate sporită.

Bibliografie

- Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y. et al., M. *Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation.* J Am Heart Assoc. 2015, 4, p. 001486.
- González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A. et al. *Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation.* J Cardiol. 2015, 66(2), p. 148-154.
- Sankaranarayanan R., James M.A., Nuta B., Townsend M. et al. *Does atrial fibrillation beget ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction?* Pacing Clin Electrophysiol. 2008, p. 1612-9.
- Kundu A. O'Day K. Shaikh A. et. al. *Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission.* The American Journal of Cardiology. 2016, 117, p. 1213-1218.
- Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications.* European Heart Journal. 2009, 30(9), p. 1035-1037.
- Laurent G., Dentan G., Moreau D., Zeller M. et. al. *Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation.* Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. 2005, 98(6), p. 608-614.
- Siu, C.-W., Jim, M.-H., Ho, H.-H., Miu, R., Lee, S.W.L. et al. *Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: Implications for future risk of ischemic stroke.* Chest. 2012, 132(1), p. 44-49.
- Susmita Parashar, MD, MPH, MS, Danesh Kella et al. *New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction and Its Relation to Admission Biomarkers (from the TRIUMPH Registry).* Am J Cardiol. 2013, 112, p. 1390-1395.
- O'Meara E., de Denus S., Rouleau J.L., Desai A. *Circulating Biomarkers in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.* Curr Heart Fail Rep. 2013, 10, p. 350-358.
- Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y. et al. *Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial.* Clin Chem. 2012, 58(1), p. 257-266.
- Kay-Won Chang, MD, Jonathan C. Hsu et al. *Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation.* The American Journal of Medicine. 2017, 130, p. 1351-1357.
- S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, P.N. Marino et al. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr. 2009, 22, p. 107-133.
- Hsiao S.H., Chiou K.R., Porter T.R., Huang W.C. et al. *Left atrial parameters in the estimation of left ventricular filling pressure and prognosis in patients with acute coronary syndrome.* Am J Cardiol. 2011, 107, p. 1117-1124.
- Wang W.H., Hsiao S.H., Lin K.L., Wu C.J., Kang P.L., Chiou K.R. *Left atrial expansion index for predicting atrial fibrillation and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery.* Ann Thorac Surg. 2012, 93, p. 796-803.
- Stamboul K., Zeller M., Fauchier L., Gudjoncic A. et al. *Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction.* Int J Cardiol. 2014, 174(3), p. 611-617.
- Daniel Modin, Flemming Javier Olsen, Sune Pedersen, Jan Skov Jensen, Tor Biering-Sørensen. *Measures of left atrial function predict incident atrial fibrillation in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention.* Int. J. Cardiol. 2018, 263, p. 1-6.
- Álvarez-García J., Vives-Borrás M., Gomis P., Ordoñez-Llanos J. et al. *Electrophysiological Effects of Selective Atrial Coronary Artery Occlusion in Humans.* Circulation. 2016, 133(23), p. 2235-2242.
- Alasady M., Shipp N.J., Brooks A.G., Lim H.S. et al. *Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia.* Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013, 6(4), p. 738-745.
- Rhyou H.I., Park T.H., Cho Y.R., Park K. et. al. *Clinical factors associated with the development of atrial fibrillation in the year following STEMI treated by primary PCI.* J Cardiol. 2018, 71(2), p. 125-128.

20. Huang G., Xu J.B., Liu J.X., He Y., Nie X.L. et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis*. Eur J Clin Invest. 2011, 41(7), p. 1365-2362.
21. Khatib R., Joseph P., Briel M., Yusuf S., Healey J. *Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials*. Int J Cardiol. 2013, 165, p. 17-24.
22. Gorav Batra, MD; Lars Lindhagen, PhD; Pontus Andell et al. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers Are Associated With Improved Outcome but Do Not Prevent New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction*. J Am Heart Assoc. 2017, 6(3), p. 005165.
23. S.L., Kopecky. *Effect of beta blockers, particularly carvedilol, on reducing the risk of events after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol. 2006, 98(8), p. 1115-1119.
24. Pesaro A.E., de Matos Soeiro A., Serrano C.V. et al. *Effect of beta-blockers on the risk of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*. Clinics (Sao Paulo). 2010, 65(3), p. 265-270.
25. Galuppo P., Bauersachs J. *Mineralocorticoid receptor activation in myocardial infarction and failure: recent advances*. Eur J Clin Invest. 2012, 42(10), p. 1112-1120.
26. Gravez B., Tarjus A., Jaisser F. *Mineralocorticoid receptor and cardiac arrhythmia*. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013, 40(12), p. 910-915.
27. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M. et al. *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial*. Lancet. 2006, 367(9526), p. 1903-1912.
28. Crowther M.A., Eikelboom J.W. *Dual and triple antithrombotic therapies: current patterns of practice and controversies*. Kardiol Pol. 2018, 76(6), p. 937-944.

TRATAMENTUL INFLAMAȚIEI ÎN ATEROSCLEROZĂ ȘI ATEROTROMBOZĂ, ÎNTRE EXPERIMENT ȘI REALITATE

Ana PLUGARU – cercetător științific,
Mihaela IVANOV – medic-rezident,
Victoria IVANOV – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
Lucia CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercetător.

Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie, Chișinău, Moldova
e-mail: anna.plugaru@gmail.com

Rezumat

Mai mulți investigații au venit cu diverse propuneri de tratament antiinflamator împotriva a mai multor markeri cunoscuți ai inflamației. Încercările terapeutice au variat de la agenți de spectru larg cum ar fi glucocorticoizii până la inhibiția anumitor căi și cascade foarte înguste. În pofida rezultatelor promițătoare a studiilor experimentale, studiilor preclinice și chiar trialurilor de faza a doua, toate obținând beneficii în reducerea complicațiilor post-infarct, majoritatea trailurilor clinice de faza a treia au eșuat. Cauzele acestor eșuări încă nu au fost bine explicate, sporind interesul față de acest subiect și demonstrând necesitatea încercărilor ulterioare de a găsi remedii ce ar putea fi incluse în tratamentul de bază al pacienților respectivi. Chiar și cele care au avut succes în studii clinice mari și au obținut rezultate de necrezut în reducerea evenimentelor repetate, mai au de parcurs încă o cale lungă și anevoioasă până a fi introduse în recomandările internaționale.

Cuvinte-cheie: Inflamație, infarct miocardic, citokine, ateroscleroza, tratament antiinflamator, sindrom coronarian acut, canakinumab, risc rezidual, CANTOS, proteina C-reactivă, chemokine, glucocorticoizi, antiinflamatoare non-steroidiene, integrine, remodelarea post-infarct, profilaxia secundară.

Summary. Anti-inflammatory treatment in atherosclerosis and atherothrombosis, from experiment to reality

The last couple of decades has left us with many fundamental and experimental studies of anti-inflammatory treatment meaning to reduce early and late ischemic complication after acute myocardial infarction. Broad-spectrum remedies as well as high-selective medication has been tested with some promising results published, that however, were not translated into reality in clinical studies, most of which have failed to show any benefit with these

treatments. Multiple theories have tried to explain this satiation and have also failed so far leaving investigators with a rising interest towards the issue and more attempts looking for anti-inflammatory medication that could be used in cases where statins and other lipid lowering drugs are not sufficient to really lower the patient risk of secondary ischemic complications. Large randomised studies are still needed to test emerging anti-inflammatory treatments in patients suffering from ischemic heart disease. Even though one of these drugs has shown spectacular results in a clinical trial, it still has a long road ahead before it can be introduced into major guidelines and therefore into daily clinical practice.

Key words: Inflammation, myocardial infarction, cytokines, atherosclerosis, anti-inflammatory treatment, acute coronary syndrome, residual risk, CANTOS, C-reactive protein, chemokines, steroids, AINS, integrins, post-infarction remodelling, secondary prevention.

Резюме. Противовоспалительная терапия атеросклеротических и атеротромботических осложнений, экспериментальные данные и реальность

В ходе многочисленных экспериментальных и фундаментальных исследований эффектов противовоспалительных препаратов как широкого спектра действия, так и направленных против определенных элементов воспалительных каскадов, авторами были получены многообещающие результаты положительного влияния данных препаратов на воспаление и снижение уровня пост-инфарктных осложнений. Эти данные к сожалению пока не находят подтверждений в больших клинических исследованиях непосредственно на пациентах. Попытки объяснить причины этих неудач пока не увенчались особыми успехами, но в свою очередь повысили интерес к данной проблеме, демонстрируя необходимость проведения новых клинических исследований с целью поиска препаратов, которые могли бы быть включены в схемы лечения пациентов с высоким уровнем риска пост-инфарктных осложнений на фоне персистирующего воспаления, там где одной вторичной профилактики статинами оказалось недостаточно. И даже тем единичным препаратам, которые показали немислимые результаты в снижении риска повторных ишемических осложнений, еще предстоит пройти долгий и нелегкий путь, прежде чем они смогут быть включены в международные рекомендации.

Ключевые слова: Воспаление, инфаркт миокарда, цитокины, атеросклероз, противовоспалительная терапия, острый коронарный синдром, канакинумаб, остаточный риск, с-реактивный белок, хемокины, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, интегрин, вторичная профилактика.

Implicațiile terapeutice și încercările de tratament al inflamației în ateroscleroză și aterotromboză

Canakinumab

Așa-numita era statinelor care are deja aproape un secol de secol a demonstrat beneficiile prevenției secundare – a tratamentului hiperlipidemiei la pacienți care au suportat infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral, rata evenimentelor repetate scăzând drastic la cei care au fost tratați cu aceste preparate. Și totuși uneori chiar și tratamentul agresiv cu statine nu conferă protecție suficientă împotriva complicațiilor vasculare repetate ce pun în pericol viața acestor persoane, iar în discuție apare o nouă entitate descrisă mai frecvent în literatură ca ”riscul rezidual”. Paul M. Ridker în lucrările sale vorbește despre riscul rezidual ca și despre o monedă cu două fețe – una dintre ele fiind reprezentată de către reducerea nivelului de LDL-colesterol, iar alta – despre atingerea nivelului cât se poate de redus al hcCRP, aceasta fiind o țintă adăugătoare de tratament [84]. Mai multe trialuri aduc dovezi despre beneficiile suprimării inflamației în sindroamele coronariene acute, printre care se numără și PROVE-IT, unde pacienții în calitate de prevenție secundară au fost supuși terapiei agresive cu statine și cei care au atins nivelul

de LDL-colesterol sub 7-mg/dL și nivel de hsCRP mai jos de 2 mg/L au avut rate de evenimente recurente substanțial scăzute în comparație cu persoanele care au atins doar unul dintre acești parametri sau niciunul dintre ei. Trialurile CARE, AFCAPS/TexCAPS, REVERSAL, ASCOT, A to Z și JUPITER de asemenea aduc date ce susțin rezultatele menționate, efectul antiinflamator însă în toate aceste studii se referă doar la efectele statinelor. Așadar, pacienți care sunt tratați cu statine pot fi divizați în următoarele grupuri: cei care au risc rezidual datorită colesterolului crescut cu LDL mai mare de 70 mg/dL, și cei cu risc rezidual inflamator crescut cu nivel de hsCRP mai mare de 2 mg/L, pacienți cu ambele tipuri de risc crescut sau fără aceste riscuri. Trialurile curente cu pacienți supuși terapiei agresive cu statine par a avea de două ori mai mulți pacienți cu risc rezidual inflamator [88]. Și luând în considerare faptul că la final acești pacienți au o evoluție a patologiei mult mai proastă apare necesitatea căutării intervențiilor antiinflamatorii ce ar putea face mult mai mult decât ceea ce este posibil la moment datorită efectelor antiinflamatorii și pleiotrope ale statinelor [88].

Unic trial care până acum a obținut rezultate reale și foarte impunătoare din punct de vedere statistic este CANTOS. Publicația din 27 august 2017 în New

England Journal of Medicine probabil a însemnat un nou început promițător în tratamentul inflamației în patologia cardiovasculară, în special a pacienților care au suportat un sindrom coronarian acut. Ridker et al. au efectuat un studiu dublu-orb, utilizând canakinumabul – anticorpi monoclonali către interleukina-1B, în care au participat 10061 de pacienți care au suportat infarct miocardic în antecedente și la care proteina C-reactivă înalt sensibilă se menținea la valori mai mari de 2 mg pe litru. Studiul a comparat eficiența a trei doze diferite (50, 150 și 300 mg) ale preparatului cu placebo. Dozele au fost administrate subcutanat o dată la trei luni. Endpoint-urile primare ale studiului au fost infarctul miocardic non-fatal, accidentul cerebral non-fatal și moartea cardiovasculară.

La 48 luni nivelul proteinei C-reactive a scăzut cu 26 procente în grupul care a administrat doza de 50 mg, 37 procente în grupul de 150 mg și 41 procente în grupul cu 300 mg de canakinumab. Nu a fost raportată o reducere a nivelului lipidelor de la valorile inițiale. Rata endpoint-urilor primare în grupul placebo la 3,7 ani a fost de 4,50 de cazuri per 100 de persoane-ani, 4.11 de cazuri în grupul de 50 mg, 3,90 și 3,86 în grupurile de 150 și 300 mg respectiv. Rata hazardului în comparație cu placebo s-a dovedit a fi: în grupul de 50 mg – 0,93 (IC 95%, 0,80 la 1,07, $P=0,30$), în grupul de 150 mg – 0,85 (IC 95%, 0,74 la 0,98, $P=0,021$) și 0,86 în grupul de 300 mg (IC 95%, 0,75 la 0,99, $P=0,031$). Așadar, doar doza de 150 mg a atins pragul predefinit de semnificație statistică atât pentru endpoint-uri primare, cât și pentru cele secundare printre care spitalizare pentru angina instabilă soldată cu revascularizare urgentă (rata hazardului vs. placebo 0,83, IC 95%, 0,73 la 0,95, $P=0,005$). Respectiv grupul de 150 mg a avut un risc de endpoint-uri primare cu 15 % mai scăzut decât cei care au fost randomizați la placebo și un risc de endpoint-uri secundare cu 17 % mai scăzut decât grupul placebo. Administrarea de canakinumab a fost asociată cu o incidență crescută a infecțiilor fatale în comparație cu placebo. Nu au existat diferențe statistice semnificative în mortalitate datorită oricărei cauze, (rata hazardului pentru toate dozele vs. placebo 0,94, IC 95%, 0,83 la 1,06, $P=0,31$).

Printre alte rezultate finale am putea remarca mortalitatea mult scăzută prin orice cancer la pacienți din grupul canakinumab.

Pacienții incluși în studiu aveau niveluri de LDL-colesterol relativ bine controlate, respectiv fiind considerați cu risc rezidual inflamator crescut. Ridker et al. afirma că pacienții tratați cu statine și cu un risc rezidual inflamator crescut apreciat după nivelul mai mare de 2 mg a proteinei C-reactive au un risc de evenimente recurente cel puțin la fel de majorat dacă nu mai

mare decât pacienții cu risc rezidual crescut datorită LDL-colesterolului. Magnitudinea efectului canakinumabului asupra evenimentelor cardiovasculare poate fi comparat cu cel obținut prin administrarea anticorpilor monoclonali PCSK9 la pacienți eligibili. Totuși interleukina-1B ar putea fi considerată doar una dintre multiplele cascade inflamatorii ce ar putea servi drept ținte în scopul atingerii unei stări ateroprotective.

Totuși ipoteza inflamatorie a aterotrombozei nu a fost dovedită [87]. Analizând acest studiu apare o impresie că selectarea pacienților eligibili pentru tratament cu canakinumab ar putea fi mai strictă cu criteriile de includere ce țin de inflamație mai specifice, și nu doar reieșind din nivelul proteinei C-reactive.

Glucocorticoizii

Reprezintă remedii antiinflamatorii potente, realizându-și acțiunea prin trei mecanisme [86]: cuplarea cu un receptor la nivelul citozolului care la rândul său se deplasează către nucleu și formează legături cu secvențele ADN-lui numite și elemente glucocorticoid-sensibile, modelatoare ale procesului de transcripție ADN-lui. Al doilea mecanism este inhibiția factorului nuclear kB de către complexul glucocorticoid-receptor, reglând în așa mod transcripția mediatorilor pro-inflamatori. Și nu în ultimul rând glucocorticoizii activează sinteza de oxid nitric prin cuplarea cu receptori ale membranei celulare (așa-numite căi non-genomice).

Studiile experimentale pe animale au obținut rezultate contradictorii, folosirea acestor preparate fiind asociată cu afectarea regenerării, subțierea cicatricilor, formarea anevrismului ventricular și un risc sporit de ruptura ventriculară [67, 76, 62, 51].

Câteva studii clinice destul de mici de asemenea au raportat rezultate contradictorii. Un reviu sistematic și meta-analiză recentă (16 studii, $n=4,000$) a inclus studii caz-control, studii non-randomizate și randomizate [44]. Această analiză a raportat o scădere a mortalității cu 26% în cazul administrării a glucocorticoizilor fără a se înregistra un risc crescut de ruptură. În același timp nu au fost semnalate beneficii ce țin de supraviețuire atunci când doar studii mari și randomizate au fost incluse ($n > 100$). Cu atât mai mult diferențele în designul studiilor, agenții folosiți și dozele diferite au împiedicat tragerea unor concluzii definitive. Niciunul dintre studii nu a folosit PCI în calitate de strategie de reperfuzie, alte studii au fost implementate fără nicio strategie de reperfuzie. Așadar, în general, tratamentul cu steroizi nu a dăunat pacienților și în unele cazuri ar putea aduce beneficii. Nu în ultimul rând este necesar de ținut cont și de multiplele efecte adverse precum retenția hidrică, edemele, hiperglicemia, atrofia musculară

ră care în comparație cu beneficiile incerte la moment fac ca aceste remedii să nu fie recomandate pentru utilizare în cardul STEMI [9, 100].

Antiinflamatoarele non-steroidiene

Remediile antiinflamatoare de acțiune largă care inhibă cele două ciclooxigenaze existente: COX 1, prezentă în majoritatea celulelor, fiind unicul tip de COX în trombocite, și COX 2, expresia căreia este indusă doar în prezența inflamației (*de găsit sursa*). Studiile experimentale ce au inclus aceste substanțe de asemenea au raportat rezultate contradictorii [66, 89, 59, 52, 53, 17], tendința fiind mai mult către temporizarea necrozei ischemice decât a reducerii dimensiunilor acesteia. Faptul dat în schimb permițând acțiunea mai îndelungată a tensiunii parietale asupra miocardului deformabil a favorizat formarea anevrismului și ruptura acestuia [85].

Studiile clinice observaționale au demonstrat o asociere între administrarea AINS și a evoluției clinice mai proaste precum și a rupturii ventriculare după infarct miocardic acut. Un studiu experimental la pacienți cu IMA și pericardită simptomatică a arătat că tratamentul cu ibuprofen sau indometacină duce la extinderea ariei infarctului [58]. Majoritatea studiilor descrise sunt la pacienți ce nu au fost supuși terapiei de reperfuzie și au fost cu un risc mai mare de extindere a infarctului, totuși efectele adverse printre care creșterea valorilor tensiunii arteriale, reducerea fluxului sangvin renal, creșterea agregării plachetare și riscul sporit al hemoragiilor gastrointestinale au făcut ca ghidurile clinice contemporane să nu recomande tratamentul cu AINS al pacienților cu STEMI și anularea acestora în momentul stabilirii diagnosticului respectiv [10-11]. Mai mult ca atât, administrarea de lungă durată a AINS este asociată cu o incidență și recurență crescută a IMA [43, 61]. Inhibitorii selectivi ai COX-2, precum meloxicam, care a fost testat într-un studiu pilot (n=120) a demonstrat o scădere a obiectivelor finale compuse din angină recurentă, IMA și deces la pacienți tratați timp de 30 de zile, însă din nou aceleași efecte adverse expuse mai sus sunt cauza recomandărilor împotriva folosirii acestor preparate [99].

Integrinele

Este bine cunoscut că neutrofilele activate joacă un rol primordial în injuria de reperfuzie [107]. Infiltrarea miocardului în timpul ischemiei de către neutrofile se produce prin intermediul moleculelor endoteliale de adeziune. Din nou studiile experimentale pe animale folosind anticorpi anti-molecule de adeziune (CD 18 și CD 11) au produs rezultate promițătoare. Studiile clinice însă nu au putut reproduce aceleași beneficii.

Studiul LIMIT-AMI (Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) [12] efectuat la 394 pacienți cu STEMI supuși trombolizei a arătat că tratamentul cu anticorpi monoclonali împotriva CD 18 (rhuMab CD 18) nu au reușit să amelioreze reperfuzia coronariană, fapt confirmat angiografic, nu au avut efect asupra rezoluției segmentului ST, precum și asupra dimensiunilor infarctului la 5 zile. A fost semnalată o tendință nesemnificativă către creșterea ratei complicațiilor infecțioase și a celor hemoragice. Un alt studiu HALT-AMI [32] la fel nu a raportat beneficii la 420 pacienți cu STEMI și PCI primar supuși tratamentului cu anticorpi recombinanți împotriva CD11/CD18 (Hu23F2G). În pofida faptului că a crescut rata complicațiilor infecțioase pe fundalul tratamentului respectiv, totuși s-a observat o tendință către scăderea numărului deceselor, infarctelor repetate și insuficienței cardiace la 30 zile. Rezultatele negative obținute în aceste studii ar putea fi explicate prin faptul că durata ischemiei a fost mai mare la pacienții respectivi decât în modelele experimentale de ischemie-reperfuzie, ce a dus la rândul său la afectarea ireversibilă a barierei endoteliale celulare și respectiv limitând eficacitatea intervenției propuse [22].

O altă moleculă țintă prezentă pe celulele endoteliale activate și trombocite indispensabilă pentru traversarea peretelui vascular și infiltrarea leucocitară a miocardului este **P-selectina**, aceasta fiind similară CD18/11b [14]. De asemenea, P-selectina este prezentă în cantități remarcabile la nivelul trombocitelor activate nu și în cele neactive. În IMA experimental reperfuzat o imunoglobulină solubilă ligand al glicoproteinei P-selectină a demonstrat o reducere a dimensiunilor infarctului precum și a inflamației [113]. Un studiu clinic de faza a doua SELECT-ACS la 322 pacienți cu non-STEMI a arătat ca anticorpii monoclonali anti-P-selectină (inclacumab) ar reduce injuria miocardică apreciată după nivelul CK-MB și a troponinei [105]. Rata evenimentelor clinice în acest studiu însă a avut o tendință negativă la pacienții tratați versus cei netratați [6]. Pe de altă parte, nici efectele de lungă durată ale acestor preparate asupra remodelării ventriculare nu au fost studiate și niciunul dintre studii nu a avut un follow-up mai lung de 30 zile, ceea ce nu permite translarea rezultatelor în clinică [22].

Sistemul complementului este activat precoce în timpul IMA, participând activ în injuria de ischemie-reperfuzie prin următoarele mecanisme: activarea leucocitară și endotelială, creșterea eliberării citokinelor pro-inflamatorii, promovarea morții cardiomiocitelor [38, 23]. Cascada complementului poate fi activată pe două căi – cea clasică și alternativă, pe când moartea celulară este mediată de către complexul de atac mem-

brantar [70]. Blocarea căii clasice de activare a complementului cu ajutorul inhibitorului esterazei C1 a fost benefică în modele experimentale pe animale. În același timp doze mari ale acestui preparat nu au demonstrat efecte protective, mai mult ca atât pot promova coagularea sangvină și inhiba tromboliza [54]. Din acest moment într-un studiu de siguranță a medicamentului la 22 de pacienți cu STEMI supuși fibrinolizei acest preparat a fost administrat cu cel puțin 1 oră până la 2.5 ore după administrarea fibrinolitice. Tratamentul a fost bine tolerat nefiind observate efecte adverse în urma administrării preparatului testat [23]. Inactivarea complementului cu ajutorul factorului veninului de cobră a redus dimensiunea infarctului la câini după ischemie-reperfuție [74]. Imunogenitatea acestui factor a permis producerea factorului umanizat care la fel a redus injuria de ischemie-reperfuție miocardică la șoareci [46]. Frația C5 a complementului este activată în ambele căi și este componentul-cheie a complexului de atac membranar, fiind și cea mai potentă anafilotoxină ce atrage și stimulează neutrofilele ducând la sechestrarea lor în capilare. Studiile experimentale pe șobolani au studiat efectul inhibării C5 cu ajutorul anticorpilor monoclonali având ca rezultat micșorarea dimensiunilor infarctului prin reducerea infiltrației cu neutrofile și a apoptozei cardiomiocitelor [110]. Pexelizumab – anticorpi monoclonali umanizați împotriva C5 a fost testat în mai multe studii clinice însă fără a se atinge efectul dorit. Printre acestea se numără și studiul COMPLY care a inclus 943 pacienți cu IMA supuși fibrinolizei. Inhibarea complementului nu a redus dimensiunile infarctului și nici rata evenimentelor cardiovasculare majore [72]. Un studiu similar COMMA a testat pexelizumabul la un grup de pacienți cu STEMI în primele 6 ore (960 pacienți) supuși PCI. Deși diferențe semnificative în dimensiunile infarctului apreciate după nivelul CK-MB nu au fost observate, mortalitatea la 90 de zile a fost redusă (1.8% vs. 5.9% pentru placebo, $p=0.014$). Reieșind din rezultatele lui COMMA un studiu clinic randomizat de fază a treia care a inclus 5.754 de pacienți cu PCI primar a fost efectuat pentru a confirma și completa rezultatele obținute în studiul COMMA. Cu părere de rău pexelizumabul nu demonstrat niciun efect asupra end-pointurilor primare: mortalitatea la 30 de zile și evenimentele cardiovasculare majore la 3 luni nu au fost influențate [10]. Un alt studiu de fază a 3 APEX AMI a randomizat pacienți cu STEMI supuși PCI cu până la 6 ore după apariția simptomelor la administrare de placebo sau pexelizumab (bolus administrat înainte de PCI, urmat de perfuzie continuă timp de 24 de ore). În acest studiu la fel nu au fost observate beneficii în ceea ce ține de mortalitate la 30 și 90 de zile în grupul cu pexelizumab în comparație cu placebo [11].

Citokinele

Mai multe studii experimentale au demonstrat expresia crescută a citokinelor din familia IL-1 [79, 25], având drept consecință disfuncția ventriculară și inflamație [15]. Modelele experimentale de IMA la șoareci au avut ca ținte mai multe verigi ale procesului inflamator printre care s-au numărat: blocarea IL-1 cu agonistul uman recombinant al receptorului IL-1 (anakinra) [3], blocarea IL-1b și IL-1a circulante cu ajutorul unui receptor solubil [5,108], inhibiția cascadei factorului de diferențiere mieloidă 88 [111], precum și blocada genetică, toate demonstrând beneficii în ceea ce ține de remodelarea ventriculară și funcția de pompă, fără a avea efecte negative asupra cicatrizării [112]. Aceste rezultate au stat la baza inițierii a două studii clinice cu anakinra: VCU-ART (Virginia Commonwealth University Acute Remodeling Trial) și VCU-ART2 [2, 4]. Studiile date au inclus 40 de pacienți cu STEMI reperfuzat prin PCI primar randomizați la tratament zilnic cu anakinra sau placebo timp de 14 zile. Preparatul a fost bine tolerat și a demonstrat un efect benefic asupra nivelului de proteină c-reactivă și o tendință spre remodelare favorabilă a ventriculului stâng precum și o incidență scăzută a insuficienței cardiace la 3 luni (30% vs. 5%). Este important de menționat că incidența insuficienței cardiace la pacienți ce au primit placebo a fost aproximativ de 30% în pofida faptului că dimensiunile și funcția ventriculului stâng a fost aproape normală la ei, ceea ce presupune apariția insuficienței cardiace chiar și la pacienți cu STEMI reperfuzati și la care au fost aplicate toate strategiile terapeutice contemporane, acestea având un grad scăzut sau nedetectabil de remodelare ventriculară stângă. Al treilea studiu cu anakinra (VCU-ART3) este planificat pentru a testa 2 doze diferite la pacienți cu STEMI și cu risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace [56].

Printre alte încercări de a influența procesele inflamatorii în timpul infarctului miocardic se găsește și **alfa1-antitripsina**. Aceasta este un inhibitor al proteazelor serice, secreția căruia crește vădit în infarct ca reactant de fază acută [42]. AAT posedă efecte antiinflamatorii independente de proprietățile sale de inhibare ale proteazelor inclusiv inhibarea caspazei-1 [109]. Studiile experimentale au demonstrat că AAT a ameliorat remodelarea ventriculară în IM reperfuzat la șoareci [52]. Un studiu pilot de fază a II a testat eficacitatea și inofensivitatea AAT la pacienți cu STEMI [8]. La 10 pacienți cu STEMI a fost administrată o doză de 60 mg/kg intravenos de AAT la 12 ore după internare și după ce aceștia au beneficiat de tratament standard. Nivelul de proteină c-reactivă și AAT a fost determinat la internare, la 72 ore și 14 zile. Pacienții au fost supravegheați timp de 12 săptămâni pentru a pune în evidență apariția

insuficienței cardiace, recurenței infarctului miocardic, și a decesului pacienților. Lotul de control a fost reprezentat de către 20 de pacienți cu STEMI înrolați în studii randomizate precedente cu aceleași criterii de includere și excludere, și care au fost randomizați la placebo. Așadar, Prolastina C (AAT) a fost bine tolerată și nu au fost semnalate efecte adverse pe parcursul internării. Nivelul proteinei c-reaktive a scăzut semnificativ la 14 zile în comparație cu lotul de control (75.9 vs. 205.6 mg/l, $p=0.048$), aceasta datorită în special blocării a creșterii nivelului acesteia în primele 72 de ore după internare. Acest studiu a conchuz că administrarea de doză unică a AAT este bine tolerată și se asociază cu un răspuns inflamator acut atenuat [28].

IL-6 este o citokină-cheie secundară sintetizată de către celulele inflamatorii care răspund la numeroși stimuli, inclusiv IL-1 [47, 116]. Studiile experimentale au venit cu rezultate neconcludente și contradictorii în privința rolului IL-6 în remodelarea ventriculară [40, 63]. Tocilizumabul reprezintă anticorpi monoclonali umanizați către receptorul IL-6 [41]. Un studiu dublu-orb, 117 pacienți cu Non-STEMI au fost randomizați la aproximativ 2 zile după apariția simptomelor pentru a primi placebo sau tocilizumab, care au fost administrate într-o singură priză înainte de coronarangiografie. Proteina c-reaktivă înalt sensibilă și troponina T înalt sensibilă au fost determinate de 7 ori între zilele 1 și 3. Nivelul de proteină c-reaktivă a fost de 2.1 ori mai înalt în grupul placebo decât în grupul ce a administrat tocilizumabul (4.2 vs. 2.0 mg/L/h,

$P < 0.001$). Nivelul de troponină la fel a fost de 1.5 ori mai mare în grupul placebo în comparație cu tocilizumab (234 vs. 159 ng/L/h, $P < 0.007$). Aceste diferențe au fost semnalate în special la pacienți cu durata simptomelor mai mică de 2 zile și la cei supuși PCI. La 6 luni de follow-up nu au fost înregistrate efecte adverse serioase. Acest studiu însă nu a evaluat diferențele în rezultate clinice [82].

Factorul de necroză tumorală este o citokină pro-inflamatorie eliberată precoce de către celulele inflamatorii în cursul infarctului miocardic [39, 37]. Aceasta se cuplează cu două tipuri de receptori: TNFR1 și TNFR2. Activarea primului tip de receptor duce la moartea cardiomiocitelor, pe când al doilea tip de receptor este responsabil pentru activarea căilor celulare de supraviețuire [13]. Creșterea concentrațiilor de TNF α în infarct miocardic duce la disfuncție sistolică [63], inflamație și apoptoza cardiomiocitelor [30]. Studiile experimentale cu blocarea acestui sistem de citokine în infarct miocardic a produs rezultate contradictorii [102, 78, 103]. Un studiu clinic mic care a administrat etanercept la 26 de pacienți cu infarct mi-

ocardic acut a demonstrat o reducere a numărului de neutrofile și a nivelului de IL-6 la 24 de ore dar un rezultat neașteptat a fost creșterea agregării plachetare și monocitare [83]. În rest încercările de administrare a blocanților de TNF (etanercept și infliximab) la pacienți cu insuficiență cardiacă s-au soldat cu o creștere doz-dependentă de efecte cardiovasculare adverse, ceea ce a dus la scăderea interesului către aceste substanțe în patologia cardiovasculară [21, 19], făcând ca preparatele să fie contraindicate la pacienți cu risc de insuficiență cardiacă.

Metaloproteinazele degradează colagenul și pot contribui la subțierea cicatricii și respectiv la formarea anevrismului în zona infarctului sau chiar la ruptura acestei zone, precum și la dilatarea ventriculară și remodelarea zonelor distante. Blocarea genetică a MMP-2 și MMP-9 a demonstrat o reducere a ratei de ruptură cardiacă și ameliorare remodelării ventriculare în infarct miocardic experimental la animale [77, 27]. PG-116800 reprezintă un inhibitor oral al MMP cu a afinitate crescută către MMP-2, -3, -8, -9, -13 și -14 și cu o afinitate scăzută către MMP-1 și -7. În studiul dublu-orb multicentric randomizat PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) 203 pacienți au primit acest preparat la 2 zile după STEMI cu PCI primar și cu o fracție de ejeție a VS de la 15 la 40 %, însă acesta a eșuat în ceea ce ține de remodelarea ventriculară la 6 luni [55]. Doxiciclina, un antibiotic din grupul tetracinelor, de asemenea este un inhibitor al MMP, demonstrând în studii experimentale potența de a preveni remodelarea ventriculară patologică după infarct miocardic la șobolani prin inhibarea MMP-2 și a MMP-9 [16]. În studiul de fază a II-a TIPTOP (Early Short-term Doxycycline Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction to Prevent the Omnious Progression to Adverse Remodeling) au fost incluși 110 pacienți [74] tratați cu 100 mg de Doxiciclină de 2 ori pe zi, administrate imediat după PCI timp de 7 zile. Ca rezultat dilatarea ventriculară la 6 luni a fost redusă (creștere a indicelui volumului tele-sistolic: 0.4% vs. 13.4%, $p=0.012$). De asemenea a fost demonstrată o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) (25% vs. 10.9%, $p=0.04$) la pacienți cu STEMI și fracția de ejeție mai joasă de 40%.

Imunoglobulina umană G pentru administrare intravenoasă posedă proprietăți antiinflamatorii mediate prin mai multe mecanisme [95]. Administrată șobolanilor cu infarct miocardic acut a redus nivelul citokinelor inflamatorii și a MMP-2, însă nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii și a funcției ventriculare la 7 zile [49]. Un studiu randomizat de fază a II-a relativ recent la 62 pacienți cu STEMI cărora li s-a administrat IGIV

(0.4 mg/kg zilnic timp de 5 zile, apoi lunar) sau placebo nu s-a soldat cu efecte benefice asupra remodelării ven-triculare la 6 luni demonstrat prin RMN [48].

Fosfolipazele

sPLA2 este o enzimă din familia fosfolipazelor asociată cel mai mult cu un risc crescut de patologie cardiovasculară [80]. Ea este prezentă în leziunile aterosclerotice umane, unde hidrolizează LDL-colesterolul rezultând particule ce contribuie la acumularea lipidelor în macrofagi [60]. Hidroliza fosfolipidelor din lipoproteine de către sPLA2 rezultă în eliberarea acizilor grași liberi care la rândul lor produc stres oxidativ și stimulează inflamația în peretele vascular [45]. Așadar având un rol destul de important în menținerea stării inflamatorii în ateroscleroză, sPLA2 a devenit țintă terapeutică destul de atractivă în încercările de a ameliora rezultatele tratamentelor cardiovasculare. În context clinic nivele crescute de această enzimă au fost observate la pacienți cu boală coronariană semnificativă supuși PCI [68], nivelul ridicat de sPLA2 după intervenție fiind un predictor independent de evenimente cardiovasculare recurente timp de 2 ani, precum și de necesitate de revascularizare recurentă [65]. Pacienții cu STEMI și Non-STEMI cu valori elevate ale acestui indicator au un risc crescut de recurențe cardiovasculare și deces [73]. Reieșind din aceste evidențe ale rolului sPLA2 în patogenia patologiei aterosclerotice, a fost elaborat un inhibitor non-specific al sPLA2 – varespladib-methyl. La pacienți cu boală coronariană acest preparat a redus semnificativ nivelul de sPLA2, efectul fiind dependent de doză [92]. Într-un studiu randomizat de faza a II-a, care a inclus 625 de pacienți cu SCA, doza de 500 mg pe zi de varespladib și 80 mg de atorvastatină au redus semnificativ nivelul de LDL-C, hsCRP și sPLA2 la 8 și 24 săptămâni după SCA în comparație cu placebo plus atorvastatină [91]. Rata evenimentelor cardiovasculare majore în aceste două grupuri a fost la fel. Un alt studiu PLASMA II (Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis II) la 135 pacienți cu boală coronariană stabilă de asemenea a demonstrat că administrarea zilnică a 500 de mg de varespladib a redus semnificativ nivelul de LDL-C, Non-HDL-C și VLDL-C în comparație cu placebo [90]. Luând în considerație aceste efecte favorabile asupra end-poin-turilor intermediare în faza a doua de testare, studiul VISTA-16 (Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndrome for 16 weeks) a examinat eficacitatea varespladibului versus placebo la 5,145 pacienți post-SCA [81]. Și iarăși un eșec de a transla rezultatele, în pofida scăderii nivelelor de LDL-C și hsCRP, tratamentul zilnic cu acest preparat în doza de

500 mg timp de 4 luni a fost asociat cu o rată crescută de mortalitate cardiovasculară, IM nonfatal, AVC non-fatal sau angină instabilă care a necesitat spitalizare. Studiul a fost finalizat precoce din motivul daunelor potențiale.

O altă țintă în terapia antiinflamatorie în patologia cardiovasculară este fosfolipaza A2 lipoprotein-associată. Activitatea acestei enzime produce molecule de acizi grași neesterificați oxidați, care pot fi pro-inflamatorii [71]. Fiind legată de lipoproteine cu conținut crescut de apolipoproteina B, se găsește în cantități mari în nucleeele necrotice și macrofagile adiacente în plăci ateromatoase instabile [64]. Deficiența acestei enzime este asociată cu un risc scăzut de dezvoltare a bolii coronariene [57] și respectiv nivelul crescut al acesteia este asociat cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienți vârstnici și cei cu boală coronariană stabilă [106, 26]. Darapladib a beneficiat și el de rezultate promițătoare în studii pe animale, inhibând dezvoltarea leziunilor aterosclerotice, reducând nivelul de Lp-PLA2, conținutul de macrofagi în aria nucleului necrotic în aceste plăci [115]. Studiul clinic precoce IBIS-2 (Integrated Biomarker and Imaging Study 2) a studiat efectele preparatului timp de 12 luni și a avut un singur beneficiu în comparație cu placebo – reducerea volumului nucleului necrotic. Alt studiu STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) a randomizat 15,828 de pacienți cu boală coronariană stabilă la o doză de 160 mg de preparat zilnic sau placebo. Diferențe în mortalitate de orice cauză, incidența IM sau AVC între grupul de tratament și placebo nu au fost [114]. Studiul SOLID-TIMI 52 (Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) a inclus 13,000 de pacienți care au primit 160 mg de darapladib sau placebo timp de 30 de zile [75]. Nici aici nu au fost semnificate diferențe în end-pointurile primare compuse sau între fiecare dintre ele individual în grupul de tratament sau placebo. Așadar, Lp-PLA2 fiind un marker de risc crescut pentru evenimente cardiovasculare acute și mortalitate nu s-a dovedit a fi o țintă terapeutică [95].

Cascadele intracelulare de semnalare MAPK

au fost investigate pentru a elucida potențialul rol a lor în patogenia aterosclerozei. Familia p38 MAPK reprezintă o parte a grupului de kinaze activate în timpul stresului care translează semnalele extracelulare ce permit adaptarea celulelor [33]. Însă, activizându-se în urma rupturii unei plăci aterosclerotice, ischemiei, injuriei vasculare în interiorul celulelor endoteliale, în miocard și macrofagi, ea reglează transcripția și translarea moleculelor inflamatorii precum TNF α , IL-1,

-6 și -8 și promovează formarea speciilor reactive de oxigen [33, 18, 24]. Activarea acestei cascade la pacienți cu insuficiență cardiacă avansată și cardiomiopatie ischemică este asociată cu fibroză, apoptoză, hipertrofie, toate ducând la o remodelare patologică [69]. Losmapimod este un inhibitor selectiv al acestei cascade, care a fost studiat în mai multe studii experimentale, printre care s-au semnalat beneficii în administrarea lui înainte de ischemie și în timpul reperfuziei, cu scăderea vădită a apoptozei ($14.7 \pm 3.2\%$ vs. $30.6 \pm 3.5\%$ placebo; $p < 0.01$) [104, 97]. Alte modele pe animale au demonstrat o încetinire a progresiei aterosclerozei și reducere a remodelării post-infarct cu ajutorul inhibitorilor p38 MAPK [98, 7]. În baza a mai multor studii preclinice și mecanistice ale losmapimodului la pacienți a fost inițiat studiul de fază 1b SOLSTICE (Study of Losmapimod Treatment on Inflammation and infarct size) [34]. El a randomizat mai mult de 500 de pacienți cu NSTEMI la 12 săptămâni de tratament cu losmapimod (7.5 mg sau 15 mg doză de încărcare cu 7.5 mg de 2 ori pe zi ulterior) sau placebo, care au fost inițiate în primele 18 ore de prezentare cu NSTEMI și cel puțin cu 2 ore înainte de PCI. Efectele primare au fost inflamația (concentrația de hsCRP la 12 săptămâni), dimensiunile infarctului (nivelul troponinei I la 72 de ore sau la externare, în dependență de care a fost prima). Alte rezultate au inclus concentrația hsCRP la 14 săptămâni, concentrațiile IL-6 la 24 de ore și 12 săptămâni, dimensiunile infarctului apreciate după nivelul de CK-MB și nivelul maxim al troponinei I în primele 72 ore sau până la externare dacă aceasta a survenit mai precoce, nivelul BNP la 72 de ore și 12 săptămâni, dimensiunile infarctului la RMN și FEVS la 3-5 zile, 12 săptămâni. Deși nivelul de hsCRP la 72 de ore a fost mult mai jos în comparație cu placebo, la 12 săptămâni deja nu a mai fost semnalată nicio diferență. Nivelele maxime de troponină au fost similare în aceste două grupuri. Nivelul BNP însă au fost similare la 72 de ore, dar au scăzut semnificativ la 12 săptămâni în comparație cu placebo. Într-un sub-studiu la 93 de pacienți FEVS a fost crescută semnificativ la 3-5 zile și 12 săptămâni la pacienți care au administrat preparatul comparativ cu placebo, dimensiunile tele-sistolice și tele-diastolice la acești pacienți fiind mai mici. Deși SOLSTICE nu a investigat end-pointuri clinice, totuși rata de MACE în grupul care a administrat preparatul a fost redusă (HR: 0.82, 95% CI: 0.49 la 1.37). (SOLSTICE). LATITUDE-TIMI 60 (losmapimod to inhibit p38 MAP Kinase as a Therapeutic Target and Modify Outcomes After Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 60) – un studiu internațional randomizat, dublu-orb, de fază a 3 a inclus 3503 pacienți care au administrat los-

mapimod 7.5 mg de 2 ori pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni [36]. Nivelul de hsCRP și NT-proBNP la 4 și 12 au scăzut semnificativ în comparație cu placebo, aceasta însă nu s-a translat în beneficii clinice, neexistând diferențe în moarte cardiovasculară, infarct miocardic și ischemie recurentă între două grupuri.

RANKL și neutrofilele în calitate de țintă terapeutică

RANKL este receptorul activator al factorului nuclear kappa-B ligand având și o denumire alternativă TNFSF11 – tumor necrosis factor ligand superfamily member 11. El poate induce degranularea neutrofilelor umane, promovează degradarea matricei intercelulare, chemotaxisul monocitelor și macrofagilor și calcifierea vasculară [1]. Carbone et al. au investigat blocada acestui receptor în stadiul precoce al injuriei de ischemie/reperfuzie. Inhibând RANKL înainte de reperfuzie cu ajutorul anticorpilor neutralizanți autorii au obținut o diminuare a ariei infarctului și o funcție cardiacă mai bună la 24 de ore după reperfuzie [31]. Acestea s-au datorat reducerii infiltrării cu neutrofile, scăderii producerii speciilor reactive de oxigen și eliberării reduse a MMP-9. Tratamentul cu acești anticorpi nu a afectat căile protectorii de semnalare și nici alte celule imune (macrofagi și limfocite), acestea având un rol major în reparația cardiacă [31]. Autorii au remarcat că expresia excesivă a RANKL predispune leziunile aterosclerotice la ruptură și contribuie la tranziția plăcilor către un fenotip instabil [94]. Studiul, ca și multe altele, a avut limitări în ceea ce ține de timpul supravegherii și imposibilității de a comenta asupra efectelor de lungă durată a acestei intervenții, și nu au fost raportate efectele directe ale acestor anticorpi asupra cardiomiocitelor [50]. Nu în ultimul rând este important de ținut cont și de proprietățile protectorii cunoscute ale neutrofilelor, care fac ca depleția totală a lor să producă efecte evidente dăunătoare în procesul cicatrizării [50]. Așadar, mai există dificultăți care necesită a fi depășite înainte de a încerca translarea rezultatelor respective [50].

Un grup de autori din Japonia au testat efectele Rev-erb alpha agonistului asupra progresiei infarctului și instalării insuficienței cardiace, Rev-erb alpha fiind cunoscut și ca 1D1 (NR1D1) – receptor nuclear, care reglează ritmul circadian, modulează metabolismul glucidic și lipidic, precum și răspunsul inflamator. Endin Nokik Stujanna et al. pe un model murin au raportat că administrarea SR9009 după IM s-a soldat cu o reducere semnificativă a mortalității și o ameliorare a funcției ventriculului stâng. Nivelele plasmatiche ale BNP, IL-6, MCP-1, Ly6g, MMP-9 au fost scăzute la șoareci, cărora le-a fost administrat preparatul, infil-

trația cu neutrofile și macrofagi proinflamatorii fiind scăzută la imunofluorescență în comparație cu lotul de control [101].

Cauzele posibile ale eșuării intervențiilor antiinflamatorii în patologia cardiovasculară

1. Moleculele inflamatorii care sunt ținta terapiei respective deși au o corelație bine stabilită cu ateroscleroza și riscul de evenimente cardiovasculare acute, totuși posibil sunt markeri surogat imperfecti pentru a fi translați în end-pointuri clinice [93]. Una dintre lucrările clasice care au demonstrat importanța discriminării între un corelat și un surogat a fost prezentată de către David DeMets și Thomas Fleming [22, 29]. Ei au arătat că starea de boală poate influența atât un biomarker (de exemplu creșterea activității unei molecule inflamatorii în placa aterosclerotică), cât și adevăratul end-point clinic (de exemplu infarctul miocardic), fără ca biomarkerul sus-menționat să stea în calea de la patologie până la end-point. Astfel, studiile preclinice sau mecanistice ne pot induce în eroare sugerând o corelație între biomarker și end-point. Cu atât mai mult că există o sumedenie de cascade inflamatorii ce ar putea influența acest end-point și ținta surogat făcând parte doar din una dintre ele, restul rămânând active și respectiv influențând end-point-urile, efectul antiinflamatoarelor noi poate fi supra- sau subestimat. Un alt scenariu poate apărea atunci când ținta surogat face parte din mai multe cascade, tratamentul respectiv având efecte benefice în una dintre ele, dar în alta fiind posibile efecte nedorite sau chiar dăunătoare. Aceste scenarii rezultă în imposibilitatea de translație în clinică și ne pot sugera că terapia înalt specifică ținută la o singură moleculă nu ar fi o abordare ideală a modulării inflamației în patologia cardiovasculară [93].

2. Translația lucrărilor pe animale în studii umane. Există presupunerea că modele animale de ateroscleroză și sindroame coronariene acute totuși nu reproduc în totalitate aceste procese la oameni. Pentru a obține o ischemie și reperfuzie în modele animale se utilizează ligaturarea sau ocluzia arterelor coronariene cu balon. Până în prezent nu este clar în ce măsură aceste manipulări reproduc un eveniment ischemic uman. Chiar și studiile pe animale mai mari nu au putut simula ateroscleroza la oameni, modelele porcine fiind considerate cele mai apropiate după anatomia coronariană, totuși porcinele au o probabilitate mai mare de a face vazospasm în timpul manipulațiilor mecanice în comparație cu oamenii [20]. Nu există la moment studii pe animale mari care ar reproduce ruptura de placă aterosclerotică asemănătoare cu cea umană [96].

3. Momentul administrării remediilor antiinflamatorii. Posibil pentru a-și exercita efectul maxim re-

mediile antiinflamatorii ar trebui administrate în locul ischemiei nemijlocit la momentul de ischemie-reperfuzie, faptul fiind confirmat în studiile pe animale (ex. losmapimod). Totuși designul studiilor umane nu a permis administrarea acestor medicamente atât de precoce, acestea fiind administrate cu mult mai târziu, atunci când procesul inflamator deja a înflorit, ceea ar putea explica discrepanțele între rezultatele studiilor preclinice și clinice [35]. Evident și administrarea acestor agenți înainte de ischemie sau chiar la debutul acesteia este nepractic în situațiile clinice [93].

4. Studiile preclinice adesea nu reproduc cu acuratețe durata și severitatea ischemiei la pacienți, precum și nu iau în considerare prezența factorilor de risc ca hiperlipidemia, hipertensiunea și diabetul, care au un rol important în patogenia infarctului. Astfel eficacitatea presupusă a remediilor antiinflamatorii determinată în modele de ischemie de scurtă durată poate să nu se includă în fereastra terapeutică a patologiei coronariene relevante clinic [93].

Concluzii

Datorită rolului negativ bine definit al inflamației persistente și neechilibrate în evoluția pacienților după sindroame coronariene acute, pe parcursul ultimelor decenii mai multe încercări inovative au avut ca țintă suprimarea acesteia, scopul fiind îmbunătățirea pronosticului pacienților, respectiv și reducerea ratei complicațiilor ulterioare. Marea majoritate a rezultatelor promițătoare obținute în studiile experimentale nu a putut fi translată în beneficiu terapeutic real în studii clinice randomizate mari. Există mai multe explicații de ce aceste încercări terapeutice aparent benefice au eșuat în testări clinice. Aceste rezultate însă nu înseamnă că încercările modulării inflamației în patologia cardiovasculară ar trebui abandonate. Mai curând se cere o înțelegere mai profundă atât complexității procesului inflamator și a fiecărui indicator în parte, cât și revederea țintelor terapeutice cu scop de evitare a situațiilor când reducerea nivelului unui marker, nivelul crescut a căruia are o corelare bine definită cu rezultate negative, nu se translează în reducerea end-pointurilor clinice reale. Din multitudinea de studii cu diferite rezultate, se schițează o idee comună care sugerează că tratamentul antiinflamator, utilizat individual la fiecare pacient, ar putea micșora riscul consecințelor nefavorabile post-infarct. Din punct de vedere practic, la etapa actuală, unicul lucru ferm, care ne vorbește despre gradul de inflamație în patologia cardiovasculară sunt PCR și bilanțul citochinelor, iar calcularea acestora ar fi un indicator pentru selecția pacienților ce ar putea beneficia de prescrierea tratamentului antiinflamator.

Abrevieri

AAT – alpha1-antitripsină
 ADN – acidul dezoxiribonucleic
 AINS – antiinflamatoarele non-steroidiene
 BNP – peptidulnatriuretic de tip B
 CCL – chemokine C-C motifligand
 CCR – receptor chemokinic
 CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
 COX 1 și 2 – ciclooxigenaza
 DTDVS – diametrul tele-diastolic al VS
 FEVS – fracția de ejeție a VS
 FGF – factorul de creștere a fibroblaștilor
 HR – rata hazardului
 Hs-CRP – proteina C-reactive înalt sensibilă
 IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei
 IFN – gamma – interferon gamma
 IL-1 – interleukina 1
 IL-6 – interleukina 6
 IL-10 – interleukina 10
 IMA – infarct miocardic acut
 IMC – indicele masei corporale
 LDL-C – lowdensitylipoproteincholesterol
 MCP-1 – proteina-1 chemoattractantamocitară
 MMP – metaloproteinază
 Non-STEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 PCI – intervenție coronariană percutană
 PCSK-9 – Proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9
 PDGF – factor de creștere plachetar
 sPLA2 – fosfolipaza A2
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 TGF-beta – factor transformator de creștere beta
 TNF-alpha – factorul de necroză tumorală alpha
 VEGF – factorul endotelial de creștere vasculară
 VS – ventricul stâng
 VTDVS – volumul tele-diastolic al VS
 VTSVS – volumul tele-sistolic al VS

Bibliografie

1. A. Quercioli, F. Mach, M. Bertolotto, S. Lenglet, N. Vuilleumier, K. Galan, et al. *Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) increases the release of neutrophil products associated with coronary vulnerability*, *Thromb. Haemost.* 2012, 107, p. 124–139.
2. Abbate A., Kontos M.C., Grizzard J.D., 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, p. 1371–1377.
3. Abbate A., Salloum F.N., Vecile E., et al. *Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction*. *Circulation*. 2008, 117, p. 2670–83.

4. Abbate A., Van Tassell B.W., Biondi-Zoccai G., et al. *Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU- ART2) Pilot Study]*. *Am J Cardiol*. 2013, 111, p. 1394–400.

5. Abbate A., Van Tassell B.W., Seropian I.M., et al. *Interleukin-1beta modulation using a genetically engineered antibody prevents adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse*. *Eur J Heart Fail*. 2010, 12, p. 319–22.

6. Alfonso F., Angiolillo D.J. *Targeting p-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 61, p. 2056–9.

7. Almagor M., Keren A., Banai S. *Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease*. *Am Heart J*. 2003, 145, p. 248–53.

8. *Alpha-1 Anti-Trypsin (AAT) Treatment in Acute Myocardial Infarction (VCU-Alpha1RT)*. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936896>. 2013.

9. American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013. *ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 61, p. 78–146.

10. Armstrong P., Granger C., Adams P., et al. *Pexelizumab for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing. The APEX AMI Investigators*. *JAMA*. 2007, 297, p. 43–51.

11. Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X., et al. *for the APEX AMI Investigators. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial*. *JAMA*. 2007, 297, p. 43–51.

12. Baran K.W., Nguyen M., McKendall G.R., et al. *Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (LIMIT AMI) study*. *Circulation*. 2001, 104, p. 2778–83.

13. Baud V., Karin M. *Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives*. *Trends Cell Biol*. 2001, 11, p. 372–7.

14. Blann A. *The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease*. *Eur Heart J*. 2003, 24, p. 2166–79.

15. Bujak M., Frangiannis N.G. *The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease*. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009, 57, p. 165–76.

16. Cerisano G., Buonamici P., Valenti R., et al. *Early short-term doxycycline therapy in patients with acute*

myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014, 35, p. 184–91.

17. Chambers D., Yellon D. *Effects of flurbiprofen in altering the size of myocardial infarcts in dogs: reduction or delay?* *Am J Cardiol*. 1983, 51, p. 187–96.

18. Cheriyan J., Webb A.J., Sarov-Blat L., et al. *Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia*. *Circulation*. 2011, 123, p. 515–23.

19. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial*. *Circulation*. 2003, 107, p. 3133–40.

20. Clopath P. *The effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the development of atherosclerotic lesions in miniature swine*. *Br J Exp Pathol*. 1980, 61, p. 440–3.

21. Coletta A.P., Clark A.L., Banarjee P., Cleland J.G.F. *Clinical trials up-date: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH*. *Eur J Heart Fail*. 2002, 4, p. 559–61.

22. Davignon J. *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins*. *Circulation*. 2004, 109, p. 39–43.

23. De Zwaan C. *Continuous 48-h C1-inhibitor treatment, following reperfusion therapy, in patients with acute myocardial infarction*. *Eur Heart J*. 2002, 23, p. 1670–7.

24. Denise Martin E., De Nicola G.F., Marber M.S. *New therapeutic targets in cardiology: p38 alpha mitogen-activated protein kinase for ischemic heart disease*. *Circulation*. 2012, 126, p. 357–68

25. Deten A., Volz H.C., Briest W., Zimmer H.-G. *Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats*. *Cardiovasc Res*. 2002, 55, p. 329–40.

26. Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., et al. *Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction*. *JAMA*. 2012, 307, p. 2499–506.

27. Ducharme A., Frantz S. *Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction*. *J Clin Invest*. 2000, 106, p. 55–62.

28. Abbate, Antonio et al. *Effects of Prolastin C (Plasma-Derived Alpha-1 Antitrypsin) on the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the VCU-Alpha I-RT Pilot Study)*. *American Journal of Cardiology*. 115(Issue 1), p. 8 – 12.

29. Eichstadt H.W., Eskotter H., Hoffman I., et al. *Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease*. *Am J Cardiol*. 1995, 76, p. 122–5.

30. Engel D., Peshock R., Armstong R.C., Sivasubramanian N., Mann D.L. *Cardiac myocyte apoptosis provokes adverse cardiac remodeling in transgenic mice with targeted TNF overexpression*. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2004, 287, p. 1303–11.

31. F. Carbone, L.A. Crowe, A. Roth, F. Burger, S. Lenglet, V. Braunersreuther, et al. *Treatment with anti-RANKL antibody reduces infarct size and attenuates dysfunction impacting on neutrophil-mediated injury*. *J.Mol. Cell. Cardiol*. 2016, 94, p. 82–94.

32. Faxon D.P., Gibbons R.J., Chronos N.A., Gurbel P.A., Sheehan F., HALT-MI Investigators. *The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT- MI study*. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 40, p. 1199–204.

33. Fisk M., Gajendragadkar P.R., Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B., Cheriyan J. *Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014, 14, p. 155–65.

34. Fleming T. *Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process*. *Health Aff (Mill- wood)*. 2005, 24, p. 67–78.

35. Fleming T.R., DeMets D.L. *Surrogate end points in clinical trials: are we being misled?* *Ann Intern Med*. 1996, 125, p. 605–13.

36. Frangogiannis N.G. *The immune system and cardiac repair*. *Pharmacol Res*. 2008, 58, p. 88–111.

37. Frangogiannis N.G. *The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities*. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014, 63, p. 185–95.

38. Frangogiannis N.G. *The mechanistic basis of infarct healing*. *Antioxid Redox Signal*. 2006, 8, p. 1907–39.

39. Fuchs M., Hilfiker A., Kaminski K. *Role of interleukin-6 for LV remodeling and survival after experimental myocardial infarction*. *FASEB J*. 2003, 17, p. 2118–20.

40. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. *Tocilizumab mono-therapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*. *Lancet*. 2013, 381, p. 1541–50.

41. Gilutz H., Siegel Y., Paran E., Cristal N., Quastel M.R. *Alpha 1- antitrypsin in acute myocardial infarction*. *Br Heart J*. 1983, 49, p. 26–9.

42. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., et al. *Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction*. *Circulation*. 2006, 113, p. 2906–13.

43. Giugliano G.R., Giugliano R.P., Gibson C.M., Kuntz R.E. *Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*. 2003, 91, p. 1055–9.

44. Gora S., Maouche S., Atout R., et al. *Phospholipolyzed LDL induces an inflammatory response in endothelial cells through endoplasmic reticulum stress signaling*. FASEB. 2010, 24, p. 3284–97.
45. Gorsuch W.B., Guikema B.J., Fritzing D.C., Vogel C.-W., Stahl G.L. *Humanized cobra venom factor decreases myocardial ischemia-reperfusion injury*. Mol Immunol. 2009, 47, p. 506–10.
46. Guillen I., Blanes M., Castell J.V., Guillfin I., Castell V. *Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6 cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL1p and IL-6*. Am J Physiol. 1995, 269, p. 229–35.
47. Gullestad L., Orn S., Dickstein K., et al. *Intravenous immunoglobulin does not reduce left ventricular remodeling in patients with myocardial dysfunction during hospitalization after acute myocardial infarction*. Int J Cardiol. 2013, 168, p. 212–8.
48. Gurantz D., Yndestad A., Halvorsen B., et al. *Etanercept or intravenous immunoglobulin attenuates expression of genes involved in post-myocardial infarction remodeling*. Cardiovasc Res. 2005, 67, p. 106–15.
49. Halade G. V., Ma Y. *Neutrophils: Friend, foe, or contextual ally in myocardial healing*. J Mol Cell Cardiol. 2016, 97, p. 44–46. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.04.016
50. Hammerman H., Kloner R.A., Hale S., Schoen F.J., Braunwald E. *Dose-dependent effects of short-term methylprednisolone on myocardial infarct extent, scar formation, and ventricular function*. Circulation. 1983, 68, p. 446–52.
51. Hammerman H., Kloner R.A., Schoen F.J., Brown E.J., Hale S., Braunwald E. *Indomethacin-induced scar thinning after experimental myocardial infarction*. Circulation. 1983, 67, p. 1290–5.
52. Hammerman H., Schoen F.J., Braunwald E., Kloner R.A. *Drug-induced expansion of infarct: morphologic and functional correlations*. Circulation. 1984, 69, p. 611–7.
53. Horstick G., Berg O., Heimann A., et al. *Application of CI-esterase inhibitor during reperfusion of ischemic myocardium: dose-related beneficial versus detrimental effects*. Circulation. 2001, 104, p. 3125–31.
54. Hudson M.P., Armstrong P.W., Ruzyllo W., et al. *Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial*. J Am Coll Cardiol. 2006, 48, p. 15–20.
55. *Interleukin-1 Blockade With Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Elevated Hs-CRP*. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900600>.
56. Jang Y., Waterworth D., Lee J.-E., et al. *Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA2 is protective from coronary artery disease in South Korean males*. PloS One. 2011, 6, p. 18208.
57. Jugdutt B., Basualdo C. *Myocardial infarct expansion during indomethacin or ibuprofen therapy for symptomatic post infarction pericarditis. Influence of other pharmacologic agents during*. Can J Cardiol. 1989, 5, p. 211–21.
58. Jugdutt B.I. *Delayed effects of early infarct-limiting therapies on healing after myocardial infarction*. Circulation. 1985, 72, p. 907–14.
59. Karabina S.A., Brocheriou S., Naour G.L., et al. *Atherogenic properties of LDL particles modified by human group X secreted phospholipase A2 on human endothelial cell function*. FASEB. 2006, 20, p. 2547–9.
60. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of athero-thrombosis? Meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2006, 332, p. 1302–8.
61. Kloner R.A., Fishbein M.C., Lew H., Maroko P.R., Braunwald E. *Mummification of the infarcted myocardium by high dose cortico-steroids*. Circulation. 1978, 57, p. 56–63.
62. Kobara M., Noda K., Kitamura M., et al. *Antibody against interleukin- 6 receptor attenuates left ventricular remodelling after myocardial infarction in mice*. Cardiovasc Res. 2010, 87, p. 424–30.
63. Kolodgie F.D., Burke A.P., Skorija K.S., et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006, 26, p. 2523–9.
64. Kugiyama K., Ota Y., Sugiyama S., et al. *Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with unstable angina pectoris*. Am J Cardiol. 2000, 86, p. 718–22.
65. Lefter A., Polansky E. *Beneficial effects of ibuprofen in acute myocardial ischemia*. Cardiology. 1979, 64, p. 265–79.
66. Libby P., Maroko P.R., Bloor C.M., Sobel B.E., Braunwald E. *Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration*. J Clin Invest. 1973, 52, p. 599–607.
67. Liu P.Y., Li Y.H., Wei-Chuan T., et al. *Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention*. Eur Heart J. 2003, 24, p. 1824–32.
68. Ma X.L., Kumar S., Gao F., et al. *Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion*. Circulation. 1999, 13, p. 1685–91.
69. Mackrides S. *Therapeutic inhibition of the complement system*. Pharmacol Rev. 1998, 50, p. 59–87.
70. MacPhee C.H., Moores K.E., Boyd H.F. *Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor*. Biochem J. 1999, 338, p. 479–87.

71. Mahaffey K.W., Granger C.B., Nicolau J.C., et al. *Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial.* Circulation. 2003, 108, p. 1176–83.
72. Mallat Z., Steg G., Benessiano J., et al. *Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes.* J Am Coll Cardiol. 2005, 46, p. 1249–57.
73. Maroko P.R., Carpenter C.B., Chiariello M., et al. *Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion.* J Clin Invest. 1978, 61, p. 661–70.
74. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., et al. *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome.* Nature. 2006, 440, p. 237–41.
75. Masters T.N., Harbold N.B. Jr., Hall D.G., et al. *Beneficial metabolic effects of methylprednisolone sodium succinate in acute myocardial ischemia.* Am J Cardiol. 1976, 37, p. 557–63.
76. Matsumura S., Iwanaga S. *Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice.* J Clin Invest. 2005, 115, p. 599–609.
77. Monden Y., Kubota T., Tsutsumi T., et al. *Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction.* Cardiovasc Res. 2007, 73, p. 794–805.
78. Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P. *Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling.* Circ Res. 2004, 94, p. 1543–53.
79. Nicholls S.J., Cavender M.A., Kastelein J.P., et al. *Inhibition of secretory phospholipase A(2) in patients with acute coronary syndromes: rationale and design of the Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndrome for 16 Weeks (VISTA-16) trial.* Cardiovasc Drugs Ther. 2012, 26, p. 71–5.
80. Nicholls S.J., Kastelein J., Schwartz G.G., et al. *Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial.* JAMA. 2014, 311, p. 252–62.
81. Ola Kleveland, Gabor Kunszt, Marte Bratlie, Thor Ueland, Kaspar Broch, Espen Holte, Annika E. Michelsen, Bjørn Bendz, Brage H. Amundsen, Terje Espevik, Svend Aakhus, Jan Kristian Damås, Pål Aukrust, Rune Wiseth, Lars Gullestad. *Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial.* European Heart Journal. 2016, 37(Issue 30), p. 2406–2413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
82. Padfield G.J., Din J.N., Koushiappi E., et al. *Cardiovascular effects of tumour necrosis factor a antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study.* Heart. 2013, 99, p. 1330–5.
83. Paul M. Ridker. *Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin.* European Heart Journal. 2016, 37, p. 1720–1722.
84. Pfeffer M.A., Braunwald E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.* Circulation. 1990, 81, p. 1161–72.
85. Rhen T., Cidlowski J.A. *Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs.* N Engl J Med. 2005, 353, p. 1711–23.
86. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease.* N Engl J Med. 2017. NEJMoa1707914. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
87. Ridker P.M. *How Common Is Residual Inflammatory Risk?* Circ Res. 2017, 120(4), p. 617–619.
88. Romson J., Bush L. *Cardioprotective effects of ibuprofen in experimental regional and global myocardial ischemia.* J Cardiovasc Pharmacol. 1982, 4, p. 187–96.
89. Rosenson R.S., Elliott M., Stasiv Y., et al. *Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease.* Eur Heart J. 2011, 32, p. 999–1005.
90. Rosenson R.S., Hislop C., Elliott M., et al. *Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients.* J Am Coll Cardiol. 2010, 56, p. 1079–88.
91. Rosenson R.S., Hislop C., McConnell D., et al. *Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet. 2009, 373, p. 649–58.
92. Rymer J.A., Newby L.K. *Failure to Launch: Targeting Inflammation in Acute Coronary Syndromes.* JACC Basic to Transl Sci. 2017, 2(4), p. 484–497. doi:10.1016/J.JACBTS.2017.07.001
93. S. Kiechl, G. Schett, J. Schwaiger, K. Seppi, P. Eder, G. Egger, et al. *Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease.* Circulation. 2007, 116, p. 385–391.
94. Schwab I., Nimmerjahn F. *Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?* Nat Rev Immunol. 2013, 13, p. 176–89.
95. Schwartz R.S., Murphy J.G., Edwards W.D., et al. *Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries.* Circulation. 1990, 82, p. 2190–200.
96. See F., Thomas W., Way K., et al. *p38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat.* J Am Coll Cardiol. 2004, 44, p. 1679–89.
97. Seeger F.H., Sedding D., Langheinrich A.C., Haendeler J., Zeiher A.M., Dimmeler S. *Inhibition of the p38 MAP kinase in vivo improves number and functional*

activity of vasculogenic cells and reduces atherosclerotic disease progression. *Basic Res Cardiol.* 2010, 105, p. 389–97.

98. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassell B.W., Abbate A. *Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(16), p. 1593–1603. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.014

99. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. *ESC 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).* *Eur Heart J.* 2012, 33, p. 2569–619.

100. Stujanna E.N., Murakoshi N., Tajiri K., et al. *Rev-erb agonist improves adverse cardiac remodeling and survival in myocardial infarction through an anti-inflammatory mechanism.* *PLoS One.* 2017, 12(12), p. 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0189330

101. Sugano M., Tsuchida K., Hata T., Makino N. *In vivo transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats.* *FASEB J.* 2004, 18, p. 911–3.

102. Sun M., Dawood F., Wen W.-H., et al. *Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction.* *Circulation.* 2004, 110, p. 3221–8.

103. Surinkaew S., Kumphune S., Chattipakorn S., et al. *Inhibition of p38 MAPK during ischemia, but not reperfusion, effectively attenuates fatal arrhythmia in ischemia/reperfusion heart.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013, 61, p. 133–41.

104. Tardif J.-C., Tanguay J.-F., Wright S.S., et al. *Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial.* *J Am Coll Cardiol.* 2013, 61, p. 2048–55.

105. The Lp-PLA2 Studies Collaboration. *Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies.* *Lancet.* 2010, 375, p. 1536–44.

106. Timmers L., Pasterkamp G., de Hoog V.C., Arslan F., Appelman Y., de Kleijn D.P.V. *The innate immune response in reperfused myocardium.* *Cardiovasc Res.* 2012, 94, p. 276–83.

107. Toldo S., Mezzaroma E., Van Tassell B.W., et al. *Interleukin-1b blockade improves cardiac remodelling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse.* *Exp Physiol.* 2013, 98, p. 734–45.

108. Toldo S., Seropian I.M., Mezzaroma E., et al. *Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-1 and protects from acute myocardial ischemia-reperfusion injury.* *J Mol Cell Cardiol.* 2011, 51, p. 244–51.

109. Vakeva A.P., Agah A., Rollins S.A., Matis L.A., Li L., Stahl G.L. *Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy.* *Circulation.* 1998, 97, p. 2259–67.

110. Van Tassell B.W., Seropian I.M., Toldo S., et al. *Pharmacologic inhibition of myeloid differentiation factor 88 (MyD88) prevents left ventricular dilation and hypertrophy after experimental acute myocardial infarction in the mouse.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010, 55, p. 385–90.

111. Van Tassell B.W., Toldo S., Mezzaroma E., Abbate A. *Targeting interleukin-1 in heart disease.* *Circulation.* 2013, 128, p. 1910–23.

112. Wang K., Zhou X., Zhou Z., et al. *Recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) attenuates infarct size and myeloperoxidase activity in a canine model of ischemia-reperfusion.* *Thromb Haemost.* 2002, 88, p. 149–54.

113. White H.D., Held C., Stewart R., et al. *Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary disease.* *N Eng J Med.* 2014, 370, p. 1702–11.

114. Wilensky R.L., Shi Y., Mohler E.R., et al. *Inhibition of lipoprotein-associated Phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development.* *Nature Medicine.* 2008, 14, p. 1059–66.

115. Yamamoto K., Rose-John S. *Therapeutic blockade of interleukin-6 in chronic inflammatory disease.* *Clin Pharmacol Ther.* 2012, 91, p. 574–6.

INFLAMAȚIA ÎN PATOLOGIA CORONARIANĂ

Mihaela IVANOV – medic-rezident,
Ana PLUGARU – cercetător științific.

Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific „Cardiologie intervențională”
e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat

Inflamația, ca proces fiziologic, este cunoscută de mai mult timp, însă tangența cu patologia coronariană s-a făcut relativ recent. Deși există mai multe teorii care ar explica legătura între ateroscleroză și procesul inflamator, nu s-a stabilit un singur fir narativ care ar include toți participanții cascadei inflamatorii și ar aduce claritate. Astfel ne-am propus să studiem trialurile efectuate, materialele existente și teoriile contestate, până în ziua de astăzi și să conturăm și să descriem un concept comun despre procesul inflamator în ateroscleroză, mai cu seamă în sindromul coronarian, explicând rolul fiecărui membru participant în acțiune.

Cuvinte-cheie: Inflamație, infarct miocardic, citokine, ateroscleroza, tratament antiinflamator, sindrom coronarian acut, CANTOS, proteina C-reactiva, chemokine, glucocorticoizi, remodelarea post-infarct, profilaxia secundară.

Summary. Inflammation in coronary disease

Though many attempts to elucidate the correlation between atherosclerosis and the inflammatory process have been made, a single theory that would include all the participants of the inflammatory cascade has not yet been contoured. Despite the benefits of statin treatment as secondary prevention measures, many patients suffer from repeated coronary events, the greater part of them having elevated inflammatory markers. Most anti-inflammatory treatments have failed in clinical trials, rising the interest towards this subject and proving the necessity of further attempts. We tried to summaries the existing information and outline a unique concept about the inflammatory process in atherosclerosis, explaining the role of every participating member.

Key-words: Inflammation, myocardial infarction, cytokines, atherosclerosis, antiinflammatory treatment, acute coronary syndrome, CANTOS, C reactive protein, glucocorticoids, post-infarct remodeling, secondary prophylaxis.

Резюме. Воспаление при ишемической болезни сердца

Несмотря на большое количество попыток установить точную связь между атеросклерозом и субклиническим воспалением, до сих пор отсутствует единая теория, которая смогла бы точно описать данную взаимосвязь и включить всех ее возможных участников в виде единого каскада. Невзирая на интенсивную терапию статинами с целью вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца, многие из них переживают повторные инфаркты или другие острые состояния и большинство пациентов, относящихся к этой наименее удачливой категории имеют повышенные маркеры воспаления.

Большинство клинических исследований по тестированию противовоспалительных препаратов в данной области не увенчались успехом. Мы попытались резюмировать известные данные о воспалении и атеросклерозе с целью создания более полной картины о взаимосвязи данных процессов и повышения интереса к этой очень важной проблеме.

Ключевые слова: Воспаление, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, цитокины, атеросклероз, противовоспалительное лечение, острый коронарный синдром, CANTOS, реактивный белок С, глюкокортикоиды, ремоделирование после инфаркта, вторичная профилактика.

Inflamația în ateroscleroză

Pe parcursul ultimului sfert de secol, conceptul rolului primordial al inflamației în aterogenează a devenit unul de bază. Încă Rudolf Virchow descria proveniența inflamatorie a plăcilor aterosclerotice: „În unele cazuri deosebit de grave înmuiera apare chiar și în artere fiind o consecință directă a inflamației și nu a proceselor lipidice”. Ateroscleroza a fost percepută de Virchow drept un proces activ de reacție tisulară și mai puțin drept doar o aderență a trombusului sau o simplă depunere lipidică. El a descris celule în stare de degenerescență lipidică în mai multe procese inflamatorii, ceea ce ar fi

suficient pentru a dovedi faptul că toate transformările sunt procese active. În pofida faptului că conceptul lui Virchow pare extrem de contemporan, ipoteza lui totuși nu a putut stârni din loc perceperea ateromei ca o colecție pasivă de lipide timp de mai bine de un secol. În același timp, experimențiștii au fondat imunologia modernă, printre ei fiind Paul Ehrlich care a studiat anticorpii și a propus conceptul complementării antigenului și anticorpului, analog unei chei și unui lacăt. Ilya Mechnikov a descoperit fagocitoza la sfârșitul secolului XIX, aceasta stând la baza procesului numit astăzi imunitate înăscută [23]. Începând cu Virchow,

specialiştii considerau celulele spumoase drept marcă ateromatozei. Pe parcursul identificării celulelor, care a fost posibilă datorită anticorpilor monoclonali, a fost stabilit faptul că majoritatea celulelor spumoase provin din fagocite mononucleare, deşi celulele endoteliale şi musculare netede la fel se pot încărca cu lipide [1, 22]. Totuşi majoritatea percepea macrofagile mai mult ca un cimitir de lipide în placă decât participanţi activi ai aterogenezei. Moartea celulelor date duce la formarea nucleului necrotic. Într-adevăr mai multe scheme vechi ale biologiei celulare prezintă ateroscleroza drept un proces pasiv, care nu include celule inflamatorii [37, 38]. Rolul fagocitelor mononucleare în calitate de efectori a ieşit la suprafaţă odată cu descrierea mediatorilor provenite din macrofagi şi anume a citokinelor. [25]

Creşterea sintezei citokinelor şi chemokinelor-proinflamatorii marchează faza inflamatorie a cicatrizării infarctului şi contribuie la recrutarea şi activarea leucocitelor în zona respectivă. Chemokinele se leagă de glicozaminoglicanii suprafeţei endoteliale şi interacţionează cu leucocitele ce posedă receptori chemokinici corespunzători. Această interacţiune între chemokină şi receptorul ei, induc activarea integrinelor, promovează adeziunea leucocitelor şi celulelor endoteliale urmând în final extravazarea leucocitelor [9, 20]. Din punct de vedere structural, chemokinele se împart în subgrupuri CXC, CC, CX3C şi XC; această clasificare după structură având şi implicaţii funcţionale importante. Chemokinele CXC ce au motivul ELR, de exemplu CXCL8/IL-8 sunt atractanţi potenţi ai neutrofilelor [24], pe când chemokinele CC (CCL2/MCP-1) atrag mononuclearele [10, 13].

Neutrofilele reprezintă primul „val” de celule imune recrutate spre infarct. [11, 14] Mobilizarea lor din circulaţia periferică, adeziunea şi extravazarea către regiunea respectivă necesită activarea a mai multor cascade chemoattractante, captarea neutrofilelor de către celulele endoteliale activate, ultima fiind selectin-dependentă [35]. Un alt rol important în acest proces are activarea chemokin-dependentă a integrinelor [34]. Adeziunea neutrofilelor este urmată de către transmigrarea acestora prin așa-numitele „puncte de ieşire”, reprezentate de regiuni ale membranei bazale cu nivel scăzut de expresie a proteinelor matrice.[43]. Neutrofilele sunt tipul de leucocite ce infiltrază zona infarctului destul de precoce, concentraţia lor maximă fiind la 24 de ore post-reperfuze [45, 46]. Celulele extravazate produc un şir de enzime proteolitice şi au un potenţial oxidativ sporit, contribuind la îndepărtarea detritusului. Studiile experimentale din anii 1980 şi 1990 a adus mai multe dovezi precum că neutrofilele pot exercita efecte citotoxice asupra cardiomiocitelor viabile, ceea ce contribuie la extinderea injuriei ische-

mice [40]. În pofida acestor fapte, importanţa injuriei cardiomiocitelor neutrofil-mediată rămâne controversată [6], din motivul că studiile experimentale care au testat intervenţiile anti-integrine nu au produs beneficii la pacienţi cu infarct miocardic [12]. Deşi prezenţa multiplelor citokine proinflamatorii prelungeşte viaţa acestor celule, neutrofilele în infarct au totuşi o durată de viaţă relativ scurtă, fiind programate pentru apoptoză. În timpul fazei proliferative neutrofilele pot elibera mediatori antiinflamatori, precum lactoferina [7]. Mai mult ca atât, fagocitoza neutrofilelor apoptotice de către macrofagi activează un program antiinflamator ce declanşează eliberarea IL-10 şi TGF-beta. Horckmans et al. raportează că depleţia neutrofilelor surprinzător creşte fibroza miocardică şi respectiv exacerbează disfuncţia ventriculului stâng [30]. Administrarea NGAL (lipocalinagelatinaz-asociată neutrofilică) la aceşti şoareci cu depleţie de neutrofile a indus expresia de macrofagi M2c cu proprietăţi reparatorii, aceasta fiind prima evidenţă directă a rolului pozitiv a neutrofilelor în cicatrizarea post-infarct [30]. Acest fapt trebuie luat în considerare în timpul încercărilor de tratament antiinflamator la pacienţi cu IM [19]. Au fost depistate 2 subtipuri de neutrofile, N1 – proinflamatorii şi N2 – cu proprietăţi antiinflamatorii [19]. Excesul de N1 ar putea produce daune ţesutului viabil prin sinteza şi eliberarea intensă de specii reactive de oxigen şi metaloproteinaze, în timp ce deficienţa subtipului N2 ar putea afecta clearance-ul cardiomiocitelor apoptotice, rezoluţia inflamaţiei şi respectiv cicatrizarea normală [19].

Monocitele şi macrofagile

Infarctul miocardic la şoareci produce 2 „valuri” de monocite. În faza inflamatorie precoce a cicatrizării infarctului monocitele Ly-6chigh bogate în receptori CCR2 (receptorul principal pentru CC chemokine CCL2/MCP-1) sunt recrutate către infarct [6, 31]. Celulele date posedă funcţii predominant proinflamatorii şi de fagocitoză [31]. Al doilea „val” de monocite este compus în special din celule Ly6clo cu atribuţii reparatorii [31]. Mecanismele acestei recrutări selective a monocitelor la moment rămân puţin elucidate [5]. Macrofagile sunt moderatori importanţi ale fibro- şi angiogenezei [44]. Modele experimentale de infarct miocardic cu depleţia acestor celule au dus la defecte reparatorii severe, [2, 18, 42] asociate cu afectarea activării fibroblaştilor, angiogeneza atenuată şi un nivel redus de factori de creştere TGF-beta şi VEGF [42].

Limfocitele apar în zona infarctului împreună cu monocitele [15]. Diferite subtipuri ale acestor celule exercită funcţii anumite în repararea cardiacă. B-limfocitele par a fi implicate în recrutarea monocitelor proinflamatorii, fiind o sursă a CCL7 [48]. Fractalkina este

considerată drept mediator al recrutării a unui tip de T limfocite și ar putea fi implicată în patogenia ocluziei microvasculare și injuriei de ischemie-reperfuzie [3]. Alte subpopulații de limfocite sunt implicate mai mult în reglarea negativă a răspunsului inflamator post-infarct [5].

Mastocitele. În miocardul ischemizat mastocitele perivascularare degranulează rapid servind drept sursă importantă de mediatori proinflamatori, așa ca TNF-alpha, histamina, și declanșează cascade citokinice ce au ca punct final recrutarea leucocitelor către infarct [16]. De asemenea, activarea sistemului de complement și alte chemokine pot declanșa degranularea mastocitelor cardiace rezidente [14]. Concentrația mastocitelor crește marcant în faza proliferativă a cicatrizării infarctului. Această creștere este asociată cu inducția factorului celulelor stem [17]. Alți mediatori ai fibrogenezei și angiogenezei produși de către mastocite sunt triptaza, chimaza, TGF-beta, FGF, VEGF și PDGF [4, 27, 32, 39]. Studiile experimentale sugerează un rol proinflamator triptazei și chimazei, acestea stimulând în același timp fibroza și angiogeneza; mastocitele sunt practic unica sursă a acestor mediatori în timpul infarctului [29, 33, 41, 47].

Rolul celulelor T

La moment există mai multe studii experimentale și foarte puține clinice ce au analizat celulele-T în sângele periferic la pacienți cu angină instabilă și SCA.

Primele studii experimentale care au comparat șoareci sănătoși și alții cu deficiență a limfocitelor au demonstrat că celulele T CD4+ contribuie la injuria de ischemie-reperfuzie, lotul cu deficiența menționată s-a ales cu dimensiuni mai mici ale infarctului decât lotul de control. Un alt studiu a arătat că șoarecii lipsiți de celule T CD4+, nu și cei cu depleție de celule T CD8+, făceau infarct mai mic în comparație cu lotul de control. Reconstituirea celulelor T CD4+ la acești șoareci ducea la pierderea efectului protector, însă reconstituirea celulelor T CD4+ care au fost prelevate de la șoareci cu deficit de IFN-gamma nu a majorat dimensiunile infarctului. Acest fapt indică că celule T CD4+ promovează injuria de ischemie-reperfuzie prin creșterea expresiei IFN-gamma. [28] Cel mai probabil că activarea acestor celule în timpul infarctului se produce prin recunoașterea așa-numitor alarmine [36] din celulele afectate cu ajutorul receptorilor toll-like [8]. Printre studiile clinice care au investigat schimbările calitative și cantitative ale celulelor T circulante la debutul reperfuziei, unul a raportat o scădere marcantă a celulelor CD4+ cu receptor chemokinic CCR7+. Este important de menționat că CCL19 și CCL21 reprezintă liganzi pentru CCR7+ și concentrația ambelor chemo-

kine crește după intervenții coronariene [26]. Aceasta sugerează un rol anumit al acestor chemokine în recrutarea celulelor T spre miocardul reperfuzat.

Dar și translarea rezultatelor obținute de la rozătoare nici aici nu este lipsită de neajunsuri. Sistemul imun al pacienților este supus unui fenomen numit senescentă imună, ceea ce animalele experimentale nu au. Mai mult ca atât, pacienții cu inflamație cronică latentă, de exemplu cei cu ateroscleroză, au subpopulații de celule T CD4+ CD28 null care pot exercita efecte proinflamatorii fără a se cupla cu receptorii celulelor T [21]. Aceste celule însă lipsesc la șoarecii de laborator, dar contribuie foarte mult la aterotromboză și injuria de ischemie-reperfuzie la oameni. Așadar, la moment sunt necesare studii și investigații mai ample pentru a înțelege mai bine ce fel de celule, când și în ce mod sunt recrutate în patul microvascular coronarian la oameni și respectiv către miocardul reperfuzat [21].

Concluzii

Analizând datele literaturii de profil, concluzionăm că abia astăzi se conturează un concept patofiziologic clar, prezentând toate etapele și enumerând toți participanții ce explică rolul inflamației în patologia cardiovasculară, care nu a existat până acum.

Necesitatea înțelegerii mai profunde a complexității procesului inflamator se argumentează prin vederea țințelor terapeutice și tacticii de abordare a pacienților, studierea mai aprofundată și găsirea soluției individuale la fiecare caz în parte, cu scop de evitare a complicațiilor cardiovasculare repetate în viitor.

Abrevieri

AAT – alpha1-antitripsină
ADN – acidul dezoxiribonucleic
AINS – antiinflamatoarele non-steroidiene
BNP – peptidulnatriuretic de tip B
CCL – chemokine C-C motifligand
CCR – receptor chemokinic
CK-MB – creatinfosfokinaza fracția MB
COX 1 și 2 – ciclooxigenaza
DTDVS – diametrul tele-diastolic al VS
FEVS – fracția de ejeție a VS
FGF – factorul de creștere a fibroblaștilor
HR – rata hazardului
Hs-CRP – proteina C-reactive înalt sensibilă
IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei
IFN – gamma – interferon gamma
IL-1 – interleukina 1
IL-6 – interleukina 6
IL-10 – interleukina 10
IMA – infarct miocardic acut

IMC – indicele masei corporale
 LDL-C – lowdensitylipoproteincholesterol
 MCP-1 – proteina-1 chemoatractantamocitară
 MMP – metaloproteinază
 Non-STEMI – infarct miocardic fără elevarea segmentului ST
 PCI – intervenție coronariană percutană
 PCSK-9 – Proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9
 PDGF – factor de creștere plachetar
 sPLA2 – fosfolipaza A2
 STEMI – infarct miocardic cu elevarea segmentului ST
 TGF-beta – factor transformator de creștere beta
 TNF-alpha – factorul de necroză tumorală alpha
 VEGF – factorul endotelial de creștere vasculară
 VS – ventricul stâng
 VTDVS – volumul tele-diastolic al VS
 VTSVS – volumul tele-sistolic al VS

Bibliografie

1. Aqel N.M., Ball R.Y., Waldmann H., Mitchinson M.J. *Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies*. J Pathol. 1985, 146, p. 197–204. [PubMed: 3897495];
2. Ben-Mordechai T., Holbova R., Landa-Rouben N. et al. *Macrophage subpopulations are essential for infarct repair with and without stem cell therapy*. J Am Coll Cardiol. 2013, 62, p. 1890–1901.
3. Boag S.E., Das R., Shmeleva E.V. et al. *T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients*. J Clin Invest. 2015, 125, p. 3063–3076.
4. Boesiger J., Tsai M., Maurer M. et al. *Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of fc epsilon receptor 1 expression*. J Exp Med. 1998, 188, p. 1135–1145.
5. Chen B., Frangogiannis N.G. *Immune cells in repair of the infarcted myocardium*. Microcirculation. 2017, 24(1), p. 1–10. doi:10.1111/micc.12305
6. Christia P., Frangogiannis N.G. *Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction*. Eur J Clin Invest. 2013, 43, p. 986–995.
7. Crouch S.P., Slater K.J., Fletcher J. *Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin*. Blood. 1992, 80, p. 235–240.
8. Damas J.K., Smith C., Oie E., Fevang B., Halvorsen B., Waehre T., Boullier A., Breland U., Yndestad A., Ovchinnikova O., Robertson A.K., Sandberg W.J., Kjekshus J., Tasken K., Froland S.S., Gullestad L., Hansson G.K., Quehenberger O., Aukrust P. *Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible pathogenic role in plaque destabilization*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27, p. 614–620.
9. Detmers P.A., Lo S.K., Olsen-Egbert E., Walz A., Baggiolini M., Cohn Z.A. *Neutrophilactivating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils*. J Exp Med. 1990, 171, p. 1155–1162.
10. Dewald O., Zymek P., Winkelmann K. et al. *CCL2/Monocyte chemoattractant protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts*. Circ Res. 2005, 96, p. 881–889.
11. Dewald O., Ren G., Duerr G.D. et al. *Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction*. Am J Pathol. 2004, 164, p. 665–677.
12. Faxon D.P., Gibbons R.J., Chronos N.A., Gurbel P.A., Sheehan F. *The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study*. J Am Coll Cardiol. 2002, 40, p. 1199–1204.
13. Frangogiannis N.G. *Chemokines in ischemia and reperfusion*. Thromb Haemost. 2007, 97, p. 738–747.
14. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. *The inflammatory response in myocardial infarction*. Cardiovasc Res. 2002, 53, p. 31–47.
15. Frangogiannis N.G., Mendoza L.H., Lindsey M.L. et al. *IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury*. J Immunol. 2000, 165, p. 2798–2808.
16. Frangogiannis N.G., Lindsey M.L., Michael L.H. et al. *Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion*. Circulation. 1998, 98, p. 699–710.
17. Frangogiannis N.G., Perrard J.L., Mendoza L.H. et al. *Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion*. Circulation. 1998, 98, p. 687–698.
18. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. et al. *Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction*. FASEB J. 2013, 27, p. 871–881.
19. Halade G. V., Ma Y. *Neutrophils: Friend, foe, or contextual ally in myocardial healing*. J Mol Cell Cardiol. 2016, 97, p. 44–46. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.04.016
20. Herter J., Zarbock A. *Integrin Regulation during leukocyte recruitment*. J Immunol. 2013, 190, p. 4451–4457.
21. Hofmann U., Frantz S. *Role of T-cells in myocardial infarction*. Eur Heart J. 2016, 37(11), p. 873–879. doi:10.1093/eurheartj/ehv639
22. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. *Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque*. Arteriosclerosis. 1986, 6, p. 131–138. [PubMed: 2937395]

23. Karnovsky M.L. *Metchnikoff in Messina: a century of studies on phagocytosis*. N Engl J Med. 1981, 304(19), p. 1178–1180. [PubMed: 7012622]
24. Kukielka G.L., Smith C.W., LaRosa G.J. et al. *Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo*. J Clin Invest. 1995, 95, p. 89–103.
25. Libby P. *Inflammatory and immune mechanisms in atherogenesis*. Atherosclerosis Reviews. 1990, 21, p. 79–89.
26. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H., Kopecky S.L., Holmes D.R., Frye R.L., Weyand C.M. *Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes*. Circulation. 2000, 101, p. 2883–2888.
27. Matsumoto T., Wada A., Tsutamoto T., Ohnishi M., Isono T., Kinoshita M. *Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure*. Circulation. 2003, 107, p. 2555–2558.
28. Matzinger P. *The danger model: a renewed sense of self*. Science. 2002, 296, p. 301–305.
29. McLarty J.L., Melendez G.C., Brower G.L., Janicki J.S., Levick S.P. *Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts*. Hypertension. 2011, 58, p. 264–270.
30. M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene, D. Santovito, S. M.J., M. Drechsler, et al. *Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype*. Eur. Heart J. 2016.
31. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E. et al. *The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions*. J Exp Med. 2007, 204, p. 3037–3047.
32. Norrby K. *Mast cells and de novo angiogenesis: angiogenic capability of individual mast cell mediators such as histamine, TNF, IL-8 and bFGF*. Inflamm Res. 1997, 46(Suppl 1), p. 7–8.
33. Oyamada S., Bianchi C., Takai S., Chu L.M., Sellke F.W. *Chymase inhibition reduces infarction and matrix metalloproteinase-9 activation and attenuates inflammation and fibrosis after acute myocardial ischemia/reperfusion*. J Pharmacol Exp Ther. 2011, 339, p. 143–151.
34. Phillipson M., Heit B., Colarusso P., Liu L., Ballantyne C.M., Kubus P. *Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade*. J Exp Med. 2006, 203, p. 2569–2575.
35. Prabhu S.D., Frangogiannis N.G. *The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis*. Circ Res. 2016, 119, p. 91–112.
36. Reynolds J.M., Dong C. *Toll-like receptor regulation of effector T lymphocyte function*. Trends Immunol. 2013, 34, p. 511–519.
37. Ross R., Glomset J.A. *The pathogenesis of atherosclerosis I*. New England Journal of Medicine. 1976, 295(7), p. 369–377. [PubMed: 819830]
38. Ross R., Glomset J.A. *The pathogenesis of atherosclerosis II*. New England Journal of Medicine. 1976, 295(8), p. 420–425. [PubMed: 778621]
39. Ruoss S.J., Hartmann T., Caughey G.H. *Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts*. J Clin Invest. 1991, 88, p. 493–499.
40. Simpson P.J., Todd R.F., Fantone J.C., Mickelson J.K., Griffin J.D., Lucchesi B.R. *Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion*. J Clin Invest. 1988, 81, p. 624–629.
41. Somasundaram P., Ren G., Nagar H. et al. *Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts*. J Pathol. 2005, 205, p. 102–111.
42. Van Amerongen M.J., Bou-Gharios G., Popa E. et al. *Bone marrow derived myofibroblasts contribute functionally to scar formation after myocardial infarction*. J Pathol. 2008, 214, p. 377–386.
43. Wang S., Voisin M.B., Larbi K.Y. et al. *Venular basement membranes contain specific matrix protein low expression regions that act as exit points for emigrating neutrophils*. J Exp Med. 2006, 203, p. 1519–1532.
44. Wynn T.A., Vannella K.M. *Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis*. Immunity. 2016, 44, p. 450–462.
45. X. Yan, A. Anzai, Y. Katsumata, T. Matsushashi, K. Ito, J. Endo, et al. *Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction*. J. Mol. Cell. Cardiol. 2013, 62, p. 24–35.
46. Y. Ma, A. Yabluchanskiy, R.P. Iyer, P.L. Cannon, E.R. Flynn, M. Jung, et al. *Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction*. Cardiovasc. Res. 2016, 110, p. 51–61.
47. Yang Z., Day Y.J., Toufektsian M.C., Xu Y., Ramos S.I., Marshall M.A., French B.A., Linden J. *Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes*. Circulation. 2006, 114, p. 2056–2064.
48. Zouggar Y., Ait-Oufella H., Bonnin P. et al. *B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction*. Nat Med. 2013, 19, p. 1273–1280.

INHIBITORII PCSK9 – UN NOU MEDICAMENT CU EFECT DE REDUCERE A LIPIDELOR

Carolina DUMANSCHI – dr. şt. med., cercetător ştiinţific

IMSP Institutul de Cardiologie
email: carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Hiperlipidemia este un factor de risc bine stabilit pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Prin prevenirea distrugerii receptorilor LDL, nivelurile de LDL-C pot fi reduse cu 50% -60% peste cele obţinute numai prin terapia cu statine. PCSK9 este o proprotein-convertază, care este implicată în degradarea receptorilor de lipoproteine cu densitate mică (LDL) în ficat. Mutaţiile din gena PCSK9 determină hipercolesterolemie familială la un subgrup de pacienţi prin reducerea numărului de receptori LDL de pe suprafaţa hepatocitelor. În schimb, alte mutaţii PCSK9 au ca rezultat concentraţii neobişnuit de scăzute ale colesterolului LDL plasmatic şi un risc redus de boală aterosclerotică. Blocarea activităţii PCSK9 cu anticorpi monoclonali reduce degradarea receptorilor LDL şi creşte degajarea colesterolului LDL. Injectarea de anticorpi specifici PCSK9 suprimă concentraţiile de LDL-colesterol timp de câteva săptămâni.

Cuvinte-cheie: PCSK9 inhibitori, hipercolesterolemia.

Summary. PCSK9 inhibitors – a new drug of lipid lowering therapy

Hyperlipidemia is a well-established risk factor for developing cardiovascular disease. By preventing LDL receptor destruction, LDL-C levels can be lowered 50%-60% above that achieved by statin therapy alone. PCSK9 is a proprotein convertase which is involved in the degradation of low-density lipoprotein (LDL) receptors in the liver. Mutations in the PCSK9 gene cause familial hypercholesterolaemia in a subset of patients by reducing the number of LDL receptors on the surface of hepatocytes. Conversely, other PCSK9 mutations result in unusually low concentrations of plasma LDL cholesterol and a reduced risk of atherosclerotic disease. Blocking the activity of PCSK9 with monoclonal antibodies reduces the degradation of LDL receptors and increases the clearance of LDL cholesterol. An injection of PCSK9-specific antibody suppresses LDL-cholesterol concentrations for several weeks.

Key words : PCSK9 inhibitors, hypercholesterolaemia.

Резюме. Ингибиторы PCSK9 -новая лекарственная липидная терапия

Гиперлипидемия – это установленный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Путем предотвращения разрушения LDL-рецептора уровни LDL-C могут быть снижены на 50-60% выше, чем при терапии статинами. PCSK9 представляет собой пропротеин-конвертазу, которая участвует в деградации рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDL) в печени. Мутации в гене PCSK9 вызывают семейную гиперхолестеринемия у пациентов, уменьшая количество рецепторов LDL на поверхности гепатоцитов. Напротив, другие мутации PCSK9 приводят к необычно низким концентрациям холестерина ЛПНП в плазме и снижению риска развития атеросклероза. Блокирование активности PCSK9 с моноклональными антителами снижает деградацию рецепторов LDL и увеличивает клиренс холестерина LDL. При инъекции PCSK9-специфического антитела подавляются концентрации LDL-холестерина в течение нескольких недель.

Ключевые слова: PCSK9 ингибиторы, гиперхолестеринемия.

Introduction

Hyperlipidemia is a well-established risk factor for developing cardiovascular disease (CVD)[1]. Multiple double blind placebo controlled trials have shown that treatment with HMG CoA Reductase inhibitors (statins) lowers low-density lipoprotein (LDL)-C levels and reduces CVD events in individuals with CVD or those at high risk for developing it [2, 3]. However, CVD events continue to occur in some patients on statins, despite receiving maximal tolerated therapy. Other patients develop side effects from statins that limit their use. Hence, newer modalities of treatment to lower

LDL-C are needed in clinical practice. Recently the Food and Drug Administration (FDA) approved two medications which target a novel pathway to reduce LDL-C. They are monoclonal antibodies that inactivate proprotein convertasesubtilisin-kexin type 9 (PCSK9) [4]. The 1985 Nobel Prize for Physiology or Medicine was awarded to Michael Brown and Joseph Goldstein for their research into the link between cholesterol metabolism and coronary artery disease. This research increased our understanding of the pathophysiology of disorders such as familial hypercholesterolaemia, and paved the way for important therapies like statins

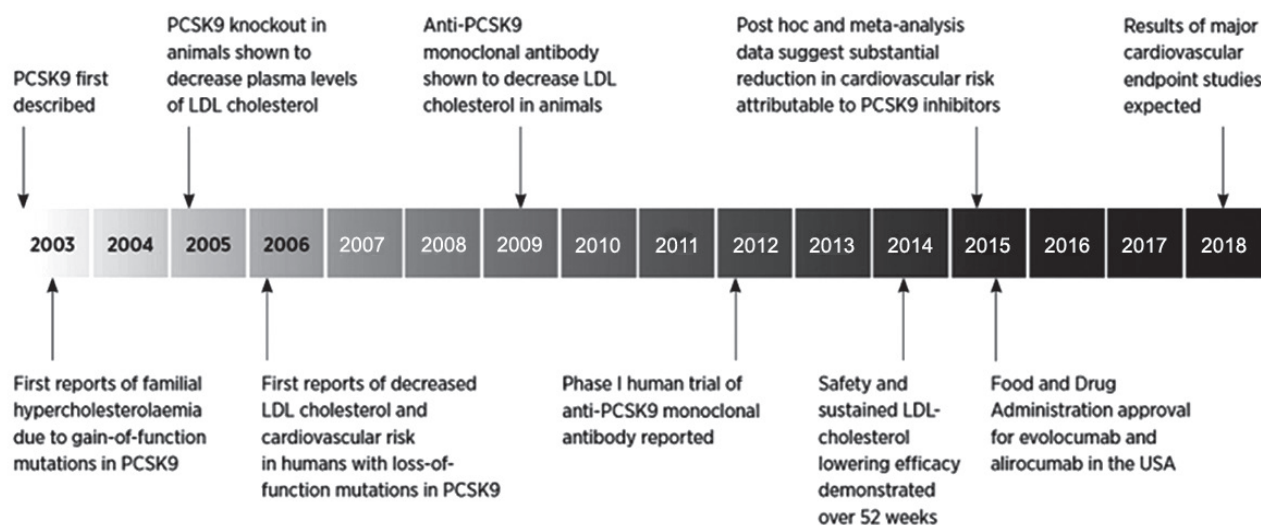
(HMG-CoA reductase inhibitors). They found that the low-density lipoprotein (LDL) receptor, expressed primarily in the liver, was responsible for clearing LDL particles from plasma. Statins decrease the intracellular concentration of cholesterol in the liver. This increases the expression of LDL receptors and more LDL cholesterol is removed from the circulation [5].

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) was first described in 2003 (Figure 2). Hepatocytes are the predominant site for PCSK9 production, with other sites being intestines and kidneys [4]. PCSK9 reduces the number of LDLR in hepatocytes by promoting their metabolism and subsequent degradation [14]. PCSK9 has been shown to act both intracellularly (playing a role as a chaperone) as well as a secreted factor promoting LDLR internalization from the hepatocellular surface. Under normal circumstances, the LDL/LDLR complex is endocytosed by endosomes. In its active form, PCSK9 regulates cell surface receptors, in particular the LDL receptor. The enzyme encoded by the PCSK9 gene is primarily expressed in the liver [5].

PCSK9 inhibitory antibodies. Studies of uncommon mutations, such as the LDL-receptor mutations in familial hypercholesterolaemia, have led to important therapeutic advances in the study of lipids and cardiovascular disease. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is an enzyme involved in the regulation of LDL receptors and LDL cholesterol. By tagging LDL receptors for destruction in the liver, PCSK9 increases concentrations of LDL cholesterol [6]. Plasma PCSK9 concentrations are raised by statins and this could attenuate the effect of these drugs.

Research has focused on PCSK9 as a therapeutic target because blocking its action could reduce LDL cholesterol. The first candidates for therapies were humanised monoclonal antibodies. Alirocumab, evolocumab and bococizumab are in commercial development. These are all given by subcutaneous injection and reach a maximal effect 5 – 7 days after the dose, which lasts for about two weeks. Phase I trials started in 2012, and showed large reductions in LDL cholesterol. The antibodies were well tolerated, including in patients intolerant of statins. In addition to the effect on LDL cholesterol, PCSK9 inhibition also reduces lipoprotein(a) and has favourable effects on other lipoproteins such as triglycerides, HDL and Apo B [7]. Lipoprotein(a) is a recognised risk factor for atherosclerotic disease and, to date, has not been shown to respond to any conventional therapies.

Clinical studies. One of the first studies of PCSK9 antibody therapies was the RUTHERFORD study. This involved 167 very high-risk patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, treated with evolocumab every four weeks for 12 weeks. These patients were on stable lipid-lowering treatment with a statin with or without ezetimibe. The highest dose of evolocumab resulted in a drop in LDL cholesterol from 3,8 to 1,7 mmol/L (55%, $p < 0.001$ vs placebo) [7]. The phase II OSLER-1 and phase III OSLER-2 studies were two open-label trials of evolocumab in combination with standard therapy. They involved more than 4000 patients for a median of 11,1 months. In patients treated with evolocumab, there was a fall in median LDL-cholesterol concentration from 3,1 mmol/L to 1,24 mmol/L (61%) with little change seen in the con-



LDL low-density lipoprotein

Fig. 1. Time-line of developments in the history of PCSK9.

trol group. Although the study design only allowed cardiovascular events to be analysed as an exploratory analysis, the event rate was 0,95% in the study group, compared with 2,18% in the control group (relative risk reduction 56%, $p=0,003$) [8]. The ODYSSEY phase III double-blind trial of alirocumab versus placebo involved 2341 patients at very high risk. Following injections every two weeks there was lowering of LDL cholesterol after 24 weeks. Major cardiovascular events were lower in the alirocumab group compared with controls (1,7% vs 3.3%, $p=0,02$). Lipoprotein(a) was also observed to fall by 26% [9]. Evolocumab is a human monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Repatha binds to PCSK9 and inhibits circulating PCSK9 from binding to the low-density lipoprotein (LDL) receptor (LDLR), preventing PCSK9-mediated LDLR degradation and permitting LDLR to recycle back to the liver cell surface. By inhibiting the binding of PCSK9 to LDLR, Repatha increases the number of LDLRs available to clear LDL from the blood, thereby lowering LDL-C levels [21]. *Repatha Cardiovascular Outcomes (FOURIER) Study: Key Outcomes*. The 27,564-patient Evolocumab cardiovascular outcomes study (FOURIER) demonstrated that adding Evolocumab to optimized statin therapy resulted in a statistically significant 20 percent ($p<0,001$) reduction in major adverse cardiovascular events (MACE) represented in the key secondary composite endpoint of time to first heart attack, stroke or cardiovascular death. The study found a statistically significant 15 percent reduction ($p<0,001$) in the risk of the primary composite endpoint, which included hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, heart attack, stroke or cardiovascular death. The magnitude of risk reduction in both the primary and key secondary composite endpoints grew over time, with the robust benefit starting as early as six months and accruing through the median 2.2 years of the study. Patients on Evolocumab experienced a reduction in the risk of heart attack (27 percent, nominal $p<0,001$), stroke (21 percent, nominal $p=0,01$) and coronary revascularization (22 percent, nominal $p<0,001$) in patients treated with evolocumab and statin therapy compared to patients treated with placebo and statin therapy over a mean duration of 26 months. There was no observed effect on hospitalizations for unstable angina. Consistent with recent trials of more intensive LDL-C lowering, there was no significant effect on cardiovascular mortality [17-20].

Therapeutic use. To date, studies of anti-PCSK9 antibodies have examined the lowering of LDL cholesterol, with cardiovascular outcomes being analysed post hoc based on a relatively small number of events. Ali-

rocumab and Evolocumab have recently been approved by the Food and Drug Administration (FDA). Much larger trials are in progress, which should determine cardiovascular outcomes and less common adverse effects. The FOURIER study of evolocumab involves 27 500 high-risk patients with cardiovascular disease on background statin therapy. Similar trials of alirocumab and bococizumab are in progress. Alirocumab was approved by the Food and Drug Administration in July 2015 for use in addition to diet and maximally tolerated statin therapy in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia or patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease. Alirocumab is available as a 75 mg/mL pre-filled pen or syringe and is given every two weeks by subcutaneous injection at a dose of 75–150 mg [10]. Shortly afterwards, evolocumab was approved for a similar group of patients. The recommended dose is 140 mg two-weekly or 420 mg once monthly. Evolocumab is available in a 140 mg/mL singleuse prefilled syringe or autoinjector [11]. The monthly dose of evolocumab is more than double the dose of two-weekly injections because the drug has non-linear pharmacokinetics. Its plasma concentrations do not increase in proportion to the administered dose [12]. Evolocumab was also approved in August, 2015 for use in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, homozygous familial hypercholesterolemia, or clinical atherosclerotic CVD requiring additional lowering of LDL cholesterol after being on a controlled diet and maximally-tolerated statin therapy [12, 13]. These new drugs for lowering LDL cholesterol may become a valuable addition to, or a substitute for, current lipid-lowering therapies. Until the results from large phase III trials are able to clearly delineate harms and benefits, their role is likely to be restricted to patients with a high cardiovascular risk who do not reach targets for LDL cholesterol with oral therapy. These trials may also uncover rare adverse effects. The need for subcutaneous injection may also make patients reluctant to use the antibodies, and some patients may need to have their doses administered by health professionals [14].

THOUSAND OAKS, Calif., May 16, 2018 / PRNewswire/ – Amgen (NASDAQ:AMGN) announced that the European Commission (EC) has approved a new indication in the evolocumab label for adults with established atherosclerotic cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke or peripheral arterial disease) to reduce cardiovascular risk by lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. With the expanded label now in place, Amgen is working with payers in Europe to remove prescribing barriers and expand access in order to reach patients

with established cardiovascular disease who are at risk of another event [15].

Adverse effects. Arthralgia, headache, limb pain and fatigue were more frequent in the OSLER studies of evolocumab than in controls, but liver function and creatine kinase were unchanged. Injection site reactions led to six patients (0,2%) stopping treatment. Neurocognitive changes were more common with evolocumab, but were infrequent (0,9%, compared with 0.3% in the placebo group) and were not related to the concentration of LDL cholesterol. A dedicated neurocognitive substudy of evolocumab is under way to give a more definitive assessment. The occurrence of adverse effects may have been confounded by the open-label method of the study, as patients treated with evolocumab were examined more frequently than controls. Evolocumab-binding antibodies were found in 0,3% of treatment and control patients, and were transient on repeat testing. No neutralising antibodies were observed. In the ODYSSEY trial overall adverse event rates were similar in the alirocumab and placebo groups. Discontinuation due to adverse events was 7,2% in the alirocumab group and 5,8% in the control group. Myalgia was more frequent with alirocumab than with placebo (5,4% vs 2,9%, $p=0,006$). Other adverse events included injection site reactions, neurocognitive events related mainly to memory, ophthalmologic events, and changes in transaminase and creatine kinase concentrations. The rate of diabetes development was not significantly different between groups [9, 16].

Conclusion

PCSK9 inhibitory antibody therapies target a novel pathway in LDL-cholesterol metabolism, and early phase I and II trials show highly promising result. The story of PCSK9 since its discovery just over a decade ago is an important case study in translating research into practice. PCSK9-inhibiting therapies have efficacy in lowering LDL cholesterol which could decrease the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, particularly in high-risk patients. They could reduce the need for radical therapies such as lipoprotein apheresis in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolaemia, and homozygous familial hypercholesterolaemia with residual LDL-receptor function.

References

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol. 2014, 63, p. 2889–2934.

2. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. *The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ. 2009, 338, p. 2376.

3. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2013, 1, p. 004816.

4. Rahul Chaudhary, Jalaj Garg, Neeraj Shah, and Andrew Sumner. *PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy*. World J Cardiol. 2017, 9(2), p. 76–91.

5. Michael M. Page, PathWest, Laboratory Medicine, Fiona Stanley Hospital, Perth Gerald F. Watts. *PCSK9 inhibitors – mechanisms of action*. AustPrescr. 2016, 39(5), p. 164–167.

6. Robert Schmidli. *PCSK9 inhibitors – clinical applications*. AustPrescr. 2016, 39, p. 168-70.

7. Raal F., Scott R., Somaratne R., Bridges I., Li G., Wasserman S.M. et al. *Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial*. Circulation. 2012, 126, p. 2408-17.

8. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. *Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med. 2015, 372, p. 1500-9.

9. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. *ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med. 2015, 372, p. 1489-99.

10. Praluent full prescribing information. *Praluent (alirocumab) injection, for subcutaneous use*. Initial US approval. 2015.

11. Repatha full prescribing information. *Repatha (evolocumab) injection, for subcutaneous use*. Initial US approval. 2015.

12. Koren M.J., Scott R., Kim J.B. et al. *Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*. Lancet. 2012, 380, p. 1995–2006.

13. Raal F., Scott R., Somaratne R. et al. *Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial*. Circulation. 2012, 126, p. 2408–2417.

14. Evolocumab. AustPrescr. 2016, 39, p. 180-2. doi: [10.18773/austprescr.2016.078]

15. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K. et al. *Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial.* ClinCardiol. 2017, 40, p. 59–65.

16. Aris Karatasakis, Barbara A. Danek, Judit Karacsonyi et al. *Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials.* Journal of the American Heart Association. 2017, 6, p. 006910.

17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. *for the FOURIER Steering Committee and Investigators.*

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017, 376, p. 1713-22.

18. Cannon C.P., Cannon, M.D., Eugene Braunwald et al. *Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes.* N Engl J Med. 2004, 350, p. 1495-1504.

19. LaRosa J.C., M.D. Scott, M. Grundy et al. *Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease.* N Engl J Med. 2005, 352, p. 1425-1435.

20. Pederson T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. *High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial.* JAMA. 2005, 294, p. 2437-2445.

UNELE ASPECTE CLINICE ÎN DIAGNOSTICUL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

Liuba POPESCU – dr. şt. med., conf. cercet.,
Alexandru CĂRĂUŞ – dr. hab. şt. med., prof. cercet.,
Diana SASU – dr. şt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: liubapopes2@yahoo.com

Rezumat

În articol se abordează unele aspecte fiziopatologice, clinice și de diagnostic al hiperaldosteronismului primar, care este o cauză a hipertensiunii arteriale secundare și reprezintă una din formele de HTA endocrine cu o prevalență crescută. Luând în considerație heterogenitatea fenotipică a hiperaldosteronismului primar sunt necesare investigații complexe pentru precizarea formei etiopatogenice și alegerea tratamentului corect. De o importanță vădită sunt testele bazale și dozările hormonale în screening-ul pacienților hipertensivi, deoarece hiperaldosteronismul corect tratat duce la vindecarea HTA sau la scăderea necesarului de medicamente hipotensoare.

Cuvinte-cheie: hiperaldosteronism primar, hipertensiune arterială secundară, hipokaliemia, renina plasmatică.

Summary. Some clinical aspects on primary aldosteronism

The article examines pathophysiological, clinical and diagnostic features of primary hyperaldosteronism, which is the main cause of secondary hypertension and represents one of the most common form of endocrine hypertension. Due to the phenotypic heterogeneity of primary hyperaldosteronism, it is necessary to perform complex investigations to determine the etiopathogenetic type and selecting the correct management. It is stressed the importance of basal test as well as hormones levels in the screening of patients with hypertension, because the right treatment of hyperaldosteronism will lead to either correct hypertension or decrease the need of antihypertensive drugs.

Key-words: primary hyperaldosteronism, secondary hypertension, hypokalemia, plasmatic renin.

Резюме. Некоторые клинические аспекты при первичном гиперальдостеронизме

В статье затрагиваются некоторые физиопатологические, клинические и диагностические аспекты первичного гиперальдостеронизма, который является причиной вторичной артериальной гипертензии и представляет собой одну из нередких форм эндокринной артериальной гипертензии. Учитывая фенотипическую гетерогенность первичного гиперальдостеронизма, необходимы комплексные исследования для уточнения этиопатогенетической формы и выбора адекватной тактики лечения. Большое значение имеют исследования базальных тестов и дозировки гормонов в скрининге пациентов страдающих артериальной гипертензией, поскольку правильное лечение первичного гиперальдостеронизма может излечить артериальную гипертензию или уменьшить необходимость в приеме антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, вторичная артериальная гипертензия, гипокалиемия, ренин плазмы.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) afectează 40% din populația de peste 25 de ani. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății de hipertensiune arterială suferă un miliard de oameni pe glob. La nivel mondial HTA este responsabilă de 62% din decesele cauzate de accidentele vasculare cerebrale și de 49% din cele provocate de cardiopatie ischemică.

În majoritatea cazurilor HTA este primară (esențială sau idiopatică), doar o subgrupă, de aproximativ 15%, are HTA secundară [1]. Mai mult de 50% din copiii care se prezintă cu HTA, au forma secundară [2]. La adulții tineri (<40 de ani) prevalența HTA secundară este de circa 30% [3]. Cele mai frecvente cauze de HTA secundară sunt: sindromul de apnee în somn, HTA reno-vasculară (displazia fibro-musculară sau stenoză de arteră renală), HTA reno-parenchimatousă, hiperaldosteronismul primar, feocromocitomul, sindromul Cushing și patologiile tiroidiene [4]. Hiperaldosteronismul primar este una din formele de HTA endocrină cu o prevalență crescută și una din formele curabile de HTA.

Hiperaldosteronismul primar (HAP)

- 1955 – J. W. Conn a descris primul caz de hiperaldosteronism primar;
- 1960 – autorul a stabilit o noua entitate clinică – sindromul Conn – hiperaldosteronismul primar generat de o tumoare suprarenală în baza primelor 10 cazuri operate.

Definiție. Hiperaldosteronismul primar include un grup de perturbări caracterizate prin producție excesivă de aldosteron, independentă de sistemul renină-angiotensină, cel mai frecvent la nivelul zonei glomerulare a cortexului suprarenal.

Prevalență. Clasificare. Etiopatogenie. Cu decenii în urmă diagnosticul de hiperaldosteronism primar

era luat în considerație doar la pacienții cu hiperkaliemie spontană, ceea ce făcea ca frecvența sa să fie de doar 0,5-2% din cauzele de hipertensiune arterială. Utilizarea screeningului (raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatice – AP/ARP) a adus la o prevalență mult mai mare, de 5-13% din toate hipertensiunile. La pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, prevalența AP este de 20% [5]. Este mai frecvent la femei (raportul femei/bărbați este de 3-5/1) și între 30-50 de ani [6]. La pacienții cu AP crește prevalența sindromului de apnee în somn și terapia medicamentoasă specifică în AP este benefică la această categorie de pacienți [7]. În timpul sarcinii HTA și tabloul clinic se poate ameliora sau agrava. Nivelul circulant crescut al progesteronei exercită efectul antiminerocorticoid prin expresia antialdosteronică la nivelul receptorilor mineralocorticoizi, fapt ce conduce la ameliorarea tabloului clinic [8]. La unele femei gravide cu adenom aldosteron-producătoare studiile clinice au raportat amplificarea expresiei hormonului luteinizat prin receptorul coriogonadotropin și respectiv, a gonadotropinei corionale umane cu creșterea ulterioară a gradului de hiperaldosteronism [9]. La majoritatea pacienților cu AP HTA se manifestă de la forma moderată la severă, mai rar spre evoluție malignă. [10, 11].

Cauzele principale de hiperaldosteronism primar sunt adenomul glomerular și hiperplazia bilaterală.

Adenomul glomerular solitar (APA – aldosterone-producing adenoma) este cea mai frecventă formă – 65% dintre cazuri. În prezent, în centrele care practică screeningul AP/ARP, adenomul Conn reprezintă mai puțin de 1/3 dintre cazuri, mai frecvent fiind situat la nivelul suprarenalei stângi, volum mic (diametrul <3 cm) format dintr-o proliferare de celule glomerulare la care se adaugă, uneori, celule din fasci-

Tabelul 1

Principalele cauze de exces mineralocorticoid asociat cu renina scăzută

Hiperaldosteronism primar:	Adenom glomerular solitar (APA) Hiperplazie idiopatică bilaterală (IHA) Hiperplazie unilaterală adrenală primară Carcinom glomerular Hiperaldosteronism familial (FH) Hiperplazie glucocorticoid supresibilă (FH tip I) FH tip II (APA sau IHA) Sindrom adreno-genital: - deficit de 11 α -hidroxilaza - deficit de 17 β -hidroxilaza
Alte forme de exces mineralocorticoid primar:	Sindrom Cushing Secreție tumorală a altor: - tumori suprarenaliene mineralocorticoizi - tumori ovariene
Activitate mineralocorticoidă crescută:	Deficit de: - congenital 11 β -OH-dehidrogenaza - dobândit (liquoritia, carbenoxolona) Sindrom Liddle

culata, parțial autonomizat, păstrează un ritm circadian de secreție a aldosteronului, dar nu răspunde la angiotensina II.

Hiperplazia bilaterală sau idiopatică (IHA – idiopathic hyperaldosteronism) se întâlnește în 2/3 dintre cazuri. Hiperplazie bilaterală și focală a glomerulei, frecvent asociată cu noduli corticali a căror ultrastructură se apropie de cea a fasciculatei, patogenie neclară – se presupune existența unui factor stimulator circulant (derivat de POMC – proopiomelanocortin sau alt factor hipofizar) sau o hipersensibilizare a zonei glomerulare la concentrații normale de angiotensina II (creșterea receptivității). Această hipersensibilizare a secreției de aldosteron la angiotensina II explică eficiența terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Fiziopatologie. Din punct de vedere fiziopatologic hipersecreția de aldosteron determină creșterea reabsorbției de Na, excreția crescută de potasiu și hidrogen, determinând hipervolemie, hipopotasiemie, alcaloză metabolică care induce HTA și fenomenele musculare bine cunoscute [12].

Efectele negative ale secreției excesive de aldosteron asupra sistemului cardiovascular cuprind: efecte protrombotice, fibroza miocardică, disfuncție endotelială, inflamație și leziuni vasculare, potențarea acțiunii catecolaminelor, retenția de sodiu, pierderea de potasiu și magneziu cu favorizarea aritmiilor ventriculare, efecte hipertensive centrale – mecanisme care favorizează apariția și evoluția bolii cardiovasculare [13].

Creșterea secreției de aldosteron determină, prin intermediul receptorilor mineralocorticoizi de la nivelul tubului contort distal și al porțiunii ascendente a ansei lui Henle, o serie de perturbări metabolice care duc la modificările clinice din hiperaldosteronism primar: 1) Creșterea reabsorbției de sodiu, determinând creșterea conținutului total de sodiu: circulant – creșterea natriemiei fără a depăși 152 mmol/l și intracelular, prin modificarea permeabilității celulare, sodiul intră, iar potasiul iese din celulă, cu creșterea reactivității vasculare la agenții vasoconstrictori; 2) Creșterea reabsorbției de apă, determină creșterea volumului lichidian extracelular și plasmatic, fără edeme; 3) Depleție potasică (spontană în 80-90% indusă prin ingestie crescută de sodiu); 4) Creșterea excreției de magneziu, poate determina crize de tetanie; 5) Depresia sistemului renină-angiotensină, element definitoriu al hiperaldosteronismului primar. Creșterea volumului plasmatic și a concentrației de sodiu inhibă activitatea celulelor juxtaglomerulare, duce la supresia secreției de renină, măsurată prin scăderea activității reninei plasmatice (ARP).

Tabloul clinic. Semnul clinic care atrage atenția este hipertensiunea arterială asociată cu hipokaliemia.

Doar sub ¼ din pacienți cu AP și sub ½ din cei cu adenom aldosteron-producător se prezintă cu hipokaliemie [14]. La o hipokaliemie importantă se adaugă poliuria nocturnă. Trei sindroame clinice sunt caracteristice: 1) Sindromul cardiovascular: HTA cu valori de 200/100 mmHg și peste aceste valori, poate fi o hipotensiune ortostatică fără tahicardie reflexă; electrocardiografic: hipertrofie ventriculară stângă, moderată, subdenivelarea segmentului ST, aplatizarea sau inversia undei T, unda U, pot fi tulburări de ritm cardiac – extrasistolii ventriculare, uneori fibrilație ventriculară; 2) Sindromul neuromuscular: astenie musculară de tip miasteniform, preponderent diurnă, ptiza palpebrală, imposibilitatea menținerii poziției capului; accese parietice paroxistice care se instalează brusc, cu revenire spontană, predominant la membrele inferioare; fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară: crampe, spasme musculare; 3) Sindrom reno-urinar: polidipsie, poliurie cu nicturie.

Diagnostic:

Hiperaldosteronismul primar trebuie suspectat la pacienții cu cifre înalte a TA, la cei care asociază un incidentom suprarenalian sau hipopotasiemie diuretic-indusă.

Ghidul Societății Europene de Endocrinologie [15] propune un algoritm de detecție, diagnostic și tratament al pacienților cu aldosteronism primar (Fig. 1). Diagnosticul paraclinic presupune: 1) deosebirea hiperaldosteronismului primar de altă cauză de hipertensiune; 2) identificarea tipului de hiperaldosteronism.

A. Teste bazale:

I. Ionograma

1. Ionograma sangvină – hipokaliemia este criteriu de selecție a hipertensivilor care trebuie investigați este prezența hipokaliemiei (< 3,5 mmol/l). Dar, 50% dintre subiecții cu hiperplazie și 12% dintre cei cu adenom pot avea valori mai mari. Kaliemia sub 4 mmol/l crește sensibilitatea testului (dar scade specificitatea).

2. Urina – peste 30 mEq/24 ore (element esențial). Raportul Na/K urinar este scăzut.

II. Dozări hormonale:

1. Aldosteronul sangvin: condiții de recoltare – regim normosodat, cu adăugare a 1 g sare/zi cu 3-4 zile înainte de recoltare, întreruperea tratamentului (spironolactona – 3 săptămâni înainte, alte diuretice – 1 săptămână înainte). Minim 6 ore de repaus înaintea recoltării. Valorile crescute confirmă diagnosticul de hiperaldosteronism (primar sau secundar). Valori normale = 3-14 ng/dl.

2. Aldosteronul urinar: măsurarea excreției urinare pe 24 ore a aldosteronului (în aceleași condiții de aport sodat) furnizează informații asupra producției

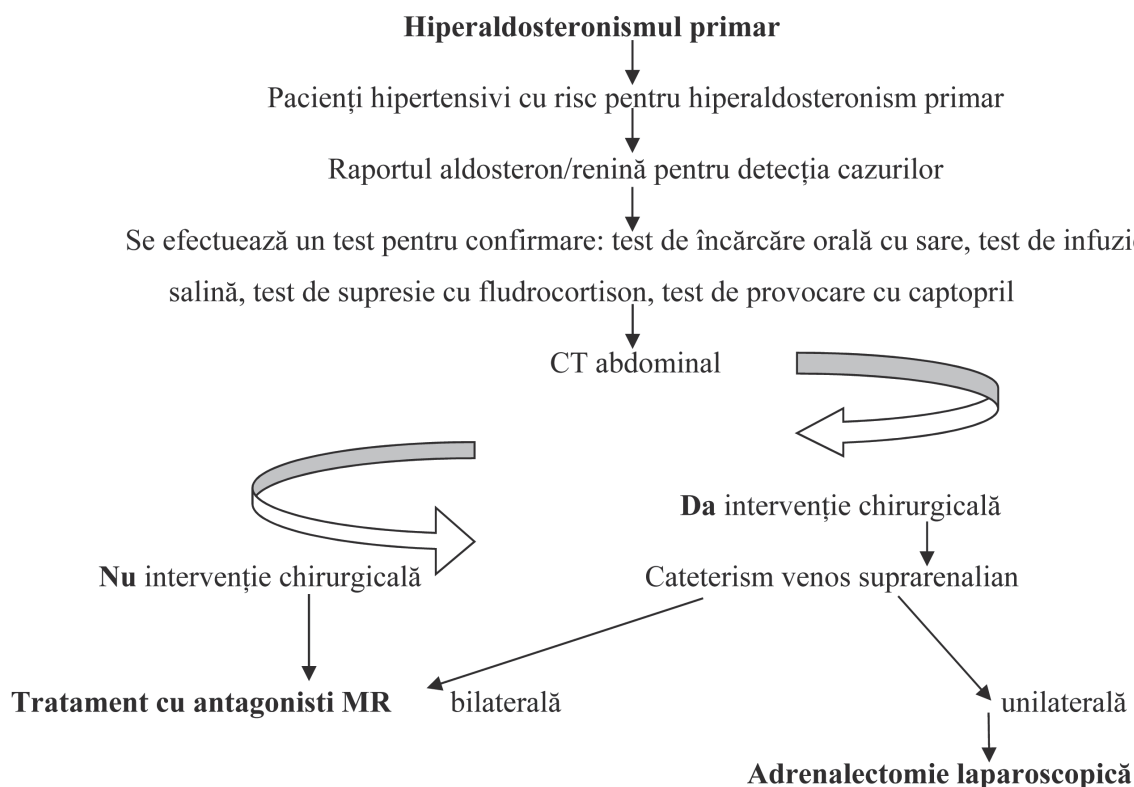


Fig. 1. Algoritm de detecție, diagnostic și tratament al pacienților cu hiperaldosteronism primar

zilnice de aldosteron. Cel mai frecvent se dozează metaboliții aldosteronului: 18-glucuronid sau tetrahidroaldosteron – crescuți în hiperaldosteronism.

3. Activitatea reninei plasmatică (ARP) este scăzută și nu crește după administrarea de diuretice sau dieta hiposodată. ARP normală sau crescută exclude hiperaldosteronismul primar. Valori normale 1-3 ng/ml/h;

4. Raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatică este cel mai fidel mijloc de screening al AP, dar poate fi dificil de realizat la pacienții cu HTA severă, deoarece presupune oprirea medicației care interferează cu axa renina angiotensină aldosteron: spironolacton, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), sartanii, diureticul de ansa (care pot determina rezultate fals pozitive sau fals negative), medicația disponibilă pentru controlul valorilor tensionale fiind limitată la verapamil, hidralazina și blocante alfa-adrenergice. Aldosteronul plasmatic (AP) și activitatea reninei plasmatică (ARP) sunt determinate în ortostatism, nu necesită condiții speciale de recoltare, se preferă înainte de orice tratament (întrerupere cu 2-6 săptămâni înainte). Valoarea normală a raportului AP/ARP este în jur de 10, în timp ce în hiperaldosteronismul primar depășește 50. Raportul AP/ARP cu valoarea peste 25 este considerată sugestivă pentru hiperaldosteronism primar.

B. *Teste dinamice:* 1) încărcarea salină (test periculos la persoanele cu hipertensiune severă), în mod normal – aldosteronul scade, în adenomul Conn, va-

loarea sa rămâne nemodificată, în hiperplazie există o scădere moderată; 2) testul cu captopril poate fi utilizat la persoanele cu risc: se administrează 25 mg captopril, după 2 ore la persoanele cu hiperplazie aldosteronul scade, în timp ce în adenom valoarea sa nu se modifică; 3) test postural (8 ore de ortostatism) – se determină aldosteronul înainte și după 8 ore de ortostatism; în mod normal și în hiperplazii, valoarea aldosteronului crește, în adenom aldosteronul scade; 4) testul cu spironolactona (100 mg spironolactona × 4/zi 5 săptămâni) – în hiperaldosteronism valoarea kaliemiei și TA se normalizează. Alte teste: cortisol seric, testul de supresie la dexametazona.

Imagistica: tomodensitometria computerizată – vizualizează adenoame cu diametrul > 8 mm, poate diferenția mai bine adenomul de hiperplazie; rezonanța magnetică depistează tumorile mici; scintigrafia cu ¹³¹I-colesterol localizează tumorile în 80% dintre cazuri; cateterizarea venelor suprarenale – dozarea etajată a aldosteronului, în partea lezată valoarea aldosteronului este de 10 ori mai mare decât în sângele periferic.

Tratament:

Obiectivele majore: 1) îndepărtarea sursei excesului de mineralocorticoizi; 2) corectarea perturbărilor electrolitice.

Metode: 1) chirurgical – adenomectomie sau adrenalectomie unilaterală (totală sau subtotală). Pro-

centajul global de normalizare este de 60-70% [16]; 2) **medicamentos** este recomandat în hiperplazia adrenală bilaterală, adenoame care nu au indicații operatorii, preoperator: *specific* – spironolactona, eplerenona; *nespecific* – economizatori de K, IEC, dexametazona (în hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil), cisplatina (carcenom).

În concluzie – suspiciunea clinică pentru hiperaldosteronism primar sporește în următoarele situații clinice: HTA cu hipokaliemie, HTA rezistentă la tratament; incidentalom suprarenalian și HTA, vârstă tânără. Diagnosticarea în timp util poate rezolva într-o serie de cazuri hipertensiunea arterială sau, cel puțin, indicarea unui tratament farmacologic adecvat.

Bibliografie

1. Omura M., Saito J., Yamaguchi K., et al. *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. *Hypertens Res*. 2004, 27(3), p. 193-202.
2. Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S., et al. *Essential hypertension vs. secondary hypertension among children*. *Am J Hypertens*. 2015, 28(1), p. 73–80.
3. Camelli S., Bobrie G., Postel-Vinay N., et al. *Lb01.11: Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults*. *J Hypertens*. 2015, 33 (Suppl 1), p. 47.
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*. 2013, 31, p. 1281-35.
5. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A., et al. *Lowrenin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment*. *J Hypertens*. 2004, 22(11), p. 2217–2226.
6. Young W.F., Jr, Klee G.G. *Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988, 17(2), p. 367–395.
7. Ono Y., Iwakura Y., Morimoto R., et al. *Os 35-01 the prevalence of sleep apnea syndrome in primary aldosteronism*. *J Hypertens*. 2016, 34(Suppl 1), p. 399.
8. Campino C., Trejo P., Carvajal C.A., et al. *Pregnancy normalized familial hyperaldosteronism type I: a novel role for progesterone?* *J Hum Hypertens*. 2015, 29(2), p. 138–139.
9. Teo A.E., Garg S., Shaikh L.H., et al. *Pregnancy, primary aldosteronism, and adrenal CTNNB1 mutations*. *N Engl J Med*. 2015, 373(15), p. 1429–1436.
10. Gordon R.D., Stowasser M., Klemm S.A., Tunny T.J. *Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension*. Swales J., ed. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications. 1994, p. 865–892.
11. Murphy B.F., Whitworth J.A., Kincaid-Smith P. *Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenoma*. *Clin Exp Hypertens A*. 1985, 7(7), p. 939–950.
12. Weber L.T., Sun Y., Wodi L.A., et al. *Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003, 4, p. 155-63.
13. Weber K.T. *Aldosteronism revisited: perspectives on less well-recognized actions of aldosterone*. *J Lab Clin Med*. 2003, 142, p. 71-82.
14. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., et al. *PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 48(11), p. 2293–2300.
15. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. *Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *JCEM*. 2008, 993, p. 3266-3281.
16. Stowasser M., Gordon R.D. *Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding*. *Mol Cell Endocrinol*. 2004, 217(1-2), p. 33–39.

TERAPII INTERVENȚIONALE NOI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Angela BÎTCA – dr. șt. med., Alexandru CARAUȘ – dr. hab. șt. med.,
Vitalie MOSCALU – dr. șt. med., Nicolae CIOBANU – dr. hab. șt. med.,
Nadejda SAPOJNIC – dr. șt. med., Anna MOISEEVA – cercetător științific,
Mihaela CARAUȘ – cercetător științific, Natalia NACU – medic cardiolog, categorie superioară.

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul Hipertensiuni Arteriale
e-mail: anbitca@gmail.com

Rezumat

În pofida progreselor majore în managementul farmacologic al HTA, există o categorie de pacienți cu HTA rezistentă cu o prevalență de 10%, care constituie o entitate provocatoare în abordarea noilor metode de tratament intervențional care ar oferi noi oportunități în tratamentul HTA. De aceea trebuie luate în considerare noile terapii intervenționale disponibile – stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni care este o procedură neinvazivă, realizată prin: stimulator implantabil în carotidă bilateral, plasat permanent în spațiul perivascular în jurul sinusurilor arterelor carotide. Scopul cărora este o îmbunătățire a controlului pe termen lung al valorilor TA pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterial rezistentă, stimularea baroreceptorilor carotidieni, sinusul carotidic, managementul farmacologic.

Summary. New interventional therapies in treatment of resistant hypertension

In spite of major advances in HTA's pharmacological management, there is a 10% prevalence of patients with resistant HTA, that is a challenging entity in addressing new interventional treatment methods that would provide new opportunities for HTA treatment. Therefore, the new interventional available therapies as electrical stimulation of carotid baroreceptors should be considered. This is a non-invasive procedure, performed by: bilateral implantable carotid stimulator, placed permanently in the perivascular space around the sinuses of the carotid arteries. Their goal is a long-term improvement in blood pressure control to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: high blood pressure, stimulation of carotid baroreceptors, carotid sinus, pharmacological management.

Резюме. Новые интервенционные методы лечения резистентной гипертонии

Несмотря на значительные успехи в фармакологическом ведении артериальной гипертонии, популяция пациентов с резистентной артериальной гипертонии составляет 10%, что является провокационной задачей при рассмотрении новых методов интервенционного лечения, которые открывают новые возможности для лечения АГТ. Таким образом, следует рассмотреть новые интервенционные методы лечения – такие как электрическая стимуляция сонных барорецепторов, которая является неинвазивной процедурой, выполняемой имплантируемым кардиостимулятором в сонной артерии, с двух сторон, постоянно размещенной в периваскулярном пространстве вокруг синусов сонных артерий, целью которого является улучшение долгосрочного контроля артериального давления и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, стимуляция сонных барорецепторов, каротидный синус, фармакологическое лечение.

Introducere

Hipertensiunea arterială rezistentă reprezintă o provocare, pentru că, în pofida progreselor majore în managementul farmacologic al HTA, există o categorie de pacienți la care nu se poate obține controlul tensiional și care astfel rămân la un risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare majore. Rezultatele studiilor epidemiologice de evaluare a prevalenței HTA rezistente sunt neomogene, iar procentele au variat semnificativ de la 5 la 30% (în analize post-hoc). Adevărata prevalență se regăsește probabil într-un procent sub 10%, așa cum se menționa în Ghidul European de management și tratament al HTA din 2013 [1, 2].

De aceea trebuie luate în considerare și noile terapii intervenționale disponibile – inclusiv: denervarea simpatică a arterelor renale; stimularea baroreceptorilor carotidieni; ablația carotidiană; crearea unui șunt arteriovenos; decompresia neurovasculară; stimularea măduvei spinării prin modularea activității sistemului nervos autonom; materiale care pot oferi opțiuni alternative în controlul tensiunii arteriale. Toate aceste terapii rămân controversate și fiecare dintre ele au propriile sale puncte forte și puncte slabe care necesită o evaluare în continuare.

Baroreceptorii sinocarotidieni sunt situați deasupra carotidei primitive, la nivelul bulbului carotidian.

Aceste formațiuni receptoare sunt stimulate prin distensia transversală sau longitudinală consecutivă variațiilor presiunii arteriale fiind mai sensibili la presiunea pulsatilă decât la cea stagnantă. Descărcările de impulsuri din fiecare unitate baroreceptoare încep la o anumită presiune (= prag de 60 mmHg) și se intensifică progresiv pe măsura creșterii presiunii până la un anumit nivel maxim ce nu depășește 180-200 mmHg. Impulsurile descărcate de baroreceptorii sinocarotidieni se transmit ascendent în nucleul tractului solitar pe fibrele nervului sinusal (nervul Hering ramură a glosofaringianului) ce conține aproximativ 650-700 fibre dintre care 3,5% sunt fibre groase cu diametrul de 3-5 μm și prag de descărcare între 120-150 mmHg, iar 17,5% sunt fibre subțiri ce deservesc chemoreceptorii [3].

Baroreceptorii aortici – sunt situați la nivelul crestei aortice la emergenta arterei subclaviculare. Au un prag de stimulare mai ridicat (110 mmHg), ceea ce justifică implicarea lor numai la creșterile presionale. Impulsurile aferente de la nivelul receptorilor aortici se transmit ascendent prin nervii aortici drept și stâng (fibre nemielinizate ce conduc cu viteză redusă 1-2 m/s) sau ale nervului vagus. Creșterile presiunii arteriale (sau compresia carotidelor deasupra bifurcației) măresc frecvența impulsurilor până la un anumit nivel proporțional cu creșterea presiunii, impulsuri care determină atât scăderea debitului cardiac, cât și a rezistenței vasculare. Scăderea presiunii arteriale (sau compresia carotidei comune) stimulează baroreceptorii sinocarotidieni și aortici determinând: tahicardie, vasoconstricție, creșterea presiunii și a debitului cardiac (reflex presor). Receptorii sinocarotidieni și aortici așezați la o zonă de răscruce a circulației, de unde pleacă spre creier cea mai mare cantitate de sânge, reprezintă mecanisme de siguranță care contrabalansează variațiile bruște ale presiunii arteriale sistemice menținând astfel o irigație constantă a creierului, ceea ce justifică denumirea de nervi tampon dată de Wright. Efectele baroreceptorilor sunt de scurtă durată datorită adaptării rapide (1-2 zile) la nivelul presional, modificare ce face ca aceștia să participe numai la corectarea rapidă a modificărilor presionale.

Stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni este o procedură neinvazivă, realizată prin: stimulator implantabil în carotidă bilateral (electrozi), plasat permanent în spațiul perivascular în jurul sinusurilor arterelor carotide, generator de impulsuri (cu baterii) implantat subcutan în spațiul infraclavicular, sistem informatic conectat la un generator ce controlează stimularea cu radiofrecvență. Presiunea arterială scade prin inhibarea simpatico – energia de activare dată de dispozitiv este condusă prin carotidă, ajunge la baroreceptorii carotidieni care transmit semnale către creier,

interpretate ca o creștere a tensiunii arteriale, iar acesta trimite comenzi la vase, cord și rinichi pentru reducerea TA.

Implantarea de electrozi în spațiul perivascular din jurul sinusurilor carotidei minimizează efectele asupra chemoreceptorilor carotidieni și reduce deteriorarea baroreceptorilor de la acest nivel prin evitarea disecției în bifurcația carotidiană. În plus, s-a demonstrat că stimularea cronică a acestor baroreceptori nu cauzează leziuni, remodelare sau stenoză a arterelor carotide.

Primul studiu care a evaluat stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni la om cu un dispozitiv implantabil pe termen lung a fost testul DEBuT-HT (Device-Based Therapy in Hypertension Trial) [1], care a folosit dispozitivul Rheos (CVRx, Inc., Minneapolis, MN) pentru a evalua fezabilitatea baroreceptorilor carotidieni. Acest dispozitiv a fost comparabil ca mărime cu un stimulator cardiac (43,4 cm^3) implantat în regiunea pectorală. DEBuT-HT a inclus 45 de pacienți cu HTA rezistentă la tratament. Pacienții au fost urmăriți timp de 3 luni și apoi anual timp de 2 ani. DEBuT-HT nu a fost unul comparat cu placebo și a fost conceput în primul rând pentru a testa siguranța sistemului, deși paralel a fost evaluată și eficacitatea acestei proceduri. Să observat o reducere semnificativă a TA cu 21/12 mm Hg la 3 luni, 30/20 mm Hg la 1 an, și 33/22 mm Hg la 2 ani pentru TA sistolică și TA diastolică respectiv. În cadrul vizitelor în dinamică, cercetătorii au oprit temporar dispozitivul și au raportat că valorile TA au crescut până la valorile inițiale aproape imediat, iar reiniierea terapiei a restabilit rapid efectul antihipertensiv [5, 6].

Rezultatele promițătoare ale studiului DEBuT-HT au generat un alt studiu Rheos Pivotal Trial, un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a utilizat același dispozitiv CVRxRheos® la 265 pacienți cu HTA rezistentă la tratament [7, 8]. Un criteriu suplimentar de excludere a fost prezența hipotensiunii arteriale ortostatice. Toți pacienții din Trialul Rheos Pivot au primit dispozitivul Rheos (CVRx®, Inc., Minneapolis, MN) și au fost randomizați să beneficieze de stimularea baroreceptorilor carotidieni. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: I grup – inițierea imediată a stimulării baroreceptorilor, grupul II – inițierea a avut loc peste 6 luni. Studiul a evaluat cinci puncte finale primare pre-specified – două dintre acestea au fost puncte de eficacitate (eficacitatea inițială și eficacitatea susținută), iar celelalte au fost puncte de siguranță (procedurală și siguranța dispozitivelor).

Rezultatele primare au documentat o reducere susținută a valorilor tensionale între pacienții care au obținut cel puțin o reducere cu 10 mm Hg la 6 luni, 88% au continuat să aibă cel puțin 50% din această reducere la urmărirea de 12 luni. La 6 luni grupul activ a avut o

scădere medie a valorilor TA de 16 ± 29 mmHg, care nu a fost semnificativ diferită de grupul martor, cu o scădere medie de 9 ± 29 mmHg. La 1 an, atât grupurile imediate, cât și cele întârziate au prezentat o reducere medie a TA sistolice de 25 mmHg. Acest lucru a fost surprinzător, dat fiind faptul că grupul întârziat a beneficiat de tratament cu stimularea a baroreceptorilor carotidieni doar timp de 6 luni și a obținut deja o reducere medie mai mare a valorilor TA versus grupul de tratament imediat. De asemenea, a fost posibilă reducerea numărului mediu de medicamente antihipertensive utilizate – de la $5,3 \pm 1,9$ până la $4,7 \pm 2,1$ medicamente.

Monitorizarea pe termen lung în studiului Rheos Pivotal Trial efectuată pe 216 pacienți, dintre care au fost compleanți – 40 de pacienți beneficiind de cel puțin 5 ani de urmărire și 207 primind cel puțin 3 ani. La acest grup de respondenți inițiali valorile TA au continuat să fie semnificativ reduse comparativ cu valoarea inițială cu o medie de >30 mmHg, pentru TA sistolică, iar TA diastolică a fost redusă cu o medie de >16 mm Hg. În general, complicațiile legate de sistem și procedură după un an de tratament au fost raportate ca fiind 0,037 pe an per pacient [9].

Barostim *neo*[™] (CVRx®, Inc., Minneapolis, MN) este un dispozitiv de a doua generație care a fost supus unor îmbunătățiri în baza dispozitivului original Rheos prin scăderea dimensiunii generatorului de impulsuri (<40 cc vs. 43,4 cc) și reducerea numărului de electrozi necesari din două cabluri cu 4 proeminente/plumb până la un singur cablu cu un electrod. Suplimentar, dispozitivul are o implantare unilaterală a electrodului cu un singur buton suturat pe sinusul carotidei, în timp ce dispozitivul original necesită învelirea bulbilor carotidieni bilateral cu electrozi. Reducerea de la stimularea bilaterală la cea unilaterală s-a bazat pe datele studiului original Rheos, care a demonstrat că aproximativ 75% dintre dispozitive au fost programate la stimulare unilaterală fără o scădere a eficacității în comparație cu stimularea bilaterală.

Studiul Barostim *neo* a fost un studiu cu un singur braț deschis, care folosea noul dispozitiv mai mic, de tip Barostim *neo*, la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament [10]. Pacienții incluși în studiu au beneficiat de terapie antihipertensivă timp de cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii studiului. După implantarea dispozitivului, a urmat o titrare individuală pentru un răspuns optim, în loc să fie administrată uniform. Conform analizei studiului, reducerea medie a TA sistolice la 3 luni a fost de 26 mmHg, care a rămas stabilă la 6 luni. Procentul de pacienți care au atins valorile optime ale TA <140 a fost de 43% la 6 luni de tratament.

Un ultim dispozitiv utilizat este MobiusHD[™] (Vascular Dynamics, Inc, Mountain View, CA), care a fost creat pentru a viza baroreflexul printr-o abordare diferită. Mai degrabă decât stimularea electrică, MobiusHD activează baroreceptorul cauzând întinderea sinusului carotidic. Spre deosebire de stenturile carotide tradiționale utilizate pentru stenoza arterei carotide, acest stent are mai puține cornițe și o formă pătrată, ceea ce duce la o întindere mai marcată a bulbului carotidian și la o reducere a TA pentru o durată mai lungă. La moment continuă demararea fazei I a studiului în privința eficacității și siguranței procedurale[11].

Fiecare dintre dispozitivele menționate posedă un potențial vast de a modifica modul în care hipertensiunea rezistentă la tratament este gestionată și oferă posibilitatea unui beneficiu clinic extraordinar. Cu toate acestea, există încă obstacole de depășit pentru fiecare tehnică. În timp ce procedura de stimulare electrică a baroreceptorilor carotidieni cu dispozitivul Barostim *neo* a demonstrat o eficacitate instantanee atunci când este activată, există un dezavantaj în sensul necesității monitorizării, reglării și repetării procedurilor de schimbare a bateriilor. Disecția carotidiană, care reprezintă cel mai mare risc de implantare a barostimului poate deveni mai puțin riscantă odată cu apariția dispozitivului Barostim *neo* cu un singur fir.



În schimb, stentul MobiusHD ar putea oferi un risc mai scăzut intraprocedural, însă se află încă în stadiul experimental timpuriu. De asemenea, este importantă evaluarea ratei complicațiilor postprocedurale, dată fiind în special experiența insuficientă la momentul actual.

Concluzie

În pofida progreselor semnificative a farmacoterapiei, HTA rezistentă la tratament continuă să fie o entitate provocatoare în abordarea noilor metode de tratament intervențional care ar oferi noi oportunități. Toate terapiile menționate anterior oferă posibilități de opțiuni viitoare, deși în acest moment continuă să fie experimentale. Scopul lor este o îmbunătățire semnificativă a controlului pe termen lung a valorilor TA pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Bibliografie

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet. 2005, 365(9455), p. 217–23. [PubMed]
2. Calhoun D., Jones D., Textor S. et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension. 2008, 51(6), p. 1403–19. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141. [PubMed]
3. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A., Serdar D.J., Kieval R.S. *Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension*. Hypertension. 2004, 43(2), p. 306–11. [PubMed]
4. Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J. et al. *Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study*. J Am CollCardiol. 2010, 56(15), p. 1254–8. [PubMed]
5. Smithwick R.H. *Surgical treatment of hypertension*. Am J Med. 1948, 4(5), p. 744–59. [PubMed]
6. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A., Serdar D.J., Kieval R.S. *Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension*. Hypertension. 2004, 43(2), p. 306–11. [PubMed]
7. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K. et al. *Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial*. J Am CollCardiol. 2011, 58(7), p. 765–73. [PubMed]
8. Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H., Lovett E.G., Schafer J.E., Bisognano J.D. *Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial*. J Am SocHypertens. 2012, 6(2), p. 152–8. [PubMed]
9. Bakris G., Nadim M., Haller H., Lovett E., Bisognano J. *Baroreflex activation therapy safely reduces blood pressure for at least five years in a large resistant hypertension cohort*. J Am SocHypertens. 2014, 8(4), p. 9.
10. Hoppe U.C., Brandt M.C., Wachter R. et al. *Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial*. J Am SocHypertens. 2012, 6(4), p. 270–6. [PubMed]
11. Clinical Trials [Internet] Bethesda, MD: National Institutes of Health; c2015. Controlling and Lowering Blood Pressure with the MOBIUSHD™ (CALM-FIM_US); 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831895>.
12. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. *Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension*. A J Hyperten. 2005, 18(11), p. 1422–8. [PubMed]
13. Weber F., Anlauf M. *Treatment resistant hypertension--investigation and conservative management*. DeutschesÄrzteblatt International. 2014, 111(25), p. 425–31. [PMC free article] [PubMed]
14. Isenberg E.M., Peet M.M. *The influence of supra-diaphragmatic pleurotomy on the heart in hypertension*. Am Heart J. 1948, 35(4), p. 567–83. [PubMed]
15. Page I.H., Heuer G.J. *A surgical treatment of essential hypertension*. J Clin Invest. 1935.
16. Fee H.J., Levisman J.A., Dickmeyer J.P., Golding A.L. *Hemodynamic consequences of femoral arteriovenous bovine shunts*. Ann Surg. 1976, 184(1), p. 103–6. [PMC free article] [PubMed]
17. Faul J., Schoors D., Brouwers S. et al. *Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension*. J Vasc Surg. 2014, 59(4), p. 1078–83. [PubMed]

NOI VIZIUNI ASUPRA FACTORILOR DE RISC AI HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII – ROLUL HIPOVITAMINOZEI D ȘI HIPERHOMOCISTEINEMIEI

Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr. șt. med., conf. cercetător,

Svetlana COJOCARI – dr. șt. med.,

Lilia BICHIR-THOREAC – cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) esențială – o patologie multifactorială, își poate avea rădăcinile în copilărie. Unii din factorii de risc pot fi prezenți încă din perioada intrauterină, alții apar în copilărie și evoluează astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții. Prin urmare, perioada copilăriei este ținta de acțiune a factorilor de risc ai HTA. Totodată, cercetările din ultimul deceniu sunt axate pe identificarea factorilor noi de risc, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. În acest articol sunt analizate actualizările literaturii de specialitate asupra factorilor de risc tradiționali ai HTA esențiale la copii, precum și rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemieii în abordarea copilului hipertensiv.

Cuvinte-cheie: factori de risc, copii, hipertensiune arterială, homocisteina, vitamina D.

Summary. New views on the risk factors for the essential arterial hypertension at children – the role of the hypovitaminosis and hyperhomocysteinemia

Essential arterial hypertension (AHT) is a multifactorial pathology that can have its roots in the childhood. Some of the risk factors can already be stated in the intrauterine period, others appear in the childhood and develop so, that remain for the whole life. Thus, the childhood is namely the period for the development of the risk factors of the AHT. At the same time the recent investigations are focused on the revealing of the new risk factors, that will identify AHT at the preclinical stage to initiate taking prophylaxis measures earlier. In this article are analyzed the updates on the traditional risk factors of AHT, as well as the role the D-hypovitaminosis and hyperhomocysteinemia in the treating of a hypertensive child in the specialty literature.

Key words: risk factors, children, hypertension, homocysteine, vitamin D.

Резюме. Новые взгляды на факторы риска артериальной гипертензии у детей – роль гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) - является многофакторной патологией, имеющая свое начало в детском периоде. Некоторые факторы риска в развитии данного заболевания присутствуют во внутриутробном периоде, тогда как другие появляются в детстве и сохраняются на протяжении всей жизни. В то же время исследования последнего десятилетия направлены на выявление новых факторов риска, которые смогут идентифицировать АГ на до клинических стадиях и поспособствуют принятию преждевременных профилактических мер. В данной статье рассматриваются новаторские данные касающиеся традиционных факторов риска, а также роли гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии в развитии АГ в детском периоде.

Ключевые слова: факторы риска, дети, артериальная гипертензия, гомоцистеин, витамин D.

Epidemiologia hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Studiile epidemiologice existente au constatat că HTA a persoanelor adulte poate începe la vârste fragede și se asociază invariabil cu morbiditatea cardiovasculară, neurovasculară și renală. Chen și Wang într-o revizuire sistematică au identificat 60 de studii de cohortă, care au urmărit fenomenul de „tracking” al HTA. Coeficientul mediu de corelație la urmărirea tensiunii arteriale sistolice (TAS) a fost de 0,38, iar pentru tensiunea arterială diastolică (TAD) a fost de 0,28. Conform autorilor, tensiunea arterială (TA) în copilărie, indiferent

dacă este normală sau înaltă, constituie un factor predictiv pentru HTA a adultului, astfel consolidându-se importanța recunoașterii timpurii a acesteia [1].

Este de remarcat și faptul că în pofida studiilor efectuate, prevalența HTA pediatrică la nivel mondial este dificil de evaluat, datorită diferențelor regionale în definirea, distribuirea datelor de referință a valorilor tensionale, a diverselor metode de măsurare a TA. O meta-analiză recentă, pentru estimarea prevalenței HTA la copii a identificat inițial 2360 de articole, 17 au fost considerate eligibile. Această meta-analiză a inclus 79231 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani.

Prevalența globală a HTA la copii a fost estimată de 8,9% [interval de încredere 95% (CI 95%): 7,5-10,3] în ansamblu, 10,3% (IC 95%: 7,5-12,6) la băieți și 9,1% 95% CI: 7,4-10,7) la fete. Ratele de prevalență a TAD și TAS ridicate au fost estimate la 6,6% (ÎI 95%: 3,9-9,2) și respectiv 6,9% (ÎI 95%: 5,6-8,2) [2].

O altă analiză a tendințelor HTA la nivel mondial, a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate, au crescut în țările cu venituri mici și au rămas constant ridicate în centrul și estul Europei [3]. În țările cu venituri ridicate (Canada, Coreea de Sud, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Singapore, Australia) prevalența de vârstă standardizată a HTA a fost <13% la fete și <19% la băieți. În schimb, în Europa Centrală și de Est (Croația, Letonia, Lituania, Slovenia și Ungaria), prevalența HTA la băieți a fost de peste 35%. Aceste constatări subliniază efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensiionale. Diferențe asemănătoare legate de statutul etnic și socioeconomic au fost observate și în rândul copiilor din SUA și Polonia, unde prevalența HTA a variat de la 5,6% la copiii cu vârsta de 10 ani la 7,9% la adolescenți cu vârsta de 18 ani [4]. Cu toate acestea, prevalența HTA fost mai mare în mediul rural (9,9%), decât în orașele mari (4,4%) și în rândul copiilor ai căror părinți au avut un nivel de educație scăzut (7,2 vs 3,5% din copiii părinții cărora au fost bine educați), și a fost asociată cu venituri mai mici (5,3 vs 3,4%) [5]. Conform altor studii din Europa Centrală, prevalența HTA la adolescenți a fost de 2,2% în Elveția, 2,5% în Ungaria și 4,9% în Polonia [6-8]. Datele din Europa de Sud au identificat o prevalență mai mare a HTA: adolescentul cu HTA a fost estimat la 9% în Turcia, 12% în Grecia și 13% în Portugalia [9-11].

Epidemia de obezitate la copii face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA [12]. Într-un studiu realizat de Genovesi și colegii săi HTA s-a găsit la 1,4% din copiii cu greutatea normală, la 7,1% din persoanele supraponderale și la 25% din adolescenții obezi [13]. Riscul relativ a HTA pentru pacienții supraponderali a fost de 3,26 (CI: 2,5-4,2), bazat pe un model de regresie multiplă, în afară de sex, IMC a fost cel mai puternic factor determinant al adolescentului hipertensiv [14]. Untr-un alt studiu la care au participat 57 915 copiii, cu vârsta 6-18 ani, s-a raportat o prevalență a HTA la copiii cu supraponderabilitate și obezitate între 27 și 47%, în funcție de valorile de referință diferite [15]. Datele studiului efectuat de Zang și Wang, pe un număr de 8568 elevi cu vârste între 7-18 ani, au arătat că atât valorile TAS, cât și ale TAD au crescut progresiv cu vârsta. Prevalența HTA a fost de 24,07% pentru băieți și de 22,36% pentru fete cu o prevalență a supraponderalității și obezității în cele două grupuri de 14,31% [16].

Factorii de risc ai hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Factorii de risc cardiovasculari pot fi clasificați în două grupuri: modificabili și nemodificabili. Primii sunt cei care într-o perspectivă de prevenire, se poate interveni și corecta, și includ fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, inactivitatea fizică, consumul excesiv de alcool, aportul ridicat de sodiu. Un stil de viață sănătos are o influență pozitivă asupra tuturor acestor factori de risc. Factorii de risc nemodificabili nu sunt supuși intervenției și implică antecedentele personale și familiale de HTA.

• Factorii de risc genetici

Studiile au demonstrat că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA de la 20% până la 50% [17]. Există dovezi extinse din studiile de familie că TA are un grad moderat de ereditare, 15-40% din TAS de birou și 15-30% din TAD de birou, este explicată prin variația factorilor genetici [18]. O analiză a variabilității TA urmărită timp de 25 de ani a arătat că variația TAS /TAD cu vârsta (cu procesul de îmbătrânire) are o componentă genetică (33-43% pentru TAS și 24-25% pentru TAD) [19].

• Factorii de risc prenatali

Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. O greutate scăzută la naștere, conform definiției OMS este greutatea sugarilor născuți vii <2500 g sau sub 10th percentila pentru vârsta gestațională (mică pentru vârsta gestațională). O meta-analiză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin TAS mai mare cu 2,6 mm Hg [20].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multiple, incluzând nefrogenesa întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelială, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină. Este cunoscut faptul că creșterea activității simpatică are un rol important în realizarea HTA. În cazul copiilor cu greutatea mică la naștere, s-a observat o creștere a frecvenței cardiace și o reducere a variabilității frecvenței cardiace în timpul somnului, în comparație cu sugarii cu greutate normală la naștere, ceea ce indică afectarea activității nervului autonom. În viața adultă, sugarii cu

greutate redusă la naștere prezintă, de asemenea, o rată crescută a ritmului de repaus. Această condiție a fost demonstrată într-un studiu experimental pe animale, care a utilizat modelul de insuficiență placentară la șobolani. Denervarea rinichilor la șobolani nou-născuți a împiedicat dezvoltarea HTA. Creșterea activității simpatice poate afecta natriureza și vasoconstricția, care determină creșterea TA [21].

Disfuncția endotelială are de asemenea un rol important în patofiziologia bolilor cardiovasculare (BCV), inclusiv a HTA. În cazul copiilor cu greutate mică la naștere este prezentă disfuncția endotelială, care în diferite studii este documentată de prezența dilatării mediate de fluxul afectat. Disfuncția endotelială provoacă remodelarea vasculară perturbată, reactivitate vasculară și activitate inflamatorie crescută – aceste procese având roluri importante în dezvoltarea HTA și a aterosclerozei. Disfuncția endotelială în cazul copiilor cu greutate scăzută la naștere este cauzată de reducerea expresiei și a activității sintezei endoteliale a oxidului de azot (eNOS), a disponibilității reduse a substratului pentru producerea de NO și a stresului oxidativ crescut [21].

Un alt factor care poate juca un rol important în corelarea dintre greutatea mică la naștere și HTA constituie cantitatea și proporția de elastină în vasele sangvine. Elastina este o proteină polimerică cu greutate moleculară mare, localizată în aortă cu funcție de reglare a elasticității vaselor de sânge, atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Elastina are o durată de înjumătățire de cca 40 de ani. Odată cu vârsta, cantitatea de elastină devine mai mică și, prin urmare, cauzează rigiditate vasculară. Unele studii au demonstrat că cantitatea de elastină vasculară este mai mică la copiii cu greutate mică la naștere, față de greutate normală la naștere [22].

Barker and Hales au emis ipoteza numită fenotipul economic. Ipoteza sugerează că subnutriția fetală provoacă o adaptare metabolică și/sau fiziologică, care are scopul de a asigura aprovizionarea nutrițională a organelor vitale, cum ar fi creierul, sacrificând organele mai puțin vitale, cum ar fi pancreasul. Adaptarea care are loc în perioadele critice poate fi permanentă, cum ar fi celulele β pancreatice reduse și receptorii scheletici ai insulinei, care mai târziu pot dezvolta rezistență la insulină. Este cunoscut faptul că rezistența la insulină are un rol important în mecanismul de realizare a HTA prin anumite efecte cum ar fi stimularea sistemului nervos simpatic și retenția de sodiu. În studiul Enigma (*The Enigma Study*) realizat de către Miles și colegii săi, care a implicat 882 de participanți, realizat în Anglia s-a constatat la băieții cu greutate mică la naștere valori majorate ale TAS ($p=0,04$) și a frecvenței pulsului central ($p=0,03$) [23]. Mu și colegii săi au realizat un stu-

diu similar de meta-analiză, care a inclus 27 studii. S-a constatat că greutatea mică la naștere (<2500 grame) s-a asociat cu un risc crescut de realizare a HTA, comparativ cu greutatea la naștere > 2500 grame (OR 1,2; 95% CI; 1,13; 1,30). Atunci când greutatea mică la naștere <2500 grame a fost comparată cu greutatea la naștere >2500 grame, s-a obținut o creștere a TAS medie de până la 2,28 mmHg (95% CI 1,24; 3,33). Rezultatele indică asupra faptului că există o corelație liniară inversă între greutatea la naștere și riscul de realizare a HTA [20]. Însă Chiolero și colegii săi, efectuând o altă analiză asupra a trei studii de cohortă, care au inclus 1004 subiecți cu vârste cuprinse între 5,5-9,1 ani, 1886 cu vârste cuprinse între 9,1-12,5 ani și 1575 în vârstă de 12,5-15,5 ani, au obținut rezultate contradictorii. Studiul concluzionează că modificările în greutatea corporală, indiferent de greutatea la naștere, au un rol important asupra TA la acei copii, la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere [24].

Există unele dovezi care indică că rinichii joacă un rol crucial în patogeneza HTA. Studii experimentale cât și clinice sugerează relația dintre numărul scăzut de nefroni și realizarea HTA. La om, nefrogenesa se termină la a 34 săptămână de vârstă gestațională și nu există nicio creștere a numărului de nefroni până la sfârșitul vieții [25]. Hughson și colab., într-un studiu de autopsie au constatat că o creștere de 1 kg a greutății la naștere contribuie la o creștere a numărului de glomeruli cu peste 250 000 [26]. Studiile privind nou-născuții albi au identificat câteva variante polimorfe ale genei receptorului tirozin kinazei umane asociate cu o reducere cu 10-23% a volumului de rinichi la nou-născuți [27]. Keijzer-Veen M.G. și colegii săi au demonstrat că mărimea rinichilor se corelează pozitiv cu numărul de glomeruli per rinichi [28]. În studiul observațional cu participarea a 793 de subiecți din 205 familii, în cadrul studiului observațional *Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH)*, s-a demonstrat că lungimea rinichiului depinde în 50% de cazuri de factorii genetici [29]. Prin urmare, se poate presupune că numărul de nefroni depinde de factorii de mediu în restul 50%. Diferiți factori de mediu pot influența nefrogenesa și pot afecta numărul de nefroni și TA a fătului în viața adultă. În primul rând, se referă la cantitatea de aport de proteine în timpul sarcinii. S-a demonstrat că descendenții mamelor care au experimentat o cantitate limitată de aport de proteine în timpul sarcinii s-au caracterizat printr-un număr mai mic de nefroni și prin creșterea presiunii sangvine arteriale medii [30]. În diferite studii, experimentale și clinice, s-a estimat că reducerea numărului de nefroni funcționali datorită consumului

redus de proteine a variat de la 11% la 30% [31]. În studiile experimentale efectuate pe șobolani, Burdge et al. au demonstrat că restricția de admisie a proteinei în timpul sarcinii a redus metilarea ADN a genei PPAR alfa la urmași [32]. În plus, o astfel de dietă maternă a redus expresia AT1 și AT2 receptorilor la descendenți [33]. Un alt factor care contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [34]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor cărora au scăzut concentrația plasmatică a vitaminei A în timpul sarcinii [35]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [36]. Numărul de nefroni fetal este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă. Atât cantitatea de sodiu prea mare, cât și cantitatea prea mică de sodiu conduc la reducerea numărului nefronilor la descendenți. Dieta bogată în sodiu reduce activitatea sistemului renină-angiotensină. Activitatea sistemului renină-angiotensină a rinichiului fetal este necesară pentru creșterea adecvată a rinichilor. Pe de altă parte, aportul prea scăzut de sodiu scade fluxul sangvin prin placenta. Ambele mecanisme par să afecteze negativ numărul de nefroni din rinichii fătului. Într-un alt studiu experimental s-a demonstrat că consumul de etanol în timpul sarcinii reduce numărul de nefroni la făt și are ca rezultat creșterea TA în timpul vieții adulte [37-40]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetal prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiul experimental la șobolani. În unele studii observaționale la om, TAS a crescut atât în copilărie, cât și în viața adultă la descendenții mamelor care au fumat în timpul sarcinii [40-43].

Mecanismele implicate în programarea fetală sunt epigenetice. Modificările epigenetice implică modificarea expresiei genelor fără a schimba materialul genetic. Acestea constau în modificarea structurii sau funcției ADN prin metilarea ADN-ului, modificarea histonei și micro ARN. Cele mai importante modificări epigenetice sunt metilarea ADN-ului. Metilarea modifică structura genelor prin atașarea unei grupări metil la citozină. Acestea pot schimba expresia genei. În ultimii ani, unele studii au arătat o relație între expunerea la nutrienți în timpul sarcinii și schimbarea metilației ADN-ului fetal [44]. Hogg și colab. au observat o creștere a metilării ADN-ului în placenta femeilor însărcinate diagnosticate cu HTA, comparativ cu femeile cu TA normală [45]. Studiile experimentale efectuate pe șobolani au arătat că aportul crescut de acid folic în timpul sarcinii a îmbunătățit metilarea în gena receptorilor glucocorticoizi și are ca rezultat o creștere a TA la des-

cendenții susceptibili. Activitatea enzimei 11 β -HSD2 este reglată prin metilarea histonei genei sale. În studiile experimentale efectuate pe șoareci s-a demonstrat că metilarea rezidului de lizină 79 la histonul H3 reduce expresia genei 11 β -HSD2 [46-48]. O creștere anormală a metilării promotorului 11 β -HSD2 poate să conducă la HTA. S-a demonstrat că deficitul de calciu la șobolanii în perioada de graviditate duce la o reducere a genei de metilare 11 β -HSD1 și a receptorului glucocorticosteroid NR3C1 la descendenți [49]. Se știe că creșterea concentrației plasmatice de cortizol conduce la HTA [50]. În plus, o dietă scăzută în proteine în timpul sarcinii determină hipometilarea AT1b receptorului de angiotensină în glandele suprarenale ale descendenților. Al doilea mecanism de reglementare epigenetică este o modificare post-tranlațională a histonei. S-a demonstrat că acetilarea histonei joacă un rol-cheie în dezvoltarea HTA asociate cu glucocorticoizii. În plus, acetilarea histonei joacă un rol important pentru reglarea în sens pozitiv a activității 11 β -HSD2 în placenta umană [51]. Glucocorticoizii pot programa fătul la dezvoltarea HTA prin modificări epigenetice. S-a demonstrat că dexametazona contribuie la o reducere a expresiei genei interferon-gamma prin deacetilarea histonei. Aceasta duce la dezvoltarea HTA la urmași. Al treilea mecanism de reglementare epigenetică poate fi o reglementare bazată pe micro ARN (*miRNA*). Aceste mici fragmente de ARN inhibă degradarea ARN-ului mesager (*mRNA*) și transcrierea. A fost demonstrat atât *in vitro*, cât și *in vivo* că expresia receptorului glucocorticosteroid și activitatea este redusă prin miR-124 și miR-18 [52]. Alte studii au demonstrat că celelalte tipuri de miARN reduc expresia receptorilor glucocorticoizi în glandele suprarenale la șoareci. Aceste mecanisme pot fi, de asemenea, implicate în patogeneza HTA la descendenți [53]. Din acest motiv factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetal pot, de asemenea, predispuce la dezvoltarea HTA în viața adultă.

Prin urmare, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului, consumul de alcool și medicamente.

• Factorii de risc modificabili

Factorii de risc ca fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, excesul de sare, alimentația incorectă – își au rădăcinile adesea în copilărie.

OMS consideră că prevalența obezității atinge pragul epidemiei, această creștere este legată, pe de o parte, de schimbările aduse modului de viață, schimbări care facilitează sedentarismul și creșterea în greutate, și, pe de altă parte, de factorii genetici individuali sau de grup etnic. Efectul masei corporale asupra TA

se poate observa din copilărie până la vârsta avansată. Copiii care adaugă în greutate foarte rapid, în special în perioada adolescenței, demonstrează, în general, o creștere mai rapidă a TA în funcție de vârstă și sunt predispuși la apariția HTA la etapa de adult [54].

Activitatea fizică insuficientă în rândul adolescenților reprezintă o problemă semnificativă în toate regiunile lumii. La nivel global, 81% dintre adolescenții cu vârste cuprinse între 11 și 17 ani nu au respectat recomandarea OMS de 60 de minute de activitate fizică pe zi. Fetele adolescente (84%) au fost mai puțin active decât băieții adolescenți (78%) (OMS 2014) [55]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie crește densitatea receptorilor α -adrenergici), agregare plachetară, creștere neadecvată a minut – volumului în raport cu necesitățile organismului și cu diminuarea metaboliților vasodilatatori (acid lactic, piruvic), în primul rând, de origine musculo-scheletică [56].

În ultimul timp, încărcările neuropsihice au devenit și ele o normă a vieții contemporane, ceea ce a dus la răspândirea și întinerirea HTA stres-induse. Stresul sever și prelungit, conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția HTA și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cei mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul, prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale „părinte-copil” prezente la aceste vârste datorită diferenței dintre generații [57,58].

Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuite doar patologiei adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe. Aceștia reprezintă factori de risc cu acțiune sinergică majorând riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Prevalența consumului de alcool în rândul persoanelor în vârstă de 15-19 ani este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți 55% vs fete 38%) și în Europa de Est (băieți 69% vs fete 49%) [59]. *Monthly heavy episodic drinking (HED)* – a definit ca consumul de cel puțin 60 de grame de alcool cu cel puțin o ocazie în ultimele 30 de zile – este mai răspândit la nivel mondial în rândul adolescenților cu vârste între 15-19 ani (11,7%) decât în rândul populației totale în vârstă de 15 ani sau mai mult (7,5%), de asemenea, este de trei ori mai probabil la bărbaii adolescenți (16,8%) decât la fete (6,2%) (WHO, 2014) [60]. Deși, tendințele variază în funcție de regiune și de țară, consumul de alcool pe cap de locuitor (>15 ani) a crescut în ultimii ani în întreaga lume.

Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme prin care excesul cronic de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortizol și renină, creșterea nivelului plasmatic de sodiu și calciu [61].

Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [62]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (vârsta 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii este de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4% în Indonezia. În special, consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigară au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri [63]. Mai mult de 30% dintre femei și 40% din copii și adolescenții din întreaga lume (0-14 ani) au raportat o expunere pasivă la fumul de țigară [64]. După OMS, fără acțiuni preventive numărul anual de decese din cauza tutunului este de așteptat să crească până în 2030 la 8 milioane de decese pe an [65]. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelial să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă nivele joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului, tot ei au titru crescut de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [57, 58].

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fundal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [66]. Ferreira și colegii săi în studiul efectuat au constatat că, asociate cu factorul genetic, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a TA [17]. Un alt studiu a găsit o corelație pozitivă între aportul de sodiu și TA, după ajustarea pentru vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), consumul de potasiu și alcool [67]. Cu toate acestea,

aportul ridicat de sodiu nu este suficient pentru dezvoltarea HTA, deoarece nu toate persoanele cu conținut ridicat de sodiu din dietă o dezvoltă. Acest fenomen se numește sensibilitate la sodiu. Această sensibilitate este mai evidentă la pacienții cu HTA severă, pacienți obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, la vârstnici și la cei cu hiperaldosteronism [68] (caracterizat prin creșterea concentrațiilor plasmatice al aldosteronului urinar, supresia activității reninei plasmatice, hipopotasemia și alcaloză metabolică [69]). Rezultatele altor studii sugerează că aportul scăzut de potasiu în dietă poate fi o condiție importantă în geneza HTA [70]. Un alt studiu efectuat la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani a arătat că relația de sodiu/potasiu din dietă este mai importantă în determinarea TA în copilărie decât aportul de sodiu în monoterapie [71].

• Noi factori de risc în abordarea copilului hipertensiv

În ultimul deceniu cercetările s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA, pe lângă cei genetici și tradiționali, cum ar fi – hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia.

Vitamina D

Derivatul hormonal al vitaminei D – 1,25-dihidroxitamina D (1,25 [OH] 2D) sau calcitriolul a fost implicat în multe procese fiziologice dincolo de homeostazia calciului și fosforului și probabil joacă un rol în mai multe stări de boală cronică, în special în bolile cardiovasculare. Datele experimentale sugerează că 1,25 (OH) 2D afectează direct mușchiul cardiac, controlează secreția hormonului paratiroidian, reglează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și modulează sistemul imunitar. Din cauza acestor efecte biologice, deficitul de vitamina D a fost asociat cu HTA, mai multe tipuri de boli vasculare și insuficiență cardiacă. Deci deficitul de vitamina D ar putea ridica multiple probleme [72-74].

Percepția asupra faptului că vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de Robert Scragg, care a ridicat ipoteza că creșterea bolilor cardiovasculare în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în timpul iernii [73]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere în publicațiile pe această temă în ultimii 10 ani.

Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanță pentru sistemul cardiovascular, în funcție de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge și a inimii (Fig.1) [74].

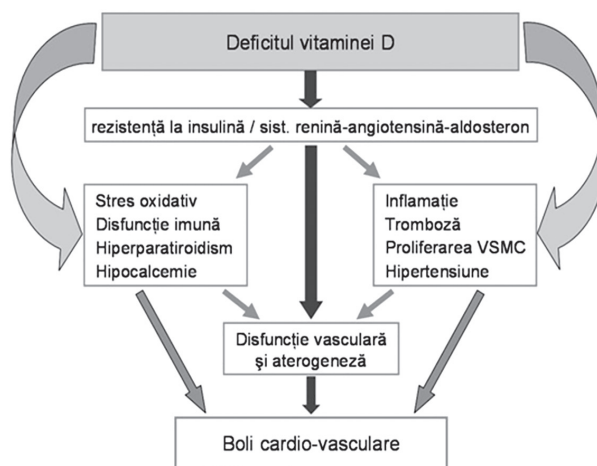


Fig.1. Model conceptual al intervenției hipovitaminozei D în patogeneza bolilor cardiovasculare (după Artaza JN și col)

Notă: VSMC – celule musculare netede vasculare

În afară de metabolizarea metabolică minerală, activarea VDR are de asemenea, un efect supresiv asupra sintezei hormonului paratiroidian [75]. Concentrațiile serice ridicate ale hormonilor paratiroidieni sunt asociate cu factori de risc cardiovascular, cum ar fi boala renală cronică și obezitatea, și cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare [76]. Studiile experimentale indică faptul că hormonul paratiroid are diverse efecte asupra sistemului cardiovascular, incluzând promovarea suprasolicității cardiomiocitelor intracelulare, generarea de stres oxidativ, acțiuni proaritmice și inducerea hipertrofiei miocardice, a disfuncției endoteliale și a secreției de aldosteron [74, 77].

Unele cercetări au sugerat proprietăți antihipertensive pentru vitamina D, care ar putea fi mediată prin ameliorarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Activarea VDR suprimă transcripția genei reninei prin blocarea activității elementului de răspuns cAMP în promotorul genei renină [78]. Acest fapt ar putea explica tendința hipertensivă la persoanele cu insuficiență și deficiență a vitaminei D [79-81]. Într-un studiu transversal, Forman și colegii săi au studiat relația dintre nivelele de vitamină D și TA la 184 de persoane normotensive. Comparativ cu persoanele cu statut adecvat de vitamina D, cei cu deficit de vitamina D sau insuficiență a vitaminei D au avut niveluri plasmatice crescute de angiotensină II și de activitate a reninei. Mai mult, activitatea intrinsecă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron reflectată de răspunsul de flux plasmatic renal la angiotensina II infuzată a fost, de asemenea, crescută [80]. Aceste rezultate au sugerat că o scădere a nivelului de vitamină D din plasmă ar putea fi asociată cu o creștere a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron [78-81].

Kung-Ting Kao și colegii săi au analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici într-o cohortă de tineri obezi (N=229 copii, vârsta 3-18 ani, 116 băieți). În analiza de regresie ajustată multivariabil, 25 (OH) D a fost semnificativ mai scăzută la copiii cu HTA după ajustarea pentru indicele de masă corporală (P -trend=0,004) sau masa totală a grăsimii (P -trend = 0,01) [82]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*The National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) D3 și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și indicele de masă corporală. Studiul a inclus 5281 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani. TAS a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric al 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 <48,1 nmol/L) decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la <66,2 nmol/L) și mare (ser 25 (OH) D3 >66,2 nmol/L) (109,8±0,5 față de 108,2±0,4 și 108,4±0,4 mmHg, p=0,01) [83]. În mod similar, într-un alt studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 <50 nmol/L) a fost asociat cu creșterea TAD și presiune arterială medie. În acest studiu, TAD a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală (p=0,04) [84]. Pacifico și colab. au constatat că, odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) D3, a existat o scădere semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD [85]. Petersen și colegii săi, de asemenea, au constatat că fiecare creștere serică cu 10 mmol/l a 25 (OH) D3 a fost asociată cu o valoare a TAD mai scăzută (-0,3 mmHg, interval de încredere 95% -0,6, -0,0) (p=0,02) index [86].

Alte studii experimentale sugerează că vitamina D poate proteja împotriva aterosclerozei prin inhibarea transformării macrofagilor în celulele spumante și prin creșterea efluxului de colesterol [87]. Repararea endoteliului poate fi promovată prin producerea de factor de creștere endotelial vascular (VEGF) indusă de 1,25 (OH) 2D în celulele musculare netede vasculare. Reglarea pozitivă a receptorului de endotelină tip B (ED-NRB) și negativă a expresiei receptorului de oxitocină (OXTR) prin activarea VDR poate duce la relaxarea vasului. Alte proprietăți antiaterosclerotice ale activării VDR includ acțiuni antiinflamatorii, cum ar fi, reducerea expresiei NFκB și IL6 în celulele endoteliale, reducerea trombogenității – prin intermediul factorului tisular (F3) și creșterea reglajului expresiei trombomodulinei (THBD) în celulele endoteliale și macrofagi – producția de oxid nitric de tip endotelial [88, 89]. Mai mult, s-a demonstrat că activarea VDR promovează repararea vasculară prin circularea celulelor mioeloido angiogene prin inducerea factorului 1 derivat din celulele

stromale (SDF-1) [88]. Dimpotrivă, o mică parte din studiile experimentale au indicat unele efecte potențial proaterosclerotice ale vitaminei D, cum ar fi aderența monocitelor crescute la celulele endoteliale [89].

Prin urmare, vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară. Numeroase studii au arătat, așa cum s-a demonstrat mai sus, o puternică asociere independentă între hipovitamina D și riscul cardiovascular. Creșterea dovezilor sugerează că efectele asupra sistemului cardiovascular pot proveni atât din acțiuni indirecte, prin modularea factorilor de risc cunoscuți, cât și prin acțiuni directe asupra celulelor cardiace și vasculare.

Deși este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă.

Homocisteina (Hcy)

Homocisteina (Hcy) este un aminoacid ce conține sulf și reprezintă un produs intermediar în metabolismul metioninei, un aminoacid esențial. Este prezentă în plasmă în patru forme diferite: circa 1% circulă sub formă de tiol liber, 70-80% rămâne legată de proteinele plasmatiche, în principal de albumină și 20-30% sub formă de homocisteină dimerică. Homocisteina este un determinant cheie al ciclului de metilare [90]. Măsurarea homocisteinei totale plasmatiche sau serice reprezintă suma homocisteinei oxidate și legată de proteină. Hiperhomocisteinemia se caracterizează printr-un nivel seric de homocisteină din sânge peste 15 μmol/L. Homocisteina conține o grupă reactivă de sulfhidril, care poate reacționa cu constituenții plasmatici, ceea ce poate provoca leziuni oxidative [91]. Factorii care pot influența concentrația de homocisteină sunt factorii genetici, medicamentele, condițiile clinice (disfuncția renală și tiroidiană, cancerul, psoriazisul, diabetul zaharat), stilul de viață (alcoolul, tutunul, cafeaua), genul, menopauza, masa musculară etc. După alți autori vitamina B12 și nivelurile de acid folic sunt printre factorii determinanți importanți ai homocisteinei plasmatiche, nivelele homocisteinei plasmatiche au fost raportate ca fiind corelate negativ cu nivelurile de vitamina B12 și acid folic [92].

Pot fi distinse două tipuri de hiperhomocisteinemii:

- forme rare severe cauzate de mutații majore de gene, care codifică enzimele responsabile pentru metabolismul homocisteinei;
- mai frecvente sunt formele moderate a hiperhomocisteinei, legate de factorii genetici și de mediu.

Un grup de cercetători, analizând 678 studii (din 1997 până în 2011), au constatat în cele mai multe studii, valori serice mai mari ale homocisteinei la băieți

(5,22-13,30 $\mu\text{mol/L}$) decât la fete (4,84-10,4 $\mu\text{mol/L}$). Este de remarcat și faptul că în unele studii s-a găsit o relație puternică între nivelul seric a homocisteinei și istoria paternală de BCV, iar altele au arătat o relație direct proporțională între creșterea nivelului de homocisteină și vârstă [93, 94]. Într-un alt studiu o concentrație semnificativ mai mare de homocisteină a fost observată în grupul pacienților fumători cu HTA, comparativ cu pacienții nefumători. Însă nu a fost observată nicio corelație între nivelurile de homocisteină cu vârstă, TAS și TAD. La voluntarii sănătoși s-a constatat doar o corelație între vârstă și concentrația de homocisteină serică [95]. Într-un alt studiu transversal la care au participat 483 de copii cu vârsta de 7-15 ani de ambele sexe s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori, care stabilesc un scenariu epidemiologic important al morbidităților prin boli non-transmisibile: genul masculin (PR=3,74; $p<0,01$), vârstă ≥ 12 ani (PR = 2,56; $p<0,01$); supraponderabilitatea (PR=2,32, $p=0,02$), HTA (PR=1,97; $p<0,01$), niveluri scăzute de HDL-C (PR=1,21; $p=0,03$); niveluri ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62; $p=0,03$), și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteiniei (PR=1,46; $p=0,02$) [96]. Având în vedere că acești factori sunt deja prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelurilor ridicate de Hcy, promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții. Cu toate acestea, rezultatele studiilor privind această asociere sunt incoerente. Într-o altă meta-analiză, care a inclus 11 studii cu un total de 16571 participanți (4830 cazuri de HTA), s-a constatat că nivelurile ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p<0,001$) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p<0,001$), dar nu în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p=0,939$) și studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p=0,297$) [97].

Ipoieza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că majorarea homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [95]. Homocisteina activează metaloproteinele și induce sinteza de colagen provocând dezechilibre în raportul elastină/colagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelurile ridicate

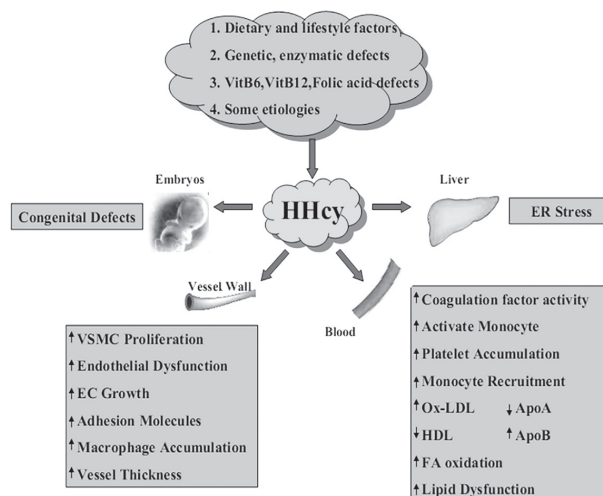


Fig. 2. Patogenia cardiovasculară propusă de hiperhomocisteinemie [99]

Notă: CE-Celulă endotelială; VSMC – Celule musculare netede vasculare; ER – Reticulul endoplasmic.

de homocisteina, eventual, scad biodisponibilitatea de oxid nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația. Homocisteina induce inflamația subclinică – contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză (Fig. 2) [98, 99].

Prin urmare, rolul homocisteinei în disfuncția endotelială este mediat de mecanisme care includ stresul oxidativ, activarea factorului-kb nuclear, inflamația și inhibarea sintezei oxidului de azot endothelial [100]. Alte studii au demonstrat că tratamentul hiperhomocisteiniei reduce zona plăcii aterosclerotice, reducând astfel riscul de tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral și boala cardiacă ischemică [101, 102]. Branko Sreckovic și colegii săi au constatat că pacienții cu sindrom metabolic (SM) și complicații vasculare au niveluri mai mari de homocisteină. Hiperhomocisteinemia se corelează cu insulinorezistența (IR), crescând stresul oxidativ, ce determină leziuni ale endoteliului vascular, care conduc la disfuncții endoteliale, HTA și ateroscleroză. Pacienții cu SM au obezitate abdominală, HTA, hipertrigliceridemie, factorii proinflamatorii majorați, IR, hiperhomocisteinemie și microalbuminurie ca markeri ai disfuncției endoteliale. O corelație între homocisteină cu HTA și hiperlipoproteinemie a arătat că homocisteina ar putea fi utilizată ca marker potențial pentru progresia aterosclerozei [103].

Toate aceste constatări demonstrează rolul potențial important al homocisteiniei în patogeneza BCV și metabolice. Cu toate acestea, mecanismul patogen care stă la baza acestor patologii rămâne neclar, necesitând continuarea cercetărilor în domeniu.

Concluzii

- Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață.
- Planificarea familiei, îmbunătățirea gradului de sănătate a părinților cu scop de a preîntâmpina sarcinile premature, nașterea copiilor cu greutatea mică la naștere, încurajarea alimentației naturale de durată ar putea micșora numărul copiilor ce suferă de BCV și metabolice.
- Factorii de risc modificabili pot fi influențați (înlăturați sau cel puțin diminuați) printr-o atitudine responsabilă, care trebuie îndreptată spre populația pediatrică expusă riscului tot mai ridicat, dar și cea mai receptivă la măsurile de prevenire, care se adresează unui stil de viață sănătos, cu alimentație corectă și sport.
- Deși în ultimul deceniu s-au înmulțit dovezile care demonstrează rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemia în realizarea HTA, sunt necesare studii suplimentare, pentru a demonstra legătura de cauzalitate.

Bibliografie

1. Chen X., Wang Y. *Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis*. Circulation. 2008, 117(25), p. 3171–3180.
2. Akbari, Maryam; Moosazadeh, Mahmood; Ghahramani, Sulmaz; Tabrizi, Reza; Kolahdooz, Fariba; Asemi, Zatollah; Lankarani, Kamran B. *High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Hypertension. 2017, 35(6), p. 1155–1163.
3. NCD Risk Factor Collaboration (2017) *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants*. Lancet. 2017, 389, p. 37–55.
4. Mieczysław Litwin. *Why should we screen for arterial hypertension in children and adolescents?* Pediatr Nephrol. 2018, 33, p. 83–92.
5. Kaczmarek M., Stawińska-Witoszyńska B., Krzyżaniak A., Krzywińska-Wiewiorowska M., Siwińska A. *Who is at higher risk of hypertension? Socioeconomic status differences in blood pressure among polish adolescents: a population-based ADOPOLNOR study*. Eur J Pediatr. 2015, 174, p. 1461–1473.
6. Chioloro A., Cachat F., Burnier M., Paccaud F., Bovet P. *Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight*. J Hypertens. 2007, 25, p. 2209–2217.
7. Katona E., Zrinyi M., Lengyel S., Komonyi E., Paragh G., Zatik J., et al. *The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study*. Blood Press. 2011, 20, p. 134–139.
8. Ostrowska-Nawarycz L., Nawarycz T. *Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź*. Kardiologia Pol. 2007, 65, p. 1079–1087.
9. Akgun C., Dogan M., Akbayram S., Tuncer O., Peker E., Taskin G., et al. *The incidence of asymptomatic hypertension in school children*. J Nippon Med Sch. 2010, 77, p. 160–165.
10. Papandreou D., Stamou M., Malindretos P., Rouso I., Mavromichalis I. *Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7–15 years*. Ann Nutr Metab. 2007, 51, p. 471–476.
11. Maldonado J., Pereira T., Fernandes R., Santos R., Carvalho M. *An approach of hypertension prevalence in a sample of 5381 Portuguese children and adolescents. The AVELEIRA registry. „Hypertension in children”*. Blood Press. 2011, 20, p. 153–157.
12. Rosner B., Cook N.R., Daniels S., Falkner B. *Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008*. Hypertension. 2013, 62, p. 247–254.
13. Genovesi S., Antolini L., Giussani M., Pieruzzi F., Galbiati S., Valsecchi M.G., et al. *Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension*. J Hypertens. 2008, 26, p. 1563–1570.
14. Sorof J.M., Lai D., Turner J., Poffenbarger T., Portman R.J. *Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children*. Pediatrics. 2004, 113, p. 475–482.
15. Flechtner-Mors M., Neuhauser H., Reinehr T., Roost H.P., Wiegand S., Siegfried W., et al. *APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems*. Am J Cardiol. 2015, 115, p. 1587–1594.
16. Zhang Y.J., Wang Y.O., Li L., Guo J.J., Wang J.B. *China's first rare-disease registry is under development*. Lancet. 2011, 378(9793), p. 769–70.
17. Ferreira J.S., Aydos R.D. *Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos*. Ciência e Saúde Coletiva. 2010, 15(1), p. 97–104.
18. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A., Invitti C., Litwin M., Mancia G., Pall D., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Sinha M., Stabouli S., Webb N.J., Wühl E., Zanchetti A. *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents*. J Hypertens. 2016, 34, p. 1887–1920.
19. Bonati M.T., Graziano F., Monti M.C., Crocama C., Terradura-Vagnarelli O., Cirillo M., et al. *Heritability*

- of blood pressure through latent curve trajectories in families from the Gubbio population study. *J Hypertens.* 2014, 32, p. 2179–2187.
20. Mu M., Wang S.F., Sheng J. et al. *Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis.* *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012, 105, p. 99–113.
21. Haerani Rasyid, Syakib Bakri. *Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension.* *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2016, 48(4), p. 320-324.
22. Zhang Y., Li H., Liu S., et al. *The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis.* *Hypertens Res.* 2013, 36, p. 725–35.
23. Miles K.L., McDonnell B.J., Maki-Petaja K.M., et al. *The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the enigma study.* *J Hypertens.* 2011, 29, p. 2324–31.
24. Chioloro A., Paradis G., Madeleine G., Hanley J.A., Paccaud F., Bovet P. *Birth weight, weight change, and blood pressure during childhood and adolescence: a school-based multiple cohort study.* *J Hypertens.* 2011, 29, p. 1871–9.
25. Quigley R. *Developmental changes in renal function.* *Curr. Opin. Pediatr.* 2012, 24, p. 184–190.
26. Hughson M., Farris A.B. 3rd, Douglas-Denton R. et al. *Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight.* *Kidney Int.* 2003, 63, p. 2113–2122.
27. Luyckx V.A., Bertram J.F., Brenner B.M. et al. *Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease.* *Lancet.* 2013, 382, p. 273–283.
28. Keijzer-Veen M.G., Devos A.S., Meradji M. et al. *Reduced renal length and volume 20 years after very pre-term birth.* *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, p. 499–507.
29. Pruijm M., Ponte B., Ackermann D. et al. *Heritability, determinants and reference values of renal length: a family-based population study.* *Eur. Radiol.* 2013, 23, p. 2899–2905.
30. Woods L.L., Weeks D.A., Rasch R. *Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis.* *Kidney Int.* 2004, 65, p. 1339–1348.
31. Bagby S.P. *Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming.* *J. Nutr.* 2007, 137, p. 1066–1072.
32. Burdge G.C., Slater-Jefferies J., Torrens C. et al. *Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations.* *Br. J. Nutr.* 2007, 97, p. 435–439.
33. Mesquita F.F., Gontijo J.A., Boer P.A. *Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life.* *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010, 43, p. 1010–1018.
34. Damian Gojowy, Marcin Adamczak, Andrzej Więcek. *Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension.* *Arterial Hypertens.* 2016, 20(4), p. 228–232.
35. Goodyer P., Kurpad A., Rekha S. et al. *Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study.* *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, p. 209–214.
36. Swali A., McMullen S., Hayes H. et al. *Processes underlying the nutritional programming of embryonic development by iron deficiency in the rat.* *PLoS One.* 2012, 7, p. 48133.
37. Tomat A.L., Veiras L.C., Aguirre S. et al. *Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology.* *Nutrition.* 2013, 29, p. 568–573.
38. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. et al. *Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring.* *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011, 301, p. 344–354.
39. Gray S.P., Denton K.M., Cullen-McEwen L. et al. *Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny.* *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, p. 1891–1902.
40. Gray S.P., Cullen-McEwen L.A., Bertram J.F., Moritz K.M. *Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid?* *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012, 39, p. 807–813.
41. Zarzecki M., Adamczak M., Wystrychowski A. et al. *Exposure of pregnant rats to cigarette-smoke condensate causes glomerular abnormalities in offspring.* *Kidney Blood Press. Res.* 2012, 36, p. 162–171.
42. Geerts C.C., Grobbee D.E., van der Ent C.K. et al. *Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort.* *Hypertension.* 2007, 50, p. 572–578.
43. Högberg L., Cnattingius S., Lundholm C. et al. *Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence.* *J. Hypertens.* 2012, 30, p. 693–699.
44. Anwar M.A., Saleh A.I., Al Olabi R. et al. *Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events.* *Vascul. Pharmacol.* 2016, p. 1537–1891.
45. Hogg K., Blair J.D., McFadden D.E. et al. *Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol signaling and steroidogenic genes in the placenta.* *PLoS One.* 2013, 8, p. 62969.
46. Burdge G.C., Lillycrop K.A., Phillips E.S. et al. *Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition.* *J. Nutr.* 2009, 139, p. 1054–1060.
47. Togher K.L., Togher K.L., O’Keeffe M.M. et al. *Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development.* *Epigenetics.* 2014, 9, p. 816–822.
48. Millis R.M. *Epigenetics and hypertension.* *Curr. Hypertens. Rep.* 2011, 13, p. 21–28.

49. Takaya J., Iharada A., Okihana H., Kaneko K. *A calcium-deficient diet in pregnant, nursing rats induces hypomethylation of specific cytosines in the 11b-hydroxysteroid dehydrogenase-1 promoter in pup liver*. Nutr. Res. 2013, 33, p. 961–970.
50. Whitworth J.A., Williamson P.M., Mangos G., Kelly J.J. *Cardiovascular consequences of cortisol excess*. Vasc. Health Risk Manag. 2005, 1, p. 291–299.
51. Li J., Wang W., Liu C. et al. *Critical role of histone acetylation by p300 in human placental 11b-HSD2 expression*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, p. 1189–1197.
52. Krukowski K., Eddy J., Kosik K.L. et al. *Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification*. Brain Behav. Immun. 2011, 25, p. 239–249.
53. Riester A., Issler O., Spyroglou A. et al. *ACTH-dependent regulation of microRNA as endogenous modulators of glucocorticoid receptor expression in the adrenal gland*. Endocrinology. 2012, 153, p. 212–222.
54. Pastucha D., Talafa V., Jana Malincikova et al. *Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood—a pilot study*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010, 154(1), p. 77–82.
55. WHO. *Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade*. Geneva: World Health Organization, 2014b.
56. Martinez-Gomez D., Tucker J., Heelan K. et al. *Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009, 163(8), p. 724–730.
57. Selem S.S., Castro M.A., César C.L., et al. *Validade da Hipertensão Autorreferida Associa-se Inversamente com a Escolaridade em Brasileiros*. Arq Bras Cardiol. 2013, 100(1), p. 52–59.
58. Ferrazzo K.L., Meinke G.S., Silva M.E., et al. *Pré-hipertensão, hipertensão arterial e fatores associados em pacientes odontológicos: estudo transversal na cidade de Santa Maria-RS, Brasil*. Rev Odontol UNESP. 2014, 43(5), p. 305–313.
59. Brumana L., Arroyo A., Schwalbe N.R., et al. *Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs*. British Medical Journal of Global Health. 2017, 2, p. 000295.
60. WHO. *Global status report on alcohol and health*. Geneva: World Health Organization, 2014.
61. Jennings G., Parati G. *Blood pressure up in a puff of smoke*. Journal of Hypertension. 2010, 28(9), p. 1806–1808.
62. WHO. *Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies*. Geneva: World Health Organization; 2017.
63. Xi, B., Liang, Y., Liu, Y. et al. *Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries*. Lancet Global Health. 2016, p. 795–805.
64. Öberg M., Jaakkola M.S., Woodward, A. et al. *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries*. Lancet. 2011, 377, p. 139–46.
65. WHO. *Global status report on noncommunicable disease 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
66. Isabel C. Pinto, Débora Martins. *Prevalence and risk factors of arterial hypertension: a literature review*. J Cardiovasc Med Ther. 2017, 1(2), p. 1–7.
67. Costa J.S., Barcellos F.C., Sclovitz M.L., et al. *Prevalência de Hipertensão Arterial em Adultos e Fatores Associados: um Estudo de Base Populacional Urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil*. Arq Bras Cardiol. 2007, 88(1), p. 54–59.
68. Ulbrich A.Z., Stabelini Neto A., Bertin R.L., et al. *Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos*. Motriz rev educ fis (Imp.). 2011, 17(3), p. 424–430.
69. Ribeiro M.J., Oliveira T.C., Salgado Filho N., et al. *Prevalência do Hiperaldosteronismo Primário em uma Liga de Hipertensão Arterial Sistêmica*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009, 92(1), p. 39–45.
70. De Oliveira-Martins S., Oliveira T., Gomes J.J., et al. *Fatores associados à hipertensão arterial nos utentes de farmácias em Portugal*. Revista de Saúde Pública. 2011, 45(1), p. 136–144.
71. Moura I.H., Silva G.R., Silva A.R., et al. *Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes*. Acta Paulista de Enfermagem. 2015, 28(1), p. 81–86.
72. Stefan Pilz, Nicolas Verheyen, Martin R. Gröbler, Andreas Tomaschitz, Winfried März. *Vitamin D and cardiovascular disease prevention*. Nature Reviews Cardiology. 2016, 13, p. 404–417.
73. Scragg, R. *Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation*. Int. J. Epidemiol. 2012, 10, p. 337–341.
74. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. *Vitamin D and the Cardiovascular System*. Clin J Am Soc Nephrol. 2009, 4(9), p. 1515–1522.
75. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L. & Carmeliet, G. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. Physiol. Rev. 2016, 96, p. 365–408.
76. van Ballegooijen, A. J., Reinders, I., Visser, M. & Brouwer, I. A. *Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Am. Heart J. 2013, 165, p. 655–664.
77. Tomaschitz, A. et al. *Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease*. Metabolism. 2014, 63, p. 20–31.
78. Chen, S., Sun, Y. & Agrawal, D. K. *Vitamin D deficiency and essential hypertension*. J. Am. Soc. Hypertens. 2015, 9, p. 885–901.
79. Wen Rui Xu, Hong Fang Jin, Jun Bao Du. *Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children*. Chinese Medical Journal. 2017, 130(23), p. 2857–2862.

80. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. *Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans*. Hypertension. 2010, 55, p. 1283-8.
81. Cuervo C., Abitbol C.L., Zilleruelo G.E., Freundlich M. *Fibroblast growth factor-23 and renin-angiotensin system levels in Vitamin-D-dependent rickets type I*. *Pediatr Nephrol*. 2016, 31, p. 1189-93.
82. Kung-Ting Kao, Nobia Abidi, Sanjeeva Ranasinha, Justin Brown, Christine Rodda, Zoe McCallum, Margaret Zacharin, Peter J. Simm, Costan G. Magnussen, Matthew A. Sabin. *Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity*. *Journal of paediatrics and child health*. 2015, 51(12), p. 1207-1213.
83. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. *Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006*. *Am J Clin Nutr*. 2011, 94, p. 225-33.
84. Tomaino K., Romero K.M., Robinson C.L., Baumann L.M., Hansel N.N., Pollard S.L., et al. *Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru*. *Am J Hypertens*. 2015, 28, p. 1017-23.
85. Pacifico L., Anania C., Osborn J.F., Ferraro F., Bonci E., Olivero E., et al. *Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents*. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165, p. 603-11.
86. Petersen R.A., Dalskov S.M., Sørensen L.B., Hjorth M.F., Andersen R., Tetens I., et al. *Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity*. *Br J Nutr*. 2015, 114, p. 1647-55.
87. Yin, K. et al. *Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015, 35, p. 2432-2442.
88. Norman, P. E., Powell, J. T. *Vitamin D and cardiovascular disease*. *Circ. Res*. 2014, 114, p. 379-393.
89. Ni, W. et al. *Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function*. *Hypertension*. 2014, 64, p. 1290-1298.
90. Ganguly P., Alam S.F. *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease*. *Nutr J*. 2015, 14, p. 6.
91. Atif A., Rizvi M.A., Tauheed S., Aamir I., Majeed F., Siddiqui K., Khan S. *Serum homocysteine concentrations in patients with hypertension*. *Pak J Physiol*. 2008, 4(1), p. 21-22.
92. Ali Yıldırım, Fatma Keleş, Gökmen Özdemir, Pelin Koşger, Birsen Uçar, Özkan Alataş, Zübeyir Kılıç. *Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents*. *Anatol J Cardiol*. 2016, 15(12), p. 1008-1013.
93. Akanji A.O., Thalib L., Al-Isa A.N. *Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: reference ranges and potential determinants*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012, 22, p. 900-6.
94. Papandreou D., Mavromichalis I., Makedou A., Rouso I., Arvanitidou M. *Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population*. *Clin Nutr*. 2006, 25, p. 797-802.
95. Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Ewa Chmara, Anna Jabłeczka. *Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension*. *Journal of Medical Science*. 2015, 2(84), p. 90-96.
96. Costa, Priscila Ribas de Farias; Kinra, Sanjay; D'Almeida, Vânia; Assis, Ana Marlúcia Oliveira. *Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents*. *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017, 37(1), p. 106-116.
97. Fade Zhong, Li Zhuang, Ying Wang, Youli Ma. *Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies*. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, 39(2), p. 160-167.
98. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. *Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension*. *Cell Biochem Biophys*. 2010, 57(2-3), p. 49-58.
99. Tao Huang, Gaofeng Yuan, Zhiguo Zhang, Zuquan Zou, Duo Li. *Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia*. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008, 17(1), p. 8-16.
100. Praveen Veerabhadrapa Aletta E Schutte. *Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping—Is There a Connection?* *American Journal of Hypertension*. 2017, 30(12), p. 1151-1152.
101. Giannoni M., Consales V., Campanati A., Ganzetti G., Giuliadori K., Postacchini V. et al. *Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, 29(9), p. 1781-5.
102. Baszczuk A., Kopczynski Z., Thielemann A. *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia*. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014, 68, p. 91-100.
103. Branko Sreckovic, Vesna Dimitrijevic Sreckovic Ivan Soldatovic Emina Colakd Mirjana Sumarac-Dumanovi, Hristina Janeskie Nenad Janeski Jasna Gacic Igor Mrdovic. *Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis*. Elsevier. 2017, 11(3), p. 179-182.

SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN – PROBLEMĂ COMPLEXĂ DE SĂNĂTATE

Nadejda DIACONU¹ – doctor în științe medicale, conferențiar cercetător,

Irina BOICIUC¹ – cercetător științific stagiar,

Sabina RACILA-IAȚCO² – rezident anul I.

¹ Laboratorul Urgențe cardiace și Tulburări de ritm

Institutul de Cardiologie,

² Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69 229 693; e-mail: nadeadiaconu@mail.ru

Rezumat

Sindromul de Apnee în Somn (SAS) este o afecțiune care poate să apară la orice vârstă și care afectează 4% din populația masculină, 2% din cea feminină și 0,7% din copii. Apneea obstructivă în somn este forma extremă a tulburărilor respiratorii legate de somn. Se caracterizează prin obstrucția intermitentă, parțială sau completă, a căilor respiratorii superioare, cu oprirea respirației în timpul somnului și consecințe cardiovasculare, pulmonare, neurologice și metabolice. Apneea obstructivă de somn crește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară fiind recunoscută drept un factor de risc. Articolul prezintă principalele caracteristici și factori de risc asociați cu apneea obstructivă de somn în conformitate cu datele din literatură. În prezent se fac eforturi pentru a identifica pacienții care răspund cel mai bine la opțiunile terapeutice actuale și de găsim a unor noi alternative de tratament.

Cuvinte-cheie: apneea de somn, CPAP terapia.

Summary. Obstructive sleep apnea syndrome – complex health problem

Sleep Apnea Syndrome (SAS) is a condition that can occur at any age and affects 4% of the male population, 2% of females and 0.7% of children. Obstructive sleep apnea is the most extreme variant of sleep disordered breathing. This is characterized by intermittent of partial or complete obstruction of the upper airway leading to cessation of breathing while asleep and also to cardiovascular, pulmonary, neurological and metabolically consequences. There are increasing evidences that obstructive sleep apnea increases cardiovascular morbidity and mortality; being recognized as individual cardiovascular risk factor This article presents the risk factors related to the obstructive sleep apnea conforming to the literature data. Nowadays substantial research efforts are made to identify those patients who will respond most favorably to certain treatment options and to develop alternative treatment methods.

Key words: sleep apnea, CPAP treatment.

Резюме. Синдром обструктивного апноэ во сне – комплексная проблема здоровья

Синдром апноэ во сне (SAS) – это состояние, которое может возникнуть в любом возрасте и затрагивает 4% мужского населения, 2% женщин и 0,7% детей. Обструктивное апноэ во сне является крайней формой нарушений дыхания, связанных со сном. Он характеризуется перемежающейся, частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей, остановкой дыхания во время сна и сердечно-сосудистыми, легочными, неврологическими и метаболическими последствиями. Обструктивное апноэ во сне увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и считается фактором риска. В статье представлены основные характеристики и факторы риска, связанные с обструктивным апноэ во сне, по данным литературы. В настоящее время предпринимаются попытки определить пациентов, которые лучше всего реагируют на современные методы лечения, и найти новые альтернативы лечения.

Ключевые слова: апноэ во сне, лечение CPAP.

Introducere

Manifestările sindromului de apnee-hipopnee în somn (SAS) au fost recunoscute încă în Antichitate, însă patologia în sine a fost studiată amănunțit în ultimele decenii datorită perfectării metodelor de investigații, dar și a complicațiilor multiple pe care le poate determina. Denumirea de apnee provine din limba greaca semnificând „fără respirație” sau „dorința de a respira” [1].

Apneea în somn a fost menționată pentru prima dată în literatura medicală în anul 1965, deși acest sindrom a fost recunoscut cu mult înainte de a fi cunoscute cauzele medicale ale lui. Primele rapoarte ale afecțiunii într-un context medical au descris pacienții cu cazuri severe de apnee în somn, care aveau ca manifestări scăderea severă a concentrației de oxigen în sânge, creșterea producției de dioxid de carbon și insuficiența cardiacă congestivă [2].

SAS a fost observată din cele mai vechi timpuri și există înregistrări ale simptomelor sale, cum ar fi sforăitul greu, datând de peste 2000 de ani. Termenul „Sindromul Pickwickian” a fost adoptat la sfârșitul secolului al XIX-lea pentru a descrie simptomele apneei, însă cercetarea s-a concentrat preponderent pe obezitatea pacienților decât pe respirația dezordonată în somn. În anul 1965, primul polisomnograf a înregistrat în premieră episoade de apnee în somn. Cercetările ulterioare, în anii 1967 au stabilit că obezitatea nu era esențială pentru SAOS, deoarece au existat și alte comorbidități asociate cu respirația dezordonată în somn [3].

În 1970 a fost creată prima clinică de somn la Universitatea Stanford, California, SUA de Willy Dement. În 1972, Christian Guilleminault s-a alăturat clinicii, concentrându-se asupra tulburărilor respiratorii în timpul somnului [3].

În perioada 1975–1980 a fost efectuată o cercetare multidisciplinară în ceea ce privește somnul și apneea, cu 319 articole apărute în literatura medicală. În 1978, Remmers J.E. și alții au descris localizarea obstrucției căilor respiratorii în timpul apneei, demonstrând că locul de închidere a căilor respiratorii se află în orofaringe, nu în laringe, cum se considera [3].

În 1981 a fost elaborat un tratament non-chirurgical pentru apneea de somn primul dispozitiv de presiune pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP). Până la sfârșitul anilor '80, dispozitivele vechi și zgomotoase au fost înlocuite cu modele mai silențioase, raționalizate [2].

Un studiu realizat în anul 1993 a constatat că aproape unul din cincisprezece americani este afectat cel puțin de forma moderată a apneei în somn [2]. În anul 2000 au fost publicate patru articole separate, care au demonstrat asociațiile dintre SAOS și hipertensiunea arterială (HTA), acest fapt fiind un moment de cotitură în studiile privind apneea în somn [3].

În anul 2001 au fost prezentate cercetări suplimentare, care au demonstrat o prevalență crescută a bolii coronariene, insuficienței cardiace și AVC la nivelul unui indice de apnee-hipopnee egal sau mai mare de cinci pe oră [3].

Prezența unei legături între SAOS și aritmiile cardiace a fost afirmată pentru prima dată cu 30 de ani în urmă, când s-a constatat asocierea somnului cu aritmia sinusală marcată (93%), bradicardia sinusală extremă (40%), asistolia (33%), blocul atrioventricular (13%), aritmiile ventriculare (66%) și tahicardia ventriculară (TV) (13%), iar la trezire manifestându-se prin extrasistole ventriculare (40%) [4].

Datele transversale din studiul Sleep Heart Health Study, care a inclus peste 6000 de pacienți, au demonstrat o probabilitate de 2,4 ori mai mare de a dezvolta

SAOS la pacienții cu insuficiență cardiacă subiacentă. Mai multe studii prospective au demonstrat, de asemenea, o prevalență a SAOS, variind de la 11-37% la pacienții cu disfuncție sistolică [5].

Prevalența SAOS a fost studiată în ultimele decenii și s-a depistat o variație de la 1% la 6% la populația adultă [6].

Apneea este definită ca absența fluxului oronazal pe o durată >10 secunde [1].

Apneea în somn (AS) reprezintă oprirea repetată în timpul somnului a fluxului aerian nazo-bucal >10 secunde (sau 2 cicluri respiratorii) însoțită de sforăit, hipoxie și somnolență diurnă excesivă (datorită trezirii frecvente) [1].

Indexul de apnee constituie raportul dintre numărul apneelor și timpul total de somn.

Ulterior s-a extins acest termen odată cu definirea hipopneei [6].

Hipopneea reflectă reducerea cu cel puțin 30% a fluxului aerian, observată în timpul unei înregistrări a somnului, cu durată de cel puțin 10 secunde, însoțită de scăderea saturației arteriale a oxigenului cu minimum 3% sau de o microtrezire semnalată de apariția undelor alfa pe traseul electroencefalogrammei (EEG) [1].

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) se caracterizează prin somnolență excesivă diurnă, neexplicată de alți factori, doua sau mai multe simptome (sforăit puternic, apnee semnalată de anturaj, microtreziri nocturne recurente datorate „gasping-ului” în timpul somnului sau senzației de înecare, somn neodihnit, oboseală diurnă, lipsa de concentrare) și prezența a cel puțin 5 apnee/hipopnee sau microtreziri legate de efortul respirator per oră de somn la o monitorizare nocturnă a somnului. De asemenea, prezența a mai mult de 15 evenimente obstructive pe ora de somn, stabilește diagnosticul de SAOS, în absența simptomatologiei clinice sugestive, ținând cont de riscul cardiovascular crescut direct proporțional cu severitatea SAOS [1].

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnee și hipopnee înregistrat pe ora de somn și este un criteriu de diagnostic și de apreciere a severității bolii. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnee și hipopnee raportat la durata somnului (exprimată în ore) [1].

Indicele de tulburări respiratorii (RDI – respiratory disturbance index) se calculează prin însumarea numărului de apnee, hipopnee, microtreziri produse de creșterea efortului ventilator (RERA – reaspiratory effort related arousals) și alte evenimente respiratorii raportate la ora de somn. Folosind acest indice, diagnosticul SAOS se stabilește în prezența unui RDI mai mare de 5 pe oră, la un pacient cu somnolență diurnă [1].

Microtrezirea reprezintă reacția de trezire corticală recunoscută pe EEG, ce apare la sfârșitul unei apnee ca răspuns al sistemului nervos central (SNC) la hipoxemia arterială, la activarea simpatică și creșterea tensiunii arteriale (TA) [1].

Astfel, apare noțiunea de index de apnee și hipopnee în timpul somnului, definit prin prezența de episoade repetate de obstrucție completă sau incompletă a căilor aeriene superioare, având ca formulă de calcul raportul dintre numărul de apnee și hipopnee și durata somnului în minute, la care se adaugă și indexul RERA [1].

CPAP – este metoda de tratament recomandată în caz de SAHS/SAOS și reprezintă presiunea administrată pe mască nazală sau nazo-orală. Se exprimă în cm H₂O [1].

În funcție de prezența sau absența efortului ventilator în timpul opririi temporare a respirației, apneea se clasifică în:

- *Apnee obstructivă* (84%) – întreruperea respirației, apare prin blocarea fizică a căilor aeriene (colabare parțială sau totală) în ciuda continuării activității mușchilor inspiratori și se asociază frecvent cu sforăitul.

- *Apnee centrală* (0,4%) – întreruperea respirației, apare datorită lipsei prezenței efortului de a respira – abolirea activității mușchilor respiratori.

- *Apnee mixta* – tulburări complexe ale somnului (15%), începe ca fenomen central și se termină obstructiv [1].

Clasificarea clinico-evolutivă după criterii de severitate:

- *Ușoară*: asociată cu somnolență ușoară sau insomnie ușoară. Cea mai mare perioadă de somn este fără tulburări (evenimente) respiratorii. Episoadele de apnee sunt asociate cu desaturări ușoare ale oxigenului sau aritmii cardiace ușoare.

- *Moderată*: asociată cu somnolență moderată sau insomnie ușoară. Episoadele de apnee pot fi asociate cu desaturări moderate a oxigenului sau aritmii cardiace ușoare.

- *Severă*: asociată cu somnolență severă. Cea mai mare perioadă de somn este asociată cu tulburări respiratorii, cu desaturări severe ale oxigenului sau aritmii cardiace de la moderat la severe. Poate fi evidențiată o afecțiune cardiacă sau pulmonară [1].

Clasificarea SAOS în funcție de AHI:

- *Ușoară*: în medie 5-15 episoade/oră.

- *Moderată*: 15-30 episoade/oră.

- *Severă*: mai mult de 30 episoade/oră [1].

Factorii de risc:

- *Factorii familiali*. Rudele de gradul I sunt expuse riscului de a dezvolta SAOS [1]. Se presupune că până la 40% din riscul de SAOS este predispus genetic.

Prevalența SAOS la rudele de gradul I a pacienților cu SAOS variază de la 22% – 84% [7]. Un set de gene candidate au fost investigate în SAOS, inclusiv alele diferite pentru apolipoproteina E4 (ApoE4), factorul de necroză tumorală (TNF) și enzima de conversie a angiotensinei (ACE), dar numai un polimorfism-TNF (TNFA rs1800629) a fost semnificativ asociat cu SAOS sub un model de frecvență a alelelor [7].

- *Obezitatea*. Greutatea corporală este cel mai important factor de risc în dezvoltarea apneelor. O creștere cu 10% a greutateii este asociată cu o creștere de 6 ori a riscului de a dezvolta episoade de apnee în somn. Aproximativ 80% din pacienți cu SAOS sunt supraponderali sau obezi. A fost evidențiată o corelare stransă între schimbarea masei corporale și AHI: o creștere cu 10% a greutateii este asociată cu creșterea AHI cu 32%, iar scăderea în greutate cu 10% duce la reducerea AHI cu 26%. Pentru unii pacienți scăderea în greutate poate avea valoare curativă. Există și o corelare a creșterii circumferinței gâtului cu complianța velofaringiană și cu incidența și severitatea SAOS [1].

- *Vârsta*. La persoanele în vârstă există o creștere a prevalenței apneei obstructive în somn, explicată printr-o hipotonie a musculaturii orofaringelui, dar și prin scăderea sensibilității chemoreceptorilor carotidieni la hipoxemie. De la 24% până la 63% dintre vârstnici au un indice de apnee/hipopnee mai mare de 10 pe oră, deși odată cu avansarea în vârstă prevalența crește, iar severitatea pare să scadă [1].

- *Sexul*. Se observă o predominanță a sindromului la sexul masculin. Însă după 60 ani frecvența cu care se întâlnește sindromul de apnee obstructivă în somn la bărbați este egală cu cea a femeilor, relevând o posibilă implicare hormonală în patogenia bolii. Pe sexe, raportul este de obicei 2:1 sau 3:1 în favoarea bărbaților. Sexul masculin are o prevalență mai mare deoarece există o rezistență faringiană mai mare, o activitate deficitară a musculaturii dilatatorii faringieni și o influență a hormonilor feminini asupra activității mușchilor faringieni [1].

- *Anomaliile craniofaciale* (retrognatie, micrognatie, macroglosie, hipertrofie amigdaliană, hipertofia țesutului moale de la nivelul palatului, anomalii ale lueței și valului palatin, poziționarea joasă a osului hioid, obstrucția nazală, deviația de sept, rinitele alergice însoțite de polipi, tumori benigne nazale) cresc rezistența la nivelul vestibulului nazal [1].

- *Bolile congenitale și sindroamele cranio-faciale*. Sindromul Pierre-Robin: micrognatia determină îngustarea căilor aeriene superioare și inserția joasă a bazei limbii, cu afectarea dezvoltării masivului facial. Sindromul Down – 45% din copiii cu sindrom Down au apnee obstructivă în somn datorită masivului facial

aplatizat, îngustării zonei nazo-faringiene și hipotoniei musculaturii căilor aeriene superioare. Alte sindroame congenitale asociate cu apneea obstructivă în somn sunt: sindromul Marfan, palatoschizis, acondroplazia [1].

- *Patologia endocrină* (acromegalia, hipotiroidie, sindromul ovarelor polichistice). În cadrul acromegaliei și a hipotiroidismului apar infiltrări și edem a palatului moale, care scad calibrul căilor aeriene superioare, dar și hipotonia musculară caracteristică hipotiroidismului. Hipotiroidismul se asociază cu SAOS, în special la femeile tinere. Menopauza reprezintă un predictor important pentru dezvoltarea apneei la femei. Riscul de a dezvolta SAOS (AHI >5/oră) crește în menopauză de 4 ori comparativ cu perioada premenopauză [1].

- *Boli neuromusculare*. Aceste boli, inclusiv sindromul postpoliomielitic, afectează tonusul normal al musculaturii faringiene, atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului. Din totalitatea acestor boli mai frecvent asociate cu SAOS sunt: sindromul postpoliomielitic, miopatia distrofică asociată sau nu cu cifoscolioza, paralizia cerebrală cu afectarea tonusului și reflexelor căilor aeriene superioare, atacurile vasculare cerebrale, distrofia musculară Duchenne, polineuropatia idiopatică acută Guillain-Barre [1].

- *Poziția în timpul somnului*. Pozițiile vicioase ale capului și gâtului în timpul somnului reduc diametrul căilor aeriene superioare, efectul gravitațional asupra uvulei, palatului și limbii determină creșterea rezistenței la acest nivel [1].

- *Tabagismul și consumul de alcool*. Fumatul activ este asociat cu creșterea prevalenței sforăitului și

SAOS, iar expunerea la fumul de țigară (fumatul pasiv) cu sforăitul habitual. Fumatul are un efect proinflamator și citotoxic asupra căilor aeriene superioare, ce duce la alterarea proprietăților mecanice și funcționale ale fibrelor nervoase, care enervează musculatura căilor aeriene superioare și crește gradul de colaps al căilor aeriene în timpul somnului. Consumul de alcool înainte de somn determină creșterea colapsibilității căilor aeriene superioare prin reducerea activității mușchiului *genioglos*, induce dezvoltarea episoadelor de apnee și crește durata lor, duce la accentuarea desăturărilor nocturne [1].

- *Medicamentele*. Sedativele și hipnoticele au efecte aditive și sinergice. După administrarea de diazepam se produce o depresie a activității mușchiului *genioglos* și în general a mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare. Alte influențe negative pot realiza narcoticele, anesteziicele, testosteronul [1]. [Kohli P. Obstructive Sleep Apnea and the Risk for Cardiovascular Disease // CurrAtheroscler Rep. 2011]

Etiopatogenie

Scăderea presiunii intratoracice. Presiunea pleurală și intratoracică negativă mai mare decât cea normală, creată de obstrucția căilor aeriene superioare duce la scăderea presiunii în atrul drept și, prin urmare, la o creștere a revenirii venoase la partea dreaptă a inimii. Prin interdependența ventriculară, volumul crescut în diastola ventriculară dreaptă duce la o reducere a volumului vascularizat al ventriculului stâng. Mai mult, reducerile mai mari ale presiunii intratoracice cresc

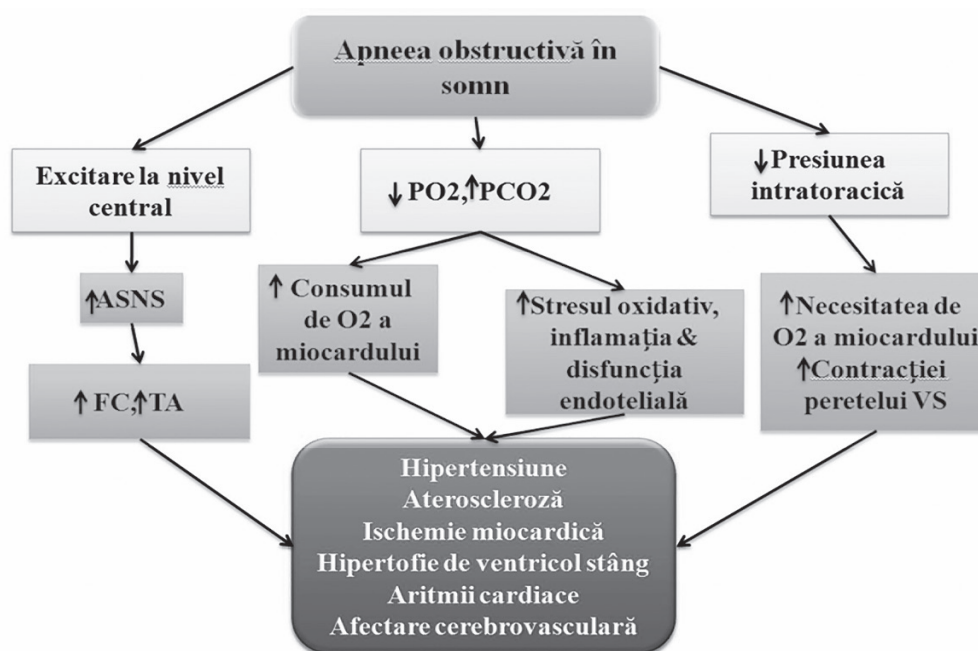


Fig. 1. Efectele SAOS asupra sistemului cardiovascular

Nota: ASNS – activitatea sistemului nervos simpatic, FC – frecvența cardiacă, TA – tensiunea arterială, VS – ventricol stâng.

presiunea transmurală ventriculară și, prin urmare, încărcarea ventriculară [5].

Variabilitatea cardiovasculară. Hipoxemia ciclică cauzată de SAOS are ca rezultat vasoconstricția pulmonară, bradicardia și scăderea debitului cardiac, cu vasodilatație regională cerebrală și miocardică pentru a menține eliberarea de oxigen la aceste organe critice. Mai mult, contractilitatea cardiacă și relaxarea diastolică pot fi afectate direct de hipoxemia ciclică în SAOS [5].

Activarea simpatică. Ciclurile de hipoxemie și hiperapnee au efecte asupra activității cardiace parasimpatice și simpatice nervoase. La sfârșitul apneei, asfizia declanșează o excitare bruscă a SNC, care crește activitatea simpatică, ceea ce provoacă majorări ale tensiunii arteriale și ritmului cardiac. Aceste efecte autonome s-au dovedit a fi susținute după trezire [5].

Tulburările respiratorii legate de somn includ o serie de afecțiuni caracterizate prin anomalii de frecvență și/sau amplitudine a respirației, precum apneea/hipopneea obstructivă în somn (AHOS), sindromul de hipoventilație secundar obezității, apneea centrală în somn, sindromul rezistenței căilor respiratorii superioare și respirația Cheyne-Stokes. AHOS, forma extremă de tulburare respiratorie legată de somn, se caracterizează prin episoade intermitente de obstrucție completă sau parțială a căilor respiratorii superioare, care întrerup ventilația normală și etapele fiziologice ale somnului și se asociază tipic cu sforăit și oboseală diurnă. Are consecințe cardiovasculare, pulmonare, neurologice și metabolice și se consideră în prezent o afecțiune sistemică strâns legată de obezitate [1].

Simptomele generale încep insidios și sunt adesea prezente ani de zile înainte ca pacientul să se prezinte pentru o evaluare: oboseală, astenia diurnă (72-86%), somnolența diurnă excesivă – tulburări, fragmentări ale somnului prin frecvente microtreziri, sforăit puternic și neregulat (94-99%) [8; 1, 9].

Examenul fizic. În momentul examinării unei persoane cu suspiciunea clinică de SAOS este important să determinăm următorii parametri:

- Indexul de masă corporală (IMC) – se calculează prin raportul dintre greutate (kg) și înălțimea la pătrat (m²). Un indice de masă corporală care depășește 27 kg/m² se asociază cu creșterea cu 20% a riscului de apnee obstructivă în somn

- Circumferința gâtului – creșterea acestei valori este direct proporțională cu gradul de comprimare al pereților laterali a faringelui de către țesutul adipos. S-a demonstrat că o valoare peste 40 cm se asociază cu un risc crescut de apnee în somn.

- Examenul masivului facial în scopul detectării malformațiilor congenitale asociate cu îngustarea căilor aeriene superioare sau a unor stigmatice de acromegalie sau hipotiroidism

- Circumferința abdomenului
- Anomalii ale constituției anatomice: micrognație, retrognație, sindrom Down etc.

- Afecțiuni ORL: hipertrofie amigdaliană, overjet-ul incisivilor superiori, lueta prea lungă sau bifida [1].

Diagnosticul maladiei prevede implicarea investigațiilor instrumentale ca: pulsoximetria în timpul somnului (nu stabilește diagnosticul, nu e obligatorie, poate fi doar pentru screeningul cazurilor suspectate a fi foarte severe) în mod neinvaziv ne oferă informații despre saturația sângelui periferic cu oxigen (O₂), astfel completând criteriile de spitalizare prin confirmarea insuficienței respiratorii, poligrafie cardiorespiratorie, spirometria cu test bronhodilatator, gazimetria sângelui arterial (la pacienții cu SaO₂ sub 90%), ECG, Polisomnografia, Examenul ORL (fibroscopia cavității nazale și faringiene), examenul cardiologic (ECG, EcoCG, monitorizarea holter TA), examen endocrinologic (Dozările hormonale ale TSH, T3, T4 și STH), examenul neurologic și neuropsihiatric, determinări biochimice și hematologice (determinarea colesterolemiei și a glicemiei, proteinei C reactive, hemoglobinei și a hematocritului) [1].

Poligrafia cardiorespiratorie – Poligrafia cardiorespiratorie reprezintă înregistrarea continuă, pe durata unei nopți, a următorilor parametri: fluxul aerian nazo-bucal, sforăitul, efortul respirator toraco-abdominal, poziția corpului, saturația oxigenului în sânge și frecvența contracțiilor cardiace, +/- ECG o derivație [1].

Polisomnografia – Polisomnografia rămâne metoda diagnostică „de aur”, reprezintă un studiu al somnului nocturn, care include înregistrarea următorilor parametri: electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma mușchilor menționiери, fluxul aerian nazo-bucal prin folosirea unei canule nazale sau termistor nazal și a mișcărilor respiratorii prin pletismografie de inductanță, folosind centuri toracică și abdominală, efortul respirator prin măsurarea presiunii esofagiene sau electromiograma mușchilor intercostali, electromiograma mușchilor tibiali anteriori (pentru mișcările membrelor inferioare), saturația în oxigen a sângelui arterial prin pulsoximetrie la nivelul urechii sau degetului, frecvența cardiacă prin intermediul electrocardiogramelor [1].

Diagnosticul diferențial e necesar a fi efectuat cu afecțiuni asociate cu somnolența diurnă (așa ca apneea de somn de tip central, sforăitul și sindromul de rezistență a căilor respiratorii superioare (CRS), sindromul de hipoventilație din obezitate, narcolepsia, hipersomnia idiopatică, tulburări ale ritmului circadian, privarea de somn prin muncă în tura de noapte, hipersomniile psihiatrice – induse de medicamente, alcoolism cronic, depresii; hipersomnii din encefalitele cronice; sindromul picioarelor neliniștite; boli degenerative: Parkin-

son, Alzheimer etc. sau afecțiuni care pot fi confundate cu apneea în somn: dispneea nocturnă din astm; bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC); Insuficiența cardiacă; epilepsia nocturnă; laringospasmul; refluxul gastro-esofagian cu aspirație în somn; atacurile de panică nocturne [1].

SAOS netratat în consecință poate duce la: accidente rutiere, profesionale, casnice – în cazul pacienților cu SAOS există o frecvență crescută de accidente rutiere: 31% din cei care suferă de apnee obstructivă în somn au fost implicați în evenimente rutiere, față de 6% din persoanele sănătoase; moarte subită în somn; atacuri ischemice cerebrale sau coronariene; infarct miocardic acut; hipertensiune arterială sistemică; hipoventilație diurnă (atunci când se asociază sindromul de hipoventilație al obezului); hipertensiune pulmonară; cord pulmonar cronic; scăderea libidoului; impotență [1, 9].

Tratamentul și profilaxia SAOS

Profilaxia primară constă în educarea pacientului și igiena somnului.

- *Poziția corpului.* O mare parte din pacienții cu tulburări respiratorii în somn prezintă o frecvență mai mare a acestor incidente atunci când dorm în decubit dorsal. De altfel, metoda tradițională de a opri sforăitul partenerului este trezirea lui și schimbarea poziției în decubit lateral [1, 9]. Un efect benefic îl are și ridicarea trunchiului la 30-60 grade față de orizontală. Pentru a facilita menținerea poziției de decubit lateral, s-au inventat diferite dispozitive, de tipul vestelor pneumatice, care împiedică revenirea în poziția de decubit dorsal [5].

- *Evitarea meselor copioase și a consumului de alcool înainte de culcare.* Scăzând contractilitatea mușchilor faringelui, alcoolul crește frecvența apneelor, fiind mai pronunțat în timpul primelor ore de somn, când nivelul alcoolemiei este mai ridicat. Evitarea consumului de sedative. Sedativele, neurolepticele, antidepressivele și miorelaxantele determină o agravare a indicelui de apnee și hipopnee. Benzodiazepinele au un efect de diminuare, în special la cei cu afecțiuni respiratorii obstructive cronice, a volumelor respiratorii și de agravare a valorilor gazometrice. Respectarea ritmului zi-noapte și a unui orar de somn stabil. Camera de dormit liniștită, cu temperatura adecvată [1].

- *Modificările stilului de viață* pot fi cele mai dificile schimbări de realizat, dar pot avea un impact major asupra severității SAOS. Pierderea în greutate este eficientă în reducerea severității SAOS la pacienți. Într-un studiu randomizat al pacienților obezi cu diabet zaharat de tip II, scăderea în greutate a determinat îmbunătățiri semnificative ale SAOS. Participanții cu o pierdere în

greutate de 10 kg sau mai mult au avut cele mai mari reduceri ale gravității SAOS [5].

Există o serie de dispozitive mecanice care facilitează menținerea diametrului lumenului căilor aeriene: dispozitiv de avansare mandibulară, dispozitiv de reținere a limbii, dispozitivul de ridicare al vălului palatin, aparatele dentare personalizate [1].

Deși succesul cu dispozitive orale este adesea dificil de prezis, aceste dispozitive pot oferi o opțiune viabilă de tratament la pacienții non-obezi cu micrognezie sau retrogneză, care au sforăit sau SAOS ușoară până la moderată, în special cei care nu tolerează terapia CPAP [5]. Terapia cu presiune pozitivă continuu (CPAP) rămâne a fi standardul de aur în tratamentul pacienților cu SAOS.

Tratamentul chirurgical

Opțiunile chirurgicale includ proceduri pentru creșterea mărimii căilor aeriene superioare, proceduri destinate ocolului căilor respiratorii superioare și proceduri care promovează scăderea în greutate. Ultimele două proceduri au fost în mod tradițional rezervate pacienților mai grav afectați. Chiar și în cele mai bune situații chirurgia este rareori la fel de eficace ca tratamentul cu CPAP.

Bibliografie

1. Botnaru V., Corlăteanu A. *Sindromul de apnee obstructivă în somn.* PCN 276, Chișinău, 2017.
2. Hirschinger R. *History of Sleep Apnea.* Heart. 2001.
3. Sullivan C. *A brief history of OSA.* ResMedica. 2011.
4. Florea M., Rezuș C. et al. *Tulburările de ritm cardiac asociate cu apneea obstructivă de somn.* Romanian Journal of Cardiology. 2012, 22(1).
5. Kohli P., Balachandran J. et al. *Obstructive Sleep Apnea and the Risk for Cardiovascular Disease.* Curr Atheroscler Rep. 2011.
6. World Health Organization. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases.* 2007.
16. Franklin K., Lindberg E. *Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea.* Journal of thoracic disease. 2015, 7.
7. Garvey J., Pengo M. et al. *Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea.* Journal of Thoracic Disease. 2015.
8. Verona M. *Cercetări polisomnografice privind modificările cardiovasculare asociate cu sindromul de apnee în somn.* 2010.
9. Peter J., Koehler U. et al. *Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoe.* Eur Respir J. 1995, 8, p. 1572–158.

APNEEA ÎN SOMN ȘI INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Boris TOMA – medic-rezident, specialitatea Cardiologie

IMSP Institutul de Cardiologie
Laboratorul științific Tulburări de Ritm și Urgențe Cardiace
e-mail: Boris10toma@gmail.com

Rezumat

Apneea în somn reprezintă dereglare de respirație în somn ce duce la consecințe fiziopatologice negative din partea sistemului cardiovascular, pulmonar, nervos, endocrin. Patologia are o prevalență de 2-7% în populația generală, la pacienții cu patologie cardiovasculară variind între 47 și 83%. Secvența de apnee/hipopnee obstructive expun inima și circulația sangvină la o cascadă de stimuli care pot iniția și/sau contribui la progresia celor mai frecvente patologii cardiovasculare. La pacienții cu infarct miocardic acut, apneea obstructivă în somn determină alterări structurale și funcționale importante determinând o rată de morbiditate și mortalitate sporită. Tulburările de respirație în somn decurg fără manifestări clinice tipice în rândul pacienților cu patologie cardiovasculară/cerebrovasculară, determinând astfel o subdiagnosticare a bolii și lipsa managementului respectiv. În studiile de durată, prezența apneei obstructive în somn la pacienții cu patologie coronariană a fost asociată cu o creștere semnificativă a ratei de deces, infarct miocardic, evenimente cerebrovasculare la un follow-up mediu de 5 ani, tratamentul patologiei ducând la scăderea indecenței acestor evenimente astfel îmbunătățind prognosticul.

Cuvinte-cheie: apnee în somn, infarct miocardic acut.

Summary. Sleep apnea and acute myocardial infarction

Sleep apnea is a type of sleep disordered breathing that leads to negative pathophysiological consequences from the cardiovascular, pulmonary, nervous and endocrine system. This pathology has a prevalence of 2-7% in general population, in patients with cardiovascular diseases ranging between 47 and 83%. The repetitive obstructive apnea/hypopnea sequences expose the heart and blood circulation to a cascade of stimuli that can initiate and/or contribute to the progression of the most common cardiovascular pathologies. In patients with acute myocardial infarction, obstructive sleep apnea produces serious structural and functional alterations, resulting in increased morbidity and mortality rates. Sleep disordered breathing present without typical clinical picture in patients with cardiovascular/cerebrovascular disease, thus causing sub-diagnosis and accordingly lack of appropriate management. In long-term studies, the presence of obstructive sleep apnea in patients with coronary disease was associated with a significant increase in death rate, myocardial infarction, cerebrovascular events at an average follow-up of 5 years, the treatment of pathology leading to a decrease in the incidence of these events thus improving the prognosis.

Key words: Sleep apnea, myocardial infarction.

Резюме. Синдром обструктивного апноэ сна и острый инфаркт миокарда

Апноэ во время сна – это нарушение дыхания во время сна, которое приводит к негативным патологическим последствиям сердечно-сосудистой, легочной, нервной, эндокринной системы. Частота заболевания составляет 2-7% населения, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией от 47 до 83%. Последовательность обструктивного апноэ / гипопноэ подвергает сердце и кровообращение к множеству стимулов, которые могут инициировать и/или способствовать прогрессированию наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с инфарктом миокарда обструктивное апноэ сна вызывает значительные структурные и функциональные отклонения, что приводит к росту заболеваемости и смертности. Нарушения дыхания во время сна протекают без типичных клинических проявлений у пациентов с сердечно-сосудистыми / цереброваскулярными заболеваниями, что ведёт, таким образом, отсутствию диагностики заболевания и отсутствию лечения. Согласно исследованиям, обструктивное апноэ сна у пациентов с коронарной патологией было связано со значительным ростом смертности, инфарктом миокарда, цереброваскулярными заболеваниями, в среднем, в последующие 5 лет, лечение патологии привело к снижению этих явлений, таким образом улучшая прогноз.

Ключевые слова: апноэ во время сна, острый инфаркт миокарда.

Introducere

Somnul reprezintă o stare naturală repetitivă a corpului și minții umane, caracterizată prin alterarea conștiinței, o activitate senzorială relativ scăzută, inhibiția majorității mușchilor voluntari și o interacțiune redusă cu lumea înconjurătoare [1]. Dereglările de somn pre-

zintă un interes socioștiințific din ce în ce mai sporit din mai multe motive. Erorile umane cauzate de somnolența diurnă și capacitatea de concentrație scăzută, prevalența subestimată, incidența sporită și impactul crescut asupra sănătății sunt doar unele aspecte. Clasificatorul Internațional al Patologiilor Somnului prezintă mai

mult de 80 entităţi nozologice. În populaţia generală prevalenţa sporită este atribuită insomniei, apneei în somn, sindromul picioarelor neliniştită şi narcolepsiei.

Apneea în somn (AS) este o dereglare de respiraţie în somn definită prin episoade repetitive de apnee şi hipopnee ce duc la consecinţe fiziopatologice din partea sistemului cardiovascular, pulmonar, nervos, endocrin. Prevalenţa apneei în somn asociată cu somnolenţa diurnă este estimată la circa 3-7% din bărbaţii adulţi şi 2-5% femei din populaţia generală. Au apărut destul de multe date referitoare la interferenţa sindromului de apnee în somn şi patologia cardiovasculară, tulburările de respiraţie în somn fiind considerate printre factorii de risc cardiovascular şi care au o interrelaţie certă cu factorii clasici de risc, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea. Secvenţa de apnee obstructive expun cordul şi circulaţia sangvină la o cascadă de stimuli care pot iniţia şi/sau contribui la progresia celor mai frecvente patologii cardiovasculare. Presiunea intratoracică negativă, dereglările de reglare vegetativă, stresul oxidativ, hipoxia intermitentă, inflamaţia, disfuncţia endotelială, activarea plachetară şi hipercoagulabilitatea sunt unele efecte ale apneei în somn menţionate în publicaţiile recente, care ar avea rol de verigi patogenetice în impactul AS asupra bolii cardiovasculare. Prevalenţa apneei în somn la subiecţii cu patologie cardiovasculară variază între 47% şi 83%, în funcţie de boala investigată [6, 19, 30]. La pacienţii cu ateroscleroză coronariană manifestată prin angină pectorală stabilă, apneea în somn este prezentă la circa 37% din pacienţi [22]. Într-un reviu ce include 11 studii mici cu un număr total de 776 pacienţi cu patologie coronariană stabilă, prevalenţa medie a apneei în somn a fost estimată a fi la 42% [12]. Pecker et al. [26] redă o prevalenţa de 30% la pacienţii cu sindrom coronarian acut, date mai recente redau valori de la 54% la 66% [5, 11, 21]. Un studiu mai actual efectuat de Konecny et al. [14] evidenţiază o subdiagnosticare a apneei în somn în rândul pacienţilor internaţi cu instabilitate coronariană, estimând o prevalenţă de 69% şi un grad sever al patologiei (indice apnee-hipopnee (AHI) > 30) la 34% din pacienţi. Încă din anul 1999, Moruzzi et al. au observat un nivel AHI semnificativ mai înalt la pacienţii cu instabilitate coronariană imediat după infarct miocardic acut (IMA) şi după stabilizarea clinică a anginei pectorale instabile, comparativ cu pacienţii cu patologie coronariană stabilă [23]. În faza precoce după infarct miocardic acut, inima este susceptibilă la consecinţele negative ale apneei obstructive în somn (AOS), care include o performanţă cardiacă sporită [13] şi disfuncţia endotelială [16], ceea ce în final duce la un dezechilibru dintre cererea şi aportul de oxigen spre miocard. Un studiu efectuat pe 120 pacienţi care

a evaluat impactul AOS asupra perfuziei coronariene microvasculare determinată prin gradul de rezoluţie a segmentului ST, "blush-ul" miocardic şi fluxul distal anterograd după clasificarea TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) determinate angiografic, a arătat lipsa asocierii dintre tulburările de respiraţie în somn şi alterarea perfuziei miocardice microvasculare [18]. Aceste date vin în contradicţie cu datele altui studiu efectuat de Nakashima et al. [24]. Autorii au investigat rezerva de flux şi fluxul sistolic retrograd şi gradul de rezoluţie a segmentului ST la pacienţii cu infarct miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) supuşi intervenţiei coronariene percutane (PCI). Incidenţa fluxului coronarian sistolic retrograd şi a gradului de rezoluţie a segmentului ST < 50% ca indice de injurie microvasculară a fost mai crescută în grupul pacienţilor cu AOS comparativ cu grupul control (31% vs. 6%, $P=0.005$) şi (31% vs. 60%, $P=0.003$) respectiv. Rezerva de flux coronarian ca marker de perfuzie miocardică a fost comparabilă în ambele grupuri. Posibilele discrepanţe în rezultatele studiilor ar putea fi datorate de metodele diferite utilizate în aprecierea afectării microvasculare, adiţional rezoluţia segmentului ST măsurat la 90 minute după revascularizare nu poate diferenţia adecvat rezultatele clinice comparativ cu măsurarea mai precoce după PCI. Acest fapt a fost demonstrat într-un studiu clinic în care s-a apreciat valoarea predictivă a rezoluţiei segmentului ST imediat şi la 90 minute de la PCI la pacienţii cu IMA, ca puncte finale servind mortalitatea şi evenimentele cardiovasculare majore ([MACE] deces, infarct miocardic nonfatal şi insuficienţă cardiacă). Pacienţii cu rezoluţie imediată a segmentului ST după PCI au prezentat o fracţie de ejeecţie a ventriculului stâng mai crescută (53% vs 47%, $P<0,001$), mortalitate de toate cauzele scăzută (1,8% vs. 3,2%, $P=0,07$), incidenţa redusă de insuficienţă cardiacă (1,8% vs 4,3%, $P<0.001$) şi MACE (5,1% vs. 9,6%, $P<0.001$) la o distanţă de 30 zile. Rata evenimentelor cardiovasculare majore pe un termen de 1 an, a fost 7,6% la pacienţii cu rezoluţia imediată a segmentului ST, comparativ cu 20,2% la grupul pacienţilor cu rezoluţia segmentului ST la 90 minute ($P<0.001$) [15]. Agravarea tranzitorie a apneei în somn a fost observată la pacienţii cu IMA [28, 29], astfel evaluarea precoce după accidentul coronarian prin polisomnografie atestă un grad mai sever al patologiei, comparativ cu evaluare tardivă, ceea ce ar putea fi o cauză adăugătoare pentru rezultatele diferite obţinute în aceste studii. În pofida intervenţiei coronariene percutane optime, pacienţii cu STEMI/nonSTEMI şi AOS, comparativ cu cei fără AOS, au o ischemie miocardică mai prelungită, mai puţin miocard salvabil şi remodelare alterată a cordului, toate acestea predispun spre dezvoltare

tarea insuficienței cardiace. Într-un studiu efectuat pe 86 pacienți supuși intervenției coronariene percutane a fost demonstrat inhibarea remodelării ventriculului stâng post-infarct la pacienții cu AOS. Creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng și scorului ischemic au fost semnificativ mai scăzute în rândul pacienților cu IMA și AOS (delta fracție de ejeție: $-0,3 \pm 9,6$ vs. $7,4 \pm 7,2\%$, $P < 0,001$; delta scor ischemic: $0,26 \pm 1,04$ vs. $1,16 \pm 1,20$, $P = 0,002$), datele fiind colectate din rezultatele ventriculogramelor și comparate la 21 zile după PCI [25]. Un studiu condus după aceeași metodologie, dar utilizând imagistica prin rezonanță magnetică nucleară a inimii, efectuată la a 3-a zi și după 3 luni de la IMA, a arătat că pacienții cu IMA și AOS au mai puțin miocard salvabil (indice de miocard salvabil 52% vs. 77%, $P < 0,001$), o reducere mai mică a dimensiunii infarctului (0,3% vs. 6,5%, $P < 0,001$), o dimensiune mai mare a infarctului la final de studiu (23% vs. 12%, $P < 0,001$) și o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai scăzută (48% vs. 54%, $P = 0,023$) comparativ cu cei fără AOS [7]. S-a demonstrat că valorile enzimelor de necroză miocardică – marker indirect al dimensiunii infarctului miocardic, au fost semnificativ și important mai reduse în rândul pacienților cu IMA și AOS, apneea în somn având un posibil rol protectiv determinat de precondiționarea ischemică a miocardului [27]. Efectul cardioprotectiv al AOS la pacienții cu infarct miocardic este dovedit și prin gradul înalt de formare a circulației colaterale coronariene.

Integritatea structurală și funcțională a ventriculului drept are un rol important în prognosticul la pacienții cu IMA. Supraviețuirea pe termen lung este semnificativ mai joasă la pacienții cu disfuncție persistentă de ventricul drept la 3 luni după IMA suportat, aceasta fiind asociată cu o dimensiune telediastolică mai mare. Într-un studiu de cohortă efectuat pe 54 pacienți s-a demonstrat creșterea diametrului telediastolic al ventriculului drept la pacienții cu IMA și AOS, independent de diametrul telesistolic al ventriculului stâng – marker de disfuncție ventriculară stângă, fără alterarea excursiei sistolice a planului tricuspidian și fracției de ejeție a acestuia [8]. Atât apneea obstructivă, cât și cea centrală au cauzat modificări similare ale ventriculului drept și parametrilor atriului stâng în faza precoce după IMA. Acest fapt a fost demonstrat și la subiecții fără patologie cardiacă aparentă în 2 trialuri necontrolate. Administrarea tratamentului cu ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă (CPAP) la pacienții cu AOS de grad moderat-sever a determinat scăderea semnificativă a diametrului ventriculului drept [9, 20]. Nu sunt date referitoare la impactul dilatării ventriculare drepte în cadrul AOS la pacienții cu IM asupra morbidității și mortalității pe termen mai lung.

Riscul de a dezvolta angină pectorală sau infarct miocardic este crescut în orele imediat după trezire. În cadrul AOS, variațiile ciclice ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale sunt dramatice. Activitatea simpatică este crescută de 2 ori de la nivelul normal în timpul zilei și persistă pe parcursul nopții. De asemenea, s-a demonstrat prezența unei variabilități scăzute a frecvenței cardiace circadiene în rândul pacienților cu AOS. Pacienții care se prezintă cu patologie cardiovasculară/cerebrovasculară (ictus cerebral [2], insuficiență cardiacă [3], sau sindroamele coronariene acute [17]) și AOS de obicei nu au manifestări clinice tipice, care ar ajuta la suspectarea tulburărilor de respirație în somn. Asocieră somnolenței diurne și a indicelui de masă corporală cu AOS pare a fi mai slabă la pacienții cu patologie cardiacă comparativ cu populația generală [4, 10]. În studiile de durată, prezența AOS la pacienții cu patologie coronariană a fost asociată cu o creștere semnificativă a ratei de deces, infarct miocardic, evenimente cerebrovasculare la un follow-up mediu de 5 ani, tratamentul AOS ducând la scăderea incidenței acestor evenimente astfel îmbunătățind prognosticul acestor pacienți.

Concluzie

Apneea în somn are o prevalență înaltă în rândul pacienților cu patologie cardiovasculară, îndeosebi în grupul cu infarct miocardic acut. Gradul de suspexie scăzut, determinat de lipsa simptomatologiei tipice determină o subdiagnosticare a patologiei. Tulburările de respirație în somn au efecte negative asupra cordului după infarct miocardic suportat și este un factor important al mortalității și morbidității pacienților cu patologie cardiovasculară, tratamentul acesteia determinând îmbunătățirea prognosticului.

Bibliografie

1. „Brain Basics: Understanding Sleep”. Office of Communications and Public Liaison, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, Bethesda, MD. 2017.
2. Arzt, Michael, et al. *Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke*. Stroke 41.3, 2010, p. 129-134.
3. Arzt, Michael, et al. *Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea*. Circulation 107.15, 2003, p. 1998-2003.
4. Arzt, Michael, et al. *Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea*. Archives of internal medicine. 166.16, 2006, p. 1716-1722.
5. BaHammam A., Al-Mobeireek A., Al-Nozha M., Al-Tahan A., Binsaeed A. *Behaviour and timecourse of*

sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. Int J Clin Pract. 2005, 59(8), p. 874–880.

6. Bassetti C.L., Milanova M., Gugger M. *Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome.* Stroke. 2006, 37, p. 967–972.

7. Buchner, Stefan, et al. *Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction.* European heart journal. 35.3, 2013, p. 192-199.

8. Buchner, Stefan, et al. *Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction.* European Respiratory Journal. 45.3, 2015, p. 680-690.

9. Colish, Jane, et al. *Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI.* Chest. 141.3, 2012, p. 674-681.

10. de Batlle, J., Turino, C., Sanchez-de-La-Torre, A., Abad, J., Duran-Cantolla, J., McEvoy, R. D., ... & Teran, J. *Predictors of obstructive sleep apnoea in patients admitted for acute coronary syndrome.* European Respiratory Journal, 2017, 49(3), p. 1600550.

11. Fox H., Purucker H.C., Holzhaecker I., et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing and patient characteristics in a coronary artery disease cohort undergoing cardiovascular rehabilitation.* J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016, 36(6), p. 421–429.

12. Hedner J., Grote L., Bonsignore M., et al. *The European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories.* Eur Respir J. 2011, 38(3), p. 635–642.

13. Hetzenecker, Andrea, et al. *Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction.* Chest. 143.5, 2013, p. 1294-1301.

14. Konecny T., Sert Kuniyoshi F.H., Orban M., et al. *Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction.* Journal of the American College of Cardiology. 2010, 56(9), p. 742–743.

15. Kumar, Saurabh, et al. *Predictive value of ST resolution analysis performed immediately versus at ninety minutes after primary percutaneous coronary intervention.* The American journal of cardiology. 105.4, 2010, p. 467-474.

16. Kuniyoshi, Fatima H. Sert, et al. *Patients with obstructive sleep apnea exhibit impaired endothelial function after myocardial infarction.* Chest. 140.1, 2011, p. 62-67.

17. Lee, Chi-Hang, et al. *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention CLINICAL PERSPECTIVE.* Circulation. 133.21, 2016, p. 2008-2017.

18. Lee, Chi-Hang, et al. *Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion.* Chest. 135.6, 2009, p. 1488-1495.

19. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. *High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension.* J Hypertens. 2001, 19, p. 2271–2277.

20. Magalang, Ulysses J., et al. *Continuous positive airway pressure therapy reduces right ventricular volume in patients with obstructive sleep apnea: a cardiovascular magnetic resonance study.* Journal of Clinical Sleep Medicine. 5.02, 2009, p. 110-114.

21. Mehra R., Principe-Rodriguez K., Kirchner H.L., Strohl K.P. *Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome.* Sleep Med. 2006, 7(6), p. 521–528.

22. Mooe T., Rabben T., Wiklund U., Franklin K.A., Eriksson P. *Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease.* Chest. 1996, 109(3), p. 659–663.

23. Moruzzi P., Sarzi-Braga S., Rossi M., Contini M. *Sleepapnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes.* Heart. 1999, 82(3), p. 343–347.

24. Nakashima, Hiroshi, et al. *Impact of obstructive sleep apnea on myocardial tissue perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* Circulation Journal. 75.4, 2011, p. 890-896.

25. Nakashima, Hiroshi, et al. *Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction.* European heart journal. 27.19, 2006, p. 2317-2322.

26. Peker Y., Kraiczi H., Hedner J., Löth S., Johansson A., Bende M. *An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease.* European Respiratory Journal. 1999, 14(1), p. 179–184.

27. Shah, Neomi, et al. *Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? Sleep and Breathing.* 17.2, 2013, p. 819-826.

28. Skinner M.A., Choudhury M.S., Homan S.D., Cowan J.O., Wilkins G.T., Taylor D.R. *Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit.* Chest. 2005, 127, p. 66–71.

29. Tsukamoto K., Ohara A. *Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction.* Circ J. 2006, 70, p. 1553–1556.

30. Yumino D., Wang H., Floras J.S., Newton G.E., Mak S., Ruttanampawan P., Parker J.D., Bradley T.D. *Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction.* J Card Fail. 2009, 15, p. 279–285.

ENDOCARDITĂ FUNGICĂ – ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Ana ȘTIRBUL – medic cardiolog,

Elena PANFILE – dr. șt. med.,

Vitalie MOSCALU – dr. șt. med., conferențiar cercetător,

Aurelia VICOL – medic cardiolog.

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: panfile.elena@gmail.com

Rezumat

Endocardita fungică este o boală rară și fatală. Implicarea cardiacă în infecțiile micotice diseminate, deși este o condiție neobișnuită, incidența ei este în creștere în ultimii ani. Speciile *Candida* și *Aspergillus* sunt cei mai frecvenți patogeni (66%). Boala este de obicei întâlnită la pacienții cu imunodeficiență, cu o patologie cardiacă preexistentă. Febra și modificarea suflurilor cardiace sunt manifestările clinice frecvente. Endocardita fungică are o rată de mortalitate ridicată, din motivul dificultăților de diagnostic reprezentate de manifestările clinice nespecifice, incidența scăzută a hemoculturilor pozitive, utilizării limitate de medicamente anifungice și restricțiilor de management chirurgical. Terapia combinată pare a fi superioară monoterapiei. Combinația terapiei antifungice și tratamentul chirurgical pot conduce spre un pronostic mai bun.

Cuvinte-cheie: endocardita fungică, hemoculturi, tratament.

Summary. Fungal Endocarditis – algorithm of diagnosis and treatment

Fungal Endocarditis is a rare but fatal illness. Cardiac system implications in the disseminated mycotic infection, even though it is an unusual condition, has seen a rise of incidence during the period of this study. *Candida* and *Aspergillus spp.* are the most common pathogens (66%). The disease is usually manifested on the patients with comorbidities, such as immunodeficiency or secondary to other cardiac diseases. Fever and cardiac murmurs modification are the typical manifestations. Fungal Endocarditis has a high mortality due to difficulties in diagnosis, because of unspecific clinical manifestations, low chance of positive blood test culture, limited usage of antifungal medicine and surgical management restrictions. Combined therapy proves to be net superior in comparison to monotherapy. Combining antifungal therapy with surgical management may lead to an improved prognosis.

Key words: fungal endocarditis, hemocultures, treatment.

Резюме. Грибковый эндокардит – алгоритм диагностики и лечения

Грибковый эндокардит (ГЕ) является редким и фатальным заболеванием. В последние годы регистрируется рост заболеваемости, особенно при наличии диссеминированной грибковой инфекции. *Candida* и *Aspergillus spp.* являются основными возбудителями заболевания (66%). Развитие ГЕ наблюдается у пациентов с предшествующей сердечной патологией, при наличии иммунодефицита. Наиболее часто встречающиеся клинические проявления, это наличие лихорадки и новых шумов регургитации при аускультации сердца. Неблагоприятный прогноз и высокая летальность при ГЕ обусловлены трудностями в постановке диагноза, неспецифическими клиническими проявлениями заболевания, наличием отрицательных гемокультур, отсутствием действенных противогрибковых препаратов, ограничениями хирургического вмешательства. Лечение ГЕ требует назначения комбинированной противогрибковой терапии. Сочетание медикаментозного и раннего хирургического лечения улучшают прогноз заболевания.

Ключевые слова: грибковый эндокардит, гемокультура, лечение.

Introducere

Endocardita fungică (EF) rămâne a fi una din cele mai severe forme de endocardită infecțioasă (EI), asociată cu o mortalitate și recurență foarte înaltă (>50%), cu implicarea atât a valvelor native, cât și a celor protetice [1]. Fiind fatală este deseori diagnosticată post-mortem [2]. Cel mai frecvent întâlnite etiologii fungice sunt *Candida* și *Aspergillus spp.*, cel din urmă fung determinând EF cu hemoculturi negative [3]. *Candida albicans* este agentul etiologic la 24-46% din toate cazurile de EF, iar Speciile *Aspergillus* au o rată de 25% a EF de valva protetică sau vase magistrale [1]. Factorii de risc

major în EF sunt intervențiile chirurgicale precedente și folosirea medicamentelor intravenoase. Diagnosticul EF este complicat, îndeosebi EF de valva protetică, datorită manifestărilor clinice similare cu endocardita bacteriană. Terapia antifungică optimă rămâne încă contestabilă și dificilă, îndeosebi EF cauzată de *Candida*, deoarece speciile *Candida* pot forma biofilme atât pe valvele cardiace native, cât și protetice. Tratamentul combinat este mai efectiv versus monoterapia. Combinând terapia medicală cu intervenția chirurgicală, ratele de supraviețuire au fost în mod obișnuit sub 50%. Cea mai lungă rată de supraviețuire constituie 67%.

Incidența și factorii de risc. Endocardita fungică reprezintă circa 2-4% din totalul cazurilor de EI, cu creșterea incidenței pe parcursul ultimelor decade datorită sporirii factorilor de risc. Creșterea incidenței a EF a fost relatată în asociere cu:

1. Chirurgia cardiacă, în special chirurgia pe cord deschis (0,23-1% din toate procedurile cardiace). *Candida spp.* este implicată în mai mult de jumătate din aceste cazuri [4, 5].

2. Valvele artificiale, incidența variază 9,6-4,3%. Debutul EF poate fi precoce (până la 60 zile după implantarea protezei), dar și tardiv. Conform studiului Muehrcke și colab., care a cuprins 184 pacienți, EF se declanșează în 7% din totalul EI ale valvelor protetice, în 75% de etiologie *Candida spp.* [4]. Gilbert cu colab. au raportat 34 cazuri tratate de EF pe valve protetice, cu depistarea *Candidaei spp.* în 88% [6].

3. Utilizatorii de droguri intravenoase (în special heroina), categoria cu cea mai ridicată incidență a EF, *Candida spp.* fiind evidențiată în 50-60% din cazuri [7].

4. Utilizarea steroizilor, imunosupresoarelor, medicamentelor citotoxice, terapia intravenoasă prelungită și/sau antibioticoterapia cu spectru larg.

5. Afectările perivalvulare preexistente, purtători de dispozitive intracardiace, catetere în sistemul venos central utilizate timp îndelungat.

EF poate fi dezvoltată la nou-născuți în cadrul candidozei diseminate neonatale. Datele studiului Mayayo și colab. au evaluat 17 cazuri la prematuri de EF, induse de *Candida spp.* [8].

Pentru declanșarea EF pot fi prezenți doi sau mai mulți dintre acești factori de risc. Există evidențe epidemiologice, care susțin inducerea EF în timpul implantării unei valve cardiace contaminate în timpul procesului de fabricare a valvei, posibilă contaminarea la intervenție chirurgicală, de la mănuși [5, 11, 12].

Agenții fungici implicați în EF:

- *Candida albicans*, responsabilă pentru 24-46% din toate cazurile de EF, inclusiv la copii.

- *Candida non-albicans* (parapsilosis, guillermonti, *Candida krusei*, *glabrata*, *tropicalis*), depistată mai des la utilizatorii de droguri intravenoase și persoanele imunodeprimite. Ponderele acestor specii a sporit considerabil în ultimele 2 decenii și reprezintă 24% din agenții etiologici a EF [7, 9, 10].

- *Aspergillus spp.* este factorul cauzativ la 25% de pacienții cu EF a valvelor protetice și vaselor mari.

Speciile *Candida* sunt agenții patogeni frecvent asociați îngrijirilor medicale, iar speciile *Aspergillus* chirurgiei cardiace. Odată cu vârsta scade incidența *Candida spp.*, pe măsură ce crește *Aspergillus spp.*

Manifestări clinice. Prezentarea clinică a EF, de obicei, este clasică, conform criteriilor DUKE. Sunt

prezente: febra, suflurile cardiace care se modifică, splenomegalia, embolii periferice și semnele clinice legate de acestea, insuficiența cardiacă congestivă, coriorietinita (în special la utilizatori de droguri intravenoase), leziuni cutanate (peteșii, papule, pustule, leziuni ulcerative sau noduli). Se consideră că emboliile în vasele mari ale creierului, rinichiului, membrilor și organelor mezenterice ce sunt des întâlnite în EF [11, 13]. Sunt afectate preponderent valva aortică și mitrală. Manifestările clinice care presupun prognostic nefavorabil: fungemia persistentă în ciuda terapiei antifungice, emboliile periferice și în vasele mari ale creierului, rinichiului, organelor mezenterice, prezența insuficienței cardiace în momentul diagnosticului.

Diagnosticul de EF este deseori dificil și problematic, necesită utilizarea criteriilor DUKE, prezența hemoculturilor pozitive, care sunt criteriul major pentru detectarea candidozei. Speciile *Candida* au incidența de hemoculturi pozitive 83-95%. Testele moleculare ca reacțiile de polimerizare în lanț sunt promițătoare, mai sensitive și specifice teste în detectarea agenților cauzativi a EF. Speciile *Aspergillus care* au rata hemoculturilor pozitive foarte joasă, aproape întotdeauna negativă, pot fi ușor detectate prin metodele moleculare [17]. Avantajul acestei metode fiind și rapiditatea obținerii rezultatelor (în câteva ore). Dr. Badiee et al. au raportat că reacțiile de polimerizare în lanț au fost pozitive în toate probele tisulare și în 10/11 din probele sangvine [1]. Standardul de aur în diagnosticul EF rămâne examinarea morfopatologică a țesutului valvular rezectat sau al fragmentelor embolice.

EcoCG transtoracică (ETT) și transesofagiană (ETE) reprezintă metoda de elecție în diagnosticul de EF. Criteriile EcoCG majore de diagnostic a EF: vegetația, abcesul sau pseudo-anevrismul, dehiscența nouă a unei proteze valvulare. De fapt fiecare pacient suspectat la EF trebuie supus screeningului prin ETT. ETE are susceptibilitate de 100% comparativ cu ETT (60%), în special în cazurile de endocardite pe valve protetice. Sensibilitatea pentru diagnosticul vegetațiilor de valve native sau protetică este de 70%, respectiv 50% pentru ETT și 90%-92% pentru ETE. Specificitatea este de circa 90% pentru ETT și ETE. Pentru diagnosticul abceselor, sensibilitatea ETT este de 50%, comparativ cu 90% pentru ETE. Afectările EF detectate prin ETT/ETE pot fi: vegetații cu ecogenitate sporită, complicații distructive ale aparatului valvular, rupturi de cuspe, feneștrării, formarea de abscese anulare, apariția de leak paraprotetic la purtători de valve cardiace, creșterea gradientului transprotetic, cardiomegalie secundară, progresarea semnelor de insuficiență cardiacă.

Progresul recent al tehnicilor imagistice a condus la îmbunătățirea identificării implicării endocardice și

complicațiilor extracardiace ale EF. Studii recente au demonstrat utilitatea efectuării CT integral, RMN cerebral, PET/CT (tomografie prin emisie de pozitroni cu 18 F-FDG) și SPECT/CT (tomografie computerizată cu emisie de fotoni) cu leucocite radiotrasate pentru îmbunătățirea ratei de detecție a fenomenelor vasculare silențioase (evenimente embolice sau aneurisme infecțioase) sau a leziunilor endocardice.

În contextul datelor recent publicate, Comitetul de Ghiduri al ESC (2015) a recomandat includerea a 3 criterii în algoritmul de diagnostic al EI (EF), modificând criteriile Duke (2000) de diagnostic al EI (EF)[15]:

1. Identificarea leziunilor paravalvulare prin CT cardiac – criteriu major.

2. Detectarea de activitate normală în jurul locului de implantare a unei valve protetice prin PET/CT cu 18 F-FDG sau prin SPECT/CT cu leucocite radiotrasate, în suspiciunea de EI de proteză – criteriu major (doar dacă valva a fost implantată >3 luni).

3. Identificarea prin tehnici exclusiv imagistice (RMN cerebral, CT complet, și/sau PET/CT) a unor evenimente embolice sau aneurisme infecțioase – criteriu minor.

Tratamentul. Tratamentul antifungic singur a EF este inefficient. Recomandarea majoră este înlocuirea chirurgicală a valvei infectate asociată cu tratament antifungic prelungit. Pacienții nechirurgicali beneficiază de terapie orală supresivă prelungită, dar această abordare trebuie utilizată doar în cazurile extreme, care sunt considerate netratabile.

Terapia antifungică. Evoluția cronică a candidozei determină eradicarea acestei infecții să fie dificilă, fiind necesară o terapie antifungică de lungă durată, momentan controversată. În prezent sunt disponibile 4 clase de antifungice cu utilizare sistemică:

1. Polienele – reprezentând în special amfotericina B, antibiotic macrolidicpoliencic fungicid cu spectru larg, cu o bună eficiență. Este activă pe speciile *Candida* și *Aspergillus*. Preparate lipidice de Amfotericina B: amfotericina B lipozomala, amfotericina B complex lipidic. Aceste preparate sunt mai puțin toxice, dar la fel de eficiente în comparație cu amfotericina convențională.

2. Fluoperidimine – reprezentant principal – 5-fluocitozina. Este un antifungic activ în specia de *Candida*. Se folosește doar în asociere cu alte antifungice, având în vedere urgența rapidă a rezistenței.

3. Triazolii – itraconazol, fluconazol, voriconazol. Voriconazol este un derivat triazolicnou cu spectru larg, este activ în speciile de *Aspergillus* și *Candida*, inclusiv cele rezistente la itraconazol și fluconazol.

4. Echinocandinele – reprezentant principal – caspofungin. Este activ pe toate speciile *Candida* și *Aspergillus*, inclusiv cele rezistente la triazolii.

Conform recomandărilor Ghidului actual pentru tratamentul candidozei, strategia terapeutică în endocardită fungică este următoarea [16]:

- La pacienții cu *Candida* – EF pe valve native terapia de primă intenție : Amfotericina B lipozomală 3-5 mg/kg/zi cu sau fără flucitozina 25 mg/kg – 4 ori/zi sau Caspofungin 150 mg/zi;

- La pacienții stabili, dar cu candidemie se prelungeste tratamentul cu fluconazol 400–800 mg/zi. Voriconazol oral 200 – 300 mg X 2 ori/zi poate fi utilizat la cei la care fungii nu sunt sensibili la fluconazol;

- Se recomandă tratament chirurgical – înlocuire valvulară. Tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 6 săptămâni după chirurgie și pentru o perioadă mai lungă la pacienții cu abcese perivalvulare sau alte complicații;

- Pacienții care nu pot fi supuși înlocuirii valvulare vor administra fluconazol 400 mg/zi, de durată.

- În *Candida* – EF pe valve protetice – este indicată aceeași medicație antifungică. Pentru a preveni recurențele se recomandă terapia cronică supresivă cu fluconazol 400-800 mg/zi.

Chirurgia. Cele mai bune rate de supraviețuire raportate sunt mai mult de 50% la 5 ani, acestea obținându-se prin combinarea de regimuri antifungice agresive preoperator cu îndepărtarea radicală a țesutului infectat și înlocuirea valvei ulterior, ideal utilizând valve biologice. Au fost raportate rezultate satisfăcătoare, abordări mai puțin agresive, doar cu excizia vegetației fungice [4, 5, 10].

Caz clinic. Pacientă de 47 ani, cunoscută cu cardiopatie valvulară reumatismală. A fost internată în Clinica Cardiochirurgie, Spitalul Clinic Republican după 3 luni de la intervenție chirurgicală (proteza valvei aortice cu proteza St. Jude-21).

Acuze la internare: subfebrilitate, uneori febră cu frisoane, sudorație sporită, fatigabilitate, dispnee, mialgii, artralгии.

Anamnestical bolii. De menționat faptul că în perioada postoperatorie, pacienta timp de 3 luni a administrat cure de antibiotice recomandate de medicul de familie (cu suspiciunea unei infecții neconfirmate). Evoluția maladiei a fost complicată, la a 14 zi de la internare cu declanșarea sindromului tromboembolic (3 evenimente – embolia *a. splenice*, *a. femurale* și brahiale pe dreapta).

Date obiective. Starea generală gravă. Tip constituțional normostenic. Tegumentele roz-palide, curate, umede, febrile (t 37,8°C). Edeme periferice absente. Auscultativ pe toată aria pulmonară se atestă respirație veziculară, raluri lipsesc, FR-20/min. Cardiovascular: zgomotele cardiace ritmice, sonore, la focarul aortei se auscultă clicurile protezei, FCC 74 b/min, TA 125/70 mmHg. Limbaroză, umedă, nesaburată. Abdomenul

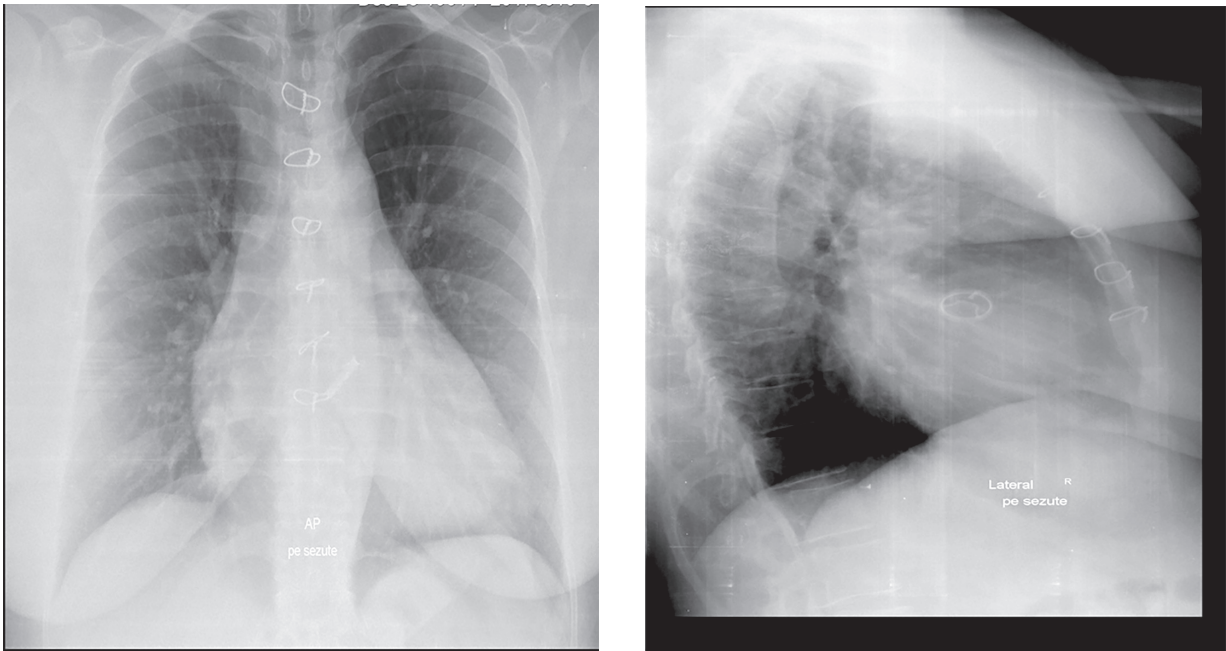


Fig. 1. Pacienta 47 ani. Pneumofibroza. Stare după intervenție chirurgicală

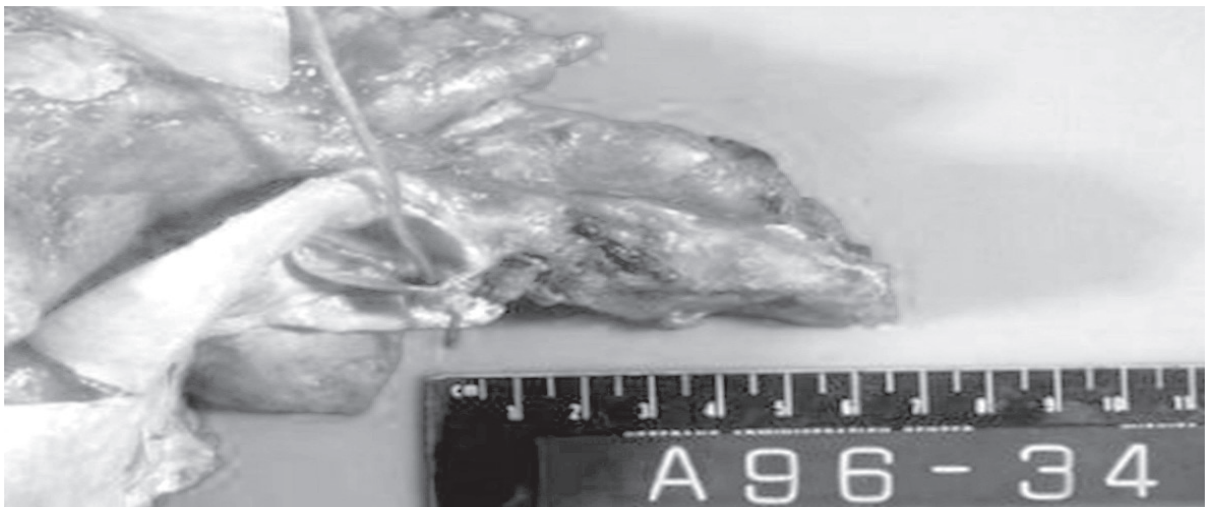


Fig. 2. Vegetații pe aorta ascendentă

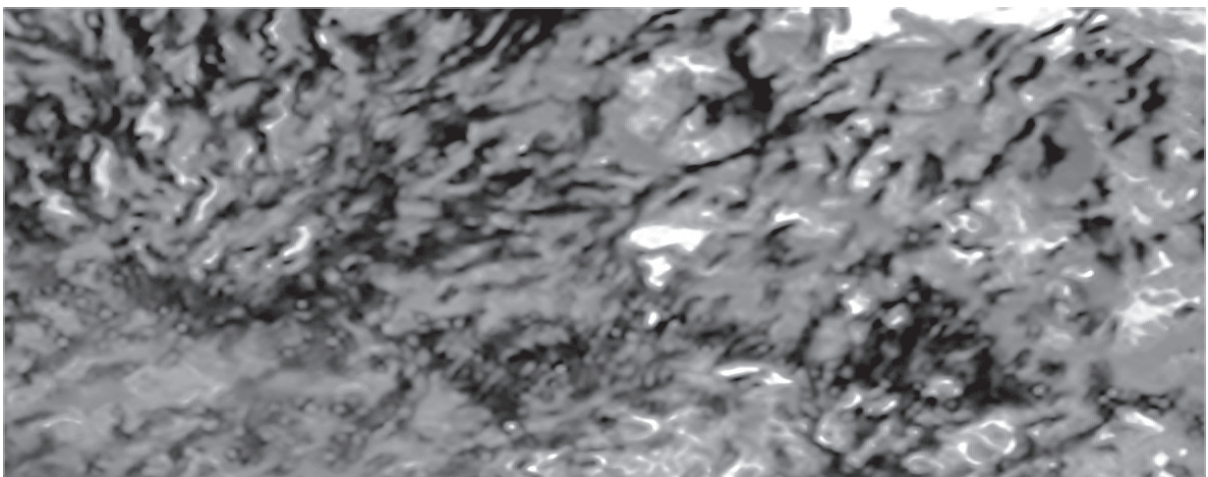


Fig. 3. Hifefungice (*Aspergillus*) cu aspect de vegetații în endocardita fungică. Col. Grocott x200

la palpare moale, indolor. Ficatul sub rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Tranzit intestinal prezent. Semnul Giordano negativ bilateral. Micțiunile libere, indolore.

Examenul paraclinic:

1. **Hemoleucograma:** Hb-109 g/l; Er- $3,7 \times 10^{12}$; IC-0,88; L- $4,2 \times 10^9$; n/s-3; seg-67; eoz-4; limf-20; mon-6; VSH-30 mm/h; microcite+, hipocromie+.

2. **Analiza biochimică:** PCR-48 mg/l; Fibrinogen-6,8 g/l; Ureea-7,9 mmol/l; Creatinina-129 mkmol/l; IP-56%; INR-1,7; Bilirubina 24-9,7-14,3 mmol/l; AlAT-42 u/l; ASAT-57 u/l; Colesterol total-4,78 mmol/l; Trigliceride-0,84 mmol/l; HDL col-1,23 mmol/l; LDL col-3,16 mmol/l; Glicemia-5,1 mmol/l; Ferul seric-10,0 mkmol/l; Potasiu-4,1 u/l; Sodiu-144 u/l.

3. **Urinograma:** densitatea 1018; reacția acidă; proteina-neg.; glucoza-neg.; leucocite-1-2 c/v; eritrocite-abs.

4. **Hemocultura:** S-au recoltat 4 hemoculturi din 3 vene periferice în puseu febril, pe medii aerobe, anaerobe și pentru fungi, care au fost negative.

5. **Examenul electrocardiografic:** ECG-ritm sinusal, FCC-80/min. AEC intermediară. PQ-0,14", QT-0,38". Semne de hipertrofie a m-lui VS, AS. Dereglări ale proceselor de repolarizare în reg. apicală și laterală a miocardului VS.

6. **Examenul ecocardiografic transtoracic bidimensional cu Doppler color:** Aorta ascendentă

38 mm; atriul stâng 37/49 mm; ventricul stâng diametrul telediastolic 47,2 mm; ventricul stâng diametrul telesistolic 29,9 mm; ventricul stâng volum telediastolic 105 ml; ventricul stâng volum telesistolic 36 ml; fracția de ejeecție 66%; septul interventricular 11 mm; peretele posterior a VS 11 mm; ventricul drept 26 mm; atriul drept-48 mm; Presiunea sistolică în VD-30 mmHg. Valva aortică (proteza) GP VS-Aomax 26,6; mediu 16 mmHg. Concluzie: Stare după protezarea VAO, proteza cu funcție bună.

7. **Radiografia toraco-cardio-pulmonară:** Pneumofibroză. Stare după intervenție chirurgicală. Hili pulmonari indurați. Cupolele hemidiafragmului drept policiclice, sinusurile libere. Cord operat dilatat în plan transversal spre stânga.

Diagnosticul clinic: Endocardită infecțioasă? Cardiopatie valvulară reumatismală: Protezarea valvei aortice cu proteza St. Jude. IC II NYHA. Sindrom tromboembolic. Trombectomie în art. femurală și brahială pe dreapta.

Tratamentul preoperator efectuat: Pacienta a administrat terapia antibiotică: Vancomicina 2×1 gr/zi; Gentamicina 240 mg/zi i.v.; terapia antifungică: Fluconazol 200 mg i.v.; terapia simptomatică.

Anamnesticul maladiei: În pofida tratamentului efectuat, persistă febra, transpirații, starea de intoxicație. Luând în considerație evoluția nefavorabilă, suportarea tromboemboliilor repetate, testele imunobiologice înalt pozitive, pacienta a fost reoperată la a 28 zi de la internare.

Tratamentul chirurgical: Intraoperator au fost depistate vegetații multiple masive localizate pe aorta ascendentă. S-a efectuat rezecția segmentară de aorta ascendentă cu înlăturarea vegetațiilor, plastia aortei cu xenopericard. Surprinzător, valva aortică a fost păstrată, fără vegetații și abcese anulare la nivelul său.

Examenul histopatologic efectuat din vegetațiile extrase a depistat *Aspergillus niger*. S-au prelevat culturi microbiologice, iar rezultatul obținut ulterior a indicat faptul că valva era sterilă.

Tratamentul postoperator: starea pacientei a evoluat favorabil după efectuarea corecției chirurgicale. A continuat tratamentul antifungic (doza de încărcare sol. Voricanazol 400mg \times 2/zi primele 24 de ore i.v., apoi 200 mg \times 2/zi p.o. 30 de zile zilnic, continuat cu regim 3/7 încă 60 de zile), antibacterian (sol. Vancomicin 2,0/zi), anticoagulare eficientă cu Warfarina (INR-2,9-3,2).

Evoluția maladiei: Pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare la a 46-a zi. Evaluarea pacientei peste 1, 3, 6, 12 luni a constatat starea generală bună, afebrilă, proteză normofuncțională, hemoculturi negative.

Concluzii

1. Endocardita fungică este o boală rară și fatală.
2. *Candida* și *Aspergillus* sunt speciile cauzative predominante.
3. Sporirea factorilor de risc predispozanți în EF este condiționată de progresele în tehnologiile medicale și chirurgia cardiacă.
4. Testele moleculare ca reacția de polimerizare în lanț sunt promițătoare, mai sensitive și specifice teste în detectarea agenților cauzativi ai EF. Avantajul acestei metode fiind și rapiditatea obținerii rezultatelor (în câteva ore).
5. Terapia antifungică combinată pare a fi superioară monoterapiei.
6. Tratamentul chirurgical este cel mai recomandat datorită faptului că terapia antifungică separată este de obicei ineficientă.

Bibliografie

1. Badiie P., Amirghofran A.A., Ghazi Nor M., Shafa M., Nemati MN. *Incidence and outcome of documented fungal endocarditis*. Int Cardiovasc Res J. 2014, 8(4), p. 152-155.
2. Seo G.W., Seol S.H., No T.H., Jeong H.J., Kim T.J., Kim J.K. et al. *Acute myocardial infarction caused by*

coronary embolism from *Aspergillus endocarditis*. Intern Med. 2014, 53(7), p. 713–716.

3. Kalokhe A.S., Rouphael N., El Chami M.F., Workowski K.A., Ganesh G., Jacob J.T. *Aspergillus endocarditis: a review of the literature*. Int J Infect Dis. 2010, 14, p. 1040–1047.

4. Muehrcke D.D. *Fungal prosthetic valve endocarditis*. Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery. 1995, 7, p. 20-24.

5. Renzulli A., Carozza A., Romano G. et al. *Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21-years of experience*. Ann ThoracSurg. 2001, 72, p. 39-43.

6. Gilbert H.M., E.D. Peters, S.J. Lang, B.J. Hartman. *Successful treatment of fungal prosthetic valve endocarditis: Case report and review*. Clin Infect Dis. 1996, 22, p. 348-354.

7. Darwazah A., G. Berg, B. Faris. *Candida parapsilosis: an unusual organism causing prosthetic heart valve infective endocarditis*. J Infect. 1999, 38, p. 130-131.

8. Mayayo E., J. Moralejo, J. Camps, J. Guarro. *Fungal endocarditis in premature infants: case report and review*. Clin Infect Dis. 1996, 22, p. 366-368.

9. Vivas C. *Endocarditis caused by Aspergillus niger: case report*. Clin Infect Dis. 1998, 27, p. 1322-1323.

10. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th Edition, Elsevier Saunders 2005.

11. Camm A.J., Luscher T.F., Serrus P.W. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* Blackwell Publishing. 2006, 22, p. 671-683.

12. Li J.S., Sexston D.J., Mick N. et al. *Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. Clin Infect Dis. 2000, 30, p. 633-638.

13. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. *For the Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse Study Group. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France*. JAMA. 2002, 288, p. 75-81.

14. Strom B.L., Abrutyn E., et al. *Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures*. Circulation. 2000, 102, p. 2842-2848.

15. Habib G., Lancellotti P., et al. *Ghidul European de Managment, Diagnostic și Tratament a Endocarditei Infecțioase*, 2015.

16. Peter G. Pappas., Carol A. Kauffman., David R. Andes., et al. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infections Diseases Society of America*.

17. M. Grijalva., R. Horváth., M. Dendis., J. Erný., J. Benedík. *Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients* Heart. 2003, 89, pp. 263-268.

ROLUL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

Nadejda SAPOJNIC¹ – dr. șt. med.,
Alexandru CARAUȘ¹ – dr. hab. șt. med., prof. cercetător,
Vitalie MOSCALU¹ – dr. șt. med., conf. cercetător,
Nicolae CIOBANU¹ – dr. hab. șt. med., prof. cercetător,
Lilia SEMIONOV¹ – dr. șt. med., Angela BÎTCĂ¹ – dr. șt. med.,
Mihaela CARAUȘ², Valeria VÎZDOAGĂ¹,
Natalia NACU¹ – medic cardiolog cu categorie superioară

¹ IMSP Institutul de Cardiologie,

² Spitalul Clinic de Recuperare, secția de Recuperare Cardiovasculară, Iași, România

e-mail: sapojnicnadejda@gmail.com

Rezumat

Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică (RMNc) este o metodă informativă de evaluare diagnostică a patologiilor sistemului cardiovascular, inclusiv bolilor aortei, cardiomiopatiilor, bolilor pericardului, viciilor cardiace congenitale și valvulopatiilor dobândite. Metoda este utilă în diferențierea cardiomiopatiilor ischemice de non-ischemice cu implicații majore în managementul pacientului cardiovascular. Este o metodă sigură și inofensivă în evaluarea pacientului cardiovascular, deoarece nu se bazează pe radiații ionizante și astfel nu interferează cu structurile nucleare (în special cu ADN-ul). RMNc are avantajul de a nu fi limitată de fereastră acustică redusă, fenomen frecvent întâlnit în cadrul examenului ecocardiografic transtoracic. Este necesară integrarea RMNc în planul de evaluare imagistică de rutină a pacientului cardiovascular, considerând potențialul diagnostic superior și absența complicațiilor post-procedurale pe termen lung.

Cuvinte-cheie: Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică, cardiomiopatii, boli aortice.

Summary. Role of cardiac magnetic resonance imagery in cardiovascular pathology

Cardiac magnetic resonance imagery (CMR) is an informative diagnostic tool for assessing many pathologies, including aortic disease, coronary artery disease (CAD), cardiomyopathies, pericardial disease, congenital heart disease and acquired valvulopathies. This method is very useful in differentiating ischemic from nonischemic etiology of cardiomyopathies, with major consequences on patient's management. CMR is fundamentally safe and does not interfere with the electron shells (particularly in DNA) that can be altered by ionizing radiation such as X-rays. CMR has an advantage in that it is not limited by poor acoustic windows, which can often limit transthoracic echocardiographic studies. Considering the high diagnostic accuracy and lack of long-term side effects, CMR should routinely be integrated in the diagnostic workup of cardiovascular patient.

Key words: Magnetic resonance imaging, cardiomyopathy, aortic disease.

Резюме. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в сердечно-сосудистой патологии

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ сердца) – это информативный метод диагностики патологий сердечно-сосудистой системы, включая заболевания аорты, кардиомиопатии, болезни перикарда, врожденные и приобретенные пороки сердца. Этот метод полезен также для дифференциации ишемических и неишемических кардиомиопатий. Является безопасным и безвредным методом оценки сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не основан на ионизирующем излучении и, следовательно, не влияет на ядерные структуры (особенно ДНК). В сравнении с трансторакальным эхокардиографическим исследованием, преимущество МРТ заключается в том, что оно не ограничено уменьшенным акустическим окном. Необходимо интегрировать МРТ в рутинный план обследования пациента с сердечно-сосудистой патологией с учетом возможностей для более точного диагноза и отсутствие постпроцедурных осложнений в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: сердечная магнитно-резонансная томография, кардиомиопатия, заболевание аорты.

Introducere

Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică (RMNc) este o metodă de evaluare diagnostică a sistemului cardiovascular, introdusă în ghidurile recente de bună practică medicală. RMNc este considerată a fi standardul de aur în evaluarea masei ventriculului stâng (VS), volumelor ventriculare și fracției de ejeție (FE). Comparativ cu examenul ecocardiografic (ECO CG), RMNc are avantajul de a nu fi limitată de fereas-

tra acustică și poate fi utilizată ca instrument diagnostic cu o înaltă exactitate diagnostică în evaluarea bolilor aortei, cardiomiopatiilor, cardiopatiei ischemice, bolilor cardiace congenitale, bolilor pericardului. RMNc este o procedură sigură, iar efecte negative pe termen lung nu au fost înregistrate. Claustrofobia ar putea periclita efectuarea examinării la 2% din pacienți, dar administrarea unor anxiolitice este eficientă în cuparea acceselor.

Vicii cardiace congenitale

Evaluarea pacienților cu boli cardiace congenitale (VCC) este o indicație certă pentru examinarea prin RMNc, deoarece este foarte eficientă în reconstituirea imaginii complete a anatomiei cordului. Aceasta este utilă în evaluarea anomaliilor de situs viscero-atrial, atriale și venoase, conexiunii atrioventriculare, ventriculare, valvulare, ale marilor conducte arteriale, arterelor coronariene și postoperator.

Bolile aortei

RMNc este deosebit de utilă pentru vizualizarea lumenului vascular prin capacitatea de a proiecta angiograme. Acestea pot fi realizate prin tehnica „time-of-flight” sau prin injectare intravenoasă de gadolinium, cu proprietăți farmacocinetice identice cu contrastele iodinate utilizate în imagistică cu raze X, dar cu un avantaj indiscutabil – nefrotoxicitate minimă. Astfel, această tehnică devine prioritară la pacienții cu contraindicații pentru imagistica cu raze X cu contrast (hipersensibilitate, insuficiență renală). RMNc permite evaluarea structurii peretelui vascular (hematom/trombus, inflamație, placă de aterom), dar și a vitezelor lumenale de flux sangvin.

RMNc permite aprecierea exactă a dimensiunilor, extinderii și forme anevrismelor aortei toracice și abdominale. Imagistica multi-planară este utilă pentru examinarea diametrelor și ariilor segmentelor tortuoase anevrismale, precum și raportul anevrismului față de ramificațiile vasculare majore [1]. Metoda permite diferențierea lumenului patent de trombusul intraluminal, aprecierea inflamației periaortice.

Sindroame aortice acute

Hematomul intramural aortic (HIA) este o afecțiune aortică acută, definită prin prezența hemoragiei în peretele aortic fără semne de ruptură intimală, acesta servind și un criteriu de diferențiere cu disecția de aortă (DAA). Ulcerul aortic pentrant (UAP) reprezintă o leziune ulceroasă care penetrează lamina elastică și este asociată cu formarea unui hematom de dimensiuni variabile în media peretelui aortic. HIA se localizează pe o intimă netedă cu un grad moderat de ateroscleroză, în timp ce UAP se asociază cu ateroscleroza sistemică avansată, iar craterul ulceros se dezvoltă pe fundal de o intimă îngroșată. Localizarea cea mai frecventă a UAP este la nivelul aortei toracice și este o entitate distinctă de anevrismul aortei, DAA sau HIA. HIA afectează preponderent aorta descendentă, cu o rată de circa 50%-85% [2].

Totuși distincția clinică dintre aceste entități patologice este dificilă și uneori și confuză, astfel că importanța imagisticii devine crucială pentru stabilirea diagnosticului, prognosticului și tratamentului. Disecția de

aortă este o indicație bine cunoscută pentru efectuarea RMNc, care permite vizualizarea flap-ului intimal de disecție, extinderea disecției către vasele adiacente, dar și apreciază prezența efuziunii pleurale. RMNc este superioară CT în diferențierea hematomului acut intramural de placă aterosclerotică și trombus intraluminal. DAA cu tromboza de lumen fals poate să mimeze HIA, deoarece nu se vizualizează zona de ruptură intimală. Pentru diferențierea acestor condiții, este utilă imagistica cross-secțională, fiind considerată standardul de aur. Pentru HIA este specifică îngroșarea peretelui aortic peste 0,5 cm cu un patern concentric sau excentric tipic, cu un defect intraluminal tangențial linear. Trombii din HIA prezintă o suprafață netedă, cu extindere longitudinală. DAA cu tromboza lumenului fals se manifestă prin prezența unui tromb intramural curvilinier cu atenuarea conturului peretelui aortic exterior, determinat de hematomul mediastinal și efuzie pleurală. În HIM tip B mai frecvent comparativ cu DAA tip B se constată hematom periaortic. În UAP, criteriul diagnostic tipic este o colecție de contrast localizată, care se extinde din lumen. Unii autori indică localizarea UAP preponderent la nivelul aortei descendente (61.2%), urmate de aorta abdominală (29.7%) și arcul aortic (6.8%) [2]. Ulcerațiile pot fi multiple, cu diametre diferite. Ulcerele care au un diametru și o adâncime de peste 20 mm se asociază cu risc înalt pentru complicații fatale și ar prezenta indicații pentru tratament chirurgical sau endovascular.

Cardiomiopatiile

Cardiomiopatiile (CMP) reprezintă un grup important și heterogen de boli ale miocardului, asociate cu disfuncție mecanică/electrică, care determină (frecvent, dar nu mereu) hipertrofie ventriculară inadecvată sau dilatație și este condiționată de diverse cauze, cel mai frecvent genetice [3].

Clasificarea cardiomiopatiilor

Clasificarea curentă recomandată de AHA, distinge cardiomiopatiile (CMP) ca fiind primare, afectând doar cordul și secundare, în care implicarea structurilor cardiace este doar una din manifestările unor boli generalizate multisistemice [4].

1. Primare

a. Genetic

- Cardiomiopatia hipertrofică (obstructivă), (HCM or HOCM)
- Displazia artimogenă de ventricul drept (AR-VC/D)
- Noncompactare miocardică izolată
- Glicogenoze și boli de depozitare
- Boli ale sistemului de conducere
- Miopatii mitocondriale

- Canalopatii (sd Brugada, sd QT lung)

b. Mixte

- Cardiomiopatii dilatative
- Cardiomiopatii restrictive

c. Dobândite

- Inflamatorii (miocardite)
- Induse de stres (Takotsubo)
- Peripartum
- Tahopatii

2. Secundare

- a. Infiltrative (ex: amyloidosis)
- b. Boli de depozitare (hemochromatosis, b.Fabry)
- c. Toxice (alcool, cocaine)
- d. Endomiocardiale (endomyocardial fibroelastosis, Loeffler's syndrome)
- e. Inflamatorii (sarcoidosis)
- f. Endocrine (diabet zaharat, patologiiile thyroidiene, acromegalia, pheochromocitoma)
- g. Cardiofacial
- h. Neuromuscular/neurologice (b. Duchenne-Becker, Friedrich's ataxia)
- i. Carențe nutriționale
- j. Autoimune/collagen (artrita reumatoida, lupusul eritematos)
- k. Diselectrolitemii
- l. Efecte cardiotoxice al anthracyclines, precum doxorubicina, or agenții alkyl, precum cisplatin saucyclophosphamida.

Diferențierea prin imagistică prin rezonanță magnetică a CMP ischemice de nonischemice [5]

Aprecierea etiologiei CPM este importantă, deoarece dictează diferențele în managementul pacientului cu CMP ischemice de nonischemice. RMNc prin captare tardivă a Gadoliniumului (late gadolinium enhancement, LGE) devine extrem de valoroasă și informativă în stabilirea unui diagnostic corect. Chelații de Gadolinium sunt niște agenți de contrastare cu captare extracelulară și care nu pot traversa membrana celulară. Miocardul normal este dens structurat cu cardiomiocite viabile, care nu permit traversarea intracelulară a Gadoliniumului, astfel că captarea tarsorului este minimă. În contextul unui mini infarct miocardic acut, alterarea membranelor celulare va permite gadoliniumului să pătrundă în celulă, determinând hiperacumulare de tarsor. Necroza debutează subendocardic și progresează spre epicard, respectând bazinul vasului compromis. În ischemie miocardică cronică, țesutul fibros cicatricial substituie miocitele din regiunea subendocardică, determinând sporirea acumulării gadoliniumului la acest nivel. Deci, cardiopatia ischemică determină LGE în regiunea subendocardului sau transmural și respectă bazinul arterei coronariene alterate, în timp ce CMP

non-ischemice nu respectă distribuția teritorială vasculară și este localizată de obicei la nivelul stratului mediu al miocardului sau în regiunea subepicardică. Astfel, paternul contrastării cu LGE poate fi utilizat pentru diferențierea etiologiei ischemice de nonischemice al cardiomiopatiei.

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) [6]

CMH este o afecțiune genetică cu transmitere autosomal dominantă, cu o incidență de 1:500 persoane în populația generală cu depistare ecocardiografică a hipertrofiei ventriculare, fiind probabil cel mai frecvent subtip de cardiomiopatii. Sunt cunoscute peste 11 gene alele responsabile de dezvoltarea acestei maladii, acestea codificând lanțurile grele ale β -myosin și myosin-binding protein C. Mutațiile la nivelul altor 9 gene ar determina câteva cazuri de CMH prin defecte la nivelul troponin T și I, lanțurilor ușoare ale miosinei, titin, -tropomyosin, -actin și LIM protein musculară. În populația pediatrică CMH se întâlnesc în cadrul așa-numitelor boli infiltrative și de depozitare. B Danon este o afecțiune metabolică, cu transmitere X-linkată recisivă, determinată de defectul proteinei LAMP2, localizată primar la nivelul lisosomilor. Afecțiunea se manifestă prin CMH, sd de preexcitație ventriculară Wolff-Parkinson-White, anomalii neuro-musculare și retard intelectual. B Pompe, o glicogenoză tip II, cu transmitere autosomalrecisivă, cauzată de depozitarea glicogenului în lisosomi prin deficit de acid alpha-glucosidase și care se manifestă prin CMH, miopatie, afectare hepatică și al sistemului nervos. B Fabri, o afecțiune al metabolismului glicosfingolipidelor determinată de deficitul ereditar de galactozidaza-A, se prezintă clinic prin angiokeratome, neuro-miopatii, insuficiență renală, iar la nivel cardiac – CMH sau CMR, bloc atroventricular, tahidisritmii ventriculare și moarte subită. Sd Noonan, o cardiomiopatie secundară, caracterizată prin trăsături facile anormale, statură mică, defecte cardiace (stenoza valvă pulmonară, defect de sept interatrial, CMH, implicarea părților drepte ale cordului), tendință spre hemoragii, este condiționată de mutații la nivelul PTPN11, o genă codificatoare de proteina tyrosine phosphatase. O altă subgrupă de afecțiuni rare, sunt miopatiile mitocondriale cauzate de mutații la nivelul ADN mitocondrial (sd Kearns-Sayre: oftalmoplegie progresivă, retinită pigmentară, surditate, ataxie cerebrală și bloc atrioventricular) sau la nivelul proteinelor mitocondriale asociate cu transportul de ATP, producerea și utilizarea ATP, producerea de carnitină, boala Hunter și Hurler (boli de depozitare lisosomale, determinate de depozitarea mucopolizaharidelor și caracterizate prin opacitate corneala, anomalii scheletice, retard mental, valvulopatie aortică).

ECO CG transtoracică este considerată a fi modalitatea de evaluare imagistică de primă linie la pacienți cu CMH. Totuși, RMNc poate facilita depistarea variatelor tipuri de CMH, inclusiv forma apicală (Yamaguchi) și hipertrofia peretelui lateral, subdetectate prin tehnica de ECO CG transtoracică. RMNc permite cuantificarea extrem de exactă a grosimilor pereților camerali, ceea ce joacă un rol prognostic major. Tehnica cine-RMNc cu evaluarea vitezelor de flux apreciază dinamica fluxului sangvin și a obstrucției tractului de ejecție. Au fost descrise și prezența ariilor de captare a gadoliniumului, ceea ce demonstrează prezența unor zone de fibroză în cadrul CMH. Prezența LGE se asociază cu risc sporit de tahicardii ventriculare prin mecanism de re-entry și moarte subită.

Displazia artemogenă de ventricul drept (ARVC/D) [7]

Este o formă rară de boala miocardică primară caracterizată prin înlocuirea progresivă cu țesut fibroadipos a miocardului ventriculului drept, cu afectare inițial regională și apoi globală, cu posibila interesare, parțial, și a ventriculului stâng dar fără a implica, de regulă, septul interventricular. Clinic aceasta se manifestă prin aritmii ventriculare fatale, insuficiență cardiacă și moarte subită. Este o afecțiune cu transmitere autosomal-dominantă cu penternață incompletă, determinată de mutația a 4 gene de la nivelul a 8 loci cromosomiali: cardiac ryanodine receptor RyR2, desmoplakin; plakophilin-2 și mutații care alterează secvențele reglatorii TGF- β , cu rol major în mecanismul dezvoltării inflamației. Au fost descrise 2 forme cu transmitere recesivă (b. Naxos-keratoderma palmo-plantară, păr blănos; sd Carvajal – variantă clinică a b Naxos, dar cu implicare a VS).

RMNc permite caracterizarea cu precizie a funcției și anatomiei ventriculului drept. Evidențiază akinezia, diskinezia, contracția dis-sincronă a ventriculului drept regională în asociere cu dilatarea ventriculului drept sau reducerea fracției de ejecție a ventriculului drept. Localizarea cea mai tipică este între infundibulum, apexul VD și peretele inferior/diafragmal al VD, formând așa-numitul „triunghi displazic”(Fig.1).

În 2010 au fost elaborate criteriile de definire a ARVC, care include disfuncția regională, volumele camerelor drepte, disfuncția globală a ventriculului drept [7].

Noncompactarea miocardică [3, 8]

Noncompactarea ventriculului stâng este o afecțiune morfologică congenitală, determinată de o stopare a procesului de compactare a miocardului pe parcursul dezvoltării intrauterine a fătului, avînd ca consecință trabeculații ventriculare proeminente și recese intertrabeculare profunde. Diagnosticul se bazează pe criterii

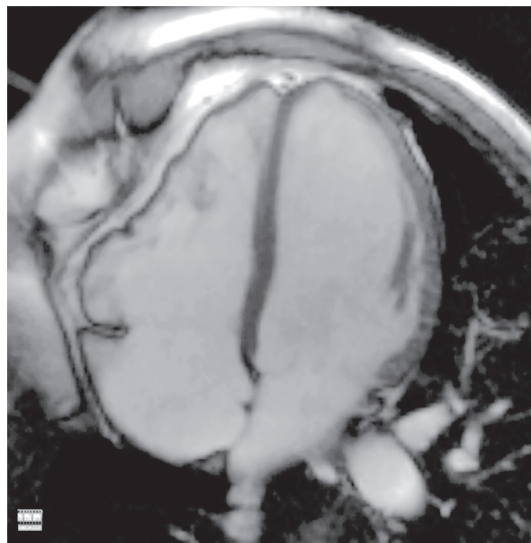


Fig. 1. Contur iregulat al peretelui liber al VD, caracteristic ARVC/D

(*European Journal of Radiology*. 2013, 82, p. 1763-1775.
DOI: (10.1016/j.ejrad.2013.05.041)



Fig. 2. Imagine RMNc în noncompactare miocardică cu trabeculații biventriculare

(*European Journal of Radiology*. 2013, 82, p. 1763-1775.
DOI: (10.1016/j.ejrad.2013.05.041)

clinice și morfologice. Criteriile RMNc de stabilire a diagnosticului de noncompactare miocardică prevede un raport >2,3 între miocardul noncompact și cel compact (sensitivitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă de 86%, 99%, 75%, și 99%, respectiv [8], iar masa VS trabeculat constituie >20% din masa globală a VS (sensitivitate de 94% și specificitate de 94%) [4,8] (Fig. 2).

Miocarditele

Miocarditele sunt boli inflamatorii ale miocardului de diversă etiologie, mai frecvent virală, dar și toxice sau autoimune. Modificările structurale depistate prin RMNc în miocardite includ edemul, anomaliile de ci-

netică parietală și acumulare „insulară” de gadolinium, preponderent în regiunea subepicardică [9]. În faza acută a miocarditelor acumularea de radiotrasor este determinată de edem, dar nu și de fibroză, astfel că în timp acestea au tendința spre remitere.

Cardiomiopatia Takotsubo

CMP Takotsubo (cardiomiopatia de stres, sd de balonizare apicală, sd inimii frânte) se refera la sindroamele coronariene tranzitorii, prezentând simptome clinice și chiar de laborator, care mimează un infarct miocardic și care apar în urma unui stres emoțional sau fizic puternic. Însă spre deosebire de infarct, evoluția este reversibilă, pacienții se simt mai bine după una-două săptămâni și se recuperează în 2 luni. Din punct de vedere morfopatologic, vasele coronariene sunt intacte, fiind afectată microcirculația la nivelul miocardului. Mecanismele fiziopatologice se consideră a fi determinate de vasospasmul condiționat de excesul de catecolamine și dopamină. RMNc demonstrează balonizarea apicală, probabil determinată de densitatea mai mare a receptorilor adrenergici la acest nivel, dar și anomalii de contractilitate regională, inclusiv akinezie apicală. O trăsătură importantă a CMP Takotsubo este absența acumulării LGE, astfel permițând diferențierea de un sd coronarian acut de natură aterosclerotică (acumulare subendocardică) sau miocardită (acumulare subepicardică). Totuși, este necesar de menționat că pentru stabilirea diagnosticului este necesară efectuarea angiografiei coronariene, la care nu vor fi depistate leziuni obstructive la acest nivel [10].

Amiloidoza

Amiloidoza este o afecțiune rară, determinată de depozitarea unei proteine fibrilare insolubile la nivel sistemic sau la nivel de organ. Implicarea cordului depinde de tipul de amiloidoza, cel mai frecvent fiind în amiloidoza primară /AL (până la 50%), familială/ATTR (până la 10-50%) și secundară/AA (<5%). În timp ce depozitele de amiloid pot fi detectate prin ECG (microvoltaj în derivațiile standard) sau ECO CG transtoracică (grosimea excesivă a peretelui VS, dimensiuni mici ale camerelor cardiace, disfuncție diastolică, dilatare biatrială, efuzie pericardică), RMNc cu LGE are un potențial diagnostic net superior, amiloidul determinând hiperacumulare globală subendocardică de radiotrasor [11]. Un marker cu specificitate înaltă, compatibilă cu diagnosticul de amiloidoză cardiacă, este grosimea septului interatrial >6 mm. O altă prezentare tipică a amiloidozei cardiace la examenul RMNc este așa-numitul aspect de „cer înstelat-starry sky”, caracterizat prin textura granulară și hiperreflexivă a peretelui ventricular, determinat de depozitele de amiloid (Fig. 3).

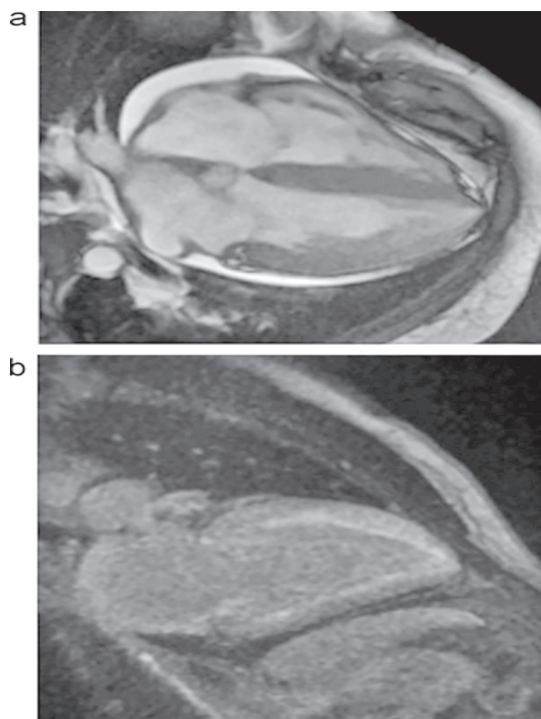


Fig. 3. Amiloidoza cardiacă cu grosime excesivă a pereților ventriculari și atriali și efuziune pericardică (*European Journal of Radiology*. 2013, 82, p. 1763-1775. DOI: (10.1016/j.ejrad.2013.05.041))

Supraîncărcarea tisulară cu fier (Cardiomiopatia siderotică)

Depozitarea de Fe în miocard poate surveni ca consecință a unor cauze primare legate de excesul de fier (genetice), precum hemocromatoza sau secundare (posttransfuzii). RMNc poate detecta depozitele de Fe prin tehnica T2* (T2-star), în care miocardul afectat se va prezenta în culoare închisă (T2* redus). Poate fi notată și o hipercontrastare a umbrei hepatice (determinate de depozitățile de Fe). De menționat că CMP secundară supraîncărcării cu Fe este reversibilă, astfel inițierea timpurie a terapiei cu chelați poate induce regresia depozitelor de Fe la nivel cardiac [3, 4].

Boala Fabri

Este o afecțiune ereditară X-linkată, cauzată de perturbarea metabolismului lisosomal cu depozitarea excesivă multiorganică a glicospingolipidelor. Manifestările cardiace includ hipertrofie de ventricul stâng și fibroză. RMNc demonstrează anomalii specifice b. Fabri, detectate prin tehnica T1 mapping: acumulare redusă septala T1, permițând diferențierea de alte cauze generatoare de hipertrofie ventriculară (boală hipertensivă a cordului, stenoza aortică, CMH) [12]. În regiunea peretelui inferolateral a VS poate fi depistat patenul de pseudonormalizare sau elevare de T1, corelând cu prezența sau absența LGE. Aceste date sunt consistente cu diagnosticul de b. Fabri, acumularea gadolini-

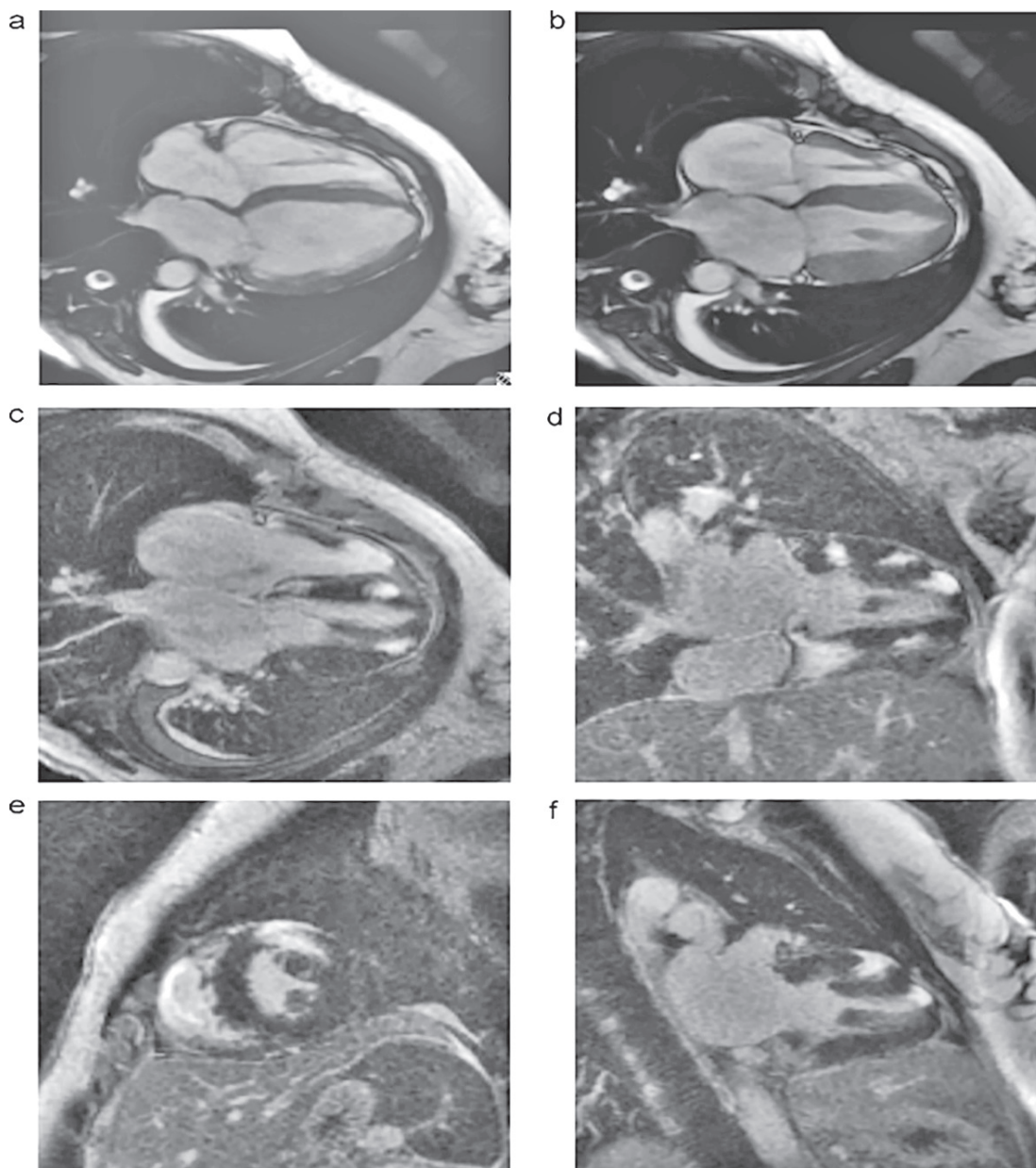


Fig. 4. Sarcoidoză cardiacă

(*European Journal of Radiology* . 2013, 82, p. 1763-1775. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.041)

ului realizându-se la nivel mesocardic și subepicardic al segmentelor bazale și inferolaterale ale ventriculului stâng.

Consumul de preparate ilicite (cocaină) sau alcool

Cocaina cauzează toxicitate cardiacă prin inducerea ischemiei (vasospasm coronarian) și inflamației (hipersensibilitate la cocaină) și este de suspectat la un pacient cu anamnezic de consum de ilicite. RMNc va demonstra disfuncție regională de VS, preponderent fiind alterată funcția diastolică. Un studiu care a evaluat prin RMNc implicarea miocardului, a notat că circa 83% din consumatorii cronici de cocaină vor prezenta

alterări structurale ale cordului, incluzând edemul interstițial, dar și de acumulare de LGE cu patern ischemic și nonischemic. De menționat că valoarea prognostică pe termen lung al acestor date imagistice nu este bine stabilită [13]. Influența alcoolului asupra structurii și funcției cardiace este bine stabilită și este descrisă în cadrul CMP toxice dilatative, cu descrierea la ECO CG transtoracică a dilatării camerei ventriculare, disfuncției sistolice, reducerea grosimii peretelui VS. Stabilirea unui diagnostic corect este crucială, deoarece stoparea consumului de alcool ar putea ameliora fracția de ejeție a VS la circa 50% din pacienți, în timp ce continuarea va determina declinul progresiv al funcției ventriculare [14].

Sindromul hipereozinofilic și fibroza endomiocardică este caracterizat de prezența unui număr sporit de eozinofile în sânge, care poate fi primară (neoplasm mieloid sau eozinofilic) sau secundară (infecții parazitare, sd. Loeffler, tumori cu celule nonstem) sau idiopatică. Fibroza endomiocardică este o afecțiune caracterizată prin fibroza endomiocardului apical. Ambele patologii prezintă tablou imagistic identic la examenul RMNc: acumularea LGE subendocardial în zonele afectate de fibroză, obliterarea apexului VS și patern restrictiv de umplere ventriculară [15].

Sarcoidoza

Incidența afectării cardiace în cadrul sarcoidozei rămâne a fi neclară. Unele studii relatează că 5-20% din pacienți cu această afecțiune vor prezenta dovezi de implicare a structurilor cordului [16]. Clinic aceasta se manifestă prin bloc atrioventricular, disritmii cardiace, CMP restrictivă, insuficiență cardiacă și moarte subită. Ghidul de diagnostic, elaborat de Societatea Japoneză pe Sarcoidoză și alte Boli Infiltrative, stipulează criteriile de diagnostic al acestei maladii, bazându-se pe modificările histologice, anomalii ECG, ecocardiografice și RMNc. Examenul prin RMNc denotă acumulare de LGE mezocardial și subepicardial cu predilecție în segmentele bazale și laterale. Adițional, prezența captării LGE la nivelul inimii are semnificație prognostică cu sporirea riscului de evenimente cardiovasculare majore și morții subite. Examenul RMNc mai relevă anomalii de contractilitate regională prin tehnica cine-RMNc și inflamație și edem prin tehnica T1 (Fig. 4).

Alte maladii

Există un spectru vast de maladii, care ar determina CMP secundare cu modificări non specifice. Bolile endocrine, precum diabetul zaharat, patologiiile glandei tiroide, feocromocitomul, excesul de hormon somatotrop ar putea fi asociate cu dezvoltarea CMP dilatative. Manifestările cardiace în boala Cushing se prezintă sub formă de CMH. Deficitul de tiamină poate cauza insuficiență cardiacă prin CMD. Distrofia neuromusculară Duchenne și agenții chimioterapici, precum Doxorubicina, pot cauza cardiomiopatii dilatative. Toate aceste condiții patologice vor prezenta un tablou nespecific la examenul RMNc, determinat de arii de fibroză.

Concluzie

RMNc este o metodă cu o acuratețe net superioară în stabilirea cauzelor diverselor forme de cardiomiopatii, diferențierea etiologiei ischemice de cea non-ischemică, dar și precizarea tipului de cardiomiopatie non-ischemică. Această metodă de evaluare cardiacă trebuie să fie inclusă invariabil în planul de evaluare diagnostică a pacienților cu cardiomiopatii.

Bibliografie

1. D.J. Pennell et al. *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance*. European Heart Journal. 2004, 25, p. 1940–1965.
2. Foeker Nauta, Kamman A., Trimarchi S. *Penetrating aortic ulcer and intramural hematoma. An update on how to differentiate and manage two potentially devastating diagnosis*. EndovascularToday. 2014, p. 87-91.
3. Barry J. Maron, MD, Chair; Jeffrey A. Towbin, MD, FAHA; Gaetano Thiene, MD; Charles Antzelevitch, PhD, FAHA; Domenico Corrado, MD, PhD; Donna Arnett, PhD, FAHA; Arthur J. Moss, MD, FAHA; Christine E. Seidman, MD, FAHA; James B. Young, MD, FAH. *Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation. 2006, 113, p. 1807-1816.
4. Senthil Anand, Rajesh Janardhanan. *Role of cardiac MRI in non-ischemic cardiomyopathies*. Indian heart journal. 2016, 68, p. 405 – 409.
5. Lim R.P., Srichai M.B., Lee V.S. *Non-ischemic causes of delayed myocardial hyperenhancement on MRI*. Am J Roentgenol. 2007, 188, p. 1675–1681.
6. Moon J.C. *Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol. 2003, 41, p. 1561–1567.
7. Marcus F.I. *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria*. Circulation. 2010, 121, p. 1533–1541.
8. Petersen S.E. *Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol. 2005, 46, p. 101–105.
9. Abdel-Aty H. *Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches*. J Am Coll Cardiol. 2005, 45, p. 1815–1822.
10. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. *Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction*. Am Heart J. 2008, 155, p. 408–417.
11. Ruberg F.L. *Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis*. Am J Cardiol. 2009, 103, p. 544–549.
12. Sado D.M. *Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping*. Circ: Cardiovasc Imaging. 2013, 6, p. 392–398.
13. Aquaro G.D. *Silent myocardial damage in cocaine addicts*. Heart. 2011. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2011.226977>
14. Franccone M. *Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance*. ISRN Radiol. 2014.
15. Cummings K.W. *A Pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in non-ischemic cardiomyopathy at MR imaging I*. Radiographics. 2009, 29, p. 89–103.
16. Greulich S. *CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis*. JACC: Cardiovasc Imaging. 2013, 6, p. 501–511.

ARTICOLE ORIGINALE

EVOLUȚIA OXIDULUI NITRIC LA DIFERITE ETAPE DUPĂ ANGIOPLASTIA CORONARIANA ÎN FUNCȚIE DE STENTUL UTILIZAT

Carolina DUMANSCHI – dr. șt. med., cercetător științific,
Victoria IVANOV – dr. hab. șt. med., profesor cercetător.

e-mail: carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Înțelegerea patogenezei aterosclerozei a evoluat substanțial în ultimele decenii. Acum este clar că mediatorii inflamatori, în asociere cu disfuncția endotelială, sunt implicați în mod inerent în acest proces. Studiul a demonstrat că pacienții cu leziuni coronariene multivasculare au avut un nivel mai scăzut al oxidului nitric versus pacienții cu leziuni monovasculare (pacienții din lotul III). S-au evaluat efectele pleiotrope ale statinelor asupra disfuncției endoteliale, fiind monitorizat oxidul nitric la vizite repetate ale pacienților. Studiul realizat a permis compararea datelor în funcție de aplicarea diferitor tipuri de stenturi, inclusiv stentul acoperit cu simvastatină.

Cuvinte-cheie: angioplastie coronariană, stent, statine.

Summary. Evolution of nitric oxide in different stages after coronary angioplasty according to the type of implanted sten T.

The understanding of the pathogenesis of atherosclerosis has evolved substantially over the last several decades. It is now clear that inflammatory mediators, in addition to endothelial dysfunction, are intimately involved in this process. The study demonstrated that patients with multivascular coronary lesions had a lower level of nitric oxide versus patients with monovascular lesions (patients in group III). The pleiotropic effects of statins on endothelial dysfunction were evaluated, and nitric oxide was monitored for repeated visits by patients. The study made it possible to compare the data according to the application of different types of stents, including the simvastatin-coated stent.

Key words: coronary angioplasty, stent, statins.

Резюме. Эволюция оксида азота на разных этапах после коронарной ангиопластики в зависимости от применения различных типов стентов

Понимание патогенеза атеросклероза существенно изменилось за последние несколько десятилетий. Теперь ясно, что воспалительные медиаторы, помимо эндотелиальной дисфункции, тесно вовлечены в этот процесс. Исследование показало, что пациенты с многососудистыми коронарными поражениями имели более низкий уровень оксида азота по сравнению с пациентами с моноvasкулярными поражениями (пациенты III группы). Были оценены плейотропные эффекты статинов на эндотелиальную дисфункцию, оксид азота наблюдался на повторные посещения пациентов. Исследование позволило сравнить данные в зависимости от применения различных типов стентов, включая стента, покрытого симвастатином.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, стент, статины.

Introducere

Bolile cardiovasculare sunt considerate una dintre bolile care duc la moartea a milioane de oameni din întreaga lume. Ateroscleroza coronariană se dezvoltă din punct de vedere clinic, tăcut de-a lungul anilor și apar simptome clinice atunci când lumenul arterial este foarte mult obturat, fie datorită creșterii plăcii aterosclerotice, fie datorită trombozei intracoronariene indusă de complicația plăcii aterosclerotice. Disfuncția endotelială este un factor principal pentru formarea plăcilor ateromatoase și dezvoltarea bolii coronariene. Multe studii clinice au sugerat că stilul de viață și intervențiile farmacologice prompte sunt eficiente în atenuarea

progresiei aterosclerozei și evoluția evenimentelor la nivelul coronarian. Astfel, prevenirea apariției plăcii coronariene de ateroscleroză sau progresia acestora ar trebui să fie prima linie de acțiune împotriva bolii [1].

Implantul de stent a fost aprobat ca o modalitate ușoară și promițătoare de tratare a bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, restenoza intra-stent și tromboza rămân probleme serioase după implantarea stentului. S-a demonstrat că afectarea endotelului reprezintă un factor major pentru restenoză. Această descoperire a devenit forța motrice a multor studii care încearcă să atingă o metodologie optimizată pentru a preveni restenoza [2].

Oxidul nitric (NO) este o moleculă care a câștigat recunoașterea ca un modulator crucial al patologiilor vasculare. Oxidul nitric are un număr de efecte intracelulare care conduc la vasodilatare, regenerare endotelială, inhibarea chemotaxiei leucocitare și a aderenței plachetare. Rolul său în patologia vasculară a fost intens investigată și elucidată în ultimele două decenii. Este important în patogeneza multor boli cardiovasculare, incluzând ateroscleroza, hiperplazia intimală. În plus, oxidul nitric, a fost folosit ca un instrument terapeutic pentru tratarea bolilor care variază de la stenoza recurentă la inhibarea evenimentelor trombotice. Oxidul nitric este o moleculă care a câștigat o atenție sporită de când a fost numită „Molecule of the Year” în 1992, urmată de acordarea Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1998 pentru doctorii Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro și Ferid Murad „pentru descoperirile lor privind oxidul nitric ca moleculă de semnalizare în sistemul cardiovascular” [3]. NO este generat în vasele de sânge sănătoase de izoforme enzimatice endogene de oxid de azot (eNOS), iar eliberarea controlată joacă un rol esențial pentru vasele sangvine [4]. NO are efecte pleiotropice care includ anti-aterogeneza, vasodilatație și inhibarea proliferării celulelor musculare netede și a agregării plachetare [5].

Înțelegerea de bază a fluxului coronarian în coronarele stenozate este tradus în laboratorul de cateterizare, unde aprecierea intracoronariene a presiunii distale de o stenoză și a fluxului sangvin coronarian pot fi obținute [6, 7]. Endoteliul sănătos este capabil să producă o gamă de substanțe care reglează tonul vascular, adeziunea celulară, trombo-rezistență, proliferarea celulelor musculare netede și inflamația peretelui vascular [8, 9]. Endoteliul constituie un organ mare, și reprezintă 1,5% din masa corporală totală [10].

Modificările timpurii ale funcției endoteliale sunt indicatori ai morbidității și mortalității cardiovasculare. Disfuncția celulelor endoteliale ar putea fi accelerată de factori de risc, cum ar fi ateroscleroza, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, și stresul mecanic al unei frecvențe cardiace ridicate [11-14]. Declarația „*Sunteți doar la fel de bătrân pe cât de bătrân este endoteliul dumneavoastră*”, atribuită dr. Rudolf Altschul (1901-1963), poate avea dreptate. Înțelegerea rolului endoteliului în vasele coronariene în condiții normale și patologice este foarte notabilă [15].

Material și metode. 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), cu evaluare la diferite etape:

etapa I – preangioplastie coronariană (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. În vederea studierii influenței tipului de stent utilizat (metalic sau farmacologic activ, inclusiv noul tip de stent acoperit cu simvastatină IRIST) asupra markerilor disfuncției endoteliale, pacienților le-au fost aplicate diferite tipuri de stenturi.

Coronarografia s-a efectuat cu ajutorul angiografelor „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA) dotat cu sistem digital de prelucrare a imaginii. Pacienții au fost pregătiți pentru angioplastia coronariană transluminală percutană cu implant de stent prin administrarea aspirinei 75-100 mg/zi și clopidogrelului 75 mg/zi cu minim 3 zile înaintea procedurii sau, la necesitate, se administra anterior procedurii doza de încărcare de aspirină 325 mg plus clopidogrel 300-600 mg. În timpul procedurii de angioplastie pacienților s-a administrat 5000-10000 UI heparină i.v.

Pentru angioplastie au fost folosite următoarele endoproteze aprobate spre utilizare de ISO (Organizația Internațională de Standartizare) și FDA (Food and Drug Administration): stenturi metalice – Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active – CYPHER (Cordis, SUA) – substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) – substanța activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtronic) – substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) – substanța activă biolimus, ABSORB – stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) – substanța activă simvastatina. Deoarece stentul IRIST pe model de animale a fost studiat, însă până la moment studii la oameni au fost foarte puține, ne-am propus de a studia anumiți parametri în comparație cu BMS și alte DES-uri. Stentul IRIST este acoperit cu medicamentul care conține substanța activă simvastatina și polimer. Stentul este compus din oțel inoxidabil marca 316L cu acoperire medicamentoasă. Acoperirea stentului conține 0,36 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de simvastatină cu eliberare încetinită într-o cantitate maximă de 56 μg la cel mai lung stent (4,5 \times 36 mm). Stentul poate fi de diferite lungimi (9, 14, 18, 23, 28, 36 mm) și diametre (3,0–3,5–4,0–4,5 mm). Simvastatina este o substanță albă sau aproape albă cu formula moleculară $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ și masa moleculară 418,6. Polimerul P-5 este un copolimer acrilic, înalt flexibil și hidrofob. Polimerul este amestecat cu simvastatina și apoi aplicat pe stent [16].

Caracteristica generală a loturilor de studiu. În toate trei loturi au predominat bărbații față de femei: în lotul I, bărbați au fost 81,25% (26), în lotul II au fost

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
Q infarct 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)	=0,08

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C – lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteinele cu densitate joasă.

76,39% (55) și în lotul III bărbați au fost 93,75% (15) ($p > 0,05$). Pacienții au fost atât cu infarct miocardic 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) (tabelul 1). Diabetul zaharat a constituit în lotul I – 3,12% (1), lotul

II – 23,61% (17), lotul III – 37,5% (6). Anterior au administrat statine pînă la PCI – 46,88% (15) în lotul I, în lotul II – 48,61% (35) și în lotul III – 18,75% (3).

În ce privește numărul arterelor coronariene afectate, pacienți cu leziuni aterosclerotice monocoronariene au predominat în lotul III – 37,5% (6) (tabelul 2), însă bicornarieni au fost mai mulți în lotul I – 34,38%

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 bicornariene	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.

Tabelul 3

Tipurile de stenturi utilizate la nivelul lotului general de studiu

	N	%
Numărul de pacienți	120	100
Stenturi BMS		
- „Vision”(Abbott)	13	40,63
- „Liberte”(Boston,SUA)	5	15,63
- „Driver/Integrity”(Medtronic)	5	15,63
- „KANAME”(Terumo)	9	28,1
Stent DES		
- Everolimus(XIENCE, PROMUS)	51	57,3
- Sirolimus (CYPHER)	3	3,4
- Zotarolimus (RESOLUTE INTEGRITY)	6	6,7
- Biolimus (NOBORI)	8	9,0
- Smvastatină (IRIST)	16	18,2
- Bioabsorbabil (ABSORB)	4	4,5

Notă: BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active.

(11) față de lotul II și III ($p < 0,05$). Pacienții cu leziuni triconariene au predominat în lotul II – 68,06% (49) față de lotul I și III ($p < 0,05$).

Referitor la segmentele abordate prin PCI, atunci 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 ($p > 0,05$).

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),

Tabelul 4

Nivelul oxidului nitric și evoluția sa la diferite etape (lotul de control N = 12 M = 78,66 μ M/L m = 2,72)

Etapă	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
pre PCI	19	56,5 ***	4,3	55	54,0 ***	2,3	11	78,5	5,9	>0,05	<0,01	<0,01
post PCI	23	57,2 ***	3,7	61	55,8 ***	3,5	13	79,5	5,3	>0,05	<0,01	<0,01
1 lună	27	57,7 ***	2,4	50	58,4 ***	2,2	12	82,7	6,6	>0,05	<0,001	<0,01
3 luni	3	62,1	9,7	12	65,5	6,3	7	87,1	10,9	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	96,7	8,3	13	79,0	5,0	7	86,0	5,3	>0,05	>0,05	>0,05
P _{d post}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d 11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d 31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d 61}	<0,001			>0,05			>0,05					

Notă: p_{d,post} – dinamica oxidului nitric la etapa post PCI versus etapa inițială; p_{d,11} – dinamica la etapa 1 lună versus etapa inițială; p_{d,31} – dinamica la etapa 3 luni versus etapa inițială; p_{d,61} – dinamica la etapa 6 luni versus etapa inițială; p_{d,12} – dinamica la etapa 12 luni versus etapa inițială; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic activ, IRIST – stent cu eliberare de simvastatină; BMS – stent metalic, DES – stent farmacologic active, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – semnificația statistică față de nivelul de referință.

Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active–CYPHER (Cordis, SUA) – substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) – substanța activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtronic) – substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo) – substanța activă biolimus, ABSORB- stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) – substanța activă simvastatina (tabelul 3).

Dozarea oxidului nitric (NO) s-a efectuat conform procedurii descris de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. în modifi cația lui V. Gudumac ș.a..

Principiul metodei se rezumă la deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss și măsurarea densității optice a produsului reacției cu determinarea ulterioară a concentrației nitritului pe baza curbei de calibrare.

Mediul de reacție conține 0,05 ml supernatant obținut la prelucrarea a 0,10 ml material biologic (ser sangvin) cu 0,01 ml sol. 20% ZnSO₄, 0,05 ml sol. 0,8 % VCl₃ și 0,05 ml reagent Griess (sol. 2% sulfanilamidă și sol. 0,1% naftilendiamină în 2,5% acid ortofosforic se amestecă în raport 1:1). Se incubează 10 min la temperatura camerei. Absorbanta probei de cercetat se măsoară la 540 nm față de proba blanc, care se montează în mod analog ca și proba de cercetat, dar materialul biologic se substituie cu 0,05 ml H₂O distilată. Calculul s-a efectuat conform curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu.

Rezultate. În ceea ce privește oxidul nitric marcăm faptul că media nivelului pacienților din lotul III (tabelul 4) se prezintă cu un nivel mai ridicat de 78,55±5,92 μM/L față de lotul I (56,56±4,38 μM/L) și lotul II (54,04±2,31 μM/L) (p<0,01). Acest nivel fiind la fel ca și nivelul lotului de referință (78,66±2,72 μM/L). Nivelul NO crește în continuare până la 6 luni în lotul I (96,75±8,39 μM/L, p<0,01), lotul II (79,07±5,07 μM/L vs 54,04±2,31 μM/L) și lotul III (86,03±5,33 μM/L).

Concluzie. Disfuncția endotelială inițial se prezintă printr-un nivel mai ridicat al NO în lotul III (implantarea stentului IRIST): cu 38,9% față de lotul I și cu 45,4% față de lotul II (p<0,01). Aceste date confirmă că la pacienții cu leziuni monovasculare disfuncția endotelială este mai puțin evidențiată. Oxidul nitric a crescut în următoarele 6 luni, fiind îmbunătățit de administrarea simvastatinei. Toate cele trei loturi au avut un nivel NO mai ridicat chiar față de nivelul de referință.

Bibliografie

- Godofredo Diéguez Castrillo. *Coronary ischemia-reperfusion: role of nitric oxide and endothelin-1*. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2016, 82(1), p. 14-50.
- Tarek M. Bedair, Mahmoud A. ElNaggar, Yoon Ki Joung, and Dong Keun Han. *Recent advances to accelerate re-endothelialization for vascular stents*. J Tissue Eng. 2017, 8.
- Joel E.Barbato, Edith Tzeng. *Nitric oxide and arterial disease*. Journal of Vascular Surgery. 2004, 40(Issue 1), p. 187-193.
- Elnaggar M.A., Seo S.H., Gobaa S. et al. *Nitric oxide releasing coronary stent: a new approach using layer-by-layer coating and liposomal encapsulation*. Small. 2016, 12(43), p. 6012–6023.
- Tanner F.C., Meier P., Greutert H. et al. *Nitric oxide modulates expression of cell cycle regulatory proteins: a cytostatic strategy for inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation*. Circulation. 2000, 101(16), p. 1982–1989.
- Duncker D.J., Koller A., Merkus D., Canty J.M., Jr. *Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease*. Prog Cardiovasc Dis. 2015, 57(5), p. 409-22.
- Kern M.J., Lerman A., Bech J.-W., De Bruyne B., Eeckhout E., Fearon W.F., Higano S.T., Lim M.J., Meuwissen M., Piek J.J., Pijls N.H.J., Siebes M., Spaan J.A.E. *Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory*. A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006, 114, p. 1321-41.
- Triggle C.R., Samuel S.M., Ravishankar S., Marei I., Arunachalam G., Ding H. *The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways*. Can J Physiol Pharmacol. 2012, 90(6), p. 713-38.
- Deanfield J.E. *Endothelial Function and Dysfunction*. Testing and Clinical Relevance. Circulation. 2007, 115, p. 1285-95.
- Galley H.F., Webster N.R. *Physiology of the endothelium*. Br. J. Anaesth. 2004, 93(1), p. 105–13.
- Brandes R.P., Fleming I., Busse R. *Endothelial aging*. Cardiovasc. Res. 2005, 66(2), p. 286–94.
- Vanhoutte P.M. *Regeneration of the endothelium in vascular injury*. Cardiovasc. Drugs Ther. 2010, 24(4), p. 299–303.
- Voghel G., Carrier M., Fortier A., Thorin E., Perrault L.P., Voghel G., Thorin-Trescases N., Farhat N., Nguyen A., Villeneuve L., Mamarbachi A.M. *Cellular senescence in endothelial cells from atherosclerotic patients is accelerated by oxidative stress associated with cardiovascular risk factors*. Mech. Ageing Dev. 2007, 128(11–12), p. 662–71.
- Thorin E., Thorin-Trescases N. *Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat*. Cardiovasc. Res. 2009, 84(1), p. 24–32.
- Anderson T.J., Phillips S.A. *Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function*. Prog Cardiovasc Dis. 2015, 57(5), p. 497–509.
- Simvastatin-eluting coronary stent system. Cordynamic IRIST small stent. Instructions for use. www.swissbiomedical.ch/stents/irist.html.

FRACȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULULUI STÂNG LA PACIENȚII CU TAHIARITMIILE VENTRICULARE POST-INFARCT

Lilia DAVID – dr. hab. șt. med., conf. cercet., Aurel GROSU – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Tatiana CUZOR – dr. șt. med., Irina BOICIUC – cercet. șt. stagiar,
Nicolae CIOBANU – dr. hab. șt. med.

Laboratorul Urgențe cardiace și dereglări de ritm
IMSP Institutul de Cardiologie
tel.: +373 69 562 264; e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

A fost evaluată semnificația fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) la pacienții cu tahiaritmii ventriculare (TAV) dezvoltate tardiv (47,1±4,5 luni) post-infarct.

Rezultate: 90 pacienți cu TAV apărute după IM suportat cu vârsta medie 63,8±1,1 ani, au fost separați în 2 grupe: cu FEVS ≤35% (n=41) și FEVS >35% (n=49). FEVS ≤35% s-a asociat cu măsurători și volume mai mari ale atriului și ventriculului stâng (p<0,01), prezența anevrismului VS (p<0,01). Pe parcursul supravegherii de 20,2±1,8 luni rata de deces, inclusiv prin moartea subită, a fost mai înaltă în grupul cu FEVS ≤35% (36,6% vs 10,2%, p=0,003 și 18,7 vs 2% p=0,02 corespunzător). Concluzii. Pacienții cu TAV post-infarct au avut în egală proporție FEVS ≤35% și >35%. Frația de ejeție a ventriculului stâng ≤35% se asociază la acești indivizi cu un risc semnificativ mai înalt de deces inclusiv prin moarte subită cardiacă.

Cuvinte-cheie: fracția de ejeție a ventriculului stâng, tahiaritmii ventriculare post-infarct, moarte subită cardiacă.

Summary. Left ventricular ejection fraction in patients with late post-infarction ventricular tachyarrhythmias

The study analyzed the clinical significance of the left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with late (47,1±4,5 months) post-infarction ventricular tachyarrhythmias (PVT). Results: 90 patients with late PVT, mean age 63,8±1,1 years, were divided into two groups depending on the value of the left ventricular ejection fraction: EF≤35% (n=41) and EF>35% (n=49). The low LVEF (≤35%) was associated with larger sizes and volumes of the left atrium and left ventricle, as well as the presence of a left ventricular aneurysm (p<0.01). During the follow-up (20,2±1,8 months), the mortality rate, including sudden cardiac death, was higher in the group with LV EF ≤35% (36,6% vs 10,2%, p=0,003 and 18,7% vs 2% p=0,02, respectively). Conclusions. Patients with late postinfarction ventricular tachyarrhythmias in equal proportions had LVEF ≤35% and LVEF >35%. Left ventricular ejection fraction ≤35% in such patients was associated with a significantly higher risk of death, including sudden cardiac death.

Key words: left ventricular ejection fraction, with late post-infarction ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death.

Резюме. Фракция выброса левого желудочка у пациентов с поздними постинфарктными желудочковыми тахикардиями

В исследовании проанализировано клиническое значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с поздними (47,1±4,5 месяцев) постинфарктными желудочковыми тахикардиями (ПЖТ). Результаты: 90 пациентов с поздними ПЖТ, средний возраст 63,8±1,1 лет, были разделены на две группы в зависимости от значения ФВЛЖ: ФВ ≤35% (n=41) и ФВ >35% (n=49). Длительность наблюдения составила 20,2±1,8 месяцев. Низкая ФВЛЖ (≤35%) была сопряжена с большими размерами и объемами левого предсердия и левого желудочка (p<0,01), а также с наличием аневризмы левого желудочка (p<0,01). Во время наблюдения частота летальных исходов, включая случаи внезапной сердечной смерти, была значительно выше в группе с ФВ ≤35% (36,6% vs 10,2%, p=0,003 и 18,7 vs 2% p=0,02, соответственно). Выводы. Пациенты с поздними постинфарктными желудочковыми тахикардиями имели в равных пропорциях ФВ ≤35% и ФВ >35%. Фракция выброса левого желудочка ≤35% была сопряжена у данных пациентов со значительно более высоким риском летального исхода, включая внезапную сердечную смерть.

Ключевые слова: фракция выброса левого желудочка, поздние постинфарктные желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть.

Introducere

Asocierea fracției de ejeție reduse a ventriculului stâng (FEVS) cu riscul de mortalitate la pacienții cu infarct miocardic (IM) suportat este recunoscută de mai mult timp. În studiul CAMI (Canadian Assessment

of Myocardial Infarction) riscul de mortalitate la un după IM a fost 9,48 la pacienții cu FEVS <30% și 2,94 la cei cu FEVS 30-40% comparativ cu persoanele cu FEVS >50%, totodată, riscul nu a crescut semnificativ la bolnavii cu FEVS 40-50%. Autorii au stabilit nivelul

de prag al FEVS de aproximativ 40% care se corelează cu un risc sporit post-infarct [10].

Aceste date au fost confirmate și în alte studii. În studiul ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), care a înrolat 1284 pacienți cu IM recent suportat, pacienții cu FEVS 35-50% au înregistrat un risc relativ pentru mortalitate cardiovasculară de 2,5 față de subiecții cu FEVS >50%, în același timp riscul a fost de 7,3 la bolnavii cu FEVS <35% [11].

Fracția de ejeție a ventriculului stâng se consideră a fi un predictor puternic pentru moarte aritmică și a fost desemnată drept criteriu de selectare a candidaților pentru implant de cardioverter-defibrilator (CD) cu scop de profilaxie a morții subite. Evidențe în acest sens sunt oferite de trialurile randomizate care au evaluat eficiența cardioverterului-defibrilator în prevenția primară a morții subite la pacienții cu FEVS scăzută. Astfel, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) a randomizat 1232 pacienți cu infarct miocardic suportat și FEVS $\leq 30\%$ pentru implant de CD sau tratament convențional [7]. Pe o perioadă de supraveghere de 20 luni în medie rata de mortalitate cardiovasculară a fost semnificativ mai joasă în grupul intervențional (14,2% vs 19,8%) [6]. Date similare au fost obținute și în trialul SCD-HeFT, în care 2521 pacienți cu insuficiență cardiacă (52% cazuri în contextul cardiopatiei ischemice) clasa II și III după NYHA și FEVS $\leq 35\%$ au fost randomizați pentru placebo, amiodaronă sau implant de CD în cadrul tratamentului convențional [1]. Strategia terapeutică care a inclus CD a redus riscul de deces cu 23% în lipsa interacțiunii cu cauza insuficienței cardiace. Dat fiind CD are impact doar asupra decesului de cauză aritmică, reducerea mortalității a fost atribuită diminuării proporției morții subite cardiace.

Este notabil că trialurile care au evaluat CD în prevenția primară au fost predestinate să aprecieze utilitatea CD în grupuri de bolnavi cu risc înalt, determinat, în special, de FEVS redusă și nu au fost prevăzute să estimeze diferite alte variabile pentru stratificarea riscului. Astfel, aceste trialuri au arătat că FEVS redusă este asociată cu un risc sporit pentru moarte subită cardiacă și au demonstrat că tratamentul cu CD ameliorează supraviețuirea, totodată, ele nu au dovedit că FEVS ar fi variabila optimă în stratificarea riscului.

În studiul ISAR-Risk, care a evaluat 2343 pacienți supraviețuitori ai unui IMA, FEVS $\leq 30\%$ s-a dovedit a fi factor predictiv pentru mortalitatea totală, cea cardiovasculară și moartea subită la 5 ani cu o sensibilitate de 22,1% și specificitate de 94,5% [2]. Totodată, acuratețea prognostică a fost de 12%. Studiul REFINE (The Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive

Evaluation) a evaluat utilitatea diferitor factori în stratificarea riscului pentru deces din cauză cardiovasculară sau stop cardiac la 322 pacienți cu IMA și FEVS <50%. Analiza statistică a datelor a stabilit FEVS $\leq 30\%$ drept predictor important pentru mortalitate cardiovasculară sau stop cardiac (rata hazardului 3,3 $p=0,005$). În același timp, estimarea prin curba ROC a arătat o arie moderată de subcurbă (0,62), semnând valoare rezervată pentru FEVS în acest sens [5].

Cauza nemijlocită a morții subite sunt cel mai frecvent tahiaritmiile ventriculare. Astfel, stratificarea riscului post-infarct se referă și la identificarea persoanelor vulnerabile pentru apariția TAV. Totodată, puțin se cunoaște despre FEVS la pacienții care au dezvoltat TAV la distanță după un infarct de miocard suportat. Ne-am propus să analizăm semnificația FEVS la pacienții cu TAV dezvoltate tardiv post-infarct.

Material și metode. În studiu au fost incluși pacienți cu istoric de IM suportat care au fost trimiși la Clinica de Cardiologie în perioada anilor 2014 – 2018 pentru episod de TAV dezvoltat post-infarct și documentat electrocardiografic. Au fost excluși pacienții la care TAV s-a declanșat în faza acută a IM sau în primele 6 săptămâni post-infarct. Pacienții cu manifestări clinice de palpitații cardiace asociate cu tulburări hemodinamice, stări presincope sau sincopale sugestive pentru TAV au fost evaluați prin HMECG, studiul electrofiziologic în vederea identificării și documentării disritmiei ventriculare înainte de fi incluși în studiu. Termenul de TAV s-a referit la: 1) tahicardia ventriculară susținută – ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența ≥ 100 b/min și durata episoadelor >30 secunde; 2) tahicardia ventriculară nesusținută – ritm cardiac cu origine sub nivelul nodului atrioventricular, frecvența ≥ 100 b/min și durata episoadelor <30 secunde; 3) fibrilația ventriculară – ritm de origine ventriculară, accelerat, dezorganizat. Infarctul miocardic suportat a fost confirmat prin documentația medicală, prezența undelor Q patologice la ECG, depistarea afectării regionale a miocardului ventriculului stâng (VS), zonelor de akinezie/diskinezie la echocardiografie.

Pacienții au fost evaluați clinic și echocardiografic (Acuson, P500, Siemens) și au fost urmăriți până în luna mai 2018 sau până la decesul bolnavului (punctul final al studiului), durata medie de supraveghere constituind $20,2 \pm 1,8$ luni.

Datele au fost analizate comparativ în două subloturi separate în raport cu fracția de ejeție a VS (FEVS) $\leq 35\%$ și $>35\%$.

Analiza statistică: parametrii cantitativi sunt prezentați ca și media aritmetică $M \pm m$ pentru variabilele

continue și procente pentru variabilele categoriale. Testul χ^2 a fost utilizat pentru testarea diferențelor dintre proporții; testul t-Student a fost folosit pentru compararea variabilelor continue. Semnificația statistică a fost confirmată prin $p < 0,05$.

Rezultatele obținute și discuții. Lotul de studiu a fost alcătuit din 90 de pacienți cu TAV dezvoltate tardiv ($47,1 \pm 4,5$ luni) post-infarct, 90% bărbați, vârsta medie $63,8 \pm 1,1$ ani. Infarct miocardic cu unda Q au suportat 71% și non-Q 29% din pacienți, localizat în teritoriul anterior al VS în 55,6% și cel inferior în 44,4% cazuri. Media valorii FEVS la pacienții examinați a constituit $38,2 \pm 1,2\%$.

Raportul subiecților cu FEVS $\leq 35\%$ și $> 35\%$ în lotul de studiu format a fost 1:1. Vârsta medie a pacienților în cele două subloturi a fost $61,5 \pm 1,5$ și $65,7 \pm 1,4$ ani, respectiv, ($p = 0,05$), pacienții cu FEVS mai mult deprimată dovedindu-se a avea vârstă comparativ mai tânără, diferența fiind la limita semnificației statistice. În sublotul cu FEVS mai joasă s-a observat tendința predominării persoanelor mai tinere, astfel că 2/3 dintre cei înrolați au avut vârstă sub 65 ani și 1/3 – peste 65 ani, atunci când în celălalt sublot distribuția în cele două categorii de vârstă a fost echilibrată (49% și 51%). Structura după sexe, proporția fumătorilor, a persoanelor cu diabet zaharat, cu dislipidemie au fost similare în cele două subloturi; accidentul vascular cerebral suportat, boala arterială periferică s-au întâlnit în procente comparabile, totodată, rata pacienților cu hipertensiune arterială a predominat în grupul cu FEVS $> 35\%$ ($p < 0,05$) (tabelul 1).

În ambele grupuri aproximativ 2/3 din pacienți au suportat IM cu unda Q, totuși teritoriul de localizare a focarului în peretele anterior al VS a fost urmărit semnificativ mai frecvent la pacienții cu FEVS $\leq 35\%$ ($p < 0,01$). Aceștia au prezentat de asemenea dimensiuni și volum mai mare ale atriului stâng ($p < 0,001$ și $p = 0,01$), măsurători superioare ale VS ($p < 0,001$). FEVS redusă s-a asociat cu o frecvență mai mare de regurgitare importantă pe valva mitrală ($p = 0,001$), prezența anevrismului de ventricul stâng ($p < 0,001$) (tabelul 2).

Proporția subiecților care au suportat mai mult decât un infarct de miocard a fost asemănătoare în subloturile cu diferit nivel al FEVS (17,1% vs 14,3%, respectiv).

Tabloul afectării patului coronarian după numărul vaselor implicate și gradul de stenozare a acestora s-a dovedit a fi comparabil între grupuri. De remarcat că în grupul cu FEVS $\leq 35\%$ procentul persoanelor care nu au fost supuse revascularizării miocardului a fost considerabil mai mare (68,3% vs 38,8%, $p < 0,05$).

În ambele grupuri valoarea medie a PCR a depășit considerabil limitele normale, indicând asupra prezenței unui grad important de inflamație subclinică ($20,6 \pm 5,7$ vs $16,2 \pm 5,3$ mg/l).

Structura după tipul TAV a fost asemănătoare în cele două subgrupe divizate după nivelul FEVS. Astfel, tahicardia ventriculară susținută a fost atestată în 65,9% vs 57,1% cazuri, urmată de tahicardia ventriculară nesusținută 22% vs 28,6% și fibrilația ventriculară 12% vs 14,3%, respectiv. Distanța de la IM până la apa-

Tabelul 1

Caracteristica clinică a pacienților cu FEVS $\leq 35\%$ și FEVS $> 35\%$

	FE VS $\leq 35\%$, n=41	FE VS $> 35\%$, n=49	p
Vârsta medie, ani	$61,5 \pm 1,5$	$65,7 \pm 1,4$	0.05
Vârsta, categorii %:			
≤45, ani	2,4	4,1	
46-55	24,4	10,2	
56- 65	36,6	34,7	
66- 75	24,4	34,7	
>75	12,2	16,3	NS
Bărbați, %	85,4	91,8	
Femei, %	14,6	8,2	NS
IMC, kg/m ²	$28,3 \pm 0,7$	$29,8 \pm 0,6$	NS
Istoric medical,% :			
Diabet zaharat	21	24,5	NS
HTA	65,5	85,7	$p < 0,05$
AVC	7,3	10,2	NS
BAP	7,3	16,3	NS
IM >1	17,1	14,3	NS

Notă: IMC – indicele masei corpului, HTA – hipertensiune arterială, AVC – accident vascular cerebral, BAP – boala arterelor periferice, IM – infarct miocardic.

Tabelul 2

Datele clinice și echocardiografice la pacienții lotului de studiu

	FE VS $\leq 35\%$, n=41	FE VS $>35\%$, n=49	p
IM anterior, %	46,9	53,1	p<0,01
IM posterior,%	42,3	47,7	NS
IM non Q,%	26,8	59,2	NS
IM cu unda Q,%	73,2	40,8	NS
AS volum indexat, ml ³ /cm	49,54 \pm 1,40	41,90 \pm 1,34	p<0,001
AS volum, ml	71,58 \pm 4,27	58,54 \pm 2,92	p=0,01
DTD VS, mm	33,28 \pm 1,51	27,91 \pm 0,97	p<0,001
DTS VS, mm	55,54 \pm 1,81	42,28 \pm 1,09	p<0,001
VTD VS, ml ³	218,95 \pm 9,30	153,48 \pm 5,60	p<0,001
VTS VS, ml ³	159,16 \pm 8,20	89,50 \pm 4,90	p<0,001
Regurgitare VM gr >II	73,2%	20,4%	p<0,001
Aneurism de VS	53,7%	12,2%	p<0,001

Notă: AS – atriu stâng, VS – ventricul stâng, DTD VS – diametrul telediastolic al VS, DTS – diametrul telesistolic al VS, VTD – volumul telediastolic al ventriculului stâng; VTS - volumul telesistolic al ventriculului stâng, VM – valva mitrală.

riția TAV a fost mai mare în grupul cu FEVS $\leq 35\%$ (52,7 \pm 7,3 vs 42,4 \pm 5,5 luni), totodată, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Rata de mortalitate pe parcursul supravegherii a fost semnificativ mai mare în subgrupul de pacienți cu FEVS $\leq 35\%$ comparativ cu celălalt subgrup (36,6% vs 10,2%, p=0,003). Repartiția cauzelor de deces a fost nesimilă și a pus în evidență predominarea decesului prin fibrilație ventriculară/moarte subită (MS) la primii (50% vs 20% p<0,01). Riscul relativ de deces la pacienții cu TAV dezvoltate post-infarct și cu o fracție de

ejecție a VS $\leq 35\%$ a fost de peste două ori mai înaltă față de pacienții cu disritmii ventriculare similare, dar cu FEVS mai mare de 35% (RR 2,02 CI 95%: 1,22-2,78 p = 0,007).

Supraviețuirea pe termen lung a fost analizată cu ajutorul metodei Kaplan-Meier. Curbele actuariale trase în raport cu nivelul FEVS $\leq 35\%$ și $>35\%$ au arătat o probabilitate mult mai mică de a rămâne în viață la urmărirea de durată pentru pacienții cu TAV dezvoltate tardiv post-infarct și care aveau o fracție de ejeție a VS sub 35% (figura 1).

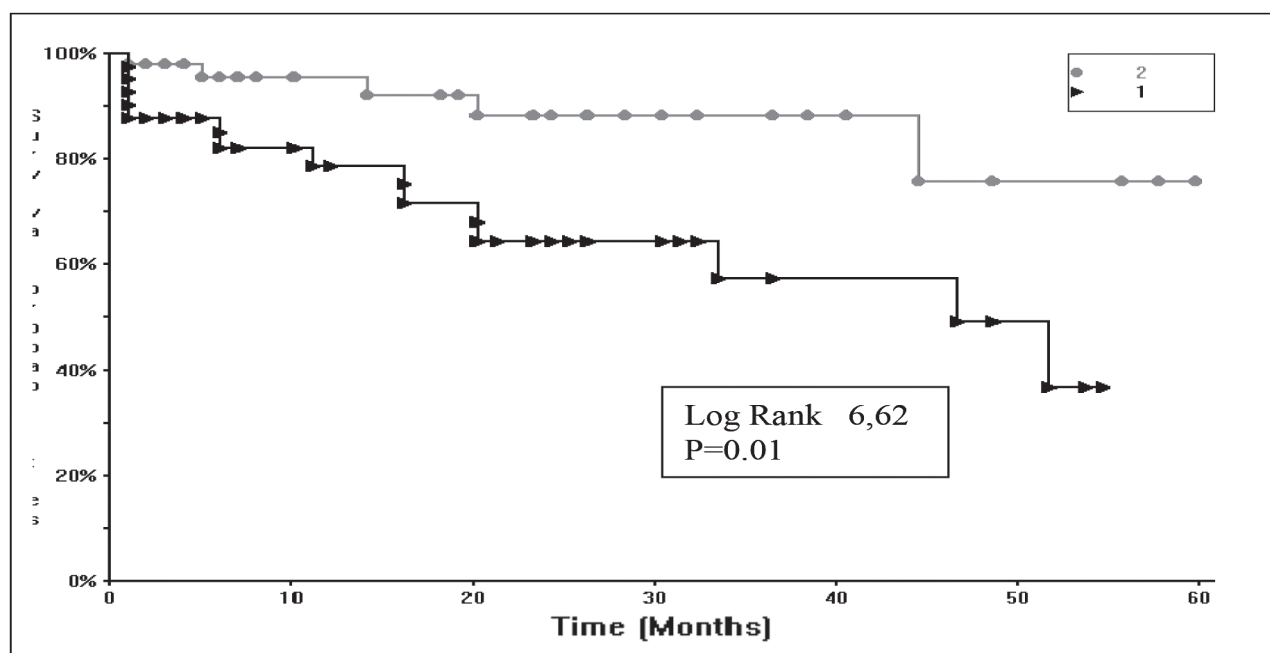


Fig. 1. Curbele actuariale de supraviețuire în grupurile de pacienți cu FEVS $\leq 35\%$ $>35\%$.

1. FEVS $\leq 35\%$ 2. FEVS $>35\%$

Separarea curbelor începe încă din primele luni de la apariția TAV post-infarct și poate fi urmărită pe toată perioada de supraveghere, demonstrând șansa mult mai mică de a rămâne în viață în intervalul urmărit de timp pentru subiecții cu FEVS $\leq 35\%$. Log-rank testul confirmă discrepanța statistic semnificativă dintre grupurile cu diferit nivel al FEVS în ce privește supraviețuirea la supravegherea de durată (log-rank = 6,62 p = 0,01). Rata de decese per persoană-timp a constituit 0,02 în subgrupul cu FEVS $\leq 35\%$ și a fost de 0,005 în subgrupul cu FEVS mai mare, ceea ce denotă o densitate de evenimente fatale mai înaltă la primii.

Analiza frecvenței decesului prin MS în raport cu FEVS mai mare sau mai mică de 35% a pus în evidență că fiecare al cincilea pacient din subgrupul cu FEVS redusă sub 35% (vs 2% din grupul cu FEVS $>35\%$ p=0,02) a decedat prin moarte aritmică sau subită și fiecare al doilea caz de deces în acest grup a avut la bază MS (vs 20% în celălalt grup, p<0,01). Riscul relativ de MS/moarte aritmică la pacienții cu FEVS sub 35% a fost de 2,18 (95% CI: 1,17 – 2,51, p=0,02).

Datele literaturii referitoare la pacienții cu TAV dezvoltate la distanță după un IM suportat sunt puține. Există câteva studii care au separat în lotul de pacienți cu TAV asociate IMA subgrupul respectiv și l-au analizat din perspectiva caracteristicii clinice și afectării patului coronarian [8, 13]. Publicații care prezintă date cu privire la urmărirea de durată a acestei categorii de pacienți sunt unice, bazate pe studii observaționale a unui număr mic de pacienți. Unele informații la acest subiect pot fi spicuite din studiile dedicate prevenției primare a MS la pacienții post-infarct prin implant de cardioverter-defibrilator [6, 7, 12].

În lotul de studiu urmărit de noi, care a inclus 90 pacienți cu TAV dezvoltate tardiv post-infarct valoarea medie a FEVS a constituit $38,2 \pm 1,2\%$ și a variat între 20% și 50%, rata pacienților la care s-a apreciat o fracție de ejeție $\leq 35\%$ a fost de 45,6%, în același timp la mai bine de jumătate (54,4%) din subiecți acest indicator a depășit 35% și o treime din totalul lotului au documentat o FEVS $>40\%$.

Date comparabile au fost raportate și de Pascale P. cu coaut. [8]. Studiul realizat la Centru Universitar din Lausanne, Elveția care a inclus timp de 7,5 ani pacienți cu boală coronariană și tahiaritmii ventriculare a analizat inclusiv 49 pacienți cu infarct miocardic suportat. Vârsta medie a bolnavilor în acest sublot a fost de 68 ± 10 ani, 78% fiind bărbați. Intervalul de timp de la IM care a precedat evenimentul aritmic a constituit în medie $12,4 \pm 9,4$ ani. Valoarea medie a FEVS în grupul pacienților cu infarct vechi a fost estimată la $36 \pm 12\%$; totodată, o treime din pacienți grupului respectiv au avut FE VS $\geq 40\%$.

Datele obținute de noi arată că pacienții cu TAV apărute tardiv post-infarct au în proporție egală atât FEVS $\leq 35\%$, cât și $>35\%$. Tipul de TAV dezvoltată la distanță de la IM suportat nu a fost influențată de gradul de deprimare a fracției de ejeție. În același timp în grupul cu FE mai redusă s-au observat modificări mai importante în morfologia cordului, ceea ce, probabil, a avut impact asupra prognosticului la acești pacienți.

În așa fel, în pofida faptului că FEVS este considerată a fi o determinantă clinică a riscului post-infarct și reprezintă un instrument clinic în selectarea bolnavilor eligibili pentru profilaxia primară a MS prin implant de CD [9], în lotul evaluat de noi cu pacienți care deja au suportat un eveniment aritmic ventricular, 1/3 din subiecți aveau o FEVS peste 40% (ceea ce semnifică că ei nu ar fi fost selectați pentru implant de CD). Aceste date indică asupra faptului că FEVS ca indicator separat nu are suficientă putere în stratificarea riscului pentru disritmii ventriculare severe la pacienții cu IM suportat. Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili asocierea de factori care ar putea prezice apariția TAV post-infarct [4].

În același timp, în lotul evaluat de noi am constatat că rata de deces la pacienții cu TAV dezvoltate post-infarct și cu FEVS $\leq 35\%$ a fost semnificativ mai înaltă comparativ cu subiecții cu FE mai înaltă (36,6% vs 10,2% p=0,003). S-au stabilit diferențe în ceea ce privește cauzele de deces, moartea subită cardiacă predominând clar în subgrupul cu FEVS $\leq 35\%$ (19,5% vs 2% p=0,017). Riscul relativ de deces la pacienții cu TAV post-infarct și cu o fracție de ejeție a VS $\leq 35\%$ a fost dublu față de pacienții cu disritmii ventriculare, dar cu FEVS mai mare de 35% (RR 2,18 (95% CI 1,17 – 2,51).

Aceste date confirmă semnificația fracției de ejeție a VS ca indicator în prognozarea evoluției nefavorabile, fatale post-infarct, inclusiv la pacienții care dezvoltă TAV la distanță de la un infarct de miocard suportat.

Concluzii

1) Dezvoltarea tahiaritmiilor ventriculare în perioada post-infarct nu este determinată doar de fracția de ejeție a ventriculului stâng.

2) Pacienții cu tahiaritmii ventriculare dezvoltate post-infarct și cu FEVS $\leq 35\%$ comportă un risc de deces, inclusiv prin moarte subită mai înalt comparativ cu pacienții cu FEVS mai înaltă.

Bibliografie

1. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N. Engl. J. Med. 2005, 352, p. 225–237.

2. Bauer A., Barthel P., Schneider R., et al. *Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)*. Eur. Heart J. 2009, 30, p. 576–583.
3. Bui A.H., Waks J.W. *Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction*. The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management. 2018, 9, p. 3035–3049.
4. Dages N., Hindricks G. *Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death?* Eur. Heart J. 2013, 34, p. 1964–1971.
5. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. *Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study*. J. Am. Coll. Cardiol. 2007, 50, p. 2275–2284.
6. Greenberg H., Case R., Moss A., et al. *Analysis of Mortality Events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II)*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, p. 1459 – 65.
7. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. N. Engl. J. Med. 2002, 346, p. 877–883.
8. Pascale P., Schaeffer J., Oddo M., et al. *Ventricular arrhythmia in coronary artery disease: limits of risk stratification strategy based on the ejection fraction alone and impact of infarction location*. Europace. 2009, 11, p.1639-46.
9. Priori S., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmia and the prevention of sudden cardiac death*. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology. Eur. Heart. J. 2015, 36, p. 2793–2867.
10. Rouleau J.L., Talajic M., Sussex B., et al. *Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study*. J. Am. Coll. Cardiol. 1996, 27, p. 1119–1127.
11. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I., et al. *Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction*. Lancet. 1998, 351, p. 478–484.
12. Santini M., Russo M., Botto G., et al. *Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: The Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk MI patients (SEARCH-MI)*. Europace. 2009, 11(Issue 4), p. 476–82.
13. Willems A., Tijssen J., van Capelle F. et al. *Determinants of prognosis in symptomatic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation late after myocardial infarction*. JACC. 1990, 16, p. 521 – 30.

PARTICULARITĂȚILE MONITORIZĂRII ELECTROCARDIOGRAFICE A PACIENȚILOR CU DISRITMI VENTRICULARE POSTINFARCT CORESPUNZĂTOR UNOR PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI

Liliana CĂLDARE^{1,2} – doctor în științe medicale,

Tatiana CUZOR¹ – doctor în științe medicale,

Aurel GROSU¹ – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Ion DRAGAN² – medic cardiolog.

¹ Laboratorul Tulburări de ritm și Urgențe cardiace

IMSP Institutul de Cardiologie,

² Centrul Medical CardioPrima

tel.: +373 69 061 155; e-mail: primasecund@yahoo.com

Rezumat

Studiul dat a vizat evidențierea relației dintre diferiți parametri ecocardiografici și rezultatele monitorizării electrocardiografice a pacienților cu disritmii ventriculare dezvoltate la distanță după infarct miocardic. În baza datelor obținute a fost stabilit că atât afectarea unor parametri bine cunoscuți anterior (fracția de ejeție a ventriculului stâng), cât și a altora mai puțin utilizați a fost asociată cu evenimente ventriculare și modificări ale indicilor variabilității cardiace.

Cuvinte-cheie: disritmii ventriculare, monitorizare Holter ECG, ecocardiografie.

Summary. Electrocardiographic monitoring changes in postinfarction patients with ventricular arrhythmias according to some echocardiography parameters

The aim of this study was to establish the relation between echocardiography changes and holter ECG datas in postinfarction patients with ventricular arrhythmias. There were identified some echocardiography indicators that were associated with ventricular events and reduced heart rate variability on Holter ECG.

Key-words: ventricular arrhythmias, Holter monitoring, echocardiography.

Резюме. Особенности электрокардиографического мониторингирования постинфарктных больных с желудочковыми нарушениями ритма в зависимости от некоторых эхокардиографических параметров

Цель исследования было выявление связи между разными эхокардиографическими параметрами и результатом Холтеровского мониторингирования постинфарктных больных с желудочковыми аритмиями. Были установлено что изменение некоторых из них соответствует регистрации желудочковых аритмий и снижению вариабельности сердечного ритма во время Холтеровского мониторингирования.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, Холтеровское мониторингирование.

Introducere

Datele Societății Europene de Cardiologie ne prezintă faptul că în pofida descreșterii ratei mortalității cardiovasculare pe parcursul ultimilor 20 ani maladiile cardiace sunt responsabile de aproximativ 17 milioane de decese anual, dintre care 25% revin morții subite cardiace (MSC) [1].

Conform datelor literaturii, cea mai frecventă cauză a MSC (85%) o constituie aritmiile ventriculare – tahicardia ventriculară (TV) și fibrilația ventriculară (FV), care apar pe fundalul cardiopatiei ischemice (CI), în special a infarctului de miocard (IM) [2, 3].

Aritmiile ventriculare sunt printre cele mai periculoase complicații ale cardiopatiei ischemice. FV este cauza majoră a deceselor survenite în faza acută a infarctului miocardic și poate fi prima manifestare a bolii în peste jumătate din toate cazurile. TV monomorfă apare cel mai frecvent la pacienții cu IM suportat, inclusiv în faza subacută a bolii, sau la mult timp după leziunea ischemică acută. Ea se poate dezvolta și la persoanele cu infarct miocardic extins sau care prezintă diferite modificări ecocardiografice, induse de remodelarea post-infarct a miocardului ventriculului stâng (VS), în special compromiterea funcției sistolice, manifestată prin reducerea fracției de ejeție (FE) a miocardului VS, dilatarea cavității VS, atrului stâng (AS) dezvoltarea insuficiențelor valvulare, în special a celei mitrale (VM) [4, 5].

Este necesar de menționat că pe parcursul primului an după IM acut aritmiile ventriculare maligne sunt responsabile de 40-75% din totalul cazurilor de MSC [6], iar pe parcursul primilor 2 ani post-infarct TV se dezvoltă aproximativ în 20-23% cazuri.

Material și metode. În studiu au fost incluși 62 pacienți care au dezvoltat un eveniment ventricular aritmic (FV, TV susținută sau nesusținută) după suportarea unui IM acut (nu mai devreme de 40 zile de la debut). Examenul instrumental au inclus: *examenul de monitorizare ambulatorie de durată (Holter) a ECG*

cu evidențierea prezenței tulburărilor ventriculare de ritm, în special a extrasistoliei ventriculare (EV) cu evaluarea indicilor variabilității cardiace (IVC) – SDNN, SDANN, RMSSD; examenul ecocardiografic cu aprecierea dimensiunilor și volumelor cavităților cordului; evidențierii zonelor de afectare a motilității regionale, a insuficiențelor valvulare. Informația colectată a fost codificată cu prelucrare ulterioară statistică aplicând metodele Student testul t, testul chi pătrat, analiza discriminantă și analiza „pas cu pas”.

Rezultate și discuții. Ecocardiografia (EcoCG) este o investigație importantă, cu valoare predictivă înaltă în aprecierea prognosticului pacienților după suportarea unui IM. Din numeroșii parametri ecocardiografici apreciați, FE rămâne cel mai important indicator în evaluarea funcției sistolice a VS [7]. Conform ghidurilor contemporane, FEVS <35% este un predictor major independent al MSC la pacienții post-infarct miocardic, ceea ce constituie o indicație pentru implantare de cardioverter-defibrilator [8, 9]. Luând în comparație rolul important al funcției de pompă a miocardului VS în dezvoltarea tahiaritmiilor ventriculare post-infarct s-a efectuat o analiză comparativă a rezultatelor monitorizării Holter ECG în funcție de FE a VS. Pentru aceasta pacienții au fost divizați în 2 grupuri corespunzător valorii acesteia, și anume cu FE ≤35% și cei cu FE >35%. Astfel, 26 (42%) bolnavi au avut o FE ≤35%, iar ceilalți 36 (58%) – o FE >35%.

Analiza comparativă a disritmiilor ventriculare evidențiate la Holter ECG corespunzător FE a relevat unele particularități, acestea fiind reflectate în tabelul 1.

Rata EV a fost similară în ambele grupuri – 96,2% vs 100%; păstrându-se și raportul dintre varianta monomorfă și cea polimorfă (40% vs 60% și 47,2% vs 52,8%).

Chiar dacă diferențele atestate nu au fost statistic semnificative pacienții cu o FE compromisă au înregistrat în perioada de referință un număr mai mare de EV – 4122,8±1294,4 vs 3217±950,7. Corespunzător,

Tabelul 1

Spectrul disritmiilor ventriculare

	Lotul general	Pacienți cu FE ≤35%	Pacienți cu FE >35%
Prezența EV (N/%)	61 (98,4)	25 (96,2)	36 (100)
Extrasistolie (N/%)			
- monomorfă	27 (44,3)	10 (40)	17 (47,2)
- polimorfă	34 (55,7)	15 (60)	19 (52,8)
Media nr. absolut de EV	3588,3±767,6	4122,8±1294,4	3217±950,7
Media procentajului EV	3,78 ± 0,73	4,3±1,1	3,4±0,96
Media EV / oră	154,7±32,45	177,3±54,9	139,0±40,1
Media nr. max EV/oră (%)	427,67±90,03	409,2±107,1	440,5±134,4
Bigeminism ventr. (N/%)	44 (72,1)	20 (80%)	24 (66,7)
Trigeminism ventr. (N/%)	45 (73,8)	18 (72%)	27 (75)
Cvadriginism ventr. (N/%)	45 (73,8)	19 (76%)	26 (72,2)
Cuplete ventriculare (N/%)	37 (61)	20 (80%)	17 (47,2)*
Triplete ventriculare (N/%)	17 (30)	7 (25%)	10 (27,7)
EV în grup (4 vs 5 contr. (%))	24,6 vs 13	28 vs 12	19,4 vs 11,1
Salve a peste 6 contr.(N/%)	15 (24,6)	7 (28)	8 (22,2)

Notă: * – p<0,01

și procentajul de EV per monitorizare a fost mai înalt în acest grup (4,3±1,1% vs 3,4±0,96 %). Referitor la repetitivitatea EV menționăm că bolnavii subgrupului I au manifestat o tendință către mai multe bigeminisme ventriculare (80% vs 66,7%), rata trigeminismului 72% vs 75%) și cvadriginismului (76% vs 72,2%) ventricular fiind similară.

Corespunzător fracției de ejeție au fost evidențiate și particularitățile IVC, reflectate în tabelul 2.

Pacienții, a căror FE a fost sub 35%, au prezentat și o tendință de reducere ușoară a mediei/24 ore pentru SDNN (109,8±35,2 ms vs 121,3±35,0 ms, p>0,05) și pentru SDANN (93,8±27,2 msvs 109,0±32,1 ms,

p>0,05), în timp ce pentru RMSSD această valoare a fost relativ similară (38,0±19,7 ms vs 34,9±20,1 ms).

Evaluarea utilității variabilelor derivate din monitorizarea Holter în prognozarea morții subite cardiace printre supraviețuitorii unui IMA a fost efectuată de către Makikallio T. și colaboratorii. În baza analizei univariate a fost stabilit că prezența TVn, alterării turbulenței ritmului cardiac, a reducerii SDNN, a indicelui fractal de variabilitate cardiacă a fost asociată unui risc crescut de mortalitate, atât cardiacă, cât și non-cardiacă. În același timp nu au fost confirmate diferențe semnificative referitor la puterea prognostică a acestor parametri la pacienții post-infarkt divizați corespunzător

Tabelul 2

Variabilitatea cardiacă corespunzător funcției de pompă

	Lotul general	Pacienți cu FE ≤35%	Pacienți cu FE >35%
Media SDNN (ms) / 24 ore	117,5±5,07	109,8±35,2	121,3±35,0
Media SDNN (ms), ore de zi	95,83 ± 3,88	93,13±31,2	97,2±24,7
Media SDNN (ms), ore de noapte	79,06 ± 4,23	83,3±34,5	76,9±26,7
Media SDANN ms /24 ore	103,9±4,5	93,8±27,2	109,0±32,1
Media SDANN (ms), ore de zi	82,4 ± 2,9	79,6±23,2	83,8±18,8
Media SDANN (ms), noapte	58,8 ± 3,03	59,0±21,1	58,7±21,3
Media RMSSD ms/ 24 ore	35,9 ± 2,9	38,0±19,7	34,9±20,1
Media RMSSD (ms), ore de zi	32,9 ± 2,7	35,9±19,7	31,5±18,7
Media RMSSD (ms), noapte	36,5 ± 3,3	38,2±19,4	35,6±24,5

Tabelul 3

Spectrul datelor Holter ECG corespunzător DTDVS

Parametri Holter ECG	Lotul general	DTDVS ≤ 58 mm	DTDVS > 58 mm
Media nr. absolut de EV	3588,3±767,6	2774,3±654,7	4376,0±1369,5
Media % EV (%)	3,78 ± 0,73	2,7±4,8	4,8±1,3
Media EV / oră	154,7±32,45	121,1±28,0	187, 3±57,7
EV în grup (>3 contr.) (%)	23	16,7	29
Media SDNN (ms)/24 ore	117,5±5,07	121,9±6,9	112,3±7,5
Media SDANN ms /24 ore	103,9±4,5	110,5±6,6	96,2±5,7
Media RMSSD ms/ 24 ore	35,9 ± 2,9	41,2±3,8	31,4±4,1

FE (<35% și ≥35%), riscul de MSC fiind relativ similar la aceste 2 subgrupe de bolnavi [10]. Menționăm că și în cercetarea noastră valorile VRC nu au atestat diferențe statistice semnificative la divizarea pacienților în funcție de FE (<35% și ≥35%).

Este bine cunoscut faptul că un IM suportat duce la remodelare miocardială, inclusiv cu o creștere a dimensiunii telediastolice a VS. Divizarea pacienților în funcție de DTDVS ≤ 58 mm și > 58 mm în 2 grupe a evidențiat unele particularități expuse în tabelul 3.

Toți parametrii pacienților ai căror DTDVS a depășit >58 mm s-au deosebit atât de datele atestate în lotul general, cât și de cele ale persoanelor cu un DTDVS ≤ 58 mm. Numărul absolut EV/24 ore înregistrate în cel de-al doilea grup a fost de 4376,0±1369,5 vs 2774,3±654,7 în primul, ceea ce a determinat și un procentaj al EV/ investigație de aproximativ 2 ori mai mare – 4,8±1,3% vs 2,7±4,8% printre cei cu DTDVS > 58 mm. Tot printre ei s-au întâlnit mai multe cazuri de EV în grup (29% vs 16,7%). Similar și IVC

Tabelul 4

Spectrul datelor Holter ECG corespunzător gradului de insuf. de VM

Parametri Holter ECG	Lotul general	Pacienți cu insuf. VM gr I-II	Pacienți cu insuf. VM gr. III-IV
Media nr. absolut de EV	3588,3±767,6	2469,0±548,6	5313,9±1722,5
Media % EV (%)	3,78 ± 0,73	2,7±0,6	5,3±1,6
Media EV / oră	154,7±32,45	108,4±23,6	226,1±72,7
EV în grup (>3 contr.) (%)	23	18,9	29,2
Media SDNN (ms)/24 ore	117,5±5,07	122,2±5,9	109,7±9,1
Media SDANN ms /24 ore	103,9±4,5	109,3±5,8	95,0±6,7
Media RMSSD ms/ 24 ore	35,9 ± 2,9	40,0±4,9	33,5±3,5

Tabelul 5

Spectrul datelor Holter ECG corespunzător volumului AS

Parametri Holter ECG	Lotul general	Pacienți cu vol. AS ≤ 64 ml	Pacienți cu vol. AS > 64 ml
Media nr. absolut de EV	3588,3±767,5	2558,0±550,2	4247,7±1473,7
Media % EV (%)	3,78 ± 0,73	2,7±0,6	4,4±1,4
Media EV / oră	154,7±32,45	111,9±23,6	182,4±62,3
EV în grup (>3 contr.) (%)	23	20	24,1
Media SDNN (ms)/24 ore	117,5±5,07	118,14±6,8	115,3±7,7
Media SDANN ms /24 ore	103,9±4,5	103,3±6,3	103,2±6,6
Media RMSSD ms/ 24 ore	35,9 ± 2,9	35,3±4,4	36,4±36,4

Tabelul 6

Spectrul datelor Holter ECG corespunzător ariei AS

Parametri Holter ECG	Lotul general (62 pt./%)	Pacienți cu aria AS ≤ 32 mm ²	Pacienți cu aria AS > 32 mm
Media nr. absolut de EV	3588,31±767,57	2135,3±483,4	6034,9±2240,6
Media % EV (%)	3,78 ± 0,73	2,4±0,6	6,0±2,1
Media EV / oră	154,7±32,45	94,3±21,2	258,1±94,3
EV în grup (>3 contr.) (%)	23	18,9	27,8
Media SDNN (ms) / 24 ore	117,5±5,07	120,9±9,4	116,9±6,4
Media SDANN ms /24 ore	103,9±4,5	107,2±6,7	105,1±6,2
Media RMSSD ms/ 24 ore	35,9 ± 2,9	43,2±5,0	32,1±3,8

au manifestat valori mai reduse în acest grup, și anume 112,3±7,5 ms vs 121,9±6,9 ms pentru SDNN și 31,4±4,1 ms vs 41,2±3,8 ms pentru RMSSD, cea mai mare diferență fiind atestată pentru SDANN – 96,2±5,7 ms vs 110,5±6,6 ms.

Analizarea pacienților divizați corespunzător gradului de insuficiență de VM – gr. I-II vs gr. III-IV a relevat și ea unele diferențe expuse în tabelul 4.

Comparativ cu pacienții la care afectarea VM a fost mai puțin manifestă (insuf. VM gr. I-II), bolnavii cu un grad mai mare de IM (gr. III-IV) au avut atât un număr mai mare de EV / 24 ore – 5313,9±1722,5 vs 2469,0±548,6, cât și un procentaj dublu al acestora 5,3±1,6% vs 2,7±0,6%. În mod similar s-a deosebit la ei și media EV/oră – ea fiind de 226,1±72,7 în cazul gr. III-IV de insuf. VM vs 108,4±23,6 pentru gr. I-II. Valorile IVC printre cei cu o afectare semnificativă de VM au fost și ele ceva mai reduse, cea mai mare diferență fiind prezentă în cazul SDANN – 95,0±6,7 ms vs 109,3±5,8 ms.

Caracteristicile atriului stâng, în special volumul AS (≤64 ml și >64 ml) și aria acestuia (≤32 mm² și >32 mm²) au servit ca repere pentru o altă comparare a datelor monitorizării Holter ECG, datele fiind reflectate în tabelele 5 și 6.

Dilatarea volumului AS a fost asociată unui număr mai mare de EV/24 ore – 4247,7±1473,7 comparativ cu 2558,0±550,2 EV/24 ore în cazul unui volum al AS ≤64 ml. Această asociere a fost atestată și în cazul procentajului de EV/24 ore – 4,4±1,4% vs 2,7±0,6% și referitor la media EV/ oră – 2,7±0,6 vs 111,9±23,6 EV/ oră. Valorile IVC însa practic nu au fost influențate de acest parametru ecocardiografic. O diferență minoră a fost identificată în cazul SDNN, și anume – 115,3±7,7 ms vs 118,14±6,8 ms.

Analiza comparativă, utilizând criteriul dimensiunilor ariei AS, a confirmat particularitățile atestate anterior – un număr cert majorat al EV și al procentajului acestora printre subiecții la care acest parametru

a depășit 32 mm – 6034,9±2240,6 vs 2135,3±483,4 și, respectiv, 6,0±2,1% vs 2,4±0,6%. La fel s-a deosebit și media extrasistoliei/oră – 258,1±94,3 vs 94,3±21,2 EV/oră, ea fiind evident mai mare printre cei cu dilatarea atriale. Referitor la indicatorii temporali ai IVC cea mai mare diferență a fost atestată vizavi de valoarea RMSSD – 32,1±3,8 ms vs 43,2±5,0 s.

Concluzie

Analiza comparativă a evenimentelor ventriculare și a indicilor variabilității cardiace corespunzător unor parametri ecocardiografici ne-a demonstrat că indiferent de parametrul vizat (FE VS, DTD VS, insuf. VM gr. II-I-IV, volumul sau aria AS) pacienții cu alterarea acestor indicatori au demonstrat atât un procentaj mai mare de extrasistolie și evenimente ventriculare în grup, cât și valori mai reduse ale indicilor variabilității cardiace.

Bibliografie

1. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
2. Zipes D.P., Wellens H.J. Sudden cardiac death. *Circulation*, 1998, 98, p. 2334-2351.
3. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.*, 1989, 117, p. 151-159.
4. Курдгелия Т.М., Кислицина О.Н., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть: эпидемиология, факторы риска и профилактика. *Кардиология*, 2014, 03, p. 410.
5. Nakou E.S., Mavrakis H., Vardas P.E. Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias? *Hellenic J Cardiol.*, 2012, 53, p. 335-339.
6. Donoiu I., Carstea D. Evaluarea riscului aritmice post-infarct miocardic prin microalternanta de unda T. 2011; USMF Craiova

7. Al-Khatib S.M.; Stevenson W.G.; Ackerman M.J. et al. *2017 AHA/ACC/HRS guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society*. J. Am. Coll. Cardiol., 2017, 1097, p. 41305–413020.

8. Priori, S.G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A. et al. *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the preven-*

tion of sudden cardiac death of the European society of cardiology. Eur Heart J., 2015, 36, p. 2793–2867.

9. Baron T., Flachskampf A., Johansson K. et al. *Usefulness of traditional echocardiographic parameters in assessment of left ventricular function in patients with normal ejection fraction early after acute myocardial infarction: results from a large consecutive cohort*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(4), p. 413-20.

10. Makikallio T., Barthel P., Schneider R., et al. *Predictor of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era*. European Heart Journal, 2005, 26, p. 762-769.

PARTICULARITĂȚILE EXAMENULUI ELECTROCARDIOGRAFIC LA PACIENȚII DIABETICI CU DISRITMII VENTRICULARE POSTINFARCT

Liliana CĂLDARE^{1,2} – doctor în științe medicale,

Lilia DAVID¹ – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător,

Cristina GRATII² – doctor în științe medicale, conferențiar cercetător,

Veronica ȚURCANU^{1,3} – doctor în științe medicale.

¹ Laboratorul Tulburări de ritm și Urgențe cardiace, IMSP Institutul de Cardiologie,

² Centrul Medical CardioPrima,

³ Spitalul Serviciului medical al Ministerului Afacerilor Interne
tel.: +373 69 061 155; e-mail: primasecund@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului a fost evidențierea particularităților electrocardiografice (ECG) la pacienții cu disritmii ventriculare dezvoltate la distanță după suportarea unui infarct miocardic (IM) în asociere cu diabet zaharat (DZ). În acest scop au fost cercetați 62 pacienți cu tahiaritmii ventriculare post-infarct, spitalizați în Institutul de Cardiologie pe parcursul anilor 2012-2017 cu accent pe evidențierea particularităților în cazul prezenței asociate a DZ, atestat în cazuri. S-a stabilit că printre diabetici au fost mai frecvente cazurile de fibrilație ventriculară (FV) (19,0% vs 11,6%). Printre diabetici a fost mai pronunțat polimorfismul ventricular (73,3% vs 50%) și EV în grup. De asemenea, ei au fost atestate tendințe de reducere ale unor indici ai variabilității cardiace (IVC), în special a celor temporali.

Cuvinte-cheie: disritmii ventriculare post-infarct, diabet zaharat, electrocardiograma.

Summary. Electrocardiographic particularities in diabetic patients with ventricular arrhythmias after myocardial infarction

The aim was to study ECG changes in diabetic patients with ventricular arrhythmias after myocardial infarction. The ventricular fibrillation was more frequently in diabetic patients. These patients had more polymorphic ventricular events and reduced heart rate variability on ECG monitoring.

Key-words: ventricular arrhythmias, diabetes mellitus, electrocardiography.

Резюме. Особенности электрокардиографического исследования у постинфарктных больных с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с сахарным диабетом

Целью исследования было выявление особенностей электрокардиографического исследования у больных с желудочковыми нарушениями ритма после перенесенного инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом. Было установлено что у этой категории больных чаще встречается желудочковая фибрилляция (19,0% vs 11,6%), а на Холтеровском монитировании – полиморфная желудочковая экстрасистолия и тенденция к снижению variability сердечного ритма.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, сахарный диабет, электрокардиография.

Introducere

Moartea subită cardiacă (MSC) continuă să fie una dintre cauzele importante de deces, ponderea morții subite aritmice fiind estimată la 40-60%, iar cardiopatia ischemică este responsabilă de aproximativ 75-80% din totalul deceselor prin MSC. Astfel, la un an după un infarct de miocard aritmiile ventriculare maligne cauzează 40-75% din totalul MSC, iar bolnavii coronarieni în general decedează subit prin fibrilație ventriculară în peste 75% cazuri [1, 2].

DZ este unanim recunoscut drept un factor major de risc cardiovascular, iar relația acestuia cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară este clar stabilită. Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de deces la bolnavii cu DZ, diabetul, la rândul său considerându-se a fi un echivalent al bolii coronariene. Incidența înaltă și extinderea bolii aterosclerotice coronariene la diabetici contribuie la o frecvență înaltă a aritmiilor ventriculare și a morții subite în această populație [3, 4, 5]. Un anumit rol în acest fenomen este atribuit proceselor aterosclerotice non-coronariene, precum neuropatia autonomă, boala microvasculară, modificările structurale și electrice ventriculare. Substratul aritmogen în boala ischemică cardiacă include mecanismul de re-intrare datorat formării de cicatrice, hipertrofiei compensatorii a miocardului din zona non-infarct, remodelarea ventriculară progresivă, abnormalitățile neuromorale [3, 6, 7].

Material și metode. În studiu au fost incluși 62 pacienți care au dezvoltat un eveniment ventricular aritmie – fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută după suportarea unui infarct miocardic acut (nu mai devreme de 40 zile de la debut). Datele anamnestice și obiective au fost colectate conform chestionarului elaborat. Examenul instrumental au inclus: **examenul electrocardiografic (ECG)** în 12 derivații standard, efectuat la aparatul FUKUDA DENSHI CARDIMAX FC-326U, fiind analizate: ritmul cardiac, caracteristica evenimentului ventricular, prezența dereglărilor de ritm, a dereglărilor de conductibilitate intraventriculară, prezența și gradul de răspândire a modificărilor cicatriciale (unda Q) ale miocardului VS, a modificărilor de undă T, durata anumitor componente ale complexului PQRST; **examenul de monitorizare ambulatorie de durată (Holter) a ECG**, utilizând sistemul BTL CARDIOPPOINT-HOLTER H600, 12 canale cu software avansat, cu evidențierea prezenței tulburărilor de ritm, în special a celor ventriculare; cu evaluarea indicilor variabilității cardiace, și anume intervalul NN – parametrul dintre două bătăi normale consecutive (o bătaie normală N reprezentând un complex QRS de bază); SDNN (ms) – deviația standard a intervalelor NN relativ la timpul total de

examinare (Norma la 24 ore: 102-180 ms); SDANN – media intervalelor NN la fiecare 5 minute (Norma la 24 ore: 92-162 ms); RMSSD – rădăcina pătrată a raportului dintre suma pătratelor diferențelor intervalelor NN consecutive și numărul intervalelor NN (Norma la 24 ore <15-39 ms) și a duratei anumitor componente ale complexului PQRST. Informația colectată a fost codificată cu prelucrare ulterioară statistică aplicând metodele Student test *t*, testul *chi pătrat*, analiza discriminantă și analiza “pas cu pas”.

Rezultate și discuții. În scopul evaluării particularităților ECG și ale monitorizării Holter ECG ale pacienților diabetici cu disritmii ventriculare post-infarct lotul general (62 pt.) a fost divizat în 2 subloturi (lotul I și II) – corespunzător prezenței sau lipsei maladiei date. La stabilirea statusului diabetic al bolnavului au fost luate în considerație următoarele: 1) anamneza bolii; 2) prezența diagnosticului de DZ în documentele medicale până la spitalizarea curentă și/sau utilizarea de către subiect a medicației hipoglicemizante; 3) identificarea repetată în cadrul examinării a glicemiei bazale $\geq 7,0$ mmol/l sau a HbA1c $> 6,5$. Așadar, din totalul de 62 bolnavi – 15 (24,2%) aveau concomitent DZ, constituind lotul I, ceilalți 47 (75,8%), persoane non-diabetice au alcătuit lotul II.

Pacienții s-au dovedit a fi comparabili conform mediei de vârstă ($64,30 \pm 2,36$ ani vs $63,68 \pm 1,21$), sexului (bărbați – 85,7% vs 89,9%) și indicelui masei corpului ($29,80 \pm 0,91$ vs $28,89 \pm 0,51$).

Criteriul de bază pentru înrolarea pacienților în studiu a fost declanșarea unei disritmii ventriculare de către un pacient cu infarct miocardic suportat. Majoritatea bolnavilor din ambele loturi au suportat TV – 76,2% vs 71,0%. Cea mai severă formă de disritmie ventriculară, și anume FV a fost atestată mai frecvent printre diabetici, rata ei atingând 19,0% comparativ cu 11,6% printre cei din lotul II. Corespunzător, cei cu DZ au dezvoltat mai rar evenimente de TV nesusținută (4,8% vs 17,4%). Spectrul disritmiilor ventriculare atestate la înrolarea pacienților în studiu este prezentată în figura 1.

Acste date ne demonstrează că similar lotului general pacienții diabetici au dezvoltat predominant o TV post-infarct (76,2% vs 71,0% lotul I vs 72,2% lotul general), dar printre ei au fost atestate mai multe cazuri de FV, aritmie cu un potențial letal majorat (19,0% vs 11,6% vs 13,3%).

A prezentat deosebiri și aspectul ECG al evenimentului ventricular. Dacă în lotul general și lotul II acesta a prezentat aspect de bloc de ram stâng His în aproximativ 2/3 de cazuri (64,6% și, respectiv, 69,6%), atunci la diabetici disritmia ventriculară a manifestat aspect atât de bloc de ram stâng (47,6%), cât și de cel

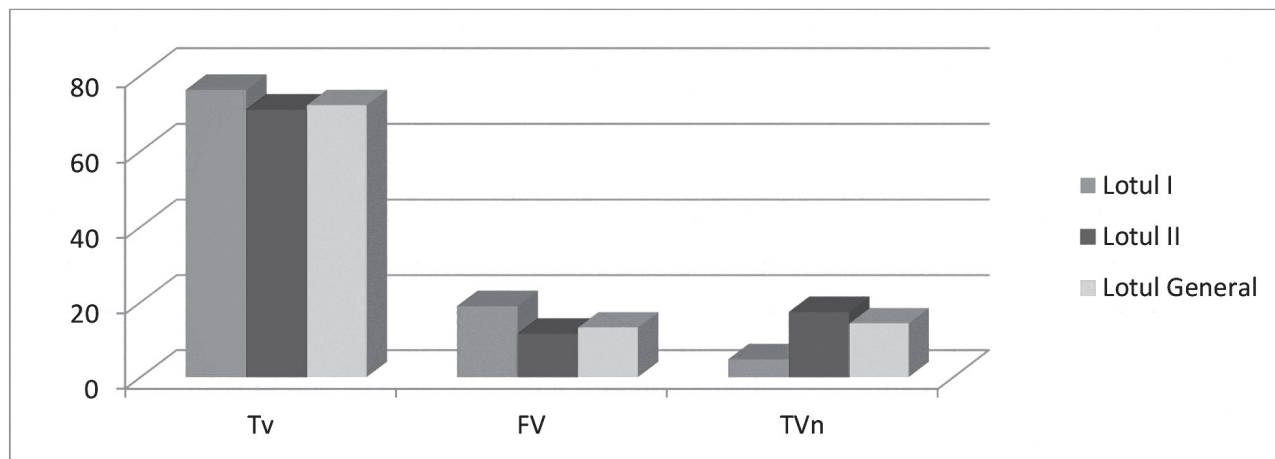


Fig. 1. Caracteristica evenimentului ventricular postinfarct

drept His (52,4%). La pacienții lotului I evenimentul ventricular a survenit la distanță de $40,1 \pm 8,7$ luni post-infarct, ceea ce este mult mai precoce comparativ cu media atestată atât în lotul II ($56,3 \pm 7,4$ luni), cât și în cel general – $52,4 \pm 6,1$ luni.

Chiar dacă analiza traseelor ECG la pacienții cu DZ nu a relevat diferențe statistice semnificative comparativ cu cele ale persoanelor non-diabetice ar trebui să menționăm că cei din lotul I ceva mai frecvent au fost în RS ($90,5\%$ vs $79,7\%$, $p > 0,05$), iar rata prezenței la ei a FA a fost de 2 ori mai mică ($9,5\%$ vs $18,8\%$, $p > 0,05$). Procentajul dereglărilor de conductibilitate intraventriculară a fost similar (19% vs $21,7\%$), la diabetici fiind atestate doar cele de ram stâng His (100% vs 80%). Modificările cicatriciale, reprezentate prin unda Q, au

fost practic identice manifestate ($76,2\%$ vs $76,8\%$), dar gradul de răspândire a acestora (peste 4 derivații) a fost totuși mai majorat în lotul I ($43,7\%$ vs $35,2\%$, $p > 0,05$). La fel și prezența undelor T negative a fost similară în ambele loturi ($66,7\%$ vs $69,6\%$, $p > 0,05$), în timp ce rata traseelor cu modificările date în peste 4 derivații a fost mai mare printre diabetici (50% vs $39,6\%$, $p > 0,05$).

În baza examinării prin Holter ECG au fost evidențiate unele caracteristici ale evenimentelor ventriculare, care sunt reflectate în tabelul 1.

Din totalul investigațiilor realizate a fost stabilit că EV a fost prezentă la marea majoritate a celor cercetați (100% vs $97,9\%$). Chiar dacă media procentajului de EV a fost mai mică la diabetici ($3,3 \pm 1,8\%$ vs $3, \pm 0,8\%$), ei au prezentat mai frecvent varianta polimorfă de

Tabelul 1

Spectrul disritmiilor ventriculare

	Lotul I (N-15 pt./%)	Lotul II (N-47 pt./%)	Lotul general (N-62 pt./%)
Prezența EV	15 (100)	46 (97,9)	61 (98,4)
Extrasistolie			
- monomorfa	4 (26,7)	23 (50)	27 (44,3)
- polimorfă	11 (73,3)	23 (50)	34 (55,7)
Media numărului absolut de EV	$3283,7 \pm 2003,6$	$3687 \pm 795,9$	$3588,31 \pm 767,57$
Media procentajului EV (%)	$3,34 \pm 1,8$	$3,91 \pm 0,8$	$3,78 \pm 0,73$
Media EV / oră	$141,8 \pm 85,3$	$158,9 \pm 33,5$	$154,7 \pm 32,45$
Media numărului maxim de EV / oră	$265,5 \pm 113,7$	$480,6 \pm 112,9$	$427,67 \pm 90,03$
Bigeminism ventricular	11 (73,3)	33 (71,7)	44 (72,1)
Trigeminism ventricular	12 (80)	33 (71,7)	45 (73,8)
Cvadriginism ventricular	12 (80)	33 (71,7)	45 (73,8)
Cuplete ventriculare	9 (60)	28 (60,9)	37 (61)
Triplete ventriculare	5 (33,3)	11 (23,9)	17 (30)
EV în grup (4 vs 5 contracții largi)	40% vs 13,3%	21,7% vs 10,9%	24,6% vs 13%
Salve de extrasistolie ventriculară (> 6)	5 (33,3)	10 (21,7)	15 (24,6)

Tabelul 2

Indicii variabilității cardiace

Caracteristici	Lotul I (N- 15 pt. / %)	Lotul II (N- 47 pt. / %)	Lotul general (N- 62 pt. / %)
Media SDNN ms/ 24 ore	103,7±8,7	121,6±5,9	117,5±5,07
Media SDNN (ms), zi	81,7±6,7	100,0±4,4	95,83±3,88
Media SDNN (ms), noapte	76,0±9,1	79,9±4,8	79,06±4,23
Media SDANN ms/ 24 ore	89,2±7,2	108,2±5,2	103,9±4,5
Media SDANN (ms) / zi	70,4±5,1	85,9±3,2	82,4±2,9
Media SDANN (ms) / noapte	53,6±6,3	60,3±3,4	58,8±3,03
Media RMSSD ms / 24 ore	35,8±7,7	35,9±3,0	35,9±2,9
Media RMSSD (ms) / zi	33,9±7,3	32,7±2,9	32,9 ± 2,7
Media RMSSD (ms) / noapte	33,9±7,5	37,3±3,7	36,5 ± 3,3
Media SDNN minim	32,6±4,3	41,4±3,1	39,5±2,7
Media SDANN minim	16,5±4,1	20,4±2,8	19,6±2,3
Media RMSSD minim	12,9±2,4	14,6±1,4	14,3±1,2

extrasistolie (73,3% vs 50%). Tot printre cei din lotul I se observă o tendință de predominare a numărului de trigeminism și cvadrigeminism ventricular (80% vs 71,7%), de triplete ventriculare (33,3% vs 23,9%), de grupuri a câte 4 contracții ventriculare (40% vs 21,7%) și a salvelor alcătuite din 6 și mai multe contracții largi (33,3% vs 21,7%).

Caracteristica unor parametri temporali ai IVC este prezentată în tabelul 2.

Dintre acești parametri temporali trebuie să menționăm că doar în cazul SDNN și SDANN au fost evidențiate unele diferențe cantitative, în timp ce referitor la RMSSD atât pacienții diabetici, cât și non-diabeticii au prezentat valori practic similare – 35,8±7,7 vs 35,9±3,0 ms. Referitor la SDNN trebuie să relatăm că toate valorile medii ale acestui indicator (media de 24 ore, media de zi, media de noapte) au fost mai mici la cei din lotul I – 103,7±8,7 vs 121,6±5,9 ms; 81,7±6,7 vs 100,0±4,4 ms și, respectiv, 76,0±9,1 vs 79,9±4,8 ms. Aceeași legitate se denotă și în cazul indicelui SDANN: media de 24 ore – 89,2±7,2 vs 108,2±5,2 ms; media de zi – 70,4±5,1 vs 85,9±3,2 ms; media de noapte – 53,6±6,3 vs 60,3±3,4 ms.

De asemenea, printre reprezentanții lotului I au fost atestate mai multe valori mici pentru aceste variabile, ceea ce a dus la medii comparativ mai mici pentru valorile minime în cazul fiecăreia dintre ele. Astfel media valorii minime pentru SDNN a fost de 32,6±4,3 la diabetici vs 41,4±3,1 ms la non-diabetici; pentru SDANN – 16,5±4,1 vs 20,4±2,8 ms și pentru RMSSD – 12,9±2,4 vs 14,6±1,4 ms.

Mai multe studii au demonstrat că IVC atestă valori reduse precoce post-infarct, dar nu se cunoaște exact perioada de timp după IM acut când acestea ating cote minime. În timp, după IM acești indici se normalizează revenind la valorile normale, dar nu complet restabilite nici la 6-12 luni de la evenimentul coronarian de referință [6, 7, 8].

Rolul negativ al reducerii IVC în faza acută a fost confirmată și în studiul realizat de Carpeggiani C. și echipa. Ei au demonstrat că suprimarea IVC are loc în faza acută a IM și se ameliorează pe parcurs. Compromiterea IVC a fost asociată evenimentelor nefavorabile, cum ar fi MS și FV resuscitată [9].

Concluzie

Printre pacienții diabetici cu disritmii ventriculare post-infarct au fost atestate mai multe cazuri de fibrilație ventriculară, ei au avut un grad mai mare de răspândire a modificărilor ECG post-infarct, mai frecvent au prezentat polimorfism al evenimentelor ventriculare la monitorizarea Holter ECG și o tendință de reducere a unor indici temporali ai variabilității cardiace.

Bibliografie

1. Chugh S., Jui J., Gunson K. et al. *Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community.* J Am Coll Cardiol., 2004, 44(6), p. 1268–75.
2. Ali A Sovari, Jeffrey N. Rottman. et al. *Sudden Cardiac Death.* Medscape, 2011.
3. Willems A., Tijssen J., Van Capelle F. et al. *Determinants of prognosis in symptomatic ventricular tachycar-*

dia or ventricular fibrillation late after myocardial infarction. JACC, 1990, 16, p. 521 – 30.

4. Pascale P., Schaeffer J., Oddo M., et al. *Ventricular arrhythmia in coronary artery disease: limits of risk stratification strategy based on the ejection fraction alone and impact of infarction location*. Europace, 2009, 11, p. 1639-46.

5. Ozlu M., Barsheshet A., Moss A., et al *Time dependence of ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction*. A MADIT-CRT Substudy. JACC Clinical Electrophysiology, 2016, 2, p. 566-73.

6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measure-

ment, physiological interpretation and clinical use. Circulation, 1996, 93(5), p. 1043-1065.

7. Teodorescu V., Nanea V. *Măsurătorile standard, interpretarea fiziologică și clinică a variabilității ritmului cardiac. Perspective clinice post-înfarct*. Practica Medicală, 2014, 3(35), p. 148-153.

8. Henkel Dm, Witt B.J., Gersh B.J., et al. *Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study*. American Heart Journal, 2006, 151(4), p. 806-812.

9. Carpeggiani C., L'Abbate A., Landi P., et. L. *Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction*. Int J Cardiol., 2004, 96(3), p. 361-368.

EVALUAREA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR REZONANȚEI MAGNETICE NUCLEARE A CORDULUI VS ECOCARDIOGRAFIE STANDARD LA PACIENȚII CARE AU SUPORTAT INFARCT MIOCARDIC

Octavian CENUȘĂ – doctor în științe medicale,

Tatiana CUZOR – doctor în științe medicale,

Liliana CĂLDARE – doctor în științe medicale,

Veronica ȚURCANU – doctor în științe medicale,

Nadejda DIACONU – doctor în științe medicale,

Nicolae CIOBANU – doctor habilitat în științe medicale.

Laboratorul Tulburări de ritm și Urgențe cardiace

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: oct_cenusa@hotmail.com

Rezumat

Deși ecocardiografia rămâne a fi pe larg disponibilă în majoritatea centrelor medicale, teoretic, exactitatea determinării parametrilor prin această investigație este mai mică comparativ cu RMN cardiacă. Astfel, am stabilit drept scop evaluarea comparativă a rezultatelor acestor investigații. Studiul prezentat a inclus 31 pacienți cu infarct miocardic suportat la care a fost efectuată ecocardiografia, dar și RMN cardiac. Rezultatele obținute indică lipsa diferenței statistic semnificative la compararea rezultatelor acestor investigații, în primul rând a diametrului telediastolic al ventriculului stâng și a fracției de ejeecție a ventriculului stâng. Deși lotul relativ mic de pacienți incluși a fost o limitare statistică, tendințele generale ale modificărilor parametrilor cordului au concordat cu cele descrise în majoritatea studiilor din acest domeniu.

Cuvinte-cheie: rezonanță magnetică nucleară cardiacă, ecocardiografie, infarct miocardic.

Summary. Comparative evaluation of the results of cardiac nuclear magnetic resonances standard ecocardiography in patients with myocardial infarction scar

Although echocardiography remains widely available in most medical centers, theoretically, the accuracy of this investigation is lower compared to cardiac MRI. Thus, we set the aim to compare the results of these investigations. The study included 31 patients with myocardial infarction in anamnesis in which echocardiography and cardiac MRI were performed. The obtained results indicate the lack of the statistically significant difference in the comparison of the results of these investigations, first of the left ventricular telediastolic diameter and the left ventricle ejection fraction. Although the relatively small group of patients included was a statistical limitation, the general trends in heart parameters changes correlated with those described in most studies in this field.

Key words: cardiac nuclear magnetic resonance, ecocardiography, myocardial infarction.

Rezюме. Сравнительная оценка результатов ядерного магнитного резонанса сердца и стандартной эхокардиографии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда

Хотя эхокардиография остается широкодоступной в большинстве медицинских центров, теоретически, точность определения параметров с помощью этого исследования ниже по сравнению с МРТ сердца. Таким образом, мы поставили перед собой цель сравнить результаты этих исследований. В исследование были включены 31 пациент с инфарктом миокарда в анамнезе, у которых была выполнена эхокардиография и МРТ сердца. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в сравнении результатов этих исследований, в первую очередь теледиастолического диаметра левого желудочка и фракции выброса левого желудочка. Хотя относительно небольшая группа пациентов является статистическим ограничением, общие тенденции в изменениях параметров сердца коррелировали с таковыми, описанными в большинстве исследований в этой области.

Ключевые слова: ядерно-магнитный резонанс сердца, эхокардиография, инфаркт миокарда.

Introducere

Investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) a cordului, este o tehnică non-invazivă de imagistică medicală, utilizată pentru a aprecia anatomia și procesele fiziologice/patologice ale cordului. Această tehnică s-a dezvoltat în ultimii ani ca o metodă valoroasă în patologia cardiovasculară în general și în boala coronariană ischemică în particular, atât din punct de vedere diagnostic, cât și prognostic, astfel, devenind un standard de aur în caracterizarea țesutului structurilor cardiace și evaluării cicatricii eventual prezente la acest nivel. Pacienții cu cardiopatie ischemică și infarct miocardic suportat au un risc crescut de dezvoltare a evenimentelor aritmice cardiace, în primul rând a tahicardiei ventriculare și fibrilației ventriculare, precum și o rată înaltă de evoluție spre cardiomiopatie ischemică. Rezonanța magnetică a cordului este o metodă perfectă pentru evaluarea dimensiunilor și structurii cicatricii, dar la fel și a dimensiunilor și volumelor cardiace (1). Astfel, diferențierea pacienților cu risc înalt, în aceste circumstanțe, este crucială. Dat fiind faptul că posibilitatea efectuării rezonanței magnetice este una mai limitată comparativ cu ecocardiografia standard, care este pe larg accesibilă, am stabilit drept scop evaluarea comparativă a rezultatelor acestor investigații.

Material și metode

Studiul a inclus 31 pacienți cu cardiopatie ischemică și infarct miocardic suportat în anamnestic. Vârsta medie a pacienților a fost de $62,4 \pm 2,0$ ani, iar marea majoritate a pacienților au fost bărbați (30 pacienți). Toți pacienții din studiu afară de infarct miocardic în anamnestic au suportat și un eveniment aritmie ventricular (tahicardie ventriculară și/sau fibrilație ventriculară). Evenimentul ventricular a fost în 5 (16,1%) cazuri fibrilația ventriculară, în 26 (83,9%) cazuri tahicardia ventriculară susținută. Pacienții în majoritate (27 pacienți (87,1%)) aveau un infarct miocardic suportat, iar 4 (12,9%) pacienți aveau în anamneză două

infarcte cardiace. Evenimentele coronariene au fost în 6 (19,4%) cazuri infarct miocardic non Q, iar în 25 (80,6%) cazuri – infarct miocardic cu unda Q. Cea mai mare parte dintre infarcte au avut o localizare inferioară – 18 (58,1%) cazuri, anterioară – 11 (35,5%) cazuri, iar în 2 (6,5%) cazuri a fost o combinație a localizărilor enumerate.

RMN cardiac a fost efectuat cu ajutorul dispozitivului pentru rezonanță magnetică nucleară Siemens Magnetom Skyra 3T, cu utilizarea substanței de contrast Gadovist (gadobutrol) în conformitate cu prevederile Protocolului standardizat de rezonanță magnetică cardiovasculară (2). Ecocardiografia a implicat determinarea dimensiunilor, Doppler-ul fluxului sangvin transvalvular, Doppler-ul tisular, fracția de ejeție fiind determinată prin metoda Simpson biplană.

Rezultate

La pacienții incluși în studiu a fost demonstrat un ventricul stâng cu un diametru telediastolic (DTD VS) moderat mărit în dimensiuni, în medie de $60,1 \pm 2,0$ mm, dar variația dimensiunilor a fost de la normal (42 mm) până la sever dilatat (82 mm). La acești pacienți ecocardiografia standard a arătat un rezultat care nu s-a deosebit statistic semnificativ ($p > 0,05$) de valoarea DTD VS determinată prin RMN, parametrul determinat ecocardiografic fiind de $61,9 \pm 1,9$ mm. Dar, deși dilatarea ventriculară a fost una moderată, fracția de ejeție a ventriculului stâng la acești pacienți a fost sever deprimată, media fiind de $33,5 \pm 1,9\%$, variație de la 15 la 55%, cu o predominare certă a pacienților a căror FEVS a fost sub 35% (19 (61,3%) pacienți) comparativ cu 12 (38,7%) pacienți cu FEVS peste 35%. La fel, ca și în cazul DTD VS, fracția de ejeție VS la acești pacienți determinată ecocardiografic a fost una similară și a constituit în medie $36,4 \pm 1,8\%$. Datele sumare ale DTD VS și FE VS determinate prin RMN cardiac vs ecocardiografie sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Datele sumare ale DTD VS și FE VS determinate prin RMN cardiac vs ecocardiografie

	DTD VS, mm	Variație, mm	FE VS, %	Variație, %
RMN cardiac	60,1±2,0	42 – 82	33,5±1,9	15 – 55
EcoCG	61,9±1,9	41 – 80	36,4±1,8	20 – 59

Localizarea preponderentă a cicatricii determinată prin RMN cardiac a fost anterioară – 14 (15,6%) cazuri, anteroseptală – 4 (4,4%) cazuri, apicală – 3 (3,3%) cazuri și posterioară în 10 (11,1%) cazuri. În absoluta majoritate a cazurilor cicatricea a fost transmurală – 29 (93,5%) pacienți, iar la 2 (6,5%) pacienți cicatricea a avut o localizare subendocardică. Numărul de segmente implicate în cicatrice la pacienții din lotul în descriere este prezentat în tabelul 2. De menționat faptul că la 3 (9,7%) pacienți fracția de ejeție VS determinată prin RMN cardiac a fost păstrată ($\geq 50\%$), dar la toți ei a fost determinată cicatrice postinfarct cu un număr mediu de segmente implicate de 4 segmente (în un caz 4 segmente, altul – 3 segmente și celălalt 5 segmente).

cu limitare de număr de cazuri, care eventual condiționează lipsa semnificației statistice, studiile realizate până în prezent sunt concordante cu rezultatele obținute. Un studiu realizat de B. Gardner, S. Bingham și al., a demonstrat că ecocardiografia a subestimat statistic semnificativ volumele ventriculului stâng (telesistolic și telediastolic) și fracția de ejeție a ventriculului stâng la 47 pacienți consecutivi cu infarct miocardic suportat; la fel, RMN cardiac a fost mult mai sensibil ($p < 0,001$) în determinarea tulburărilor regionale de contracție (3). În contrast, un alt studiu efectuat în Norvegia nu a semnalat diferențe între valori ale fracției de ejeție indiferent de metoda aplicată, dar este de remarcat faptul că pacienții incluși în studiu, deși cu infarct miocardic suportat, aveau valori medii ale indicelui studiat mult mai înalte comparativ cu pacienții din studiul nostru – 56% (variație – 50-64) la ecocardiografie standard vs 57% (variație – 50-63) la RMN cardiac (4). Un studiu mai recent care a avut drept scop compararea exactității investigațiilor imagistice RMN cardiac și ecocardiografie standard pentru aprecierea necesității profilaxiei primare a morții cardiace subite prin implant de cardioverter a demonstrat că fracția de ejeție a ventriculului

Tabelul 2

Numărul de segmente a miocardului implicate în cicatrice determinat prin RMN cardiac

Numărul de segmente	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	Total
Nr. pacienți	3	1	6	2	4	2	2	2	4	3	2	31
%, pacienți	9,7	3,2	19,4	6,5	12,9	6,5	6,5	6,5	12,9	9,7	6,5	100

Rezonanța magnetică nucleară cardiacă a demonstrat prezența de anevrism cardiac (segmente cardiace cu diskinezie) la 17 (54,8%) pacienți. Important de menționat că ecocardiografia standard la acești pacienți a notat prezență de diskinezie doar în 8 (23,5%) cazuri.

Discuții

Una din sarcinile de bază pe care le stabilim când solicităm efectuarea RMN cardiac și/sau a ecocardiografiei cardiace standard la pacienții care în anamneză au suportat infarct miocardic este evaluarea parametrilor cordului și în special a funcției sistolice. Deși ecocardiografia rămâne a fi pe larg disponibilă în majoritatea centrelor medicale, teoretic exactitatea determinării parametrilor prin această investigație este mai mică comparativ cu RMN cardiacă. Acest fapt este explicabil luând în considerație rata mai bună contrast/artefact sonor și semnal/artefact sonor pentru RMN cardiac. La fel, lipsa limitării de fereastră acustică dar și vizibilitatea mai bună a regiunii apicale fac mai veridice determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin RMN cardiac. Deși demonstrat prin datele prezentate,

stâng apreciată prin RMN cardiac a fost semnificativ ($p < 0,001$) mai joasă comparativ cu cea determinată ecocardiografic (5). Tot studiul menționat indică o rată relativ mai mică a evenimentelor aritmice majore la cei cu FE VS sub 35% determinată prin RMN cardiac și în același timp peste 35% la ecocardiografie standard comparativ cu cei cu FE sub 35% la ecocardiografie, diferența fiind comparabilă când FE VS determinată prin RMN cardiac a fost sub 30%. Astfel, majoritatea studiilor care au comparat RMN cardiac vs ecocardiografie standard, indică rezultate comparabile cu cele obținute în studiul prezentat. Acest fapt ar fi cu impact major în aprecierea indicațiilor pentru tratament, în special cel de profilaxie a complicațiilor majore, cum ar fi moartea cardiacă subită.

Concluzii

1. Parametrii de bază care sunt predictori de evenimente fatale cardiace – diametrul telediastolic a ventriculului stâng și fracția de ejeție a ventriculului stâng nu s-au deosebit statistic semnificativ ($p > 0,05$) indiferent de metoda de apreciere – rezonanță magnetică nucleară vs ecocardiografie.

2. Rezonanța magnetică cardiacă a fost mult mai sensibilă în aprecierea prezenței anevrismului cardiac comparativ cu ecocardiografia.

3. Frația de ejeție a ventriculului stâng determinată prin RMN cardiac, deși ne semnificativ, a fost mai mică, comparativ cu cea apreciată prin ecocardiografie. Astfel, ar putea servi drept indicator al unui tratament mai agresiv (inclusiv defibrilator implantabil) de profilaxie primară/secundară a morții subite la pacienți post-infarct miocardic.

Bibliografie

1. D. J. Pennell. *Cardiovascular magnetic resonance*. Circulation. 2010, 121, p. 692-705.

2. C. M. Kramer, J. Barkhausen, et al. *Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2013, 15, p. 91.

3. B. I. Gardner, S. E. Bingham et al. *Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings*. Cardio-vascular Ultrasound. 2009, 7, p. 38.

4. N. Mistry, S. Halvorsen et al. *Assessment of left ventricular function with magnetic resonance imaging vs. echocardiography, contrast echocardiography, and single-photon emission computed tomography in patients with recent ST-elevation myocardial infarction*. European Journal of Echocardiography, 2010, 11(9), p. 793–800.

5. M. T. Rijniere, C. J. van derLingen, et al. *Clinical Impact of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Versus Echocardiography-Guided Patient Selection for Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy*. The American Journal of Cardiology, 2015, 116(3), p. 406–412.

PARAMETRII ECOCARDIOGRAFICI LA PACIENȚII CU RISC CRESCUT DE MOARTE CARDIACĂ SUBITĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDIC SUPTAT

Tatiana CUZOR – dr. șt. med.,
Veronica ȚURCAN – dr. șt. med.,
Lilia DAVID – dr. hab. șt. med.

Institutul de Cardiologie
 e-mail: veronicaturcanu@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea ecocardiografică a parametrilor funcției sistolice și diastolice VS, volumul AS, indicii noi tisulari în funcție de fracția de ejeție VS pentru aprecierea riscului de MSC la pacienții după infarct miocardic suportat. Au fost examinați 90 de pacienți, care au fost divizați în două grupe: I grupă – cu $FE \leq 35\%$ și a II grupă – cu $FE > 35\%$. S-a observat o corelație importantă între $FE \leq 35\%$ și $DTS\ VS > 40\text{ mm}$, $DTD\ VS > 58\text{ mm}$, cu volumul indexat a $AS \geq 32\text{ cm}^2$, volumul $AS > 64\text{ ml}$. Evaluarea funcției diastolice a depistat la pacienții cu $FE \leq 35\%$ afectare de tip restrictiv – (68,4%), cu raportul $E/E' > 15$ (55,5%), $E/A > 2$ și $TRIV < 60\text{ msec}$ (60%), cu indice tisular $E/(e' \times S') > 2,83$ (80%).

Cuvinte-cheie: doppler tisular, ecocardiografie, infarct miocardic, fracția de ejeție.

Summary. Echocardiographic parameters in patients at high risk of sudden cardiac death after myocardial infarction

The aim of the study was to evaluate the parameters LV systolic and diastolic function, LA volume, the tissue indices in correlation with LV ejection fraction to assess the risk of SCD in patients after sustained myocardial infarction.

In the study were enrolled 90 patients, which were divided into two groups: I – with $EF \leq 35\%$ and II group – with $EF > 35\%$. Comparative analysis showed that patients with $EF \leq 35\%$ more frequently had LA dilatation $> 32\text{ ml/m}^2$, end systolic diameter $> 40\text{ mm}$, end diastolic diameter of left ventricle $> 58\text{ mm}$, the volume indexed of LA $\geq 32\text{ ml/m}^2$, the volume of LA $> 64\text{ ml}$. The evaluation of diastolic function in patients with $EF \leq 35\%$ showed the predominance of restrictive type diastolic dysfunction (68,4%), with $E/e' \text{ ratio} > 15$ (55.5%), $E/A > 2$ and $TRIV < 60\text{ msec}$ (60%), with tissue index $E/(e' \times S') > 2.83$ (80%).

Key-words: tissue Doppler, echocardiography, myocardial infarction, ejection fraction.

Rezюме. Эхокардиографические показатели у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда

Целью исследования было оценить параметры систолической и диастолической функции ЛЖ, объем ЛП, индексы тканевого доплера в сравнении с фракцией выброса ЛЖ для оценки риска внезапной смерти после перенесенного инфаркта миокарда. В исследование были включены 90 пациентов, которые были разделены на две группы: I – с ФВ $\leq 35\%$ и II – с ФВ $> 35\%$. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ФВ $\leq 35\%$ чаще наблюдалась дилатация ЛП > 32 мл/м², конечный систолический диаметр > 40 мм, конечный диастолический диаметр ЛЖ > 58 мм, объем ЛП > 64 мл. Оценка диастолической функции у пациентов с ФВ $\leq 35\%$ выявило преобладание дисфункции по рестриктивному типу (68,4%), с индексом E/e' > 15 (55,5%), E/A > 2 и времени релаксации ЛЖ < 60 мсек (60%), с тканевым индексом E/e' x S' $> 2,83$ (80%).

Ключевые слова: тканевой Допплер, эхокардиография, инфаркт миокарда, фракция выброса левого желудочка.

Introducere

Moartea subită cardiacă (MSC) este o problemă majoră a sănătății publice și este responsabilă în aproximativ 20% din cazurile de deces înregistrate în țările înalt dezvoltate. S-a constatat ca MSC apare mai frecvent la pacienții care au suportat un infarct de miocard (IM) în anamneză. Mecanismele de deces după un IM acut depind de mai mulți factori, în special de durata de la acest eveniment [1].

Ecocardiografia (ECO) este o metodă în evaluarea acestor obiective, fiind metoda de elecție de evaluare rapidă și eficientă a funcției ventriculului stâng (VS) și contribuie la elucidarea factorilor de risc ai MSC după un eveniment coronarian acut. În faza acută a IM, moartea subită, de obicei, este consecința ischemiei care determină apariția aritmiilor letale. Cercetările anterioare au confirmat faptul că principalul factor de risc de MSC după IMA stabilit este gradul de extindere a injuriei miocardului, caracterizat prin reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) [1,2]. Evaluarea expansiunii IM impune aprecierea volumului telesistolice (VTS) și a volumului telediastolic al VS (VTD), volumului atrului stâng (AS) care de asemenea pot fi predictori prognostici la distanță [3, 4].

Metoda Doppler ECO oferă posibilitatea evaluării funcției diastolice post-infarct, în special a patternului restrictive de umplere a VS. Recent s-a propus aprecierea unor parametri noi la efectuarea Doppler-ului tisular – raportul E/e' și indicele E/e' x S, [4]. Valoarea prognostică a acestor indici este în creștere la pacienții cu o funcție de pompă redusă.

Studiile contemporane au apreciat că valoarea FEVS $\leq 35\%$ poate fi considerată drept criteriu în selectarea persoanelor ilegibile pentru prevenție primară a MSC prin implant de defibrilator-cardioverter. În acest context, noi am analizat un spectru larg de parametri care are un anumit rol în stratificarea riscului de MSC la pacienții post-infarct miocardic [4, 5].

Material și metode

În studiu au fost incluși 90 pacienți care au suportat IM documentat, examinați în Institutul de Cardiologie în perioada anilor 2014–2018, pentru tahiaritmii

ventriculare (TAV) înregistrate electrocardiografic sau manifestări clinice sugestive pentru TAV apărute nu mai devreme de 40 zile după IM.

La explorarea ECO, în conformitate cu protocolul standard, s-au analizat zonele cu afectarea contractilității regionale (hipokinezie, akinezie, diskinezie). Evaluarea funcției sistolice a VS a prevăzut estimarea FEVS după metodă Simpson modificată, aprecierea vitezei de mișcare a inelului fibros VM (MAPSE). Prin metoda Doppler tisular s-au înregistrat vitezele sistolice (S') ale peretelui septal și lateral. Volumul AS a fost apreciat folosind metoda lungimii zonei biplanului apical cu 4 camere în perioada sistolei tardive cu indexare la suprafața corporală.

Examenul Doppler pulsatil și continuu a evidențiat viteze în proiecția valvelor și gradul regurgitării, cu aprecierea severității insuficienței valvulare după gradare I, II, III, IV și prin estimarea diametrului venei contracte.

Funcția diastolică și presiunea de umplere a VS au fost evaluate prin aprecierea debitului transmitral cu determinarea unde E, A, a raportului E/A și timpului de relaxare izovolumetrică (TRIV), timpului de decelerarea unde E (TDE). Cu ajutorul metodei Doppler-ului tisular s-au apreciat vitezele diastolice (e') ale peretelui septal la nivelul inelului mitral și interrelația E/e'.

Rezultate și discuții

În studiu au fost evaluați 90 de pacienți cu IM documentat, care s-a complicat la distanță cu TAV. Diagnosticul de IMA NSTEMI a fost stabilit la 26 pts (23,4%), STEMI – la 64 pts (76,6%). Modificările ischemice depistate la ECG au fost confirmate și la examenul ecocardiografic.

Analiza ecocardiografică a motilității VS a evidențiat prezența zonei separate de hipokinezie la 15 bolnavi (21,7%), akinezie – la 7 pts (10,1%), hipo-akinezie – la 16 pts (23,2%). În lotul studiat la 28 de pacienți (31,1%) s-a determinat prezența anevrismului VS. La evaluarea ECO s-a constatat: dilatarea volumului AS > 64 ml (cu volumul AS indexat > 32 ml/cm²) la 40 bolnavi (44,4%). Dilatarea diametrului telesistolice ale VS (DTS) > 40 mm s-a constatat la 63 pts (77,8%)

și a diametrului telediastolic (DTD) >58 mm la 45 pt. (50%).

În conformitate cu recomandările Ghidului European de management a pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite, disfuncția sistolică simptomatică a VS, cu $FE \leq 35\%$, influențează prognosticul pacienților după IM suportat în antecedente [2, 4]. Metaanalizele studiilor EMIAT, CAMIAT, TRACE au evaluat riscul de deces la 45 zile post IM și au stipulat că $FE \leq 35\%$ are o valoare predictiv pozitivă de 14%, cu o sensibilitate de 40% și specificitate de 78% [5, 6].

Reieșind din aceste considerente lotul de studiu a fost divizat în două grupe: I grupă – cu $FE \leq 35\%$ (41 pts) și a II grupă – cu $FE > 35\%$ (49 pts). Disfuncția sistolică avansată a VS, cu $FE \leq 35\%$, a fost observată aproximativ egal atât la bolnavii cu IMA non-Q (42,3%), cât și la bolnavii cu IMA cu unda Q (46,9%). La 50 (55,6%) pacienți s-au constatat modificări cicatricele caracteristice pentru IM anterior, iar schimbări ischemice în zona postero-inferioară la 40 (44,4%) bolnavi. În urma evaluării s-a evidențiat că disfuncția sistolică avansată a predominat la pacienții cu IM anterior (73,2% vs 40,8%, respectiv), $p < 0,01$. Dereglările motilității de tip diskinetice, cu formarea anevrismului al VS, au fost confirmate la 28 pacienți (31,1%), mai des în grupa I (53% vs 12,2%, $p < 0,001$).

Conform datelor literaturii diminuarea FE este des asociată cu afectarea unor parametri ai funcției sistolice regionale și globale VS, care au valoare atât ca indicatori ai disfuncției VS, cât și predictorii ai riscului înalt de MSC la pacienții cu IM suportat. John N. Catanzaro et al. au demonstrat că dilatarea DTS, DTD, VTS, VTD a VS și volumul AS ≥ 32 ml/cm² au valoare importantă după IM cu FE rezervată, complicată cu TAV. În acest studiu, incidența TAV timp de 3,8 ani după IMA a fost de 0,22 (114 episoade TAV la 528 persoane). Parametrul ECOCG statistic semnificativ asociat cu primul acces de TAV a fost DTSVS $> 4,0$ cm [4, 5, 7].

În studiul nostru analiza comparativă a datelor ECOCG în funcție de FEVS a demonstrat că la bolnavii cu $FE \leq 35\%$ mai frecvent a fost constatată dilatarea AS > 64 ml (60% vs 33,3%, $p < 0,05$), DTSVS > 40 mm (100% vs 60,9%, $p < 0,001$) și DTDVS > 58 mm (75,6% vs 28,6%, $p < 0,001$), VTDVS > 170 ml (92,3% vs 58,3%, $p < 0,001$). Compararea valorilor medii ale FE a VS la pacienții din cele două grupe de studiu a evidențiat că în grupa I acest parametru a constituit $29,1 \pm 0,6\%$, iar în grupa II – $45,7 \pm 1,3\%$.

Este bine cunoscut faptul că insuficiența valvei mitrale (VM) post-infarct miocardic poate fi asociată cu disfuncția sistolică avansată [8]. În studiul curent analiza gradului de regurgitare a demonstrat predominarea modificărilor hemodinamice semnificative ale VM, insuficiența gr. III–IV fiind depistată la 40 pacienți, majoritatea din grupul cu $FE \leq 35\%$ (73,2%).

Referitor la disfuncția diastolică, studiile de referință au demonstrat că valoarea prognostică a indicilor $E/A > 2,0$ și $E/e' > 15$ crește atunci când ele sunt asociate cu o funcție de pompă redusă [7, 9]. Acest fapt a fost confirmat într-o metaanaliză, care demonstrează că fiecărui grad de afectare a FEVS îi corespunde un patern transmitral de umplere [4, 10]. 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 [10, 11].

La majoritatea pacienților incluși în studiu s-a observat prezența disfuncției diastolice a VS (78 pt, 86,6%). Afectarea proceselor de relaxare a fost constatată la 59 pacienți (65%), iar disfuncția restrictivă – la 19 bolnavi (21,1%). În grupa cu $FE \leq 35\%$ mai des s-a depistat disfuncția diastolică de tip restrictiv – 68,4% vs 12,2%. Corelația dintre raportul $E/A > 2$ și TRIV < 54 msec s-a înregistrat la toți cu paternul restrictiv, mai des în grupa I (31,7% vs 12,2%, respectiv).

Evaluarea rezultatelor ECOCG în perioada de supraveghere. Studiile recente au arătat că DTS și DTD, ca și volumul indexat AS sunt predictorii importanți ai prognosticului la pacienți cu IM și FE rezervată. [4, 5]. În studiile de referință s-a demonstrat că volumul AS > 32 ml/m² este asociat cu dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și cu o mortalitate de până la 28% la 30 de zile de la IMA [12]. Brand și colab. au arătat că valorile MAPSE < 6 mm sunt asociate cu $FE < 30\%$ [4, 7]. În studiul nostru s-a observat o corelație importantă între $FE \leq 35\%$ și DTSVS > 40 mm – (92,6% vs 65,1% din grupa II), DTD > 58 mm – (81,5% vs 44,2%), cu valoarea medie volumului indexat a AS – $33,8 \pm 1,2$ vs $28,9 \pm 1,2$ ml/m² și volumul AS – $81,6 \pm 4,5$ vs $68,3 \pm 3,1$ ml. În lotul nostru s-a observat că diminuarea indicelui MAPSE ≤ 10 mm a predominat în ambele grupe: atât în I – 27 pts (100%), cât și în a II – 34 pts (79%). Datele ECOCG în dinamică sunt prezentate în tabelul 1.

La examenul repetat, disfuncția diastolică al VS a fost evaluată la 60 pacienți. La 36 bolnavi (56,5%) a fost determinată disfuncția diastolică cu afectarea proceselor de relaxare a miocardului VS. Afectarea restrictivă s-a observat la 24 pacienți (38,7%) și a predominat în grupul pacienților cu $FE \leq 35\%$ – 60% vs 28,6%. Evaluarea în dinamică a demonstrat o bună corelație dintre $FE \leq 35\%$ și raportul $E/A > 2$, TRIV < 54 msec (60% cu vs 28,5%, $p < 0,05$), ca și cu indicele $E/e' > 15$ (55,5% din grupa I vs 22,2% din grupa II, $p < 0,05$).

În dinamică, aprecierea gradului de regurgitare valvulară a demonstrat predominarea insuficienței VM severe la bolnavii cu $FE \leq 35\%$ (66,7% vs 32,6%, $p < 0,05$) ca și predominarea unui diametru al venei contracte $> 6,0$ mm (45,8% vs 16,7%). Studiile recente au prezentat un nou indice Doppler tisular $E/(E \times S)$, care

Tabelul 1

Analiza în dinamică a parametrilor ecocardiografici

Parametrii ECOCG, în medie	Gr. I, FE \leq 35%	Gr. II, FE $>$ 35%	P
DTD VS, mm	65,3 \pm 1,5	57,9 \pm 7,2	<0,001
DTS VS, mm	44,9 \pm 9,9	39,8 \pm 9,1	<0,001
FE VS, %	30,8 \pm 1,4	40,7 \pm 1,6	<0,001
Volumul indexat AS, ml/cm ²	33,8 \pm 1,2	28,9 \pm 1,2	<0,05
Volumul AS, ml	81,6 \pm 4,5	68,3 \pm 3,1	<0,05
MAPSE, mm	7,7 \pm 0,24	9,3 \pm 0,3	<0,001

Notă: AS – atriul stâng, VS – ventriculul stâng, VD – ventriculul drept, DTD VS – diametrul telediastolic al VS, DTS – diametrul telesistolic al VS, FE VS – fracția de ejeție a ventriculului stâng, MAPSE – viteza de mișcare a inelului fibros a valvei mitrale.

s-a dovedit un predictor ECOCG puternic cu valoare $E/(E \times S) > 2,83$ la pacienții cu insuficiența cardiacă, în special după IM [13]. Rezultatele implementării indicilor $E/(E' \times S')$ în evaluarea bolnavilor în dinamică a demonstrat că valoare $> 2,83$ au prezentat 32 de pacienți (46,4%), majoritatea fiind din grupul cu FE \leq 35% (80% vs 27,5%), $p < 0,001$.

În lotul pacienților decedați au predominat persoanele cu disfuncție sistolică avansată a VS (75% vs 37%), $p < 0,001$. La aprecierea valorilor medii ale FE VS la pacienții decedați s-a constatat FE de 31,1 \pm 2,1% în grupul I și 37,5 \pm 1,6% în grupul II ($p < 0,05$). Analiza parametrilor ECOCG a evidențiat predominarea dilatării AS > 64 mm (60% vs 41%), a DTS > 40 mm (85% vs 75%), DTDVS > 58 mm (85% vs 70%) în grupul cu FE \leq 35%. Pentru pacienții decedați a fost caracteristică determinarea mai frecventă a disfuncției diastolice de tip restrictiv (50% vs 9,1%, $p < 0,01$) și regurgitării VM hemodinamic semnificative (70% vs 37,1%, $p < 0,01$). Analiza motilității VS a evidențiat prevalența dereglărilor kinetice asociate: diskinetice, akinetice, hipokinetice – 55% vs 24,3%, $p < 0,01$.

Concluzii. 1. Studiul realizat a confirmat asocierile mortalității după IM cu disfuncția sistolică avansată a ventriculului stâng. FE \leq 35% s-a depistat mai des la pacienții cu infarct miocardic cu unda Q, localizat preponderent în peretele anterior al VS, cu incidență sporită de anevrism al VS.

2. Disfuncția sistolică avansată, în deosebi în lotul pacienților decedați și cei cu risc crescut de MSC este asociată cu mărirea DTDVS > 58 mm; DTSVS > 40 mm, VTDVS > 170 ml, volumul AS > 64 ml, volumul indexat a AS > 32 ml/cm², cu diminuarea indicilor MAPSE < 10 mm.

3. Pentru evaluarea prognosticului nefavorabil post IM, cu risc crescut de TAV, pe lângă aprecierea funcției globale sistolice, ar trebui să fie luate în considerație insuficiența VM avansată, disfuncția diastolică cu patenul restrictiv transmitral (cu raportul $E/A > 2$, $E/e' > 15$, TDE < 150 ms, TRIV < 54 msec).

4. Indicele tisular $E/(E' \times S') > 2,83$ are o valoare prognostică în aprecierea disfuncției sistolice globale a VS și poate fi implementat ca un predictor important în explorarea pacienților cu tahicardie ventriculară în perioada post-infarct.

Bibliografie

1. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G. et al. *2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. Journal of the American College of Cardiology. 2017, 1097, p. 41305–41320.
2. Lang R.M. et al. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults*. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2015, 16(3), p. 233-270.
3. Catanzaro et al. *Echocardiographic Predictors of Ventricular Tachycardia*. Cardiology. 2014, 8(s4), p. 37–42.
4. Mollema S.A., Nucifora G., Bax J. *Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction*. Heart. 2009, 95, p. 1732-1745.
5. Scott D., Solomon et al. *Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction*. The New England Journal of Medicine. 2005, 352, p. 25-33.
6. Baron T., Flachskampf A. et al. *Usefulness of traditional echocardiographic parameters in assessment of left ventricular function in patients with normal ejection fraction early after acute myocardial infarction*. European Heart Journal. 2016, 17(4), p. 413-20.
7. Popescu B. et al. *Assessment of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Echocardiography*. Springer, 2016.
8. Marwick T.H., Lancellotti P., Pierard L. *Ischaemic mitral regurgitation: mechanisms and diagnosis*. Heart. 2009, 95, p. 1711 –1718.
9. Nagueh S.F. et al. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography*. European Heart Journal. 2016, 17, p. 1321-1360.
10. Hillis G.S. et al. *Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology. 2004, 43, p. 360 –367.
11. Ponikowski P. et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal. 2016, 18(8), p. 891-975.
12. Beinart R., Boyko V. et al. *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology. 2004, 44, p. 327-34.
13. Mornos C., Petrescu L. et al. *A New Tissue Doppler Index to Predict Cardiac Death in Patients with Heart Failure*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2014, 102(1), p. 19-29.

INCIDENȚA DEREGLĂRILOR DE RITM ȘI CONDUCTIBILITATE ÎN ȘOCUL CARDIOGEN

Lucia GÎRBU

Catedra anesteziologie și reanimatologie nr.2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, secția reanimare și terapie intensivă
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: girbu.lucia@gmail.com

Rezumat

Una dintre complicațiile majore ale infarctului miocardic acut este șocul cardiogen, complicat deseori cu dereglări de ritm și conductibilitate. În SUA, la pacienții cu IMA, incidența ȘC variază de la 5-10%, rata mortalității la acești pacienți atingând 80-90%. Studiile recente din SUA raportează micșorarea letalității intraspitalicești la pacienții cu ȘC până la 56-67%, fapt explicat prin terapia trombolitică, procedurile intervenționale coronariene, tratamentul insuficienței cardiace acute cu preparate inotrope noi – Levosimendan. Pacienții cu IMA pot manifesta ca simptome de debut tahicardia ventriculară, fibrilație ventriculară sau bloc atrioventricular complet, factor ce constituie cauza primordială de moarte subită cardiacă.

Cuvinte-cheie: șoc cardiogen, aritmii, dereglări de conductibilitate, infarct miocardic acut.

Summary. The incidence of rate and conductivity disorders in the Cardiogenic shock

A major complication of acute myocardial infarction is cardiogenic shock, often complicated with rhythm and conductivity disorders. In the USA, in patients with AMI, the incidence of CS ranges from 5-10%, the mortality rate reaching 80-90%. Recent USA studies report decreasing in-hospital lethality in patients with CS up to 56-67% due to thrombolytic therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, treatment of acute cardiac failure with new inotropic medications – Levosimendan. Patients with AMI may start with ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or complete atrioventricular block which is the root cause of sudden cardiac death.

Key words: cardiogenic shock, arrhythmias, conductivity disorder, acute myocardial infarction.

Резюме. Частота нарушений ритма и проводимости при кардиогенном шоке

Одним из основных осложнений острого инфаркта миокарда является кардиогенный шок, часто осложняющийся нарушениями ритма и проводимости. В США у пациентов с ОИМ частота возникновения КШ составляет 5-10%, а уровень смертности у этих пациентов достигает 80-90%. Современные исследования в США указывают на снижении внутрибольничной летальности до 56-67%, что объясняется тромболитической терапией, коронарным стентированием и лечением острой сердечной недостаточности с помощью нового инотропного препарата – левосимендан. Пациенты с ОИМ и КШ часто развивают желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков или полную атриовентрикулярную блокаду, которые представляет основную причину внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: кардиогенный шок, аритмии, нарушение проводимости, острый инфаркт миокарда.

Introducere

Infarctul miocardic (IM) este o maladie cardiacă gravă și reprezintă o problemă medicală a secolului XXI, datorită morbidității și mortalității în creștere [2]. În SUA anual se depistează circa 1,5 mln. cazuri de IMA, 600 de cazuri la 100000 de bărbați și 200 cazuri la 100000 de femei [1]. În România se înregistrează anual 13000 cazuri de IMA, iar în Republica Moldova incidența maladiei constituie 79,1 la 100000 locuitori [2, 5]. Rata mortalității prin IMA este de 30% în România, 14,7% în SUA, iar în Republica Moldova letalitatea constituie 43,1 la 100000 populație [2, 5]. Una dintre complicațiile majore ale IMA o constituie ȘC, care este deseori însoțit de dereglări de ritm și conductibilitate. În SUA, la pacienții cu IMA, incidența ȘC variază de

la 5-10%, rata mortalității atingând 80-90% [2, 6]. Studiile recente din SUA raportează micșorarea letalității intraspitalicești prin ȘC până la 56-67%, fapt explicat prin terapia trombolitică, procedurile intervenționale coronariene, și prin inițierea tratamentului insuficienței cardiace acute cu preparate inotrope noi – Levosimendan [1, 4]. Tulburările de ritm, în faza acută a IMA, survin în primele ore tranzitoriu, fugace în aproximativ 90% din cazuri. În literatura de domeniu sunt relatate modificări electrocardiografice (ECG) ale disritmiilor în 36% (de la 9 până la 80%), din cazuri condiționate de aritmogeneza metabolică, hemodinamică, structural anatomică și datorită modificării tonusului neuro-vegetativ [4, 6]. Conform datelor literaturii de specialitate, IMA poate debuta cu TV, FV, sau BAV complet, care

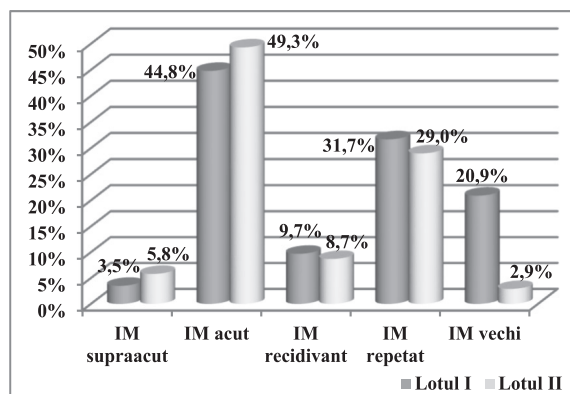


Fig.1. Tipurile de IM, n=213

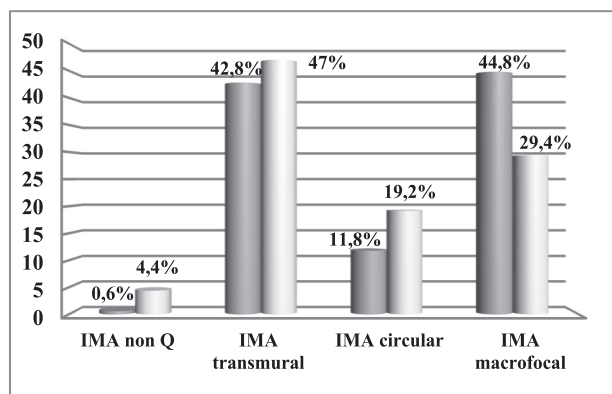


Fig. 2. Profunzimea IMA, n=213

constituie cauza principală de moarte subită cardiacă. La 20% din pacienții diagnosticați cu STEMI, cauzată de ischemia miocardică persistentă, insuficiența de pompă, dezechilibrul electrolic, acido-bazic și hipoxie se depistează FV sau TV susținută [2, 4].

În faza inițială a STEMI sunt diagnosticate 5-20% de FV, 10-40% de TV și frecvent EV, care precedează sau nu TV. Peste 1-6 săptămâni de la debutul IMA anterior extins poate surveni FV primară tardivă, asociată cu blocuri complete de ram Hiss și TS persistentă [4]. Conform literaturii în domeniu TV poate fi nesusținută de ritmul ideoventricular accelerat, fapt care, în contextul unui STEMI, nu reprezintă markeri predictivi valizi pentru apariția FV precoce și nu necesită tratament antiaritmie profilactic. La acești pacienți în 3% survine TV susținută, cu deteriorare hemodinamică, care necesită terapie urgentă [4, 5]. Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie supraventriculară, care se dezvoltă la pacienții cu STEMI în 10-20% din cazuri, îndeosebi la vârstnici cu IMA extins și IC (insuficiență cardiacă), care se asociază cu o mortalitate intraspitalicească înaltă și prognostic rezervat [2].

Tahicardia sinusală deseori este consecință hiper-catecolaminemiei și a disfuncției de pompă survenite în primele 24-48 ore ale IMA. Tahicardia supraventriculară paroxistică (TSV) și flutterul atrial (FIA) se dezvoltă la 5% și respectiv 2% din cazuri și cauzează creșterea consumului de oxigen reducând perfuzia și, uneori, progresând până la disfuncția acută de pompă, fapt care necesită tratamentul prompt [4]. Bradicardia sinusală este frecventă în prima oră de la debut (30-40% din cazuri), cu reducerea în jumătate după fiecare 4 ore, fiind asociată IMA inferioare în 9-25% din cazuri, care produc o stimulare vagală prin reflux Bezold Jarisch sau prin reflex vaso-vagal [4]. Blocurile atrioventriculare, conform studiilor mari randomizate survin în 7% din cazurile de STEMI, prezentând o semnificație diferită și fiind asociate IMA inferioare sau anterioare [4, 7].

Scopul: Studiarea incidenței dereglărilor de ritm și conductibilitate la pacienții cu infarct miocardic acut complicat cu șoc cardiogen.

Material și metode

În studiu au fost incluși 213 pacienți cu IMA complicat cu ȘC, cu vârsta medie de $64 \pm 0,1$ ani, dintre care 58,6% bărbați și 41,4% femei. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: I lot a inclus pacienții cu IMA și ȘC cu dereglări de ritm și conductibilitate – 145 (68%), lotul II – fără dereglări de ritm și conductibilitate – 68 (32%) din cazuri. În ambele loturi am evaluat: datele clinice, ECG, și markerii injuriei miocitare.

Rezultate

Pacienții din loturile de studiu au fost analizați după tipul și profunzimea IMA, rezultatele fiind ilustrate în figurile 1 și 2.

Analizând rezultatele obținute, am observat că în ambele loturi a fost mai frecvent IM acut (48,8%), urmat de cel repetat (29,1%) și supraacut (11,3). După profunzime, cea mai înaltă rată a constituit-o bolnavii cu IMA transmural (50,8%) și macrofocal (34%). Dereglările de ritm și conductibilitate s-au dezvoltat predominant la pacienții cu IM acut 44,8%, repetat 31,7% și vechi 20,9%, preponderent la IMA macrofocal 44% și transmural 42,8%.

Ne-am propus să analizăm pacienții din studiu după localizarea IMA, rezultatele prezentându-le în figura 3.

După localizare cel mai frecvent a fost IMA anterior extins (45,5%), IMA posterior (26,8%), IMA postero-lateral (8,5%) și IMA anteroseptal (7%). Blocurile și aritmiile cardiace s-au dezvoltat mai des la pacienții cu IMA anterior extins 41,4%, IMA posterior 30,3% și IMA posterolateral (11,1%).

Am evaluat comorbiditățile și complicațiile IMA la pacienții din studiu, datele ilustrându-le în figurile 4 și 5.

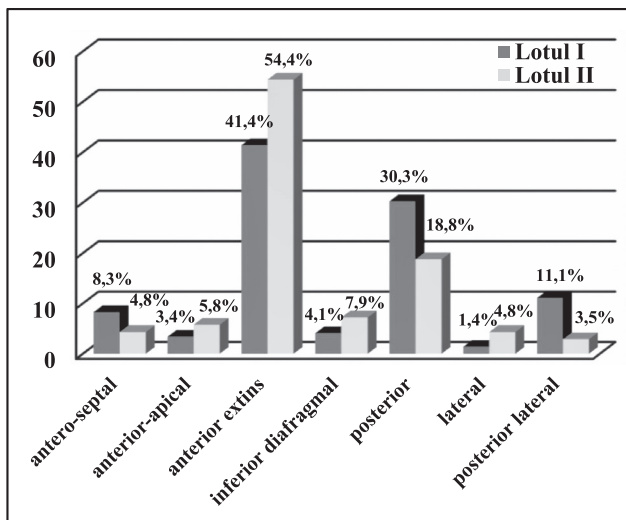


Fig. 3. Localizarea IMA, n=213

Analizând rezultatele obținute, relatăm că în ambele loturi din studiu cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială (54,8%), diabetul zaharat (33,2%) și pneumoniile (17,2%). Din complicații la pacienții cu IMA mai des au survenit edemul pulmonar acut (55,9%), insuficiența respiratorie acută (31%), comă (16%) cu predominarea nesemnificativă a pacienților din lotul II, iar mai mult de 1/2 din bolnavii din studiu au fost la respirație mecanică (56,7%).

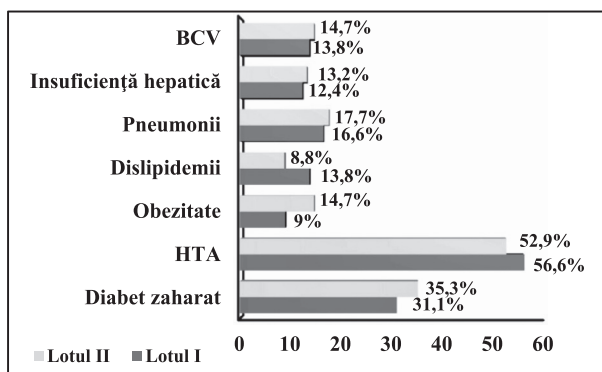


Fig. 4. Comorbidități în IMA, n=213

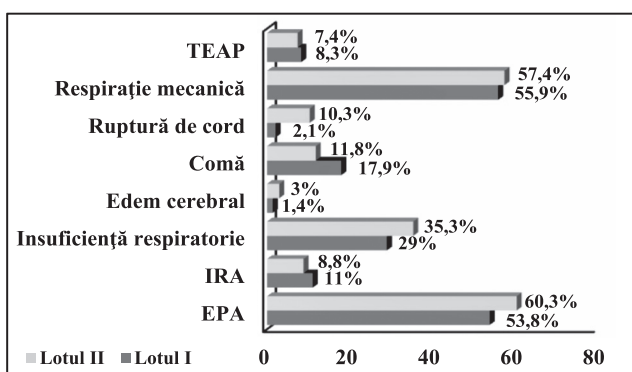


Fig. 5. Complicațiile pacienților cu IMA, n=213

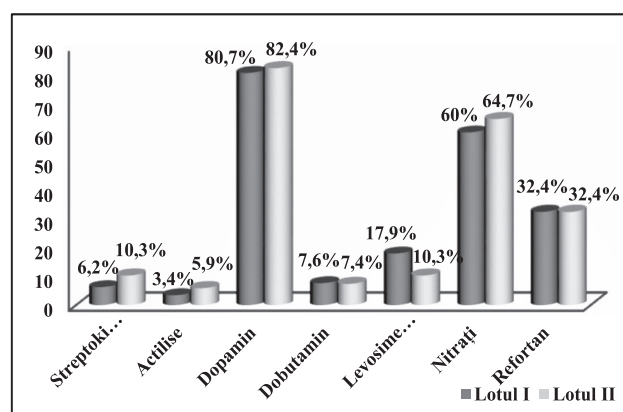


Fig. 6. Tratamentul de bază al pacienților cu IMA

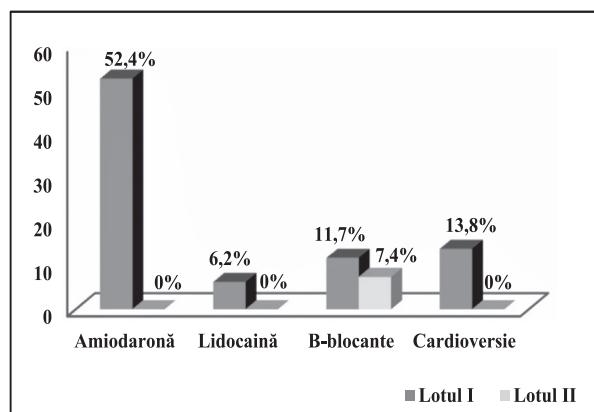


Fig. 7. Tratamentul antiaritmice al cu IMA

Evaluând aritmiile la pacienții din lotul I menționăm că cele mai frecvente au fost: FA în 32%, extrasistolele supraventriculare (ESV) în 24,6%, EV în 14,9%, TS în 20,1% și BS în 10,4%, iar din blocuri cardiace au prevalat: BRS în 12,7%, BAV în 11,2% și BRD în 8,2%.

Analizând aritmiile și blocurile cardiace în diferite localizări ale IMA, complicat cu ȘC remarcăm faptul că în IMA anterior extins au prevalat aritmiile: FA în 14,2%, TS în 11,2%, EV în 10,5% și FV în 6% din cazuri; în IMA inferior diafragmal FA s-a dezvoltat în 4,5%, TS în 1,5%, FV în 1,5%, TV 0,8% și BRD – 1,5%; iar în IMA posterior au prevalat dereglările de conductibilitate: BAV în 6%, BRS – 3%, BRD – 0,8% și BS în 3,7%.

Am evaluat tratamentul pacienților din studiu, rezultatele prezentându-le în figurile 6 și 7.

Analizând tratamentul pacienților cu IMA, observăm că revascularizarea medicamentoasă a fost efectuată în 6,5% din cazuri, prioritară fiind angioplastia coronariană în 72,5%. Din preparatele inotrope cel mai frecvent a fost administrată Dopamină (81,6%), iar cei din lotul I în 17,9% – Levosimendan, nitro preparatele s-au perfuzat în 62,4%. Preparatele antiaritmice au fost administrate în exclusivitate la pacienții cu aritmii, mai frecvent Amiodaronă (52,4%), urmată de beta blocante

(11,7%) și Lidocaină (6,2%), cardioversie s-a efectuat în 13,8%.

Mortalitatea generală la pacienții cu IMA cu ȘC a fost de 57,3%, în lotul I fiind mai mare decât în lotul II (61,2% vs 58%).

Concluzii

1. La pacienții cu infarct miocardic acut complicat cu șoc cardiogen aritmiile s-au dezvoltat în 66%, cu predominarea fibrilației atriale (32%), tahicardiei sinusale (20,1%) și extrasistolelor supraventriculare (26,4%).

2. Bolnavii cu infarct miocardic acut și ȘC în 32,1% au evaluat cu dereglări de conductibilitate, preponderent cu blocuri de ram stâng a fascicului Hiss în 12,7, blocurile atrioventriculare în 11,2% și blocuri de ram drept a fascicului Hiss în 8,2%.

3. În infarctul miocardic acut anterior extins au prevalat aritmiile supraventriculare și ventriculare, iar în infarctul miocardic acut posterior mai frecvente au fost bradiaritmii și blocurile cardiace.

4. Pacienții cu infarct miocardic acut și șoc cardiogen, care au dezvoltat aritmii și blocuri au avut o rată de supraviețuire mai joasă decât ceilalți – 38,8 vs 42%.

Bibliografie

1. Braunwald E. *Heart disease*. 2012, 2, p. 21 – 26.
2. Bubenec S. *Insuficiența cardiacă acută în terapia intensivă*. Ghid 2008 – o analiză critică. 2008, p. 99 – 119.
3. Gherasim L. *Boli cardiovasculare metabolice*. 2011, p. 1175 – 1202; p. 1299 – 1301.
4. Ginghină C. *Mic tratat de cardiologie*. 2010, p. 609-620.
5. Grosu A. ș.a. *Infarctul miocardic acut*. Protocol clinic național reactualizat. Chișinău, 2016, p. 5 -8.
6. Hebbar A., ș.a. *Managementul aritmiilor comune: Partea II. Aritmii ventriculare și aritmii în grupuri speciale de populație*. Am. Fam. medic. 2002, 65(12), p. 2491-2497.
7. Rus M. ș.a. *Diagnosticul de infarct miocardic utilizând troponona T, în comparație cu criteriile clinice și electrocardiografice*. AMT. 2013, 2(3), p. 83.

INCIDENȚA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU AFECTARE ATEROSCLEROTICĂ CONCOMITENTĂ A ARTERELOR CORONARE ȘI CAROTIDE

Eleonora VATAMAN – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
 Vasile ANESTIADI – dr. șt. med.,
 Eugen CALENICI – cercetător științific,
 Ala GROSU – cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie

Rezumat

Studiile clinice și cele post-mortem nu sunt numeroase și demonstrează o prevalență variabilă a leziunilor aterosclerotice concomitente a arterelor carotide extracraniene interne și a arterelor coronare, însă acestea prevestesc implicații prognostice adverse în diferite situații clinice, implicit la persoanele ce urmează a suporta operațiile de by-pass aorto-coronarian. În acest studiu noi am analizat co-existența afectării simultane a arterelor coronare și a arterelor carotide și frecvența factorilor de risc cardiovascular la 69 pacienți cu boala coronariană, care au fost examinați prin coronaroangiografie. Rezultatele cercetării au demonstrat că incidența înaltă a factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu afectare concomitentă a arterelor coronare și a celor carotide sunt favorabili pentru avansarea aterosclerozei multivasculară. Modificările ultrasonografice ale arterelor carotide denotă prezența unui proces patologic avansat cu evoluție îndelungată, acesta fiind reprezentat prin îngroșarea complexului intima-media, prezența plăcilor aterosclerotice și calcinoză.

Cuvinte-cheie: factori de risc cardiovascular, afectare aterosclerotică, artere coronare și carotide.

Abstract. Incidence of cardiovascular risk factors in patients with concomitant atherosclerotic impairment of coronary and carotid arteries

Clinical and postmortem studies are not numerous and demonstrate a variable prevalence of concomitant atherosclerotic lesions, of internal extracranial carotid arteries and coronary arteries, but they predict prognostic implications. Adverse reactions in various clinical situations, implicitly in individuals to support Aorto-coronary bypass surgery. In this study, we analysed the co-existence of simultaneous damage to the coronary arteries and carotid arteries

and the frequency of cardiovascular risk factors in 69 patients with coronary artery disease, which were examined by coronarangiography. The results of the research have shown that the high incidence of cardiovascular risk factors in patients with concomitant coronary artery and carotid arteries disease are favorable for advancing of multivascular atherosclerosis. Ultrasonographic modifications of carotid arteries denotes the presence of a long-evolving advanced pathologic process, which is represented by the high intima-media complex, the presence of atherosclerotic plates and calcinosis.

Key words: cardiovascular risk factors, atherosclerotic impairment, coronary and carotid arteries.

Резюме. Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сопутствующим атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий

Клинические и патоморфологические исследования не многочисленны, и они демонстрируют неодинаковую распространенность сопутствующего атеросклеротического поражения, экстракраниальных артерий, внутренней сонной артерии и коронарных артерий, но они имеют прогностическое значение в различных клинических ситуациях, особенно у больных подлежащих аорто-коронарному шунтированию. В этом исследовании мы проанализировали сосуществование одновременного повреждения коронарных артерий и сонных артерий и частоту сердечно-сосудистых факторов риска у 69 больных с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена коронарография. Результаты исследования показали, что высокая частота сердечно-сосудистых факторов риска у больных с сопутствующим поражением коронарных артерий и сонных артерий благоприятны для прогрессирования многососудистого атеросклероза. Выявленные при ультразвуковом исследовании патологические изменения сонных артерий обозначают наличие длительно развивающегося патологического процесса, который проявляется утолщением комплекса интима-медиа, наличием атеросклеротических бляшек и кальциноза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые факторы риска, атеросклеротические поражения, коронарные и сонные артерии.

Introducere

Ateroscleroza este o maladie cu prevalență înaltă, afectează difuz patul vascular și are o contribuție importantă la morbiditatea și mortalitatea înaltă (1, 2). Farmacoterapia modernă și revascularizarea au schimbat prognoza pacienților cu boală aterosclerotică, dar totuși infarctul miocardic și infarctul cerebral (stroke) persistă pe pozițiile de lider al evenimentelor fatale (2). Studiile clinice și cele post-mortem nu sunt numeroase și demonstrează o prevalență variabilă a leziunilor aterosclerotice concomitente a arterelor carotide extracraniene interne (ACI) și a arterelor coronare (AC), însă acestea prevestesc implicații prognostice adverse în diferite situații clinice, implicit la persoanele ce urmează a suporta operațiile de by-pass aorto-coronarian (3).

În acest studiu noi am analizat coexistența afectării simultane a arterelor coronare și a arterelor carotide și frecvența factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu boala coronariană, care au fost examinați prin coronarangiografie.

Material și metode

Dintr-un număr total de 2687 pacienți cu diferite forme de cardiopatie ischemică supuși coronarangiografiei în anii 2014-2015 au fost selectate 69 persoane, care au avut indicații clinice pentru investigarea arterelor carotide. Analiza retrospectivă a fișelor de boală din clinica IMSP Institutul de Cardiologie a cuprins estimarea parametrilor demografici, caracteristic aclinică și paraclinică a pacienților incluși în studiu, evaluarea

rezultatelor coronarangiografiei și a studiului ultrasonografic a arterelor carotide.

Coronarangiografia a fost efectuată prin tehnici standard. Severitatea leziunilor coronare a fost determinată prin estimări vizuale și prin intermediul programului de cuantificare a angiografiei coronariene. Boala coronariană semnificativă a fost definită în prezența unei leziuni ce determină stenoza diametrului lumenului >70% la o arteră epicardială majoră (artera descendentă anterioară stângă, artera circumflexă stângă, artera coronară dreaptă) sau una din ramurile lor majore (15, a2). Boala trunchiului principal al arterei coronare stângi a fost definită ca prezența stenozei diametrului lumenului >50%. Stratificarea pacienților s-a efectuat în acord cu numărul de artere implicate după cum urmează: artere coronare normale sau afectare nonobstructivă a arterelor coronare (persoanele, care nu ating criteriile pentru boală coronariană semnificativă), boala vasculară (BV) cu afectare monovasculară – BV1, bivasculară – BV2, trivasculară – BV3 (leziuni semnificative pe 1, 2 și 3 vase, respectiv) și LMD (afectare semnificativă a trunchiului principal al arterei coronare stângi cu sau fără leziuni concomitente a altor vase).

Ateroscleroza arterelor carotide a fost evaluată prin metoda de scanare cu echipament duplex, folosind transductor linear. Ateroscleroza arterelor carotide interne a fost interpretată ca procent de reducere maximă a diametrului, înregistrat în mod B-ultrasonografic și prin determinarea vitezei de flux (VLF) –

metoda Doppler. Severitatea leziunilor a fost definită ca stenoza cea mai mare, observată în una din ACI – fie dreaptă, fie stângă. Prin constatările ultrasonografice și Doppler stenoza arterelor carotide a fost clasificată în una din următoarele cinci categorii: normal (VLF <125 cm/s fără semne de leziuni aterosclerotice); ușoară (VLF <125 cm/s și prezența leziunii aterosclerotice ce corelează cu diametrul stenozei <50%); moderată (VLF între 125 și 230 cm/s ce corelează cu diametrul stenozei de la 50% la 70%); severă (definită prin VLF 230 cm/s, ce corelează cu diametrul stenozei >70%); ocluzie totală sau aproape totală (definite prin VLF=0 sau lipsa de flux vizibil). Astfel, evidența aterosclerozei arterelor carotide interne clinic semnificative a fost definită ca VLF >125 cm/s.

A fost efectuată analiza statistică a variabilelor, prezentarea diferențelor procentuale și calcularea criteriului t-Student, iar rezultatele au fost considerate statistice semnificative la valoarea $p < 0,05$.

Tabelul 1

Factorii de risc cardiovascular și caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu

Diagnosticul	N(%)
Fumător curent	19 (27,5)
Ex-fumător	28 (40,5)
Obezitate	21 (30,4)
Diabet zaharat	14 (20,3)
Hipertensiune arterială (HTA)	62 (89,9)
Boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO)	1 (1,4)
Accident vascular cerebral (AVC)	5 (7,2)
Arteriopatie periferică	17 (24,6)
Boala renală cronică (BRC)	9 (13,0)
Infarct miocardic vechi (IMV)	23 (33,3)
Insuficiența cardiacă NYHA I-II	51(73)
Insuficiența cardiacă NYHA III	18 (26)

Rezultate

În studiul final au fost incluși 69 pacienți cu vârste între 42 și 83 ani, vârsta medie $63,16 \pm 5,16$ ani, dintre care 44 (63,7%) bărbați și 25 (36,2%) femei. Acești pacienți aveau simptome clinice de afectare a arterelor cerebrale, fapt care a determinat investigația lor prin metoda ultrasonografică.

Datele prezentate mai sus arată că 27,5% pacienți erau fumători curenți, majoritatea pacienților sufereau de hipertensiune arterială (89,9%), 20,3% – diabet zaharat, 30% – aveau obezitate, 44% – erau supraponderali, 33,3% au suportat infarct miocardic în antecedente, predominant cu unda Q (aproximativ 80%) și 24% – arteriopatie periferică. Insuficiența cardiacă congestivă a fost prezentă la 18 pacienți (26%). Nivelul colesterolului total a variat de la 3,0 până la 7,8 mmol/l, valoarea medie pe grup fiind $5,28 \pm 1,3$ mmol/l, nivelul colesterolului LDL respectiv s-a înregistrat în medie la $3,16 \pm 0,9$ mmol/l, valorile individuale variind de la 1,9 până la 5,5 mmol/l.

Au fost analizate 5 din cele 6 criterii de insulinoză rezistență conform definiției European Group of Insulin Resistance (EGIR) 1999 (nu a fost posibilă determinarea insulinei plasmatic). Rezultatele au fost următoarele: la 61 (88,4%) pacienți s-au depistat 1-2 criterii sau nici unul, 2 (2,9%) persoane au întrunit 3 criterii și alte 6 (8,7%) persoane – 4 criterii de insulinoză rezistență.

Conform datelor coronaroangiografiei, predomină afectarea difuză triconariană, prezentă la 40,6% dintre persoanele examinate, urmând cea bicoronariană și monocoronariană. S-a atestat un număr impunător de cazuri (total cca 10%) în care afectarea tri- și bi-coronariană se asociază cu stenoza trunchiului arterei coronare stângi – situație deosebit de dificilă.

Analiza rezultatelor studiului ultrasonografic al arterelor carotide denotă următoarele particularități:

Tabelul 2

Rezultatele coronaroangiografiei

Parametri	Nemodificat	Modificat ne semnificativ	Stenoză 50-75% N (%)	Stenoză >75-90% N (%)	Stenoză subtotală sau ocluzie N (%)
RCA	24 (34,8)	17 (24,6)	6 (8,7)	10 (14,5)	12 (17,4)
LM	54 (80,6)	7 (10,4)	3 (4,5)	2 (3,0)	1 (1,5)
LAD	16 (23,2)	18 (26,1)	13 (18,8)	10 (14,5)	12 (17,4)
DIA	38 (55,9)	14 (20,6)	6 (8,8)	5 (7,4)	5 (7,4)
CX	23 (33,3)	24 (34,8)	6 (8,7)	4 (5,8)	12 (17,4)

Notă: RCA – artera coronară dreaptă; LM – trunchi comun principal al arterei coronare stângi; LAD – artera descendentă anterioară; DIA – artera descendentă; CX – artera circumflexă.

Tabelul 3

Răspândirea aterosclerozei arterelor coronare

Tipul afectării	Număr cazuri	%
0. Fără leziuni	19	27,5
1. Afectare monocoronară	5	7,2
2. Afectare bicoronară	10	14,5
3. Afectare tricoronară	28	40,6
4. Afectarea trunchiului + monocoronară	0	0,0
5. Afectarea trunchiului + bicoronară	1	1,4
6. Afectarea trunchiului + tricoronară	6	8,7

Rezultatele studiului arterelor carotide denotă prezența afectărilor aterosclerotice importante, care se manifestă prin îngroșarea stratului intima-media, valorile medii fiind mai mari de 0,9 la toate ramurile, stenoza

lumenului ambelor ACC depistată la 34,8% pacienți și la ACI – la 17,6-25% pacienți, gradul de stenoză variind de la 20% la 70%, dar în medie fiind 35-40%. În majoritatea cazurilor s-au înregistrat și calcifieri importante până la 3+ a peretelui vascular.

Tratament hipolipemiant permanent administrau 26 pacienți (39,4%), 18 (26,1) au beneficiat de tratament de revascularizare prin angioplastie coronariană cu implicări prognostice importante.

Discuții

Studiul dat reprezintă o analiză a afectării concomitente a arterelor carotide comune și a arterelor carotide interne la pacienții simptomatici, supuși coronarangiografiei diagnostice. Importanța clinică a afectării concomitente a arterelor coronare și a arterelor carotide este vădită îndeosebi la pacienții programați pentru revascularizare coronariană. În multe studii s-a demonstrat că prezența stenozei arterelor carotide majorează riscul de stroke perioperativ în cursul operației de

Tabelul 4

Modificările valorilor ultrasonografice a arterelor carotide comune și a arterelor carotide interne

Parametri		ACC dreapta	ACC stânga	ACI dreapta	ACI stânga
Diametru	Minim	5,70	5,10	4,70	4,90
	Maxim	9,50	10,30	8,0	7,60
	Medie	7,84	7,77	6,05	5,95
Intima medie diametru	Minim	0,70	0,60	0,7	0,60
	Maxim	1,40	1,40	1,20	1,30
	Medie	1,06	1,05	0,91	0,92
Stenoza	Nu	45 (65,2)	45 (65,2)	51 (75,0)	56 (82,4)
	Da	24 (34,8)	24 (34,8)	17 (25,0)	12 (17,6)
Stenoza %	Minim	20,0	20,0	22,0	25,0
	Maxim	60,0	63,0	70,0	57,0
	Medie	35,42	34,58	40,0	38,50
Placi de aterom	Nu	24 (34,8)	23 (33,3)	57 (83,8)	59 (86,8)
	Da	45 (65,2)	46 (66,7)	11 (16,2)	9 (13,2)
Localizarea plăcilor de aterom	Bifurcație	27 (62,8)	29 (69,0)	2 (22,2)	1 (20,0)
	1/3 medie	14 (32,6)	11 (26,2)	5 (55,6)	2 (40,0)
	Bulb	2 (4,7)	2 (4,8)	2 (22,2)	1 (20,0)
Calcificate	Nu	1 (1,4)	6 (7,4)	7 (10,1)	9 (13,0)
	Da	68 (98,6)	63 (92,6)	62 (89,9)	60 (87,0)
Calcinoză	+	2 (2,9)	2 (3,2)	12 (19,4)	9 (15,0)
	++	15 (22,1)	14 (22,2)	33 (53,2)	37 (61,7)
	+++	51 (75,0)	47 (74,6)	17 (27,4)	14 (23,3)
	++++	0	0	0	0
Velocitatea liniară de flux	Minim	52,0	51,0	50,0	50,0
	Maxim	187,0	176,0	285,0	260,6
	Medie	82,79	84,48	82,64	85,46

Notă: ACC – artera carotidă comună; ACI – artera carotidă internă.

by-pass aorto-coronarian (4). Totodată, avansarea leziunilor aterosclerotice pe arterele carotide, evidențiate prin intermediul investigațiilor Doppler-ultrasonografice repetate, prezintă corelație strânsă cu evenimentele coronariene acute și cu riscul de infarct miocardic (5). Alte studii arată că prevalența afectării arterelor carotide poate fi mare, însă gradul de stenoză cu potențial de intervenții este mai mic decât se raporta anterior (2). Același studiu arată că gradul de stenoză a arterelor carotide interne se raportează cu extinderea aterosclerozei arterelor coronare. Concluzii similare au fost formulate și în alte studii, subliniind că afectarea coronariană multivasculară, precum și prezența leziunii trunchiului arterei coronare stângi sau asocierea cu afectările aterosclerotice concomitente impun screening sistematic adițional (1).

Vizualizarea complexului intima-media îngroșat și detectarea plăcilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide comune și bifurcația lor, pot servi drept indicatori ai aterosclerozei generalizate (6). Accesibilitatea pentru vizualizare a acestor segmente vasculare și dezvoltarea tehnicilor neinvazive de studiu fac ca aceste două fenotipuri vasculare să fie privite drept biomarkeri pentru precizarea riscului vascular și pentru a obține informații prognostice complementare. Screeningul preoperator pentru evidențierea incidenței stenozei arterelor carotide va reduce riscul de complicații vasculare cerebrale.

Concluzii

1. Incidența înaltă a factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu afectare concomitentă a arterelor coronare și a celor carotide sunt favorabili pentru avansarea aterosclerozei multivascularare.

2. Modificările ultrasonografice ale arterelor carotide denotă prezența unui proces patologic avansat cu evoluție îndelungată, acesta fiind reprezentat prin îngroșarea complexului intima-media, prezența plăcilor aterosclerotice și calcinoză.

Bibliografie

1. Yochimori et al. *Co-existence of carotid, artery disease, renal artery stenosis and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol. 2014, 113, p. 30-35.

2. Steg P.G. et al. *One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis*. JAMA. 2007, 297, p. 1197-1206.

3. Arie Steinvil et al. *Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease*. J Am Coll Cardiol. 2011, 57, p. 779-83.

4. Naylor A.R. et al. *Carotid artery disease and stroke during coronary artery by-pass: a critical review of the literature*. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002, 23, p. 283-94.

5. Sabeti S. et al. *Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients*. Stroke. 2007, 38, p. 2887-94.

6. Charalambos Vlachopoulos et al. *The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation*. Atherosclerosis. 2015, 241, p. 507-532.

SUCCESELE REABILITĂRII COMPLEXE DE SCURTĂ DURATĂ ÎN STAȚIONAR DUPĂ REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

Dorin LÎSÎI – dr. șt. med., conf. cercetător,
Eleonora VATAMAN – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Silvia FILIMON – dr. șt. med., conf. cercetător,
Oxana PRISCU – dr. șt. med., conf. cercetător,
Silvia APRODU – cercetător științific,
Snejana CUCUTA – cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie
 e-mail: drlisii@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului nostru constă în evaluarea comparativă a rezultatelor rehabilitării cardiace în faza I (în staționar) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană în funcție de clasa funcțională NYHA.

În studiu au fost incluși 263 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, internați pentru rehabilitare cardiacă după revascularizare coronariană. Tot lotul de pacienți a fost divizat în 2 grupuri în funcție de clasa funcțională (CF) NYHA a insuficienței cardiace: grupul 1 – 155 pacienții cu clasa funcțională II NYHA și grupul 2 – 108 pacienți cu clasa funcțională III NYHA. Pacienții au fost supravegheați pe perioada aflării în staționar, unde s-a efectuat examenul clinic,

ECG, Ecocardiografia, radiografia cutiei toracice, test cu efort fizic dozat mers plat 6 minute, investigații de laborator. Calitatea vieții pacienților incluși în studiu a fost determinată prin aplicarea chestionarului Minnesota LHF Q.

Toleranța la efort fizic, determinată în test mers plat 6 minute, s-a majorat concludent la pacienții din ambele grupuri de studiu la sfârșitul perioadei de reabilitare în staționar, dar distanța parcursă în acest test a fost semnificativ mai mare la pacienții cu CF II NYHA comparativ cu cei cu CF III NYHA, iar scorul fizic al chestionarului Minnesota LHF a avut o valoare medie mai mică în grupul de pacienți cu CF II NYHA. Durata medie a fazei I (în staționar) de reabilitare cardiacă a fost semnificativ mai mare la pacienții cu CF III NYHA, comparativ cu cei cu CF II NYHA.

Cuvinte-cheie: reabilitarea cardiacă, insuficiența cardiacă, revascularizarea coronariană.

Summary. Successes of short-term comprehensive in-hospital rehabilitation after coronary revascularization in patients with chronic heart failure

The purpose of our study was in the comparative assessment of the results of cardiac rehabilitation in Phase I in patients with chronic heart failure after coronary revascularization, depending on the NYHA functional class.

The study included 263 patients with chronic heart failure who were hospitalized for cardiac rehabilitation after coronary revascularization. The whole group of patients was divided into two groups depending on heart failure NYHA functional class: group 1 – 155 patients with NYHA functional class II and group 2 – 108 patients with NYHA functional class III. The patients were monitored during the stay in the stationary area where the clinical examination, ECG, echocardiography, thoracic X-ray chest test, 6 minutes walk test and laboratory investigations were performed. The quality of life of the patients enrolled in the study was determined by applying the Minnesota LHF Q questionnaire.

The physical exercise tolerance determined in the 6-minute walk test was significantly increased in patients in both study groups at the end of the rehabilitation period, but the distance walked in this test was significantly higher in patients with CF II NYHA compared to those with CF III NYHA, and the physical score of the Minnesota LHF questionnaire had a lower average value in the NYHA CF II patients group. The mean duration of cardiac rehabilitation phase I (stationary) was significantly higher in patients with CF III NYHA compared to those with CF II NYHA.

Key words: cardiac rehabilitation, heart failure, coronary revascularization.

Резюме. Успехи комплексной больничной реабилитации после коронарной реваскуляризации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Целью нашего исследования была сравнительная оценка результатов сердечной реабилитации в I фазе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарной реваскуляризации в зависимости от функционального класса NYHA.

В исследование были включены 263 пациента с хронической сердечной недостаточностью, которые были госпитализированы для реабилитации после коронарной реваскуляризации. Вся пациенты была разделены на две группы в зависимости от функционального класса NYHA сердечной недостаточности: группа 1 – 155 пациентов с функциональным классом II NYHA и группа 2 – 108 пациентов с функциональным классом III класса NYHA. Пациенты находились под наблюдением во время пребывания в стационаре, где проводились клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография, рентген грудной клетки, 6-минутный тест ходьбы, лабораторные исследования. Качество жизни пациентов, включенных в исследование, определялось с помощью опросника Minnesota LHF Q.

Толерантность к физическим нагрузкам, определенная в 6-минутном тесте ходьбы, значительно увеличилась у пациентов в обеих исследуемых группах в конце периода реабилитации, но пройденное расстояние в этом тесте было значительно выше у пациентов с CF II NYHA по сравнению с пациентами с CF III NYHA. Физический показатель опросника Minnesota LHF Q имел более низкое среднее значение в группе пациентов с NYHA CF II. Средняя продолжительность фазы I сердечной реабилитации (стационарная) была значительно выше у пациентов с CF III NYHA по сравнению с пациентами с CF II NYHA.

Ключевые слова: сердечная реабилитация, сердечная недостаточность, коронарная реваскуляризация.

Introducere

Reabilitarea cardiacă a evaluat de la un program de exerciții fizice, utilizat la pacienții după infarct miocardic în anii '70, până la un program complex de antrenamente fizice, combatere a factorilor de risc, educație și suport social (1). Reabilitarea cardiacă se începe, de regulă, la pacienții aflați în staționar, urmată apoi de ședințe în condiții ambulatorii după externare. Componentele ei includ, de obicei, un program de exerciții,

consiliere nutrițională, consiliere comportamentală, imunizări și programe de renunțare la fumat, precum și îngrijiri medicale menite să controleze tensiunea arterială, nivelurile lipidelor și glicemiei, având ca scop încetinirea sau inversarea procesului patologic (2).

Reabilitarea cardiacă clasică include 3 faze. Faza I este reabilitarea pacienților după un eveniment cardiovascular acut în perioada aflării lor în staționar. Faza II se referă la activitatea fizică monitorizată, supraveghea-

tă de medic pe parcursul la cel puțin 4 luni după externare. În faza III activitatea fizică a pacienților nu este monitorizată (3). Inițierea reabilitării cardiace în staționar este recomandată la pacienții cu sindrom coronar acut, după intervenții chirurgicale pe cord și revascularizare prin by-pass aortocoronar sau angioplastie cu implantare de stent. De asemenea reabilitarea cardiacă este recomandată la pacienții ambulatorii pe parcursul a 12 luni după infarct miocardic, la pacienții cu angină pectorală stabilă și insuficiență cardiacă cronică stabilă (1, 2).

Rezultatele benefice ale reabilitării cardiace asupra capacității funcționale, calității vieții, reducerii ratei de evenimente cardiovasculare acute și ratei de spitalizări au fost demonstrate în numeroase studii la diferite categorii de pacienți. Astfel, numai peste 6 luni după includerea pacienților după angioplastie cu implantare de stent în programul de reabilitare cardiacă s-a obținut majorarea VO_2 max cu 26%, calității vieții cu 26,8%, o rată semnificativ mai joasă a evenimentelor cardiovasculare acute: 11,9% vs 32,2% în grupul de control și de spitalizări repetate: 18,6 vs 46% în grupul de control (4). Iar într-un studiu observațional în care au fost incluși 3675 pacienți după by-pass aorto-coronar s-a demonstrat că rata de mortalitate s-a redus cu 20% la includerea pacienților în faza I de reabilitare cardiacă (în staționar) și cu 40% în faza II (5). Meta-analiza studiilor cu antrenamente fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) a demonstrat că reabilitarea fizică aduce beneficii acestor pacienți. Astfel, s-a redus cu 45% mortalitatea în grupul de pacienți cu IC și FE a VS redusă randomizați în grupul cu antrenamente fizice, iar punctul final combinat de mortalitate și reinternări a scăzut cu 38% de asemenea la pacienții care au efectuat antrenamente fizice (6).

Scopul studiului nostru a fost evaluarea comparativă a rezultatelor reabilitării cardiace în faza I (în staționar) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană în dependență de clasa funcțională NYHA.

Material și metode

În studiu au fost incluși 263 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, care au fost internați în Clinica de Insuficiență Cardiacă Cronică a IMSP Institutul de Cardiologie pentru reabilitare cardiacă după revascularizare coronariană, dintre care 216 pacienți (82,1%) după revascularizare coronariană prin by-pass aortocoronar și 47 pacienți (17,9%) după revascularizare prin angioplastie. Tot lotul de pacienți a fost divizat în 2 grupuri în funcție de clasa funcțională (CF) NYHA a insuficienței cardiace: grupul 1 – 155 pacienți cu clasa funcțională II NYHA și grupul 2 – 108 pacienți cu clasa funcțională III NYHA.

Pacienții au fost supravegheați pe perioada aflării în staționar, unde s-a efectuat examenul clinic, ECG, Ecocardiografia, radiografia cutiei toracice, test cu efort fizic dozat mers plat 6 minute, investigații de laborator, inclusiv determinarea nivelului de NT pro-BNP în ser. Calitatea vieții pacienților incluși în studiu a fost determinată prin aplicarea chestionarului Minnesota LHF Q (Living with Heart Failure Questionnaire).

Pentru a determina aderența pacienților la tratament s-a utilizat chestionarul CASE (Centre for Adherence Support Evaluation Adherence Index), iar chestionarul MARS (Medication Adherence Report Scale) a fost utilizat pentru determinarea complianței la tratament (7, 8). Ambele chestionare au fost îndeplinite de pacienți.

Pentru evaluarea satisfacției pacienților la rezultatele reabilitării s-a utilizat "Chestionarul de evaluare a satisfacției pacientului cu privire la rezultatele reabilitării cardiovasculare", care cuprinde patru compartimente: 1. Facilități și administrare, 2. Programul de exerciții, 3. Programul educațional și 4. Program de consiliere, fiecare din ele cu câte 4 subcompartimente. Fiecare subcompartiment este apreciat de pacienți cu un punctaj de la 0 la 5 (respectiv: 0 – NA, neaplicabil; 1 – inacceptabil; 2 – este necesar de îmbunătățit; 3 – satisfăcător; 4 – bine sau 5 – excelent), obținând punctaj în valoarea de la 0 la 20 pentru fiecare, iar valoarea totală maximală posibilă a chestionarului fiind egală cu 80 puncte (9).

Programul de reabilitare cardiacă complexă a inclus antrenamentele fizice sub supravegherea kinetoterapeutului, măsurile de profilaxie secundară (tratamentul medicamentos și combaterea factorilor de risc) și consilierea psihologică (pacienții au fost consultați de psihoneurolog).

Rezultate

Caracteristica pacienților din loturile de studiu este prezentată în tabelul 1. Nu au fost diferențe concludente între grupuri după vârsta medie, sex și tipul de revascularizare. De asemenea, nu s-au atestat diferențe semnificative între grupuri a ratei de pacienți cu infarct miocardic vechi, fibrilație sau flutter atrial. În grupul de pacienți cu CF III NYHA rata prezenței semnelor de congestie periferică și stază venoasă pulmonară (radiologic) a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul cu CF II NYHA. Nivelul NT-proBNP în ser a fost majorat la 82,8% de pacienți din grupul 1 și 89,5% din grupul 2.

Analiza prezenței comorbidităților nu a evidențiat diferențe semnificative între grupurile de studiu a ratei de hipertensiune arterială, diabet zaharat, tip 2, obezitate, anemie și disfuncție renală (tabelul 2).

Totodată, s-a depistat că în grupul de pacienți cu clasa funcțională III NYHA, rata de pacienți cu patologie bronho-pulmonară cronică obstructivă a fost mai mare.

Tabelul 1

Caracteristica pacienţilor din grupurile de studiu

Parametri		NYHA II	NYHA III	p
Vârsta medie, ani		63±0,4	64±0,6	ns
Genul	Masculin, %	72,1	76,8	ns
	Feminin, %	27,9	23,2	ns
Tipul de revascularizare	După by-pass aorto-coronar, %	80,1	84,3	ns
	După angioplastie cu implantare de stent, %	19,9	15,7	ns
Infarct miocardic vechi	Nu, %	53,0	49,6	ns
	Da, %	47,0	50,4	ns
Fibrilaţie/flutter atrial	Nu, %	79,4	72,2	ns
	Da, permanent, %	5,2	12,0	ns
	Da, persistent, %	7,7	4,6	ns
	Da, paroxismal, %	7,7	11,1	ns
Congestie periferică	Nu, %	91,0	80,6	ns
	Da, %	9,0	19,4	<0,05
NT-proBNP mărit (≥125 pg/ml)	Nu, %	17,2	10,5	ns
	Da, %	82,8	89,5	ns
Prezenţa stazei venoase pulmonare (radiologic)	Nu, %	61,2	41,1	<0,005
	Da, %	38,8	58,9	<0,005

Tabelul 2

Comorbidităţile în grupurile de studiu

Parametri		NYHA II	NYHA III	p
Hipertensiune arterială	Nu este, %	32,3	27,8	ns
	Gradul I, %	0,6	0,9	ns
	Gradul II, %	33,5	32,4	ns
	Gradul III, %	33,5	28,9	ns
Diabet zaharat	Nu, %	70,3	71,3	ns
	Da, corectat cu dieta, %	3,2	4,6	ns
	Da, tratat cu antidiabetice orale, %	14,2	9,3	ns
	Da, tratament cu insulină, %	12,3	14,8	ns
Obezitate conform IMC (kg/m ²)	Nu, %	69,1	60,6	ns
	Da, %	30,9	30,4	ns
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	Nu, %	94,2	83,3	ns
	Da, %	5,8	16,7	<0,01
Insuficienţa renală cronică	Nu, %	86,5	80,6	ns
	K/DOQI II, %	1,3	2,8	ns
	K/DOQI III, %	11,0	15,7	ns
	Hemodializă, %	1,3	0,9	ns
Anemie	Nu, %	87,1	81,5	ns
	Da, %	12,9	18,5	ns

Notă: IMC – indicele masei corporale.

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a modificărilor ECG în grupurile de studiu

Parametri		NYHA II	NYHA III	p
Ritm sinusal	Nu, %	14,9	16,8	ns
	Da, %	85,1	83,2	ns
Fibrilație/flutter atrial	Nu, %	87,4	83,2	ns
	Da, %	12,6	16,8	ns
Ritm artificial ECS	Nu, %	99,3	100	ns
	Da, %	0,7	0	ns
Bloc complet de ram stâng Hiss	Nu, %	96,0	98,1	ns
	Da, %	4,0	1,9	ns
Bloc atrio-ventricular	Nu, %	98,0	98,1	ns
	Grad I, %	1,3	1,9	ns
	Grad II, %	0,7	0	ns
Extrasistole supraventriculare frecvente	Nu, %	96,7	93,5	ns
	Da, %	3,3	6,5	ns
Extrasistole ventriculare frecvente	Nu, %	94,0	84,9	ns
	Da, %	6,0	15,1	<0,05
Hipertrofia miocardului VS	Nu, %	89,4	73,8	ns
	Da, %	10,6	26,2	<0,005
Modificările segmentului ST și/sau undei T	Nu, %	34,2	36,4	ns
	Da difuz, %	49,3	51,4	ns
	Da, de tip ischemic, %	14,4	14,7	ns

Modificările depistate la ECG la pacienții din grupurile de studiu sunt prezentate în tabelul 3. S-a constatat că la pacienții cu CF III NYHA mai frecvent s-au înregistrat extrasistolie ventriculară și semne ECG de hipertrofie a miocardului VS.

Analiza rezultatelor EcoCG la pacienții din grupurile de studiu a evidențiat că în grupul de pacienți cu CF III NYHA diametrele VD, AD și AS, diametrul VS în diastolă au avut valori medii semnificativ mai mari comparativ cu cei din grupul cu CF II NYHA (tabelul 4). Concomitent, s-a depistat că valoarea medie a presiunii în artera pulmonară a fost mai mare, ca și rata de pacienți cu insuficiență a valvei tricuspide de gr. III, iar FE a VS a fost mai scăzută la pacienții cu CF III NYHA.

În urma analizei rezultatelor testului mers plat 6 minute la etapa inițială a studiului, nu s-au evidențiat diferențe semnificative între grupuri ale valorilor medii ale TA în sistolă și diastolă, FCC până și după efort, precum și a distanței parcurse în test (tabelul 5). La sfârșitul perioadei de reabilitare în staționar, s-a depistat reducerea concludentă a valorilor medii ale FCC până și după efort fizic, concomitent cu majorarea semnificativă a distanței parcurse în timpul testului, comparativ cu etapa inițială, în ambele grupuri de studiu. Dar valoarea medie a distanței parcurse în test mers plat 6 minute la etapa de externare a fost semnificativ mai mare la pacienții din grupul cu CF II NYHA vs grupul cu CF III NYHA.

Determinarea calității vieții la pacienții din grupurile de studiu prin aplicarea chestionarului Minnesota LHF Q (Living with Heart Failure Questionnaire) a demonstrat că la etapa de reabilitare în staționar nu au fost diferențe concludente ale valorilor medii ale scorului global și emoțional între grupuri, dar scorul fizic a avut valori medii semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu CF III NYHA (tabelul 6).

La sfârșitul perioadei de reabilitare în staționar, nu s-au constatat diferențe concludente între grupurile de studiu a numărului de sesiuni de kinetoterapie și a distanței parcurse de pacienți în timpul zilei, dar durata medie de spitalizare a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți cu CF III NYHA (tabelul 7).

Compliance la tratament conform chestionarului MARS a fost 81% în totul lotul de studiu, iar aderența la tratament conform chestionarului CASE – 71,4%, fără diferențe concludente între grupuri.

Rezultatele evaluării satisfacției pacienților din loturile de studiu conform chestionarului respectiv sunt prezentate în tabelul 8. Nu s-au atestat diferențe semnificative între grupuri a valorilor medii ale scorurilor compartimentelor chestionarului.

Discuții

Clasificarea NYHA a insuficienței cardiace cronice se bazează pe evaluarea de către pacient și medic a simptomelor cardiace, inclusiv dispneea, angina pectorală și fatigabilitatea la diferite niveluri ale activității

Tabelul 4

Rezultatele EcoCG în grupurile de studiu

Parametri		NYHA II M±m	NYHA III M±m	p
Diametrul VD, mm		26,9±0,2	28,9±0,5	<0,001
Diametrul VS în sistolă, mm		39,8±0,8	41,3±1,3	ns
Diametrul VS în diastolă, mm		52,5±0,5	54,4±0,7	<0,05
Grosimea SIV, mm		11,6±0,2	11,3±0,2	ns
Grosimea PPVS, mm		10,6±0,2	10,2±0,2	ns
Diametrul transversal al AS, mm		42,2±0,3	43,9±0,4	<0,01
Diametrul transversal al AD, mm		42,0±0,3	43,5±0,5	<0,05
Volumul telesistolic al VS, ml		70,9±3,3	80,0±5,0	ns
Volumul telediastolic al VS, ml		139±3,8	143±5,6	ns
Presiunea în artera pulmonară, mmHg		34,0±0,7	38,4±1,2	<0,05
Gradientul maxim de presiune pe valva aortică, mmHg		19,9±1,4	17,4±2,0	ns
FE a VS, %		48,0±0,8	43,6±1,1	<0,01
Gradul de insuficiență mitrală	Nu, %	1,3	1,9	ns
	Gr. I, %	39,9	31,8	ns
	Gr. II, %	56,2	58,9	ns
	Gr. III, %	2,6	6,5	ns
	Gr. IV, %	0	0,9	ns
Gradul de insuficiență tricuspida	Gr. I, %	37,3	28,0	<0,05
	Gr. II, %	60,8	61,7	ns
	Gr. III, %	2,0	10,3	<0,01
Stenoza aortică	Nu, %	88,2	89,5	ns
	Da, moderată, %	11,8	10,5	ns
Anevrism al VS	Nu, %	91,4	84,9	ns
	Da, %	8,6	15,1	ns
Tromb în VS	Nu, %	97,4	92,5	ns
	Da, %	2,6	7,5	ns

Tabelul 5

Rezultatele testului mers plat 6 min la etapa inițială și la externare în grupurile de studiu

Parametri	Etapa	NYHA II M±m	NYHA III M±m	p
TA sistolică inițială, mmHg	Inițial	117±0,8	118±1,2	ns
	La externare	117±0,7	116±1,2	ns
TA diastolică inițială, mmHg	Inițial	74,5±0,7	74,7±0,7	ns
	La externare	75,5±0,6	74,0±0,9	ns
FCC inițial, b/min	Inițial	77,6±0,6	78,3±1,0	ns
	La externare	72,8±0,6*	73,8±0,9*	ns
Distanța parcursă, m	Inițial	185±3,3	186±4,7	ns
	La externare	302±5,3*	283±6,5*	<0,05
TA sistolică după efort, mmHg	Inițial	123±0,9	124±1,5	ns
	La externare	123±0,7	122±1,2	ns
TA diastolică după efort, mmHg	Inițial	76,2±0,6	77,5±0,8	ns
	La externare	76,7±0,6	77,4±0,7	ns
FCC după efort, b/min	Inițial	83,6±0,7	85,3±1,1	ns
	La externare	78,3±0,7*	80,1±1,0*	ns

Notă: diferența este concludentă ($p < 0,05$) comparativ cu nivelul inițial.

Tabelul 6

**Calitatea vieții la pacienții din grupurile de studiu
(Minnesota LHF Questionnaire)**

Parametri	NYHA II, M±m	NYHA III, M±m	p
Scorul global, un	47,1±2,8	49,9±2,5	ns
Scorul fizic, un	23,8±1,4	28,4±1,2	<0,05
Scorul emoțional, un	9,5±1,4	9,8±1,4	ns

Tabelul 7

Rezultatele reabilitării în staționar în grupurile de pacienți cu CF II NYHA vs CF III NYHA

Parametri	NYHA II M±m	NYHA III M±m	p
Durata spitalizării, zile-pat	10,4±0,3	11,5±0,4	<0,05
Mers continuu, m/zi	782±17,9	731±25,2	ns
Nr sesiunilor de kinetoterapie în staționar	6,0±0,2	6,4±0,3	ns
Distanța parcursă în mers continuu 30 min, m	781±17,9	735±25,9	ns

Tabelul 8

**Scorurile chestionarului de evaluare a satisfacției pacientului cu privire
la rezultatele reabilitării cardiovasculare în grupurile de studiu**

Parametri	NYHA II M±m	NYHA III M±m	p
Facilități și administrare	17,9±0,8	18,5±0,5	ns
Programul de exerciții	18,4±0,7	17,1±1,6	ns
Programul educațional	17,9±0,7	19,0±0,4	ns
Program de consiliere	17,5±0,9	16,3±0,9	ns
Scor total	71,7±2,8	70,0±3,2	ns

fizice, dar fiabilitatea și validitatea acestora au fost dezbătute pe scară largă. De exemplu, severitatea simptomelor corelează slab cu parametrii funcției VS și deși este o relație directă între rata de supraviețuire și severitatea simptomelor, pacienții cu simptome moderate pot avea un risc crescut de mortalitate și spitalizări (10, 11).

La pacienții admiși în studiu insuficiența cardiacă a fost confirmată atât prin examenul clinic și investigații instrumentale, cât și prin determinarea nivelului NT-pro-BNP în ser, care a fost mărit la majoritatea pacienților, fără diferențe semnificative între grupurile de pacienți cu CF II NYHA vs CF III NYHA. S-a determinat că în majoritatea cazurilor nu au fost diferențe semnificative ale ratei de comorbidități între grupurile de studiu, cu excepția patologiei bronho-pulmonare cronice obstructive, care a fost mai frecvent întâlnită la pacienți cu CF III NYHA. De asemenea, în acest grup de pacienți la examenul EcoCG s-a evidențiat că dimensiunile AS, AD și diametrului VS în diastolă au avut valori medii semnificativ mai mari comparativ cu grupul de pacienți cu CF II NYHA, concomitent cu valori medii ale FE a VS mai reduse.

Toleranța la efort fizic la pacienții incluși în studiu a fost determinată prin distanța parcursă în test mers

plat 6 minute, care până la inițierea reabilitării a fost mică în ambele grupuri: 185±3,3 în grupul 1 vs 186±4,7 în grupul 2. 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. Acest test a fost corelat ca un marker de prognostic și indicator al statutului funcțional la pacienții după intervenții chirurgicale pe cord, după infarct miocardic și în IC cronică (12, 13). Studiile efectuate au demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă distanța mai mică de 350 m, parcursă în test mers 6 minute, se corelează cu un nivel mai înalt de mortalitate și de aceea acest test este recomandat să fie utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică pentru evaluarea prognozei (14, 15). Toleranța joasă la efort la inițierea studiului se poate explica prin faptul că majoritatea pacienților au fost după intervenție chirurgicală la cord (by-pass aorto-coronar): 80,1% în grupul 1 și 84,3% în grupul 2. Deoarece, spre deosebire de pacienții după revascularizare coronariană prin angioplastie, pacienții după by-pass aorto-coronar cu sternotomie mediană au durată de spitalizare mai îndelungată, prezintă frecvent funcția pulmonară redusă, pierderea masei mușchilor scheletali și un VO₂max mai

redus (16). La sfârșitul perioadei de reabilitare în staționar, s-a constatat majorarea concludentă a distanței parcurse în test mers 6 minute în ambele grupuri de studiu, concomitent cu reducerea semnificativă a FCC în repaus și după efort fizic. Dar la pacienții cu CF III NYHA toleranța la efort fizic a fost mai joasă, iar perioada de recuperare în staționar mai îndelungată. Concomitent s-a depistat că scorul fizic al chestionarului Minnesota LHF a avut valori medii semnificativ mai mari la pacienții cu CF III NYHA, comparativ cu cei din grupul cu CF II NYHA. Conform rezultatelor unei meta-analize, care a inclus 5422 pacienți, s-a demonstrat că distanța medie parcursă în test mers 6 minute a fost semnificativ mai mică la pacienții cu CF III NYHA vs cei cu CF II NYHA (17). Totodată, s-a depistat o corelare directă între distanța parcursă în test mers 6 minute și scorul funcționării fizice, determinat prin aplicarea chestionarului SF-36, la pacienții în perioada de recuperare precoce după revascularizare prin by-pass aorto-coronar (18). Chestionarul Minnesota LHF este un instrument specific pentru determinarea calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă, care cuprinde 21 de compartimente cu un punctaj de la 0 (nici unul) la 5 (foarte mult). Acesta oferă un scor total (intervalul 0-105, de la cel mai bun la cel mai rău), precum și scorurile pentru două dimensiuni: fizic (8 compartimente, interval 0-40) și emoțional (5 compartimente, interval 0-25) (19). În studiul nostru s-a depistat că scorul fizic conform chestionarului Minnesota LHF a avut un punctaj mai mic (rezultat benefic) la pacienții cu CF II NYHA, concomitent cu distanța mai mare parcursă în test mers 6 minute, comparativ cu pacienții din grupul cu CF III NYHA.

Complianța și aderența la tratament, evaluată prin aplicarea la pacienții din studiu a chestionarelor MARS și CASE, a fost bună, ca și satisfacția pacienților din loturile de studiu cu privire la rezultatele reabilitării cardiovasculare în grupurile de studiu, conform scorurilor obținute după aplicarea chestionarului respectiv.

Concluzii

1) La etapa inițială a studiului s-a determinat că în grupul de pacienți cu CF III NYHA rata patologiei bronho-pulmonare cronice obstructive, prezenței congestiei periferice și stazei venoase pulmonare a fost mai înaltă, mai frecvent s-a înregistrat extrasistolie ventriculară și semne de hipertrofie la ECG, dimensiunile AS, AD și diametrului telediastolic al VS au fost mai mari, iar FE a VS mai joasă, comparativ cu grupul de pacienți cu CF II NYHA.

2) Toleranța la efort fizic, determinată în test mers plat 6 minute, s-a majorat concludent la pacienții din ambele grupuri de studiu la sfârșitul perioadei de reabilitare în staționar, dar distanța parcursă în acest test a

fost semnificativ mai mare la pacienții cu CF II NYHA comparativ cu cei cu CF III NYHA, iar scorul fizic al chestionarului Minnesota LHF a avut o valoare medie mai mică în grupul de pacienți cu CF II NYHA.

3) Durata medie a fazei I (în staționar) de reabilitare cardiacă a fost semnificativ mai mare la pacienții cu CF III NYHA, comparativ cu cei cu CF II NYHA.

4) Eficiența programului de reabilitare complexă în staționar aplicat la pacienții din studiul nostru a fost confirmată prin obținerea majorării toleranței la efort fizic la etapa de externare și punctajului bun obținut după evaluarea complianței și aderenței la tratament, precum și a satisfacției pacienților la rezultatele reabilitării cardiovasculare.

Bibliografie

1. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A., et al. *Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.* J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007, 27, p. 121–129.
2. Servey J.T., Stephens M. *Cardiac rehabilitation: improving function and reducing risk.* Am Fam Physician. 2016, 94(1), p. 37-43.
3. McMahoma S.R., Adesa P.A., Thompson P.D. *The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease.* Trends Cardiovasc Med. 2017, 27(6), p. 420–425.
4. Belardinelli R., Paolini I., Cianci G., et al. *Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ET-ICA trial.* J Am CollCardiol. 2001, 37(7), p. 1891–1900.
5. Pack Q.R., Goel K., Lahr B.D., et al. *Participation in cardiac rehabilitation and survival following coronary artery by-pass graft surgery.* Circulation. 2013, 128, p. 590–597.
6. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J. *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).* BMJ. 2004, 328(189), p. 1–7.
7. Mannheimer S.B., Mukherjee R., Dougherty J., et al. *CASE adherence index: a novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy.* AIDS Care. 2006, 18, p. 853–61.
8. Fialko L., Garety P.A., Kuipers E., et al. *A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS).* Schizophr Res. 2008, 100, p. 53–9.
9. J. Steven Jungbauer. *A Manual for Measuring Clinical Program Outcomes in Cardiac and Pulmonary Rehabilitation.* Copyright © 1997- 2008 Indiana Society of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Last Updated August 2008
10. Goode K.M., Nabb S., Cleland J.G., et al. *A comparison of patient and physician rated New York Heart Association class in a community based heart failure clinic.* J Cardiac Fail. 2008, 14, p. 379–387.
11. Chen J., Normand S.-L.T., Wang Y., et al. *National and regional trends in heart failure hospitalization and*

mortality rates from Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011, 306, p. 1669-1678.

12. Enright P.L., McBurnie M.A., Bittner V., Tracy R.P., McNamara R., Arnold A., et al. *The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults*. *Chest*. 2003, 123(2), p. 387-98.

13. Opasich C., De Feo S., Pinna G.D., Furgi G., Pedretti R., Scrutinio D., 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), p. 1796-801.

14. Bittner V., Weiner D.H., Yusuf S., Rogers W.J., McIntyre K.M., Bangdiwala S.I., et al. *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. *SOLVD Investigators*. *JAMA*. 1993, 270(14), p. 1702-7.

15. Rasekaba T., Lee A.L., Naughton M.T., Williams T.J., Holland A.E. *The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient*. *Intern Med J*. 2009, 39(8), p. 495-501.

16. Lan C., Chen S.Y., Hsu C.J., et al. *Improvement of cardiorespiratory function after percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002, 81, p. 336-41.

17. Yap J., Lim F.Y., Gao F., et al. *Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review*. *Clin. Cardiol*. 2015, 38(10), p. 621-628.

18. 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*. 2012, 27(2). <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120039>.

19. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. *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, p. 198-209.

REABILITAREA PRECOCE ȘI RISCUL SPITALIZĂRILOR REPETATE DUPĂ REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ

Silvia FILIMON^{1,2} – doctor în științe medicale, conf. cercetător,

Eleonora VATAMAN¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

D. LÎȘÎI¹ – doctor în științe medicale, conf. cercetător,

Oxana PRISCU¹ – doctor în științe medicale,

Silvia APRODU¹ – cercetător științific,

Snejana CUCUTA¹ – cercetător științific.

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

²IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

e-mail: silvia.filimon@gmail.com

Rezumat

Studiul a avut drept scop determinarea factorilor ce influențează spitalizările repetate pe parcursul primelor 12 luni după îndeplinirea programului de rehabilitare cardiovasculară în spital în faza precoce după revascularizare coronariană. Au fost incluși 197 pacienți, vârsta medie 61,05±0,8 ani, dintre care 138 bărbați și 59 femei, divizați în 2 grupuri: grupul 1 (de control) – 91 pacienți și grupul 2 – 106 pacienți, care au îndeplinit programul de rehabilitare cardiovasculară după revascularizare coronariană prin by-pass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană. A fost studiată rata de reinternări din motive cardiace și non-cardiace pe parcursul a 12 luni de supraveghere. Prezența comorbidităților cum ar fi diabetul zaharat cu angiopatia diabetică, stadiul avansat al bolii cronice renale (III K/DOQI), stenoza valvei aortice, fibrilația atrială persistentă, insuficiența cardiacă clasa funcțională III NYHA cu staza venoasă pulmonară influențează nefast efectul programului de rehabilitare cardiovasculară. Reducerea duratei intervalelor QT max, QT corijate și ratei de intervale QT corijate >450 msec pe parcursul a 12 luni de supraveghere la pacienții după rehabilitare cardiovasculară care au fost supuși revascularizării coronariene se asociază cu reducerea ratei de reinternări.

Cuvinte-cheie: rehabilitare cardiovasculară, revascularizare coronariană, antrenamente fizice.

Summary. Early rehabilitation and risk of hospital readmissions after coronary revascularisation

The study aimed to determine the factors that influence repeated hospitalizations during the first 12 months after cardiovascular rehabilitation program for the patients after coronary revascularization. There were 197 patients, mean age 61,05±0,8 years, 138 men and 59 women, divided into 2 groups: group 1 (control) – 91 patients and group 2 – 106 patients who performed the program cardiovascular rehabilitation after coronary revascularization by aortic coronary bypass or coronary angioplasty. The rate of re-hospitalization for cardiac and non-cardiac reasons was studied

over 12 months of surveillance. The presence of co-morbidities such as diabetes mellitus with diabetic angiopathy, advanced stage of chronic kidney disease, aortic valve stenosis, atrial fibrillation, functional class III NYHA with pulmonary congestion has a bad effect on the rehabilitation program. Reduction of duration of QT max, QT correlated interval and correlated QT interval > 450 msec during 12 months of follow-up in cardiovascular rehabilitation patients who underwent coronary revascularization is associated with a reduction in re-hospitalization rate .

Key words: cardiovascular rehabilitation, coronary revascularization, physical training.

Резюме. Ранняя реабилитация и риск повторных госпитализаций после коронарной реваскуляризации

Цель исследования – определение факторов, влияющих на повторные госпитализации в течение первых 12 месяцев после завершения программы сердечно-сосудистой реабилитации у пациентов после коронарной реваскуляризации. Было включено 197 пациентов, средний возраст $61,05 \pm 0,8$ года, из которых 138 мужчин и 59 женщин, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (контроль) – 91 пациентов и 2 группа – 106 пациентов, которые выполняли программу кардиоваскулярной реабилитации после коронарной реваскуляризации путем аорто-коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики. Изучалась частота повторной госпитализации на протяжении 12 месяцев наблюдения. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет с диабетической ангиопатией, выраженная хроническая почечная недостаточность, стеноз аортального клапана, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность III NYHA, плохо влияют на успех кардиоваскулярной реабилитации. Снижение интервала QT на протяжении 12 месяцев наблюдения у пациентов после сердечно-сосудистой реабилитации перенесшие коронарную реваскуляризацию коррелируют со снижением частоты повторной госпитализации.

Ключевые слова: Кардиоваскулярная реабилитация, коронарная реваскуляризация, физические нагрузки.

Introducere

Reabilitarea cardiovasculară (RC) este o intervenție multidisciplinară cu multe fațete, este cost-efectivă, ameliorează prognoza, reducând rata spitalizărilor și a cheltuielilor pe motive de sănătate (definiție OMS a.1993).

Este dovedit faptul că reabilitarea după evenimentele acute cardiovasculare, tratamentele intervenționale și operațiile pe cord are un aport considerabil în restabilirea calității vieții bolnavilor, menținerea sau ameliorarea capacității lor funcționale, restabilirea confortului psihologic și dispune de cel mai înalt nivel de dovezi științifice – clasa I (1,2).

Beneficiile obținute prin reabilitarea cardiacă sunt rezultatul combinației tuturor componentelor sale. Aproximativ jumătate din reducerea mortalității realizată prin reabilitarea cardiacă (28 %) poate fi atribuită reducerii factorilor de risc majori, în special fumatul (3). Alți factori, de asemenea, pot contribui la beneficiile reabilitării cardiace. Acestea includ reducerea inflamației (scăderea concentrației serice de proteină C-reactivă), preconditionarea ischemică, îmbunătățirea funcției endoteliale și un echilibru fibrinolitic mai favorabil (4). Printre alte beneficii importante ale reabilitării cardiace sunt creșterea echivalentelor metabolice tolerate cu 33 % și consumul maxim de oxigen cu 16%. Această îmbunătățire a performanțelor fizice este asociată cu efecte benefice asupra calității vieții și a evenimentelor cardiovasculare.

Creșterea calității vieții pacienților este, de asemenea, realizată prin ameliorarea simptomelor (reducerea

durerii în piept, dispneei și fatigabilității), reducerea stresului și creșterea sentimentului general al bunăstării psihosociale (5).

Beneficiile reabilitării cardiace la pacienții cu boală coronariană sunt sumarizate în două meta-analize. Într-o meta-analiză a 63 de studii clinice randomizate cu un total de 21,295 pacienți a prezentat o reducere de 17 % a infarctului miocardic recurent la 12 luni și o reducere de 47 % a mortalității la 2 ani la pacienții cu reabilitare cardiacă (6).

O altă meta-analiză a 48 de studii clinice randomizate cu un lot total de 8,940 pacienți cu boală coronariană a arătat, că reabilitarea cardiacă a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele (odds ratio [OR] = 0,80 ; 95 % [CI] 0,68-0,93) și mortalității cardiace (OR = 0,74 ; 95 % CI 0,61-0,96). Nu au existat diferențe semnificative în rata de infarct miocardic non-fatal și revascularizare coronariană (7).

Scopul lucrării: determinarea factorilor ce influențează spitalizările repetate pe parcursul primelor 12 luni după îndeplinirea programului de reabilitare cardiovasculară în spital în faza precoce după revascularizare coronariană.

Material și metode: Studiul a inclus 197 pacienți, vârsta medie $61,05 \pm 0,8$ ani, dintre care 138 bărbați și 59 femei, divizați în 2 grupuri: grupul 1 – 91 pacienți care nu au trecut programul de reabilitare cardiovasculară după revascularizare coronariană prin by-pass aortocoronarian sau angioplastie coronariană și grupul 2 – 106 pacienți, care au fost incluși în programul de re-

abilitare cardiovasculară în spital în faza precoce după revascularizare coronariană prin by-pass aortocoronarian sau angioplastie coronariană.

Pentru a determina influența programului de reabilitare asupra ratei spitalizărilor repetate lotul de studiu a fost divizat în alte 2 grupuri în funcție de prezența sau nu a reinternărilor din motiv de evenimente cardiace la 12 luni de supraveghere: Grupul 3 – pacienții care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere și Grupul 4 – pacienții care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere.

Toți pacienții au fost selectați în Clinica Institutului de Cardiologie, aceștia fiind spitalizați primar pentru reabilitare după revascularizarea coronariană. Pacienții au efectuat investigații de laborator (hemoleucograma, lipidograma, creatinfosfokinaza generală, proteina C-reactivă, glucoza sângelui, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, creatinina, acidul uric, pro-hormonul peptidei natriuretice (NT pro BNP) și instrumentale (electrocardiograma (ECG), ecocardiografia, Holter-monitoring ECG, Cicloergometria, test “mers plat 6 minute”). Toți pacienții au primit tratament standard de profilaxie secundară (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II, beta-adrenoblocante și antagoniști de aldosteron), antiagregante (acidul acetilsalicilic și clopidogrel) și hipolipemiante (statine).

Programul de reabilitare cardiovasculară a inclus: 1. programul de antrenament fizic; 2. școlarizarea pacientului (individual sau în grup). Programul de antrenament fizic a fost modificat în funcție de rezultatele testului mers plat 6 minute și a testului cu efort fizic dozat (cicloergometria) la toate etapele de monitorizare. În baza rezultatelor testului mers plat 6 minute, efectuat înainte de externare, a fost selectat programul de antrenament fizic la domiciliu parțial supravegheat.

Puncte finale – decese, spitalizări repetate, calitatea vieții.

Rezultate

Pe parcursul a 12 luni de supraveghere a decedat 1 pacient din grupul de control (cauza decesului a fost sindromul coronarian acut), 101 pacienți au fost reinternați din motive cardiace și non-cardiace. Rata de reinternări a fost mai înaltă la pacienții din grupul 1 (tabelul 1). Majoritatea pacienților au fost internați din motive cardiace, cele mai multe spitalizări repetate înregistrându-se peste 6 luni de la includerea în studiu în ambele grupe cu o diferență statistic semnificativă în defavoarea grupului fără reabilitare. La această etapă rata spitalizărilor în grupul 1 a constituit 44,5%, iar în grupul 2 – 13,3% (tabelul 1).

Analiza prezenței comorbidităților a atestat că la pacienții cu reinternări repetate au fost mai mulți pacienți care au avut nevoie de tratament medicamentos al diabetului zaharat și la care s-a depistat angiopatie diabetică mixtă (tabelul 2). De asemenea, în acest grup rata de pacienți cu fibrilație atrială persistentă și disfuncție renală de gr. III K/DOQI a fost mai mare comparativ cu grupul celor fără spitalizări repetate.

La etapa inițială a studiului în grupul de pacienți cu reinternări repetate s-a atestat o rată mai înaltă de bolnavi cu clasa funcțională III NYHA și cu prezență a stazei venoase pulmonare, determinate radiologic (tabelul 3). Concomitent, în acest grup s-a determinat un nivel de activitate fizică mai scăzut conform chestionarului IPAQ.

La etapa inițială a studiului distanța parcursă în testul „mers plat 6 minute” a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți care ulterior n-au avut spitalizări repetate (tabelul 4). Peste 12 luni de supraveghere s-a determinat reducerea valorilor medii ale TA sistolice și FCC în repaus în ambele grupuri, dar valoarea medie a FCC în repaus a fost semnificativ mai mare la pacienții care n-au avut spitalizări repetate. Distanța parcursă în testul „mers plat 6 minute” s-a majorat concludent, iar valoarea medie a dublului produs după efort s-a

Tabelul 1

Rata spitalizărilor repetate în grupurile de studiu

Parametri		Gr. 1	Gr. 2
Reinternări	Nu, nr. %	19 (21,1%)	75 (71,4%)*
	Da (din motive cardiace), nr. %	69 (76,7%)	27 (25,7%)*
	Da (din alte motive), nr. %	2 (2,2%)	3 (2,9%)
Reinternări din motive cardiace	Nu, nr. %	21 (23,3%)	76 (72,4%)*
	În primele 3 luni, nr. %	12 (13,3%)	8 (7,6%)
	În 3 – 6 luni, nr. %	17 (18,9%)	7 (6,7%)*
	6 – 12 luni, nr. %	40 (44,5%)	14 (13,3%)*

Notă: * – diferențe semnificative între grupuri ($p < 0,05$); Gr. 1 – pacienții care n-au trecut programul de reabilitare cardiovasculară după revascularizare coronariană; Gr. 2 – pacienții care au trecut programul de reabilitare cardiovasculară după revascularizare coronariană.

Tabelul 2

Rata de comorbiditate în lotul de studiu divizat în dependență de prezența sau nu a reinternărilor (etapa inițială)

Parametri		Gr. 3	Gr. 4
Hipertensiune arterială	Nu, nr. %	10 (10,6%)	11 (10,9%)
	Gradul I, nr. %	2 (2,1%)	0
	Gradul II, nr. %	43 (45,7%)	42 (41,8%)
	Gradul III, nr. %	39 (41,5%)	48 (47,3%)
Diabet zaharat	Nu, nr. %	80 (85,1%)	64 (63,4%)
	Da, numai pe dietă, nr. %	4 (4,3%)	4 (4,0%)
	Da, pe antidiabetice orale, nr. %	7 (7,4%)	19 (18,8%)*
	Da, pe insulină, nr. %	3 (3,2%)	14 (13,8%)*
Angiopatie diabetică	Nu, nr. %	83 (80,3%)	71 (70,3%)
	Retinopatie diabetică, nr. %	0	1 (1,0%)
	Nefropatie diabetică, nr. %	0	2 (2,0%)
	Angiopatia diabetică membrelor inferioare, nr. %	4 (4,3%)	5 (4,9%)
	Angiopatie diabetică mixtă, nr. %	7 (7,4%)	22 (21,8%)*
Accident vascular cerebral în antecedente	Nu, nr. %	90 (95,7%)	96 (95,1%)
	Da, fără consecințe ce limitează activitatea, nr. %	4 (4,3%)	5 (4,9%)
Fibrilație/flutter atrial	Nu, nr. %	84 (89,4%)	77 (76,3%)
	Da, permanentă, nr. %	4 (4,2%)	8 (7,9%)
	Da, persistentă, nr. %	6 (6,4%)	16 (15,8%)*
Stenoză aortică	Nu, nr. %	83 (88,3%)	84 (83,2%)
	Da, nr. %	11 (11,7%)	17 (16,8%)
BPCO	Nu, nr. %	56 (59,6%)	66 (65,4%)
	Da, nr. %	38 (40,4%)	35 (34,6%)
Insuficiență renală cronică	Nu, nr. %	64 (68,1%)	53 (52,5%)
	K/DOQI II, nr. %	11 (11,6%)	18 (17,8%)
	K/DOQI III, nr. %	19 (20,3%)	30 (29,7%)*

Notă: * – diferențe semnificative între grupuri ($p < 0,05$); Gr. 3 – pacienții care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; Gr. 4 – pacienții care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă.

Tabelul 3

Caracteristica clinică a pacienților din lotul de studiu divizat în funcție de prezența sau nu a reinternărilor (etapa inițială)

Parametri		Gr. 3	Gr. 4
Clasa funcțională de angor pectoral	CF II, nr. %	26 (31,3%)	15 (41,5%)
	CF III, nr. %	57 (68,7%)	62 (80,5%)
Clasa funcțională NYHA	CF I, nr. %	0	0
	CF II, nr. %	50 (61%)	32 (41,6%)*
	CF III, nr. %	32 (39%)	45 (58,4%)*
Stază venoasă (radiologic)	Nu, nr. %	63 (76,8%)	47 (61%)*
	Da, nr. %	19 (23,2%)	30 (39%)*
Nivelul de activitate fizică (chestionarul IPAQ)	Inactiv, nr. %	29 (31,5%)	46 (46,9%)*
	Puțin activ, nr. %	60 (65,2%)	46 (46,9%)*
	Activ, nr. %	3 (3,5%)	6 (6,1%)
Indicele masei corporale, $M \pm m$ (kg/m ²)		28,1 \pm 0,5	28,6 \pm 0,6

Notă: * – diferențe semnificative între grupuri ($p < 0,05$); Gr. 3 – pacienții care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; Gr. 4 – pacienții care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire.

Tabelul 4

Rezultatele testului „mers plat 6 minute” în lotul de studiu divizat în funcție de prezența sau nu a reinternărilor pe parcursul a 12 luni de supraveghere

Parametri		Inițial (M±m)	1 lună (M±m)	12 luni (M±m)
TAS în repaus, mmHg	Gr.3	131±1,8	128±10,7	127±1,5*
	Gr.4	134±1,9	120±6,3	130±1,8*
TAD în repaus, mmHg	Gr.3	79,9±0,8	79,5±1,0	79,1±0,7
	Gr.4	80,7±0,7	78,0±3,7	81,1±1,0
FCC în repaus, pe min	Gr.3	74,6±1,3	65,2±1,7	61,4±1,1*
	Gr.4	75,7±1,2	69,6±4,2	66,8±1,5#*
SaO ₂ în repaus, %	Gr.3	97,9±0,11	97,4±0,22	97,4±0,15
	Gr.4	97,8±0,14	97,6±0,93	97,5±0,19
SaO ₂ după efort, %	Gr.3	98,7±0,22	99,3±0,23	98,7±0,24
	Gr.4	98,1±0,25	97,4±1,9	97,8±0,37
CO ₂ în repaus, %	Gr.3	25,4±0,27	25,5±0,32	24,9±0,27
	Gr.4	25,6±0,26	24,6±0,81	25,8±0,42
CO ₂ după efort, %	Gr.3	27,1±0,34	28,1±0,36	26,8±0,36
	Gr.4	27,0±0,40	27,2±0,80	27,8±0,43
Distanța parcursă, m	Gr.3	266±5,1	328±8,5	448±12,2*
	Gr.4	244±6,4#	277±24,5	323±14,6#*
Dublu produs, un	Gr.3	14613±278	12415±469	12479±451*
	Gr.4	15483±464	12346±1073	13575±87*

Notă: * – diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială, $p < 0,05$; # – diferențe semnificative între grupuri, $p < 0,05$; Gr. 3 – pacienții care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; Gr. 4 – pacienții care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; SaO₂ – saturația cu oxigen a hemoglobinei din sângele arterial; CO₂ – concentrația bioxidului de carbon în aerul expirat.

Tabelul 5

Rezultatele analizei variabilității intervalului QT în lotul de studiu divizat în funcție de prezența sau nu a reinternărilor în dinamică pe parcursul a 12 luni

Parametri		Inițial, M±m	12 luni, M±m
QT min, msec	Gr.3	327±6,8	317±7,8
	Gr.4	324±12,3	321±11,1
QT avg, msec	Gr.3	406±7,6	400±10,7
	Gr.4	407±16,9	438±7,8#
QT max, msec	Gr.3	504±14,8	467±29,7*
	Gr.4	517±25,7	602±24,4#
QTc min, msec	Gr.3	378±6,8	357±9,6*
	Gr.4	373±12,6	356±8,5
QTc avg, msec	Gr.3	445±7,0	435±9,2*
	Gr.4	437±15,6	450±8,1
QTc max, msec	Gr.3	571±13,7	552±20,7*
	Gr.4	566±24,3	637±23,2#
QTc > 450 msec, %	Gr.3	35,9±7,7	26,2±7,0*
	Gr.4	32,0±12,0	38,6±8,0

Notă: * – diferențe semnificative comparativ cu etapa inițială, $p < 0,05$; # – diferențe semnificative între grupuri, $p < 0,05$; Gr. 3 – pacienții care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; Gr. 4 – pacienții care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; QTc – QT corijat.

Tabelul 6

Dinamica parametrilor morfofuncţionali ai cordului în lotul de studiu divizat în funcţie de prezenţa sau nu a reinternărilor

Parametri	Iniţial		12 luni	
	Gr.3	Gr.4	Gr.3	Gr.4
Diametrul VD (mm)	26,3 ± 0,40	27,1 ± 0,47	26,0 ± 0,5*	27,9 ± 0,5#
DTS al VS (mm)	36,8 ± 0,8	40,2 ± 1,1 #	34,2 ± 0,9*	41,3 ± 1,2#
DTD al VS (mm)	50,5 ± 0,7	53,5 ± 0,9 #	48,8 ± 0,8	54,6 ± 0,9#
Grosimea SIV (mm)	11,1 ± 0,2	11,6 ± 0,3	11,2 ± 0,17	11,1 ± 0,25*
Grosimea PPVS(mm)	8,7 ± 0,16	9,7 ± 0,24 #	8,9 ± 0,15	9,2 ± 0,18
Diametrul AS (mm)	41,3 ± 0,45	43,2 ± 0,68 #	40,9 ± 0,5	43,8 ± 0,7#
Diametrul AD (mm)	41,6 ± 0,45	43,0 ± 0,69	42,0 ± 0,4	43,1 ± 0,6
Debitul cardiac, l/min	3,6 ± 0,14	3,8 ± 0,20	3,5 ± 0,10	3,4 ± 0,11*
FS a VS, %	25,8 ± 0,6	23,8 ± 0,7 #	26,9 ± 0,6	22,8 ± 0,8#
FE a VS, %	49,4 ± 1,1	47,9 ± 1,2	51,1 ± 0,9	44,0 ± 1,2#*

Notă: * – diferenţe semnificative comparativ cu etapa iniţială, $p < 0,05$; # – diferenţe semnificative între grupuri, $p < 0,05$; Gr. 3 – pacienţii care n-au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; Gr. 4 – pacienţii care au avut reinternări din motive cardiace pe parcursul unui an de supraveghere; VD – ventriculul drept; VS – ventriculul stâng; DTS al VS – diametrul telesistolic al VS; DTD al VS – diametrul telediastolic al VS; AS – atriu stâng; AD – atriu drept; SIV – septul interventricular; PPVS – peretele posterior al VS; FS a VS – fracţia de scurtare a VS; FE a VS – fracţia de ejeecţie a VS.

micşorat semnificativ în ambele grupuri la sfârşitul perioadei de supraveghere. Însă distanţa parcursă în acest test la etapa finală a studiului a avut o valoare medie mai mare în grupul de pacienţi fără reinternări, comparativ cu cei din grupul cu spitalizări repetate.

Analiza intervalului QT la etapa iniţială a studiului n-a indicat la prezenţa diferenţelor concludente ale duratei intervalelor QT medii şi celor corijate între grupurile de pacienţi cu şi fără reinternări. Însă peste 12 luni de supraveghere s-a depistat că valorile medii ale duratei intervalului QTavg, QTmax şi QT maxim corijat au fost semnificativ mai mici la pacienţii care n-au avut internări repetate. De asemenea, numai în acest grup de pacienţi s-a constatat o reducere a duratei intervalelor QT max şi QT corijate şi ratei de intervale QT corijate > 450 msec pe parcursul a 12 luni de supraveghere (tabelul 5).

La etapa iniţială a studiului s-a constatat că în grupul de pacienţi cu reinternări diametrele telesistolic şi telediastolic ale VS, dimensiunea AS şi grosimea peretelui posterior al VS au fost mai mari comparativ cu grupul de pacienţi fără spitalizări repetate, iar fracţia de scurtare a VS a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu reinternări (tabelul 6). Pe parcursul a 12 luni de supraveghere s-a atestat reducerea diametrelor VD şi telesistolic al VS în grupul de pacienţi care nu fost spitalizaţi repetat, iar la cei cu reinternări s-a constatat reducerea grosimii PPVS. Diametrele AS, VD şi VS au rămas să fie mai mari în grupul de pacienţi cu spitalizări repetate.

Discuţii

Studiile efectuate, în care s-au supravegheat pacienţii după angioplastie coronariană şi by-pass aorto-coronar pe o perioadă de la 2 până la 10 ani, au demonstrat că pacienţii care au beneficiat de reabilitare cardiacă complexă au avut o rată de mortalitate mai redusă, comparativ cu cei fără reabilitare, indiferent de tipul de revascularizare (8, 9, 10). De asemenea, în studiul nostru s-a determinat o diferenţă concludentă între grupuri a ratei de reinternări pe parcursul a 12 luni de supraveghere. În grupul de pacienţi incluşi în programul de reabilitare complexă ea a fost mai mică – 23,3% versus 72,4% în grupul de pacienţi fără reabilitare. Conform studiilor efectuate, reducerea ratei de spitalizări repetate la pacienţii cu reabilitare după revascularizare coronariană se constată indiferent de tipul de revascularizare şi se explică prin faptul că la aceşti pacienţi se reduce mai mult rata de evenimente coronariene acute şi necesitatea în revascularizări repetate (10, 11).

Totuşi în studiul nostru unele comorbidităţi au influenţat efectul programului de reabilitare. Pacienţii cu diabet zaharat şi angiopatie diabetică, cu stadiu avansat al bolii cronice renale (III K/DOQI), stenoza valvei aortice, fibrilaţie atrială persistentă, prezenţa insuficienţei cardiace clasa funcţională III NYHA, stazei venoase pulmonare au avut o rată mai mare de reinternări pe parcursul a 12 luni de supraveghere. De asemenea, aceşti pacienţi au avut dimensiuni mai mari ale VS (DTS şi DTD), AS, VD şi FE VS redusă.

Numeroase studii au examinat impactul comorbidităţilor asupra punctelor finale ale reabilitării cardio-

vasculare. În *HF-ACTION clinical trial* (A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) pacienții cu insuficiență cardiacă supuși reabilitării cardiovasculare au înregistrat îmbunătățire statistic semnificativă a duratei efortului, consumului maxim de oxigen și statutului de sănătate, dar modificări ne semnificative în punctele finale (12, 13). Printre pacienții cu diabet zaharat, reabilitarea cardiovasculară se asociază cu creșterea capacității de efort și calității vieții (14, 15). Totuși aceste beneficii sunt mai mici la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei fără diabet zaharat (16). Similar, pacienții cu boală cronică renală obțin mai puține beneficii de la reabilitarea cardiovasculară comparativ cu persoanele fără boală cronică renală (17).

Concluzii

1. Îndeplinirea programului de reabilitare cardiacă a redus rata de spitalizări repetate din motive cardiace, ce este un indicator de efect economic evident.

2. Prezența comorbidităților cum ar fi diabetul zaharat cu angiopatia diabetică, stadiul avansat al bolii cronice renale (III K/DOQI), stenoza valvei aortice, fibrilația atrială persistentă, insuficiența cardiacă clasa funcțională III NYHA cu staza venoasă pulmonară influențează nefast efectul programului de reabilitare cardiovasculară.

3. Reducerea parametrilor variabilității ritmului cardiac (durata intervalelor QT max, QT corijate și ratei de intervale QT corijate >450 msec) pe parcursul la 12 luni de supraveghere la pacienții după reabilitare cardiovasculară care au fost supuși revascularizării coronariene se asociază cu reducerea ratei de reinternări.

Bibliografie

1. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A. et al. *Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.* Circulation. 2007, 115, p. 2675–82.

2. Thomas R.J., King M., Lui K., Oldridge N., Pina I., Spertus J. *AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services.* J Am Coll Cardiol. 2007, 50, p. 1400–33.

3. Taylor R.S., Unal B., Critchley J.A. et al. *Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements?* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006, 13, p. 369–74.

4. Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R. *Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training.* J Am Coll Cardiol. 2004, 43, p. 1056–61.

5. Maines T.Y., Lavie C.J., Milani R.V. et al. *Effects of cardiac rehabilitation and exercise programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavior, and quality of life in patients with coronary artery disease.* South Med J. 1997, 90, p. 43–9.

6. Calrk AM., Hartling L., Vandermeer B. et al. *Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease.* Ann Intern Med. 2005, 143, p. 659–72.

7. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. *Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Am J Med. 2004, 116, p. 682–92.

8. Goel K., Lennon R.J., Tilbury R.T. et al. *Impact of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Community.* Circulation. 2011, 123, p. 2344–2352.

9. Pack Q.R., Goel K., Lahr B.D. et al. *Participation in Cardiac Rehabilitation and Survival after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Community-Based Study.* Circulation. 2013, 128, p. 590–597.

10. Hansen D., Dendale P., Leenders M. *Reduction of cardiovascular event rate: different effects of cardiac rehabilitation in CABG and PCI patients.* Acta Cardiol. 2009, 64, p. 639–644.

11. Dendale P., Hansen D., Vaes J. *Cardiac Rehabilitation Reduces the Rate of Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention.* Eur J Cardiovasc Nurs. 2005, 4(2), p. 113–116.

12. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.* JAMA. 2009, 301, p. 1439–1450.

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

14. Banzer J.A., Maguire T.E., Kennedy C.M., O'Malley C.J., Balady G.J. *Results of cardiac rehabilitation in patients with diabetes mellitus.* Am J Cardiol. 2004, 93, p. 81–84.

15. Milani R.V., Lavie C.J. *Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events.* Am J Med. 1996, 100, p. 517–523.

16. Verges B., Pastois-Verges B., Cohen M., Lucas B., Galland-Jose C., Casillas J.M. *Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in type 2 diabetic patients with coronary artery disease.* Diabet Med. 2004, 21, p. 889–895.

17. Venkataraman R., Sanderson B., Bittner V. *Outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac rehabilitation.* Am Heart J. 2005, 150, p. 1140–1146.

EPECTELE DENERVĂRII ARTERELOR RENALE VERSUS TRATAMENT FARMACOLOGIC ASUPRA VALORILOR TENSIONALE ŞI PARAMETRILOR FUNCŢIEI DIASTOLICE LA PACIENŢI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Anna MOISEEVA – cercetător științific.

Instituția Medico-Sanitară Publică. Institutul de Cardiologie.

Clinica „Hipertensiuni arteriale”

tel.: +373 69 411 641; e-mail: annamoiseeva1983@mail.ru

Rezumat

Problema controlului valorilor tensionale la pacienți cu HTA rezistentă rămâne a fi o povară a cardiologiei contemporane. Astfel s-a dezvoltat o nouă ramură în tratamentul acestor pacienți – cea intervențională, și în special desimpatizarea arterelor renale. Articolul dat reprezintă datele preliminare a unui studiu clinic original, desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale a Institutului de Cardiologie, scopul principal al căruia a fost evaluarea efectului antihipertensiv și de ameliorare a parametrilor de funcție diastolică la pacienți cu HTA rezistentă sub influența tratamentului prin desimpatizarea arterelor renale versus cel farmacologic. Datele obținute au demonstrat eficacitatea DSAR atât în reducerea valorilor tensionale, cât și ameliorarea funcției diastolice, efectul antihipertensiv fiind unul superior tratamentului farmacologic, statistic autentic deja la a 3-a lună post-procedural.

Cuvinte-cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, disfuncția diastolică.

Summary. Effects of renal artery denervation versus pharmacological treatment on blood pressure values and diastolic function parameters in patients with treatment-resistant hypertension

The issue of blood pressure control in patients with resistant HTN remains a burden of contemporary cardiology. Thus a new branch has developed in the treatment of these patients – the interventional, and in particular the denervation of the renal arteries. This article is the preliminary data of an original clinical trial conducted in the Cardiology Department of Arterial Hypertension, the main purpose of which was to evaluate the antihypertensive effect and improving diastolic function parameters in hypertensive patients under the influence of treatment by denervation of the renal arteries versus the pharmacological one. The data obtained demonstrated the efficacy of denervation both in the reduction of the tension values and the improvement of the diastolic function, the antihypertensive effect being superior to the pharmacological treatment, statistically authentic already at 3 months follow-up.

Key words: denervation of renal arteries, resistant hypertension, diastolic dysfunction.

Резюме. Сравнительное исследование влияния десимпатизации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление и диастолическую функцию при резистентной гипертонии

Контроль давления у пациентов с резистентной АГ остается до сих пор большой проблемой современной кардиологии. Новым перспективным методом лечения этой категории больных стало использование интервенционных методов, в частности десимпатизации почечных артерий. Данная статья представляет собой предварительные данные оригинального клинического исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий Института Кардиологии, основной целью которого было оценить антигипертензивный эффект и эволюцию параметров диастолической функции у пациентов с резистентной АГ под влиянием лечения методом десимпатизации почечных артерий по сравнению только с фармакотерапией. Полученные данные продемонстрировали эффективность десимпатизации почечных артерий как в снижении значений АД, так и в улучшении диастолической функции, причем антигипертензивный эффект превосходил фармакологическое лечение, статистически достоверно уже к 3-му месяцу наблюдения.

Ключевые слова: десимпатизация почечных артерий, резистентная артериальная гипертония, диастолическая дисфункция.

Introducere

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) rezisten-te în populația pacienților hipertensivi rămâne a fi înal-tă în pofida progreselor mari înregistrate în farmacote-rapia acesteia. Fibrele simpatice renale au un rol-cheie în reglarea tensiunii arteriale (TA) și joacă un rol cru-cial în patogenia HTA, caracterizată prin activitatea substanțial sporită a sistemului nervos simpatic (SNS)

renal [1]. S-a demonstrat că activitatea sporită a SNS renal contribuie la majorarea TA prin intermediul a trei mecanisme majore care includ: 1) creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă, 2) reducerea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară (GFR), 3) elibera-re reninei din aparatul juxtaglomerular, astfel activând cascada renină-angiotensină-aldosteron [2]. Hiperacti-vitatea simpatică continuă a fost asociată cu dezvolta-

rea leziunilor de organe țintă, cum ar fi hipertrofia miocardului ventriculului stâng (VS), deteriorarea funcției renale și altele. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că eforturile de exploatare a potențialului terapeutic al neuromodulării au fost pe larg investigate, culminând cu aplicarea clinică a denervării renale (DSAR) care s-a dovedit a fi eficientă în scăderea valorilor tensionale în numeroase trialuri clinice.

Scopul studiului: evaluarea influenței denervării arterelor renale versus tratament farmacologic standardizat asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienți cu HTA rezistentă la tratament.

Material și metode: 45 pacienți cu HTA esențială gr. 3 fără comorbidități (CPI, IM, FiA, AVC, DZ tip 2) cu vârsta medie $53,2 \pm 0,61$ ani care pe parcursul a 4 săptămâni au administrat tratament ambulator zilnic cu Losartan 100 mg, Amlodipină 10 mg și Indapamidă 1,5 mg, după care, în urma confirmării persistenței valorilor tensionale $>140/90$ mmHg, au fost randomizați în trei loturi a câte 15 pacienți în funcție de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I – Moxonidina (0,6 mg/zi); lotul II – Bisoprolol (10 mg/zi); lotul III – DSAR. Toți pacienții au fost evaluați prin examen ecocardiografic transtoracic, monitorizarea ambulatorie a TA (MAATA) și aprecierea TA de cabinet inițial și după 3 luni. Funcția diastolică a fost estimată prin evaluarea următorilor parametri: volumul AS indexat, E, A, E/A, TDE, E', E/E'. DSAR a fost efectuată folosind catetere EnligHTN®.

Rezultate

Inițial, media tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) de cabinet a fost în lotul I

168 ± 11 mmHg și 88 ± 3 mmHg respectiv; în lotul II – 175 ± 9 mmHg și 93 ± 5 mmHg, respectiv; în lotul III – 178 ± 6 mmHg și 97 ± 3 mmHg, respectiv, fără diferența statistică între loturi la analiza comparativă ($p > 0,005$).

Valorile TA de birou au înregistrat următoarele date ale TAS și TAD: în lotul I – 148 ± 10 mmHg și 86 ± 3 mmHg respectiv; în lotul II – 156 ± 11 mmHg și 88 ± 5 mmHg respectiv; în lotul III – 158 ± 9 mmHg și 91 ± 7 mmHg respectiv ($p > 0,005$).

La 3 luni de evaluare s-a notat o reducere semnificativă a valorilor TAS și TAD de birou în toate trei loturi de observație, cu o prevalență mai mare în grupul de tratament prin desimpatizarea arterelor renale:

lotul I – TAS 155 ± 13 mmHg (reducere medie cu – 7,7%, $p < 0,001$) și TAD 84 ± 8 mmHg (reducere medie cu – 4,5%, $p < 0,001$);

lotul II – TAS 158 ± 17 mmHg (reducere medie cu – 9,7%, $p < 0,001$) și TAD 86 ± 9 mmHg (reducere medie cu – 7,5%, $p < 0,001$);

lotul III – TAS 148 ± 11 mmHg (reducere medie cu – 16,9%, $p < 0,001$) și TAD 81 ± 6 mmHg (reducere medie cu – 16,5%, $p < 0,001$) (fig.1).

MAATA 24 ore de asemenea a documentat reducerea valorilor tensionale atât în loturi de tratament medicamentos, cât și în cel de denervare renală:

lotul I – TAS 137 ± 15 mmHg (reducere medie cu – 7,4%, $p < 0,001$) și TAD 78 ± 6 mmHg (reducere medie cu – 9,3%, $p < 0,001$);

lotul II – TAS 140 ± 18 mmHg (reducere medie cu – 10,3%, $p < 0,001$) și TAD 80 ± 6 mmHg (reducere medie cu 9,1%, $p < 0,001$);

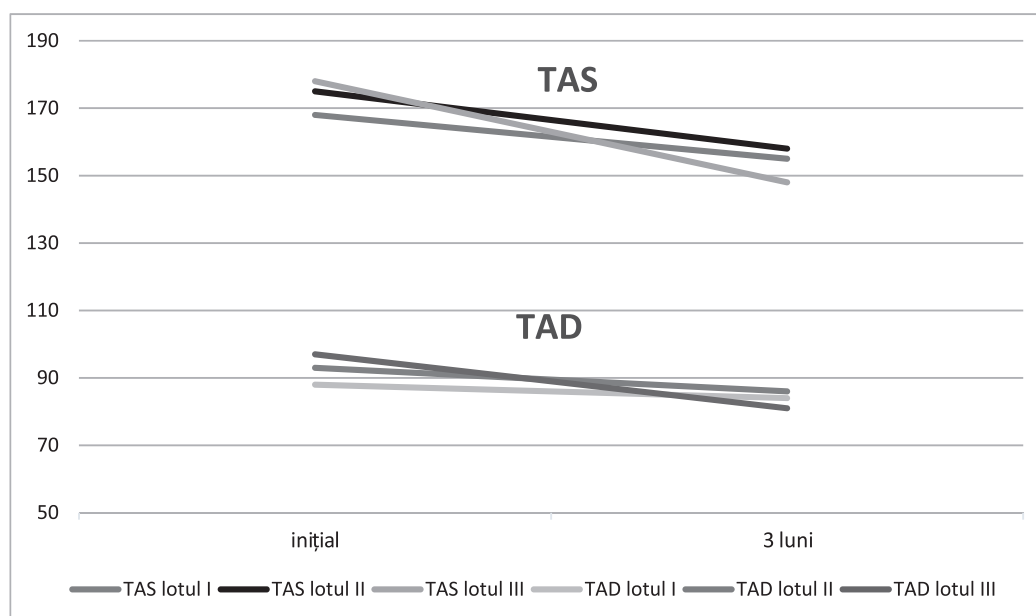


Fig. 1. Reducerea valorilor TA de birou în funcție de medicația aplicată

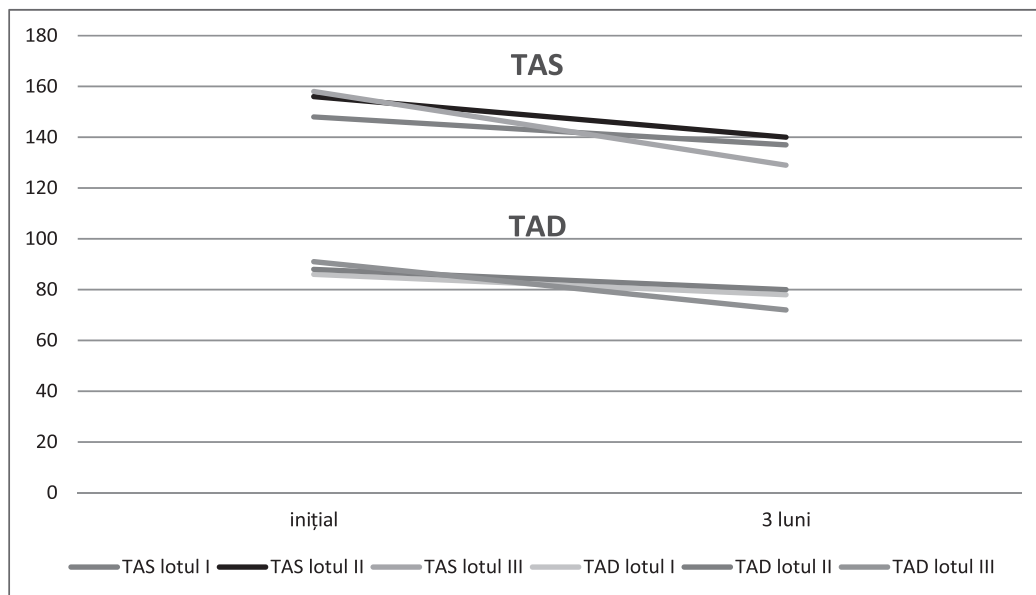


Fig. 2. Reducerea valorilor TA măsurate prin MAATA în funcție de medicația aplicată

lotul III – TAS 129 ± 10 mmHg (reducere medie cu $-18,4\%$, $p < 0,001$) și TAD 72 ± 5 mmHg (reducere medie cu $-20,9\%$, $p < 0,001$) (fig.2).

Astfel, tratamentul pacienților cu HTA rezistentă a demonstrat o reducere semnificativă atât a valorilor tensionale de birou, cât și a celor măsurate prin MAATA în toate trei loturi de observație, însă cu un efect superior, statistic autentic în lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale.

Merită de menționat faptul că funcția sistolică a VS la toți subiecții înrolați în studiu a fost una normală – media LVEF $63 \pm 5\%$.

Disfuncția diastolică (DD) de diferit grad a fost documentată inițial la 100% bolnavi. La 3 luni de monitorizare s-a notat ameliorarea parametrilor funcției diastolice în toate loturile, însă statistic nesemnificativ la administrarea Moxonidinei și cu un efect superior în lotul III de denervare a arterelor renale.

Tabelul 1

Evoluția parametrilor funcției diastolice în funcție de medicație

Variabila		Lotul I	p	Lotul II	p	Lotul III	p
LAVI (ml/m ²)	inițial	$39,2 \pm 2,1$		$38,5 \pm 1,1$		$38,9 \pm 1,3$	
	3 luni	$38,5 \pm 1,2$ $-1,8\%$	$>0,05$	$37,3 \pm 2,1$ $-3,1\%$	$<0,05$	$36,5 \pm 1,2$ $-6,2\%$	$<0,05$
E (cm/s)	inițial	$73,8 \pm 12,1$		$75,4 \pm 10,3$		$74,9 \pm 9,8$	
	3 luni	$72,3 \pm 17,8$ $-2,0\%$	$>0,05$	$72,3 \pm 21,9$ $-4,1\%$	$<0,05$	$70,1 \pm 25,3$ $-6,4\%$	$<0,05$
A (cm/s)	inițial	$67,2 \pm 19,1$		$68,3 \pm 15,4$		$67,8 \pm 17,3$	
	3 luni	$66,1 \pm 18,3$ $-1,6\%$	$>0,05$	$64,7 \pm 11,4$ $-5,3\%$	$<0,05$	$62,1 \pm 13,2$ $-8,4\%$	$<0,05$
E/A	inițial	$0,89 \pm 0,21$		$0,78 \pm 0,18$		$0,79 \pm 0,1$	
	3 luni	$1,02 \pm 0,3$ $+14,6\%$	$>0,05$	$1,1 \pm 0,3$ $+41\%$	$<0,05$	$1,1 \pm 0,2$ $+39,2\%$	$<0,05$
TDE (ms)	inițial	$250,1 \pm 29,3$		$252,3 \pm 26,1$		$248,4 \pm 27,5$	
	3 luni	$238,7 \pm 15,8$ $-4,6\%$	$>0,05$	$215,8 \pm 23,1$ $-14,5\%$	$<0,05$	$220,3 \pm 24,8$ $-11,3\%$	$<0,05$
E' (cm/s)	inițial	$7,29 \pm 1,7$		$7,1 \pm 1,5$		$7,0 \pm 1,4$	
	3 luni	$7,3 \pm 2,1$ $+0,1\%$	$>0,05$	$7,7 \pm 2,1$ $+8,5\%$	$<0,05$	$7,8 \pm 2,1$ $+11,4\%$	$<0,05$
E/E'	inițial	$11,0 \pm 3,3$		$11,1 \pm 2,9$		$11,3 \pm 2,7$	
	3 luni	$10,5 \pm 3,5$ $-4,5\%$	$>0,05$	$9,4 \pm 1,7$ $-15,3\%$	$<0,05$	$9,3 \pm 1,3$ $-17,7\%$	$<0,05$

Grupul de tratament cu Bisoprolol a ocupat o poziție intermediară:

lotul I – volumul AS indexat de la $39,2 \pm 2,1$ la $38,5 \pm 1,2$ ml/m², $p > 0,05$; E de la $73,8 \pm 12,1$ la $72,3 \pm 17,8$ cm/s, $p > 0,05$; A de la $67,2 \pm 19,1$ la $66,1 \pm 18,3$ cm/s, $p > 0,05$; E/A de la $0,89 \pm 0,21$ la $1,02 \pm 0,3$, $p > 0,05$; TDE de la $250,1 \pm 29,3$ la $238,7 \pm 15,8$ ms, $p > 0,05$; E' de la $7,29 \pm 1,7$ la $7,3 \pm 2,1$ cm/s, $p > 0,05$; E/E' de la $11,0 \pm 3,3$ la $10,5 \pm 3,5$, $p > 0,05$;

lotul II – volumul AS indexat de la $38,5 \pm 1,1$ la $37,3 \pm 2,1$ ml/m², $p < 0,05$; E de la $75,4 \pm 10,3$ la $72,3 \pm 21,9$ cm/s, $p < 0,05$; A de la $68,3 \pm 15,4$ la $64,7 \pm 11,4$ cm/s, $p < 0,05$; E/A de la $0,78 \pm 0,18$ la $1,1 \pm 0,3$, $p < 0,05$; TDE de la $252,3 \pm 26,1$ la $215,8 \pm 23,1$ ms, $p < 0,05$; E' de la $7,1 \pm 1,5$ la $7,7 \pm 2,1$ cm/s, $p < 0,05$; E/E' de la $11,1 \pm 2,9$ la $9,4 \pm 1,7$, $p < 0,05$;

lotul III – volumul AS indexat de la $38,9 \pm 1,3$ la $36,5 \pm 1,2$ ml/m², $p < 0,05$; E de la $74,9 \pm 9,8$ la $70,1 \pm 25,3$ cm/s, $p < 0,05$; A de la $67,8 \pm 17,3$ la $62,1 \pm 13,2$ cm/s, $p < 0,05$; E/A de la $0,79 \pm 0,1$ la $1,1 \pm 0,2$, $p < 0,05$; TDE de la $248,4 \pm 27,5$ la $220,3 \pm 24,8$ ms, $p < 0,05$; E' de la $7,0 \pm 1,4$ la $7,8 \pm 2,1$ cm/s, $p < 0,05$; E/E' de la $11,3 \pm 2,7$ la $9,3 \pm 1,3$, $p < 0,05$ (tab.1).

Discuții

DSAR reprezintă o nouă abordare intervențională în tratamentul HTA rezistente. Valoarea acesteia este încă contradictorie, în special după eșecul DSAR de a scădea valorile tensionale comparativ cu grupul de control în cadrul trialului randomizat dublu-orb Symplivity HTN-3 [3]. Există mai multe explicații ale acestor rezultate, îndeosebi că au fost urmate de datele unui registru mondial (Global Symplivity Registry) care continuă să sugereze un beneficiu real al DSAR în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [4]. Unele explicații ale eșecului Symplivity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate include probleme care ar putea afecta nemijlocit rezultatele studiului, precum denervare inefficientă, experiența inadecvată a operatorului și complianța suboptimă la tratament [5]. Atât numeroase studii clinice mici [6, 7], cât și rezultatele preliminare ale două trialuri randomizate mari SPYRAL HTN OFF MED și SPYRAL HTN ON MED continuă să prezinte beneficiul RDN în micșorarea valorilor tensionale și semnelor de afectare a organelor țintă [8, 9]. Studiul clinic SPYRAL HTN ON MED a inclus pacienții cu HTA gr. 2 și a comparat efectul antihipertensiv al tratamentului farmacologic versus DSAR. La 6 luni de monitorizare s-a notat o reducere semnificativă a valorilor tensionale de birou și a celor măsurate prin MAATA, cu un efect superior în grupul de tratament prin DSAR: TAS de birou – $13,5 \pm 5,3$ mmHg în grup de denervare versus – $7,7 \pm 1,6$ mmHg în grup

de control; TAD de birou – $7,7 \pm 0,7$ mmHg versus – $4,2 \pm 0,9$ mmHg; TAS la MAATA în grupul DSAR – $12,7 \pm 5,3$ mmHg versus – $5,2 \pm 2,0$ mmHg în grup de control; TAD la MAATA – $8,5 \pm 0,5$ mmHg versus – $4,4 \pm 0,9$ mmHg [10].

Un alt studiu clinic desfășurat simultan de aceeași grupă de experți folosind catetere de ultima generație a companiei Medtronic Spyral, SPYRAL HTN OFF MED a evaluat efectul antihipertensiv al DSAR comparativ cu placebo. Pacienții înrolați au fost cei cu HTA gr. 2, astfel având posibilitatea de a întrerupe tratamentul farmacologic. La 3 luni de evaluare s-a înregistrat următoarea dinamică cu reducerea valorilor TA de birou în lotul de DSAR comparativ cu grupul de control: TAS – 10,0 mmHg versus 2,3 mmHg, TAD – 5,3 mmHg versus 0,3 mmHg respectiv. În același timp s-a notat și reducerea semnificativă a valorilor tensionale, obținute la MAATA: TAS – 5,5 mmHg versus 0,5 mmHg și TAD – 4,8 mmHg versus 0,4 mmHg în lotul de denervare renală versus lotul de control [10].

Aceste rezultate subliniază beneficiul DSAR în reducerea valorilor tensionale, necesitatea unor studii clinice minuțios proiectate și continuarea acestora pe o perioadă îndelungată pentru aprecierea menținerii efectului antihipertensiv în timp.

Concluzie

Denervarea arterelor renale a fost asociată cu o scădere statistic semnificativă atât a valorilor tensionale de birou, cât și a celor măsurate prin MAATA. Concomitent, a fost documentată o ameliorare a parametrilor de funcție diastolică la pacienți cu HTA rezistentă. Beneficiul DSAR pare că se datorează și faptului că pacienții înrolați în studiu au fost foarte omogeni, fără comorbidități, comparabili după vârstă, valorile tensionale și gradul de afectare a funcției diastolice, lucru care nu a fost respectat în majoritatea trialurilor clinice mari. Oportunitatea utilizării DSAR la pacienți cu HTA esențială rezistentă urmează a fi cercetată în continuare, cu înrolarea în studiu a unui eșantion mai mare de subiecți și extinderea perioadei de supraveghere până la 3-5 ani.

Bibliografie

1. Sata Y., Kawada T., Shimizu S., et al. *Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats*. Circ J. 2015, 79, p. 592–9.10.1253.
2. DiBona G.F., Kopp U.C. *Neural control of renal function*. Physiol Rev. 1997, 77, p. 75–197.
3. Bhatt D.L., et al. *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. N Engl J Med. 2014, 370, p. 1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.

4. SYMPLICITY registry data spur further debate on role of renal denervation [Internet]. 2014. <http://www.medscape.com/viewarticle/822839>

5. Schmeider R. *Hypertension: how should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted?* Nat Rev Cardiol. 2014, 11, p. 375-376.

6. Schirmer S.H., et al. *Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction.* J Am Coll Cardiol. 2014, 63, p. 1916–1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.

7. Brandt M.C., et al. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension.* J Am Coll Cardiol. 2012, 59, p. 901–909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

8. Krum H., Schlaich M.P., Sobotka P.A., Böhm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K., et al. *Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study.* Lancet. 2014, 383, p. 622–629.

9. Esler M.D., Böhm M., Sievert H., Rump C.L., Schmieder R.E., Krum H., et al. *Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial.* Eur Hear J. 2014, 35, p. 1752–1759.

10. David E. Kandzari, Michael Böhm, Felix Mahfoud et al. *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial.* The LANCET. 2018, 391, p. 10137; 2346-2355 .

ROLUL LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ASOCIATĂ OBEZITĂȚII LA COPII

Svetlana COJOCARI – dr. șt. med.,
Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr. șt. med., conf. cercetător,
Lilia BICHI-THOREAC – cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat

Creșterea prevalenței obezității la nivel mondial justifică investigarea rolului adipokinelor ca biomarkeri de diagnostic precoce a bolilor cardiovasculare și metabolice. Scopul studiului a fost determinarea dereglărilor hormonal-metabolice asociate obezității și elucidarea rolului adipokinelor în realizarea hipertensiunii arteriale (HTA) la copiii obezi. Material și metode: Lotul general de cercetare a inclus 218 copii supraponderali/obezi, vârsta 10-18 ani (n = 108 hipertensivi și 110 = normotensivi). SM (IDF, 2007) s-a diagnosticat la 46 (21,10%) copii. Adiponectina și leptina serică s-a apreciat prin metoda ELISA. Rezultate: Valoarea serică a adiponectinei s-a apreciat mai mică ($5,8 \pm 0,12$ ng/ml vs $7,1 \pm 0,18$ ng/ml și $11,0 \pm 0,33$ ng/ml; $p < 0,001$), iar cea a leptinei mai mare ($15,8 \pm 0,66$ ng/ml vs $11,5 \pm 0,51$ ng/ml și $7,9 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$) la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi și lotul martor. Însă cele mai mici valori ale adiponectinei ($5,2 \pm 0,16$ vs $6,8 \pm 0,13$ ng/ml; $p < 0,001$) și mai mari ale leptinei ($20,5 \pm 0,95$ vs $11,7 \pm 0,39$ ng/ml; $p < 0,001$) s-au constatat la copiii cu SM față de cei fără SM. Leptina a corelat pozitiv cu IMC ($r = +0,68$, $p < 0,001$), CA ($r = +0,75$, $p < 0,001$) și TAS ($r = +0,49$, $p < 0,001$), iar adiponectina a corelat negativ cu IMC ($r = -0,65$, $p < 0,001$), CA ($r = -0,62$, $p < 0,001$), TAS ($r = -0,47$, $p < 0,001$) și markerii proinflamatorii: TNF- α ($r = -0,67$, $p < 0,001$), hs-PCR ($r = -0,76$, $p < 0,001$).

Concluzie: Am constatat că nivelele serice mărite ale leptinei și scăzute ale adiponectinei pot juca un rol important în realizarea HTA și SM la copiii obezi și pot servi drept biomarkeri ai acestora.

Cuvinte-cheie: adipokine, hipertensiune arterială, obezitate, copii.

Summary. The role of leptin and adiponectin in the arterial hypertension associated with obesity in children

Increase in prevalence of the obesity at the world level determines the necessity of investigation of the role of adipokines, as the biomarkers, in early diagnostics of cardiovascular and metabolic diseases. The aim of the investigation was to determine hormonal and metabolic disorders associated with obesity and to elucidate the role of the adipokines in the realization of arterial hypertension at children with obesity. Material and methods. The group investigated included 218 children with overweight/obesity, at the age of 10-18 years (n=108 hypertensive and 110=normotensive). MS (IDF, 2007) was diagnosed at 46(21,1%) children. Serum adiponectin and leptin were determined using the method

ELISA. Results: The serum value of adiponectin turned out to be lower ($5,8 \pm 0,12$ ng/ml vs $7,1 \pm 0,18$ ng/ml și $11,0 \pm 0,33$ ng/ml; $p < 0,001$), but the value of leptin higher ($15,8 \pm 0,66$ ng/ml vs $11,5 \pm 0,51$ ng/ml și $7,9 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$) at the hypertensive children as compared to normotensive and the control group. However, the lower values of adiponectin ($5,2 \pm 0,16$ vs $6,8 \pm 0,13$ ng/ml; $p < 0,001$) and higher of leptin ($20,5 \pm 0,95$ vs $11,7 \pm 0,39$ ng/ml; $p < 0,001$) were revealed at children with MS as compared with the ones without MS. The leptin had positive correlation with BMI ($r = +0,68$, $p < 0,001$), AC ($r = +0,75$, $p < 0,001$) and SAP ($r = +0,49$, $p < 0,001$), but adiponectin had negative correlation with BMI ($r = -0,65$, $p < 0,001$), AC ($r = -0,62$, $p < 0,001$), SAP ($r = -0,47$, $p < 0,001$) and proinflammatory markers: TNF- α ($r = -0,67$, $p < 0,001$), hs-CRP ($r = -0,76$, $p < 0,001$).

Conclusion: We stated that the increased values of leptin and low ones of adiponectin can have an important role in the realization of arterial hypertension and metabolic syndrome at children with obesity and can serve as a proving biomarkers of them.

Key words: adipokine, arterial hypertension, obesity, children.

Резюме. Роль лептина и адипонектина в развитии артериальной гипертензии у детей с ожирением

Мировое увеличение распространённости ожирения оправдывает изучение роли адипокинов как биомаркеров ранней диагностики сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Целью данного исследования было определение гормонально-метаболических нарушений, связанных с ожирением и выяснение роли адипокинов в развитии АГ у детей с ожирением. Материал и методы: В исследование были включены 218 детей с избыточным весом/ожирением, в возрасте 10-18 лет (108 детей с АГ и 110 детей без АГ). Метаболический синдром (*IDF, 2007*) был диагностирован у 46 (21,1%) детей. Содержание адипонектина и лептинов крови определялось методом *ELISA*. Результаты: Уровень сывороточного адипонектина был ниже у детей с АГ ($5,8 \pm 0,12$ нг/мл) по сравнению с детьми без АГ и группой контроля ($7,1 \pm 0,18$ нг/мл и $11,0 \pm 0,33$ нг/мл; $p < 0,001$). В тоже время лептин был значительно выше у детей с АГ ($15,8 \pm 0,66$ нг/мл) по сравнению с детьми без АГ ($11,5 \pm 0,51$ нг/мл) и контрольной группой ($7,9 \pm 0,23$ нг/мл; $p < 0,001$). Тем не менее самые низкие значения адипонектина ($5,2 \pm 0,16$ и $6,8 \pm 0,13$ нг/мл; $p < 0,001$) и более высокий уровень лептина ($20,5 \pm 0,95$ и $11,7 \pm 0,39$ нг/мл; $p < 0,001$) были установлены у детей с МС по сравнению с детьми без МС. Выявлена положительная корреляция лептина с ИМТ ($r = +0,68$, $p < 0,001$), ОТ ($r = +0,75$, $p < 0,001$) и САД ($r = +0,49$, $p < 0,001$), тогда как адипонектин отрицательно коррелировал с ИМТ ($r = -0,65$, $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,62$, $p < 0,001$), САД ($r = -0,47$, $p < 0,001$). Также была выявлена отрицательная корреляция адипонектина с α ФНО ($r = -0,67$, $p < 0,001$) и hs-ЦРП ($r = -0,76$, $p < 0,001$). Выводы: Высокий уровень сывороточного лептина и пониженный уровень адипонектина могут играть важную роль в развитии АГ и МС у детей с ожирением и могут быть использованы в качестве ранних диагностических биомаркеров данных заболеваний.

Ключевые слова: адипокины, артериальная гипертензия, ожирение, дети.

Introducere

Celula adipoasă, considerată multă vreme inertă din punct de vedere secretor și cu rol aproape exclusiv de depozitare a lipidelor, și-a revelat în ultimele decenii capacitatea de a secreta mai multe substanțe biologice active – adipokine, cu rol de reglare a valorilor tensionale, a insulinoresistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale etc. [1, 2]. Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între componentele sindromului metabolic (SM), iar identificarea adipokinelor pe punctul de biomarkeri, care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos, constituie calea cea mai oportună de a defini un fenotip de obezitate relevant pentru riscul cardiovascular [3, 4]. Însă modul în care acestea intervin în patogenia hipertensiunii arteriale (HTA) nu este încă definitivat, fiind necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra legătura de cauzalitate.

Scopul studiului a fost determinarea dereglărilor hormonal-metabolice asociate obezității și elucidarea rolului adipokinelor în realizarea hipertensiunii arteriale la copiii obezi.

Material și metode de cercetare

Lotul general de cercetare a inclus 218 copii supraponderali/obezi (vârsta 10-18 ani), care în funcție de valorile tensionale s-au divizat astfel: lotul I – 108 copii hipertensivi și lotul II – 110 copii normotensivi. Din motiv că nu sunt stabilite normative certe pentru adipokine la copii, valorile variind în funcție de gen, perioadele de creștere și dezvoltare ale copilului, am selectat și un lot martor din 50 copii normotensivi normoponderali de vârstă similară (26 băieți și 24 fete). SM (*IDF, 2007*) s-a diagnosticat la 46 (21,1%) din copiii incluși în cercetare. Adipokinele serice (leptina și adiponectina) s-au determinat prin metoda *ELISA*. S-a analizat profilul lipidic (colesterol total, HDL-C, LDL-C, trigliceride) și statutul glicemic (glicemia à jeun, insulina serică, indicele HOMA IR). Insulina serică s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (*ECLIA*). Drept valori normale ale insulinei serice s-au considerat cele mai mici de $15 \mu\text{U/ml}$, *borderline* – $15-20 \mu\text{U/ml}$ și majorate – mai mari de $20 \mu\text{U/ml}$ [Williams CL et al., 2002]. Indexul HOMA IR s-a calculat prin formula: in-

sulina á jeun ($\mu\text{U/ml}$) \times glicemia á jeun (mmol/l)/22,5 [Козловой Л.В., 2008]. Drept valori de referință pentru indicele HOMA IR s-au considerat: < de 2,5 – normale, 2,5-3,5 – *borderline*, > de 3,5 – insulinorezistență [Keskin M. et al., 2005; Tresaco B. et al., 2005].

Rezultatele cercetării

Aspecte ale spectrului lipidic

Comparația trasată între caracteristicile metabolismului lipidic la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și cele ale copiilor din lotul martor a relevat următoarele: copiii hipertensivi au avut media C-T de $5,1 \pm 0,07$ mmol/l față de $4,5 \pm 0,05$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media LDL-C – $2,8 \pm 0,07$ mmol/l față de $1,7 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media HDL-C – $1,3 \pm 0,03$ mmol/l, față de $1,8 \pm 0,02$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$), iar media pentru TG serice de $1,7 \pm 0,06$ mmol/l, față de $1,0 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$).

Confruntând valorile aceluiași parametri la copiii normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor, am constatat tendințe similare: media C-T a fost de $4,7 \pm 0,07$ mmol/l față de $4,5 \pm 0,05$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,01$); media LDL-C – $2,4 \pm 0,08$ mmol/l față de $1,7 \pm 0,04$ la lotul martor ($p < 0,001$); media HDL-C – $1,4 \pm 0,03$ mmol/l, față de $1,8 \pm 0,02$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$), iar cea a TG a fost de $1,4 \pm 0,05$ față de $1,0 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$). Astfel, constatându-se valori majorate ale tuturor parametrilor analizați, exceptând valorile pentru HDL-C, atât la copiii hipertensivi, cât și cei normotensivi în raport cu valorile înregistrate la lotul martor, argumentul explicativ fiind prezența supraponderabilității sau obezității.

Comparând loturile de cercetare între ele, după variabilele metabolismului lipidic, am obținut la copiii hipertensivi valori semnificativ statistice mai înalte ale tuturor parametrilor analizați, exceptând valorile pentru HDL-C, la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (tabelul 1).

Prin urmare, cele mai pertinente dereglări ale metabolismului lipidic s-au diagnosticat la copiii care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate și HTA.

Aspecte ale metabolismului glucidic, hiperinsulinemia/insulinorezistența

Pentru cuantificarea rezistenței la insulină există diverse instrumente – directe și indirecte. La adulți o valoare a indicelui HOMA IR de 2,5 este considerată drept indicator indirect al insulinorezistenței, dar o valoare de referință la copii nu a fost stabilită. Studiile efectuate au raportat valori ale HOMA IR la copii variind între 2,22 și 3,16 [5, 6]. Există și variații de vârstă ale insulinorezistenței. În perioada pubertății se poate aprecia o insulinorezistență tranzitorie, care se inițiază la debutul pubertății, atinge maximum la mijlocul ei și revine la valorile prepubertare după instalarea pubertății. Se consideră că nivelele crescute ale hormonului de creștere, hormonii sexuali și factorul de creștere *insulin-like* determină aceste variații fiziologice ale insulinorezistenței. Din aceste motive până la moment nu există valori de referință ale insulinemiei în funcție de vârstă, gen, rasă și statusul pubertar. Williams et al. (anul 2002) recomandă valorile insulinei < de $15 \mu\text{U/ml}$ ca fiind normale, $15-20 \mu\text{U/ml}$ – *borderline*, iar cele > de $20 \mu\text{U/ml}$ ca majorate [7]. Acest fapt a motivat analizarea valorilor insulinei serice și indicelui HOMA IR în raport cu valorile lotului martor, precum și în funcție de vârstă și gen. Astfel, valori mai înalte ale insulinei serice am obținut la copiii hipertensivi, comparativ cu cei normotensivi, precum și în raport cu lotul martor ($24,1 \pm 1,28$ vs $15,5 \pm 0,78$ vs $10,5 \pm 0,79 \mu\text{U/ml}$; toate $p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ($5,1 \pm 0,29$ vs $3,3 \pm 0,19$ vs $1,8 \pm 0,11$; toate $p < 0,001$) (fig. 1).

Totodată, valorile insulinei serice au crescut cu vârsta, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, obținându-se valori mai elevate la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani decât la copiii normotensivi și lotului

Tabelul 1

Valorile medii ale parametrilor metabolismului lipidic în funcție de loturile cercetate

	Supraponderali sau obezi (N=218)						Lot martor normotensivi normoponderali (N=50)			p 1,2	p 1,3	p 2,3
	cu HTA (N=108)			fără HTA (N=110)			N	M	m			
	N	M	m	N	M	m						
C-T	108	5,1	0,07	110	4,7	0,07	50	4,5	0,05	<0,01	<0,001	<0,01
HDL-C	108	1,3	0,03	110	1,4	0,03	50	1,8	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
LDL-C	108	2,8	0,07	110	2,4	0,08	50	1,7	0,04	<0,001	<0,001	<0,001
TG	108	1,7	0,06	110	1,4	0,05	50	1,0	0,04	<0,01	<0,001	<0,001

Notă: C-T – colesterol total (mmol/l), HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă (mmol/l), LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă (mmol/l), TG – trigliceride (mmol/l).

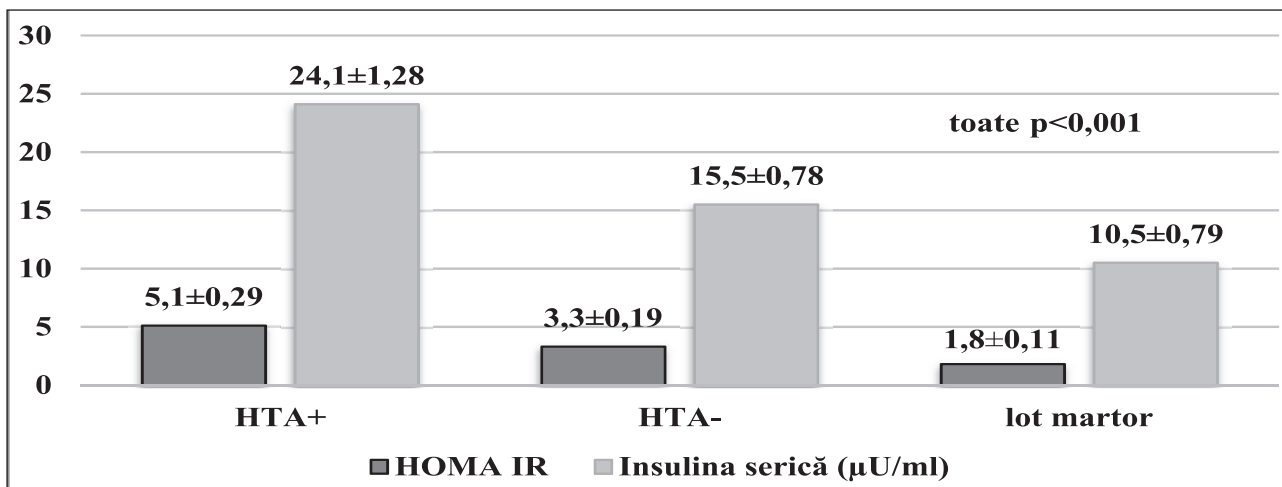


Fig. 1. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR în funcție de loturile cercetate la copiii cu vârsta 10-18 ani

martor de vârstă similară (26,9±1,80 vs 19,7±0,83 vs 13,0±0,78 μU/ml). Diferențele de lot și vârstă au fost concludente statistic (p<0,001). Aceeași tendință s-a constatat și pentru indicele HOMA IR (p<0,001; tabelul 2). Cât privește valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR în funcție de gen, am obținut valori mai înalte, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, la fetele cu vârsta > de 16 ani. Însă cel mai superior nivel al insulinei serice și indicelui HOMA IR a fost diagnosticat la fetele hipertensive cu vârsta > de 16 ani,

comparativ cu băieții hipertensivi de vârstă similară (31,4±3,40 vs 22,8±1,04 μU/ml; p<0,01 și, respectiv, 7,0±0,86 vs 4,8±0,24; p<0,01; tabelul 2).

Raportând valorile insulinei serice obținute la copiii din studiul de cercetare la valorile de referință după Williams et al. am constatat că numai 14,81% din copiii hipertensivi și 49,09% din cei normotensivi au avut un nivel normal al acesteia. Valori *borderline* au fost diagnosticate la 30,56% din copiii hipertensivi și la 27,27% din cei normotensivi. Nivele majorate au

Tabelul 2

Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR în funcție de lot, vârstă și gen

		Supraponderali/obezi (N=218)						Lotul martor (N=50)			
		cu HTA (N=108) N M m			fără HTA (N=110)			N	M	m	
		N	M	m	N	M	m				
Insulina (μU/ml)	10<16 ani	52	21,0	1,73	58	11,8	1,07	25	8,1	0,58	
	>16 ani	56	26,9	1,80	52	19,7	0,83	25	13,0	0,78	
F _{lot} =41,02, p _{lot} <0,001; F _{vârstă} =34,24, p _{vârstă} <0,001											
HOMA IR	10<16 ani	52	4,2	0,32	58	2,6	0,275	25	1,4	0,112	
	>16 ani	56	5,9	0,46	52	4,0	0,205	25	2,3	0,138	
F _{lot} =41,12, p _{lot} <0,001; F _{vârstă} =28,17, p _{vârstă} <0,001											
Insulina (μU/ml)	băieți	10<16 ani	28	19,1	2,09	30	2,6	0,275	13	7,1	0,50
		>16 ani	29	22,8	1,04	28	19,6	1,40	13	11,6	1,12
	fetețe	10<16 ani	24	23,3	2,85	28	12,4	1,39	12	9,2	1,00
		>16 ani	27	31,4	3,40	24	19,8	0,79	12	14,5	0,93
F _{lot} =42,13, p _{lot} <0,001; F _{vârstă} =35,17, p _{vârstă} <0,001; F _{gen} =8,12, p _{gen} <0,01											
Indicele HOMA	băieți	10<16 ani	28	3,9	0,38	30	2,5	0,42	13	1,2	0,08
		>16 ani	29	4,8	0,24	28	4,0	0,33	13	2,0	0,19
	fetețe	10<16 ani	24	4,7	0,54	28	2,8	0,36	12	1,6	0,21
		>16 ani	27	7,0	0,86	24	4,0	0,23	12	2,5	0,17
F _{lot} =42,24, p _{lot} <0,001; F _{vârstă} =28,94, p _{vârstă} <0,001; F _{gen} =8,22, p _{gen} <0,01											

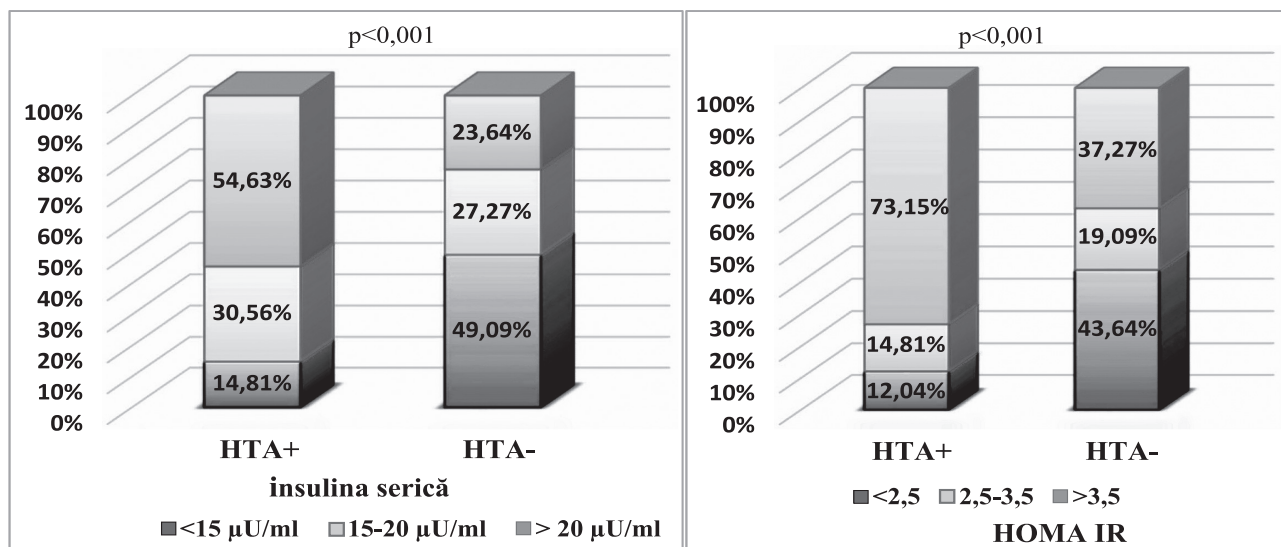


Fig. 2. Prezentarea comparativă a loturilor de cercetare în funcție de valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR

foșt înregistrate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei normotensivi ($\chi^2=33,568$; $p<0,001$). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicele HOMA IR: 12,04% din copiii hipertensivi și 43,64% din cei normotensivi au avut un nivel al indicelui HOMA IR mai mic de 2,5. Valori între 2,5-3,5 au prezentat 14,81% din copiii hipertensivi și 19,09% din cei normotensivi, iar un indicele HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% din cei normotensivi ($p<0,001$). Datele obținute sunt reflectate în figura 2.

Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic cu IMC ($r=+0,58$, CA ($r=+0,65$), valorile C-T ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,42$), TG ($r=+0,42$), GB ($r=+0,23$), TAS ($r=+0,48$; $p<0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,48$; $p<0,001$). Aceeași tendință s-a consemnat și pentru indicele HOMA IR – o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,49$) și una pozitivă cu IMC ($r=+0,63$), CA ($r=+0,65$), TAS ($r=+0,45$; $p<0,001$), valorile C-T ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,45$), TG ($r=+0,45$), GB ($r=+0,46$) (tabelul 3).

Cele expuse sugerează că excesul ponderal se implică în modificarea glicemiei bazale, apariția hiperin-

sulinemiei/insulinorezistenței. Ponderele mai înaltă a acestor dereglări metabolice la copiii care au asociat la statutul de supraponderal sau obez și HTA, denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența constituie o verigă de legătură patogenică între obezitate și HTA.

Aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponectinei și al corelațiilor cu alți indicatori

Analizând nivelul seric al adiponectinei la copiii cu vârsta de 10-18 ani, raportat la lotul martor, am obținut un nivel mai mic al acesteia la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ($5,8\pm 0,12$ ng/ml), cât și normotensivi ($7,1\pm 0,18$ ng/ml) față de lotul martor ($11,0\pm 0,33$ ng/ml) (toate $p<0,001$). Evidențele sugerează că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază nivele diminuate ale adiponectinei serice. Comparând loturile de cercetare între ele, am obținut o valoare mai mică a adiponectinei la copiii hipertensivi față de cei normotensivi ($p<0,001$). Nivelul seric al leptinei – o altă adipokină cercetată, s-a obținut mai elevat la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ($15,8\pm 0,66$ ng/ml), cât și normotensivi ($11,5\pm 0,51$ ng/ml $p<0,001$), comparativ cu lotul martor ($7,9\pm 0,23$ ng/ml; $p<0,001$).

Tabelul 3

Corelația insulinei serice și a indicelui HOMA IR cu parametrii metabolici și valorile tensionale

Variable		IMC	CA	TAS	GB	C-T	LDL-C	TG	HDL-C
Insulina	r	+0,58	+0,65	+0,48	+0,23	+0,37	+0,42	+0,42	-0,48
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HOMA IR	r	+0,63	+0,65	+0,45	+0,46	+0,37	+0,45	+0,45	-0,49
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdomenului, TAS – tensiunea arterială sistolică, GB – glicemia bazală, C-T – colesterol total, HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă TG – trigliceride.

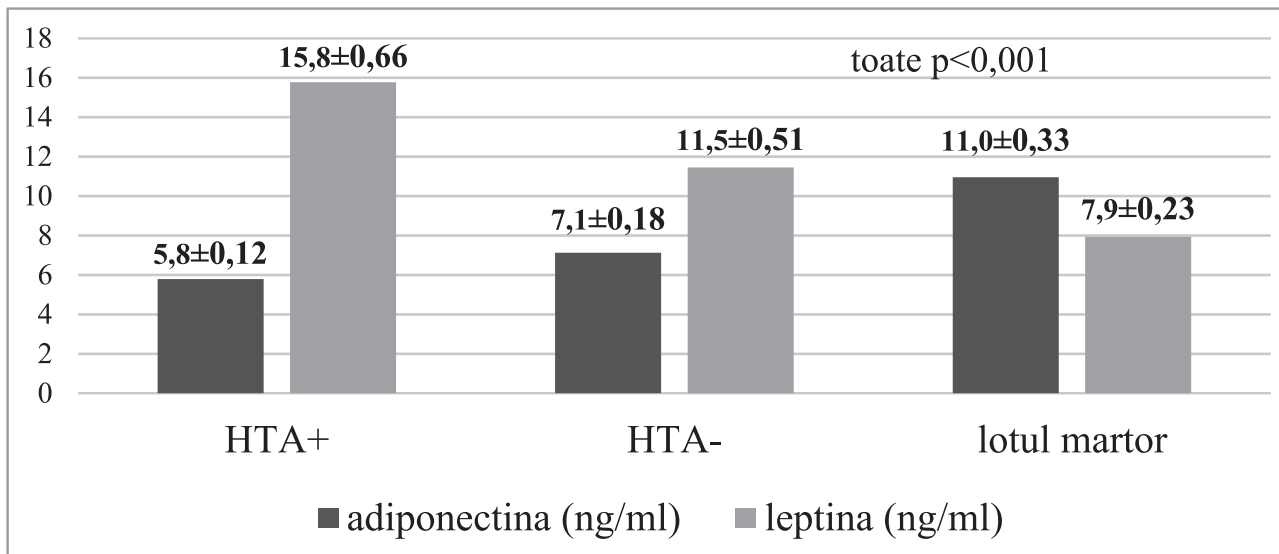


Fig. 3. Valorile adipokinelor în funcție de loturile cercetate la copiii cu vârsta 10-18 ani

Totodată, valorile acesteia au fost mai înalte la copiii hipertensivi decât la cei normotensivi ($p < 0,001$), ceea ce indică că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază un nivel majorat al leptinei serice (fig. 3).

Concentrația serică a adipokinelor la copii variază în funcție de vârstă, greutatea corporală, precum și în funcție de gen. Din acest motiv, până la vârsta de 18 ani nu sunt stabilite normative certe ale acestora.

Diferențele de gen, în opinia unor autori, sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenilor, progesteronului și efectul supresiv al androgenilor [8]. În cercetarea efectuată cel mai înalt nivel seric al leptinei s-a obținut la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani ($17,9 \pm 1,03$ ng/ml), față de copiii cu vârsta $10 < 16$ ani ($13,5 \pm 0,67$ ng/ml). Printre copiii normotensivi un nivel seric mai înalt al leptinei s-a constatat, de asemenea, la cei cu vârsta

Tabelul 4

Valorile serice ale adipokinelor cercetate în funcție de lot vârstă și gen

		Supraponderali/obezi (N=218)						Lotul martor N=50			
		cu HTA (N=108)			fără HTA (N=110)			N	M	m	
		N	M	m	N	M	m				
Leptina (ng/ml)	10<16 ani	52	13,5	0,67	58	9,7	0,66	25	7,3	0,27	
	>16 ani	56	17,9	1,03	52	13,4	0,70	25	8,5	0,34	
$F_{lot} = 41,85, p_{lot} < 0,001; F_{vârsta} = 32,93, p_{vârsta} < 0,001$											
Adiponectina (ng/ml)	10<16 ani	52	6,0	0,20	58	8,0	0,24	25	9,6	0,26	
	>16 ani	56	5,6	0,15	52	6,1	0,20	25	12,3	0,48	
$F_{lot} = 144,95, p_{lot} < 0,001; F_{vârsta} = 4,40, p_{vârsta} < 0,05$											
Leptina (ng/ml)	băieți (ani)	10<16	28	12,7	1,02	30	8,5	0,70	13	6,6	0,20
		>16	29	15,2	1,26	28	11,9	0,89	13	7,4	0,38
	fetițe (ani)	10<16	24	14,4	0,80	28	10,9	1,11	12	8,2	0,41
		>16	27	20,8	1,48	24	15,2	1,00	12	9,8	0,31
$F_{lot} = 45,52, p_{lot} < 0,001; F_{vârsta} = 32,82, p_{vârsta} < 0,001; F_{gen} = 24,16, p_{gen} < 0,001$											
Adiponectina (ng/ml)	băieți (ani)	10<16	28	6,0	0,27	30	8,2	0,32	13	9,1	0,26
		>16	29	5,8	0,21	28	6,3	0,30	13	11,6	0,69
	fetițe (ani)	10<16	24	6,0	0,29	28	7,8	0,37	12	10,2	0,42
		>16	27	5,4	0,22	24	5,9	0,27	12	13,1	0,62
$F_{lot} = 144,40, p_{lot} < 0,001; F_{vârsta} = 4,38, p_{vârsta} < 0,05; F_{gen} = 0,01, p_{gen} > 0,05$											

> de 16 ani ($13,4 \pm 0,70$ ng/ml), față de cei cu vârsta $10 < 16$ ani ($9,7 \pm 0,66$ ng/ml). Tendințe similare s-au consemnat și în lotul martor (>16 ani – $8,5 \pm 0,34$ vs $10 < 16$ ani – $7,3 \pm 0,27$ ng/ml). Diferențele în funcție de vârstă ($F=32,93$, $p < 0,001$) și lot ($F=41,85$; $p < 0,001$) au fost concludente statistic. Diferențe valide statistic s-au constatat și în funcție de gen ($F=24,16$; $p < 0,001$). Fetițele hipertensive cu vârsta > de 16 ani ($20,8 \pm 1,48$ ng/ml) au fost diagnosticate cu cele mai înalte valori serice ale leptinei, iar cele mai mici – s-au constatat la băieții lotului martor cu vârsta $10 < 16$ ani ($6,6 \pm 0,20$ ng/ml). În timp ce leptina a atins cele mai înalte valori serice la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani, adiponectina, o altă adipokină cercetată, a înregistrat la acești copii cele mai mici valori ($5,6 \pm 0,15$ ng/ml), comparativ cu valorile consemnate la copiii normotensivi ($6,1 \pm 0,20$ ng/ml) și lotului martor ($12,3 \pm 0,48$ ng/ml) de vârstă similară. Printre copiii cu vârsta $10 < 16$ ani s-au constatat aceleași tendințe – un nivel mai mic al adiponectinei la copiii hipertensivi ($6,0 \pm 0,20$ ng/ml) față de cei normotensivi ($8,0 \pm 0,24$ ng/ml) și lotului martor ($9,6 \pm 0,26$ ng/ml). Diferențele constatate au avut semnificație statistică de lot ($p < 0,001$) și vârstă ($p < 0,05$), dar nu au avut semnificație statistică de gen ($p > 0,05$) (tabelul 4).

Prin urmare, nivelul seric al leptinei a crescut, în timp ce cel al adiponectinei a scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate și de valorile tensionale. Leptina s-a apreciat mai înaltă la genul feminin, iar adiponectina s-a înregistrat fără diferențe semnificative de gen.

SM (după IDF) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii incluși în cercetare. Copiii diagnosticați cu SM

s-au remarcat prin cele mai mici valori ale adiponectinei ($5,2 \pm 0,16$ vs $6,8 \pm 0,13$ ng/ml; $p < 0,001$), dar cele mai mari ale leptinei ($20,5 \pm 0,95$ vs $11,7 \pm 0,39$ ng/ml; $p < 0,001$) (fig.4).

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul adiponectinei serice cu valorile C-T ($r = -0,39$, $p < 0,001$), LDL-C ($r = -0,55$, $p < 0,001$), TG ($r = -0,46$, $p < 0,001$), IMC ($r = -0,65$, $p < 0,001$), CA ($r = -0,62$, $p < 0,001$), GB ($r = -0,29$, $p < 0,001$), insulinei serice ($r = -0,50$, $p < 0,001$) și una pozitivă cu valorile HDL-C ($r = +0,62$, $p < 0,001$). Prezintă interes și corelația negativă, veridică statistică, a adiponectinei cu leptina serică ($r = -0,59$, $p < 0,001$) și markerii proinflamatori: TNF- α ($r = -0,67$, $p < 0,001$), hs-PCR ($r = -0,76$, $p < 0,001$). Cele relatate sugerează că hipoadiponectinemia contribuie la inflamația cronică sistemică la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelelor serice ale markerilor proinflamatori și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

Printre corelațiile urmărite între nivelul seric al leptinei cu parametrii evaluați pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ($r = +0,68$, $p < 0,001$), CA ($r = +0,75$, $p < 0,001$), C-T ($r = +0,49$, $p < 0,001$), LDL-C ($r = +0,57$, $p < 0,001$), TG ($r = +0,47$, $p < 0,001$), GB ($r = +0,25$, $p < 0,001$), insulina serică ($r = +0,69$, $p < 0,001$), TNF- α ($r = +0,76$, $p < 0,001$) și hs-PCR ($r = +0,73$, $p < 0,001$). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ($r = -0,51$, $p < 0,001$) și ale adiponectinei serice

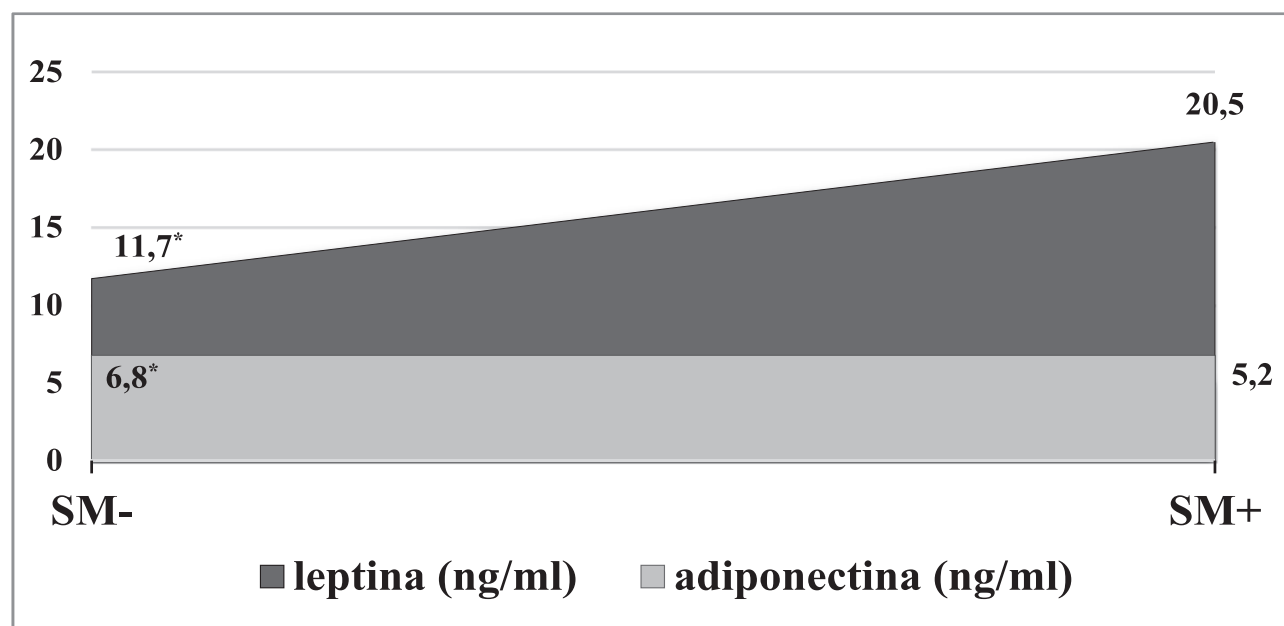


Fig. 4. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatori în funcție de loturile cercetate

Notă: * $p < 0,001$.

Tabelul 5

Corelațiile adipokinelor cu indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Variabile	Adiponectina		Leptina	
	r	p	r	p
IMC	-0,65	<0,001	+0,68	<0,001
CA	-0,62	<0,001	+0,75	<0,001
TAS	-0,47	<0,001	+0,49	<0,001
TAD	-0,33	<0,001	+0,37	<0,001
GB	-0,29	<0,001	+0,25	<0,001
C-T	-0,39	<0,001	+0,49	<0,001
HDL-C	+0,62	<0,001	-0,51	<0,001
LDL-C	-0,55	<0,001	+0,57	<0,001
TG	-0,46	<0,001	+0,47	<0,001
Insulina	-0,50	<0,001	+0,69	<0,001
TNF- α	-0,67	<0,001	+0,76	<0,001
hs-PCR	-0,76	<0,001	+0,73	<0,001

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 necrozei tumorale alfa, hs-PCR – proteina C reactivă înalt sensibilă.

($r = -0,59$, $p < 0,001$). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei și cea negativă a adiponectinei cu valorile TAS ($r = +0,49$, $p < 0,001$; $r = -0,47$, $p < 0,001$) și TAD ($r = +0,37$, $p < 0,001$; $r = -0,33$, $p < 0,001$), ambele semnificative statistic (tabelul. 5).

Discuții

Obezitatea copilului a atins proporții epidemice la nivel mondial, fiind considerată un factor de risc pentru HTA esențială și tulburări metabolice. În etiopatogenia acesteia un rol important se atribuie funcției endocrine a țesutului adipos, care constă în secreția adipokinelor de către adipocite [9], unele dintre ele, cum ar fi leptina și adiponectina, au fost studiate și în contextul HTA și al tulburărilor metabolice asociate obezității. În cercetarea efectuată am investigat nivelul acestor adipokine la 218 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani, divizați în funcție de valorile tensionale în lotul de hipertensivi – 108 copii și lotul de normotensivi – 110 copii.

În pofida faptului că ambele loturi de cercetare au întrunit copii supraponderali și obezi, cele mai pertinente dereglări în metabolismul lipidic au prezentat copiii care au asociat valori majorate ale tensiunii arteriale, ceea ce indică prezența unui profil mai aterosgen la acești copii.

Analizând nivelul seric al adipokinelor am obținut pentru leptină valori majorate, în raport cu lotul marotor ($8,1 \pm 0,25$ ng/ml), la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ($15,5 \pm 0,71$ ng/ml), cât și normotensivi ($11,2 \pm 0,52$ ng/ml), indicând faptul că atât excesul

ponderal, cât și HTA asociază nivele majorate ale acesteia, însă cele mai înalte valori s-au obținut la copiii hipertensivi ($p < 0,001$). De remarcat și faptul că nivelul leptinei a crescut cu vârsta, valorile tensionale și IMC fiind cel mai înalt la copiii hipertensivi și de genul feminin. Rezultate similare s-au obținut și în alte studii. Într-o cercetare, la care au participat 357 copii supraponderali (vârsta medie 9,5 ani), s-a obținut un nivel seric al leptinei semnificativ legat de gen (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml; $p = 0,003$), genul feminin și IMC mai mare s-au asociat semnificativ și independent cu leptina serică crescută [10]. O valoare mai mică a leptinei vizavi de studiul precedent însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi ($19,9 \pm 7,4$ ng/ml), față de grupul de control ($7,9 \pm 5,1$ ng/ml), s-a obținut și într-o altă cercetare la care au participat 63 de copii obezi, prepubertari de ambele genuri și un grup de control din același număr de copii normoponderali [11]. Însă alte cercetări indică faptul că leptina este elevată la subiecții hipertensivi independent de greutatea corporală. Galletti și Asferg, efectuând independent cercetări prospective, au constatat că concentrația plasmatică a leptinei prezice independent debutul HTA [12, 13]. Mecanismele prin intermediul cărora leptina crește valorile tensionale sunt insuficient elucidate în literatura de specialitate. Creșterea fluxului simpatic constituie unul dintre aceste mecanisme. Leptina activează sistemul nervos simpatic, atât la nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât și prin acțiuni periferice locale. Creșterea activității sistemului simpatic renal rezidă în retenție de sodiu, expansiune volemică

și HTA. Leptina promovează și eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, cum ar fi angiotensina II și endotelina-1, crescând astfel valorile tensionale. De rând cu acțiunile sale presoare, leptina afectează aterogeneza, angiogeneza și tromboza, prin intermediul unor mecanisme directe și indirecte. La nivel vascular leptina pare să potențeze secreția diferitelor citokine proinflamatorii (PCR, TNF α , IL 2 și 6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [14]. Printre corelațiile leptinei, urmărite în cercetarea noastră, pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ($r=+0,68$, $p<0,001$), CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,49$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,57$, $p<0,001$), TG ($r=+0,47$, $p<0,001$), GB ($r=+0,25$, $p<0,001$), insulina serică ($r=+0,69$, $p<0,001$), TNF- α ($r=+0,76$, $p<0,001$) și hs-PCR ($r=+0,73$, $p<0,001$). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, veridică din punct de vedere statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ($r=-0,51$, $p<0,001$) și ale adiponectinei serice ($r=-0,59$, $p<0,001$). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei cu valorile TAS ($r=+0,49$, $p<0,001$) și TAD ($r=+0,37$, $p<0,001$).

Adiponectina este o altă proteină secretată exclusiv de către adipocite. Spre deosebire de leptină, adiponectina posedă proprietăți antiinflamatoare, insulinsensibilizante și antiaterogene. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucidic, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării macrofagilor în celule spumă și diminuarea proliferării și migrării celulelor musculare netede [15, 16]. Hipoadiponectinemia s-a asociat atât în modele animale, cât și umane cu HTA, DZ tip 2, rezistența crescută la insulină, nivel majorat de trigliceride și diminuat de HDL, obezitate dar și cu inflamația [17]. Noi am obținut valorile adiponectinei semnificativ mai mici la copiii hipertensivi ($5,9\pm 0,13$ ng/ml) și normotensivi ($7,2\pm 0,19$ ng/ml), față de lotul martor ($10,6\pm 0,35$ ng/ml), însă cele mai mici valori au avut copiii hipertensivi ($p<0,001$). Rezultate similare au obținut Paolo Brambilla și colegii săi în studiul efectuat ($n=186$, vârsta 5-18 ani). Copiii obezi hipertensivi au avut o concentrație a adiponectinei serice mai mică ($7,11\pm 4,16$ ng/ml), față de cei normoponderali normotensivi ($12,62\pm 6,28$ ng/ml) ($p<0,0001$). Valori intermediare ale adiponectinei s-au constatat la copii obezi normotensivi ($9,10\pm 3,99$ ng/ml), precum și la copiii normoponderali hipertensivi ($9,81\pm 4,21$ ng/ml). Totodată, o reducere de 10 ori (de exemplu, o unitate pe scara \log_{10}) a nivelului de adiponectină s-a asociat

cu o probabilitate de 50% de a avea HTA [18]. În cercetarea noastră valorile adiponectinei au fost mai mici la copiii care au asociat la supraponderabilitate/obezitate valori majorate ale tensiunii arteriale, însă cele mai mici valori serice ale adiponectinei s-au înregistrat la copiii diagnosticați cu SM. Cât privește diferențele de gen ale adiponectinei – nu s-a constatat veridicitate statistică. Rezultate similare s-au înregistrat și în alte studii. În studiul efectuat de Medina-Bravo P. și colegii săi valorile adiponectinei au diminuat cu creșterea adipozității abdominale [19]. Într-un alt studiu epidemiologic, adiponectina s-a corelat negativ cu citokinele proinflamatorii. Aceste observații sunt în acord cu datele experimentale care demonstrează proprietățile de protecție ale adiponectinei împotriva inflamației. Adiponectina atenuează producerea de TNF- α în macrofagile de cultură, care este însoțită de diminuarea activității factorului nuclear kB [16]. Corelarea negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, cum ar fi TNF- α ($r=-0,67$, $p<0,001$) și hs-PCR ($r=-0,76$, $p<0,001$), consemnată în studiul nostru, denotă faptul că hipoadiponectinemia contribuie la dezvoltarea inflamației cronice sistemice la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelului seric al markerilor proinflamatori și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

Rezistența la insulină este, de asemenea, de valență esențială în patogeneza și evoluția clinică a pacienților cu HTA. Ea poate fi o punte de legătură între obezitate și HTA. Mecanismele prin intermediul cărora rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia pot crește tensiunea arterială includ: efectul antinatriuretic al insulinei, creșterea activității SNS, creșterea răspunsurilor la vasoconstrictoarele endogene, modificarea transportului transmembranar al cationilor, afectarea vasodilației endotelial-dependente, proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare etc. [20]. Noi am obținut valori mai înalte ale insulinei serice la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi și copiii lotului martor ($24,1\pm 1,28$ vs $15,5\pm 0,78$ și $10,5\pm 0,79$ μ U/ml; $p<0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ($5,1\pm 0,29$ vs $3,3\pm 0,19$ și $1,8\pm 0,11$; $p<0,001$). Totodată, valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR au crescut cu vârsta atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, însă cel mai superior nivel al insulinei și indicelui HOMA IR s-a diagnosticat la fetele hipertensive cu vârsta > de 16 ani față de băieții hipertensivi de vârstă similară ($31,4\pm 3,40$ vs $22,8\pm 1,04$ μ U/ml; $p<0,01$) și, respectiv, $7,0\pm 0,86$ vs $4,8\pm 0,24$; $p<0,01$). Raportând valorile insulinei obținute la valorile de referință după Williams et al., s-au diagnosticat nivele majorate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei nor-

motensivi ($\chi^2=33,568$; $p<0,001$), iar un indice HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% dintre cei normotensivi ($p<0,001$). 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). Conform autorilor, excesul de greutate a fost cel mai important factor determinant al rezistenței la insulină, reprezentând 29,1% din variația HOMA IR [21]. 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, insulinorezistența 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) [22]. Insulina serică în cercetarea noastră a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ($r=+0,58$, CA ($r=+0,65$), valorile C-T ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,42$), TG ($r=+0,42$), GB ($r=+0,23$), TAS ($r=+0,48$; $p<0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,48$; $p<0,001$). Aceeași 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 ($r=+0,65$), valorile C-T ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,45$), TG ($r=+0,45$), GB ($r=+0,46$), TAS ($r=+0,45$; $p<0,001$).

SM (*după IDF*) s-a diagnosticat la 21,1% din copiii incluși în cercetare. Patogenia SM continuă să trezească și ea multe discuții în literatura de specialitate, rămânând un subiect deschis pentru cercetări științifice 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 insulinic. Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia SM, existând chiar lucrări contradictorii [23, 24]. Noi am obținut valorile adiponectinei serice ($5,2\pm 0,16$ vs $6,8\pm 0,13$ ng/ml; $p<0,001$) semnificativ statistic mai mici, iar cele ale leptinei mai mari ($20,5\pm 0,95$ vs $11,7\pm 0,39$ ng/ml; $p<0,001$) la copiii diagnosticați cu SM față de copiii fără SM. Aceste constatări se acordă cu datele raportate de o serie de studii cum ar fi cercetarea efectuată de Miguel Klünder-Klünder 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 ($p<0,001$) [17]. Utilitatea adiponectinei ca marker pentru SM a fost demonstrată și de un studiu prospectiv cu durată de 3 ani, în care nivelul adiponectinei serice la copiii coreeni a prezis dezvoltarea SM [25].

Rezumând asupra celor prezentate pe punctul de esență a studiului realizat conchidem că obezitatea consemnată în creștere la nivel mondial se implică în constituirea morbidității prin HTA și SM încă la vârsta de copil.

Concluzii

1. Copiii care au asociat la excesul ponderal valori majorate ale tensiunii arteriale s-au remarcat față de copiii normotensivi prin dereglări mai importante în parametrii metabolismului lipidic, ceea ce indică la un profil mai aterosgen la acești copii. SM (*după IDF*) s-a diagnosticat la 21,1% din copiii supraponderali și obezi incluși în cercetare.

2. Conform rezultatelor cercetării, valorile serice ale leptinei au crescut, în timp ce cele ale adiponectinei au scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate de obezitate și valorile tensionale. Leptina serică s-a atestat veridic mai elevată la genul feminin, iar adiponectina s-a consemnat fără diferențe semnificative de gen. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia au avut o relație consecventă atât cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează despre implicarea acestor adipokine în realizarea HTA și SM la copiii supraponderali/obezi și posibilitatea utilizării lor drept biomarkeri ai acestora.

3. Corelația negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, consemnată în prezentul studiu, denotă faptul că hipoadiponectinemia se asociază cu nivele serice sporite ale markerilor proinflamatori la copiii supraponderali și obezi, facilitează dezvoltarea unei inflamații cronice sistemice și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

4. Ponderea semnificativ statistic mai mare a hiperinsulinemiei și insulinorezistenței la copiii hipertensivi supraponderali și obezi din cercetare, precum și corelația directă a acesteia cu IMC, CA și valorile tensionale denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența reprezintă o verigă patogenică în relația dintre obezitate și HTA.

Bibliografie

1. Dhastagir Sheriff. *Leptin and Hypertension-A Perspective*. EC Endocrinology and Metabolic Research. 3.6, 2018, p. 225-229.
2. Chaldakov G., Fiore M., Tonchev A., Aloe L. *Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology*. Cell biology international. 2010, 34, p.1051-1053.

3. Cucuianu M., Brudaşcă I. *Mecanisme biochimice implicate în asocierea obezităţii cu hipertensiunea arterială şi cu ateroscleroza*. Clujul Medical. 2011, 84, p. 355-360.
4. Poyrazoglu S., Bas F., Darendeliler F. *Metabolic syndrome in young people*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014, 21, p. 56-63.
5. Keskin M. et. al. *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics. 2005, 115, p. 500-503.
6. Tresaco B. et. al. *Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children*. Journal of Physiology and Biochemistry. 2005, 61, p. 381-388.
7. Williams C. et. al. *Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation. 2002, 106, p.143-160.
8. Миняйлова Н., Сундукова Е., Ровда Ю. *Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков*. Педиатрия. 2009, 88(6), с. 6-13.
9. AL-Suhaimi E., Shehzad A. *Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity*. European Journal of Medical Research. 2013, 18, p. 12.
10. Antunes H., Santos C., Carvalho S. *Serum leptin levels in overweight children and adolescents*. British Journal of Nutrition. 2009, 101, p.1262-1266.
11. Aygun A. et. al. *Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children*. Mediators of Inflammation. 2005, 3, p.180-183.
12. Galletti F. et. al. *High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93, p. 3922-3926.
13. Asferg C. et. al. *Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study*. Am J Hypertens. 2010, 23, p. 327-333.
14. Schutte A., Schutte R. *Leptin: a cardiovascular perspective*. JEMDSA. 2012, 17, p. 72-76.
15. Yiannikouris F. et. al. *Adipokines and blood pressure control*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010, 19, p.195-200.
16. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. *Adiponectin and hypertension*. American Journal of Hypertension. 2011, 24, p. 263-269.
17. 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, p. 88.
18. Brambilla P. et. al. *Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children*. Am J Hypertens. 2013, 26, p. 257-264.
19. Medina-Bravo P. et. al. *Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents*. Arch Med Res. 2011, 42, p.115-121.
20. Reaven G. *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences*. J Clin Hypertens. 2011, 13, p. 238-243.
21. Lee J. et al. *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. Adolescents*. Diabetes Care. 2006, 29, p. 2427-2432.
22. Bacha F. et al. *Are obesity related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care. 2006, 29(7), p. 1559-160.
23. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. *Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed*. PediatrClin North Am. 2011, 58, p.1241-1255.
24. Patel P., Abate N. *Body Fat Distribution and Insulin Resistance*. Nutrients. 2013, 5, p. 2019-2027.
25. 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, 93, p. 19-26.

ESTIMAREA UNOR MARKERI AI DISFUNȚIEI ENDOTELIALE LA COPIII HIPERTENSIVI SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI CU ISTORIC FAMILIAL AGRAVAT

Lilia BICHI-THOREAC – cercetător științific,
Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr. șt. med., conf. cercetător,
Svetlana COJOCARI – dr. șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie.
IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „V. Ignatenco”
e-mail: lilia110976@rambler.ru

Rezumat

Disfuncția endotelială reprezintă una din verigile patogenice ale hipertensiunii arteriale (HTA) esențiale, iar anamnestical familial agravat constituie un factor de risc puternic corelat cu HTA esențială. Scopul studiului a fost estimarea nivelului seric al homocisteinei (*Hcy*), oxidului nitric (NO), S-nitrosotiolilor ca markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi cu exces ponderal și cu un istoric familial agravat prin boli cardiovasculare (BCV) până la vârsta de 45 ani la gradul I de rudenie. **Material și metode:** Studiul a inclus 75 copii hipertensivi supraponderali/ obezi (vârsta medie –14,6 ani), care au fost divizați în funcție de anamnestical eredocolateral agravat (AEC) prin BCV până la vârsta de 45 ani la gradul I de rudenie astfel: lotul I – 35 copii (22 băieți; 13 fete) fără AEC, lotul II – 40 copii (28 băieți; 12 fete) cu AEC. Lotul de control l-a constituit 35 de copii normotensivi normoponderali, practic sănătoși, similari după vârstă și gen. NO s-a apreciat prin metoda colorimetrică prin dozarea ionului de nitrit utilizând reactivul Griss. S-nitrosotiolii s-a determinat prin metoda fluorescenței [16]. *Hcy* s-a apreciat prin metoda cromatografiei lichid-diene. Drept valori normale ale *Hcy* s-au considerat limitele de 4-9 $\mu\text{mol/L}$ (NHANES III). **Rezultatele studiului:** Am obținut valori serice, semnificativ statistic, mai mari ale *Hcy* ($15,86 \pm 1,13$ vs $12,3 \pm 1,33$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$) la copiii cu un AEC (+) față de copii fără AEC (-), iar valorile serice ale NO au fost, semnificativ statistic, mai mici atât la copiii cu o AEC (+), cât și la copii fără AEC (-), în raport cu lotul martor ($74,4 \pm 1,50$ și $73,99 \pm 1,47$ vs $91,51 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). **Concluzie:** Anamnestical eredocolateral agravat, hiperhomocisteinemia și disfuncția endotelială joacă un rol important în realizarea HTA la copiii cu exces ponderal, iar *Hcy*, S-nitrosotiolii și NO pot fi utilizați drept markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, obezitate, copii, disfuncție endotelială.

Summary. Determination of some markers of endothelial dysfunction in children with arterial hypertension overweight/obesity with family history burdened by cardiovascular pathology

Endothelial dysfunction is considered one of the pathogenic links in the realization of AHT, but burdened family history is a strong unchangeable risk factor correlated to AHT at children. The objective of the investigation: Determination of the plasma level of homocystein (*Hcy*), nitric oxide (NO) and S-nitrosothiols at children with arterial hypertension, suffering from overweight and obesity with family history burdened by cardiovascular pathology, at first generation relatives up to the age of 45, as markers of endothelial dysfunction. **Material and Methods:** The research included 75 children (average age – 14,6) divided into 2 groups according to the presence of the family history (FH) burdened by cardiovascular pathology. Group I – 31 hypertensive children, with obesity and overweight, FH-; group II – 40 hypertensive children, with obesity and overweight, FH+. HCY was appreciated through the liquid chromatography with ion exchange. Serum level of NO was determined through the colorimetric method. S-nitrosothiols were detected by the fluorescence method. **Results:** We found higher homocystein values in children with FH (+) (15.86 ± 1.13) compared with the FH group (-) (12.3 ± 1.33 $\mu\text{mol/L}$;) ($p < 0.05$). Serum nitric oxide (NO) was statistically significantly lower in children with FH (+), as well as in children with FH (-) – (74.4 ± 1.50 and 73.99 ± 1.47) in comparison with the control group (91.51 ± 0.49 $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.001$). **Conclusions:** The aggravated family history, hyperhomocysteinemia, and endothelial dysfunction play an important role in the development of hypertension in overweight children, and *Hcy*, S-nitrosothiols, and NO can be used as markers of endothelial dysfunction in children with aggravated family history.

Key words: arterial hypertension, obesity, children, endothelial dysfunction.

Резюме. Определение некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом.

Эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических звеньев развития АГ, тогда как отягощенный анамнез в качестве неизменного фактора риска, достоверно коррелирует с АГ. Целью данного исследования было определение уровня сывороточного гомоцистеина, оксида азота (NO) и S-нитрозотиолов в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с АГ и избыточной массой тела/ожирением и отягощенным анамнезом у родственников I поколения в возрасте до 45 лет. **Материал и методы.** В исследова-

ние были включены 75 детей с АГ и избыточной массой тела/ожирением (средний возраст 14,6 лет) разделенные на две группы в зависимости от наличия отягощенного анамнеза, сердечно-сосудистой патологией (ОСА): I группа -35 детей (22 мальчика, 13 девочек) ОСА(-), II группа-40 детей (28 мальчиков, 12 девочек), ОСА(+). Контрольную группу составили 35 детей, с нормальными АД и весом. Оксид азота оценивали колориметрическим методом с помощью дозирования нитрит-иона по реакции Грисса. S-нитрозотиолы были определены флуоресцентным методом [16], тогда как Гомоцистеин (*Hcy*) был установлен хроматографическим методом. Нормальный уровень гомоцистеина составил 4-9 мкмоль/л (NHANES III). **Результаты:** Более высокий уровень гомоцистеина был выявлен у детей с ОСА(+) (15,86±1,13) по сравнению с группой ОСА(-) (12,3±1,33 мкмоль/л) ($p<0,05$). Сывороточный оксид азота (NO) был достоверно ниже у детей с ОСА(+), а также и у детей ОСА(-) (74,4±1,50 и 73,99±1,47) по сравнению с контрольной группой (91,51±0,49 мкмоль/л) ($p<0,001$). **Выводы:** Отягощенный семейный анамнез, гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в развитии АГ у детей с избыточным весом, а *Hcy*, S-нитрозотиолы и NO могут быть использованы в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, дети, эндотелиальная дисфункция.

Introducere

Anamnesticul familial agravat prin BCV prezintă un important factor de risc nemodificabil pentru HTA esențială. Natura ereditară a HTA esențiale este bine stabilită de numeroase studii de familie, care demonstrează corelația dintre HTA la părinți și copiii acestora. Cercetările de domeniu au dovedit o dublare a prevalenței HTA la persoanele cu antecedente familiale pozitive [1, 2]. Studiile longitudinale au arătat că adolescenții normotensivi, părinții cărora au avut HTA, au înregistrat tulburări metabolice precoce, cum ar fi niveluri mai mari ale insulinei plasmaticе, LDL colesterol, hipertrigliceridemie, precum și valori mai crescute ale TAS și TAD [3]. Printre diferite mecanisme propuse pentru a explica relația dintre HTA și istoricul familial pozitiv prin HTA, se regăsesc reabsorbția renală proximală crescută, transportul majorat de sodiu-litiu, excreția scăzută acalcreinei urinare, nivelul ridicat al acidului uric, concentrațiile plasmaticе ridicate ale insulinei, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, precum și factorii de mediu [4]. Totodată, predispoziția familială joacă un rol clinic important și în cazul asocierii HTA cu obezitatea [5]. Studiul realizat în Argentina pe un grup de 87 de adolescenți a demonstrat că adolescenții normotensivi cu părinți hipertensivi au avut TAS și indicele de masă corporală (IMC), semnificativ mai mari decât cei cu părinți normotensivi [4]. Obezitatea, în special distribuția excesivă de grăsime viscerală, activează un șir de mecanisme printre care și disfuncția endotelială [6].

Endoteliul vascular este un organ paracrin, endocrin și autocrin activ, care este indispensabil pentru reglarea tonusului vascular și pentru menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că acționează ca o membrană semipermeabilă, endoteliul este responsabil pentru reglarea stresului oxidativ prin eliberarea mediatorilor, cum ar fi NO, prostaciclina și endotelina, și controlul activității locale a angiotensinei II. Disfuncția endotelială este caracterizată prin alterarea funcțiilor de

reglare a endoteliului, rezultând o producție dezechilibrată a factorilor relaxanți și contractanți, mediatori procoagulanți și anticoagulanți sau substanțe care inhibă și promovează creșterea. Mecanismele fiziopatologice care duc la disfuncții endoteliale includ factorii de risc pentru bolile cardiovasculare cum ar fi hipercolesterolemia, consumul de tutun, rezistența la insulină, hiperglicemia, HTA, hiperhomocisteinemia sau o combinație a acestor factori. Reducerea producției și/sau biodisponibilitatea NO este considerată mecanismul central responsabil pentru disfuncția endotelială [7, 9]. Stabilitatea NO este dependentă de un număr de factori care predomină în mediul fiziologic, incluzând pH-ul, radicalii liberi derivați din oxigen (superoxid) și disponibilitatea grupării tiol. Tioli stabilizează NO prin reducerea radicalilor liberi proveniți din oxigen disponibili. În plus, și în mod important, tioli reacționează cu NO (prin NO^+ sau N_2O_3) pentru a forma tionitriți. Efectele biologice ale NO sunt în mare parte mediate prin S-nitrozilarea peptidelor și a proteinelor pentru producerea S-nitrozotiolilor bioactivi (S-Nitroso-cisteina, S-Nitroso-homocisteina, S-Nitroso-glutathione) [10, 11].

Un alt rol important în apariția disfuncției endoteliale se atribuie homocisteinei, aceasta fiind considerată factor de risc independent în apariția BCV, inclusiv a HTA. *Hcy* este un aminoacid non-proteic, biosintetizat din metionină prin S-adenozil metionină. Hiperhomocisteinemia se caracterizează printr-un nivel anormal ridicat de *Hcy* în sânge, iar prevalența acesteia în populația adultă atinge valori de până la 5-7%, fiind necunoscută la copii.

Conform studiului NHANES, hiperhomocisteinemia la copii este considerată ca valori ale *Hcy* serice de peste 9 $\mu\text{mol/L}$ [12, 13]. *Hcy* poate crește tensiunea arterială provocând leziuni directe ale celulelor endoteliale *in vitro*, reducerea biodisponibilității NO și stres oxidativ. Studiile populaționale au evidențiat că *Hcy* a fost asociată pozitiv atât cu tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică [14].

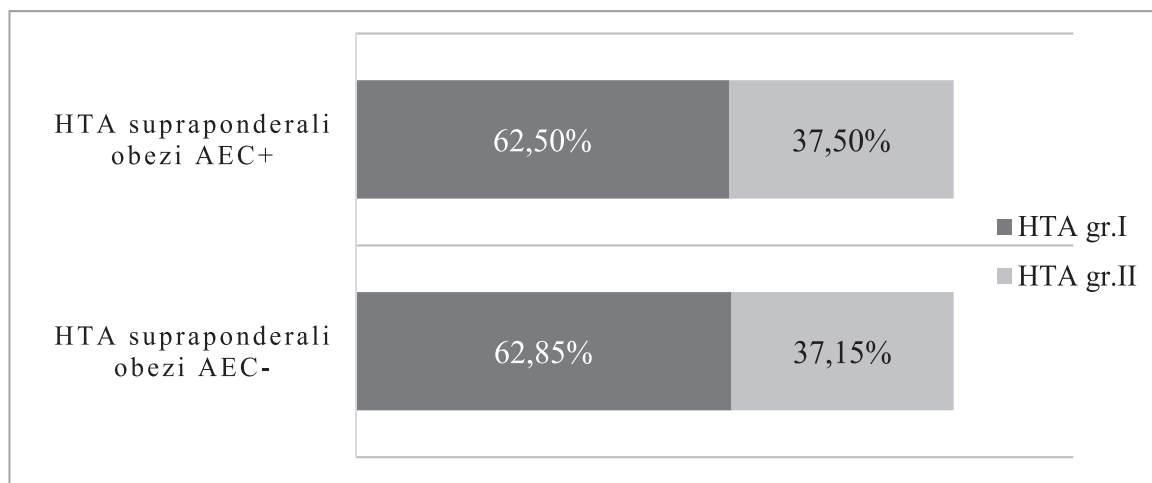


Fig. 1. Gradele HTA la copiii din loturile de cercetare

Notă: HTA – hipertensiune arterială; AEC – istoric familial agravat prin boli cardiovasculare.

Scopul studiului a fost estimarea nivelului seric al homocisteinei, oxidului nitric, S-nitrosotiolilor ca markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi cu exces ponderal și cu un istoric familial agravat prin boli cardiovasculare până la vârsta de 45 ani la gradul I de rudenie.

Material și metode. În cercetare au fost incluși 75 de copii hipertensivi supraponderali/obezi (vârsta medie 14,6 ani), divizați în două loturi de cercetare în funcție de prezența AEC agravat prin BCV: lotul I – 35 copii (22 băieți; 13 fete) fără AEC(-); lotul II – 40 copii (28 băieți, 12 fete) cu AEC(+). Lotul de control l-a constituit 35 de copii normotensivi normoponderali, practic sănătoși similari după vârstă și gen.

Colectarea anamneșticului familial a fost efectuat în baza chestionarului special elaborat. Diagnosticul și gradul HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie [E. Lubre et al. *European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents* 2016] [15]. Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând IMC (indicele masei corporale). Gradul excesului ponderal a fost apreciat utilizând metoda percentilică conform CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention USA*), luând în calcul vârsta și genul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, obezitate s-a considerat un IMC între percentila 95-99.

NO s-a apreciat prin metoda colorimetrică prin dozarea ionului de nitrit utilizând reactivul Griss. S-nitrosotiolii s-au determinat prin metoda fluorescenței, principiul metodei fiind bazat pe eliberarea și captarea NO₂ sub influența sulfamatului de amoniu [16]. Homocisteina s-a determinat prin metoda cromatografiei lichidiene de înaltă performanță cu schimb de ioni (AAA 339 M) în cadrul Laboratorului de sanodiagnosticare și sano-

prognosticare al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM. Drept valori normale ale homocisteinei au fost considerate limitele de 4-9 μmol/L (NHANES III).

Rezultate

În funcție de gradul HTA am constatat că la 25 (62,5%) copii cu AEC(+) s-a diagnosticat HTA gr. I, iar la 15 (37,5%) copii – HTA gr. II. Tendințe similare s-au constatat și la copiii fără AEC(-): 22 copii (62,85%) au avut HTA gr. I, iar 13 (37,15%) copii – HTA gr. II (figura 1).

Un istoric agravat prin BCV la vârsta de până la 45 ani în prima generație de rudenie s-a constatat numai la 11(27,5%) dintre copii, pe când la 29 (72,5%) copii s-a determinat un anamneștic familial agravat, atât în generația I de rudenie, cât și în generația II (figura 2).

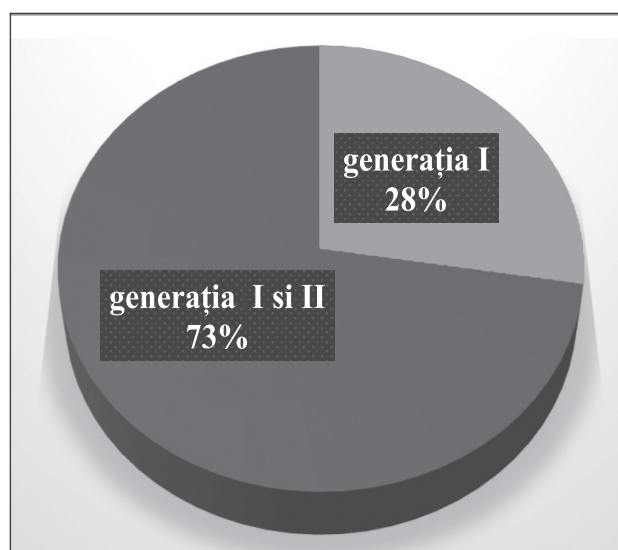


Fig. 2. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de anamneșticul familial agravat

Tabelul 1

Istoricul familial agravat prin BCV la copiii incluși în studiu

Anamnestice familial agravat					
	HTA	AVC	IMA	DZ	Obezitate
<i>Generația I de rudenie</i>					
Tata	28 (70%)	1(2,5%)	1(2,5%)	4(10%)	8 (20%)
Mama	8 (20%)	1(2,5%)		3(7,5%)	10 (25%)
Ambii părinți	4(10%)				5 (12,5%)
<i>Generația II de rudenie</i>					
Bunei din partea tatălui					
Bunel	5(12,5%)	2(5%)	7,5%	1(2,5%)	1(2,5%)
Bunica	10 (25%)		1(2,5%)	6 (15%)	8 (20%)
Ambii bunei	3 (7,5%)				
Bunei din partea mamei					
Bunel	3(7,5%)	1(2,5%)	1(2,5%)	4(10%)	1(2,5%)
Bunica	7 (17,5%)	3 (7,5%)		1(2,5%)	4 (10%)
Ambii bunei					

Notă: HTA – hipertensiune arterială; AVC – accident vascular cerebral; IMA – infarct miocardic acut; DZ – diabet zaharat.

În urma evaluării istoricului familial agravat prin HTA la vârsta de până la 45 ani în generația I de rudenie am constatat că 70% din tați, 20% din mame și în 10% cazuri ambii părinți au suportat HTA. Cât privește generația II de rudenie, un istoric familial agravat prin HTA s-a constatat preponderant pe linia tatălui (bunică 25%; bunel 12,5%; ambii bunei 7,5%). Un anamnestice agravat prin obezitate a fost determinat în generația I de rudenie la 25% din mame, 20% din tați, 12,5% la ambii părinți). Într-un procent mai mic s-a determinat un anamnestice familial agravat prin DZ, AVC și IMA în generațiile I și II de rudenie (tabelul 1).

La analiza nivelului *Hcy* serice am obținut valori serice, semnificativ statistic, mai mari ale *Hcy* ($15,86 \pm 1,13$ vs $12,3 \pm 1,33$ $\mu\text{ol/L}$; $p < 0,05$) la copiii cu un AEC(+), față de copii fără AEC(-). Totodată, valorile *Hcy* serice s-au constatat, semnificativ statistic, mai înalte atât la copiii cu AEC(+), cât și la copii fără AEC(-), în raport cu lotul martor ($6,75 \pm 0,23$ $\mu\text{ol/L}$) (figura 3).

Valorile serice ale NO au fost, semnificativ statistic, mai mici atât la copiii cu un AEC(+), cât și la copii fără AEC(-), în raport cu lotul martor ($74,4 \pm 1,50$ și $73,99 \pm 1,47$ vs $91,51 \pm 0,49$ $\mu\text{ol/L}$; $p < 0,001$). Deși es-

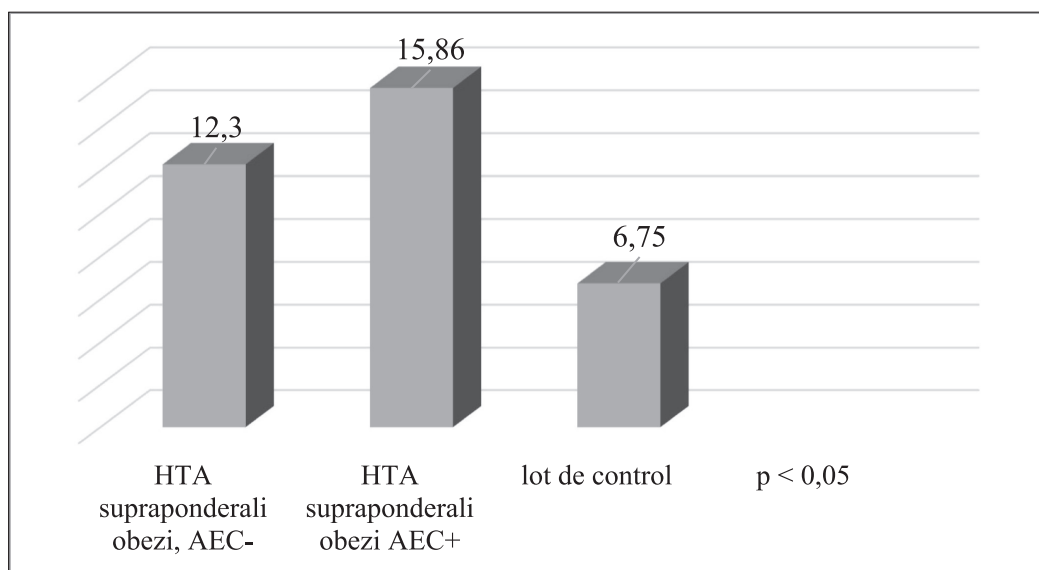


Fig. 3. Caracteristica comparativă în loturile de cercetare în funcție de valorile *Hcy* ($\mu\text{ol/L}$)serice

Notă: p1,2<0,05; p1,3<0,001; p 2,3<0,001.

Tabelul 2

Caracteristica comparativă a NO și S-nitrosotiolilor în loturile de cercetare

	Lotul I (35 copii) HTA, supraponderali, obezi, AEC-	Lotul II(40 copii) HTA, supraponderali, obezi, AEC+	Lot de control (35 copii)	p
Oxidul nitric NO ($\mu\text{ol/L}$)	73,99 \pm 1,47	74,40 \pm 1,50	91,51 \pm 0,49	p1,2 >0,05 p1,3 <0,001 p2,3 <0,001
S-nitrosotolioli ($\mu\text{M/l}$)	3,969 \pm 0,150	4,022 \pm 0,182	2,402 \pm 0,015	p1,2 >0,05 p1,3 <0,001 p2,3 <0,001

timarea comparativă a S-nitrosotiolilor în serul sangvin a copiilor din cercetare nu a avut semnificație statistică între loturi, totuși valori mai înalte s-au apreciat în lotul copiilor cu AEC(+) (4,02 \pm 0,18 $\mu\text{M/l}$), comparativ cu lotul copiilor fără AEC(-) (3,969 \pm 0,150 $\mu\text{M/l}$). Veridicitate statistică (p 1,3<0,001; p 2,3<0,001) s-a obținut la compararea nivelului seric al S-Nitrosotiolilor cu lotul de control (2,402 \pm 0,015 $\mu\text{M/l}$) (tabelul 2).

Discuții

Hipertensiunea arterială la copii rămâne în continuare o maladie gravă de sănătate în realizarea căreia sunt implicate multiple verigi patogenice. Disfuncția endotelială reprezintă una din mecanismele patogenice în realizarea acestei maladii, fiind insuficient studiată în populația pediatrică. Endoteliul vascular reprezintă o structură complexă activitatea căreia este reglată prin numeroși mediatori, cel mai studiat fiind oxidul nitric, rolul principal al căreia este menținerea elasticității arteriale. Totodată, a fost dovedită asocierea unui istoric familial agravat prin boli cardiovasculare cu realizarea HTA. Cercetările ultimilor ani denotă influența homocisteinei în raportarea disfuncției endoteliale, iar patogenia leziunii vasculare cauzate de hiperhomocisteinemie include afectarea celulelor endoteliale, menținând astfel disfuncția endotelială. Aceste constatări sunt reflectate într-o serie de cercetări printre care o meta-analiză realizată de către Adriana Amorim De Farias Leal et. al., care a avut ca scop evaluarea rolului homocisteinemie în realizarea HTA la copiii cu vârsta 0-19 ani. În cadrul acestei cercetări au fost evidențiate trei studii care au asociat hiperhomocisteinemia și un istoric familial pozitiv pentru BCV și a evidențiat prezența accidentului vascular cerebral și HTA la părinții copiilor cu cele mai mari valori ale Hcy [17, 18]. Un alt studiu realizat în 2017 în Brazilia pe un număr de 483 de pacienți cu vârsta 7-15 ani a determinat o asociere pozitivă dintre valori plasmatiche ridicate ale homocisteinei cu excesul ponderal, și HTA [19]. În cercetarea noastră nivelul homocisteinei serice a fost semnificativ mai mare la copiii hipertensivi cu AEC(+), supraponde-

rali/obezi (15,86 \pm 1,13) vs grupul copiilor fără AEC(-) (12,3 \pm 1,33 $\mu\text{ol/L}$), p<0,05.

Oxidul nitric prezintă un vasodilatator-cheie derivat din endoteliu cu rol deosebit în menținerea consecvenței tonusului vascular. Disfuncția endotelială este caracterizată prin scăderea nivelului NO demonstrată prin-o multitudine de cercetări fundamentale. Efectele biologice ale oxidului nitric (NO) sunt în mare parte mediate prin S-nitrozilarea peptidelor și a proteinelor pentru producerea S-nitrosotiolilor bioactivi. Literatura de specialitate evidențiază mecanismele prin care nivelul seric al nitrosotiolilor se majorează ca mecanism compensator a unui nivel diminuat al NO. Aceste constatări au fost dovedite și în studiile clinice în populația matură, cercetări similare la copii fiind practic nule. Rezultatele obținute de către noi au demonstrat că valorile serice ale NO au fost, semnificativ statistic, mai mici atât la copiii cu un AEC (+), cât și la copii fără AEC(-), în raport cu lotul martor (74,4 \pm 1,50 și 73,99 \pm 1,47 vs 91,51 \pm 0,49 $\mu\text{ol/L}$; p<0,001). Totodată nivelul S-nitrosotiolilor în serul sangvin a fost mai înalt în lotul cu AEC(+) (4,02 \pm 0,18 $\mu\text{M/l}$), comparativ cu lotul fără AEC(-) (3,969 \pm 0,150 $\mu\text{M/l}$) și comparativ cu lotul martor (2,402 \pm 0,015 $\mu\text{M/l}$) (p1,3 <0,001; p2,3 <0,001).

Concluzie

Anamnestical familial agravat, hiperhomocisteinemia și disfuncția endotelială joacă un rol important în realizarea HTA la copiii cu exces ponderal, iar Hcy, S-nitrosotiolii și NO pot fi utilizați drept markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Bibliografie

1. Goldstein I., Shapiro D., Weiss R. *How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults*. J. Hypertens. 2008, 26(2), p. 276–283.
2. Priyanga Ranasinghe, Dilini N. Cooray, Ranil Jayawardena, Prasad Katulanda. *The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated*

metabolic risk factors among Sri Lankan adults. BMC Public Health. 2015,15, p. 576.

3. Ingaramo R., Mitrano A., Cataneo S. *Valoración de la estructura y función arterial en adolescentes normotensos de padres hipertensos.* Rev Fed ArgCardiol., 2009, 38, p. 200-206.

4. Roberto A. Ingaramo. *Cardiovascular Disorders and Hypertension in Normotensive Children and Adolescents with a Positive Family History of Cardiovascular Diseases.* Insights in Blood Pressure, 2016, 2, p. 11.

5. Louise Aas Nielsen, Tenna Ruest Haarmark, Nielsen Jens-Christian Holm. *The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity.* Obes Facts. 2015, 8, p. 319–328.

6. Christy B. Turer, Tammy M. Brady, Sarah D. de Ferranti. *Obesity, Hypertension, and Dyslipidemia in Childhood Are Key Modifiable Antecedents of Adult Cardiovascular Disease.* Circulation. 2018, 137, p. 1256-1259.

7. Stefany B.A. Cau, Rita C. Tostes. *Vasoconstrictor Substances Produced by the Endothelium.* Endothelium and Cardiovascular Diseases, 2018, p. 115-125.

8. Gino Seravalle, Guido Grassi. *Review Obesity and hypertension.* Pharmacological Research, 2017, 122, p. 1-7.

9. Юлия Сергеевна Мельникова, Тамара Петровна Макарова. *Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней.* Казанский медицинский журнал, 2015, 96(4), с. 659-665.

10. Taiming Liu et al. *Nitrite potentiates the vasodilatory signaling of S-nitrosothiols.* Nitric Oxide, 2018, 75, p. 60–69.

11. Douglas D. Thomas. *Differential mitochondrial*

dinitrosyliron complex formation by nitrite and nitric oxide. Redox Biology. 2018, 15, p. 277-283.

12. NHANES III. 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, 133(8), p. 2643-2648.

13. Baszczuk A., Kopczyński Z., Thielemann A. *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.* Postepy Hig Med Dosw. 2014, 68, p. 91–100.

14. Neha Mishra. *Hyperhomocysteinemia: A Risk of CVD.* International Journal of Research in Biological Sciences, 2016, 6(1), p. 13-19.

15. E. Lubre et al. *European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents,* 2016.

16. V. Gudumac, V. Niguleanu, Caragia Svetlana, Olga Tagadiuc. *Investigații Biochimice.* Elaborare metodică. 2008, p. 45.

17. Adriana Amorim de Farias Lealet.al. *Homocysteine and Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Children and Adolescents.* Health., 2015, 7, p. 3.

18. Adriana Amorim De Farias Leal, Ástrid Camêlo Palmeira. *Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents?* Rev. Assoc. Med. Bras., 2013, 59, p. 6.

19. Ribasde Farias Costa, Priscila Kinra, Sanjay, D'Almeida, Vânia, Oliveira Assis, Ana Marlúcia. *Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period.* Clinical Nutrition ESPEN., 2017, 21, p. 13-19.

CARDIOCHIRURGIE

FACTORII DE RISC CE POT DETERMINA RECURENȚA INSUFICIENȚEI TRICUSPIDE DUPĂ O CORECȚIE RECONSTRUCTIVĂ

Vitalie MOSCALU¹ – dr. șt. med., conf. cercetător,
Gheorghe MANOLACHE² – dr. șt. med., conf. cercetător,
Vladislav MOROZAN – dr. șt. med.,
Vitalie V. MOSCALU² – cercetător științific,
Iurie GUZGAN² – dr. șt. med., conf. cercetător,
Aurel BATRINAC³ – dr. șt. med., conf. cercetător.

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

²Spitalul Clinic Republican,

³Spitalul MedPark

Rezumat

Patologiile valvei tricuspidiene se întâlnesc în 19-40% de cazuri, de cele mai multe ori aceste patologii se manifestă secundar ca o consecință a hipertensiunii pulmonare, dilatării congestive a ventriculului drept, afecțiunilor reumatismale ori infecțioase, traumelor cordului ori implicării în proces tumoral.

Scopul lucrării – de a stabili factorii ce pot determina recurența insuficienței tricuspide după o corecție reconstructivă, care este rolul tehnicii operatorii efectuate și al funcției ventriculului drept (VD) în apariția acestor complicații postoperatorii. **Metode:** Pe parcursul anilor 2003-2012 au fost operați 2963 pacienți cu afecțiuni valvulare, viciile cardiace tricuspidiene au necesitat corecție în 1754 cazuri. Afecțiunile organice au fost constatate în 208 (11,%) de cazuri, insuficiența tricuspida funcțională (ITF) – în 1546 (88,1%). S-au efectuat 1695 (96,6%) operații reconstructive și 59 (3,4 %) de protezări valvulare. Operații reconstructive la valva tricuspida au fost posibile 97,8% (1695) cazuri. Au fost efectuate anuloplastia De Vega (642 de operații), Cabrol (587), cu inel de suport Carpentier (245), Boyd (16), comisurotomia deschisă (8) completată cu anuloplastia De Vega (130).

Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3%. În perioada de lungă durată au fost observați 1649 pacienți (94,0%), în termen de la 1 până la 144 luni, în medie 88 luni (6,8 ani). Fiecare din ei au fost investigați clinic și Eco-cardiografic, analiza statistică s-au utilizat tehnici standarde, comparând grupele utilizând testele student și χ^2 , analiza multifactorială s-a efectuat conform analizei succesive Walde (E. Gubler, 1970). **Rezultate:** Postoperator în 315 (19,1%) cazuri s-au înregistrat regurgitații tricuspidiene reziduale mici și moderate. Recurența severă a insuficienței tricuspide în perioada de lungă durată a fost înregistrată în 163 (9,8%) cazuri, 52 (3,1%) din acești pacienți au necesitat reoperații. **Concluzii:** Durabilitatea reconstrucțiilor tricuspidiene depind de condițiile hemodinamice instalate postoperator. Prin metode statistice au fost stabiliți factorii de risc ce pot influența recurența IT după anuloplastie. În conformitate cu indicii calculați putem remarca următorii – contractilitate miocardului joasă ($FE_{vs} < 40\%$); – hipertensiunea pulmonară reziduală ($PAP > 50$ mmHg); – recidivul „bolii mitrale”; – dehiscenta suturilor după anuloplastie; – dilatarea inelului fibros tricuspida preoperator > 45 mm $< /$ retractarea complexului valvular.

Cuvinte-cheie: tricuspida, anuloplastie, determinante recurență.

Summary. The risk factors of tricuspid insufficiency after reconstructive correction

Tricuspid valve pathologies occur in 19-40% of cases, most often these pathologies are secondary as a consequence of pulmonary hypertension, congestive dilation of the right ventricle, rheumatic or infectious diseases, heart trauma, or involvement in the tumor process.

Objective: The purpose of this study is to assess the risk factors in relapse of severe regurgitations after tricuspid anuloplasty (TA). **Methods:** During the 2003-2012 years, was operated 2963 patients with acquired valve diseases. The tricuspid valve disease needed correction in 1754 cases of operated patients. Organic lesions were found in 208 (11,9%) cases, the another 1546 (88,1%) patients had a functional tricuspid regurgitation (TR) II-IV degree. In 1695 (96,6%) cases was done the plastic tricuspid operations: – De Vega (642), Cabrol (587), Carpentier ring (245) and Boyd TA (16), commissurotomy with (without) De Vega technique (130/8). The hospital mortality settled at 4,3%. In follow-up period 1649 (94,0%) patients were observed at 1 to 144 month, with a mean follow-up time 81month (6,8 years). They are were investigated clinically and by Eco-cardiography. **Statistical** analysis was performed by standard techniques, the groups were compared by Student and χ^2 tests, multi-factors investigations was done according the successive analysis Walde (E. Gubler, 1970). **Results:** In early post operator period in 315 (19,1%) cases was found a mild and moderate TR. The transvalvular gradient in organic lesions decrease from $8,87 \pm 2,46$ to $2,57 \pm 1,88$ mm

Hg. In follow-up period the relapse of severe TR was marked in 163 (9,8%) cases. Were reoperated 52 (3,2%) patients with failed reconstructive operations. **Conclusions:** Durability of the reconstructions depend on the registered hemodynamic conditions in postoperative period. With a confirmed statistical reliable were found the risk factors which have greater influence and determinate the frequency of the relapse TI after annuloplasty. the descrable order, based on the importance analyzing indexes, we can mark following:- low myocardial contractility (EF LV < 40%);- residual pulmonary pressure (PPA > 50 mmHg); – recurrent “mitral disease”; – dehisced TA; – tricuspid annular diameter > 45 mm; – retracted tricuspid valvular complex.

Key words: tricuspid, annuloplasty, relapse determination.

Резюме. Факторы риска определяющие рецидив трикуспидальной недостаточности после реконструктивной коррекции

Трикуспидального клапана патологии обнаруживаются в 19-40% случаев, эти болезни часто происходит в результате вторичной легочной гипертензии, недостаточности правого желудочка дилатации, ревматического или инфекционного мозга травмы или опухолевого процесса. **Цель работы** – определить факторы определяющие рецидив трикуспидальной недостаточности в послеоперационном периоде выделяя значение техники выполненной реконструктивной коррекции в развитии этих осложнений или функции правого желудочка (ПЖ). **Методы:** В течение 2003-2012 гг оперированы 2963 пациентов с заболеваниями клапанов сердца, трикуспидальные пороки сердца требовали коррекции в 1754 случаях. Органические поражения наблюдались у 208 (11%) случаев, функциональная трикуспидальная недостаточность (ФТН) – в 1546 (88,1%). Реконструктивные операции выполнены в 1695 (96,6%), протезирование клапана – в 59 (3,4%) случаев. Аннулопластика De Vega была выполнена у 642 пациентов, Cabrol (587), опорным кольцом Serpentier (245), Boyd (16), открытая комиссуротомия с аннулопластикой De Vega (138). Госпитальная летальность составила 4,3%. В отдалённом периоде наблюдались у 1649 пациентов (94,0%) в течение от 1 до 144 месяцев, в среднем 88 месяцев (6,8 года). Результаты оценены клинически и эхо-кардиографически, статистический анализ выполнен с использованием стандартных методов Студент и χ^2 тестов, многофакторный анализ был проведен в соответствии с методом Валде (E.Gubler, 1970). **Результаты:** После операции в 315 (19,1%) случаев были зафиксированы остаточные регургитации на ТК. Рецидив тяжёлой недостаточность ТК в отдалённом периоде было зафиксировано в 163 (9,8%) случаев, 52 (3,1%) из этих пациентов нуждались в реоперации. **Выводы:** Долговечность реконструктивных операций на ТК зависит от послеоперационных гемодинамических условий. Статистическими методами были установлены факторы риска, которые могут влиять на рецидив ТН после аннулопластики. По показателям расчетных можно отметить следующее – низкая сократимость миокарда (ФВ < 40%); – остаточная легочная гипертензия (> 50 мм рт. ст.); – рецидив «митральной болезни»; – прорезывание швов после аннулопластики; – диаметр фиброзного кольца > 45 мм; – тетеринг клапана.

Ключевые слова: трикуспидальный, аннулопластика, рецидив недостаточности.

Introducere

Insuficiența tricuspidiană (IT) este cel mai frecvent consecința unor afecțiuni care rezultă în dilatarea cavității ventriculului drept (VD).

În lipsa afecțiilor organice a cuspeilor valvulare, incompetența valvulară este cauzată de o suprasolicitare a VD de volum ori presiune, cu producerea unei displazii a întregului complex valvular (dilatarea inelului fibrotic, separarea cuspeilor cu formarea unor pseudo-comisuri ori fisurări la baza cuspeilor, tensionarea cordajelor cu coborârea nivelului de coaptare a cuspeilor la o dilatare eventuală de VD) [1, 19].

Astfel, așa-numita insuficiența tricuspidiană funcțională (ITF) instalată în afecțiunile polivalvulare este determinată de disfuncția VD, având structural valva tricuspidadă (VT) normală. Managementul acestora este de cele mai multe ori activ, în funcție de volumul regurgitant, gradul de dilatare a inelului fibrotic.

În lipsa unor studii speciale a mecanismului incompetenței valvulare, la efectuarea annuloplastiei tricuspide în perioada precoce postoperatorii se înre-

gistrează regurgitații reziduale la 10-20% din pacienții operați [6, 10, 21, 23, 28].

La un examen Eco-cardiografic minuțios s-a constatat că dilatarea anulară este disproporțională preponderent la baza cuspei anterioare – 80%, posterioare – 90% și septale – nesemnificativ [9, 21].

Au fost stabiliți o serie de factori care ar putea servi ca predictorii ai recurenței valvulare după annuloplastie, îndeosebi în retractarea cuspeilor valvulare cu deplasarea punctului de coaptare în VD la o distanță > 0,76 cm de la planul valvei, având o arie de așa-numit tethering > 1,63 cm² respectiv [23].

O importanță deosebită au și precondițiile de funcționare a VD. Au fost descrise cazurile de instalare a hipertensiunii pulmonare acute, având drept cauză disfuncțiile protezelor valvulare a părților stângi ale cordului, când VD răspundea cu dilatare la suprasolicitare de volum, micșorare de flux coronarian și ischemie, diminuarea contractilității [10, 25, 27].

Manifestările clinice ale afecțiilor funcționale de VD se caracterizează prin recurența IT, retenție de li-

chide, micșorarea rezervelor sistolice, prezența aritmiilor severe [7,13].

Un rol aparte în apariția sindromului de debit cardiac scăzut o are și modificarea independenței dintre VS și VD prin distensibilitatea și limitarea elanței lor [4, 5, 7, 12, 18, 28].

Scopul lucrării – de a stabili factorii ce pot determina recurența insuficienței tricuspide după o corecție reconstructivă, care este rolul tehnicii operatorii efectuate și al funcției ventriculului drept (VD) în apariția acestor complicații postoperatorii.

Material și metode

Pe parcursul ultimilor 20 ani au fost operați 2963 de pacienți cu valvulopatii dobândite, 1754 din ei au necesitat corecția patologiilor tricuspide, inclusiv 208 cu stenoză tricuspidiană și 1586 cu IT funcțională gr. II-IV.

Lotul de studiu a fost repartizat – 1017 (58%) femei și 737 (42%) bărbați, vârsta medie a constituit 45,8 ani, termenul mediu de supraveghere postoperatorie de 6,8 ani (1-15 ani).

Operațiile reconstructive la valva tricuspida au fost posibile în 97,8% (1695) de cazuri.

Marea majoritate a pacienților la internare prezentau o serie de factori de risc, inclusiv Clasa funcțională NYHA – IV – 811 (79%), aritmii – 1380 (78,7%). HP avansată – 1173 (66,9%), afectarea contractilității miocardului – 664 (37,9%) cazuri.

Diagnosticul instrumental, atât pre- cât și postoperator, se efectua în exclusivitate prin Ecocardiografie. Protocolul investigațiilor cuprinde o morfometrie deplină a structurilor cordului, înregistrarea parametrilor hemodinamici, aprecierea calitativă și cantitativă a jeturilor regurgitante, studierea mecanismului de dezvoltare a valvulopatiei.

Patologie organică tricuspidiană a fost stabilită în 208 (13,4%) cazuri, la ceilalți pacienți insuficiența tricuspidiană se prezintă funcțională. În clinică este acceptată o tactică activă chirurgicală față de aceste patologii, efectuându-se corecția lor în marea majoritate a cazurilor. Operația era argumentată și prin prezența unor factori predispozanți, ce poartă riscul persistenței patologiei de valvă tricuspida în perioada postoperatorie: – dilatarea de inel fibros, episoade de decompensare a hemodinamicii în anamneză, dependență de tratament diuretic, afectare endocardică infecțioasă, semne de disfuncție de VD.

Tehnicile reconstructive efectuate țin de restabilirea coaptării valvulare prin una din metodele bine cunoscute de anuloplastie (De Vega – 642, modificarea ei de tip Cabrol – 587, utilizarea inelului de suport de tip Carpentier – 245 de cazuri).

La necesitate au fost practicate o serie de tehnici reconstructive suplimentare, ce au asigurat o restabilire adecvată a competenței valvulare:

- suturarea defectelor de cuspe -376;
- lărgirea suprafeței cuspeilor cu pericard autolog -22;
- rezecția vegetațiilor – 12;
- aplicarea suturilor Alfieri – 30;
- formarea neocordajelor cu suturi Core-Tex – 10;
- aproximarea mușchilor papilari – 2.

Din corecții concomitente au fost efectuate – protezarea ori plastia de valvă mitrală – 1055/98 cazuri; protezarea/plastia dublu valvulară – 438/124; by-passul coronarian – 56; plastia DSA –1 8; înlăturarea tumorilor cardiace – 15.

Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3% (75 cazuri).

În perioada de lungă durată au fost observați 1649 (94%) de pacienți în termen de la 1 până 144 luni, cu un termen mediu de supraveghere de 6,8 ani (81 luni).

Analiza statistică a fost efectuată utilizând metode standard, incidența fenomenelor a fost comparată prin criteriul student și X^2 , investigațiile multifactoriale au fost acordate în baza analizei succesive Walde.

Rezultate

În toate cazurile de stenoză tricuspidiană s-a obținut o suprafață adecvată a orificiului după comissurotomie, cu diminuarea gradientelor transvalvulare maxime de la $8,87 \pm 2,46$ mmHg pre-operator, până la $2,58 \pm 1,8$ mmHg postoperator.

Evoluția IT a fost semnificativă de la jeturi regurgitante volumetric mari – gr. III-IV în 1287 (73,4%) cazuri preoperator, la regurgitații triviale ori de volum mici și moderate în 192 (11%) și respectiv 140 (8%) de cazuri postoperator. În 315 (19,1%) postoperator persistau regurgitații reziduale > gr. II după corecția patologiilor organice tricuspidiene (figura 1).

Studiind recurența IT în perioada de lungă durată prin metode statistice, au fost stabiliți o serie de factori de risc ce pot determina recidivul incompetenței valvulare și în patologiile inițial clasificate ca funcționale. Astfel la 163 (9,8 %) pacienți a fost stabilit recidivul patologiilor cu manifestări clinice caracteristice. Ecocardiografic s-a înregistrat la VT o insuficiență volumetric semnificativă (gr. III-IV).

Au fost analizați factorii cauzali, ce puteau determina apariția lor în perioada de lungă durată.

Legat de tehnicile operatorii aplicate cel mai frecvent dehiscentă suturilor a fost înregistrată după efectuarea anuloplastiei semicirculare De Vega – 78 (12,1%) de cazuri. Modificarea acestei tehnici cu securizarea liniei de suturi conform recomandărilor lui

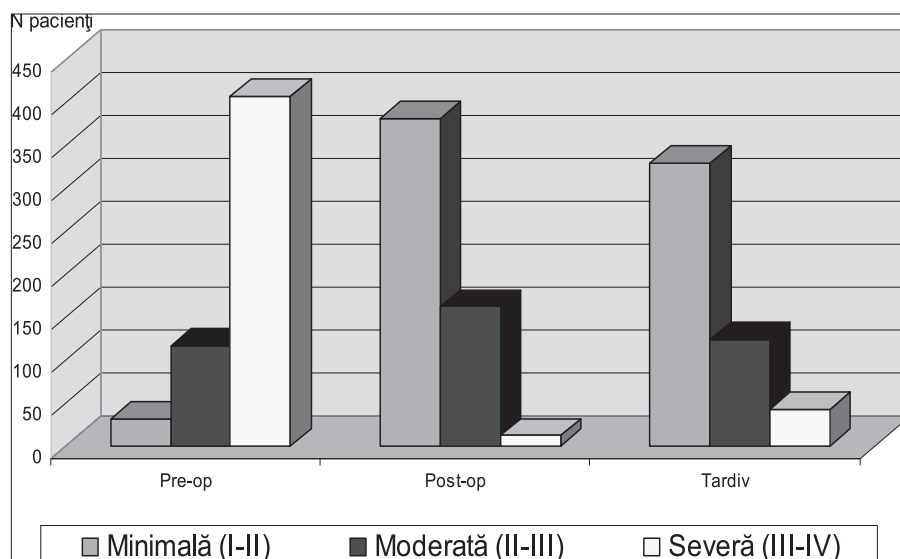


Fig. 1. Evoluția postoperatorie a gradului de IT după o corecție reconstructivă

Cabrol a diminuat considerabil acest fenomen până la 1,5% (9) de cazuri (tabelul 1).

Majoritatea autorilor recomandă la acești pacienți implantarea inelelor de suport de tip Carpentier, care exclud apariția regurgitațiilor recidivante semnificative în perioada de lungă durată.

Analiza statistică multifactorială a confirmat o dată în plus că probabilitatea cazurilor de dehiscență a suturilor este statistic veridic mai mare la o dilatare a inelului fibros tricuspide > 45 mm ($P < 0,001$, $X^2 = 1,04$) (tabelul 2).

Ca un mecanism suplimentar a recurenței valvulare a fost examinat și retractarea complexului valvular tricuspidian la o dilatare excesivă a cavității VD. În seria noastră acest fenomen s-a întâlnit la 36 de pacienți, care a cauzat regurgitări tricuspidiene moderate (24 cazuri) și severe (12).

Indiferent de acest fapt, cel mai înalt risc de recurență s-a constatat la diminuarea considerabilă a contractilității miocardului. Astfel la o FEVS $\leq 40\%$ coeficientul de risc relativ (CRR) a fost cel mai înalt – 7,57 ($P \leq 0,0001$, $X^2 = 128,84$).

Nu mai puțin important factor de risc este și persistarea HP avansate (PSVD ≥ 50 mmHg), chiar și cu efectuarea unei corecții adecvate a patologiilor de valvă mitrală și aortică (CRR – 4,69). HP determină creșterea postsarcinii pentru VD, reducerea volumului bătaie sistemică (reflexul Parin sau Parin-Schweigk), apariția hipotensiunii, reducerea perfuziei tisulare VD, instalarea unei ischemii de perete liber al VD, diminuarea contractilității. Deseori ultima poate aduce la micșorarea PAP, de aceea interpretarea acestui indice trebuie acordată la funcția VD și un debit cardiac efectiv.

Reoperații au necesitat 52 pacienți cu o letalitate spitalicească de 9,6% (5 cazuri).

În timpul operației repetate au fost utilizate noi tehnici reconstructive la 31 pacienți, în 11 cazuri s-a efectuat substituția valvei tricuspide cu o proteză biologică.

Supraviețuirea de lungă durată la 10 ani de observație postoperatorie s-a constatat la pacienții fără regurgitații tricuspide – $78,12 \pm 11,62\%$, pe când în caz de recidiv al acestor patologii a constituit $56,31 \pm 10,22\%$.

Tabelul 1

Recidivul insuficienței tricuspidiene după operații reconstructive

Tehnica operației	Insuficiența tricuspida funcțională		Viciu tricuspide organic	
	Nr. operații	RIT	Nr. operații	RIT
AT De Vega	642	78 (12,1%)	25	2 (8,0%)
AT Cabrol	587	9 (1,5%)	18	1 (5,5%)
AT cu inel Carpentier	245	5 (2,0%)	6	1 (16,6%)
AT Boyd	16	2 (40%)	1	1 (100%)
Comisurotomia	-	-	8	3 (37,5%)
Comisurotomia + De Vega	-	-	80	12 (15,0%)
TOTAL:	842	43 (5,1%)	138	20 (14,5%)

Tabelul 2

Factorii de risc ai recurenței IT după anuloplastie

Cauze	Nr. pacienți fără recidive de IT (513)	Nr. pacienți cu recidive de ITF (43)	Indicele de diagnostic	Coeficientul de risc relativ	X ²	P
Dehiscenta anuloplastiei:						
da:	7	7	-10,8	11,93		
nu:	506	36	0,7	0,85	36,0	<0,0001
Debit cardiac scăzut FE VS:						
≤ 40%:	41	26	-8,8	7,57	128,84	<0,0001
41-50%:	78	15	-3,6	2,29		
>50%:	394	2	12,2	0,06		
Hipertensiune pulmonară reziduală P _{AP} :						
30-50 mm Hg:	440	14	4,2	0,38	75,02	<0,0001
51-60 mm Hg:	56	22	-6,7	4,69		
>60 mm Hg:	17	7	-6,9	4,91		
Recidivul „bolii mitrale:						
da:	38	22	-8,4	6,91	79,0	<0,0001
nu:	475	21	2,8	0,53		
Diametrul inelului fibros:						
< 45 mm:	385	24	1,3	0,74	14,01	<0,0001
45-50:	96	10	-0,9	1,24		
>50 mm:	32	9	-5,3	3,36		
Retracția complexului valvular:						
mai puțin sever:	141	7	2,3	0,59	10,45	<0,01
moderată:	304	24	0,3	0,94		
severă:	58	12	-3,9	2,47		

Discuții

Pe parcursul ultimilor 20 ani problema insuficienței tricuspide a fost comentată în circa 335 articole cu o pondere științifică înaltă [3, 6, 15, 16, 18, 19, 20]. Printre întrebările adresate pentru discuții de cele mai multe ori figurează următoarele:

1. De ce depinde durabilitatea corecției reconstructive a patologiilor VT?

2. Care sunt factorii de risc ce pot determina recurența IT?

3. Care este supraviețuirea pacienților ce necesită reoperație?

Dilatarea inelului VT și instalarea fenomenului de retractare a cuspelelor (tethering) este un mecanism important în dezvoltarea insuficienței tricuspide funcționale. Schimbările în geometria VD prezumtiv cauzează displazia mușchilor papilari și rezultă cu o deficiență în coaptarea cuspelelor valvulare. Tehnicile reconstructive prevăd în primul rând restabilirea ariei inelului fibrotic, dilatarea căruia în primul rând este responsabilă de incompetența valvei. Dar nu întotdeauna o hipercorecție anulară este în stare să înlăture fenomenul de tethering. Gradul de manifestare a acestuia este un predictor

independent al persistării regurgitărilor reziduale la VT recent postoperator [11, 13, 16, 23, 25].

Aplicarea inelelor de suport contribuie la restabilirea geometriei inelului fibrotic, stabilizarea lui în perioada de lungă durată [14].

Majoritatea autorilor menționează că aceste două mecanisme pot deveni hotărâtoare în asigurarea unei corecții efective și durabile în ITF [1, 6, 11, 13, 16, 21].

După datele lui S.I.Reynertson [17] IT volumetric semnificativă deseori evoluează cu apariția unei mobilități patologice a cuspelelor în 25% de cazuri. Și în experiența noastră >1/3 de pacienți aveau elemente de prolabare a fragmentelor de cuspe, apariția clefturilor, formarea pseudocomisurilor, care sunt un mecanism aparte ce poate menține jetul regurgitant în perioada postoperatorie. O tactică activă în corecția acestora este argumentată.

Nu este încă clar definit dacă deteriorarea funcției VD este reversibilă o dată cu corecția ITF.

T.Suqimoto [20] a prezentat statistic o interdependență dintre debutul lucrativ al VD de modificările indexului de rezistență arteriolarea pulmonară.

P.M.Mc. Carty [11] a stabilit o rată de 14% a regurgitații reziduale după practicarea a 4 tipuri de anuloplastie a VT în termen de 6 luni postoperator. Această prevalență e mult mai înaltă decât în publicațiile analoge ce se referă la plastiile de valvă mitrală, inclusiv și în insuficiența mitrală funcțională. Ca factori de risc preoperator al recidivului de regurgitare mai sunt menționate – disfuncțiile de VS, implantarea electrozilor endocardiali pentru ECS permanentă, anuloplastiile cu suturi (Peri-Guard, De Vega). În contrast utilizarea inelelor de suport are rezultate stabile bune. Presiunea în VD, diametrul inelului aplicat, clasa funcțională NYHA preoperatorie, chirurgia concomitentă a altor patologii nu este inclusă ca factor de risc al recidivului valvulopatiei. După datele acestei publicații, reoperații au necesitat 3% din pacienți timp de 8 ani, rata mortalității atingând 38%.

Una din cele mai mari experiențe în efectuarea operațiilor repetate după o reconstrucție a valvei tricuspide în antecedente a fost publicată de J.M.Bernal [4], analizând 1178 de procedee tehnice efectuate timp de 25 ani, cu o rată a reoperațiilor de 7% (74 cazuri). Recurența patologiei tricuspidiene s-a manifestat intrinsec numai în 0,6% cazuri, celelalte 6,4% – în urma unui recidiv al patologiilor părților stângi ale cordului.

Dehiscenta suturilor semicirculare de tip De Vega a fost menționată de mai mulți autori drept cauză a recidivului IT după operație [15, 22].

Indiferent de aceasta, Chow SC și asociații [4] au raportat o experiență de 25 ani în plastiile tricuspidiene o stabilitate a rezultatelor de 95%±3,0, 93%±3,0, 72%±8,0 la 5, 10, 15 ani după anuloplastia De Vega.

În acest context, K. Kuwaki [7] este de părerea că pentru a preveni reoperațiile tricuspidiene tardive este important de a nu admite regurgitații reziduale în timpul operației mai mari de gr. 2+.

Câteva studii au fost consacrate rezultatelor de lungă durată după o corecție reconstructivă a patologiilor organice tricuspide și substituirea acestor valve cu o proteză mecanică ori biologică [2,4,24].

După părerea lui S.K.Singh, [21] repararea trebuie practică ori de câte ori e posibil, îndeosebi când experiența chirurgicală îți permite să utilizezi diverse tehnici chirurgicale în salvarea țesuturilor cuspelor valvulare. Rata operațiilor compromise a alcătuit 1%, mai des când patologia valvulară era asociată cu semne clare de disfuncție a VD.

Studiind contractilitatea fracționară a inelului fibrotic, ca o expresie a funcției VD, T. Colombo [2] menționează o înaltă incidență (57,1%) a rezultatelor negative în urma reconstrucțiilor de valvă tricuspida la pacienții cu fracția de scurtare inelului tricuspidian <25%.

Comparând 2 grupuri de pacienți cu stenoză mitrală, la care – în primul caz a fost efectuată anuloplastia tricuspida și în al II-lea nu, J. Hayashi [13] și coautorii constată că presiunea sistolică în VD s-a micșorat în ambele grupuri, pe când volumul diastolic și presiunea diastolică finală s-a micșorat numai în grupul cu IT corijată.

Prezența acestora de fiecare dată confirmă o disfuncție gravă, uneori ireversibilă, a VD. Pe parcursul mai multor secole acestor disfuncții nu le-a fost acordată atenția cuvenită, fapt ce s-a răsfrânt asupra supraviețuirii și calității vieții pacienților operați.

Mai recent au fost menționați o serie de markeri ai disfuncțiilor de VD:

1. Indicii performanței sistolice (FEVD, TAPSE, indicele miocardial de performanță a VD).
2. Măsurările de presiune și volum.
3. Înregistrarea elastației ventriculare.

Pentru a realiza aceste investigații e important de a cunoaște și profilul tisular al VD în diastolă, unele caracteristici electrofiziologice, gradul de acumulare a neurohormonilor și citochinelor etc [9].

Concluzie

În concluzie putem menționa că ITF în afecțiunile polivalvulare este în mare măsură cauzată atât de displazia complexului valvular tricuspidian, cât și de de-reglările funcționale ale VD.

Managementul acestor patologii este activ chirurgical și urmărește micșorarea suprasolicității de volum al VD.

Tehnicile chirurgicale aplicate trebuie să fie complexe, înlăturând toate mecanismele posibile de dezvoltare a incompetenței valvulare, pentru a asigura o stabilitate a corecției efectuate. Sunt necesare și măsurile suplimentare de securizare a dehiscentelor suturilor aplicate.

Durabilitatea reconstrucțiilor efectuate în mare măsură depind de condițiile hemodinamice instalate postoperator.

Bibliografie

1. Ahraf M. Anwar, Marcel L. Geleijnse, Folkert J. ten Cate et. al. *Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography*. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2006, 5, p. 683-687.
2. Alkhoul M., Berzingi C., Kowatli A., Alqahtani F., Badhwar V. *Comparative early outcomes of tricuspid Valve repair versus replacement for secondary tricuspid regurgitation*. Open Heart. 2018, 5(2), p. 000878.
3. By Jose M. Revuelta. *The Forgotten Functional Tricuspid Insufficiency: Is Valve Repair Necessary*. The Cardio Thoracic Surgery Network. 2003.

4. Chow S.C., Lee A.P., Ho Am. *Redo tricuspid valve operation in patients with 1st generation mitral prosthesis*. Asian Cardiovascular Thorac Ann. 2018, 26(7), p. 524-528.
5. Dong Seop Jeang, Pyo Won Park. *Tricuspid reoperation after left-side rheumatic valve operation*. The Annals of Thoracic Surgery. 2013, 95(6), p. 2007-2013.
6. Fukuda Shota, Gillinov A. Marc, McCarthy Patrick M. et. al. *Determinants of Recurrent or Residual Functional Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty*. Circulation. 2006, 114(1) suppl. I, p. 582-587.
7. Henein M.Y., O'Sullivan C.A., Li W. et. al. *Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: The role of 3D echo reconstruction*. Journal of Heart Valve Disease. 2003, 12, p. 566-572.
8. Jose M.Bernal, Dieter Morales, Carmen Revuelta et. al. *Reoperations after tricuspid valve repair*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005, 130(2), p. 498-502.
9. Jose M.Bernal, Jesus Gutierrez-Morlote, Javier Llorca et. al. *Tricuspid Valve Repair: An Old Disease, a Modern Experience*. Ann Thorac Surg. 2004, 78, p. 2069-75.
10. Jun-ichi Hayashi, Hirofumi Okazaki, Satoshi Nakazawa et. al. *Right Ventricular Systolic Performance Before and After Surgery for Tricuspid Regurgitation Associated With Mitral Stenosis*. Japanese Circulation Journal. 1996, 60(2), p. 96-101.
11. Katsuhiko Matsuyama, Masahiko Matsumoto, Takaaki Sugita et. al. *Predictors of Residual Tricuspid Regurgitation After Mitral Valve Surgery*. Ann Thorac Surg. 2003, 75, p. 1826-8.
12. Kenji Kuwaki, Kiyofumi Morishita, Masaru Tsukamoto et. al. *Tricuspid valve surgery for functional tricuspid valve regurgitation associated with left-sided valvular disease*. European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2001, 20, p. 577-582.
13. Kenneth L. Baughman, Clayton H. Kallman ScM, Peter M. Yurchak et. al. *Predictors of survival after tricuspid valve surgery*. The American Journal of Cardiology. 1984, 54, p. 137-141.
14. Koji Onoda, Fuyuhiko Yasuda, Motoshi Takao et. al. *Long-term follow-up after Carpentier – Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation*. The Annals of Thoracic Surgery. 2000, 70, p. 796-799.
15. M. Chidambaram, Sultan A. Abdulali, B. Ganesh Baliga et. al. *Long-term Results of De Vega Tricuspid Annuloplasty*. Ann Thorac Surg. 1987, 43, p. 185-188.
16. Patric M. McCarthy, Sunil K. Bhudia, Jeevanantham Rajeswaran et. al. *Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure*. J. Thorac Cardiovasc Surg. 2004, 127, p. 674-685.
17. Protos A.N., Trivedi J.R., Whited W.M., Rogers M.P. *Valvectomy versus Replacement for the surgical treatment of tricuspid endocarditis*. Ann. Thorac Surg. 2018, 106(3), p. 664-669.
18. R.Michael King, Hartzell V. Schaff, Gordon K. Danielson et. al. *Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement*. Circulation. 1984, 70(suppl I), p. 1-193.
19. Robert Frater. *Tricuspid insufficiency*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2003, 125, p. 9-11.
20. Ruggero De Paulls, Mario Bobbio, Glanmaria Ottino et. al. *The De Vega tricuspid annuloplasty. Perioperative mortality and long term follow-up*. J Cardiovasc Surg. 1990, 31, p. 512-17.
21. Sandra I.Reynertson, Ramesh Kundur, G. Martin Mullen et. al. *Asymmetry of Right Ventricular Anlargement in Response to Tricuspid Regurgitation*. Circulation. 1999, 100, p. 465-467.
22. Shigenobu M. Sogabe O., Tsuji K. et. al. *Factors influencing the efficacy of De Vega's annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation*. Acta Med Okayama. 1992, 46(2), p. 123-8.
23. Shota Fukuda, Jong-Min Song, Marc Gillinov, et. al. *Tricuspid Valve Tethering Predicts Residual Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty*. Circulation. 2005, 111, p. 975-979.
24. Steve K. Singh, Gilbert H.L. Tang, Manjula D. Maganti et. al. *Midterm Outcomes of Tricuspid Valve Repair Versus Replacement for Organic Tricuspid Disease*. Ann Thorac Surg. 2006, 82, p. 1735-41.
25. Takaki Sugimoto, Masayoshi Okada, Nobuchika Ozaki et. al. *Influence of Functional Tricuspid Regurgitation on Right Ventricular Function*. Ann Thorac Surg. 1998, 66, p. 2044-50.
26. Takaki Sugimoto, Masayoshi Okada, Nobuchika Ozaki et. al. *Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function*. The Annals of Thoracic Surgery. 1998, 66, p. 2044-2050.
27. Takaki Sugimoto, Masayoshi Okada, Nobuchika Ozaki et. al. *Long-term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: Characteristic differences based on primary cardiac lesion*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1999, 117(3).
28. Tiziano Colombo, Claudio Russo, Guglielma Rita Ciliberto et. al. *Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair*. Cardiovascular Surgery. 2001, 9(4), p. 369-377.
29. Younes Moutakiallah, Mahdi Aithoussa, Nouredine Atmani, Aniss Seghrouchni. *Reoperation for isolated rheumatic tricuspid regurgitation*. J.Cardiothorac Surg. 2018, 13, p. 104.

STUDIU EXPERIMENTAL

ATENUAREA INFLAMAȚIEI REDUCE
CARDIOTOXICITATEA DOXORUBICINII

Ivanov Mihaela¹ – medic-rezident,
Tacu Lilia² – asistent universitar,
Todiraş Mihail – dr. hab. şt. med., prof. univ.,
Cobeţ Valeriu^{1,2} – dr. hab. şt. med., prof. univ.

¹ IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chişinău,

² Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău
e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat

Evaluarea manifestărilor funcţionale ale cardiotoxicităţii doxorubicinii (Dx) reprodusă la șobolani prin administrarea antraciclonei în doză cumulativă de 16 mg/kg timp de 2 săptămâni, precum și a efectului cardioprotector al antagonsitului TNF-alpha (anticorpus monoclonal, AM-TNF-α) administrat în paralel cu antraciclina (i/p 0,5 mg/kg zilnic) s-a realizat pe modelul de perfuzie a cordului izolat în regim de lucru, aplicând diferite teste de efort. Acțiunea Dx s-a impus prin reducerea semnificativă a presiunii sistolice și a jetului aortic cu până la 71,9% în efort cu rezistență și volum în contiguitate cu afectarea contractilității și relaxării izovolumice și răspunsul inotrop negativ la stimularea cu ET-1, care este redresat pe fundalul pretratării cu EET-11,12 (epoxiecozatrien). Beneficiul AM-TNF-α s-a manifestat prin creșterea semnificativă a indicilor contracției și de pompă a cordului cu până la 87,5%, dar și prin apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

Cuvinte-cheie: inflamație, cardiotoxicitate, doxorubicina.

Summary. Inflammation blunting mitigates the doxorubicin induced cardiotoxicity

Evaluation of the functional manifestations of doxorubicin (Dx) cardiotoxicity induced in rats by administration of anthracycline at the cumulative dose of 16 mg/kg for 2 weeks as well as the cardioprotective effect of TNF-alpha antagonist (monoclonal antibody, MA-TNF-α) administered during anthracycline action (i/p 0,5 mg/kg daily) was performed on the isolated working heart perfusion model using different effort tests. Dx action led to a significant reducing of systolic pressure and aortic flow by up to 71,9% in association with a notable dysfunction of isovolumic contractility and relaxation as well as to a negative inotropic response to ET-1 stimulation, which was recovered by isolated heart pretreatment with EET-11,12 (epoxyeicosatrien). The benefit of MA-TNF-α was manifested by a significant enhancement of myocardial contraction and pump function indices by up to 87,5% and by the positive inotropic response appearance to ET-1 action.

Key words: inflammation, cardiotoxicity, doxorubicin.

Резюме. Подавление воспаления уменьшает кардиотоксичность доксорубина

Определение функциональных проявлений кардиотоксичности доксорубина (Dx) (i/p введение крысам Dx в течение 2 недель в кумулятивной дозе 16 мг/кг), а также кардиопротекторного эффекта антагониста TNF-α (моноклональное антитело, MA-TNF-α, вводимого параллельно с действием антрациклина, i/p 0,5 мг/кг в день) осуществили на модели изолированного перфузированного сердца с насосной функцией с использованием различных нагрузочных тестов. Кардиотоксичность Dx проявилась достоверным снижением систолического давления и аортального выброса до 71,9% при нагрузке сопротивлением и давлением в сочетании с нарушением изоволюмического сокращения и расслабления, а также развитием отрицательного инотропного ответа сердца на стимуляцию эндотелином 1 (ET-1), который, однако, стал положительным на фоне премедикации с EET-11,12 (эпоксиейкозатриен). Кардиопротекторный эффект MA-TNF-α проявлялся достоверным повышением показателей сократительности миокарда и насосной функции до 87,5%, а также появлением положительного инотропного ответа сердца на действие ET-1.

Ключевые слова: воспаление, кардиотоксичность, доксорубин.

Introducere

Doxorubicina (Dx) ca remediu anti-neoplasic se impune prin acțiune farmacologică dihotomică: pe o parte, demonstrează o eficiență antitumorală notabilă

în tratamentul pacienților cu leucemie acută și cronică, limfoame, sarcoame și cancer de sân, iar pe de altă parte, posedă o cardiotoxicitate manifestă, care deja la o doză cumulativă medie (500-550 mg/m²) afectează în

plan morfofuncțional miocardul, inducând o insuficiență cardiacă severă iminentă cardiomiopatiei dilatative [1, 2, 3]. Astfel, la circa 15% din pacienții oncologici eligibili la administrarea Dx tratamentul respectiv este sistat premergător din cauza repercusiunilor fatale ce derivă din cardiotoxicitatea preparatului (insuficiență cardiacă severă, aritmii cardiace, stop cardiac).

Prin urmare, cercetarea posibilităților de cardio-protecție și identificarea unor remedii ce pot diminua cardiotoxicitatea Dx este un imperativ și o abordare actuală atât în câmpul oncologiei, cât și cardiologiei.

Cercetarea acestor posibilități se bazează evident pe cunoașterea profundă a mecanismelor patogeneitice prin care Dx alterează miocardul și compromite funcționalitatea cordului. Apanajul fiziopatologic demarcă la această noimă mai multe entități importante [4-12]:

- inhibiția topoizomerazei tipul II, replicării ADN și transcrierii ARN, potențarea formării radicalilor liberi de oxigen, precum și înlăturarea histonilor din cromatina nucleară;

- declanșarea apoptozei celulare prin intermediul anionului superoxid, responsabil de activarea caspazei 3 și proteinei „heat-shock”-25;

- încărcarea excesivă a 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 sarcoplasmic, în timp ce pompa SERCA2a (ATP-aza de calciu) este inhibată. Excedentul 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.

- inhibiția deja în concentrații mici a respirației mitocondrială și beta-oxidării acizilor grași, rezultând în declinul energetic al miocardului, asociat de micșorarea raportului creatinfosfat/creatin, formând astfel, o precondiționare pentru apoptoza și necroza cardiomiocitelor;

- activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, în special tipul 2 și 9. Degradarea exagerată a colagenului devine un factor trigger al dilatării ventriculare, remodelării patologice excentrice a cordului și evoluției insuficienței cardiace;

- creșterea expresiei endotelinei 1 (ET-1) în miocard, prin ce se reduce eficiența fenomenului coronarian Gregg și se periclitează capacitatea inotropă a miocardului.

Un mecanism inerent cardiotoxicității Dx și care prezintă interes prin faptul că integrează interfața fiziopatologică clasică a dishomostaziei circulatorii, este declanșarea răspunsului inflamator. C. Alise și colab. (2011) au relatat că Dx stimulează eliberarea

TNF-alpha de către macrofagile miocardului [13], iar M. Argun și colab. (2016) au decelat creșterea cantitativă semnificativă cu peste 34% a citokinei proinflamatoare deja după 2 săptămâni de acțiune a Dx [14]. Important de menționat că creșterea expresiei TNF-alpha sub acțiunea Dx se atestă și în peretele arterelor coronariene [15].

Activarea inflamației nespecifice asociază evoluția afecțiunilor cardiovasculare și la conotația insuficienței cardiace se anunță important efectul ei direct sau intermediat privind stimularea stresului oxidativ, activarea fibroblastelor și metaloproteinazelor matricei extracelulare, diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste mediată prin factorul de transformare a creșterii beta (TGF-beta), reglarea în jos a Ca-ATP-azei a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a), diminuarea fosforilării titinei în detrimentul funcției lisitrope a miocardului, creșterea expresiei receptorilor AT1 pentru angiotensina II, periclitarea conexiunii matricei extracelulare cu sarcomei cardiomiocitului etc. [16].

În plus, TNF-alpha posedă *per se* efect depresiv asupra contracției miocardului și de declanșare a apoptozei celulare pe cale extrinsecă.

Astfel, este inteligibilă cercetarea posibilității de reducere a cardiotoxicității Dx prin inhibiția TNF-alpha datorată acțiunii antagonistului specific reprezentat de anticorpurul monoclonal (AM-TNF-alpha).

Scopul studiului: evaluarea *in vitro* a reactivității de efort a cordului afectat prin administrarea Dx, precum și efectului acțiunii în paralel a AM-TNF-alpha.

Material și metode

Afecțiunea Dx a miocardului s-a reproduș 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). În alt lot pe fundalul acțiunii Dx s-a administrat i/p zilnic timp de 2 săptămâni AM-TNF-alpha în doza de o priză, 5,0 mg/kg. Animalele din ambele loturi au fost sacrificate prin eutanasiere (tiopental de sodiu, 0,4 mg/kg) după 10 zile de la ultima injecție a antraciclonei, întrucât doxorubicina este un remediu care în baza *clearance*-ului redus se cumulează în organism circa 8-12 zile. Cercetarea funcțională s-a realizat pe modelul de cord izolat perfuzat clasic cu soluția Krebs-Henseleit în regim izovolumic (metoda Langendorff) și în regim de lucru exterior (metoda Neely-Rovetto). Reactivitatea cordului s-a studiat prin aplicarea efortului cu rezistență și volum, cât și la acțiunea ET-1 concentrația 10^{-7} M. De asemenea s-a determinat răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 pe fundalul medicației cu epoxiei cosatriene 11, 12 (EET-11, 12) în concentrația 10^{-5} M.

Tabelul 1

Valoarea indicilor funcţionali ai cordului izolat în efort cu rezistenţă

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+AM-TNF- α (n=9)
Jetul aortic (JA), ml/min	15,4 \pm 1,1	7,5 \pm 0,4 p1<0,01	10,6 \pm 0,7 p1<0,05 p2<0,05
Debitul cardiac (DC), ml/min	29,2 \pm 2,4	16,3 \pm 1,2 p1<0,01	21,8 \pm 1,7 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolică a VS (PSVS), mm Hg	176,4 \pm 11,3	126,3 \pm 11,5 p1<0,05	145,9 \pm 10,5 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolei izotonice a VS, mm Hg	96,4 \pm 7,3	36,3 \pm 0,22 p1<0,01	55,9 \pm 0,38 p1<0,05 p2<0,05
+dP/dT max, mm Hg/sec	9887 \pm 276	6835 \pm 173 p1<0,05	7754 \pm 214 p1<0,05 p2<0,05

Notă: p1 – semnificaţia vs indicele martor; p2 – semnificaţia vs Dx.

Datele obţinute au fost comparate şi analizate statistic conform criteriului t-Student în raport cu inerenţele din lotul martor (animalele intacte).

Rezultate

Datele ce vizează indicii funcţionali principali ai cordului izolat în condiţii de majorare a rezistenţei periferice cu 40% (presiune în estuarul aortei – 120 cm col. H₂O) sunt prezentate în tab. 1.

Creşterea rapidă a presiunii în estuarul aortei cu 40%, de la nivelul fiziologic (80 cm col. H₂O), deci până la 120 cm col. H₂O s-a impus prin exacerbarea disfuncţiei cardiace în afecţie Dx. Parametrii principali ai funcţiei de pompă a cordului izolat (jetul aortic şi debitul cardiac) s-au depreciat semnificativ faţă de martor cu 51,3% şi, respectiv, 44,2%. Presiunea VS maximă dezvoltată în sistolă, indicele important în aprecierea capacităţii contractile a miocardului s-a decelat redus semnificativ cu 28,4%. Este remarcabilă în acest context valoarea notabil diminuată a presiunii sistolice izotonice care asigură procesul de ejeecţie cu 62,3%. Sistola izocoră este factorul ce influenţează în mod direct funcţia de pompă a VS.

Testul cu efort cu rezistenţă reprezintă prin entitatea sa paternul fiziopatologic congener al fenomenului de reglare homeometrică a cordului. Viteza maximă de contracţie izovolumică (+dP/dT max) se estimează drept indicele oportun de adaptare a cordului la acest gen de efort. În studiul nostru cardiotoxicitatea Dx s-a impus prin micşorarea semnificativă a +dP/dT max cu 30,9% faţă de martor.

Efectul administrării AM-TNF- α a ameliorat într-un mod evident proprietăţile contractile ale miocardului. Astfel, PSVS în testul cu rezistenţă a crescut semnificativ faţă de lotul cu Dx cu 15,5%. Pe acest fundal s-a urmărit şi elevarea semnificativă cu 54% a presiunii sistolei izotonice, precum şi majorarea semnificativă cu 13,4% a valorii +dP/dT max.

Drept urmare s-a decelat revirimentul funcţiei de pompă, care s-a manifestat prin creşterea semnificativă a JA şi DC cu 41,3% şi, respectiv, 33,7%.

De menţionat totuşi că valoarea acestor indici funcţionali din lotul Dx+dP/dT max rămân semnificativ depreciaţi faţă de indicii iminenţi lotului martor.

Datele ce vizează indicii funcţionali ai cordului izolat în condiţii de micşorare cu 35% a volumului de umplere a VS (presiune de umplere a atriului stâng – 5,0 cm col. H₂O) sunt prezentate în tab. 2.

– Semnificaţia vs Dx

Testul cu reducerea rapidă a presiunii de umplere a atriului stâng reprezintă o sarcină dificilă şi intricată pentru cord, în special pe fondul periclitării funcţiei luzitrope, dată fiind incapacitatea angrenării mecanismului Frank-Starling (relaţia lungime-fortă).

În lotul cu Dx valoarea jetului aortic la diminuarea presiunii de umplere a atriului stâng de la 15 cm col. H₂O (nivelul fiziologic) până la 5 cm col. H₂O a atins cote medii de 20% din indicele martor (1,6 \pm 0,1 vs 5,7 \pm 0,3 ml/min; p1<0,001). Acest recul evident se corelează cu micşorarea semnificativă a valorii -dP/dT max (viteza maximă de relaxare izovolumică) a cordului cu 32,8%. Afectarea relaxării izovolumice a

Tabelul 2

Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat în efort cu volum

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+AM-TNF- α (n=9)
Jetul aortic (JA), ml/min	5,7 \pm 0,3	1,6 \pm 0,1 p1<0,001	3,0 \pm 0,3 p1<0,05 p2<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	7966 \pm 188	5356 \pm 149 p1<0,05	6798 \pm 165 p1<0,05 P2<0,05
Presiunea protodiastolică a VS (PPVS), mm Hg	0,22 \pm 0,02	0,48 \pm 0,04 p1<0,01	0,31 \pm 0,03 p1<0,05 p2<0,05

Notă: p1 – semnificația vs indicele martor; p2.

cordului a condiționat o valoare mai mult ca dublă a presiunii protodiastolice a VS (presiunea minimală a VS): 0,48 \pm 0,04 vs 0,22 \pm 0,02 mm Hg.

Acțiunea AM-TNF- α în paralel cu Dx a crescut capacitatea cordului izolat de adaptare la declinul gradientului de umplere. Merită atenție la această noimă creșterea cu 87,5% a JA, care s-a asociat cu reducerea semnificativă a PPVS cu 35,4%. Totodată, valoarea indicelui -dP/dT max s-a majorat semnificativ cu 26,9%. Cu toate acestea, valoarea acestor 3 indici se estimează cu devieri semnificative comparativ cu valoarea indicilor lotului martor.

Calitatea reglarea funcției cardiace în efortul cu volum de umplere redus și în special în efort cu rezistență este în contiguitate cu capacitatea inotropă a miocardului. Printre factorii neuroendocrini cu acțiune

ne inotropă pozitivă merită o atenție deosebită ET-1. Într-o relatare anterioară [17] am adus la apel efectul coronarocnstrictor majorat al ET-1 în afecțiunea Dx a miocardului, pe când efectul coronarodilatator al EET-12, 13 mediat prin mecanismul de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian nu este afectat. Sub acest aspect am cercetat acțiunea ET-1 (10^{-7} M) asupra PSVS a cordului izolat perfuzat în regim de lucru, inclusiv pe fundalul pre-tratării cu EET-12,13 (tab.3).

Datele obținute indică 3 particularități pertinente.

1. În lotul cu Dx acțiunea ET-1 induce efect inotrop negativ, manifestat prin diminuarea PSVS cu peste 9%, fapt ce s-a soldat și cu micșorarea DC.

2. Administrarea Dx+AM-TNF- α a redresat răspunsul inotrop, unde, ca și în lotul martor, s-a notat efect inotrop pozitiv, manifestat prin creșterea în vârful

Tabelul 3

Valoarea PSVS și DC la acțiunea ET-1 inclusiv pe fondul medicației cu EET-12,13

Indice/lot	Acțiunea ET-1	
	Inițial	Stimulare
PSVS (mm Hg)		
Martor	141,7 \pm 8,2	177,3 \pm 8,6
Dx	104,9 \pm 6,4*	95,4 \pm 6,6*
Dx+AM-TNF- α	127,7 \pm 6,7	138,5 \pm 8,5*#
DC (ml/min)		
Martor	36,9 \pm 1,9	42,7 \pm 2,2
Dx	23,6 \pm 1,3*	21,5 \pm 1,5*
Dx+AM-TNF- α	28,7 \pm 1,6*#	32,8 \pm 1,9*#
Indice/lot	Acțiunea ET-1 pe fond de pretratare cu EET-12,13	
PSVS (mm Hg)		
Martor	143,6 \pm 8,4	180,5 \pm 8,7
Dx	106,6 \pm 6,9*	115,7 \pm 6,8*
Dx+AM-TNF- α	127,7 \pm 6,7	144,7 \pm 8,9*#
DC (ml/min)		
Martor	37,7 \pm 1,8	43,8 \pm 2,5
Dx	24,1 \pm 1,3*	27,9 \pm 1,8*
Dx+AM-TNF- α	29,8 \pm 1,6*#	35,8 \pm 2,2*#

Notă: * – p<0,05 vs martor; # – p<0,05 vs Dx.

acţiunii ET-1 a PSVS, determinând prin urmare şi creşterea valorii DC.

3. Pe fundalul pretratării cordului izolat cu EET-12, -13 acţiunea ET-1 în lotul cu Dx a indus efect inotrop pozitiv, manifestat prin elevarea PSVS cu 9,1 mm Hg, fapt ce a condiţionat şi creşterea DC cu 15,8%.

Discuţie

Datele obţinute relevă că o repercusiune infailibilă a cardiotoxicităţii doxorubicinii este afectarea capacităţii cordului de autoreglare în condiţii de efort cu rezistenţă şi volum. La baza acestei entităţi fiziopatologice se anunţă importantă perturbarea contracţiei şi relaxării izovolumice a cordului, care în acord cu apanajul conceptual ce vizează cardiotoxicitatea Dx are o conexiune strânsă cu carenţa energetică iminentă acţiunii antraclinei şi de care depinde calitatea realizării acestor faze ale ciclului cardiac, precum şi cu excedentul de calciu ce compromite contractilitatea şi relaxarea diastolică a miocardului [18, 19].

Periclitarea de către Dx a contracţiei izovolumice, faza cardiacă centrală în procesul de dezvoltare a presiunii intraventriculare în sistolă, este într-un raport inteligibil cu efectul inotrop negativ al cordului la acţiunea ET-1 care induce creşterea calciului în cardiomiocit. Doxorubicina *per se* creşte expresia ET-1 în miocard şi drept urmare condiţionează creşterea expresiei şi a receptorilor ei specifici, îndeosebi a receptorului ETA de pe cardiomiocit, dată fiind reglarea feedback pozitivă între ET-1 şi receptor. S.Bein şi colab. (2007) au relatat că blocarea receptorilor ET-1 prin bosentan atenuază evoluţia cardiomiopatiei doxorubicinice, efect bazat în parte pe ameliorarea contracţiei izovolumice a cordului şi limitării coronarocstricţiei iminente acţiunii ET-1 [20]. La această conotaţie este remarcabil faptul că în condiţii de pretratare a cordului izolat cu EET-12,13 acţiunea ET-1 induce efect inotrop pozitiv. Acest beneficiu ar fi datorat creşterii perfuziei coronariene, dat fiind că EET-12, 13 creşte fluxul coronarian prin mecanism endotelial independent (fenomenul Vanhoutte).

O faţetă aparte a studiului nostru constă în evidenţierea efectului cardioprotector al inhibiţiei TNF-alpha. Revirimentul crucial constă în creşterea funcţiei contractile şi de pompă în efortul cu rezistenţă şi volum, precum şi dezvoltarea efectului inotrop pozitiv la acţiunea ET-1. Astfel, pe de o parte, această evidenţă este în contiguitate cu capacitatea Dx de a creşte expresia factorului cardiodepresiv, TNF-alpha, iar pe de altă parte vine în acord cu conceptul actual care coroborează rolul inflamaţiei în promovarea afecţiunii morfofuncţionale a cordului [21, 22].

Inflamaţia activează stresul oxidativ [23], un mecanism de bază al cardiotoxicităţii Dx. Sub acest aspect

este de asemenea inteligibil beneficul AM-TNF-alpha administrat în paralel cu acţiunea Dx.

B. Vulesevic şi colab. (2018) au relatat recent corelarea directă între severitatea insuficienţei cardiace şi gradul de activare şi infiltrare în miocard a neutrofilelor, care în mod direct reflectă intensitatea inflamaţiei sistemice, cronice, sau subcronic [24].

În acest context, datele noastre pot fi dovezi concludente privind eficienţa tratamentului anti-citokinic în strategia terapeutică a insuficienţei cardiace induse prin administrarea Dx, fapt ce desemnează beneficii notabile şi în oncologie.

Concluzii

1. Cardiotoxicitatea doxorubicinii se impune prin pericolul contracţiei şi relaxării izovolumice a cordului, fapt ce compromite autoreglarea în efort cu volum şi rezistenţă. Acţiunea ET-1 induce efect inotrop negativ, care poate fi redresat prin pretratarea cordului cu EET-12, 13 ce creşte perfuzia coronariană prin mecanismul independent de endotelium.

2. Atenuarea inflamaţiei prin administrarea în paralel cu acţiunea Dx a antagonistului TNF-alpha reduce notabil cardiotoxicitatea antraclinei, fapt manifestat prin creşterea semnificativă a PSVS şi JA cu 15,5-87,5%, precum şi prin apariţia răspunsului inotrop pozitiv la acţiunea ET-1.

Bibliografie

1. Singal P.K., Iliskovic N. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy*. New Eng J Med. 1998, 339, p. 900-905.
2. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L. et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol. 2012, 52(6), p. 1213-1225.
3. Lemoniatis M. *Adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Med Cases. 2015, 6(5), p. 226-228.
4. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev. 2004, 56(2), p. 185-229.
5. 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, p. 1908-1910.
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, p. 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, p. 195-205.
8. Arai M., Yaguchi A., Takizawa T. et al. *Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic*

reticulum Ca(2+)-ATPase gen transcription. Circ Res. 2000, 86, p. 8-14.

9. Lim C.C., Zuppinger C., Guo X. et al. *Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes.* J Biol Chem. 2004, 279, p. 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, p. 37-47.

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, p. 1087-1093.

12. El-Boghdady N.A. *Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity.* Ind J Biochem Biophys. 2013, 50, p. 202-209.

13. Aluise C.D., 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), p. 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, p. 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, p. 16-22.

16. Van-Linhout S., Tschope C. *Inflammation – cause or consequence of heart failure or both?* Curr Heart Fail Rep. 2017, 14(4), p. 251-265.

17. Popovici M., Cobet V., Ciobanu L. et al. *Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, 2(51), p. 22-27. ISSN 1857-0011.

18. Mitry M.A., Edwards J.G. *Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms.* Int J Cardiol Heart Vasc. 2016, 10, p. 17-24.

19. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M. et al. *Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation.* J Clin Invest. 2014, 124, p. 617.

20. Bein S., Riad A., Ritter C.A. et al. *The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy.* Cancer Res. 2007, 67, p. 10428-10435.

21. Shirazi L.F., Bissett J., Romeo F., Mehta J.L. *Role of inflammation in heart failure.* Curr Atheroscler Rep. 2017, 19(6), p. 27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.

22. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. *Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns.* Expert Opin Pharmacother. 2017, 18(12), p. 1225-1233.

23. Ayoub K.F., Pothineri N.V.K., Rutland J. et al. *Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets.* Cardiovasc Drugs Ther. 2017, 31(5-6), p. 593-608.

24. Vulesevic B., Sirois M., Allen B.G. et al. *Subclinical inflammation in heart failure: a neutrophil perspective.* Can J Cardiol. 2018, 34(6), p. 717-725.

NANOTEHNOLOGII ÎN MEDICINĂ (NANOMEDICINA)

Gh. ȚÎBÎRNĂ, prof. dr.

I. MEREUȚĂ, prof. dr.

T. ROTARU, dr. med.

N. BALAN, med. rez.

Rezumat

Nanotehnologia implică noțiunea de a vedea și de a controla atomii individuali și moleculele. Totul pe Pământ este alcătuit din atomi, alimentele pe care le mâncăm, hainele pe care le purtăm, clădirile în care trăim, și chiar corpurile noastre. Nanomedicina – este o ramură a nanotehnologiei și este definită ca ”monitorizarea, repararea, construcția și controlul sistemelor biologice umane la nivel molecular, folosind nanodispozitive de inginerie și nanoconstrucții”. Există potențial pentru aplicarea nanoroboților în medicină ce include diagnosticarea precoce și orientarea pe administrarea a medicamentelor pentru cancer, diabet, chirurgie, monitorizarea farmacocinetică, instrumente biomedicale.

Cuvinte-cheie: nanotehnologia, nanomedicina, nanoroboți, diagnostic precoce, cancer, chirurgie.

Summary: Nanotechnology in medicine (nanomedicine)

Nanotechnology involves the notion of seeing and controlling individual atoms and molecules. Everything on Earth is made of atoms, the foods we eat, the clothes we wear, the buildings in which we live, and even our bodies. Nanomedicine – Nanotechnology is a branch of and is defined as “monitoring, repair, construction and control of

human biological systems at the molecular level, using nanodevices and nanoconstructions". There is potential for application in medicine of nanorobots, including early diagnosis and guidance of drug therapy for cancer, diabetes, surgery, pharmacokinetic monitoring, biomedical instruments.

Key words: nanotechnology, nanomedicine, nanorobots, early diagnosis, cancer, surgery.

Резюме: Нанотехнологии в медицине (наномедицина)

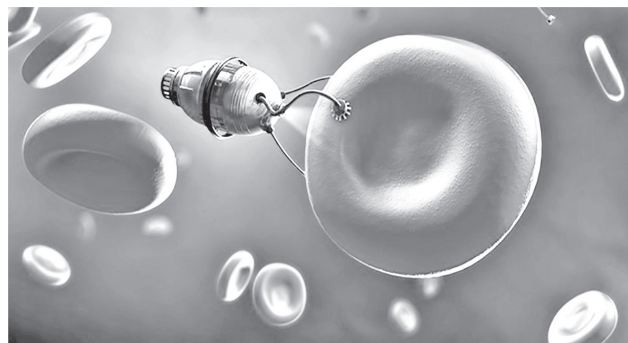
Нанотехнология включает в себя понятие видения и управления отдельными атомами и молекулами. Все на Земле состоит из атомов, продукты которые мы едим, одежда которую мы носим, здания в которых мы живем, и даже наши тела. Наномедицина – это отрасль нанотехнологий, которая определяется как «мониторинг, восстановление, создание и управление биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием нанотехнологий и наноконструкций». Существует потенциал для применения нанороботов в медицине, включая раннюю диагностику и лекарственную терапию при раке, диабете, в хирургии, фармакокинетики, биомедицинских инструментах.

Ключевые слова: нанотехнология, наномедицина, нанороботы, ранняя диагностика, рак, хирургия.

Definiție: Nanotehnologia în dicționar este definită ca o știință care lucrează cu atomii și molecule pentru a construi dispozitive (cum ar fi roboții), care sunt extrem de mici.

Nanoștiința și nanotehnologia

Este greu de imaginat cât de mică este nanotehnologia. Un nanometru fiind a miliardă parte dintr-un metru.



Nanoștiința și nanotehnologia implică noțiunea de a vedea și de a controla atomii individuali și moleculele. Totul pe Pământ este alcătuit din atomi, alimentele pe care le mâncăm, hainele pe care le purtăm, clădirile în care trăim, și chiar corpurile noastre.

Însă ceva așa de mic ca un atom este imposibil de observat cu ochiul liber. De fapt este imposibil de a vedea cu microscopie utilizate de obicei în clasele de știință din laboratoarele de morfopatologie. Microscopia necesară pentru a vedea lucrurile la scară nanometrică au fost inventate în urmă cu aproximativ 30 de ani. Odată ce savanții au avut instrumentele necesare, cum ar fi **microscopul electronic de scanare** în tunel și microscopia de forță atomică, s-a născut și era nanotehnologiei.

Nanomedicina – este o ramură a nanotehnologiei și este definită ca "monitorizarea, repararea, construcția și controlul sistemelor biologice umane la nivel molecular, folosind nanodispozitive de inginerie și nano-

construcții". Nanotehnologia a fost aplicată în diverse domenii. Cum ar fi în medicină, optică, electronică, țesuturi, cosmetica și multe altele. Au existat diferite controverse provocate de unele biotehnologii, cum ar fi clonarea ce a indicat faptul că pentru orice tehnologie în curs de dezvoltare există o noțiune beneficiu-risc ce a informat în mod corect societatea care este esențial pentru acceptarea noii tehnologii și continuarea dezvoltării acesteia.

Care va fi cel mai mare beneficiu al nanomedicinei pentru societatea umană?

Optimist, nanomedicina va ajuta în găsirea unor noi soluții pentru cele mai multe boli și va permite extinderea capacităților umane. De aceea, în prezent cercetările științifice sunt susținute de către societate și de fonduri guvernamentale pentru nanomedicină. Unele studii publice optimiste despre nanomedicină au fost efectuate în Italia (Bosetti, 2011) și SUA (Burri și Bellucci, 2008). Orice medicament sau dispozitiv medical trebuie să fie aprobate de către Ministerul Sănătății pentru a asigura siguranța acestora și eficacitate înainte de a fi puse pe piață.

Principiile științifice și aplicative a nanomedicinei

Biologia și patologia de astăzi demonstrează că multe boli provin din celule defectate (Kimet, 2010). Soarta acestor celule de dimensiunea micronilor este determinată de molecule de dimensiuni nano, cum ar fi **genele și proteinele** conținute în celule.

Astfel, cu ajutorul nanomedicinei se vizează locații specifice din celule care trec prin unele bariere biologice. Unele din aceste bariere importante pentru livrare a nanomedicinei sunt: vascularizarea tumorii imature, bariera hematoencefalică, membrana celulei și membrana nucleului.

Astfel, dezvoltarea nanomedicinei are un impact semnificativ asupra modului de administrare a medicamentelor, în ceea ce privește capacitatea de a trece prin

diferite bariere biologice și obține acces la moleculele din compartimentul celulelor specifice.

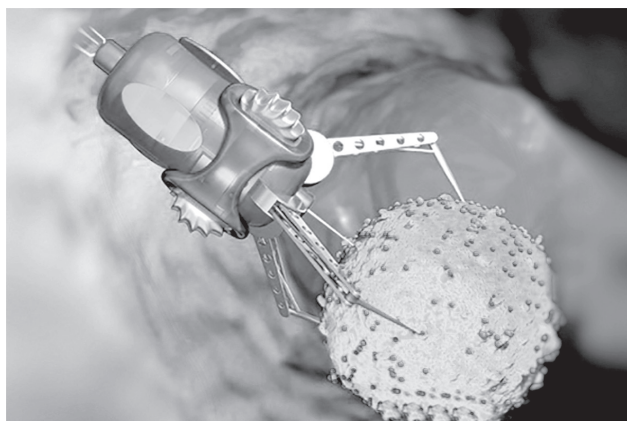
Materiale cu structura nano: nanoparticule, puncte cuantice, nano-tuburi, fullerena (al treilea tip de carbon după grafit și diamant, ce are structura suprafeței asemeni unei mingi de fotbal), nano-fibre, schele supra-moleculare.

Nanomaterialele utilizate în medicină au mai multe caracteristici unice în comparație cu materialele convenționale de dimensiunea micronilor. De asemenea, nanomaterialele pot fi proiectate astfel încât să prezintă proprietăți acordabile optice, electronice, magnetice și biologice.

Viitorul nanomedicinii

Un studiu la nivel mondial a companiilor care urmăresc nanomedicina indică faptul că aceasta s-a înrădăcinat în **industria medicamentelor** și dispozitivelor medicale (Wognee, 2006). Infecțiile cardiovasculare, sistemul nervos central, bolile hematologice și cancerul au fost principalele categorii terapeutice printre produsele nanomedicinii comerciale până acum.

Pionier al nanomedicinii, Robert F. Freitas Jr. (Freitas, 2005), a publicat o lucrare revizuită unde a încercat să continue construirea unor microroboți (nanoroboți) pentru uz medical și tot el a raportat prima analiză de școlare teoretică și misiunea de proiectare pentru un nanorobot pentru repararea celulelor.

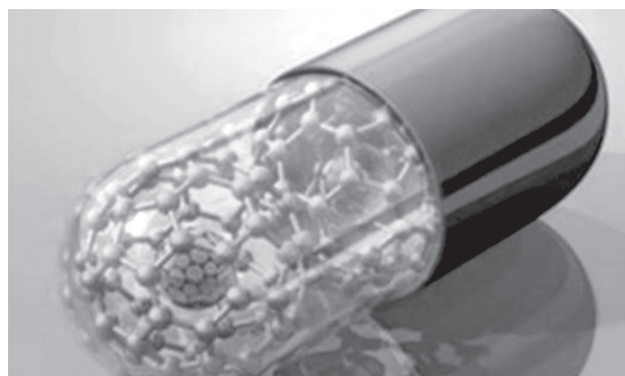


Nanoroboții în medicină

Există potențial pentru aplicarea nanoroboților în medicină ce include diagnosticarea precoce și orientarea pe administrarea medicamentelor pentru cancer, instrumente biomedicale, chirurgie, monitorizarea farmacocinetică (ramură a farmacologiei care studiază fenomenele care intervin în procesele de absorbție, distribuție, transformare și eliminare a medicamentelor din organism) de diabet și de îngrijire a sănătății. În astfel de planuri, viitorul nanotehnologiei în medicină se așteaptă să **injecteze nanoroboții** pacientului pentru a efectua acțiunea la nivel celular.

Astfel de nanoroboți care sunt destinați utilizării în medicină ar trebui să mărească eficacitatea dispozitivului de diagnostic și tratament personalizat.

Nanotehnologia oferă o gamă largă de noi tehnologii pentru dezvoltarea de soluții personalizate pentru optimizarea, livrarea de produse farmaceutice. Astăzi efectele secundare nocive ale tratamentului, cum ar fi **chimioterapia în cancer**, sunt de obicei un rezultat al metodelor de eliberare a medicamentului care nu indică cu precizie mare în celulele țintă. De aceea, cercetătorii de la Harvard au fost capabili să creeze niște **nanoparticule**, ce le-au umplut cu medicamente pentru chimioterapie. Aceste particule sunt atrase de celulele canceroase. Când o nanoparticulă întâlnește o celulă de cancer, aderă la ea și eliberează medicamentul în celula de cancer. Această metodă regizată de administrarea medicamentelor are un potențial pentru tratarea pacienților cu cancer și care în același timp evită efectele negative (de obicei asociate administrării necorespunzătoare a medicamentelor).



O altă aplicație utilă a nanoroboților există în repararea țesutului alături de celule albe în sânge. Din cauza dimensiunilor foarte mici, nanoroboții ar putea să se atașeze la suprafața celulelor albe recutate pentru a scurta drumul lor prin intermediul pereților vaselor de sânge și de a ajunge la locul afectat în cazul în care acestea pot ajuta în procesul de reparare a țesuturilor. De asemenea, anumite substanțe ar putea fi folosite pentru accelerarea recuperării.

Știința în spatele acestui mecanism este destul de complexă. Trecerea celulelor peste țesutul sângelui este un proces cunoscut sub numele de transmigrare. Atașându-se de celulele inflamate care migrează, nanoroboții fac de fapt "autostopul" de-a lungul vaselor de sânge, ocolind necesitatea lor de a efectua mecanismul de transmigrare.

Concluzii

1. În prezent știința medicinei face continuu progrese rapide din care rezultă noi medicamente, noi

instalații de diagnostic, noi tehnologii de tratament ce sunt implementate rapid în spitale.

2. Odată cu apariția nanotehnologiei – a apărut nanomedicina. Aceasta caută modalități de a vindeca persoane bolnave de anumite boli încă de la apariția bolii la nivel molecular, astfel încât aceasta să nu mai poată să se extindă.

3. Implementarea nanoroboților în medicină ar revoluționa lumea medicală și ar schimba în întregime viața pe Pământ. Introducerea unui nanorobot într-un organism uman ar avea multe avantaje și anume: acesta s-ar plimba în corpul uman și s-ar duce imediat la celulele unde ar exista probleme și le-ar repara imediat fără a-i da virusului șansa de a evolua, nu ar mai fi nevoie de operații, ar exista o populație mai sănătoasă, bolile care sunt des întâlnite în ziua de azi, probabil că nu ar mai exista și această tehnologie ar crește rata vieții unei persoane.

Bibliografie

1. Bosetti R. And Vereeck L. (2011), *Future of nanomedicine: Obstacles and remedies, nanomedicine*.
2. Burri R. V. And Bellucci S. (2008), *Public perception of nanotechnology*. Journal of Nanoparticle Research.
3. Wagner V., Dullaart A., Boel A. L. And Zweck H. (2006), *The emerging nanomedicine landscape*. Nature Biotechnology.
4. Freitas R.A. (2005), *Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery*. International Journal of Surgery.
5. Kim B., Rutka J. T. And Chan W. (2010), *Nanomedicine*. New England Journal of Medicine.

CAZURI CLINICE

URMĂRIREA CLINICĂ A TRATAMENTULUI COARCTĂȚIEI DE AORTĂ
CU O NOUĂ GENERAȚIE DE DISPOZITIVE

Ion POPOVICI¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Ina PALII^{2,3} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Petru LIUBA⁴ – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Natalia GAVRILIUC^{2,3} – student doctorand.

¹ Spitalul Polivalent Nova Med, Chișinău, Republica Moldova,

² IMSP IM și C, Clinica Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova,

³ Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova,

⁴ Department of Pediatrics, Lund University Hospital
e-mail: inapalii@yahoo.com

Rezumat

Coarctăția de aortă (CAo) este o malformație congenitală critică, care necesită un tratament terapeutic urgent. Datele ecocardiografice și cele CT/RMN ale aortei furnizează informații despre localizarea, structura și extensia CAo precum și diametrele aortice, însă fenomenul diastolic „run-off” este considerat cel mai sugestiv pentru un diagnostic cert de CAo. CAo numără 5-7%, cu o prevalență de la 3 până la 10.000 de nou-născuți vii. Pe parcursul perioadei de 1 an de zile au fost rezolvate prin stentare 8 cazuri de CAo în cadrul Spitalului Polivalent Nova Med, care au fost evaluate clinico-paraclinic în dinamică. **Rezultate.** Vârsta pacienților incluși în cercetare a fost $18 \pm 0,05$ ani. Toate cazurile au fost soluționate cu succes prin abordare endovasculară cu implantarea unui stent-graft dedicat tip „BeGraft Bentley”. **Concluzie.** Abordarea endovasculară a coarctăției de aortă în prezent este metoda de elecție pentru tratamentul acesteia, grație ratei scăzute de complicații, timpului de spitalizare redus, inofensivității relative.

Cuvinte-cheie. CAo, tratament endovascular, stent-graft dedicat tip „BeGraft Bentley”.

Abstract. Clinical Follow-up of the treatment of aortic coarctation with a new generation of device

Aortic coarctation (AoC) is a critical congenital malformation requiring an urgent therapeutic treatment. Echocardiographic data and those of a CT/MRI of the aorta provide information on the location, structure and extension of AoC, as well as on aortic diameters, but the diastolic “run-off” phenomenon is considered the most suggestive of a significant AoC diagnosis proach and counts 5-7% with a prevalence of 3 to 10,000 live newborns. **Methods.** During the period one year, 8 cases of aortic coarctation were solved by stenting. Baseline characteristics and clinical outcomes were extracted during hospitalization. **Results.** The age of patients enrolled in the research was $18 \pm 0,05$ years old. All cases were successfully resolved by endovascular approach with implantation of a dedicated graft stent „BeGraft Bentley”. **Conclusion.** The endovascular approach of aortic coarctation is currently the method of choice for its treatment due to the low rate of complications, reduced hospitalization time, relative harm, and not the last row for patient preference.

Key words. Aortic coarctation, endovascular treatment, stent „BeGraft Bentley”.

Аннотация. Клиническое наблюдение за лечением коарктации аорты с помощью приборов нового поколения

Коарктация аорты (КАо) является критическим врожденным пороком сердце, требующим срочного терапевтического лечения. Эхокардиографические и КТ/МРТ данные аорты предоставляют информацию о расположении, структуре и расширении КАо и диаметры аорты, но диастолическое явление «run-off» считается наиболее наводящим на размышления при определенном диагнозе КАо. КАо насчитывает 5-7%, с распространенностью от 3 до 10000 живых новорожденных. **Материал и методы.** В течение одного года в больнице НоваМед было решено 8 случаев КАо, а во время госпитализации оценивался клиничко-параклинический профиль каждому пациенту. **Результаты.** Возраст пациентов включенных в исследование, был $18 \pm 0,05$ лет. Все случаи были успешно разрешены эндоваскулярным подходом с имплантацией выделенного трансплантата стента «BeGraft Bentley». **Заключение.** Эндоваскулярный подход коарктации аорты в настоящее время является методом выбора для его лечения из-за низкого уровня осложнений, сокращения времени госпитализации, относительной безвредности.

Ключевые слова: КоА, эндоваскулярное лечение, стент-трансплантат выделенного типа «BeGraft Bentley».

Introducere

Coarctația de aortă (CAo) reprezintă o malformație congenitală a crosii aortice ce ocupă un loc important în patologia cardiovasculară cu o incidență de aproximativ 3 cazuri la 10000 de nou-născuți [1]. CAo poate fi observată în mod izolat sau asociat cu alte malformații cardiace congenitale cum ar fi: valva aortică bicuspidă, defect septal ventricular, canal arterial persistent, transpoziția arterelor mari sau defectele cardiace obstructive stânga, inclusiv sindromul inimii hipoplazice stânga [2].

În funcție de echilibrul dintre gradul de perturbare a fluxului și mecanismele compensatorii disponibile pentru depășirea acesteia, prezentarea clinică este foarte variabilă, de la insuficiență cardiacă acută până la pacient asimptomatic. CAo netratată are un prognostic rezervat. Vârsta medie de supraviețuire este de 38 de ani; cu mortalitate de 75% până la vârsta de 46 de ani [2].

Complicațiile pe termen lung sunt consecințele hipertensiunii arteriale, incluzând boala arterială coronariană precoce, accident vascular cerebral, endocardita, disecția de aortă și insuficiența cardiacă [3].

În anul 2008, ghidurile American College of Cardiology și American Heart Association (ACC/AHA) au elaborat și implementat indicațiile pentru tratamentul chirurgical și/sau endovascular la pacienții cu CoA:

- Gradientul de coarctație de vârf ≥ 20 mmHg (diferența dintre presiunea de vârf proximală și distală de segmentul stenozat).
- Gradient de coarctație de vârf <20 mmHg și dovezi radiologice privind fluxul colateral secundar.
- Gradientul de repaus singur poate fi un indicator nesigur de severitate atunci când există o circulație colaterală semnificativă [9].

Inițial terapia chirurgicală a fost singura opțiune de tratament pentru CAo. În anul 1982 Lock a raportat primul caz de angioplastie transluminală cu balon. Ulterior studiile au demonstrat eficiența tratamentului endovascular, raportând o rată redusă de reoarctație de la 8% până la 32% [2, 4].

Pentru angioplastie erau utilizate baloane standard tip Mansfield Inc. și Meditech Inc. Dimensiunea balonului a fost selectată astfel încât diametrul umflat al balonului să fie de 0 până la 2 mm, mai mare decât istmul aortic [4]. Principalele complicații apărute ca urmare a angioplastiei cu balon includ: reoarctația, anevrismele, dilatarea, disecția, ruptură de aortă.

Utilizarea stenturilor în tratamentul CAo a fost pentru prima dată propusă în anul 1992 și spre deosebire de angioplastia cu balon nu implică efectul de supradilatate de aortă. Astfel, presiunea care se aplică pe peretele aortic este mai mică, uniform repartizată, având o rată mai scăzută de complicații.

O analiză retrospectivă de rezultate poststentare din 17 instituții (565 pacienți) din 1989 până în 2005 au demonstrat o reușită procedurală de 97,9%, fără un gradient rezidual semnificativ sau o complicație gravă la 553 din 565 (97,9%) pacienți [5].

O altă încercare în tratamentul CAo a fost utilizarea stenturilor autoexpandabile, având ca avantaje conformitatea bună la lumenul vascular și micșorarea riscului de malapozitie. Iar dezavantaje fiind traumatismul permanent exercitat asupra peretelui aortic și necesitatea ajustării repetate odată cu creșterea copilului [5, 6].

Un concept de stent „ideal” ar presupune un dispozitiv care poate fi ajustat de la diametre mari la diametre mici, acoperit cu un material sintetic în scopul prevenției complicațiilor mecanice (disecție sau ruptură de aortă) cu un sistem de livrare „delicat” și simplu în utilizare [7, 8].

Material și metode

A fost efectuat un studiu care a inclus rezultatele de scurtă durată a implantării graft-stentului „BeGraft aortic Bentley” un dispozitiv relativ nou, anunțat oficial în anul 2016, fiind conceput pentru rezolvarea stenozelor atât pe aortă, cât și pe vasele periferice.

Structura stentului-graft este alcătuit dintr-o carcasă metalică-aliaj Cobalt-Crom (CoCr); o greafă sintetică din Politetrafluoretilena (ePTFE) cu multipli micro-pori și un balon semicompliant expandabil, marcat cu Platină sau Iridiu. Avantajele acestui tip de construcție este complianța maximă a dispozitivului și graftul sintetic, cu care este acoperit.

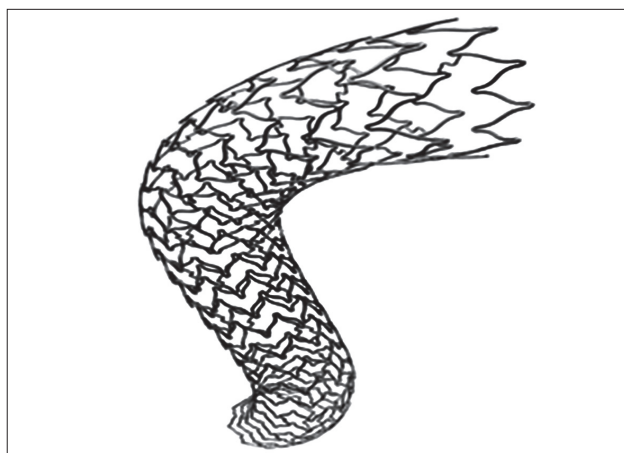


Fig. 1. Vizualizarea virtuală a graft-stentului aortic Bentley. Carcasa reticulată a stentului poate fi selectată din trei designuri propuse de producător

Stentul aortic BeGraft Bentley este disponibil în 3 diametre de bază cu diametru variabil între 12 și 24 mm, care poate fi adus până la 30 mm. Sunt raportate cazuri de postdilatare a stentului aortic Bentley până la

30 mm, în cazul utilizării baloanelor de dimensiuni mari, umflate la presiuni maxime. Presiunea aplicată recomandată a balonului BeGraft aortic variază de la 7 bar pentru diametrul 12-14 mm și 5 bar pentru diametrul de postdilatare de 24-30 mm. Lungimea stentului variază între 19-59 mm. Este compatibil în funcție de diametru cu tecile de 9, 11 și 14 F.

Stent-graftul presupune un concept modern al biomecanicii intra-arteriale. Există trei variante de design al carcasei metalice Co-Cr pentru a fi ajustat exact angioarhitectonicii arteriale aortice. Această abordare a asamblării stentului permite evitarea fenomenului de recoil elastic după implantare, fiind calculat și raportul forțelor radiale aplicate pe pereții vasului. Toate aceste particularități „anatomice” a dispozitivului, oferă o flexibilitate excelentă după implantare și asigură o extindere optimală.

Indicațiile pentru utilizarea stentului aortic BeGraft presupun condițiile de CAo primară congenitală sau secundară la copii și adulți, dar și condițiile necesare pentru restabilirea și îmbunătățirea permeabilității arterelor iliace.



Fig. 2. Proiecție virtuală tridimensională a stentului-graft aortic Bentley

Experiența proprie a clinicii Nova Med.

Raport de cazuri

Pe parcursul perioadei 01.2017- 01.2018 au fost rezolvate prin stentare 8 cazuri de CAo. Toate cazurile au fost abordate endovascular cu implantarea unui stent-graft dedicat tip „BeGraft Bentley”. Pacienții incluși în cercetare au avut vârsta medie de $18 \pm 0,05$ ani.

În studiu a predominat pacienții de sex masculin cu rata de 5:3. Doi pacienți au avut în asociere valvulopatii: stenoza VAO-1 și VAB-1.

Malformațiile congenitale cardiace asociate au fost CAP, și DSA în câte un caz.

Toți pacienții cu CAo supuși intervenției endovasculare au prezentat semnele sindromului de insuficiență cardiacă. Hipertensiunea arterială (HTA) a fost la toți pacienții, iar claudicația-simptom indirect asociat coarctației s-a manifestat în 7 cazuri. Ca și complicație poststentare a fost pseudoanevrismul diagnosticat într-un singur caz, iar re-coarctația, fiind cea mai frecventă complicație nu s-a dezvoltat la nici un pacient.

Tabelul 1

Caracteristica pacienților incluși în studiu

Caracteristici	N
Vârsta medie (ani)	$18 \pm 0,05$
Sexul	
M	5
F	3
Comorbidități	
HTA	8
DZ tip 1	1
BCR	1
Obezitate	2
Cardiopatie valvulară	4
VAB	1
Prolaps de valvă mitrală	2
Stenoză aortică	1
Malformații congenitale asociate	
CAP	2
DSA	1

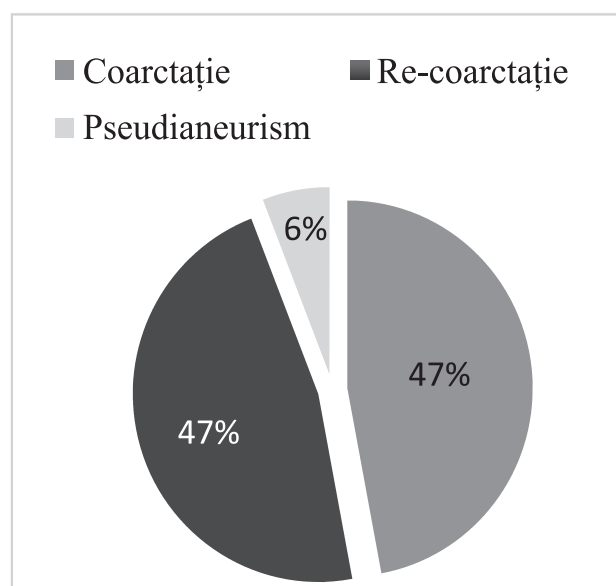


Fig. 3. Caracteristica pacienților procedurii (intervenție endovasculară a CAo) în toate 8 cazuri referitor la anatomia leziunii

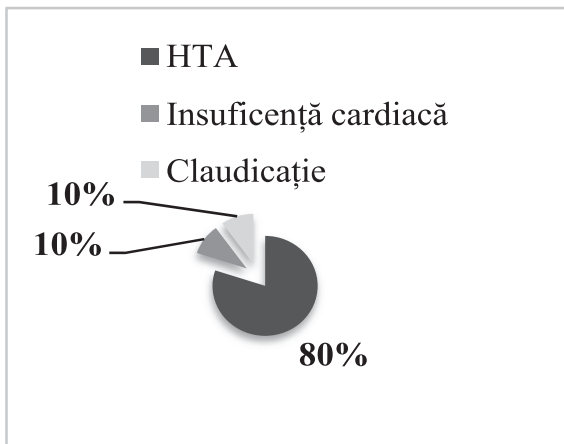


Fig. 4. Caracteristica pacienților supuși procedurii (intervenției endovasculare a CAo) în toate 8 cazuri referitor la anatomia leziunii

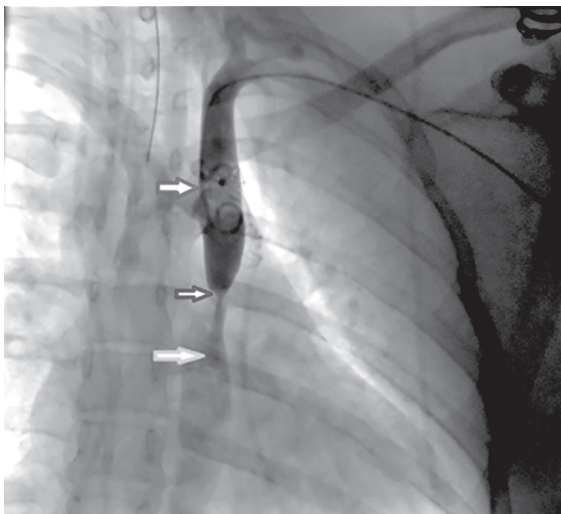


Fig. 5. Angiografia preprocedurală a pacientei A. Săgeata de sus – flux arterial adecvat în arcul aortei și Ao descendentă. Săgeata de mijloc – stenoză severă 90-95% în Ao toracică, distal de emergența a. subclaviculară stângă. Săgeata de jos – dilatare post-stenoză, deficit sever de contrastare

Raport de caz Nr. 1

Pacienta A, cu vârsta de 27 ani, normoponderală, cu constituție normostenică a fost internată în clinică din motivul valorilor tensionale arteriale înalte, persistente de mai mulți ani. A fost efectuată angiografia arterelor coronariene și aortografia, unde s-a depistat coarctarea segmentului toracic al aortei. Diagnosticul prezumtiv: Malformație cardiacă congenitală, coarctare de aortă.

Pentru vizualizarea multiplanară a stenozei, pacienta a fost supusă evaluării prin MDCT.

În scopul corecției malformației cardiace congenitale primar depistate, se ia decizia de a efectua angioplastia segmentului aortic afectat. Procedura se efectuează sub anestezie generală și patingcardiac-rezultat final bun. Se obține o reducere a gradului de stenoză aortică de la 95 la 0%. TA măsurată invaziv pre- și

poststenotic (pre- și poststent) – 155/90 mmHg. Gradientul transcoarctare s-a redus de la 80 mmHg până la 0 mmHg.

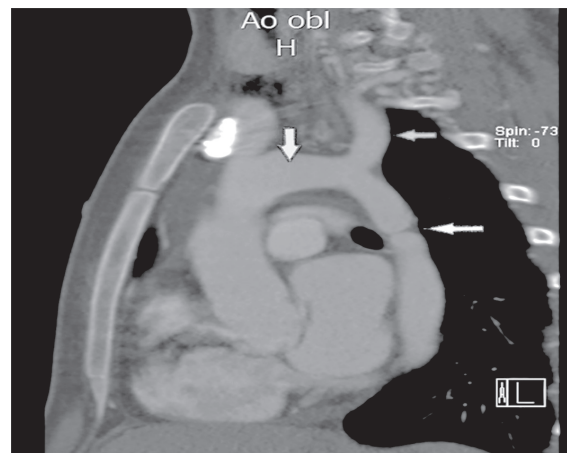


Fig. 6. MDCT prententare a pacientei A. Proiecție sagitală a arcului aortic și Ao descendentă. Săgeata albă – stenoză Ao descendentă toracică. Săgeata de sus – arcul aortei. Săgeata de jos – a. subclaviculară stângă

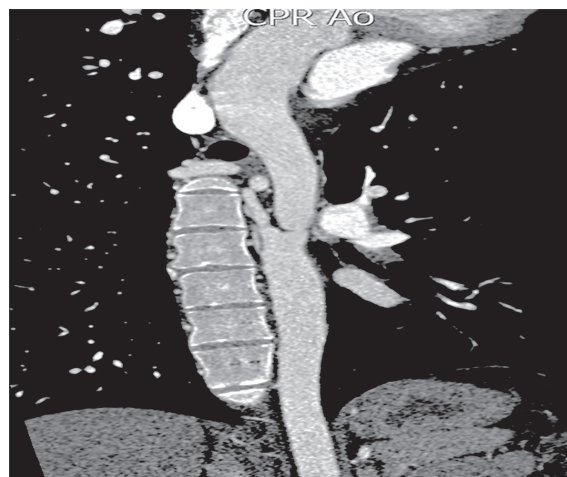


Fig. 7. MDCT multiplanar al aortei descendentă, segmentul toracic. Stenoză severă distală de arcul aortic

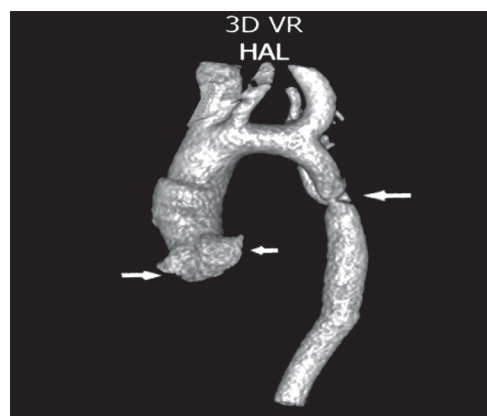


Fig. 8. MDCT prententare a pacientei A. Regim 3D VR (volume rendering). Se determină nivelul coarctării de aortă; sinusurile coronariene și arcul aortic



Fig. 9. Pacienta A. Intervenția endovasculară de corecție a CAo. Pe un ghid „AMPLATZ-SUPER-STIFF” se trece cu stent-graftul „Bentley” de 16-38 mm



Fig. 10. Ajustarea graft-stentului aortic Bentley după implantare. Balon umflat la 10 atm – adus la 18 mm

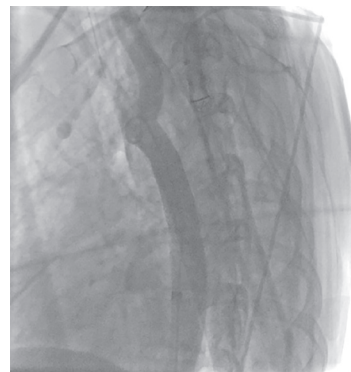


Fig. 11. Pacienta A. Post-stentare. Rezultat final bun. Se obține o reducere a gradului de stenoză pe Ao de la 95 la 0%

Raport de caz Nr.2

Pacientul B, de sex masculin, cu vârsta de 16 ani, normostenic. Din anamnezic – de la 10 ani cu HTA, cu valori ale TA până la 160-180/100 mmHg. Inițial,

depistat prin examenul ecocardiografic cu CAo în locul „tipic”, ulterior evaluată și prin CT-contrast. Abordat endovascular cu implantare de stent-graftul Bentley.

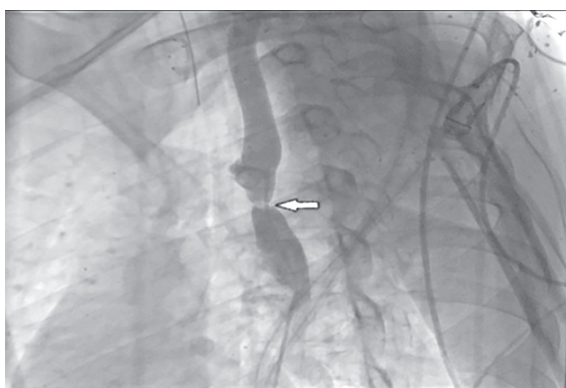


Fig. 12. Angiografia aortică la pacientul B. CAo – imediat după bifurcația spre artera subclaviculară stângă

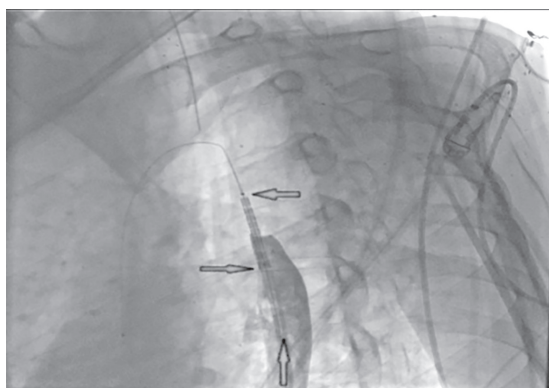


Fig. 13. Pacientul B. Angioplastia segmentului aortic afectat cu stent-graftul „Bentley” de 12-29 mm

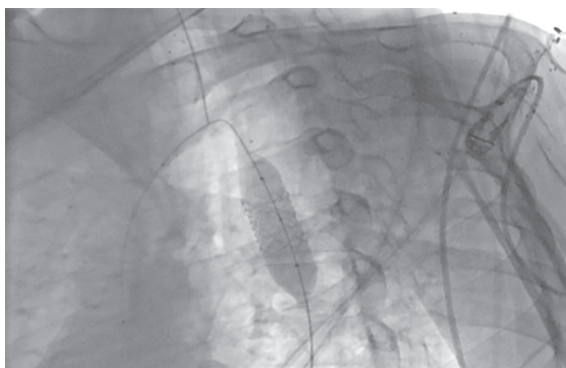


Fig. 14. Ajustearea stent-graftului Bentley. Umflarea la 14 atm – adus la 16-17 mm

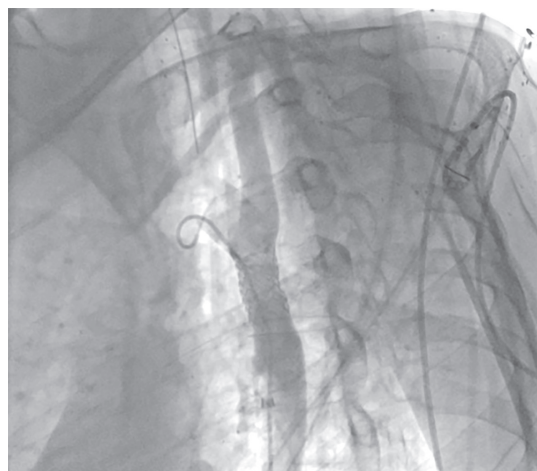


Fig. 15. Rezultat poststentare la pacientul B. Reducerea gradului de stenoză pe Ao de la 90 la 0%

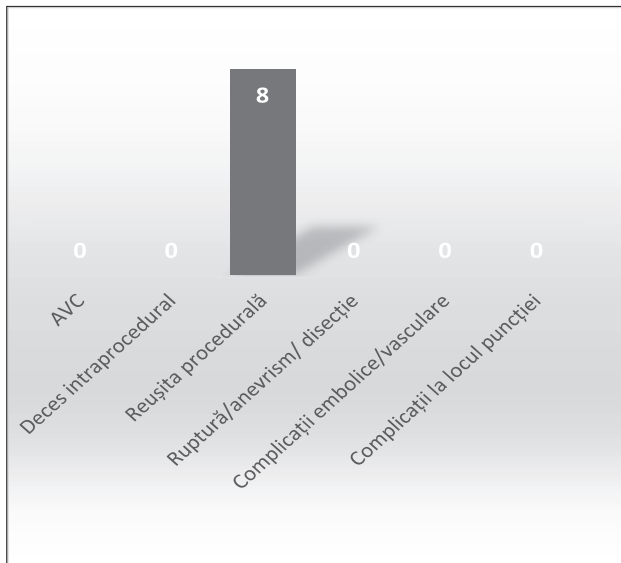


Fig. 16. Reușita postprocedurală imediată. Toți cei 8 pacienți supuși corecției endovasculare de CAo au avut rezultat final bun. Nu au fost înregistrate cazuri de AVC, ruptură parietală, complicații embolice, iar decese intraprocedurale – 0 cazuri

Toți pacienții supuși intervenției endovasculare au fost monitorizați și investigați la 1, 3, 6 luni poststentare. Au fost analizate datele anamnestice recente, datele clinice și paraclinice standard: ECG, ecocardiografia transtoracică. La a 6-a lună au fost repetate toate investigațiile, inclusiv evaluarea prin MDCT a mediastinului posterior.

Imediat după intervenție 2 pacienți au acuzat durere toracică moderată, cu ameliorare treptată, cel mai probabil legată de sindromul de extensie arterială.

Tabelul 2

Detalii stent.

Toate 8 cazuri de corecție endovasculară a CoA au fost rezolvate prin implantarea stentului aortic BeGraft Bentley. Lungimea medie a dispozitivului în medie a fost 29,3 mm.

La 3 pacienți ajustarea stentului s-a efectuat cu balon de dimensiunile standard, în alte 5 cazuri – balonul a fost selectat de dimensiuni mai mari. Pacing-ul arterial s-a efectuat la 6 pacienți din 8

Caracteristicile stentului	N
Stentul aortic BeGraft Bentley	8
Lungimea medie a sternului \pm 2,5mm	29,3
Utilizarea unui balon mai mare	5
Balon de dimensiuni standard	3
Pacing periintervențional	6

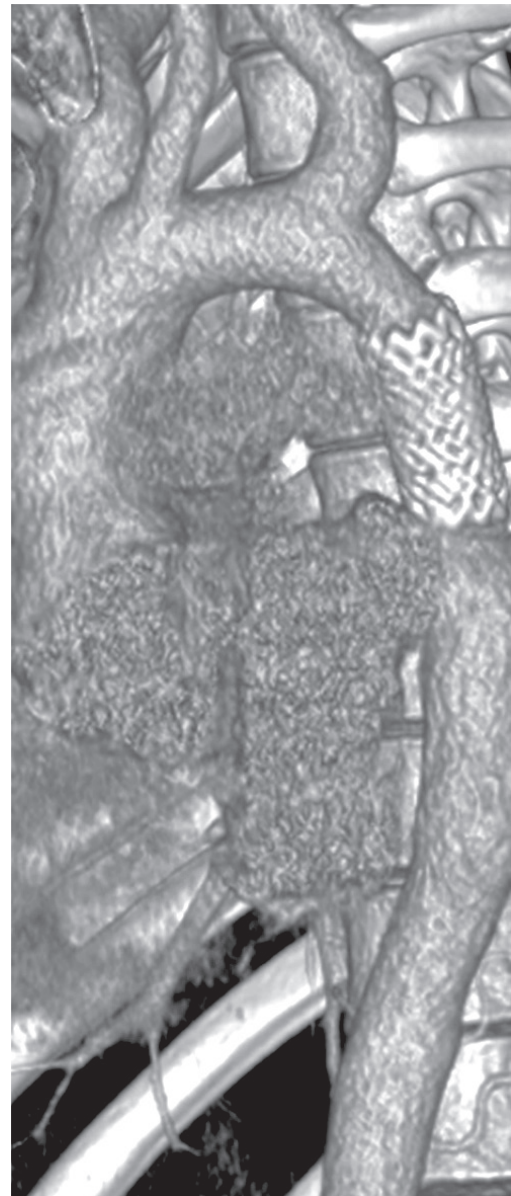


Fig. 17. MDCT de control. Regim rendering volume

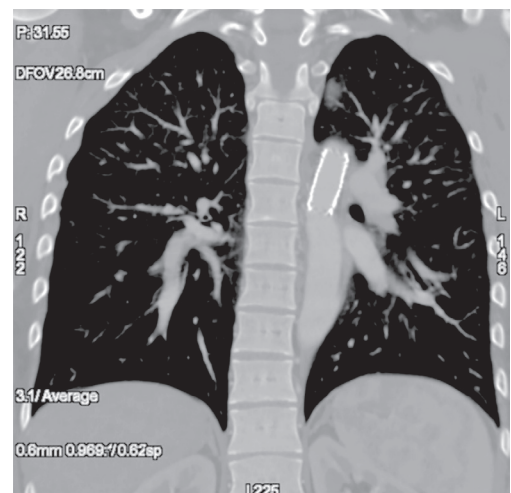


Fig. 18. MDCT multiplanar de reconrol peste 6 luni al pacientei A. Vizualizarea stent-graftului Bentley. Lumen arterial patent

Tabelul 3

Complicații postprocedurale la implantarea stentului aortic Bentley.

Din toți 8 pacienți incluși în studiu, 6 nu au avut nicio complicație. În 2 cazuri – restenoza nesemnificativă, la control peste 6 luni poststentare

Complicații	N
Restenoză	2
Semnificativă	0
Nesemnificativă	2
Fără	6
Leziuni parietale	0
Anevrism	0
Disecție	0

Notă. DSA – defect de sept interatrial, CAP – canal arterial persistent, VAB – valva aortică bicuspidă.

Concluzii

1. Abordarea endovasculară a coarctației de aortă în prezent este metoda de elecție în tratamentul acesteia, grație ratei scăzute de complicații, timpului de spitalizare redus, inofensivității relative și nu în ultimul rând pentru preferința pacientului.

2. Stenturile aortice tip Bentley par a fi foarte promițătoare, fiind ușor ajustabile, având o siguranță și protecție maximă comparativ cu generațiile mai vechi sau cu metoda clasică – prin dilatare cu balon, și un avantaj în plus fiind și posibilitatea tratamentului simultan a CAo și al canalului arterial persistent (în cazul prezenței acestuia).

Bibliografie

1. Agarwala B.N., Bacha E. *Clinical manifestations and diagnosis of coarctation of the aorta*. UpToDate, 2018.
2. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Bartolomeo R.D., Eggebrecht H., Evangelista A., Falk V., Frank H., Gaemperli O. *ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal. 2014, 35(41), p. 2873-926.
3. Jenkins N.P., Ward C. *Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment*. QJM: monthly journal of the Association of Physicians. 1999, p. 365-71.
4. Lock J.E., Keane J.F., Fellows K.E. *The use of catheter intervention procedures for congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol. 1986, p. 1420-3.
5. Sreeram I., Sreeram N., Bennink G. *Palliative stent implantation for coarctation in neonates and young infants*. Ann Pediatr Card. 2012, p. 145-50.
6. Sundt T.M., Orszulak T.A., Cook D.J., et al. *Improving results of open arch replacement*. Ann Thorac Surg. 2008, 86(3), p.787-96
7. Tanous D., Benson L.N., Horlick E.M. *Coarctation of the aorta: evaluation and management*. Current opinion in cardiology. 2009, p. 509-15.
8. Thanopoulos B.V., Eleftherakis N., Tzanos K., Skoularigis I., Triposkiadis F. *Stent implantation for adult aortic coarctation*. J Am CollCardiol. 2008, p.1815-6.
9. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A. *ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease)*. Circulation. 2008, p. 395-451.

TRATAMENTUL ENDOVASCULAR AL ANEVRIȘMULUI DE ARTERĂ RENALĂ

Dumitru TĂRÎȚĂ – chirurg cardiovascular,
Ion POPOVICI – dr. hab. șt. med., prof. univ., cardiolog intervenționist.

CMI „Nova Med”, Departamentul Cardiologie Intervențională
e-mail: taritadumitru@yahoo.com

Rezumat

În lucrarea ce urmează prezentăm cazul clinic al unei paciente diagnosticate cu Hipertensiune arterială secundară cauzată de dezvoltarea unui anevrism gigant al arterei renale stângi. S-a optat pentru o metodă de tratament endovascular prin implantarea unui stent acoperit (*stent graft*) la nivelul arterei renale stângi. Rezultatul final a fost unul bun, s-a reușit o închidere completă a originii cu „sigilarea” completă a anevrismului, fără complicații locale. Procedeu chirurgical s-a realizat în sala de angiografie, sub ghidaj radioscopic, cu administrarea substanței de contrast și a durat 70 de minute. Pacienta a fost externată, în a doua zi postoperator, în stare generală satisfăcătoare și cu ameliorare clinică evidentă tradusă prin controlul adecvat al cifrelor tensiunii arteriale.

Cuvinte-cheie: hipertensiune secundară, anevrism de arteră renală, tratament endovascular, stent-graft.

Summary. Endovascular approach for renal artery aneurysm

Hereby we present the case report of a woman diagnosed with secondary arterial hypertension caused by the development of a giant aneurysm of the left renal artery. We have opted for endovascular treatment by implanting a stent graft into the left kidney artery. The result of the procedure proved to be a good one and a complete „sealing” of the aneurysm was achieved. There were no local complications. The surgical procedure was performed in the catheterization laboratory, under fluoroscopy guidance, using dye substance. The procedure lasted for 70 minutes. Our patient was discharged on the second postoperative day, in a generally good condition and with obvious clinical improvement, i.e. a proper control of blood pressure level.

Key words: secondary arterial hypertension, renal artery aneurysm, endovascular treatment, stent graft.

Резюме. Эндоваскулярное лечение аневризма ренальной артерии

В данной статье представлен клинический случай пациентки, диагностированной с вторичной артериальной гипертензией, вызванная развитием гигантской аневризмы левой почечной артерии. Мы выбрали метод эндоваскулярного лечения путем имплантации стент-графта в левую почечную артерию. В результате получили полное закрытие аневризмы, без осложнений. Хирургическое вмешательство проводилось в кабинет ангиографии под рентгеноскопическим контролем с введением контрастного вещества и длилось 70 минут. Пациентка была выписана на второй послеоперационный день, в общем удовлетворительном состоянии и с очевидным клиническим улучшением, с адекватным контролем артериального давления.

Ключевые слова: вторичная гипертензия, аневризма почечной артерии, эндоваскулярное лечение, стент-графт.

Introducere

Vom descrie cazul clinic al unei paciente tinere, de 48 de ani, cu istoric de hipertensiune arterială (HTA) instalată pe parcursul ultimilor ani. Fiind inițial evaluată clinic, s-a considerat a suferi de hipertensiune arterială esențială cu administrarea medicației antihipertensive orale. Totuși, în ciuda aplicării triplei terapii antihipertensive (un beta-blocant, IECA și un diuretic), valorile tensiunii arteriale nu puteau fi controlate, iar simptomatologia clinică persista.

A fost supusă unui control repetat, clinic și imagistic minuțios, în vederea depistării cauzelor secundare ale HTA, iar la examenul ecografic abdominal s-a ridicat suspiciunea unei formațiuni de volum în regiunea hilului renal stâng.

Examenul imagistic prin CT abdominal relevă prezența unui anevrism gigant (36×26 mm) la nivelul

arterei renale stângi, considerat responsabil de instalarea HTA secundare.

În cele ce urmează, pacienta a fost internată programat în cadrul CMI „NovaMed” pentru evaluarea angiografică a anevrismului și tratament endovascular.

Tratamentul aplicat

Procedeu chirurgical endovascular s-a realizat în mod planic, în sala de angiografie. Prin abord vascular pe artera femurală dreaptă, s-a introdus un cate-ghid special RDC de 7F (renal double-curved). La injectarea substanței de contrast la nivelul arterei renale stângi se vizualizează cert anevrismul sacciform, cu un flux interior turbulent și depistarea unui grad ușor de stenoză a arterei renale (fig. 1). Sub ghidaj radioscopic, la nivelul arterei renale se propagă un balon de angioplastie 4.5 x 28 mm care se umflă la presiunea de 12 atm., timp de 15 sec. (fig 2).

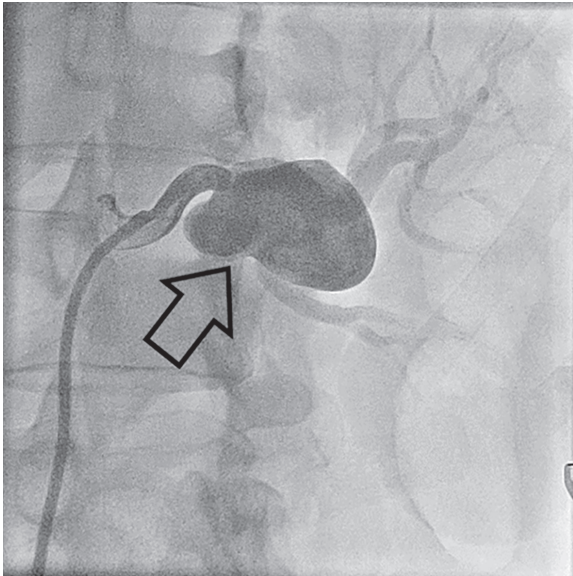


Fig. 1. Angiografia selectivă a arterei renale stângi cu vizualizarea anevrismului sacciform



Fig. 2. Etapa de angioplastie cu balon

Ulterior, se implantează un stent acoperit (stent-graft) “Abbot JOSTENT” de $4-9 \times 28$ mm, umflat la presiunea de 16 atm, timp de 15 sec. (fig. 3). În final, stentul implantat se menajează cu un balon de angioplastie 7-19 mm, umflat la o presiune de 16 atm. – 15 sec.

La sfârșitul procedurii endovascular, s-a obținut un rezultat final bun cu închiderea completă a originii și „sigilarea” anevrismului, fără complicații locale (fig. 4).

Intervenția a durat 70 minute, după care pacienta a fost transferată în salon de îngrijire generală.

Evoluția postoperatorie precoce a decurs fără particularități, iar pacienta a fost externată în a doua zi postoperator, în stare generală satisfăcătoare și cu ameliorare clinică evidentă tradusă prin controlul adecvat

al cifrelor tensiunii arteriale. Tratamentul medicamentos recomandat a inclus un antibiotic din grupul cefalosporinelor pentru 5 zile, dubla terapie antiplachetară cu aspirină și clopidogrel pentru 3 luni, un IECA, precum și un diuretic.

Discuții

Anevrismul de arteră renală (AAR), ca entitate nozologică, se întâlnește foarte rar, incidența fiind de 0,1% în populația generală și constituie aproximativ 22% din toate aneurismele viscerale abdominale.

Maladia afectează persoanele tinere, majoritatea diagnosticelor fiind stabilite către vârsta de 46–51 de ani, cu un raport egal între sexe.

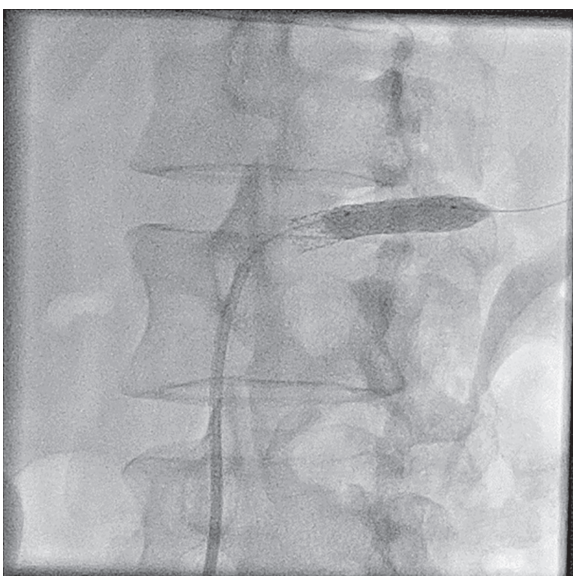


Fig. 3. Implantarea stent-graftului la nivelul originii anevrismului



Fig. 4. Rezultatul final bun, cu „sigilarea” completă a anevrismului

În ultima perioadă, odată ce metodele moderne de diagnostic prin CT și angiografie devin mai accesibile, se constată o creștere a incidenței AAR la pacienții asimptomatici.

Tipurile de AAR includ aneurismele adevărate, sacciforme sau fusiforme, aneurismele disecante și cele intrarenale, precum și aneurismele false, cele mai des posttraumatice. Peste 90% din AAR sunt extraparenchimale, iar aneurismele adevărate acumulează peste 75% și nu ating un diametru peste 5 cm.

Un factor de risc important pentru dezvoltarea AAR este ateroscleroza, majoritatea aneurismelor fiind asociate cu un grad variabil de stenoză a arterei renale. Alt factor de risc plauzibil se consideră displazia fibromusculară cu afectarea peretelui arterial (întâlnit în 25–50% din pacienți). AAR pe fundal de displazie fibromusculară nu depășesc 2 cm., iar angiografic descriu forma unui „lanț cu mărele”.

Aneurismele disecante spontane au ca substrat un defect al intimei vasculare asociat cu aceiași factori de risc menționați, pe când pseudoaneurismele apar ca urmare a traumatismului abdominal sau înjuriei iatrogenice provocate de manevrarea ghidurilor sau cateterelelor.

Cauzele mai rar întâlnite ce duc la apariția AAR pot fi poliarterita nodoasă, arterita Behcet, carcinomul renal și AAR micotice sau postinflamatorii.

Aproximativ 80% din pacienții cu AAR suferă de hipertensiune arterială secundară asociată cu stenoza arterei renale. Totuși unele studii au demonstrat prezența HTA severe la mulți pacienți cu AAR în lipsa stenozei. Mecanismele potențiale incriminate sunt hipoperfuzia parenchimală, reducerea fluxului arterial, kinking-ul sau compresia arterei renale. Un mecanism plauzibil ar fi fenomenul Windkessel în care prezența aneurismului alterează fluxul și disipă presiunea arterială distală la nivelul arteriolelor renale cu inițierea hipertensiunii renin-mediate.

Metodele de diagnostic, pe lângă examenul clinic, includ evaluările imagistice prin duplex-ecografia abdominală, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică (RMN). Angiografia selectivă prin cateterizarea arterei renale reprezintă standardul de aur în diagnosticul pacienților cu AAR, permite vizualizarea formațiunii din diferite incidente și planificarea corectă a tratamentului.

Indicațiile pentru repararea chirurgicală a AAR includ ruptura acută a aneurismului cu hemoragie internă (cu risc de deces de 50%), disecția, hipertensiunea secundară severă precum și repararea electivă pentru prevenirea rupturii.

Repararea electivă a AAR la pacienții asimptomatici rămâne o controversă. Nu există un consens în pri-

vința dimensiunilor aneurismelor la care este necesar de intervenit deoarece date obiective privind evoluția lor naturală sunt puține din motivul incidenței scăzute. Cea mai comună recomandare se consideră tratamentul electiv în aneurismele peste 2 cm și la femeile de vârstă reproductivă pentru a evita ruptura în timpul sarcinii. Repararea electivă a AAR la femeile de vârstă reproductivă se indică indiferent de dimensiunile formațiunii deoarece s-au atestat cazuri de ruptură a aneurismelor cu diametru de 1 cm, iar asemenea complicație, în timpul sarcinii, comportă risc de mortalitate maternă și fetală de 55%, respectiv 85%.

Metodele de tratament sunt intervențiile chirurgicale deschise și, mai recent, procedeele endovasculare.

Chirurgia clasică presupune incizia largă în flancul abdominal (spațiul intercostal XI), acces în spațiul retroperitoneal și mobilizarea pediculului renal. După rezecția aneurismului, se efectuează angioplastia arterei renale cu petic din autovenă sau sintetic (Dacron). În anumite situații, cu defect larg al arterei renale, se recurge la interpoziție de greafă sau șuntul aortorenal.

Uneori, se impune nefrectomia (mai ales în caz de ruptură a aneurismului).

În mare parte, chirurgia deschisă oferă rezultate excelente, cu o reparare durabilă și un impact considerabil asupra hipertensiunii secundare (ameliorarea HTA în 75-100% cazuri cu reducerea de 50% a necesității în medicație antihipertensivă).

Procedeele endovasculare presupun implantarea stent-grafturilor în artera renală sau coiling-ul aneurismelor. În cazurile selecte, metodele endovasculare oferă rezultate comparabile cu cele ale chirurgiei deschise dar oferă și multe avantaje așa ca lipsa inciziilor și a anesteziei generale, ambularea precoce a pacienților cu absența perioadei de recuperare postoperatorie.

Bibliografie

1. W.P., Pearce J.D., Craven T.E., et al. *Surgical management of renal artery aneurysms*. J Vasc Surg. 2004.
2. Pfeiffer T., Reiher L., Grabitz K., et al. *Reconstruction for renal artery aneurysm: Operative techniques and long-term results*. J Vasc Surg. 2003.
3. Zhang L.J., Yang G.F., Qi J., et al. *Renal artery aneurysm: Diagnosis and surveillance with multidetector-row computed tomography*. Acta Radiol. 2007.
4. Mistry S., Ives N., Harding J., et al. *Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (ASTRAL Trial): rationale, methods and results so far*. J Hum Hypertens. 2007.
5. Verschuyt E.-J., Kaatee R., Beek F.J.A., et al. *Renal artery origins: best angiographic projection angles*. Radiology. 1997.
6. Kessel D.O., Robertson I., Patel J.V. *Transradial renal artery intervention*. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003.

7. Textor S., Lerman L., McKusick M. *The uncertain value of renal artery interventions. Where are we now?* J Am Coll Cardiol Intervent. 2009.

8. Mann S.J., Pickering T.G. *Detection of renovascular hypertension. State of the art.* Ann Intern Med. 1992.

9. Dzsinič C., Gloviczki P., McKusick M.A., et al. *Surgical management of renal artery aneurysm.* Cardiovasc Surg. 1993.

10. Balk E., Raman G., Chung M., et al. *Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review.* Ann Intern Med. 2006.

REVASCULARIZAREA MIOCARDICĂ COMPLETĂ PRIN ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ ÎN AFECTAREA ATEROSCLEROTICĂ AVANSATĂ

Artiom SUREV^{1,2} – cardiolog intervenționist, doctorand,
Marcel ABRAȘ^{1,2} – cardiolog intervenționist, dr. șt. med., conf. univ.,
Andrei GRIB^{1,2} – cardiolog intervenționist, doctorand.

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
tel.: +373 69 284 807; e-mail: surev@inbox.ru

Rezumat

În acest articol prezentăm un caz de tratament intervențional al unui bărbat de 58 de ani cu afectare coronariană multivasculară avansată și un SYNTAX scor de 37 și cinetică globală păstrată fără dereglări regionale. Conform ghidului actual de revascularizare miocardică, în acest caz este indicată revascularizarea prin by-pass aorto-coronarian (Clasa de recomandare I, nivel de evidență A). Luând în considerație refuzul pacientului de tratament cardiochirurgical, pacientului i-a fost propusă o alternativă de revascularizare prin angioplastie coronariană în etape. Astfel au fost efectuate trei intervenții coronariene percutanate care au asigurat restabilirea completă a circulației coronariene. Ultima intervenție fiind ghidată prin așa metode de diagnostic imagistic și funcțional intracoronarian ca tomografia prin coerență optică (OCT) și rezerva fracționată de flux (FFR).

Cuvinte-cheie: afectare coronariană complexă, angioplastie, imagistică intracoronariană, revascularizare completă.

Summary. Complete revascularization with coronary angioplasty in complex atherosclerotic disease. Case presentation

In this article, we present a clinical case of interventional treatment of 58 years old patient with complex multivessel atherosclerotic coronary artery disease, SYNTAX score of 37, with preserved global and regional wall motion. According to current guidelines on myocardial revascularization, in this case it is recommended coronary bypass grafting (Class I, level of evidence A). Taking into account patient refusal to heart surgery, the patient was offered an alternative option of revascularization – staged coronary angioplasty. Thus, three percutaneous coronary interventions were performed, which ensured complete myocardial revascularization. The last intervention was guided by intravascular imaging and functional diagnostic methods, such as optical coherence tomography (OCT) and fractional flow reserve (FFR).

Key words: complex coronary lesions, angioplasty, intravascular imaging, complete revascularization.

Резюме. Полная реваскуляризация по средствам ангиопластики у пациента с комплексным атеросклеротическим коронарным поражением. Клинический случай

В этой статье мы представляем клинический случай интервенционного лечения пациента 58 лет с комплексной атеросклеротической коронарной патологией, шкалой SYNTAX 37 и сохранённой как глобальной так и региональной сократительностью миокарда. Согласно нынешним рекомендациям гида по реваскуляризации миокарда в данном случае показано хирургическое лечение по средствам аорто-коронарного шунтирования. (Класс рекомендации I, уровень наблюдения A). Беря во внимание отказ пациента от лечения по средствам аорто-коронарного шунтирования, был предложен альтернативный способ лечения по средствам интервенционного метода в несколько этапов. Таким образом, поэтапно были проведены три эндоваскулярных вмешательства, которые обеспечили полную реваскуляризацию миокарда. Последняя операция проводилась под контролем внутрисосудистых визуализационных и функциональных методов диагностики таких, как оптическая когерентная томография (ОКТ) и фракционированный резерв кровотока (ФРК).

Ключевые слова: комплексные коронарные поражения, ангиопластика, внутрисосудистая визуализация, полная реваскуляризация.

Introducere

Boala coronariană ischemică reprezintă cauza principală de mortalitate la nivel global [1, 2]. Bypass-ul aortocoronarian (CABG) a fost efectuat pentru prima dată în anii 1960 de către Kolesov și Favaloro și la scurt timp a devenit metoda principală de tratament chirurgical pentru boala coronariană [2]. Un deceniu mai târziu, Gruntzig a introdus o alternativă mai puțin invazivă – intervenția coronariană percutanată (PCI) [3]. Aceste două metode rămân până în prezent principalele opțiuni terapeutice invazive pentru revascularizarea coronariană. Pe parcursul ultimilor patruzeci de ani, ambele metode s-au dezvoltat în continuu. În cazul CABG rezultatele clinice au fost semnificativ îmbunătățite cu utilizarea tot mai largă a a. mamare interne și a altor grafturi arteriale, concomitent cu îmbunătățiri ale dispozitivelor de circulație extracorporală, protecției miocardice vigilențe, tehnicilor „off-pump” și farmacoterapiei postoperatorii [4, 5, 6]. PCI de asemenea a evoluat de la angioplastia cu balon la stenturile metalice simple, ulterior la stenturile farmacologice (DES), având în vizor permanent problemele legate de restenoză și tromboză intrastent. Tehnologia stenturilor farmacologice a progresat spectaculos și a ajuns la a III-a generație de dispozitive, cu îmbunătățiri în platforma stenturilor, învelișului polimeric și agentului antiproliferativ care este eliberat [7, 6]. Evoluarea farmacoterapiei peri- și postprocedurale, inclusiv terapia antiplachetară dublă, a contribuit de asemenea la obținerea unor rezultate clinice excelente [8]. Dat fiind acestei dezvoltări, multiple trialuri clinice randomizate au încercat să determine care modalitate de revascularizare este superioară.

Controverse majore au apărut îndeosebi în cazul opțiunilor de revascularizare ale pacienților cu afectare multivasculară severă care include leziuni de bifurcație și ocluzii cronice totale. Ghidurile actuale se conduc în indicarea strategiei optime de revascularizare de scorul SYNTAX. În cazul în care scorul SYNTAX depășește 22 la pacienți cu leziuni aterosclerotice triconariene care nu suferă de diabet zaharat este recomandat trata-

mentul cardiochirurgical [9]. În același timp, ghidul actual din 2018 pe revascularizare miocardică recomandă ca acești pacienți să fie abordați într-o echipă multidisciplinară care constă din cel puțin un cardiolog, un cardiolog intervenționist și un cardiochirurg, care să ofere pacientului ambele opțiuni de revascularizare, explicându-i riscurile și beneficiile fiecărei metode [9]. Cea mai frecventă cauză a evitării revascularizării chirurgicale este refuzul pacientului. În cazurile respective se recomandă de recurs la tratament intervențional paleativ sau definitiv. Concomitent cu dezvoltarea cardiologiei intervenționale, în mai multe cazuri apare posibilitatea de a asigura acestui grup de pacienți o revascularizare miocardică completă, care în mare parte poate fi comparabilă cu rezultatele by-pass-ului aortocoronarian.

Prezentare de caz

Pacient B. în vârstă de 58 de ani, se adresează în mod ambulator pentru consultație la cardiolog intervenționist. Pacientul a fost investigat anterior în condiții de staționar și a fost stabilit următorul diagnostic. Cardiopatie ischemică. Angina pectorală de efort, clasa funcțională III NYHA. Au fost prezentate datele de echocardiografie, care nu releva dereglări semnificative nici în cinetica miocardului, nici din partea aparatului valvular.

A fost analizată coronarografia efectuată anterior. Se depistează leziuni aterosclerotice triconariene: ocluzie cronică în segmentul mediu al arterei coronare drepte (RCA) cu reîncărcare extrasistemică a segmentelor distale, leziune severă de bifurcație pe artera circumflexă cu implicarea originii ramului marginal (clasificată după MEDINA ca leziune 1.1.1), urmată de ocluzie cu reîncărcare intrasistemică slabă a segmentelor distale, stenoza severă de bifurcație pe artera descendentă anterioară (LAD) cu implicarea segmentului proximal al ramului diagonal (clasificată după MEDINA ca leziune 1.1.1).

Scorul SYNTAX calculat a atins 37. Conform recomandărilor ghidului actual de revascularizare mio-

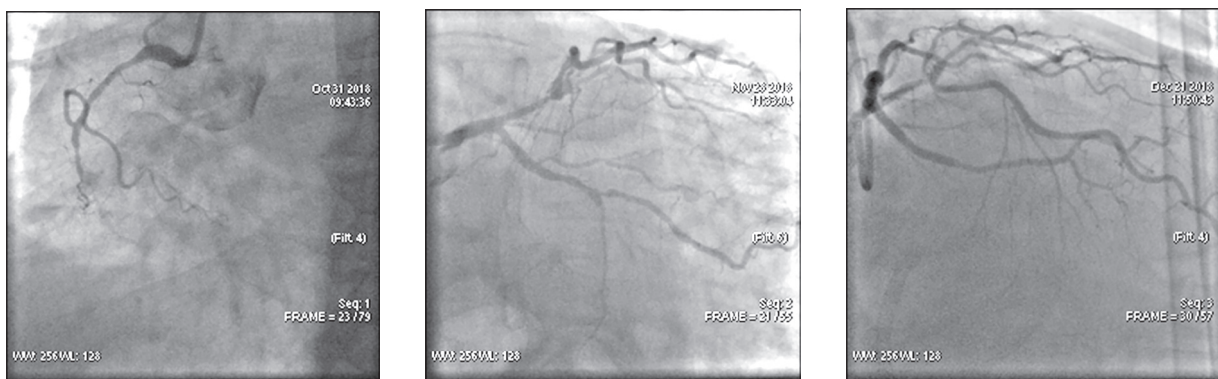


Fig. 1. Coronarangiografia

cardică pacientului i-a fost recomandat tratament cardiocirurgical prin by-pass aortocoronarian [1]. După refuzul pacientului de tratament cardiocirurgical a fost propusă tentativa alternativă de revascularizare pe etape prin PCI.

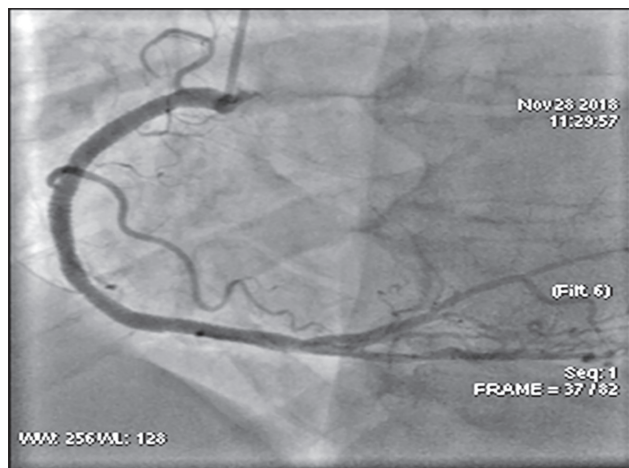


Fig. 2. Rezultatul angioplastiei pe RCA

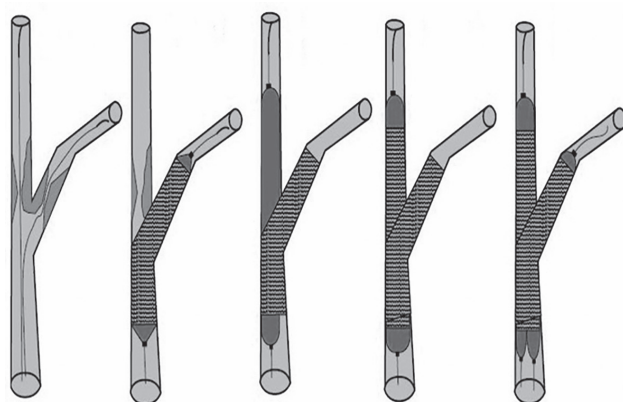


Fig. 3. Tehnica crush stenting

În prima etapă a fost abordată ocluzia cronică pe RCA. După traversarea ocluziei cu ghidul de angioplastie, predilatări seriatale cu baloane semicompliante de diametru de la 1,2 mm până la 2,75 mm din distal spre proximal au fost implantate trei stenturi farmacologice (DES) acoperite cu substanța antiestenotică everolimus: de 3,0-33 mm, 3,5-38 mm și 4,0-32 mm postdilate ulterior cu un balon noncompliant.

Ulterior peste două săptămâni pacientul a fost reinternat planic pentru angioplastie pe artera circumflexă. La internare repetată pacientul deja nu prezenta acuze caracteristice pentru angina pectorală.

În etapa a doua se abordează leziunea complexă de bifurcație urmată de ocluzie pe aCX prin tehnica „crush”. Au fost traversate prin leziune două ghiduri de angioplastie spre segmentele distale ale arterei circumflexe și a ramului marginal (OMI). Au fost efec-

tuate predilatări seriatale cu baloane semicompliante de diametru de la 1,5 mm până la 2,5 mm. După care a fost implantat un DES acoperit cu everolimus de 2,5-16 mm în segmentul proximal al ramului marginal cu protruzie în aCX. Segmentul protruzionat al stentului a fost comprimat de un balon noncompliant de 2,75-20 mm dilatat în aCX. Apoi din distal spre proximal pe aCX au fost implantate trei DES-uri acoperite cu everolimus: de 2,25-20 mm, 2,5-28 mm și 2,75-20 mm. După traversarea ghidului din OMI prin celulele stentului se aplică dilatare simultană de două baloane noncompliante de 2,5 mm în diametru cu optimizarea segmentului proximal de bifurcație cu un alt balon noncompliant de 2,75 mm în diametru.

Pacientul a fost internat pentru ultima etapă de tratament peste o lună după angioplastia precedentă. La internare pacientul rămâne asimptomatic. Până la luarea deciziei de PCI pe LAD a fost măsurată rezerva fracționată de flux (FFR) la nivelul distal de leziune pe fond de hiperemie maximală obținută prin injectare a soluției de adenzină trifosfat intracoronarian. FFR minimal obținut a fost de 0,44 ce reprezintă dovadă certă de ischemie și este indicație absolută pentru revascularizare. Obținând datele respective în aceeași ședință

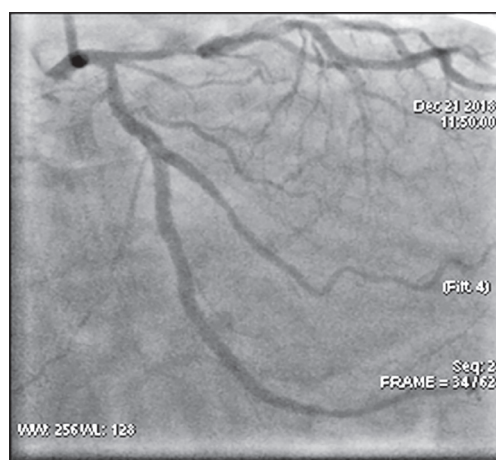


Fig. 4. Rezultat post PCI pe aCX

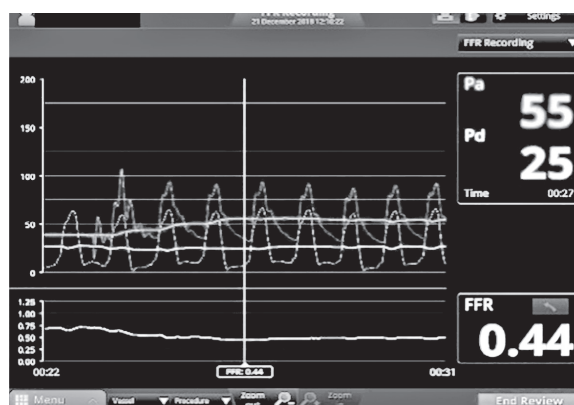


Fig. 5. Datele FFR

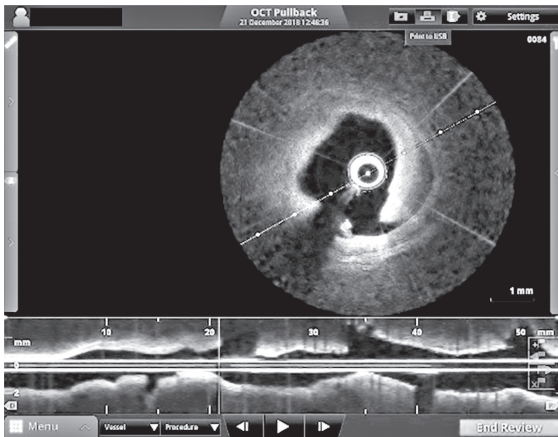


Fig. 6. Datele OCT

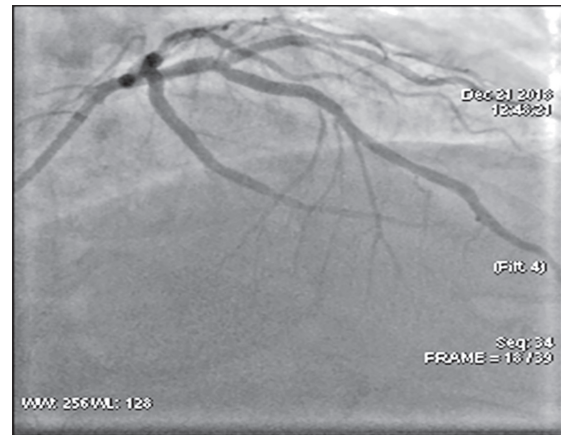


Fig. 7. Rezultat post PCI pe LAD

s-a recurs la angioplastie. Pentru abordarea leziunii de bifurcație a fost selectată tehnica de „T-stenting” modificată. S-au traversat două ghiduri spre segmentele distale ale arterei descendente anterioare și ale ramului diagonal (DIA I). Prin stentare directă pe DIA I s-a implantat un DES acoperit cu everolimus de 2,5-12 mm, după care pe LAD s-a implantat un DES acoperit cu everolimus de 2,75-28 mm. La control poststentare, distal de stentul implantat pe artera descendentă anterioară se observă aspect radiologic caracteristic pentru disecție. A fost efectuată tomografia prin coerență optică (OCT) care a confirmat prezența disecției la marginea distală a stentului implantat pe LAD. Pentru a acoperi disecția apărută, s-a implantat un alt stent farmacologic acoperit cu everolimus de 2,75-12 mm. S-a obținut rezultat angiografic bun.

La pacientul dat a fost obținută revascularizarea completă, care are un impact favorabil atât asupra calității, cât și asupra prognosticului vieții.

Concluzie

Angioplastia coronariană în etape poate fi o alternativă a metodei cardiocirurgicale de tratament prin by-pass aortocoronarian, care poate asigura revascularizarea completă a miocardului chiar și la pacienții cu afectare coronariană avansată. Efectuarea angioplastiilor ghidate prin imagistică și diagnostic funcțional intravascular crește siguranța și eficacitatea acestei metode de tratament.

Bibliografie

1. Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., Abrahams Ges-sel S., Murphy A. *Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries*. *CurrProbl-Cardiol*. 2010, 35(2), p. 72-115.
2. Konstantinov I.E. *The first coronary artery bypass operation and forgotten pioneers*. *Ann Thorac Surg*. 1997, 64(5), p. 1522-1523.
3. Stefanini G.G., Holmes D.R. Jr. *Drug-eluting coronary-artery stents*. *N Engl J Med*. 2013, 368(3), p. 254-265.
4. Cohn W.E. *Advances in surgical treatment of acute and chronic coronary artery disease*. *Tex Heart Inst J*. 2010, 37(3), p. 328-330.
5. Polomsky M., Puskas J.D. *Off-pump coronary artery bypass grafting: the current state*. *Circ J*. 2012, 76(4), p. 784-790.
6. Roberts C.S. *Postoperative drug therapy to extend survival after coronary artery bypass grafting*. *AnnThorac Surg*. 2000, 69(5), p. 1315-1316.
7. Iqbal J., Gunn J., Serruys P.W. *Coronary stents: historical development, current status and future directions*. *BrMedBull*. 2013, 106, p. 193-211.
8. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stahle E., Colombo A. et al. *Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the SYNTAX trial*. *Circulation*. 2014, 129, p. 2388-94.
9. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson et al. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *European Heart Journal*. 2019, 40, p. 87-165.

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE LA PACIENȚII CU ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ

Alexandra GREJDIERU¹ – dr. șt. med., Livi GRIB¹ – dr. hab. șt. med.,
Elena SAMOHVALOV¹ – dr. șt. med., Romeo GRĂJDIERU¹ – dr. șt. med.,
Liudmila CARDANIUC², Lucia GÂRBU², Irina CARDANIUC², Violeta MARIAN²,
Elena PANFILE³ – dr. șt. med.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă,

²IMSP SCM „Sfânta Treime”,

³IMSP, Institutul de Cardiologie

e-mail: al7jc@yahoo.com

Rezumat

Endocardită infecțioasă (EI) este o maladie septică gravă cu localizarea grefei microbiene pe valve intacte, native sau protezate ce determină complicații severe și o mortalitate înaltă. Incidența anuală a EI este de 3-10 episoade la 100 000 persoane, iar mortalitatea intraspitalicească variază între 9,6-26%. *Incidența complicațiilor fatale în EI este datorată insuficienței cardiace congestive în exacerbare (30-45%), evenimentelor embolice (20-40%), complicațiilor neurologice (8,6-40%) și stării septică în 10%*. Prezentăm cazul clinic a pacientului O., 72 ani cu EI de etiologie mixtă (*Staphylococcus aureus Klebsiella pneumonia*) cu afectarea valvei aortice și mitrale, complicată cu accident vascular cerebral.

Cuvinte-cheie: endocardită infecțioasă, accident vascular cerebral, vegetații.

Summary. Neurological complications in patients with Infective Endocarditis. Case report

Infective Endocarditis (IE) is a severe septic disease with the location of the microbial vegetations on intact, native or prosthetic valves that causes severe complications and high mortality. The annual incidence of IE is 3-10 episodes per 100,000 people, and in-hospital mortality varies between 9,6-26%. The incidence of fatal complications in IE is due to neurological complications, congestive heart failure in exacerbation (30-45%), embolic events (20-40%), (8,6-40%) and sepsis in 10%. We present the case report of patient O, 72 years with mixed IE (*Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia*) affected the aortic and mitral valves, complicated by stroke.

Key words: Infective endocarditis, stroke, vegetations.

Резюме. Неврологические осложнения при инфекционном эндокардите

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это тяжёлое септическое заболевание с расположением микробных вегетаций на интактных, нативных или протезных клапанах, которые вызывают серьезные осложнения и высокую смертность. Ежегодная заболеваемость ИЭ составляет 3-10 эпизодов на 100 000 человек, а внутрибольничная смертность колеблется в пределах 9,6-26%. Частота фатальных осложнений при ИЭ обусловлена прогрессирующим сердечной недостаточности (30-45%), развитием эмболий (20-40%) неврологическими осложнениями (8,6-40%) и сепсиса в 10%. Мы представляем клинический случай пациента O., 72 года, с ИЭ смешанной этиологии (*Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia*), с поражением аортального и митрального клапанов, осложненным инсультом.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, инсульт, вегетации.

Introducere

Endocardită infecțioasă (EI) este o infecție microbiană endovasculară a structurilor cardiovasculare, inclusiv endarteriita vaselor intratoracice mari sau a corpilor intracardiaci străini, relevantă în fluxul sangvin, cu complicații severe și mortalitate înaltă [7]. Incidența anuală a EI este de 3-10 episoade la 100 000 persoane, iar mortalitatea intraspitalicească variază între 9,6-26% [2, 7]. Endocardita infecțioasă se dezvoltă mai frecvent la bărbați, raportul bărbați/femei fiind de 2:1-5:1 [2]. EI afectează cordul stâng în 85-90%, iar cordul drept în 5-10% preponderent la utilizatorii de droguri intra-

venos [2, 6]. În 55-75% grefa microbiană precipitează pe valvele native, la pacienți cu condiții predispozante: cardiopatii reumatismale, congenitale, degenerative, hipertrofice, prolaps de valvă mitrală, iar în 7-43% cazuri în procesul patologic sunt implicate protezele valvulare. Cele mai afectate valve la pacienții cu EI sunt valva aortală (40%) și mitrală (38%) [4].

Incidența complicațiilor fatale în EI este datorată insuficienței cardiace (IC) congestive în exacerbare (30%), evenimentelor embolice (20-40%), complicațiilor neurologice (CN) în 8,6-40% și stării septică în 10% [6, 9]. Savanții versați în domeniu descriu complicații

din partea tuturor sistemelor și organelor: sistemului cardiovascular în 90-95%, sistemului renal – 45-80%, SNC – 30-65%, sistemul respirator – 10-65%, sistemul gastrointestinal – 25-60%, sistemul musculoscheletal – 35-40% [1, 8].

Complicațiile neurologice la pacienții cu EI sunt determinate de accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic în 10-30%, AVC hemoragic – 10%, convulsii 0-11%, anevrism micotic 5-10%, meningite – 7%, encefalopatii – 7%, hemoragii cerebrale – 4% și abcese cerebrale în 1% [3, 9]. Embolismul cerebral se declanșează în 20-40% cazuri, cel mai frecvent (90%) cu embolizarea arterei cerebrale medii, fiind simptomatic în 12% și asimptomatic în 37% cazuri, 74% din AVC se dezvoltă în primele 24 ore, iar în 13% din cazuri după 48 ore de la debutul EI ce conduc la un pronostic nefavorabil [3]. Pacienții cu EI provocate de *Staphylococcus aureus* în 53-71% dezvoltă CN, iar cele determinate de streptococi sau enterococi în 30-47% [4]. Riscul embolic la pacienții cu EI prezintă 2 vârfuri: în debut – 20% și în decursul evoluției maladiei – 40% [3, 9]. Infecțiile cu *Staphylococcus aureus* sunt asociate cu o mortalitate înaltă – 65% [2]. Hemoragiile cerebrale (HC) se declanșează în EI provocate de germeni virulenți, în 30% din cazuri de stafilococi, mai slab controlați de terapia antimicrobică și sunt rezultatul unei arteriite infecțioase sau unui anevrism micotic rupt cu o rată ridicată a mortalității, în 60-90% din cazuri [3, 8]. Localizarea mai frecventă a HC poate fi parenchimul lobar, rareori subarahnoidian [5]. Astfel, un hematom lobar la un subiect tânăr și febril, asociat cu delir, comă, deficit neurologic focal, cefalee este sugestiv pentru o EI [9]. Aneurismele micotice (AM) se dezvoltă în 1,8 la 6% la pacienții cu EI, cu implicarea arterei cerebrale medii de 4 ori mai des decât în arterele anterioare și posterioare [3, 4]. Encefalopatiile, manifestate prin tulburări de vigilență cu confuzie mentală frecventă, manifestări psihice cu halucinații, convulsii, cefalee difuză, sunt una dintre cele mai comune complicații neurologice ale EI de cord stâng 17%, de obicei în contextul infecției cu germeni virulenți insuficient controlați antibacterian [3]. Abcesele cerebrale sunt excepționale și se dezvoltă la pacienți cu *trigg-er* agresiv [5].

Studiile în domeniu au demonstrat că mortalitatea pacienților cu EI cu implicarea SNC este mult mai mare 58-81% decât cei fără implicarea SNC 20-56% [3, 5, 9].

Caz clinic

Pacientul O., bărbat, 72 de ani, a fost internat pe 21.09.2018. în secția neurologie IMSP, SCM „Sfânta Treime”. Acuza la internare: febra 39-40°C, frisoane,

transpirații nocturne, dispnee inspiratorie la efort mediu, palpitații, tuse seacă, afazie motorie, hemipareză pe dreapta, pastozitate în regiunea gambelor. Anamneza maladiei: Debut brusc, cu accident vascular cerebral, după o pneumonie, asociat cu sindrom febril. Internat în secția neurologie, cu efectuarea tratamentului neurologic adecvat și medicație antibacteriană pentru rezolvarea pneumoniei. Pe fond de tratament persistă febra, se asociază semnele de insuficiență cardiacă. Este consultat de cardiolog care suspectă endocardită infecțioasă. Date obiective: starea generală de gravitate medie, hemipareză pe dreapta. Tegumente roz pale, febrile, umede. Percutor în plămâni submatitate inferior bilateral, auscultativ: raluri umede inferior bilateral. FR – 24 r/min. Zgomotele cardiace ritmice cu FCC 102 b/min, zg. I atenuat la apex, suflu sistolic la apex și sistolo-diastolic la aortă, TA 100/40 mm/Hg. La palparea abdomenului se atestă dureri în regiunea hipcondrului drept. Ficatul la rebord.

Examenul paraclinic: Hemocultura din 3 vene periferice în puseu febril cu prelevarea *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. EcoCG. Concluzie: Endocardită infecțioasă cu afectarea valvelor aortale și mitrală. Vegetații masive flotante pe valva aortică degenerativă, regurgitarea valvei aortale gr. III. Vegetații mici pe valva mitrală, fixate de cuspa anterioară, regurgitarea valvei mitrale gr. II. Dilatarea moderată a tuturor cavităților cordului. Hipertrofia miocardului VS. Funcția de pompă a miocardului VS este suficientă, FE – 54%. HTP moderată. PSAP – 45 mmHg. ECG: Ritm sinusal cu FCC 110 b/min. AEC orizontală. Încetinirea conductibilității pe ram drept a f. Hiss. Tomografia computerizată a creierului semne CT pentru AVC ischemic repetat pe stânga. Angioencefalopatie discirculatorie cu sindrom hidrocefal atrofie moderat pronunțat. Lacune periventricular bilateral și în proiecția trunchiului cerebral. Date de laborator: hemoglobina – 98 g/l, Eritrocite – $3,5 \times 10^{12}/l$, Leucocite – $21 \times 10^{12}/l$, nesegmentate – 12, limfocite – 8, monocite – 11, VSH – 62 mm/oră, Proteina C reactivă – 48 un/ml, Factorul reumatoid – pozitiv. Tratamentul antimicrobian cu Vancomicină 2 gr/zi, 6 săptămâni; asociat cu Ghentamicină 240 mg/zi – 2 săptămâni, antimicotice, beta blocante, diuretice cu eradicarea infecției, ameliorarea clinică, de laborator și hemoculturi negative. Pacientul este transferat în departamentul de cardiocirurgie pentru corecție chirurgicală a valvei aortice.

Concluzii

Pacientul O., 72 ani, dezvoltă o endocardită infecțioasă activă, etiologie *Staphylococcus aureus*,

Klebsiella pneumonia cu afectarea valvelor aortale și mitrală, cu accident vascular cerebral în debut. Prezintă 2 criteriile majore Duke pentru EI: la ecocardiografie vegetații, hemocultura pozitivă și 3 criteriile minore: factori predispozanți: valvulopatie degenerativă aortale, pneumonie, vârsta înaintată; febra 40°C; factorul reumatoid pozitiv. Tratatamentul antimicrobian combinat administrat a condus la eradicarea definitivă a infecției, dar intervenția chirurgicală este necesară pentru corectarea regurgitării avansate pe valva aortică și ameliorarea calității vieții pacientului.

Bibliografie

1. Carapetis J.R. et al. *Rheumatic heart disease in developing countries*. N Engl J Med. 2007, 357, p. 439-441.
2. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al. *Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal. 2009, 30, 19, p. 2369-2413.
3. Morris N., Matiello M., Lions J., et al. *Neurologic Complications in Infective Endocarditis*. Neurohospitalist. 2014, 4(4), p. 213-222.
4. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miró J.M., et al. *Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study*. Arch Intern Med. 2009, 169(5), p. 463-73.
5. Patel K., Clifford D. et al. *Bacterial Brain Abscess*. Neurohospitalist. 2014, 4(4), p. 196-204.
6. Tornos P., Jung B., Permanyer-Miralda G., et al. *Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey*. Heart. 2005, 91, p. 571-575.
7. Știrbul A., Grejdieru A., Mazur M. et al. *Protocolul Clinic Național „Endocardita infecțioasă la adult”, reactualizat, Chișinău, 2009, reactualizat în 2011.*
8. Ward M., Boehm K. et al. *Pacemaker Related Infective Endocarditis from Staphylococcus Lugdunensis: A Case Report*. Critical Care. 2013, 3.
9. Chow C., Glaser C., et al. *Emerging and Reemerging Neurologic Infections*. Neurohospitalist. 2014, 4(4), p. 173-184.

VARIA

**CRITERIILE CLINICE ŞI BIOCHIMICE DE PROGNOSTIC
LA PACIENTELE CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE ŞI
INFERTILITATE SUPUSE DRILLING-ULUI OVARIAN LAPAROSCOPIC**

Victoria VOLOCEAI – dr. şt. med., asist. univ.,
Lucia MAZUR-NICORICI – dr. şt. med., conf. univ.

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
Tel.: +373 22 205 230; 22 205 248; e-mail: sănătatepub@usmf.md

Rezumat

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale endocrinopatiei, care are drept consecinţă hiperandrogenia şi infertilitatea anovulatorie. La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. A determina criteriile clinice şi bioclinice de prognostic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice şi infertilitate supuse drilling-ului ovarian laparoscopic.

Cuvinte-cheie: sindromul ovarelor polichistice, infertilitatea, criterii, variabile, laparoscopie, diagnoză.

Summary. Clinical and biochemical prognostic criteria in women patients with polycystic ovary syndrome and infertility undergoing ovarian laparoscopically drilling

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most widespread forms of endocrinopathy, resulting in hyperandrogenicity and anovulatory infertility [124, 125, 152]. This is one of the most studied pathologies in endocrinology, gynecology and reproduction. The purpose of this paper is to determine the clinical and biochemical criteria for prognosis in patients with polycystic ovary syndrome and infertility undergoing laparoscopic ovarian drilling.

Key words: Polycystic ovary syndrome (PCOS), infertility, criteria, variable reserve, laparoscopy, ovarian drilling, diagnosis.

Резюме. Клинические критерии и биохимический прогноз у больных с синдромом поликистоза яичников и бесплодием с применением лапароскопического метода лечения

Больные с синдромом поликистоза яичников (SOP) является одной из наиболее распространенных форм эндокринных патологии, что приводит к нарушению гормонального статуса. На данном этапе используется различные методы лечения SOP. Целью данной работы является определение клинических и биохимических критериев прогноза у больных с синдромом поликистоза яичников и бесплодия с применением лапароскопического метода лечения.

Ключевые слова: синдром поликистоза яичников, бесплодие, критерии, лапароскопию, диагностика.

Introducere

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale endocrinopatiei, care are drept consecinţă hiperandrogenia şi infertilitatea anovulatorie [124, 125, 152]. Totodată, aceasta este una dintre cele mai studiate patologii din ginecologia endocrinologică şi reproductologie. În studierea manifestărilor SOP sunt îndreptate o multitudine de studii clinice şi experimentale. Consensul de la Rotterdam din 2003 este considerat a fi acum standardul global de definire a SOP. Trebuie menţionat că, deşi tratează în detalii numeroasele dificultăţi în obţinerea unui diagnostic standardizat, din nefericire acesta nu a fost capabil să ofere clarificări diferenţiate şi de perspectivă [162].

La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. Imposibilitatea definirii SOP drept nosologie unică face ca aceasta să determine 2 direc-

ţii de conduită medicală: corecţia dereglărilor de ciclul menstrual, acnee, seboree, hirsutism şi alopecie, iar pe de altă parte tratamentul infertilităţii.

Pentru obţinerea unei sarcini în SOP, la fel ca şi în celelalte cazuri de sterilitate endocrină, are loc stimularea ovulaţiei cu CC sau cu gonadotropine. Conform datelor literaturii, ovulaţia prin administrarea CC se obţine în 40-80%, sarcina în 20-40% cazuri [Kujak A., Kupesic S., 2000] [136].

Totuşi terapia cu CC implică şi anumite rezerve: sarcina survine de 2 ori mai rar decât survenirea ovulaţiei; 20-40% din paciente sunt CC – rezistente; se înregistrează efect antiestrogenic periferic – endometriu subţire şi insuficienţa glerei cervicale în perioada pre-ovulatorie.

Astfel, cliniciştii din ce în ce mai frecvent se confruntă cu paciente rezistente la inducerea ovulaţiei cu

Clomifen, iar terapia cu gonadotropine este însoțită de un risc înalt de dezvoltare a sindromului de hiperstimulare ovariană. Caracteristicile stimulării la pacientele cu SOP sunt particulare, cu un nivel de reactivitate la FSH scăzut și un răspuns puternic, întotdeauna multifolicular. Aceste elemente determină un număr mare de ovocite, un număr mare de embrioni, o rată de implantare bună și o rată de sarcini bună. Rezerva pe care o putem formula este riscul crescut de sarcini multiple și de hiperstimulare ovariană. Iată de ce, în ultimii ani se atestă discuții din ce în ce mai mari asupra tratamentului chirurgical în patologia SOP, drept metodă de inducere a ovulației.

Așadar, a doua linie de tratament constă în efectuarea terapiei chirurgicale (DOL, laser cu Argon sau CO; rezecție cuneiformă a ovarelor). Eficacitatea tratamentului chirurgical, indiferent de metoda endoscopică aplicată este aceeași [106, 133, 134]. O serie de studii confirmă frecvența inducerii ovulației postlaparoscopice de cca 70-90%, iar frecvența survenirii sarcinii 40-70% (Donesky B.W., Adaschi E.Y., 1995) [95]. Unele studii vin nu doar să confirme beneficiul metodei laparoscopice, dar și aprecierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de operații (Гаспаров А. С., 1996) [16].

Scopul acestei lucrări a fost de a determina criteriile clinice și biochimice de prognostic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate supuse drilling-ului ovarian laparoscopic.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul IMSP SCM Nr. 1. Au fost supuse DOL 179 de paciente cu sindrom al ovarelor polichistice și infertilitate CC – rezistente în perioada anilor 2012-2014. Criteriile de includere au fost: anamneza familială, debutul menarhăi, caracteristica ciclului menstrual, anamneza ginecologică, durata infertilității, metodele de inducere a ovulației, durata tratamentului de inducere a ovulației); IMC și gradul de manifestare a hiperandrogeniei (gradul de manifestare a pilozității scara Ferriman – Gallaway), testările hormonale – LH, FSH, T, E, DHEAS, P, AMH. Criteriile de excludere: Tumorile ovariene androgen secretoare; hipotireoza primară; patologia ficatului cu dereglarea sintezei de proteine; hirsutism idiopatic; hiperprolactinemia; boala Itenco – Cushing; infertilitatea peritonal – tubară, uterină, endometrioza.

Rezultate și discuții

Analiza datelor ce țin de vârsta celor 178 de paciente incluse în studiu a arătat prezența vârstei cuprinsă între 18-42 ani, în medie $27 \pm 1,2$ ani, cu următoarea structură în funcție de vârstă: până la 22 ani s-a apreciat 15 ($8,43 \pm 2,08\%$) cazuri, 23-30 ani – 114

($64,04 \pm 3,60\%$) cazuri, 31-36 ani – 39 ($21,90 \pm 3,10\%$) cazuri, iar după 37 ani – 10 ($5,63 \pm 1,73\%$) cazuri.

Rezultatele obținute în cadrul studiului reflectă faptul că în lotul I majoritatea pacientelor aparțineau limitelor de vârstă cuprinse între 23-30 de ani – 65 ($66,32 \pm 4,77\%$) paciente și 31-36 de ani – 20 ($20,40 \pm 4,07\%$) paciente, iar cota minimă a revenit pacientelor cu infertilitate determinată de SOP cu vârsta peste 37 de ani – 6 ($6,12 \pm 2,42\%$) cazuri și a celor cu vârsta cuprinsă între 18-22 de ani – 7 ($7,14 \pm 2,69\%$) cazuri. În cadrul lotului II, majoritatea pacientelor aparțineau de asemenea intervalului de vârstă 21-30 de ani – 49 ($61,25 \pm 5,45\%$) cazuri, urmate, în descresștere, de paciente de 31-36 de ani – 19 ($23,75 \pm 4,76\%$) cazuri, intervalului 18-22 de ani – 8 ($10,00 \pm 3,35\%$) paciente și, în final, celor cu o vârstă mai mare de 37 de ani – 4 ($5,00 \pm 2,44\%$) cazuri.

Analizând datele referitoare la caracteristica ciclului menstrual se constată (tabelul 1): dereglarea ciclului menstrual după 2 ani de la menarhă de tip *amenoree* – în 17 ($9,55 \pm 2,20\%$) cazuri: în lotul I – 7 ($7,14 \pm 2,60\%$) versus lotul II – 10 ($12,50 \pm 3,70\%$) cazuri; *oligomenoree* – 134 ($75,28 \pm 3,23\%$) cazuri: în lotul I – 76 ($77,55 \pm 4,21\%$) cazuri și în lotul II – 58 ($72,50 \pm 4,99\%$) cazuri; ciclul menstrual regulat – 27 ($12,19 \pm 2,4\%$) cazuri: în lotul I – 15 ($15,30 \pm 3,63\%$) și în lotul II – 12 ($15,00 \pm 3,99\%$) cazuri.

Toate pacientele din sublotul I a (100%) au avut semne clinice de oligo-/amenoree, manifestate prin oligomenoree – 14 ($66,67 \pm 3,4\%$) paciente, iar amenoree – 7 ($33,33 \pm 2,1\%$) paciente. Astfel, rezultatele noastre reflectă faptul că majoritatea pacientelor incluse în studiu au avut dereglări de ciclu menstrual de tip oligo/amenoree, caracteristice pentru diagnosticul de SOP stabilit de către consensul de la Rotterdam, fără ca să stabilim o diferență semnificativă între loturile supuse examinării $p < 0,5$.

Studierea indexului de masă corporală a pacientelor incluse în studiu constată predominarea pacientelor cu un index de obezitate, preponderent în lotul al II-lea și, anume, în rândul celor care au avut o rezervă ovariană în exces. Rezultatele studiului confirmă prezența pacientelor cu SOP cu un IMC normal < 25 în rândul pacientelor preponderent cu un AMH mai jos decât valorile de referință (lotul I), dar nu se stabilește o diferență semnificativă între loturile supuse examinării, $p < 0,5$. În lotul II doar 52 ($65,00 \pm 5,33\%$) cazuri au avut un IMC normal, $\frac{1}{4}$ din paciente având un IMC între 26-30 – 20 ($25,00 \pm 4,84\%$) cazuri, înregistrând, de asemenea, o diferență nesemnificativă între loturi după acest criteriu, $p < 0,5$.

Menționăm că una dintre acuzele principale ale pacientelor incluse în studiu este infertilitatea. Așadar, am

Tabelul 1

Criteriile biochimice atestate la ginecopatele în loturile studiate

Metode de diagnostic	Lot I (n=98)	Lot II (n=80)	t	P
	M±m	M±m		
Nivel plasmatic al hormonului luteinizant (IU/L)	11,41±2,33	8,63±1,92	0,92	p<0,5
Nivel plasmatic al hormonului foliculostimulant (IU/L)	5,10±1,41	2,81±0,82	1,40	p<0,5
Raportul foliculostimulant: luteinizant	2,32±2,60	3,00±1,91	0,21	p>0,5
Nivel plasmatic al testosteronului (nmol/L)	2,60±2,01	3,51±2,20	0,30	p>0,5
Hormonul anti-Mullerian (ng/ml)	7,70±1,31	10,41±2,2	1,05	p<0,5

constatat infertilitate primară la – 107 (60,11±3,67%) cazuri, infertilitate secundară – 71 (39,89±3,67%) cazuri. Durata infertilității a constituit, în medie 6,5±0,9 ani și a fost repartizată în felul următor: mai frecvent s-a determinat infertilitate în 2 extreme, în loturile studiate: de până la 3 ani în I lot de examinare – 63 (64,28±4,84%) paciente versus 43 (53,75±5,57%) paciente din lotul II, p<0,5 și infertilitate mai mare de 6 ani, în I lot – 6 (6,12±2,42%) paciente versus 15 (18,75±4,36%) paciente în lotul II, p<0,01. O diferență ne semnificativă între loturi se stabilește la intervalul de infertilitate 3-6 ani p>0,5 (Tab.1).

Analiza rezultatelor investigațiilor de laborator au determinat importanța următorilor hormoni serici LH, FSH, T, AMH [11, 19].

Așadar, apreciem o diferență semnificativă statistică între mediile loturilor suspuse cercetării în evaluarea portului LH: FSH: în lotul I – 2,32±2,60 compa-

rativ cu lotul II – 3,00±1,91, p>0,5 și a nivelului plasmatic al testosteronului, în lotul I – 2,60±2,01 versus lotul II – 3,51±2,20, p>0,5. Astfel, datele studiului prezent demonstrează faptul că pentru SOP este caracteristic nivel scăzut de FSH, nivel mărit de AMH, LH și T.

Astfel, rezultatele obținute în studiul dat confirmă o corelație directă între nivelurile de LH și restabilirea fertilității. Totodată, rezultatele studiului dat demonstrează că vârsta pacientei și durata infertilității influențează vădit restabilirea fertilității: cu cât este mai mare durata infertilității ($\chi^2=21,74$ p<0,001) și vârsta pacientei ($\chi^2=11,74$ p<0,01) cu atât este mai mic procentul de restabilire a funcției reproductive.

Acestea fiind spuse, studiul nostru propune un algoritm de conduită chirurgicală a pacientelor SOP CC-rezistente în funcție de AMH, în vederea obținerii unei rate cât mai înalte a ovulației și sarcinii.

Tabelul 2

Rata sarcinii la pacientele din studiu supuse drillingului ovarian laparoscopic

Factorul	Caracteristica factorială	Indicatori				
		N	Rata sarcinii		Pearsson	Chi ² χ^2 p
			N	%		
Vârsta, ani	<35	118	74	62,7	0,81	$\chi^2=11,74$ p<0,01
	>35	20	14	20,0		
Indicele de masă corporală	<25	80	58	72,5	0,82	$\chi^2=11,89$ p<0,01
	26-29	34	18	52,9		
	>30	24	2	8,3		
Ciclul menstrual	Regulat	17	12	66,7	0,71	$\chi^2=11,84$ p<0,01
	Oligoamenoree	94	56	59,6		
	Amenoree	27	10	37,0		
Hormonul luteinizant	<10	53	22	41,0	0,29	$\chi^2=20,86$ p<0,001
	>10	86	56	65,2		
Infertilitate	<3 ani	76	59	64,5	0,61	$\chi^2=21,74$ p<0,001
	3-6 ani	51	27	52,9		
	>6 ani	21	2	9,5		

Concluzii

1. Tratatamentul pacientelor care suferă de sindromul ovarelor polichistice și infertilitate rămâne a fi o problemă prioritară a ginecologiei contemporane, luând în considerație creșterea numărului de paciente care suferă de această patologie.

2. Studiul a demonstrat că rata succesului DOL corelează statistic cu AMH, nivelul seric al LH ($p=0,29$, $\chi^2=20,862$), vârsta ($p=0,81$, $\chi^2=11,74$), durata infertilității ($p=0,61$, $\chi^2=21,74$), IMC ($p=0,82$, $\chi^2=11,89$), deci este multifactorial dificil de prognozat și necesită un criteriu mai relevant.

Bibliografie

1. Alebic M. S., Stojanovic N., Duhamel A. *The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction. 2015. doi:10.1093/humrep/dev131.

2. Asuncion M., Calvo R. M., San Millan J. L. et al. *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, p. 2435-2438.

3. Bishop S. C., Basch S., Futterweit W. *Polycystic ovary syndrome, depression, and affective disorders*. Endocr. Pract. 2009, 15, p. 475-557.

4. Battaglia C., Artini P. G., D'Ambrogio G. et al. *The role of color Doppler imaging in the diagnosis of poly-*

cystic ovary syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995, 172, p. 108-113.

5. Bhide P., Gudi A., Shah A. et al. *Serum anti-mullerian hormone levels across different ethnic groups: a cross-sectional study*. BJOG. 2015, 12 (122), p. 1625-1634.

6. Broekmans F. J., Visser J. A., Laven J. S. et al. *Anti Mullerian hormone and ovarian dysfunction*. Trends. Endocrinol. Metab. 2008, 5 (89), p. 1039-1087.

7. Cohen J. *Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome*. Hum. Repr. Update. 1996, 2, p. 337-344.

8. Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R. *Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen – suppressed women with polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction. 2009, 24, p. 1732-1738.

9. Elmashad A. I. *Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome*. Fertil. Steril. 2011, 7(95), p. 2342-2348.

10. Jacobs H. S. *Laparoscopic ovarian puncture in polycystic ovary syndrome*. Ed. R. Homburg, M. Dunitz. 2001, p.163 -169.

11. Van Houten E. L., Themmen A. P., Visser J. A. *Anti-Mullerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function*. Annales d'endocrinologie. 2010, 3(71), p. 191-198.

FUNCȚIA DIASTOLICĂ, SISTOLICĂ ȘI GLOBALĂ A VENTRICULULUI DREPT LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Ecaterina SEDAIA^{1,2} – asistent universitar, studentă-doctorandă an. IV

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Departamentul Medicină Internă, Disciplina de cardiologie,

²Școala Doctorală în domeniul Științe medicale a Consorțiului Universității de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79 430 292; e-mail: ecaterina.sedaia@usmf.md

Rezumat

Sindrom metabolic este unda dintre afecțiunile cele mai complexe ale medicinei interne și la momentul actual reprezintă o problemă importantă și globală de sănătate publică. Există puține studii care au evaluat impactul sindromului metabolic asupra funcției ventriculului drept. Scopul studiului a fost evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice, sistolice și globale a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic. Studiul a inclus 68 de participanți, care au fost divizați în 2 loturi: 1 lot a inclus 34 de pacienți cu sindrom metabolic și al 2-lea lot – 34 de persoane de control. Rezultatele studiului efectuat au constatat că sindromul metabolic afectează funcția diastolică și globală a ventriculului drept, fără un efect negativ asupra funcției sistolice a ventriculului drept.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, Tei index, ventricul drept, funcția diastolică.

Summary. Diastolic, systolic and global function of right ventricle in patients with metabolic syndrome

Metabolic syndrome is one of the most complex disorders of internal medicine and nowadays represents one of the important and global problems of public health. There are a few trials about the impact of metabolic syndrome on right ventricle function. The aim of our study was to evaluate by echocardiography diastolic, systolic and global function of right ventricle in patients with metabolic syndrome. The study included 68 patients divided in 2 groups: 34 subjects with metabolic syndrome and 34 controls. Our study revealed that metabolic syndrome affects diastolic and global function of right ventricle and does not influence the systolic function of right ventricle.

Key words: metabolic syndrome, Tei index, right ventricle, diastolic function.

Резюме. Диастолическая, систолическая и глобальная функция правого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом

Метаболический синдром представляет собой одну из самых сложных и комплексных патологий и в настоящее время является важной и глобальной проблемой здравоохранения. Существует малое количество исследований, посвящённых влиянию метаболического синдрома на функцию правого желудочка. Целью нашего исследования являлось определение при помощи эхокардиографии диастолической, систолической и глобальной функции правого желудочка. В исследовании приняло участие 68 пациентов, которые были разделены на две группы: 34 пациента с метаболическим синдромом и 34 пациента составили группу контроля. Результаты, полученные в ходе исследования, выявляют нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом, в то время как систолическая функция правого желудочка была без изменений.

Ключевые слова: метаболический синдром, Тей-индекс, правый желудочек, диастолическая функция.

Introducere

Sindromul metabolic (SMet) s-a bucurat de o atenție mare în special în anii 1990-2000, ca fiind alcătuit dintr-o constelație de elemente clinice și biologice care conferă indivizilor un risc cardiovascular crescut [1, 2]. Astfel, studiile populaționale au arătat că SMet ar dubla riscul de evenimente adverse cardiovasculare, iar la pacienții non-diabetici ar crește de 5 ori riscul de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 [3, 4]. În momentul actual nu este complet elucidată cauza asocierii acestor factori de risc, un pivot central constituindu-l obezitatea abdominală și insulino-rezistența. De asemenea, este încă dezbătut rolul aditiv sau de augmentare a riscului cardiovascular conferit de asocierea acestor factori [5].

Luând în considerare impactul major al SMet asupra pronosticului unui pacient, au fost lansate multe studii clinice de evaluarea efectului SMet și componentelor acestuia asupra funcției și structurii ventriculului stâng. Dar pe de altă parte, există puține studii despre impactul SMet asupra părților drepte ale inimii [6-9].

Evaluarea structurii și funcției ventriculului drept (VD) prin ecocardiografie 2D convențională și în prezent provoacă unele dificultăți datorită formei specifice de semilună a VD și a unui mecanism complex al contracției miocardului ventricular [10].

În ultimul timp un interes deosebit se acordă evaluării funcției globale (sistolice și diastolice) a VD prin determinarea indicelui de performanță miocardică (TeiVD). Acest indice reprezintă raportul între timpii izovolumici (relaxare și contracție) și timpul de ejecție [10, 11]. Aceștia pot fi calculați prin examinarea Doppler pulsant convențional sau prin Doppler tisular. Prezența

disfuncției globale a VD se constată dacă indicele Tei VD măsurat prin Doppler pulsant convențional $>0,43$ ori $>0,54$ măsurat prin Doppler tisular [10].

Scopul studiului. Evaluarea ecocardiografică 2D a funcției sistolice, diastolice și globale a VD la pacienții cu SMet.

Material și metode

A fost realizat un studiu analitic transversal cross-secțional, care a inclus 68 de pacienți divizați în 2 loturi: primul lot a inclus 34 de pacienți cu SMet (vârsta medie $55,28 \pm 7,28$ de ani) și lotul de control – 34 de persoane fără SMet (vârsta medie $48,08 \pm 9,59$ de ani). Toți participanții în studiu au fost supuși unui examen clinic minuțios. Criteriile de excludere au fost următoarele: insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție a ventriculului stâng intermediară și redusă, prezența anomaliilor de contractilitate regională a miocardului VS, cardiopatia ischemică, ictus cerebral în antecedente, fibrilație atrială ori flutter atrial, bloc major de ram stâng al fasciculului His, intervenție chirurgicală majoră în ultima lună, vicii cardiace, valvulopatii severe (prezența valvelor protetice, orice grad de stenoză), pericardita, hipertensiune arterială secundară, hipertensiune pulmonară, ciroza hepatică, insuficiența renală, patologii endocrinologice (cu excepția diabetului zaharat tip 2 insulino-independent), patologii infecțioase și autoimune, obezitate severă (indicele masei corporale ≥ 35), dereglări de somn, alcoolism (scorul CAGE ≥ 2) sau abuz de medicamente, bronhopneumopatie cronică obstructivă ori altă patologie pulmonară cronică, tromboembolism pulmonar.

Diagnosticul de SMet la pacienții incluși în studiu a fost stabilit conform criteriilor IDF, AHA/NHLBI (2009) [12] (cel puțin 3 criterii din): 1) obezitate abdominală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei); 2) trigliceride $> 1,7$ mmol/l (ori tratament specific hipolipemiant); 3) HDL colesterol: bărbați < 1 mmol/l (40 mg/dL), femei $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dL) (ori tratament specific); 4) TA s ≥ 130 mmHg ori TA d ≥ 85 mmHg (ori terapia antihipertensivă); 5) Glicemie bazală $\geq 5,6$ mmol/l.

Toți pacienții au trecut ecocardiografie 2D convențională la ecocardiograf General Electric Vivid S5, inclusiv Doppler tisular pulsant. Toate măsurările au fost efectuate și interpretate conform recomandărilor în vigoare ale Societății Europene și Americane de Ecocardiografie [11, 13, 14]. Atenție deosebită a fost acordată evaluării funcției diastolice, sistolice și globale a VD. Pentru evaluarea funcției sistolice a VD au fost aleși următorii parametri: excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE), variația procentuală a ariei VD (FAC), definită ca raportul între diferența dintre aria telediastolică și aria telesistolice și aria telediastolică a VD și viteza sistolică anulară tricuspidiană (s'). Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice a VD a fost bazată în principal pe profilul fluxului transtricuspidian, determinat prin interogare Doppler pulsant: unda E – viteza maximă a fluxului de umplere precoce, A – viteza maximă a fluxului generat de contracție atrială, raportul E/A și TdE – timpul de decelare al undei E. De asemenea, prin Doppler tisular pulsant a fost determinată e' – viteza miocardică de umplere precoce la nivelul inelului tricuspidian și raportul E/ e' . Funcția globală a fost evaluată cu ajutorul indicelui Tei VD, determinat prin Doppler pulsant și Doppler tisular.

Rezultate și discuții

Conform datelor obținute în timpul studiului, la pacienții cu SMet și grupul de control nu a fost depistată diferența statistic semnificativă între valorile medii ai parametrilor funcției sistolice a miocardului VD. Respectiv, TAPSE la pacienții din 1 lot a fost $20,0 \pm 1,59$ mm vs $21,2 \pm 1,80$ mm la lotul de control ($P=0,200$), FAC $52,8 \pm 5,15\%$ vs $51,2 \pm 4,91\%$ ($P=0,425$) și $s' 11,3 \pm 2,2$ cm/s vs $10,7 \pm 2,0$ cm/s ($P=0,108$). În schimb, valorile medii ai parametrilor funcției diastolice a VD au arătat diferența statistic semnificativă între loturile de cercetare, respectiv: E $47,88 \pm 8,21$ cm/s vs $56,76 \pm 9,55$ cm/s ($P=0,0009$), A $63,72 \pm 11,87$ cm/s vs $48,6 \pm 11,49$ cm/s ($P<0,0001$), E/A $0,62 \pm 0,04$ vs $1,25 \pm 0,38$ ($P<0,0001$), TdE $232,36 \pm 8,76$ msec. vs $206,28 \pm 15,71$ msec. ($P<0,0001$), E/ e' $4,96 \pm 1,24$ vs $4,28 \pm 0,79$ ($P=0,0251$). De asemenea, pentru funcția globală a miocardului VD au fost obținute valorile

medii cu diferența statistic semnificativă, respectiv: indicele Tei VD determinat prin Doppler pulsant pentru primul lot a fost $0,46 \pm 0,03$ vs $0,37 \pm 0,05$ în lotul de control ($P<0,0001$), și Tei VD determinat prin Doppler tisular pentru pacienții cu SMet a fost $0,57 \pm 0,03$ vs $0,47 \pm 0,05$ în lotul de control ($P<0,0001$). Astfel, putem conchide, că SMet joacă un rol important în afectarea funcției diastolice și globale a miocardului VD. Datele asemănătoare au fost obținute și în alte studii clinice, unde a fost evidențiată legătura între componentele SMet și afectarea funcției mecanice a miocardului VD. În aceste studii funcția VD a fost evaluată nu numai prin ecocardiografie 2D convențională [6], dar și prin metodele ecocardiografice contemporane (strain rate, ecocardiografie 3D [7, 8, 9]) și prin rezonanța magnetică nucleară [15].

Concluzie

SMet influențează în mod deosebit funcția VD. Astfel, funcția sistolică a VD nu este semnificativ afectată. Pe de altă parte, la pacienții cu SMet se constată afectarea funcției globale a miocardului VD, preponderent cauzată de disfuncția diastolică a VD. Luând în considerare că disfuncția VD influențează pronosticul pacienților, ar fi recomandat de a evalua minuțios funcția globală și diastolică a VD, îndeosebi la pacienții cu SMet.

Bibliografie

1. Carmen Gînghină. *Mic tratat de cardiologie*. Ediția a II-a. Editura Academiei Române. București, 2017, p. 179-182.
2. L. Grib. *Sindromul metabolic: considerații patologice, clinice și diagnostice*. Monografie. Chișinău, 2010, p. 20-26.
3. Rydén L. și al. *ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – summary*. Diabetes and Vascular Disease Research. 2013, 11, p. 133–173.
4. Alberico L. Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, Olov Wiklund, M. John Chapman, Heinz Drexel, Arno W. Hoes, Catriona S. Jennings, Ulf Landmesser, Terje R. Pedersen, Željko Reiner, Gabriele Riccardi, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglu, W. M. Monique Verschuren, Charalambos Vlachopoulos, David A. Wood, Jose Luis Zamorano, Marie-Therese Cooney, ESC Scientific Document Group. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. European Heart Journal. 2016, 37 (Issue 39), p. 2999–3058.
5. Sperling L.S. și al. *The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome*. Journal of the American College of Cardiology. 2015, 66, p.1050–1067.
6. Shilpa Patil, Arjun Mandade, Abhijeet Shelke, Ramesh Kawade, Kasturi Sanyal. *A Study to Assess the*

Effects of Obesity on Ventricular Function by 2D Echocardiography. International Journal of Contemporary Medical Research. 2017, 4 (Issue 9), p. 77-83.

7. Marijana Tadic și al. *The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. Is there difference between risk factors?* Clin Exp Hypertens. 2014, 36(5), p. 295-301.

8. Juan Serrano-Ferrer și al. *Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome with out type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program.* Cardiovascular Diabetology. 2014, 13, p.116.

9. Marijana Tadic și al. *Circadian blood pressure pattern and right ventricular and right atrial mechanics: A two- and three-dimensional echocardiographic study.* Journal of the American Society of Hypertension 2014, vol. 8(1), p. 45–53.

10. Thomas M. Gorter și al. *Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Positions tatement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* European Journal of Heart Failure. 2018, 20, p. 16–37.

11. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., și al. *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocar-*

diography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010, 23, p. 685–713.

12. Alberti K.G. și al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.* Circulation. 2009, 120, p. 1640 – 1645.

13. Sherif F. Nagueh, Chair, și al. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr. 2016, 29, p. 277-314.

14. Roberto M. Lang, și al. *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr. 2015, 28, p. 1-39.

15. Steven M. Kawut și al. *Right Ventricular Structure Is Associated With the Risk of Heart Failure and Cardiovascular Death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-Right Ventricle Study.* Circulation. 2012, 126, p. 1681-1688.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

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, prof. univ., 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 – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

5. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

6. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

8. IMSP Institutul de Ftizio pneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandr, director

9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

10. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

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 12.03.2019

Format 60x84/8

Coli de tipar 30,5

Tiraj: 180 ex.

Comanda nr. 2

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8