

**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

1/2006

CHIȘINĂU
2006

REDACTOR-ŞEF
Gheorghe Ghidirim, academician

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT:
Ion Ababii, academician

SECRETAR RESPONSABIL
Gheorghe Țîbîrnă, membru corespondent

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiade, academician
Gheorghe Paladi, academician
Vitalie Bețișor, membru corespondent
Ion Corcimar, membru corespondent
Eva Gudumac, membru corespondent
Nicolae Opopol, membru corespondent
Mihail Popovici, membru corespondent
Victor Botnaru, doctor habilitat
Anatol Cernîi, doctor habilitat
Aurel Grosu, doctor habilitat
Stanislav Groppa, doctor habilitat
Boris Parii, doctor habilitat
Silviu Sofronie, doctor habilitat
Constantin Spînu, doctor habilitat
Mihai Ciocanu, doctor
Fergana Precup

Redactor: *Dumitru Boicu*
Copertă: *Ion Timotin*

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

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

Adresa redacției:
Bd.Ștefan cel Mare, nr. 1(bir. 330);
MD2004, Chișinău, Republica Moldova;
Tel./fax (37322) 27 07 57, 21 05 40
e-mail:sectiamed@asm.md

SUMAR

M. Popovici. Bolile cronice necontagioase – o problemă vitală a sănătății publice. 7

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR-EPIDEMIOLOGIC

M.Popovici, Victoria Ivanov, V.Rudi, N.Ciobanu, P.Jalbă. Prevalența și impactul morbid al celor mai potenți factori de risc în populația rurală a Republicii Moldova. 12

O. Cenușă. Costurile asistenței medicale la pacienții cu fibrilație atrială în funcție de strategia tratamentului. 21

STUDII ȘI SINTEZE

V. Anestiade. Autoimunoinflamație, synergistic phenomenon, aging and atherosclerosis. 25

M. Popovici, I. Moraru, V. Cobeț, N. Ciobanu, I. Popovici, V. Scripnic. Unele valori terapeutice cardiovasculare ale hipoxiei normobarice repetate. 29

A. Grosu. Fibrilația atrială: problemă veche, viziuni noi. 36

M.Popovici, S.Costin, V. Cobeț, Victoria Ivanov, N. Ciobanu, I. Popovici, I. Moraru, Lucia Ciobanu. Inerențe patogenetice ale insuficienței cardiace cardiomiopatie. 42

Eleonora Vataman. Reabilitarea bolnavilor cu disfuncție postinfarctică a ventriculului stâng; evaluarea capacității funcționale și a factorilor de prognoză îndepărtată. 49

Victoria Ivanov. Celule endoteliale progenitoare (Aspecte conceptuale și aplicative). 57

SUMMARY

M. Popovici. The chronic noncommunicable Diseases Prevention and issue of Public Health System. 7

PUBLIC HEALTH AND SANITARY EPIDEMIOLOGICAL MANAGEMENT

M.Popovici, Victoria Ivanov, V.Rudi, N.Ciobanu, P.Jalbă. The prevalence and influence of the most known risk factors over morbidity rural population in Republic of Moldova. 12

O. Cenușă. The cost of medicale care in patients with atrial fibrillation in dependence on the strategy of treatment. 21

STUDIES AND SYNTHESIS

V. Anestiade. Autoimmunoinflamation, synergistic phenomenon, aging and atherosclerosis. 25

M. Popovici, I. Moraru, V. Cobeț, N. Ciobanu, I. Popovici. Several cardiovascular therapeutic entities of the repetitive normobaric hypoxia. 29

A. Grosu. Atrial fibrillation oedissue – new insights. 36

M. Popovici, S. Costin, V. Cobeț, Victoria Ivanov, N. Ciobanu, I. Popovici, I. Moraru, Lucia Ciobanu. Pathogenic events of the cardiomyopathy indiced heart failure. 42

Eleonora Vataman. Rehabilitation of patients with postinfarction left ventricular dysfunction; evaluation of functional capacity and factors of long term prognosis. 49

Victoria Ivanov. The progenitor endothelial cells (conceptual and applicative aspects). 57

- V. Istrati, Diana Manea, N. Barbacar, O. Calenici, Gh. Calin, V. Popescu, V. Gura, A. Ichim.** Corelația unor marcheri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei I și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. **64**
- V. Istrati, Diana Manea, N. Barbacar, O. Calenici, Gh. Calin, V. Popescu, V. Gura, A. Ichim.** The correlation between some polymorphic markers of *ACE* and *AT1R* genes and extension of the atherosclerotic process in coronary arteries.
- Larisa Sclearov, A. Grosu, V. Cazacu, O. Cenușa.** Inhibitorii enzimei de conversie și fibrilația atrială: posibilități noi de aplicare. **69**
- Larisa Sclearov, A. Grosu, V. Cazacu, O. Cenușa.** The Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and atrial fibrillation: new possibilities of treatment.
- V. Revenco, L. Grib, Viorica Ochișor.** Particularitățile sindromului metabolic la pacienții hipertensivi în asociere cu obezitatea. **73**
- V. Revenco, L. Grib, Viorica Ochișor.** Peculiarities of metabolic syndrome at the hypertensive patients in association with obesity.
- I. Popovici, I. Nedelciuc, O. Calenici, M. Popovici.** Revascularizarea miocardului prin angioplastie coronariană transluminală la pacienții cu cardiopatie ischemică. **79**
- I. Popovici, I. Nedelciuc, O. Calenici.** Myocardial revascularization through percutaneous coronary angioplasty on patients with Ischemic Heart Disease.
- Adela Stamati, M. Popovici, C. Spânu.** Diagnosticul imunologic și tratamentul antiviral în miocarditele acute virale la copii. **85**
- Adela Stamati, M. Popovici, C. Spânu.** Immunological diagnostics and antiviral treatment of acute viral myocarditis in children.
- Liliana Groppa, S. Golubciuc.** Osteoporoza – particularități de diagnostic clinic și paraclinic. **90**
- Liliana Groppa, S. Golubciuc.** Osteoporosis – clinical and laboratory diagnostic features.
- Lilia David, A. Grosu.** Prognosticul de lungă durată în sindromul coronarian acut cu subdenivelarea segmentului ST. **94**
- Lilia David, A. Grosu.** Long-term prognosis in acute coronary syndrome with ST segment depression.
- A. Carauș, Liuba Popescu, N. Ciobanu, Aliona Durnea, A. Țâmbalari.** Studiul comparativ al influenței terapiei cu *Timolol* versus *Amlodipină* asupra profilului diurn al tensiunii arteriale și funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială. **99**
- A. Carauș, Liuba Popescu, N. Ciobanu, Aliona Durnea, A. Țâmbalari.** Comparative study of Timolol versus Amlodipin on blood pressure and parameters of diastolic function in patients with arterial hypertension.
- N. Ciobanu.** Noi oportunități în depistarea precoce a patologiei vasculare. **104**
- N. Ciobanu.** New ways in early diagnostics of vascular pathology.

- Nelya Matraguna, Ludmila Portnoi, O. Matraguna.** Rolul electrocardiografiei în diagnosticul și supravegherea de durată în miocardite nonreumatice acute la copii. 110 **Nelya Matraguna, Ludmila Portnoi, O. Matraguna.** The importance of Ecg in diagnosis and observation in children's acute non-rheumatic myocarditis.
- Lilia David, Liliana Căldare, Tatiana Cuzor, Veronica Țurcanu.** Sindromul coronarian acut cu subdenivelarea segmentului ST: particularități de prezentare și evoluție în raport cu vârsta. 114 **Lilia David, Liliana Căldare, Tatiana Cuzor, Veronica Țurcanu.** Acute coronary syndrome with ST segment depression: clinical presentation and course in relation with age.
- D. Lîsîi.** Variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și modificările componentelor ei sub influența tratamentului aplicat. 118 **D. Lîsîi.** Heart rate variability in patients with heart failure and effect of treatment on parameters of heart rate variability.
- A. Beleuță.** Valoarea testelor diagnostice în examinarea bolnavilor cu sincope de geneză neidentificată. 122 **A. Beleuță.** The value of different diagnostic tests in the examination of patients with syncope of unknown genesis.
- Victoria Ivanov.** Obezitatea și riscul cardiovascular. 127 **Victoria Ivanov.** Obesity and cardiovascular risk.
- Laura Vremiș, Liliana Groppa, Zinaida Anestiade, N.Ciobanu.** Nivelul hormonilor androgeni la bărbații cu artrită reumatoidă. 134 **Laura Vremiș, Liliana Groppa, Zinaida Anestiade, N.Ciobanu.** The level of serum androgen hormones in men with rheumatoid arthritis.
- Nadejda Diaconu, A. Grosu, A. Beleuță.** Accidentul vascular cerebral și factorii de risc cardiovascular. 138 **Nadejda Diaconu, A. Grosu, A. Beleuță.** Stroke and cardiovascular risk factors.
- Luminița Suveică, Gh. Curocichin, N. Ciobanu.** Tratamentul hipertensiunii arteriale asociate cu diabet zaharat. 143 **Luminița Suveică, Gh. Curocichin, N.Ciobanu.** The treatment arterial hypertension associated with diabetes mellitus.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

- Ghidul Societății Europene de Hipertensiune pentru evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. 147 Hypertension management guide, 2003, ESH.

MATERIAL DIDACTIC

- A. Grosu.** Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic și a altor complicații tromboembolice în fibrilația atrială. 189 **A. Grosu.** Prevention of the stroke and other thromboembolic complications of atrial fibrillation.

INTEGRATION IN THE EUROPEAN UNION PROGRAMMES

DIDACTIC MATERIAL

- V. Revenco, R. Grăjdieru.** Rolul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul bolilor cardiovasculare (Referat). **203**
- V.Revenco, R.Grăjdieru.** The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases.

**PREGĂTIREA CADRELOR
ȘTIINȚIFICE**

- Susținerea tezelor de doctor habilitat și de doctor în medicină (2000-2005). **209**
- Defending the Theses of Doctor habilitat and Doctor of Medical Sciences (2000-2005).

**TRAINING OF SCIENTIFIC
PERSONAL**

IN MEMORIAM

Chiril Draganiuc

212

IN MEMORIAM

Chiril Draganiuc

BOLILE CRONICE NECONTAGIOASE – O PROBLEMĂ VITALĂ A SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Mihail Popovici, membru corespondent, prof. univ., directorul Programului CINDI Moldova, coordonator național în problemele strategiei europene de combatere a bolilor cronice necontagioase pe lângă O.M.S.

Conform statisticelor O.M.S., cca 85% din totalitatea deceselor în populația de toate vârstele din toate țările lumii sunt cauzate de maladiile cronice neinfecțioase. Diferențe se atestă doar pentru anumite categorii de afecțiuni, dar invariabil prevalează maladiile cardiovasculare, urmate de tumorile maligne, maladiile respiratorii, diabetul zaharat, traumatisme ș.a.

În Republica Moldova, conform statisticelor oficiale, situația la acest capitol este foarte tensionată: astfel, în anul 2002 aceste maladii au atins cota de 89,2% din totalitatea cauzelor de decese înregistrate. În special, elocventă este ponderea patologiei cardiovasculare în mortalitatea totală a populației din RM, care a crescut de la 42% în 1994 la 56% în 2004, precum și declinul indicelui speranței de viață apreciat la naștere pentru un locuitor din Moldova, care a ajuns în anul 2003 printre cei mai reduși în Europa Centrală (64,5 ani – pentru bărbați și 71,6 ani – pentru femei).

În efortul de a face față acestei situații alarmante în 1999, sub egida OMS, a fost elaborată Strategia Globală de Prevenire și Combatere a Maladiilor Noninfecțioase, care a fost aprobată de Adunarea Organizatiei Mondiale a Sănătății (AOMS) în mai 2000 [Rezoluția AOMS, 53.17]. În acest context AOMS a aprobat în 2002 o Convenție de Cadru pentru combaterea tabagismului, iar în anul 2004 a adoptat Strategia Globală a O.M.S. privind ordonarea regimului alimentar, activității fizice și sănătății.

Toate documentele de program și apelurile lansate de forurile globale și cele europene de protejare a sănătății au reieșit din experiența acumulată de ani într-o serie de state din Occident și SUA, savanții cărora au cercetat și demonstrat că există o relație fermă între nivelurile de mortalitate a populației prin diferite maladii noninfecțioase și răspândirea în societate a factorilor ce le determină.

Observațiile și probele acumulate în acest sens au devenit suportul unui concept științific de prevenire a BCN, care reiese dintr-o viziune fundamentală - combaterea maladiilor cronice prin diminuarea impactului sau anularea **factorilor de risc** ce le determină sau le complică evoluția. Cauzele apariției mai multor afecțiuni cronice severe, inclusiv cardiovasculare, nu sunt încă elucidate complet, dar în urma diferitelor experimente, cercetări clinice și epidemiologice au fost depistați factorii ce determină sau favorizează declanșarea maladiilor. Conform definiției ce reiese din acest concept, *un factor de risc definește o caracteristică prezentă la un individ sănătos dovedită în studiile epidemiologice a fi legată de apariția subsecventă a bolii.*

Au fost delimitate și criteriile de asociere cauzativă între un factor de risc și maladie: *constanță* (confirmată constant în diferite grupuri și în cadrul aceluiași studiu); *stabilitate* (rezistența relației când riscul îmbolnăvirii este persistent și crește o dată cu timpul de expunere); *specificitate*, care arată o relație certă între factorul respectiv și maladia concretă; *corespundere*, când asocierea depistată se poate justifica prin mecanismul real de constituire a acestei asociații.

Se confirmă acestor condiții și definiției o serie întregă de caractere de ordin comportamental, social și biologic, specialiștii folosind mai frecvent divizarea lor în factori de risc *modificabili* și factori de risc *nonmodificabil* (vârsta, sexul, rasa, ereditatea).

De interes practic sunt, mai ales, factorii modificabili, care pot fi atât niște caractere biologice, cum ar fi nivelul lipidelor serice, glicemia, presiunea sangvină, cât și unele particularități ale stilului de viață (tabagismul, alimentația irațională, stresul psihosocial, excesul de alcool, sedentarismul ș.a.). Relațiile cauzale ale acestor factori au fost demonstrate și confirmate prin experiența statelor care de câteva decenii încoace realizează programe de măsuri întru combaterea (sau corectarea) lor la scară națională.

Se pot cita o serie de state occidentale care au sesizat deja efectele benefice ale programelor de acțiuni preventive și, respectiv, au obținut rezultate palpabile de descreștere a mortalității prin

maladii cardiovasculare. Sunt elocvente în acest sens rezultatele înregistrate în cadrul Proiectului Karelia de Nord (Finlanda), unde decesele prin afecțiuni coronariene ale populației masculine de vârstă productivă (35-64 de ani) s-au diminuat în perioada 1990-1992 cu 73% în Karelia de Nord și respectiv cu 20% în populația de ansamblu a Finlandei. În S.U.A. și Canada de parcursul a câtorva decenii (1990-1991) prin măsuri active de ținer sub control a ATH și de reducere a nivelurilor medii de colesterol seric (de la 250 până la 205 mg/dl) s-a obținut diminuarea cu 20% a mortalității cardiovasculare (cu câte circa 1% pe an). Dintre succesele mai recente indicăm experiența Poloniei, care, conform unui raport recent (2002) al O.M.S., a reușit redresarea spre ameliorare a indicatorilor mortalității prin BCI, în special afecțiuni cardiovasculare. Acesta experiență este valoroasă pentru că ne oferă probe clare de efect al măsurilor preventive susținute și siguranța unor beneficii înestimabile, prin care sunt salvate milioane de vieți.

În temeiul acestor argumente a fost promovată ca fiind un deziderat al timpului ideea de desfășurare a unor **rețele de programe naționale de prevenire și control al BCI**, care să urmărească dezvoltarea continuă a informației indispensabile schimbului neînterupt de experiență în domeniul prevenirii bolilor și antrenarea activă a instituțiilor teritoriale și naționale în transpunerea de teren a fost proiectate. Dar pentru profilaxia acestor idei și adoptarea universala a sugestiilor de profilaxia a fost nevoie de probe și cunoștințe suficiente ale unei părți cât mai largi de reprezentanți ai națiunilor cu diferite niveluri de dezvoltare economică și culturală. Astfel că O.M.S. a lansat și susținut mai multe proiecte de demontstrare și programe naționale cu desfășurarea unor acțiuni concrete de anticipare a maladiilor cum ar fi Programul **CARMEN** și **CINDI** cu rezultate demne de considerat.

Experiența fârilor ce au implementat aceste programe, de asemenea și experiența Republicii Moldova, încadrată în programul CINDI, au scos în evidență atât succesele, cât și momentele care făceau implementarea programelor de prevenire a bolilor.

Să reflectăm asupra câtorva momente mai importante ce țin de succesele și momentele de reținere din istoricul experienței asupra maladiilor noncontagioase ce se desfășoară de câteva decenii în Europa și SUA (reflecțiile ce urmează sunt spiculate din Report by the Director General WHO Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 22 March, 2000).

Succese:

- Cercetările efectuate au determinat cu precizie și în siguranță cauzele ce au definit și înțelesul la cote înalte morbilității și mortalității prin afecțiuni cronice noncontagioase, fiind formulat conceptul de principiu - cel al factorilor de risc comportamentali și biologici, spre care se vor dirija eforturile preventive.
- Efectele programelor de prevenire a maladiilor la nivel comunitar rezultă cu beneficii pentru toate categoriile de populație, ameliorând în mod clar indicatorii esențiali de sănătate, în special, dacă se acționează complex și concomitent asupra câtorva factori de risc.
- Cel mai rapid răspuns la remedierea sau anularea factorilor de risc comportamentali, cum ar fi excesul etilic, tabagismul, alimentația irațională, hipocativitatea fizică, asemenea factori ponderali de risc cum sunt hipertensiunea arterială, glicemia indicilor de metabolism lipidic și glicemic, scăderea masei corporale.
- Programele statelor ce și-au ordonat programe preventive argumentează necesitatea activității lor de intervenție primară cât mai largă, deoarece îngrădirea medicală a BCI impune costuri mari ce nu pot fi acoperite nici de statele cu potențial economic înalt. În plus, datorită încheierii sociale în contribuția pentru sănătate tot mai multe pături sociale rămân în starea îngrădiiilor de calitate pentru maladii cu prognostic sumbru.
- Experiența acelor țări a demonstrat că statele și populațiile impune pași largi și de anvergură națională, astfel că voința conducerii politice este esențială pentru ordonarea programelor de prevenție a sănătății.
- Constatările ce se impun de marșinea acestor eforturi au dus la masa discuțiilor și o serie de momente ce atestă înadvățențe și chiar obstacole ce se impun în calea intențiilor de ordonare și aplicare a medicinei preventive, la care, de asemenea, am vrea să ne referim succint.
- Neglijarea și ignorarea riscurilor de care le compoartă unii factori cu mare potențial morbid,

cu un ar fi consumul tabagic, alcoolismul, simptomele iritației, aceste viicii fiind în continuare la dispoziția fiecărui individ, intervențiile de limitare a consumului de alcool și tutun în continua re mai mult forme.

• Nu sunt recunoscut și considerate beneficiile prevenirii, spre exemplu, includerea de către mii lucrători sanitar. De viață și în, probabil, argumentele oferite, precum și propunerea înființării a cunoștințelor de acest gen. Tot aici se poate invoca mărimea insuficientă a mijloacelor de informare în masă pentru popularizarea cunoștințelor și precizărilor medicinale preventive.

• Persistă în continuare decalajul enorm între resursele repartizate pentru activitățile curative și cele acordate activităților de prevenire.

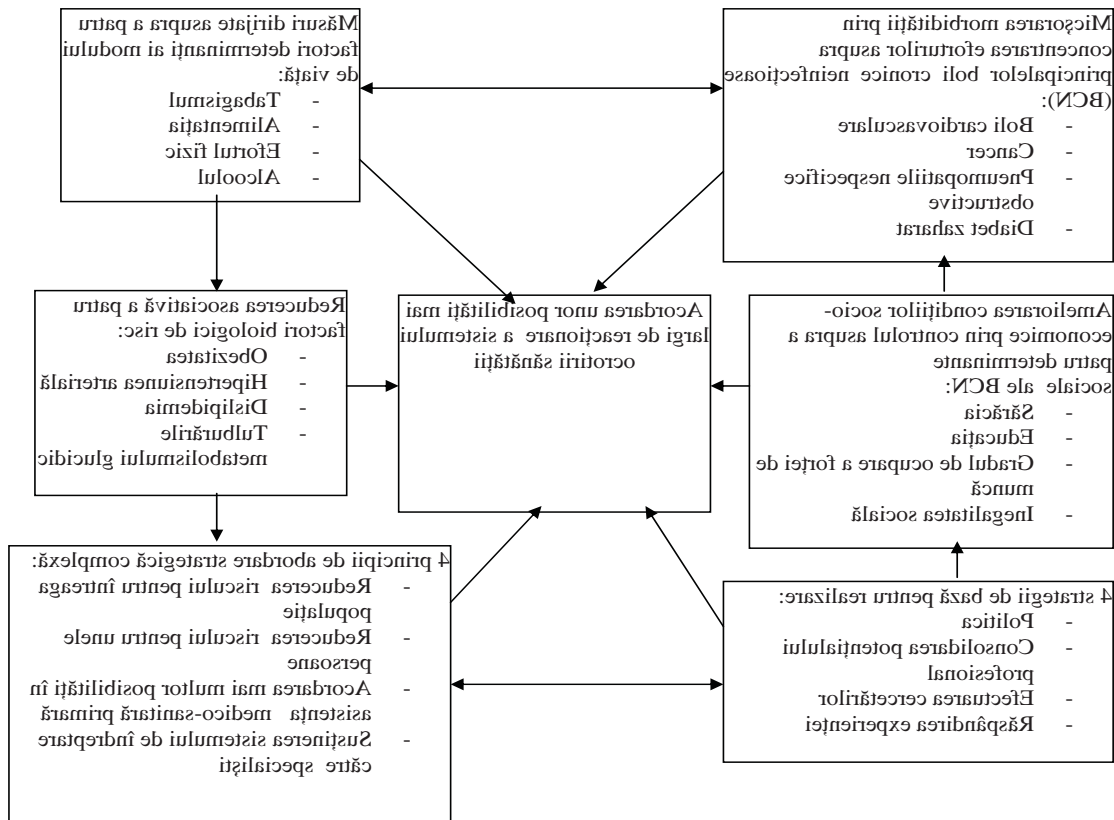
• În societatea noastră interesul comercial domină asupra celui de protejare a sănătății.

• Un moment aproape inevitabil este atitudinea inertă a organismelor instituțiilor, responsabilității lor față de schimbările inițiate sau de cele ce se impun. Astfel, acțiunile de prevenire prin revizuirea stilului de viață, prin fortificarea rezistenței populației la diferite maldii nu sunt susținute la ritmul și insistența necesară pentru succesul final.

• Menționăm aici un număr mare de date uitării chiar și cele mai periculoase inițiative și proiecte de intervenție probate cu argumente clare de beneficiu. Astfel, din cele peste 18 programe de consolidare a sănătății inițiate în ultimii ani în țara noastră, doar câteva au înțeles să se transpună în viață. Cănuza invocată de fiecare dată sunt limitările de suport financiar, deși se pare că un doar acces ar fi motivul.

Considerând momentele de recenzie în desfășurarea programelor de prevenire, ce s-au făcut re-simțite inclusiv în țările care și-au ordonat programele flexibile și care au înregistrat până la un moment succes elocvente în ameliorarea unor indici de sănătate, noi, partenerii din cadrul Programului CINDI, am lansat recent (2002) o inițiativă, prin care ne-am propus elaborarea unui concept strategic de comparație mai eficientă a BCN în aria europeană, care ar fi valabil pentru majoritatea statelor europene.

Strategia de prevenire a maldiiilor cronice în Europa



În diagrama prezentată sunt indicate momentele de suport ale unui proiect strategic de intervenții dirijate spre reducerea de incidență a BCN, proiect care propune drept obiectiv de primă acțiune

genuri de maladii cronice: afecțiunile cardiovasculare, cancerul, maladiile respiratorii obstructive și diabetul. Proiectul acordă prioritate intervențiilor asupra a 4 factori de risc definiți de stilul de viață: **consumul tabacigig, alimentația, activitatea fizică și etilismul.** Acesta intervine în rândul lor tre-buie să amelioreze caracteristicile riscurilor individuale prin exercițiul scolar asupra a 4 factori de risc biologic - **excesul de greutate corporală, hipertensiunea, derglălele metabolismului lipidic și cele ale metabolismului de glucoză.**

Pentru a reuși să atingă aceste obiective, proiectul se bazează pe abordarea complexă: **diminutarea riscului individual** (statutine ce vizează persoanele raportate la conținutul de risc crescut), **reducerea riscurilor la scară populațională** (abordare ce vizează determinanțele sociale), **utilizarea rațională a serviciilor medico-sanitare** (prin largirea posibilităților de prestație ale asistenței medico-sanitare primare) și susținerea acțiunilor de educație din partea asistenței specializate. Acesta eforturi de activitate se vor realiza de pe baza a **4 principii strategice:** elaborarea politicilor consolidate pentru potențialul organizațional și de cadru, derularea cercetărilor științifice, acumularea și difuzarea informațiilor și experimente.

Toate cele stipulate se vor realiza în funcționarea mediului socioeconomic scop pentru care eforturile se vor concentra asupra celor 4 determinanțe sociale principale ale BCN: **stăruință, lipsa posibilităților de instruire, șomajul și inechitatea socială.**

Elaborarea strategiei de intervenție este înțelesă în primul rând **colaborare și obșigășuni de parteneriat** la câștva niveluri. La nivel internațional - O.M.S., țările-membre, Uniunea Europeană, asociațiile profesionale medicale și organizațiile non-guvernamentale. La nivel național - guvernul, toate sectoarele sociale care influențează sănătatea, instituțiile non-guvernamentale, asociațiile savanților și lucrătorilor din sectorul medico-sanitar și toate filierele mass-mediei. La nivel local - populația localității și organismele existente la acest nivel, instituțiile și grupurile cu interese speciale.

Încheiem cu o ultimă remarcă asupra faptului că sugestiile Biroului European al O.M.S. pentru ordonarea politicii naționale de prevenție activă de care le-am relatat pot deveni un reper pentru organele puterii executive și formele de rigoare care se vor angaja în edificarea unui sistem de acțiuni preventive concrete iar o decizie politică în acest sens ar fi una din puținele soluții de debășare a marilor probleme de sănătate, cu care se confruntă în prezent majoritatea țărilor de pe Glob.

Cele relatate de noi pe marginea acestei probleme de valență globală, cum au devenit în prezent maladiile cronice nontransmisibile, însumează experența unor oportunități clare oferite de formele internaționale prin vizuina conceptuală de adoptare a unor programe flexibile de prevenție a maladii-lor care se orientează asupra câștva poziții-cheie de profilaxie primară și secundară. Sunt dem deșchși oricărui opinii și inițiative ce vor parveni din partea cititorilor interesați și a organismelor ce se pot implica efectiv.

Bibliografie selectivă

1. A strategy to prevent chronic disease in europe. A focus on public health action. The CINDI vision, Copenhagen, 2004, 41p.
2. Global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. WHO, 22 March, 23/14.
3. Global forum on noncommunicable disease prevention and control. China, 4-6 November, 2002.
4. Health Promotion. 1998: WHA 21.12.
5. Integrated management of cardiovascular risk: report of a who meeting. Geneva, 9-12 July, 2002.
6. Noncommunicable disease prevention. 1998: WHA 21.18.
7. Popovici M., Botaru V., Caranș A., Hipertensiunea arterială (Recomandări practice), Chișinău, 1999, 70 p.
8. Popovici M., Ivanov Victoria, Jalbă Uliana, Combaterea bolilor cardiovasculare în populație (Ghid practic), Chișinău, 2000, 62 p.

9. Popovici M., Ivanov Victoria, Politica și strategia de combatere a maladiilor cronice ne-
contagioase, Chișinău, 2003, 64 p.

10. Popovici M., Ivanov Victoria, Politica și strategia de combatere a hipertensiunii arteriale
în Republica Moldova, 70 p.

11. Ross C. Brownson, Patric Remington, James R. Davis, Chronic Disease Epidemiology and
Control, Second edition, American Public Health Association, 1998.

12. The atlas of heart disease and stroke, WHO, Geneva, 2004.

13. The Swedish public health policy and the national institute of public health // Scand J.
Public Health 32 (Suppl 64). Prevention and Control of Non communicable Diseases. 2000:WHA
53.17.

Rezumat

Constatănd faptul că în țara noastră maladiile cronice noncontagioase au deșăsit dimensiunile
unei probleme de ordin medical, datorită impactului lor distructiv asupra indicatorilor sănătății pu-
blice, autorii apreciază că se impune un nou efort în colaborare de ordin managerial, financiar
și logistic de nivel național pentru depășirea acestei situații. O alternativă ar fi oportunitățile care
oferite de O.M.S. și forțele internaționale de menajare a sănătății publice prin vizuina conceptuală
de adoptare a unor programe flexibile de prevenire a maladiilor, care se orientează asupra câtorva
poziții-cheie de profilaxie primară și secundară.

Summary

Founding out that NCD in our country have outrun the proportion of one medical issue, because
of their destructive impact on public health indices, the authors conclude that it is strongly necessary
to focus on managerial, financial and logistic intersectorial efforts in order to overpass the situation.
As a variant could be the opportunities offered by the WHO and other international for a of public
health management through conceptual adoption of some flexible prevention programmes which
are based on some key positions of primary and secondary prevention.

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITARO-EPIDEMIOLOGIC

PREVALENȚA ȘI IMPACTUL MORBID AL CELOR MAI POTENȚI FACTORI DE RISC ÎN POPULAȚIA RURALĂ A REPUBLICII MOLDOVA

Mihail Popovici, membru corespondent, prof. univ., Victoria Ivanov, dr. în medicină,
Victor Rudi, dr. în medicină, Nicolae Ciobanu, dr. în medicină, Pavel Jalbă,

Institutul de Cardiologie.

Maladiile cronice necontagioase, dominate categoric de maladiile cardiovasculare, generează pierderi umane și economice irecuperabile în majoritatea țărilor de pe Glob, atât prin morbiditatea și invalidarea contingentului producător de bunuri sociale, cât și prin decesele imature ale populației de toate vârstele. În Moldova (anul 2003) aceste maladii au atins cifra de 90,0% din totalitatea cazurilor de decese înregistrate, iar cota de pondere a afecțiunilor cardiovasculare este de 57,0%.

Experiența acumulată a demonstrat că există o relație strânsă între nivelurile de mortalitate a populației prin diferite maladii noninfecțioase și răspândirea factorilor de risc al acestor maladii în societate. Un rol deosebit revine *factorilor de risc de ordin biologic și comportamental, cum ar fi fumatul, hipoactivitatea fizică, hipertensiunea arterială, concentrația înaltă de colesterol sangvin, excesul de masă corporală* etc. În multiple cercetări s-a constatat că 52-93% din populația globului se află sub incidența denumiților factori de risc ai bolilor cronice necontagioase, care se cunoaște că s-ar relaționa cert cu un mare număr de patologii, cum ar fi: cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, accidentele vasculare cerebrale, cancerele, ciroza hepatică, afecțiunile pulmonare nespecifice etc. [1, 3, 4, 13].

Pentru a ordona acțiunii de combatere a factorilor de risc la scară comunitară și pentru a argumenta proporționarea adecvată a mijloacelor materiale alocate medicinei se impune estimarea cantitativă, adică a parametrilor de incidență și prevalență a acestora în populația țării.

Studiul a avut drept **scop** estimarea caracterelor de prevalență a celor mai ponderali factori de risc pentru apariția maladiilor cronice necontagioase (hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, alimentația inadecvată, excesul ponderal, stresul psihic cronic) în cadrul unei comunități rurale reprezentative din Republica Moldova.

Materiale și metode. Au fost supuse examenelor respective 2453 de persoane (47,3% bărbați și 52,7% femei în vârstă de 25-64 de ani din totalul de 7080 de locuitori ai com. Lăpușna, jud. Hâncești).

Conform protocolului de studiu, s-a efectuat următorul set de cercetări:

- Anchetarea persoanelor conform chestionarului CINDI – *The Countrywide Integrated Non-communicable Diseases Intervention* – adaptat pentru populația RM.

- Măsurări reluate ale presiunii arteriale și calcularea valorilor medii.

- Antropometria (determinarea masei corporale și taliei) cu calcularea indicelui masei corporale (IMC) în kg/m².

- Înregistrări ECG în 12 derivații standard cu analiza ulterioară conform codului Minnesota.

- Studiul spectrului lipidic (colesterolul total, colesterolul lipoproteidelor de densitate înaltă, trigliceridele) în serul sangvin la 886 de persoane (33,1% examinați) prin metoda enzimo-colorimetrică cu polianalizatorul biochimic „Spectrum” (firma ABBOTT, SUA). Sângele venos a fost prelevat peste 12-14 ore după ultima ingerare a hranei.

- Procesarea statistică a materialelor de anchetare și cercetare clinico-instrumentală pentru calculele epidemiometrice și determinarea relațiilor de corelare între factorii de risc depistați și prevalența HTA în populația examinată (coeficientul de corelație Pearson - *r*, criteriul de contingență - χ^2 , *U*-criteriul Fischer).

• Determinarea riscului cardiovascular global al persoanelor încadrate în studiu conform *SCORE - European High Risk Chart 2003*.

Rezultate și discuții. *Hipertensiunea arterială* este cea mai răspândită afecțiune cardiovasculară și factorul de risc major în evoluția unor maladii cu mare potențial fatal ca infarctul miocardic, cardiopatia ischemică și ictusul cerebral, de aceea ne-am propus să determinăm în ordine de primă prioritate parametrii reali de prevalență a HTA în populația cercetată.

Au fost catalogați ca fiind hipertensivi subiecții care prezentau valori ale TA de $\geq 140/90$ mmHg, diagnosticul considerând media măsurărilor reluate (de 3 ori cu interval de 5 min) și în conformitate cu International Society of Hypertension (WHO/ISH, 1999).

Rezultatele au evidențiat că în populația rurală se prezintă cu valori de statut hipertensiv cca 30% de subiecți cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani (31,2% dintre bărbați și 28,8% dintre femeile eșantionate). O primă certitudine ce s-a desprins este faptul că parametrii HTA sunt în realitate de peste 7,5 ori mai elevați decât indicii statisticii medicale oficiale, ce rezultă din adresabilitatea pentru servicii de ambulator.

Este relevantă incidența hipertensiunii la etape timpurii de viață, ea fiind atestată frecvent la bărbații tineri: din totalul de 225 de bărbați în vârstă de 25-34 de ani 28 (12,4%) sunt hipertensivi și, conform anchetei, ignoră faptul că sunt bolnavi și deci nu se prezervă prin tratament sau măsuri igienico-dietetice de riscurile severe ce le implică boala (*fig. 1*).

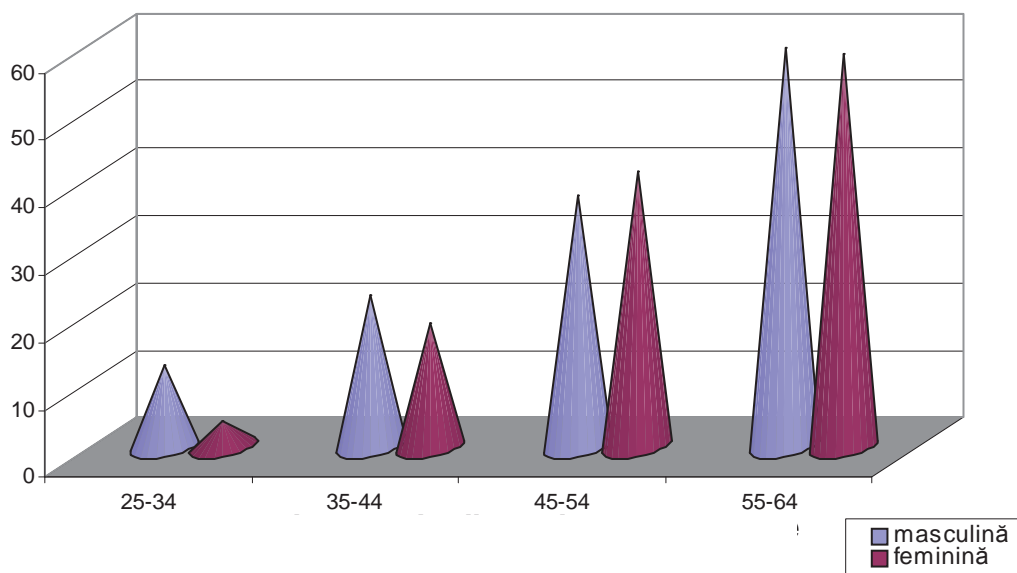


Figura 1. Prevalența hipertensiunii arteriale pe grupe de vârstă și sex la populația rurală

Vizavi de conștientizarea maladii am apreciat că doar 33,0% din pacienți cunosc faptul că au valori elevate de TA, administrează tratamente hipotensive 14,0% din ei, dar numai la 21,0% din pacienții care administrau remedii hipotensive tratamentul urmat era eficient.

S-a constatat că în RM hipertensiunea arterială este un fenomen morbid foarte frecvent, în special alarmantă este proporția de hipertensivi în contingentele de populație tânără și la vârste de maximă productivitate de muncă (22,6-41%), ceea ce conferă problemei o maximă valență socio-economică. Este înalt și procentul de hipertensivi printre femeile în vârstă de 45-54 de ani - 41,5%, tendințele de intensificare a fenomenului în următoarea decadă de viață constituie 58,2%, interval în care femeile devin extrem de vulnerabile la diferite maladii cardiovasculare și prin suprapunerea altor adversități de vârstă și riscuri de comportament alimentar și fizic.

Concludem, astfel, că organizarea acțiunilor de depistare precoce a persoanelor cu valori hipertensive și a formelor incipiente de boală hipertensivă este un moment extrem de important, deoarece, conform studiului Lăpușna, peste 67% din persoanele depistate cu valori tensionale supranormative

nici nu cunosc faptul că sunt bolnave, iar aceasta înseamnă un pericol de proporții enorme ce planează asupra unui mare contingent de membri ai societății noastre. Consemnăm aici și nivelul minim de cuprindere cu tratamente pentru HTA, precum și proporția și mai redusă a celor care beneficiază de tratamente adecvate.

Consumul tabagic. Alături de hipertensiune și dislipidemii tabagismul este cel de-al treilea factor de risc pentru declanșarea și evoluția diferitelor maladii cronice. Astfel, riscul pentru manifestarea fatală a unei ateroscleroze la un fumător este de 2-4 ori mai mare decât la un nefumător. Pericolele se multiplică, mai ales, la debutul sub 15 ani al consumului de tutun. De altfel, fumatul este un risc independent pentru infarctul acut de miocard și numeroase morți subite.

Parametrii acestui potent factor de risc în populația respectivei localități s-au estimat exclusiv din datele consemnate la anchetarea efectuată conform chestionarului CINDI. Astfel, s-a determinat că 46,5% de bărbați și 0,2% de femei din populația rurală fumează zilnic, 4,2% de bărbați și 0,1% femei fumează ocazional, 1,7% bărbați și 0,1% femei au renunțat la fumat 1-12 luni în urmă, 11,1% bărbați și 0,2% femei au lăsat fumatul de mai bine de un an. Procentul fumătorilor inveterați de sex masculin crește (fig.2) de la 50,2% la vârsta de 25-34 de ani până la 54,5% la vârsta de 35-44 de ani, etapă după care indicele de consum se reduce până la 46,3% la vârsta de 45-54 de ani și coboară la 26,3% în intervalul 55-64 de ani.

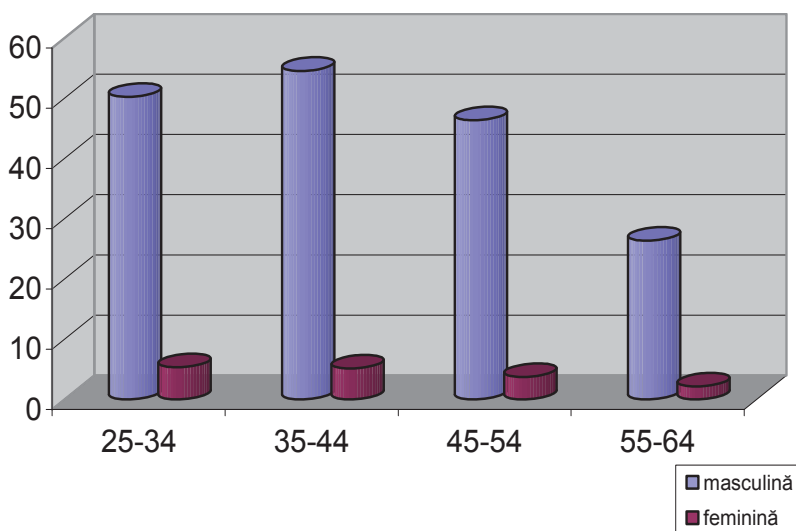


Figura 2. Prevalența fumatului în populația rurală pe vârste și sexe

Sunt relevanți indicii cantitativi ai deprinderii tabagice: cca 50,8% din bărbații fumători consumă zilnic 15-24 țigarete, 42,0% bărbați – 1-14 țigarete și 7,2% bărbați – 25 și mai multe țigarete, caractere ce se corelează fidel cu statutul de hipertensiv - $\chi^2=36,19$; $P<0,001$. Fumează regulat o perioadă de la 1 la 5 ani 5,7% de bărbați, de la 6 la 10 ani – 15,3%, de la 11 la 15 ani – 15,9%, de la 16 la 20 ani – 24,2%, de la 21 la 25 ani – 11,3% și peste 25 de ani – 27,5% de bărbați. Rezultă că 3/5 din bărbații chestionați consumă zilnic peste 15 țigarete, iar circa 2/3 bărbați fumează regulat o perioadă de peste 15 ani, vechimea servajului tabagic fiind, de asemenea, corelată sugestiv cu HTA - $\chi^2=31,72$; $P<0,001$. Este periculos și faptul că mulți fumători condiționează expunerea la fumul de țigară a persoanelor din anturajul familial și din cel profesional, inclusiv femeile și copiii.

Alimentația irațională. Alimentația este un element esențial pentru prevenirea și ținerea sub control a valorilor presionale și a nivelurilor de lipide serice, dar și a maladiilor care apar și se amplifică pe fondul acestor dezechilibre biologice. În cadrul populației eșantionate s-au cercetat caracterele de ingredientă a rațiilor alimentare, proporționarea unor produse alimentare obligative, s-a estimat consumul salin și cel etilic, care s-au coroborat apoi cu exponenții reali ai comportamentului alimentar și ai erorilor de nutriție - masa corporală și valorile colesterolemiei (coeficientul de corelație după Pearson - $\chi^2=0,24$, $P<0,001$). Rezumăm că în populația rurală examinată s-au distins clar o serie

de caracter alimentare ce nu se conformă rigorilor de nutriție sanogenă. Astfel, rațiile cotidiene ale celor chestionați nu includ pâinea de măciniș integral, sursă de principii cu o valoare biologică înaltă importantă pentru organism (vitamine din grupul B, minerale - Mg, Zn, Fe, Se și fibre alimentare). Se consumă foarte puțin pește, care influențează nutritiv benefic și chiar oportun în profilaxia bolilor cronice necontagioase, foarte puține fructe proaspete (în perioada de iarnă-primăvară). De menționat că 67,2% din persoanele examinate suplimentează bucatele la masă cu sare (obișnuiesc acest lucru 73,1% din bărbați și 64,4% de femei) și anume printre acestea era mai des înregistrată HTA

Excesul ponderal. Indicele masei corporale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ s-a diagnosticat la 17,7% persoane. Obezitate de gradul I (indicele masei corporale $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$) s-a depistat la 13,1% persoane (10,1% bărbați și 15,8% femei; $P < 0,01$), obezitate de gradul II (indicele masei corporale $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$) – la 3,7% persoane (1,8% bărbați și 5,4% femei; $P < 0,01$) și obezitate de gradul III (indicele masei corporale $> 40 \text{ kg/m}^2$) – la 0,9% persoane (0,4% bărbați și 1,3% femei; $P < 0,05$). Excesul de masă corporală se corelează semnificativ cu prevalența totală a hipertensiunii arteriale, dar și cu cea de categorie de vârstă ($\chi^2=127,45$; $P < 0,001$).

Colesterolul sangvin. Este cel mai sensibil factor de risc al afecțiunilor ce au la origini un proces aterosclerotic (în primul rând, boala ischemică a inimii, accidentele cerebrale și desigur hipertensiunea arterială), dar nivelurile elevate ale colesterolului seric pot fi influențate redresant prin utilizarea suplimentelor nutritive de ameliorare a rațiilor (antioxidanți, acizi grași polinesaturați din pește, preparate din fosfolipide, fibre vegetale solubile, preparate din usturoi) și prin remedii de terapie hipolipemiantă (statine, secheștranti ai acizilor biliari, derivate ale acidului nicotinic, fibrate, mai recent și o serie de preparate extrase din produse vegetale).

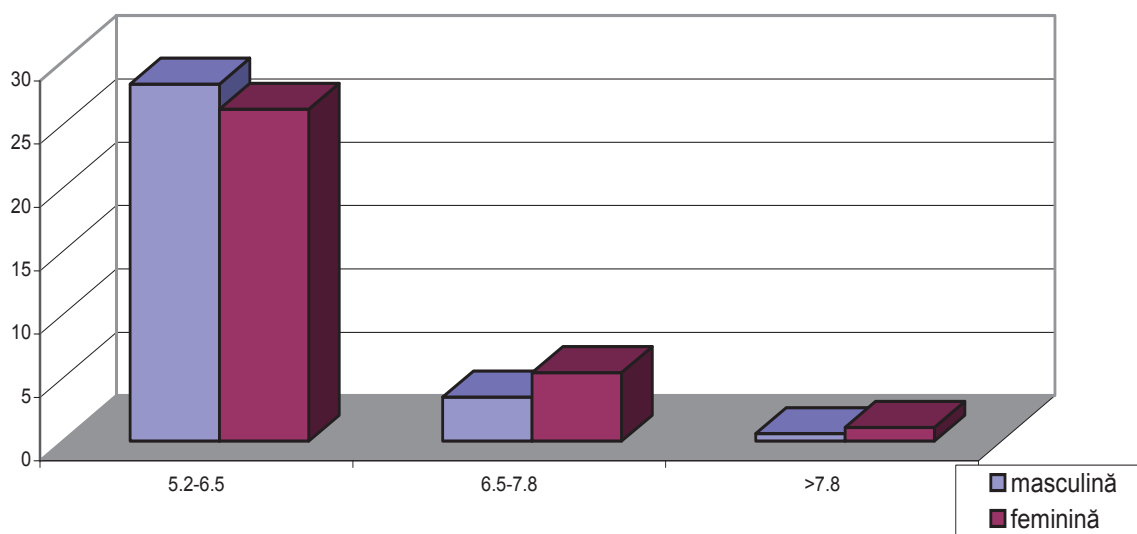


Figura 3. Prevalența hipercolesterolemiei în populația rurală

Examenle de laborator asupra spectrului lipidic al populației rurale încadrate în cercetare au constatat că 32,5% de persoane (32,3% bărbați și 32,7% femei; $P > 0,05$) prezentau hipercolesterolemie, 9,4% de persoane (10,9% bărbați și 8,5% femei; $P > 0,05$) – hipertrigliceridemie și 13,9% de persoane (18,3% bărbați și 11,4% femei; $P < 0,01$) – hipoalfacolesterolemie (fig.3).

Confruntând rezultatele de evaluare a rațiilor alimentare (procesarea informațiilor de anchetă) cu cele ale ratei de obezitate și a valorilor colesterolemiei, am dedus necesitatea unor intervenții de igienizare a alimentației: limitarea consumului salin și a ratei de grăsimi animale greu fuzibile (amenagement, în special, operant pentru intervalul de vârstă 55-65 de ani al femeilor din eșantionul cercetat), pentru a menține în echilibru valorile colesterolului plasmatic, intenție ce va reduce riscurile HTA și rata de evoluții fatale printre coronarieni și persoanele cu diferite afecte aterosclerotice.

Abuzurile etilice. În populația examinată circa 70% din intervievați consumă vin, inclusiv de

2-3 ori în săptămână - 40,5%, zilnic - 29,1% (42,4% - bărbați și 17,1% femei, $P < 0,001$). În planul șanselor de a deveni un hipertensiv se pare că importă consumul regulat de bere și băuturi tari, corelarea acestor obișnuințe cu HTA - $\chi^2 = 10,78$; $P < 0,05$ și, respectiv, $\chi^2 = 16,94$; $P < 0,01$. Nu am putut estima în ce măsură consumul zilnic atinge cota abuzului, dar s-a apreciat că printre cei care consumă vin de 2-3 ori în săptămână sunt hipertensivi 33%, iar printre cei care nu consumă vin - 29,7% ($P < 0,05$).

Stresul psihic (și social). Este bine cunoscută influența redutabilă pe care o exercită emoțiile asupra creșterii presiunii arteriale, dar există serioase statistici, conform cărora stresul acut acționează ca un declanșator al evenimentelor cardiace, așa ca infarctul de miocard și aritmiile fatale. În raport cu mai multe maladii cronice efectul stresului emoțional nu se instalează imediat, ci la distanță de eveniment. Pericolele determinate sunt mai importante dacă stările de stres sau tensiune psihică se produc cronic. Asemenea riscuri de tensiune cronică au invocat 139 (12,0%) de bărbați și 181 (14,5) femei din eșantionul examinat de noi.

În populația rurală anchetată parametrii acestui factor de risc au fost estimați de pe două poziții: în aspectul expunerii cronice sau ocazionale a celor intervievați la evenimente cu potențial stresant (parametru cantitativ), apoi și ca modalitate de apreciere a impactului lor distructiv asupra propriei sănătăți (în opinia celui examinat). În situația precară din țara noastră cei mai proeminenți factori de stres sunt lipsa suportului social, depresia și nesiguranța în ziua de mâine, adică asociații de câțiva factori psihosociali (fig. 4, tab.1).

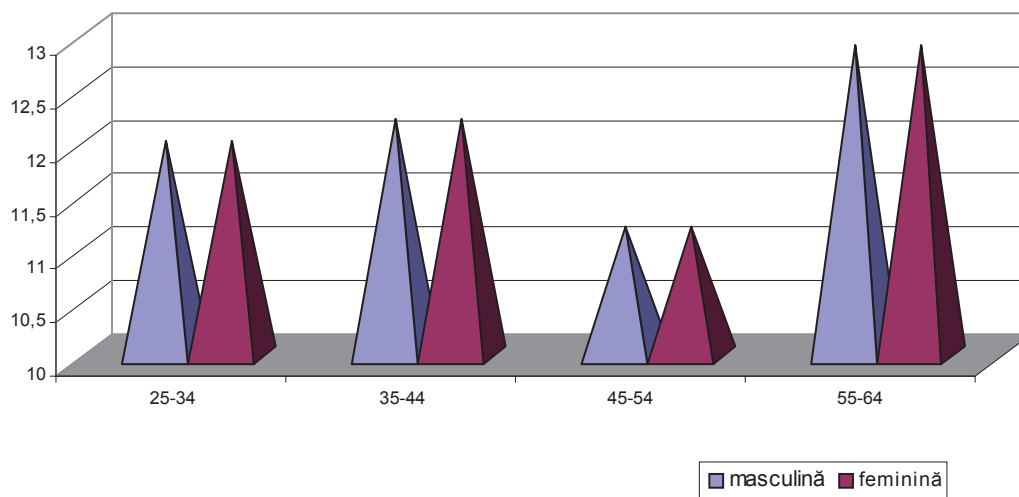


Figura 4. Prevalența stresului psihic și social

Tabelul 1

Stresul psihic și social comparat cu răspândirea hipertensiunii arteriale în diferite contingente de vârstă

Factorii de risc		Bărbați				
		Grupe de vârstă (ani)				
		25-34	35-44	45-54	55-64	25-64
Stres psihic și social	abs.	27	48	39	25	139
	%	12,0	12,2	11,2	12,9	12,0
Hipertensivi	abs.	28	89	130	115	362
	%	12,4	22,6	37,4	59,3	31,2
Femei						
Stres psihic și social	abs.	27	48	39	25	139
	%	12,0	12,2	11,2	12,9	12,0
Hipertensivi	abs.	11	74	176	112	373
	%	4,1	18,5	41	58,3	28,8

Hipoactivitatea fizică nu este un fenomen mai puțin proeminent în populația rurală. Și pentru aceasta am putut releva un detaliu particular: deși țăranii, categorie la care se referă în ansamblu populația cercetată, impun un regim activ de exercițiu fizic, presingul factorilor de risc (erorile alimentare, fumatul etc.), prezenți efectiv în cadrul eșantionului cercetat, este totuși unul de forță apreciabilă, dovadă fiind ponderea exuberantă a persoanelor hipertensive, supraponderale și a ratei mari de morbiditate și decese.

Tabelul 2

Prevalența celor mai importanți factori de risc pe grupe de vârstă și sexe

Factorii de risc dominanți		Bărbați					Femei				
		Grupe de vârstă (ani)					Grupe de vârstă (ani)				
		25-34	35-44	45-54	55-64	25-64	25-34	35-44	45-54	55-64	25-64
Hipertensivi	Abs.	28	89	130	115	362	11	74	176	112	373
	%	12,4	22,6	37,4	59,3	31,2	4,1	18,5	41	58,3	28,8
Consum tabagic	Abs.	113	215	161	52	541	1	1	-	1	3
	%	75,3	78,8	71,9	57,8	73,4	0,37	0,25	-	0,52	0,23
Hipercolesterolemie	Abs.	9	30	40	20	99	21	29	86	39	175
	%	18,9	28,6	40	33,9	31,7	18	17,5	42,6	56,5	31,6
Exces ponderal	Abs.	13	45	48	37	143	21	84	135	51	291
	%	5,8	11,5	13,8	19,1	12,3	7,7	20,9	31,5	26,6	22,5
Stres psihofizic	Abs.	27	48	39	25	139	28	72	58	23	181
	%	12,0	12,2	11,2	12,9	12,0	10,3	180	13,5	12,0	14,0
Total examinați	Abs.	225	393	348	194	1160	271	401	429	192	1293
	%										

Astfel, în populația rurală din RM se prefigurează de prevalență o serie de factori de risc ce țin de stilul de viață, ca tabagismul, consumul excesiv de alcool, erorile alimentare, stresul psihic și social (tab.2).

Nivelul de conștientizare a factorilor de risc cărora se expun sătenii ne-a preocupat în mod special, indicatorul respectiv fiind decisiv pentru eficiența și oportunitatea tratamentelor, dar și pentru calcularea volumului de activități instructive și de popularizare a cunoștințelor despre utilitatea și indispensabilitatea adoptării unui mod de viață sănătos.

Datele studiului de anchetă au constatat că în ansamblul populației incluse în cercetare cunoștințele despre pericolele ce le comportă HTA, tabagismul, etilismul și expunerea la stresuri și tensiuni psihosociale cronice ar fi suficiente, cu condiția că s-ar respecta rigorile sanogene impuse pentru acești factori de risc.

În contextul reflecțiilor asupra nivelului de informatizare și deci de conștientizare a riscurilor cărora se expun sătenii în eventualitatea că nu vor tinde să abandoneze deprinderile vicioase și să urmeze sugestiile de ameliorare a unor parametri biologici și nu vor accepta un stil de activitate fizică sanogenă ni s-a cristalizat ideea de a estima per ansamblu pentru toate categoriile de sex și vârstă *Indicele SCORE*, adică riscul lor de a dezvolta în următorii 10 ani un eveniment vascular major.

Intențiile noastre se conformă principiilor moderne de supraveghere a indicatorilor de sănătate a populației, care tind să asigure diminuarea maximă posibilă a riscului de complicații cardiovasculare, obiectiv pentru care a și fost elaborat și în prezent este practicat curent în evaluarea bolnavilor consultați sau asistați de toate serviciile medicale din lume - Sistemul de Evaluare a Riscului Individual (SCORE) de a dezvolta complicații cardiovasculare printre bolnavii cu HTA (stratificarea riscului - tab.3).

**Riscul evenimentelor fatale cardiovasculare în următorii 10 ani
(conform tabelului de risc înalt în Europa - SCORE)**

Indicele SCORE	Masculin									
	Grupe de vârstă								Total	
	25-34		35-44		45-54		55-64		abs.	%
	abs.	%	Abs.	%	abs.	%	abs.	%		
<1%	15	31,3	22	21,0	12	12,0			49	15,7*
1%	25	52,1	59	56,2	38	38,0			122	39,1*
2%	8	16,7	22	21,0	24	24,0	17	28,8	71	22,8*
3-4%			2	1,9	18	18,0	17	28,8	37	11,9*
5-9%					7	7,0	13	22,0	20	6,4*
10-14%					1	1,0	12	20,3	13	4,2*
Total	48	100	105	100	100	100	59	100	312	100
Feminin										
<1%	117	100,0	166	100,0	148	73,3			431	77,8
1%					54	26,7	36	52,2	90	16,2
2%							14	20,3	14	2,5
3-4%							18	26,1	18	3,2
5-9%							1	1,4	1	0,2
10-14%										
Total	117	100	166	100	202	100	69	100	554	100

* - Diferențe statistice semnificative între sexul masculin și feminin (P<0,01)

Tabelul 3 a imaginat un panoramic sinoptic pentru riscurile evenimentelor cardiovasculare fatale în următorii 10 ani, din care se pot desprinde niște certitudini care demonstrează sporirea riscului în raport cu vârsta, situându-se la intervalul de 55-64 de ani, atât la sexul masculin, cât și la cel feminin, ceea ce este un moment defavorabil în raport cu țările ce și-au implementat programe de combatere a riscurilor analizate pe parcurs (Finlanda, SUA, Canada, Japonia etc.). De menționat și evidența unui risc mai înalt la persoanele de sex masculin, bărbații de toate vârstele fiind evident mai expuși riscurilor fatale prin impactul factorilor de risc determinați. În toate categoriile de risc, printre bărbați și femei, se determină o diferență statistică certă.

Deduția de esență ce a rezultat din cercetările incidenței celor mai potențiali factori de risc în populația rurală a Moldovei, din estimarea cantitativă a factorilor de risc comportamental, în special prin efectul suprapus al tabagismului (prezent la 46,5% bărbați), alimentației iraționale cu hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia (32,5%), excesul ponderal (54,6%) și, în mare măsură, stresul psihic cronic, datorat deficiențelor de ordin socioeconomic, este faptul că toate acestea sunt circumstanțe care determină esențial particularitățile indicatorilor de sănătate a populației. Cele constatate sunt un imperativ pentru mobilizarea societății, a organelor de resort și a opiniei publice la desfășurarea unei ofensive eficiente de depășire a acestei situații.

Concluzii

1. Extrapolând datele înregistrate într-o comunitate rurală reprezentativă din RM la populația de ansamblu a țării, deducem că factorii de risc studiați sunt de prevalență majoră.

2. Hipertensiunea arterială este un fenomen morbid extrem de frecvent: sunt hipertensivi 30% de subiecți cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani (31,2% dintre bărbații și 28,8% din femeile eșantionate), iar estimările finale au evidențiat că parametrii HTA sunt în realitate de 7,5 ori mai înalți decât indicii statisticii medicale oficiale ce rezultă din adresabilitatea pentru servicii de ambulator.

3. Incidența remarcabilă a hipertensivilor în populația rurală se relaționează fidel cu gradul de expunere a locuitorilor de la sate la o serie de factori de risc ponderal în succesiunea ce urmează: obișnuința tabagică, dislipidemiile, alimentația dezechilibrată, stresul psihosocial cronic și instruirea sanitară specială.

4. Pentru răspândirea fumatului în RM, putem emite câteva deducții: tabagismul este foarte răspândit în populația masculină de la sate, unde fumează 46,5% de bărbați, dar este satisfăcător faptul că 86,1% din bărbați consideră fumatul dăunător pentru propria sănătate și 75,4% din ei doresc să renunțe la fumat, deci există premise favorabile pentru desfășurarea activităților de combatere a tabagismului.

5. Riscul evenimentelor fatale cardiovasculare în următorii 10 ani depășește 10% la 1,5% populație.

6. Proporțiile factorilor de risc și costurile necesare combaterii lor eficiente se pot diminua mult dacă eforturile comunității se vor adresa combaterii, în primul rând, a factorilor de risc comportamental, care pot fi combătuți rapid și irevocabil, dacă există convingerea clară a viciului definit de fumat, consumul etilic, alimentația irațională.

7. În țara noastră factorii de risc major, care definesc majoritatea afecțiunilor grave, au depășit dimensiunile unei probleme de ordin medical, datorită rolului lor esențial în degradarea indicatorilor sănătății publice, de aceea se impun eforturi colaborative de ordin managerial, financiar și logistic de nivel național.

Bibliografie selectivă

1. *Active Ageing*. 1999: WHA 52.7.
2. Ahlbom A. et al., *Introduction to Modern Epidemiology*. Epidemiology Resours Inc., 1984, 25-26, 103-105.
3. Bruntland G. H., *55th World Health Assembly*, Geneva, 13 May 2002.
4. Cohen J.D., Grimm R.H., McFate Smith W., *Multiple Risc Factor Intervention Trial Intervention on Blood Pressure*, *Prevent. Med.*, 1981,10, 4: 501-518.
5. *Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention (CINDI) Programme*. Copenhagen, 2000, 92p.
6. *Diet, Physical Activity and Healt*, 2002: WHA, 55,23.
7. Derosa G., *Fattori di rischio vecchi e nuovi dell'aterosclerosi*, Salerno, 2000, 105 p.
8. *Evidence-Based Chronic Disease Prevention*. A course for Practitioners. San Diego, California, March, 14-17, 2000.
9. *Framework Convention on Tobacco Control*, 2003:WHA 56.
10. Friedmann G.D., Klatsky A. L., Liegelaub A.B., *Alcohol itake and hypertention*. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, 5, 846.
11. Genest J., Kuchel O., *L'hypertentoin chez les persones agee et son traitment*. *Ann. Cardiol. Angeiol.*, 1979, 28, 19.
12. Geoffrey Rose, *The strategy of preventive medicine*. Oxford University Press, 1982.
13. Gifford R.W., Cooper E.S., Hill M., Kaplan N.M., *Guidelines for Detection, Dignosis and Management of Hipertensive Population* (study Group), *Circulation*, 1981,645, 1079.
14. *К Здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактики заболеваний: приоритет – основные неинфекционные заболевания*, Москва,1994.
15. Максимова Т.М., *Социально-гигиеническая оценка и основы разработки политики сохранения и укрепления здоровья населения России. Разработка политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения Вологодской области. Материалы конференции. 27-29января, г.Вологда*, Москва, 1999, с.84.
16. Оганов Р.Г., *Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и необходимость разработки политики профилактики заболеваний. Разработка политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения Вологодской области. Материалы конференции. 27-29января, г.Вологда*, Москва, 1999, с 19-28.
17. Пестун Л.М. и соавт., *Стратегический план профилактики сердечно - сосудистых и других неинфекционных заболеваний в г. Электросталь. Разработка политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения Вологодской области. Материалы конференции. 27-29января, г.Вологда*, Москва, 1999, с.68-74.
18. Попугаев А.И. и соавт., *Состояние здоровья населения Вологодской области. Разра-*

ботка политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения Вологодской области. *Материалы конференции. 27-29 января, г. Вологда, Москва, 1999, с. 6-17.*

19. Потемкина Р.А., *Анализ, интерпретация и использование результатов эпидемиологических исследований.*

20. Потемкина Р.А., *Оценка существующей практики и потребностей в области профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Разработка политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения Вологодской области. Материалы конференции. 27-29 января, г. Вологда, Москва, 1999, с. 46-56.*

21. *Руководство по оценке процессов в профилактике неинфекционных заболеваний*, Оттава, 1999, 71с.

22. *Руководство по профилактике в практическом здравоохранении*, Москва, 2000, 17с.

Rezumat

În prezentul studiu au fost reflectate sumar rezultatele unei cercetări populaționale asupra prevalenței factorilor de risc morbid, realizate în cadrul Studiului Lăpușna, un proiect desfășurat în Republica Moldova sub auspiciile Biroului European al OMS în cadrul Programului CINDI, inițiat în anul 2000.

Într-o comunitate rurală reprezentativă din RM (comuna Lăpușna) s-a determinat prevalența celor mai cunoscuți factori de risc, apreciind în final că în populația eșantionată factorii de risc sunt de prevalență majoră. Astfel, sunt hipertensivi 30% de subiecți cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani (31,2% dintre bărbați și 28,8% din femeile eșantionate), parametrii hipertensiunii arteriale (HTA) fiind în realitate de 7,5 ori mai înalți decât indicii statisticii medicale oficiale. Au pondere și gradul de expunere a locuitorilor de la sate la o serie de alți factori de risc biologic și comportamental în succesiunea de prioritate și incidență ce urmează: *obișnuința tabagică, dislipidemiile, alimentația dezechilibrată, stresul psihosocial cronic și instruirea sanitară insuficientă.*

Astfel, în populația masculină de la sate fumează 46,5% de bărbați, 86,1% din aceștia consideră fumatul dăunător și vor să renunțe la el. Dislipidemiile s-au determinat la 32,5% din examinați, excese ponderale au 54,6%. Un detaliu specific populației rurale chestionate este faptul invocat de expunerea la stări de stres psihic cronic, datorat deficiențelor de ordin socioeconomic. Cele constatate reprezintă un imperativ pentru mobilizarea societății, a organelor de resort și a opiniei publice la desfășurarea unei ofensive eficiente de depășire a acestei situații.

Summary

The present study has briefly reflected the results of a large study on the morbidity risk factors prevalence, realized as part of Lăpușna Study, which has undertaken within the framework of the CINDI Programme in Moldova in 2000, under the auspices of the WHO European Office.

In a representative rural community in RM (Lăpușna commune) the prevalence of the most known risk factors was determined, concluding at the end that the risk factors are of major prevalence in the population.

To 30% of individuals, aged 25-64 years, were hypertensive (31,2% of men and 28,8 women) AH parameters being in reality by 7,5 times higher than officially medical statistics indices.

It is important to mention that the rural population are exposed to some other biological and behavioural risk factors, in the following priority and incidence succession: *tabacism, dyslipidemia, disbalanced food, the chronic psychosocial stress and the lack of sanitary education.*

Thus, 46,5% of men from the rural population smoked, 86,1% of whom consider smoking to be dangerous and are going to quit.

32,5% of examined population had dyslipidemia, 54,6% were overweight. An important and specific feature for the examined population was their exposition to a chronic psychological stress, caused by socio-economical difficulties. These conclusions represent an imperative for the mobilization of the society, authorities public opinion in the development of an efficient outrunning of these conditions.

COSTURILE ASISTENȚEI MEDICALE LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ ÎN FUNCȚIE DE STRATEGIA TRATAMENTULUI

Octavian Cenușă, cercet. științific, Institutul de Cardiologie

Fibrilația atrială este o cauză frecventă de solicitare a asistenței medicale de urgență, alcătuind până la o treime din adresările la secția de internare din spitale, tratamentul ei deseori necesitând consultații repetate ambulatoriu pentru selectarea lui. Studiile au demonstrat că cheltuielile pentru asistența medicală a pacienților cu fibrilație atrială depășesc cu mult cheltuielile pentru bolnavii cardiaci, dar în ritm sinusal. Prin urmare, managementul pacienților cu fibrilație atrială are un impact semnificativ asupra bugetului ocrotirii sănătății. Astfel, ne-am propus ca obiect de studiu costul tratamentului fibrilației atriale la pacienții la care s-a efectuat restabilirea și menținerea ritmului sinusal și la acei la care a fost acceptat controlul frecvenței ventriculare.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 50 de pacienți cu fibrilație atrială recurentă simptomatică: 26 (52%) de bărbați și 24 de femei (48%), cu vârsta medie de $59,5 \pm 5$ ani. Repartizarea după vârstă este prezentată în *tab. 1*. Dintre aceștia, 35 (70%) au fost cu fibrilație atrială paroxistică simptomatică (la momentul rechemării erau în ritm sinusal) cu controlul ritmului sinusal și 15 (30%) cu fibrilație atrială, la care, după încercări repetate de restabilire și menținere a ritmului sinusal sau din cauza prezenței factorilor ce fac improbabilă menținerea ritmului, s-a decis, cu acceptul pacientului, trecerea la tactica de control al frecvenței ventriculare. Perioada de supraveghere a fost de un an (365 ± 14 zile).

Tabelul 1

Repartizarea după vârstă a pacienților cu fibrilație atrială recurentă simptomatică

Vârsta (ani)	Numărul pacienților	%
≤ 40	1	2
41 – 50	9	18
51 – 60	18	36
61 – 70	14	28
≥ 71	8	16

Au fost supuse analizei următoarele costuri:

1. Numărul de spitalizări și durata aflării în staționar.
2. Numărul de adresări la serviciul asistenței medicale de urgență din cauza simptomelor sugesive de fibrilație atrială.
3. Numărul de adresări la medic ambulatoriu din motiv de fibrilație atrială sau pentru controlul tratamentului antiaritmie și/sau anticoagulant.
4. Medicamentele administrate pentru controlul ritmului sinusal sau al frecvenței ventriculare precum și tratamentul de profilaxie al complicațiilor tromboembolice (tratamentul anticoagulant) și dozele lor, inclusiv medicamentele sau procedurile folosite pentru restabilirea ritmului sinusal (cardioversia electrică).

Costurile zilei-pat, solicitării asistenței medicale de urgență, consultației medicului ambulator și cardioversiei electrice au fost preluate din Catalogul unificat de tarife pentru serviciile medico-sanitare, acordate de către instituțiile medico-sanitare publice republicane, municipale și raionale, publicat în *Monitorul oficial al Republicii Moldova*, 2004. Costurile medicamentelor au fost luate aleatoriu din farmaciile or. Chișinău.

Rezultate. Grupul de control al ritmului sinusal a fost constituit din 35 de pacienți, dintre care 14 bărbați (40%) și 21 de femei (60%). În acest grup în decursul unui an au fost 13 spitalizări cu durata medie de 4,8 zile pentru o spitalizare. Au fost 31 de solicitări ale serviciului asistenței medicale de

urgență și 24 de adresări pentru consultație ambulator la medicul specialist. La 4 bolnavi s-a efectuat cardioversia electrică pentru restabilirea ritmului sinusal, dintre care unul a necesitat cardioversii repetate. Pacienții au administrat următoarele medicamente: Amiodaronă – 16 pacienți, Metoprolol – 9 pacienți, Aspirină – 25 de pacienți. Costul tratamentului unui pacient cu fibrilație atrială recurentă simptomatică cu controlul ritmului sinusal a constituit 671,6 lei, din care 48,8% au alcătuit spitalizările, 23,7% - adresările la serviciul AMU, 1,8% - consultațiile ambulator și 25,7% - tratamentul medicamentos (din care 18,8% - cardioversile electrice).

Grupul de control al frecvenței ventriculare a fost constituit din 15 pacienți, dintre care 8 bărbați (53%) și 7 femei (47%). În acest grup în decursul unui an au fost 4 spitalizări cu durata medie de 5,5 zile pentru o spitalizare. Au fost 8 solicitări ale serviciului asistenței medicale de urgență și 31 de adresări pentru consultație ambulator la medicul specialist. Pacienții au administrat următoarele medicamente: Digoxin – 7 pacienți, Metoprolol – 7 pacienți, Verapamil – 2 pacienți, Aspirină – 25 de pacienți, Acenocumarol – 5 pacienți. Costul tratamentului de control al frecvenței ventriculare a alcătuit 478,3 lei, din care 56,7% - spitalizările, 20,1% - solicitările AMU, 7,8% - consultațiile ambulator și 15,4% - tratamentul medicamentos. Datele sumare ale rezultatelor sunt prezentate în *tab. 2*.

Repartizarea comparativă a costurilor asistenței medicale în grupurile de control al ritmului sinusal și al frecvenței ventriculare este demonstrată în *fig. 1*.

Tabelul 2

Costurile asistenței medicale la pacienții din grupurile de control al ritmului și de control al frecvenței ventriculare

		<i>Controlul ritmului sinusal</i>	<i>Controlul frecvenței ventriculare</i>
Numărul total de pacienți		35	15
Bărbați (%)		14 (40)	8 (53)
Femei (%)		21 (60)	7 (47)
Spitalizări	Nr. total	13	4
	Cost total	11470	4070
	Cost per pacient	327,7	271,3
Zile-pat	Total	62	22
	Durata medie pentru o spitalizare	4,8	5,5
	Nr. spitaliz/1 pacient	0,4	0,27
AMU	Nr. total	31	8
	Cost total	5580	1440
	Cost per pacient	159,4	96
Ambulatoriu	Nr. total	24	31
	Cost total	432	558
	Cost per pacient	12,3	37,2
CVE Nr. total/cost/per pacient		6 / 4410 / 126	-
Aspirină	lei / 1 pacient / 1 an	2,1	4,9
Acenocumarol		-	6,1
Amiodaron		29,5	-
Metoprolol		14,6	34,1
Verapamil		-	26,3
Digoxin		-	2,4
Cost total 1 pacient / 1 an		671,6	478,3

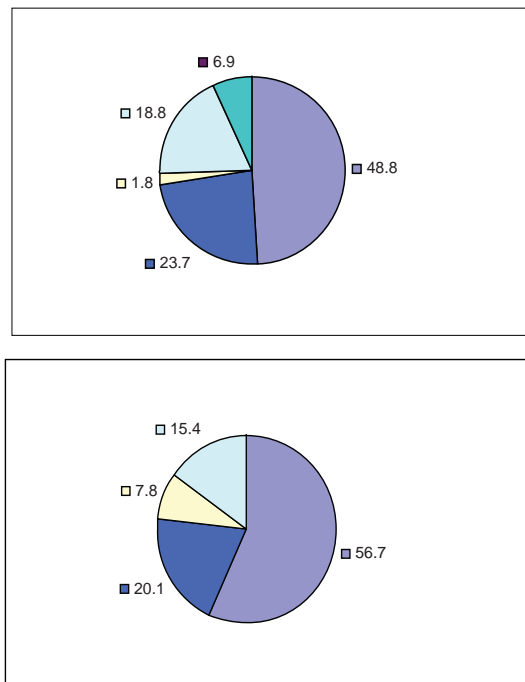


Figura 1. Costurile asistenței medicale în grupurile de control al ritmului sinusal și al frecvenței ventriculare

Notă: Sus este reprezentat coraportul costurilor asistenței medicale în strategia de control al ritmului sinusal, jos – în controlul frecvenței ventriculare.

Discuții. Fibrilația atrială este cea mai răspândită aritmie susținută în practica medicală, din care motiv costul managementului pacienților cu această aritmie are un impact substanțial asupra bugetului sistemului de ocrotire a sănătății. Dat fiind faptul că mai multe studii au demonstrat că strategia de control al ritmului are, practic, aceleași rezultate la supravegherea de durată ca și controlul frecvenței ventriculare, mai multe studii au fost efectuate pentru evaluarea costurilor și a coraportului de cheltuieli în managementul pacienților cu fibrilație atrială. Ca și alte studii (AFFIRM, COCAF), această analiză a demonstrat că costul strategiei de control al ritmului este mai mare decât costul controlului frecvenței ventriculare (671,6 lei vs. 478,3 lei), iar după introducerea în 2004 a asigurării medicale obligatorii, majoritatea costurilor sunt suportate de Compania națională de asigurări medicale. De menționat că cea mai mare parte din această sumă este folosită pentru tratamentul staționar al acestor pacienți (48,8% în grupul de control al ritmului și 56,7% în grupul de control al frecvenței ventriculare).

Diferența dintre grupuri ar putea fi cauzată de faptul că în cazul tratamentului inadecvat de control al frecvenței ventriculare progresează insuficiența cardiacă și compensarea ei necesită mai mult timp comparativ cu restabilirea ritmului sinusal și supravegherea postconversie a pacienților în condiții de staționar (durata medie de aflare în staționar a fost de 5,5 zile în controlul frecvenței ventriculare și de 4,8 zile în controlul ritmului). La fel, de remarcat faptul că numărul de consultații ambulatoriu (și respectiv costul lor) este cu mult mai mare în grupul de control al frecvenței ventriculare (37,2 lei (7,8%) vs. 12,3 lei (1,8%)), ceea ce se explică prin aceea că pentru stabilirea unui tratament adecvat de control al frecvenței ventriculare sunt necesare consultații repetate cu creșterea treptată a dozei preparatelor sau asocieri de preparate, precum și tratamentul anticoagulant necesită supravegherea indicelui protrombinic și/sau INR. Costul tratamentului farmacologic de control al frecvenței ventriculare este mai mare, din cauza că mulți pacienți cu controlul ritmului nu necesită tratament de profilaxie a recidivelor (primul paroxism de fibrilație atrială fără patologie cardiovasculară avansată, paroxisme rare de fibrilație atrială), dar, sumând cheltuielile pentru cardioversie (electrică și farmacologică), costul tratamentului în strategia de control al ritmului îl depășește pe cel al controlului frecvenței ventriculare (172,5 lei (25,7%) vs. 73,8 lei (15,4%)).

În concluzie, de menționat că deoarece cea mai mare parte din sumă este cheltuită pentru tratamentul staționar al pacienților, sunt necesare programe mai eficiente de lucru în condiții de ambulator cu astfel de bolnavi, ceea ce ar reduce substanțial costul managementului fibrilației atriale.

Rezumat

Evaluarea costurilor asistenței medicale la pacienții cu fibrilație atrială recurentă în funcție de strategia tratamentului a inclus 50 de pacienți: 35 (70%) cu fibrilație atrială recurentă cu controlul ritmului sinusal și 15 (30%) cu fibrilație atrială recurentă la care a fost acceptată strategia de control al frecvenței ventriculare. Perioada de supraveghere - 1 an. Au fost analizate: numărul de spitalizări și durata aflării în staționar, numărul de adresări la serviciul asistenței medicale de urgență, numărul de adresări la medic ambulator, medicamentele administrate pentru controlul ritmului sinusal sau al frecvenței ventriculare precum și tratamentul de profilaxie a complicațiilor tromboembolice.

Rezultate: în perioada de supraveghere costul tratamentului unui pacient cu controlul ritmului sinusal a constituit 671,6 lei, costul tratamentului de control al frecvenței ventriculare – 478,3 lei. În ambele cazuri spitalizările au reprezentat partea cea mai mare a costului (48,8% și 56,7%).

Concluzii: Tactica de control al ritmului sinusal la pacienții cu fibrilație atrială este mai costisitoare în comparație cu controlul frecvenței ventriculare, spitalizările constituind devizul cel mai mare de cheltuieli în ambele grupuri.

Summary

Aim: To evaluate the cost of care for atrial fibrillation patients in dependence on the strategy of treatment.

Methods: The study included 50 patients with recurrent atrial fibrillation: 35 with rhythm control and 15 with rate control. The follow up was 1 year. The cost of care were analyzed from the cost of hospitalization, emergency assistancies, consultations and pharmacological treatment.

Results: during the follow up period the cost of management of 1 patient with control of the rhythm was 671.6 MDL, the cost of management of 1 patient with control of the ventricular rate was 478.3 MDL. In both strategies the major part of the sum was spented for hospitalizations (48.8% and 56.7%).

Conclusions: The rhythm control strategy in the management of atrial fibrillation is more expensive than the control of ventricular rate, and the hospitalizations represented the major cost driver.

Bibliografie selectivă

1. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., *Prevalence, incidence, prognosis and predisposition for atrial fibrillation: population-based estimates.* Am J Cardiol 1998;82:2N-9N.
2. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.* Circulation 1998;98:946-952.
3. Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.N. et al., *Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs.* Ann Intern Med 1998;158:229-234.
4. Eckman M.H., Falk R.H., Pauker S.G., *Cost effectiveness of therapy for patients with non valvular atrial fibrillation.* Arch Intern Med 1998;158:1669-1677.
5. *The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2002;347:1825-1833.
6. Catherwood E., Fitzpatrick W.D., Greenberg M.L. et al., *Cost effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in no valvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med 1999;130:625-636.
7. *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.* Eur Heart J 2001;22:1852-1923.
8. *Catalogul unificat de tarife pentru serviciile medico-sanitare acordate de instituțiile medico-sanitare publice republicane, municipale și rașionale, în "Monitorul oficial al Republicii Moldova", 19.03.2004; nr. 46-49: 1400-1403.*

STUDII ȘI SINTEZE

AUTOIMMUNOINFLAMATION, SYNERGISTIC PHENOMENON, AGING AND ATHEROSCLEROSIS

Vasile Anestiade,
Center of Pathobiology and Pathology

The development of structural modifications of the arterial system, its modelling according to age-related and functional, especially haemodynamical parameters, its gerontogenesis plus “injury” finally determine atherogenesis and pathomorphosis, named the “*life rust*”.

Age-related modifications in the artery substrate metabolism lead to braditrophism, evidentiating by aging. The primary factor, which changes the status of glycosaminoglycans and enzyme systems' activity, contributes to hyperpermeability and breaking of the endothelial barrier, making easier the transport of high-molecular plasma components, including lipoproteins. “*Stigmata*” and “*stomata*”, alteration and desquamation of endothelium can be seen.

The age-related increase of plasma insudation, accompanied with arterial wall infiltration, may contribute to atherogenesis. *Apo-beta* containing LDL, and VLDL accumulate mostly in intima, in GAG-complexes. Lipoprotein particle's electric potential influences LDL catabolism and is regarded as an important age-related factor. The “injury” phenomenon and the involution of the arterial substrate play the determining role in *atherosclerosis*' setting up and further development. The synergy “*atherogenesis-senescence*” is evidentiating in a progressive and parallel mode during the aging process.

Arterial injury is manifested (a) by increased endothelial permeability, which leads to plasma and glucoprotein insudation and some monocyte infiltration into the innermost wall layers, (b) lamellar desintegration (fragmentation and fraying), and (c) variable medial myocyte destruction; *proliferative reaction* to the injury consists primarily of smooth muscle proliferation into the subendothelial (intimal) and, initially, some elastic neoformation by the proliferating myocytes; *lipid deposition* consists of (a) intracellular lipid accumulation in myocytes and immigrant monocytes that turns both cells into “*foam cells*”, and (b) extracellular amorphous lipid deposits, some of them apparently bound to the locally accumulated glucoprotein products.

The studies of macroscopically intact surfaces of the intima of human coronary arteries by means of scanning electron microscopy have revealed the earliest signs of the atherosclerotic changes such as endothelium swelling. These phenomena are caused by the oedema of the subendothelial layer. The endothelial cells from the oedematous zone prolapse into the arterial lumen, forming balloon-like or cone-like protrusions with the development of crater-shaped defects on the top. Endothelium is altered - oedema serofibrinous and deformed glycocalix.

It is possible to note monocyte migration into the intima through crater-shaped formations of the elongated endothelial cells, subsequent monocyte fixation and thrombocyte adhesion to such zones. There can also be noted a penetration of some non-identifiable cells. The role of monocytes is very important in the functioning of the “*scavenger*” mechanism of LDL catabolism and in foam cells formation.

The “injury” phenomenon, in connection with the age-determined involution of the arterial substrate, instigates the synergism “*athero-genesis-gerontogenesis*” - the fundamental phenomenon in disease's maleficent advancement dynamics.

The remission reflects the *pathomorphosis* of the regression of *atherogenesis*.

Lipoproteins have a wide spectrum of regulatory effects, which change during aging and atherogenesis, influencing upon the vascular status. The atherosclerotic process affects also the microcirculation.

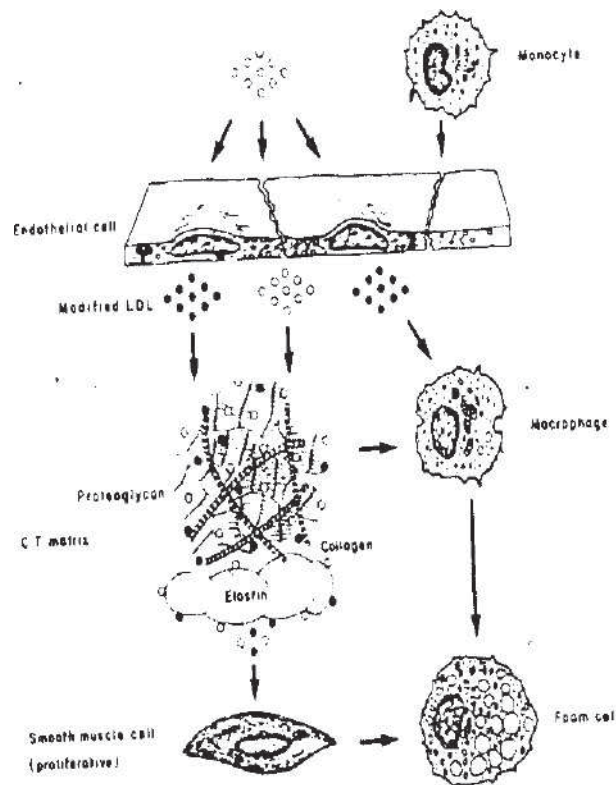


Figure 1. Schema illustrates the potential mechanisms of arterial proteoglycans and lipid accumulation

Note. Native lipoproteins are modified during their pass through endothelium. The components of the connective tissue matrix (CT), especially proteoglycans are trapping die native and modified low density lipoproteins, building a complex. A part of this complex can be grasped by monocyte - derived macrophages (possibly, also by proliferating smooth muscle cells), which subsequently transform into foam cells (after Radhakrishnamurthy B. et al., 1990).

During initial and progressing stages of atherogenesis, the sedimentation of *apo-B*-containing LP, IgG, C₃-fraction of the complement takes place in the same zones of the aortal and coronary walls, both in human and in experimental modeles.

In 1981, in Anichkov Atherosclerosis laboratory in Sankt-Petersburg, there has been discovered immunomorphologically an “immune complex”, more precisely - its components.

A vast importance during aging and atherosclerosis is attributed to local humoral regulatory factors, the capability to maintain the tissue trophies, their potential and, conversely, the progressive diminishing of their potential. A special role is attributed to the endothelium function.

We have studied the role of the immune inflammation in the set-up and the development of atherosclerosis, both in experimental material and in samples, obtained during surgical operations. There has been conducted a study of human arteries from 250 coronary patients. The material has been studied by ultrastructural and immunohistochemical methods. An universal approach to atherosclerosis pathogenesis has been elaborated, according to which humoral factors, first of all modified lipoproteins, and cells of the vascular wall are considered an entity. The arterial wall is regarded as a target organ effectuating the main pathogenetic factors. The process in the arterial wall appears as a triggered chain of ceil reactions resulting in the formation of the atherosclerotic plaque. The immune inflammation, which develops in the vascular wall as a response to the deposition or formation of the autoimmune complex that includes a modified lipoprotein as an antigen, is considered as an integral part of atherogenesis. Arterial proteoglycans and lipid accumulation - potential mechanisms are demonstrated on *figure 1*.

V.Nagornev and E.Zota have illustrated the possible ways of autoantigen formation in arterial intima and immune inflammation development during initial phases of atherogenesis (*figure 2*).

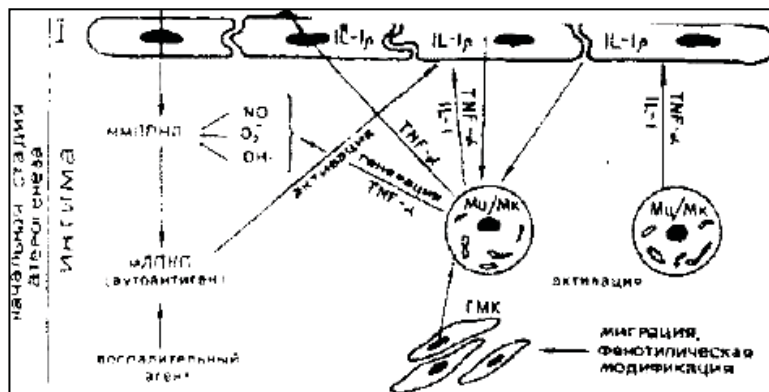


Figure 2. Schema illustrates the possible ways of immune inflammation during initial phases of atherogenesis

The synergistic phenomenon “atherogenesis-gerontogenesis” manifests itself as an important factor in the complicity of mechanisms, that contribute to the acceleration of the process of biological involution. The functional-structural deviations in the cardiovascular system are determined by certain circumstances, of which the association of the immune inflammation becomes decisively oriented towards regression or progression, including atherosclerotic plaque formation.

It has been shown by injury zones, that in the earliest and in the progressing stages of the atherogenesis, both in human aorta and coronary vessels, and also in rabbits with experimental atherosclerosis, a sedimentation of apo-B-containing lipoproteins, immunoglobuline G, C₃-complement fraction takes place in one and the same zones.

The central place of any inflammation is occupied by the adhesion of blood leukocytes on the endothelial surface. We have shown that in the earliest stages of human atherosclerosis the focal adhesion of monocytes and lymphocytes occurs, on the intact endothelium. Leucocyte adhesion is noted over the zones of intimal accumulation of modified low density lipoproteins in the places of IL-1 and IL-8 production by endotheliocytes.

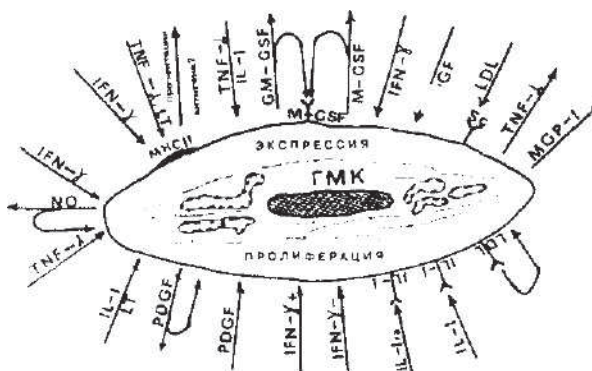


Figure 3. Schema illustrates the possible ways and conditions of smooth muscle cells; participation in the reaction of immune inflammation

Note. IFN-g - interferone-g; TNF-a - interleukin-a; LT - lymphotoxine (TNF-b); MHC II - main histocompatibility complex of the class II; IL-1 - interleukin-1; M-CSF, GM-CSF - macrophagal and granulocyte - macrophagal colonystimulating factor; PDGF - platelet-derived growth factor; Sc-scavenger-receptor; MCP-1-monocyte chemotacritic protein; LDL-low density lipoproteins; IL-1b ra-IL-1 receptor antagonist; NO-nitrous oxide.

After adhesion, the monocytes and the lymphocyte actively penetrate (migrate) through the endothelium into the intima. We classify three phenotypes of macrophages, that have different functions in the atherosclerotic plagues. First phenotype is represented by the macrophages, that have migrated through endothelium into the zone of sedimentation and/or formation *in situ* of modified

low density lipoprotein, participate in scavenger-trapping of the latter and transform into foam cells. Second phenotype is represented by the population of macrophages, that are localized in superficial and in deep zones of the athero-sclerotic plaques and do not transform into foam cells, in spite the fact that they are surrounded by foam cells. Third phenotype is represented by a population of cells which also do not transform into foam cells, produce only TNF-a and are localized deep into the plaques, among chole-sterol crystals and cell decay. This macrophage type we denote as cytotoxic. From blood-originating cells there are also present T-lympho-cytes (CD4+, CD8+). We consider that the T-cells are activated during the immune inflammation in the arterial wall. Modified low density lipoproteins constitute the trigger mechanism of these processes. Peroxidated modified low density lipoproteins increase the DNA synthesis, HLA-DR and IL-2 expression in T-cells. The stimulating effect of mLDL on the T-cells is not direct, but is mediated via monocytes, which being influenced by LDL, express IL-1 and TNF-a, which activate the lymphocytes. Thus, the morphogenesis of atherosclerosis is linked in equal measure with modified LDL and with immune inflammation reactions, which develop in the vascular wall. Intimal cells induce chemokines and cytokines, which make possible the adhesion and migration of blood-originating non-granular leucocytes and media-originating smooth muscle cells into the arterial intima. The following focal proliferation and cell interaction, with the participation of inflammation mediators, contribute to the formation of arterial plaques.

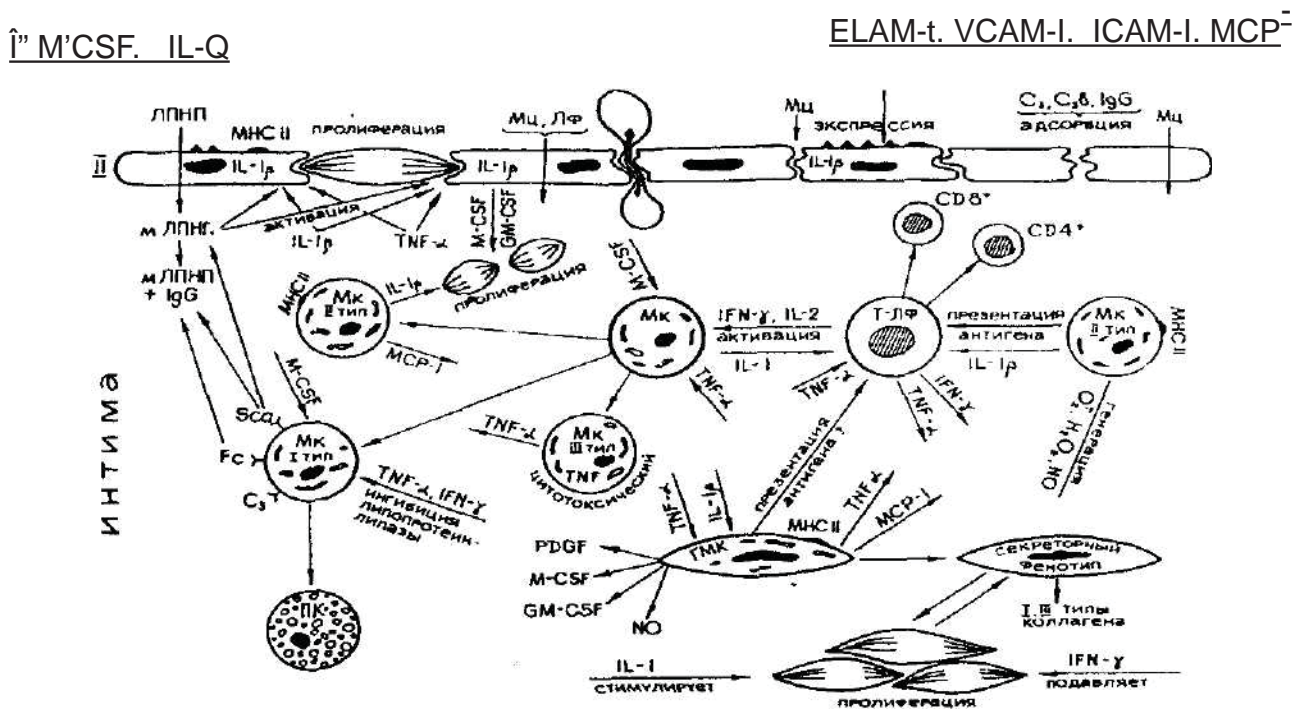


Figure 4. Scheme illustrates cell kinetics in the vascular wall and the role of the inflammation mediators in the process of atherosclerotic plaques formation

Note. TNF-a (tumor necrosis factor - a): 1 - induces IL-1 production in monocytes /macrophages and endothelial cells; 2 - induces realization of M-CSF and GM-CSF in smooth muscle cells and endothelial cells; 3 - induces IL-6, IL-8 production and realization; 4 - induces ELAM-1 expression in endothelial cells; 5 - inhibits MHC II expression; 6 - inhibits lipoprotein lipase production in foam cells; 7 - has a cytotoxic effect on surrounding cells and tissues. Interferon-g (INF): 1 - induces MHC II expression in macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells; 2 - activates macrophages; 3 - suppresses the synthesis and secretion of lipoprotein lipase in foam cells; 4 - inhibits the expression of ICAM-1 in endothelial cells; 5 - suppresses cell proliferation.

The “*injury*” phenomenon, in connection with the age-determined involution of the arterial substrate, instigates the synergism “atherosclerosis - gerontogenesis” - the fundamental phenomenon.

The systematic pathobiological study reveals and demonstrates the most important process: the *inclusion of immunoinflammation into the mechanisms of the atherogenesis* — a totally new concept, recently described in the monograph launched at *International Academy of Pathology*.

Rezumat

În lucrare se analizează cele mai recente date privind rolul proceselor autoimune și modificările de vârstă ale sistemului arterial în aterogeneză. Procesele de senescență contribuie la creșterea permeabilității arterelor, dereglarea barierei endoteliale, favorizând insudația componentelor plasmatice, inclusiv lipoproteinele, și infiltrația peretelui vascular cu monocite. Microscopia electronică cu baleiaj a suprafeței interne a arterelor coronariene umane a demonstrat că cel mai precoce indice al leziunilor aterosclerotice este tumefierea endoteliocitelor. Sinergismul “aterogeneza-gerontogeneza” reprezintă un fenomen fundamental în evoluția aterosclerozei, denumită și “rugina vieții”. Este expus detaliat rolul mecanismelor autoimune în patomorfogeneza aterosclerozei. Inflamația imună în peretele arterial, ca reacție la depunerea complexelor autoimune ce includ lipoproteinele modificate în calitate de antigen, este considerată un component important al aterosclerozei. Implicarea imuno-inflamației în mecanismele aterogenezei este apreciată drept o concepție complet nouă, originală, descrisă recent în monografia lansată în cadrul Academiei Internaționale de Patologie.

UNELE VALORI TERAPEUTICE CARDIOVASCULARE ALE HIPOXIEI NORMOBARICE REPETATE

Mihail Popovici, membru corespondent, prof. univ., **Ion Moraru**, cercet. științific, **Valeriu Cobet**, dr. în biologie, conf. univ., **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, **Ion Popovici**, dr. în medicină, **Vitalie Scripnic***, dr. în medicină,
Institutul de Cardiologie, * Centrul de Reabilitare Medico-Socială

Conceptul medicinei adaptive este tot mai amplu utilizat în profilaxia și tratamentul diferitelor maladii somatice, inclusiv patologia cardiovasculară. Esența acestuia constă în fortificarea componentelor sistemelor de streslimitare a organismului pentru a atenua acțiunea agresivă a diversilor factori de risc intrinseci sau extrinseci, intenție ce poate fi, de regulă, realizată prin dietă, exerciții fizice, expuneri periodice sau repetate la hipoxie. Ultima probă „copie” într-un mod deliberat beneficul aerului de munte de altitudine adaptogenă (2800-3200 m) și a obținut actualmente numeroase sufragii teoretice și practice în cadrul unui număr mare de investigații experimentale și clinice. Astfel, datele empirice certifică un set important de remanieri morfofuncționale și metabolice la nivel de celulă și de organ, care convențional se înscriu în așa-numitul contur de vestigii adaptogene, ce se contrapun acțiunilor alterative ale ischemiei, stresului oxidativ, factorilor neuroendocrini excesivi, citochinelor etc. [1-5]. De relevat la această conotație efectele adaptive ale hipoxiei, care incită mecanismele oportune de control al homeostaziei circulatorii, cum ar fi: stimularea expresiei enzimei nitricoxid-sintetazei endoteliale cinstutive (NO₂), adrenomedulinei și a eliberării factorului endotelial de creștere, care activează sistemul de celule progenitoare, responsabile de procesele naturale de angiogeneză și reendotelizare; modularea sistemului imunocompetent și potențarea capacității antioxidante celulare și tisulare; majorarea numărului de mitocondrii în diferite celule (inclusiv neuronii centrali) și a capacității lor de energosinteză; diminuarea proteinelor de stres (*heat shock proteins*) și a expresiei moleculelor de adeziune și chemoatractante; creșterea activității neuronale cardiace (*imprimis* parasimpatice) și optimizarea funcționării pompelor ionice [6-12]. Aceste inerențe și-au găsit aplicație în medicina practică, fiind inițial valorificate în medicina sportivă și în cea cosmică, domenii în care o experiență notabilă au acumulat centrele medicale din Rusia [13-16].

În prezent implementarea conceptului adaptiv hipoxic demarcă tot mai mari proporții în lume, despre ce mărturisește și deschiderea în diferite țări a centrelor de studiu al acestei probleme. În Fe-

derația Rusă, la Moscova, funcționează cca 30 de centre de adaptare la hipoxie, toate sub auspiciul Academiei în Probleme de Hipoxie. În 1985 a fost fondată Societatea Internațională a Medicinii de Munte, care a avut ca scop antrenarea diferiților specialiști în elucidarea și perfectarea opțiunilor conceptuale și aplicative ale adaptării la hipoxie [17].

În acest context ne-am orientat spre un studiu al beneficiilor cardiovasculare induse prin trainingul hipoxic repetat.

Scopul lucrării este evaluarea complexă (clinico-funcțională și biochimică) a eficienței hipoxiei normobarice aplicate repetat la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și cardiopatie ischemică.

Materiale și metode. Hipoxia normobarică repetată (HNR) s-a aplicat la 120 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială (HTAE), gr I-II, și la 80 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CPI), angină pectorală de efort, C.F. I-II, din care 30 (37,5%) cu IC I-II NYHA, care urmau terapie convențională cu antihipertensive și antianginoase (loturile de studiu (LS)). Loturile de referință (LR) au fost constituite din 19 și, respectiv, 23 de pacienți, care au administrat exclusiv medicație specifică.

Hipoxia normobarică s-a reprodus în camere individuale speciale (barocamere), construite la uzina "Mezon" după prototipul tehnic elaborat de Institutul de Fiziologie al A.Ș. a Moldovei. În cameră se suflă în flux continuu amestec de aer cu azot la presiunea de 1 atm (regimul normobaric nu induce la pacienți hiperventilație, i.e. alcaloză respiratorie). Azotul din butelii se amestecă cu aerul într-un dispozitiv-reductor special cu reglare manuală a proporțiilor necesare concentrațiilor finale de oxigen. La suflarea continuă a amestecului de aer se asigură o concentrație constantă de oxigen în aerul inhalat pe tot parcursul ședinței, care avea o durată de 30 min. La această categorie de pacienți s-au aplicat 10 ședințe consecutive (în fiecare zi), cu o pantă de declin al concentrației O₂ de la 19% (primele 2-3 ședințe) până la 13% (ultimele), ceea ce corespunde cu o altitudine de circa 3200 m. Protocolul de studiu a inclus următoarele probe: monitorizarea valorilor TA și a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), ECG, EcoCG, testul de efort Bruce, estimarea componentelor stresului oxidativ, determinări ale colesterolului total și ale fibrinogenului.

Rezultate. Dinamica valorilor tensiunii arteriale (TA) la pacienții expuși trainingului hipoxic și la cei din lotul de referință este prezentată în *tab. 1*.

Tabelul 1

Dinamica valorilor TA la pacienții cu HTAE

<i>Indicii</i>	<i>Inițial</i>	<i>Ziua 5</i>	<i>Ziua 10</i>	<i>Ziua 15</i>
TAs – I mm Hg	170±5	156±4 - 8%, p>0,05	146±5 - 14%, p<0,01	141±4 - 17%, p<0,01
TAs – II mm Hg	169±5	162±6 - 4%, p>0,05	154±5 - 9%, p>0,05	148±5 - 12%, p<0,05
TAd – I mm Hg	107±4	101±3 - 6%, p>0,05	95±3 - 11%, p>0,05	93±3 - 15%, p<0,05
TAd – II mm Hg	107±5	103±5 - 4%, p>0,05	99±4 - 7%, p>0,05	96±4 - 10%, p>0,05
TAméd – I mm Hg	128±4	119±4 - 7%, p>0,05	112±3 - 12%, p<0,05	109±3 - 15%, p<0,05
TAméd – II mm Hg	128±5	123±5 - 4%, p>0,05	117±4 - 9%	113±4 - 12%, p<0,05

Legendă: TAs, TAd, TAméd – TA sistolică, diastolică și, respectiv, medie; I – lot de studiu; II – lot de referință; p - valoarea semnificației vs nivelul inițial; % - devierile procentuale estimate în comparație cu nivelul inițial (până la tratament).

Aplicarea a 10 ședințe de hipoxie normobarică s-a manifestat prin reducerea mai substanțială a TAs în ziua a 10-a a trainingului hipoxic (-14%, $p < 0,05$ vs -9%, $p > 0,05$ în lotul de referință). Important este că după sfârșitul curei de HNR TAs a continuat să scadă și în ziua a 15-a s-a înregistrat la o valoare medie de 141 mm Hg, contra 148±5 mm Hg la pacienții care au administrat numai terapie hipotensivă standard. Astfel, HNR deplasează curba dinamicii TAs spre stânga în medie cu 5 zile, fapt ce echivalează cu o eventuală posibilitate de reducere a dozei preparatelor hipotensive. TA diastolică, de asemenea, a suportat o micșorare mai considerabilă la pacienții expuși repetat la hipoxie normobarică (-15% în ziua a 15-a contra -10% în lotul de referință). În mod similar s-a desfășurat și dinamica TA medie, devierile ei fiind evident mai mici decât cele ale TAs.

Efectul hipotensiv al HNR a fost asociat și de o reducere mai esențială a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), fapt ce a condiționat o micșorare mai mare a valorii indicelui stresului hemodinamic (ISH), care s-a estimat ca produsul dintre FCC și Tas (*tab.2.*)

Tabelul 2

Dinamica FCC și ISH la pacienții cu HTAE

Indici	Inițial	Ziua 5	Ziua 10	Ziua 15
FCC – I 1/min	82±4	76±4 -7%, $p > 0,05$	69±4 -16%, $p < 0,05$	67±4 -18%, $p < 0,05$
FCC – II 1/min	83±5	80±5 -4%, $p > 0,05$	77±5 -7%, $p > 0,05$	76±5 -8%, $p > 0,05$
ISH – I mm Hg/min ²	140±5	119±4 -15%, $p < 0,05$	101±4 -28%, $p < 0,01$	94±4 -33%, $p < 0,001$
ISH – II mm Hg/min ²	140±6	130±5 -7%, $p > 0,05$	119±5 -15%, $p < 0,05$	112±5 -20%, $p < 0,01$

Legendă: p - valoarea semnificației vs nivelul inițial; % - devierile procentuale estimate în comparație cu nivelul inițial (până la tratament).

Astfel, valorile FCC și ISH în ziua a 10-a de aplicare a HNR au fost cu 10% și, respectiv, 15% depreciate în comparație cu indicii din lotul de referință. De menționat că acest recul a devenit și mai important în ziua a 15-a (-12% și, respectiv, -16%), deci după 5 zile de la sfârșitul ultimei ședințe de hipoxie normobarică, ceea ce poate indica instalarea unui vestigiu funcțional notabil, cu beneficii circulatorii, imanent adaptării organismului la hipoxie. Această evidență poate fi urmărită și la pacienții cu afecțiuni ischemice ale cordului. Testarea indicilor de bază, care reflectă toleranța la efort fizic a pacienților cu CPI, a decelat ameliorarea lor în ambele loturi pe parcursul a 10 zile de aplicare a schemelor terapeutice, numai că în cazul aplicării HNR ea a fost mai concludentă (*tab.3,4.*)

Tabelul 3

Timpul maxim, valorile FCC și TAs în testul fizic Bruce efectuat inițial

Lotul	Timpul maxim de efort, min	FCC repaus, 1/min	FCC efort, 1/min	TAs repaus, mmHg	TAs efort, mm Hg
LS	6,8±0,5	83±7	154±11	136±8	176±14
LR	6,7±0,5	84±8	151±11	132±8	173±14

Tabelul 4

Timpul maxim, valorile FCC și TAs în testul fizic Bruce efectuat după 10 zile

Lotul	Timpul maxim de efort, min	FCC repaus, 1/min	FCC efort, 1/min	TAs repaus, mmHg	TAs efort, mm Hg
LS	8,2 ±0,7	72±6	142±11	130±8	178±14
LR	7,7±0,7	82±8	156±11	134±8	175±14

În lotul de studiu timpul maxim de efort s-a majorat cu 1,4 min (+21%), iar în lotul de referință ameliorarea acestuia a fost mai inferioară (1,0 min +15%), dar fără ecart semnificativ față de LS la vârful probei. Dinamica FCC la pacienții expuși hipoxiei repetate dozate a evidențiat o valoare absolută maximă mai mică cu 12 b/min (9%) decât indicele respectiv din LR. De remarcat că pe fundalul aplicării HNR a scăzut și valoarea FCC în repaus, cu 11 b/min (-13%, $p < 0,05$). Totodată, incrementul TAs a fost corelativ în ambele loturi.

Ameliorarea evidentă a capacității fizice a pacienților cu CPI inerentă HNR a fost acompaniată de remanieri funcționale notabile ale inimii, atestate în examenul ecocardiografic (tab.5).

Tabelul 5

Indicii EcoCG la pacienții cu CPI, angină pectorală de efort C.F. I-II, IC I-II NYHA

Indicii	Lotul	Inițial	După 10 zile
Diametrul atriului stâng, mm	LS (n=26)	41±2 *	39±2 *
	LR (n=10)	40±2 *	39±2 *
	Norma	28-32	
Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, mm	LS (n=26)	56±2 *	53±2 *
	LR (n=10)	55±2 *	53±2 *
	Norma	45-49	
Diametrul telesistolic al ventriculului stâng, mm	LS (n=26)	44±2 *	41±2 *
	LR (n=10)	43±2 *	41±2 *
	Norma	30-35	
Frația de ejeție, %	LS (n=26)	48±2	51±2 *
	LR (n=10)	47±2	49±2 *
	Norma	>55	
Indicele Tei, u.c.	LS (n=26)	0,72±0,04 *	0,51±0,03 * &
	LR (n=10)	0,71±0,05 *	0,67±0,03 *
	Norma	<0,4	
Raportul Z, u.c.	LS (n=26)	0,71±0,06 *	0,79±0,07
	LR (n=10)	0,72±0,06 *	0,75±0,07 *
	Norma	>0,85<0,9	

Legendă: * - diferențe semnificative ($p < 0,05$) cu norma; & - diferențe semnificative cu valoarea inițială.

În acest context merită o atenție deosebită dinamica indicelui Tei, care integral estimează funcția cordului, antrenând atât fazele de contracție și relaxare izovolumetrică, cât și faza de ejeție a sângelui. Valoarea acestui parametru s-a micșorat mai esențial la pacienții care au beneficiat de HNR: -29% contra -6% pentru lotul de referință. Un alt indice, care estimează integral funcția cordului, este raportul Z. Creșterea valorii lui certifică prezența unui reviriment funcțional, ea fiind mai superioară în lotul de studiu: +11% contra +4% pentru lotul de referință.

În cadrul evaluării complexe a beneficiilor cardiovasculare ale HNR am estimat și acțiunea acesteia asupra activității stresului oxidativ (tab.6). De menționat fenomenul de atenuare a peroxidării lipidelor, despre ce confirmă diminuarea cantității produselor ei intermediare și finale. La acest beneficiu se atribuie și creșterea potențialului sistemului antioxidant eritrocitar și seric.

Tabelul 6

Dinamica hidroperoxidilor lipidici (HPL), dialdehidei malonice (DAM), glutationreductazei (GR), catalazei și ceruloplasminei

Indicii	Lotul sănătos	Inițial	LR după 10 zile	LS după 10 zile
H P L, un.conv.dens.opt., ser	2,32±0,23	4,34±0,35 *	3,82±0,3 *	2,43±0,2 $p < 0,05$
DAM, nmol/l, ser	0,45±0,44	0,88±0,07 *	0,77±0,06 *	0,51±0,03 $p < 0,05$
GR, nmol/s x gHb, eritrocite	254±22	189±14 *	208±20	242±17 $p < 0,05$

Catalază, $\mu\text{mol/s x gHb}$, eritrocite	2,66 \pm 0,23	1,61 \pm 0,13 *	1,90 \pm 0,1 *	2,49 \pm 0,2 p<0,05
Ceruloplasmină, mg/l,ser.	325 \pm 30	212 \pm 16 *	240 \pm 21 *	301 \pm 22 p<0,05

Legendă: * - discrepanțe semnificative vs lotul sănătos; p - valoarea semnificației vs valoarea inițială.

Un alt set de remanieri biochimice inerente HNR sunt atașate de capacitatea ei de a micșora astfel de indici proaterogeni, cum sunt: beta-lipoproteinele, colesterolul și fibrinogenul (*tab.7*).

Tabelul 7

Dinamica beta-lipoproteinilor, colesterolului și fibrinogenului

Indicii	Lotul sănătos	Până la tratament	LR după 10 zile	LS după 10 zile
β -lipopr.(u.c.)	50 \pm 4	73 \pm 4*	63 \pm 6*	57 \pm 4, p<0,05
Colesterol (mmol/l)	4.4 \pm 0.4	5.8 \pm 0.3*	5.3 \pm 0.5*	4.7 \pm 0.4, p<0,05
Fibrinogen, bărbați, (g/l)	2,8 \pm 0,2	3,8 \pm 0,25	3,5 \pm 0,25*	3,1 \pm 0,2, p<0,05

Legendă: * - discrepanțe semnificative comparativ cu lotul sănătos; p - valoarea semnificației vs indicele precurativ (până la tratament).

Așadar, trainingul hipoxic realizat prin 10 ședințe consecutive de hipoxie normobarică gradual progresivă, aplicate adițional la terapia medicamentoasă, induce un set de beneficii funcționale și biochimie, care stau la baza ameliorării statusului clinic al pacienților cu HTAE și CPI.

Discuții. Expunerea repetată și consecutivă la niveluri progresive de hipoxie normobarică a pacientului cu HTAE se manifestă prin acțiuni hipotensive, care evoluează relativ repede (după fiecare ședință valorile TA sistolice și diastolice se micșorau în medie cu 10-20 mm Hg). Acest fenomen ar putea fi explicat prin stimularea de către hipoxie a eliberării endoteliale de NO și prostaciclina [18]. Totodată, valori mai reduse ale TA versus lotul de referință au fost consemnate și după 5 zile de la sfârșitul curei de HNR, fapt ce indică și efectul de antrenare de durată a endoteliului circulației sistemice în vederea expresiei NOsec [6,19]. Această remodelare funcțională benefică a endoteliului poate fi modulată și prin activarea procesului de „reînnoire” a lui, deoarece trainingul hipoxic reglează „în sus” expresia factorului de creștere a endoteliului (VEGF) [7,20], care este un stimulator natural potent al sechestrării în sânge a celulelor endoteliale progenitoare, implicate în angiogeneză, neovascularizare și reendotelizare [21]. În același timp, HNR s-a impus și printr-un efect notabil de micșorare a FCC, care în contextul diminuării tonusului arterial (*imprimis* al arterelor rezistive) s-ar prezuma drept o consecință a majorării activității parasimpatice - o acțiune propice adaptării organismului la hipoxie [8,22].

Gradul de activitate a centrului vasomotor bulbar, conform datelor obținute în ultimi ani, este în corelație cu nivelul potențialului energetic al neuronilor SNC, micșorarea căruia (de regulă, de origine ereditară) se incriminează drept un mecanism patogenetic al HTAE, realizat prin majorarea eferențelor simpatice cardiovasculare [23]. Deci dacă acțiunea hipoxiei majorează, după cum demonstrează unele investigații, numărul mitocondriilor și capacitatea lor de energosinteză [9,24], atunci putem pune în evidență o inerență oportună a beneficiului HNR: optimizarea viabilității energetice a celulelor nervoase centrale conduce la modularea activității centrului vasomotor bulbar, care va trimite predilect spre periferie eferente parasimpatice, urmând în consecință micșorarea rezistenței vasculare periferice (componentă funcțională importantă a efectului hipotensiv) și a FCC. Ultima evidență determină atenuarea stresului hemodinamic și prin aceasta se aduc beneficii și asupra remodelării endoteliului vascular.

Ameliorarea reactivității vasculare endotelii dependente, inclusiv cea coronariană, indusă prin HNR grație creșterii rezervelor de NO și a proceselor de reparație a endoteliului, precum și intensificarea influențelor parasimpatice pot servi drept repere concludente pentru evoluția beneficiilor cardiace atestate la pacienții cu CPI. Creșterea toleranței fizice este o dovadă a sporii capacității de utilizare miocardice a oxigenului și se raportează la o activare mai superioară a metabolismului energetic. Aceste particularități se corelează cu micșorarea semnificativă a indicelui Tei, care integral estimează funcția cardiacă, iar diminuarea valorii lui certifică scurtarea fazelor de contracție și de relaxare izovolumetrică în favoarea prelungirii fazei de ejecție.

M.Burtscher și colab. (2004), de asemenea, au decelat fenomenul de creștere a toleranței fizice a bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50-70 de ani, cu afecțiuni ischemice cardiace sau fără, sub acțiunea unei cure de hipoxie intermitentă cu o durată de 3 săptămâni [25]. Acest reviriment a fost asociat de creșterea conținutului de oxigen în sângele arterial și de valori semnificativ reduse ale TA și FCC în cadrul probei de efort fizic submaximal.

Atenuarea stresului oxidativ sub acțiunea HNR merită o atenție deosebită în contextul accepțării unanime a acestuia drept o pârgie alterativă universală și un mecanism patogenic al evoluției bolilor cardiovasculare. Potențarea sistemului antioxidant poate fi un suport important al vestigiilor funcționale de durată ale adaptării organismului la hipoxie. La această conotație de menționat că curele HNR pot fi repetate nu mai frecvent decât la un interval de 4-5 luni.

Concluzii

1. HNR crește eficiența hipotensivă a medicației farmacologice aplicate la pacienții cu HTAE, iar diminuarea mai concludentă a valorilor TA la pacienții expuși trainingului hipoxic s-a asociat cu o reducere mai esențială a frecvenței contracțiilor cardiace și, respectiv, a indicelui stresului hemodinamic.

2. HNR crește complianța coronariană la pacienții cu CPI, angină pectorală de efort, C.F.I-II și timpul maxim de efort fizic pe fundalul unui platou de FCC depreciată în raport cu nivelul inițial (până la HNR), efecte ce asociază amplificarea capacității de utilizare a oxigenului.

3. HNR determină micșorarea concludentă (-29%) a indicelui Tei la pacienții cu CPI angină pectorală de efort C.F. I-II, IC I-II NYHA, semnificând îmbunătățirea performanțelor atât ale relaxării diastolice, cât și ale contractibilității miocardului.

4. HNR reduce semnificativ activitatea stresului oxidativ, crescută la pacienții cu HTAE și CPI, prin normalizarea componentelor tisulare și sangvine ale sistemului antioxidant.

5. HNR micșorează conținutul beta-lipoproteinelor și al colesterolului până la valori apropiate nivelurilor lotului sănătos, efect acompaniat de normalizarea cantitativă a fibrinogenului sanguin.

Bibliografie selectivă

1. Daneshrad Z., Garcia-Riera M.P., Verdis M., Rossia A., *Differential response to chronic hypoxia and dietary restriction of aerobic capacity and enzyme levels in the rat myocardium*. Mol Cell Biochem, 2000; 210(1-2): 159-66.

2. Chouabe C., Ricci E., Amsellem J. et al., *Effects of aging on the cardiac remodeling induced by chronic high-altitude hypoxia in rat*. Am J. Physiol Heart Circ Physiol, 2004; 287:H1246-H1253.

3. Taniguchi N., Ohno H., *Effects of hypobaric hypoxia on antioxidant enzymes in rats*. J. Physiol, 1995; 489: 869-76.

4. Wilhelm J., Frydrychova M., Vizek M., *Hydrogen peroxide in the breath of rats: the effect of hypoxia*. Physiol Res, 1999; 48(6):445-9.

5. Lebkova N.P., Chizov A., Boblov Iu., *The adaptational intracellular mechanisms regulating energy homeostasis during intermittent normobaric hypoxia*. Ross Fiziol Zh Im Sechenova, 1999; 85(3): 403-11.

6. Wilber R.L., *Current trends in altitude training*. Sports Med, 2001; 31(4):249-65.

7. Schweda F., Blumberg F.C., Schweda A. et al., *Effects of chronic hypoxia on renal PDGF-A, PDGF-B, and VEGF gene expression in rats*. Nephron, 2000; 86(2): 161-6.

8. Hofbauer K.H., Jensen B.L., Kurtz A., Sandner P., *Tissue hypooxygenation activates the adrenergic system in vivo*. Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000; 278(2): 513-9.

9. Bailey D.M., Davies B., Baker J., *Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factor for men*. Med Sci Sports Exerc, 2000; 32(6):1058-66.

10. Л.Д. Лукьянова, *Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии*. Рус Мед Ж., 2002; 10(3-4): 30-43.

11. В.А. Маслов, Т.Г. Сазонтова, А.И. Костин, *Свободнорадикальное окисление при лечении больных ишемической болезнью сердца с помощью методов периодической гипоксии*. Рус Мед Ж., 2004; 12(1-2): 23-6.

12. Zong P., Setty S., Sun W. et al., *Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction*. Exp Biol Med, 2004; 229:806-12.
13. В.В. Горанчук., Н.И. Сапова, А.О. Иванов, *Гипокситерапия*. Санкт-Петербург, 2003, 535 стр.
14. Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижев, *Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации*. Екатеринбург, 2001, 397 стр.
15. Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлеб, В.М. Боев, Б.А. Фролов, *Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике*. «Наука», Москва, 1989, 70 стр.
16. Radzievskii P.A., *Use of hypoxic training in sports medicine*. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1997; 5:41-6.
17. *International Society for Mountain Medicine*. Newsletter of ISMM, 2000; 10(4):1.
18. Л.Б. Доломан, А.В. Коцюрюба, А.С. Хромов, В.Ф. Сагач, *Влияние высокогорной гипоксии на содержание стабильных метаболитов монооксида азота в крови человека*. Нур Med J, 2004; 12(3-4): 56-9.
19. M. Popovici, V. Cobeș, V. Ivanov, M. Todiraș, I. Popovici, *Endoteliul și patologia cardiovasculară*. Chișinău, 2005, 196 p.
20. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E., *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. Nature, 1992, 359: 843-5.
21. Carmen Urbich, Stefanie Dimmeler, *Endothelial progenitor cells. Functional characterization*. Trends Cardiovasc Med, 2004; 14: 318-2.
22. Ostadal B., Ostadolova I., Kokar F. et al., *Cardiac adaptation to chronic hypoxia*. Adv Organ Biol, 1998; 6: 43-60.
23. Ю.В. Постнов, *К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит)* // Кардиология, 2000; 10:4-12.
24. Cervos N., Kunas R.C., Sampaolo S., Mansmann U., *Heart mitochondria in rats submitted to chronic hypoxia*. Histol Histopathol, 1999; 14(4): 1045-52.
25. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al., *Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease*. International J of Cardiology, 2004; 96:247-54.

Rezumat

Hipoxia normobarică repetată a fost aplicată la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și cardiopatie ischemică, angină pectorală de efort, pe fundalul medicației specifice. Trainingul hipoxic în camere individuale speciale (10 ședințe consecutive a câte 30 min) a condiționat un set de beneficii (care s-au comparat cu efectele terapiei standard): micșorarea mai substanțială a valorilor TA și ale FCC, creșterea mai evidentă a timpului maxim de efort fizic, în asociere cu ameliorarea indicilor funcționali ecocardiografici și amplificarea mai considerabilă a potențialului sistemului antioxidant.

Summary

The repetitive normobaric hypoxia has been applied in patients with essential arterial hypertension and ischemic heart disease, angina pectoris additionally to specific treatment. Hypoxic training (10 consecutive settings in special individual chambers during 30 min) had led to a lot of benefits (being compared with effects of standard therapy): more prominent diminution of the arterial blood pressure levels and heart rate, more evident elevation of the maximum time of physical effort in association with improvement of the ecocardiographic functional indices and with more noted augmentation of the antioxidant system potential.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ: PROBLEMĂ VECHĂ, VIZIUNI NOI

Aurel Grosu, prof.univ., Institutul de Cardiologie

Fibrilația atrială (FA) este cea mai răspândită tulburare a ritmului cardiac, care se întâlnește de 10 ori mai frecvent decât toate variantele de tahicardii supraventriculare. Fiind în raport direct cu vârsta, prevalența crește progresiv de la 0,5% în populația de 50 - 59 de ani până la 3,8% la populația cu vârsta de 60 - 69 de ani și peste 8,8% la grupa care au vârsta cuprinsă între 80 - 89 de ani [1].

Prevalența și incidența FA au fost analizate în cadrul câtorva studii populaționale de amploare, realizate în mai multe țări: Studiul Framingham și Olmsted County, Minnesota; Cardiovascular Health Study, Scoția, Olanda și Australia (fig 1).

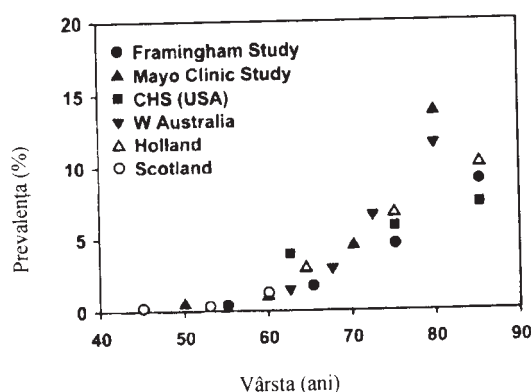


Figura 1. Prevalența FA în șase studii epidemiologice. CHS-Cardiovascular Health Study; W Austria, Westen Austria (citată după Feinberg et al. Arch Intern Med 1995; 155:469-473)

Rezultatele obținute au scos în evidență unele caracteristici deosebit de importante. Din cauze necunoscute prevalența FA la persoanele cu vârstă peste 65 de ani, analizată în studiul Framingham, a fost mai mare la bărbați (9,1%) decât la femei (4,8%). În studiul Olmsted County, Minnesota, la 16,1% bărbați și 12,2% femei cu vârstă peste 75 de ani s-a stabilit FA [2]. Rezultatele cercetării Cardiovascular Health Study (CHS) la o populație cu vârstă de peste 65 de ani, examinată prin înregistrarea ECG timp de 24 de ore (Holter), au demonstrat că prevalența FA documentată a fost semnificativ mai înaltă la bărbați (6,2%) decât la femei (4,8%) [3].

Incidența anuală, stabilită în cercetările de la Framingham, a constituit 1% la bărbați și 0,8% la femei, dar și în acest caz factorul vârstei a fost hotărâtor. În același studiu Framingham, după o urmărire de 38 de ani, la 21,5% din bărbați și 17,1% din femei s-a dezvoltat FA [4]. Astfel, FA nu este caracteristică pentru persoanele cu vârstă sub 60 de ani, dar prevalența ei crește progresiv după această vârstă, atingând cca 10% în populația cu vârstă de peste 80 de ani. Actualmente se consideră că circa o treime din bolnavii cu FA au vârstă peste 80 de ani. Întrucât segmentul populației cu vârstă avansată în societate crește rapid, se estimează că în anul 2050 majoritatea persoanelor cu FA vor avea vârstă de ≥ 80 ani [5,6].

În studiul CHS primul acces de fibrilație atrială s-a constatat la 209 (4,3%) persoane din 4844 de subiecți cu vârstă peste 65 de ani, urmăriți pe parcursul a 3,28 ani, astfel incidența FA fiind de 19,2 la 1000 om/ani. La bărbații cu vârstă de 65 -74 de ani și de 75- 84 de ani incidența a fost de 17,6 și 42,7 respectiv, iar la femei - 10,1 și 21,6 la 1000 om/ani. Mai mult de jumătate din cei cu FA aveau anamnezic de boală cardiovasculară cunoscută, inclusiv: infarct miocardic suportat, angină pectorală, AVC, accident vascular cerebral tranzitoriu, insuficiență cardiacă, cludicație intermitentă, revascularizare coronariană sau periferică în antecedente, iar la aproximativ o treime au fost de-

pistate boli cardiovasculare subclinice (valvulopatii, disfuncție ventriculară, leziuni aterosclerotice). Circa 10% din populația cu FA de vârstă peste 65 de ani nu au avut manifestări de boală cardiovasculară evidentă sau subclinică [7]. Autorii studiului au stabilit 7 variabile clinice independente, care s-au asociat cu prevalență înaltă a FA, inclusiv: vârsta avansată, insuficiența cardiacă, valvulopatii, stenoza mitrală, creșterea dimensiunilor atriilor, regurgitația aortală, hipertensiunea arterială. O corelație mai puternică a fost stabilită între stenoza mitrală și FA. Întrucât valvulopatiile sunt în scădere, iar hipertensiunea arterială și boala coronariană în creștere, ultimele devin o cauză tot mai frecventă a fibrilației atriale [7]. Același studiu a constatat că anamnestical de valvulopatie, lărgirea atriilor, utilizarea diureticelor, istoricul de cardiopatie ischemică, tensiunea arterială sistolică înaltă (10 mmHg), glicemia serică (mmol/l), avansarea în vârstă (la interval de 7 ani), înălțimea (cm) sunt factori de risc predictivi independenți pentru o rată înaltă de dezvoltare a FA la populația vârstnică. De subliniat că vârsta avansată rămâne factorul de risc independent de apariție a FA, chiar și dacă alți factori de risc sunt controlați.

Mai modest au influențat riscul dezvoltării FA consumul de alcool, nivelul înalt al colesterolului total, volumul expirator forțat înalt într-o secundă, utilizarea beta-blocantelor, rasa neagră (8).

Modificarea incidenței și prevalenței. Actualmente se recunoaște că indicii privind prevalența și incidența FA s-au schimbat în timp, în relație cu modificările factorilor etiologici, vârsta, caracteristicile populației examinate. Totuși date mai recente din studiul Framingham și Rochester, MN, SUA, sugerează că, posibil, și alți factori, deocamdată mai puțin cunoscuți, joacă un rol important în creșterea marcată a acestei tahiaritmii [9,10]. În studiul Framingham, în lotul persoanelor cu vârsta de 65–84 de ani, prevalența FA, ajustată vârstei, a crescut la bărbați de la 3,2% în perioada 1968-1970 până la 9,1% în anii 1987-1989. La femei majorarea prevalenței a fost mai puțin evidentă - de la 2,8% până la 4,7% respectiv. Date similare au fost înregistrate și la urmărirea locuitorilor din Rochester, MN, SUA, la care prevalența FA ajustată vârstei s-a majorat de 2-3 ori în perioada anilor 1980 - 1989 comparativ cu datele din 1960-1969 [10]. Prevalența FA a crescut nu numai printre persoanele care au suportat accident cerebral, dar și în populația de control fără diferențe semnificative între bărbați și femei. Aceste cifre demonstrează că suntem în pragul unei creșteri marcante a prevalenței acestei aritmii, care ar putea fi ușor atribuite doar vârstei. Deși analiza multiplilor factori concurenți, care favorizează dezvoltarea și apariția FA, este un proces complex și extrem de dificil, actualmente se depun eforturi pentru înțelegerea mai clară a cauzelor creșterii rapide a numărului pacienților cu FA. Se presupune că există câteva cauze importante subestimate, care influențează creșterea indicilor de prevalență a fibrilației atriale.

FA clinic nedagnosticată. Multe episoade de FA rămân nedagnosticate din motivul lipsei simptomelor. De exemplu, FA a fost diagnosticată întâmplător prin examen ECG la 30% de persoane în cadrul studiului Cardiovascular Health Study [11] și la 45% din pacienții încadrați în studiul Stroke Prevention AF Trials [12]. Analizând tabloul clinic la 4618 de bolnavi cu primul episod de FA în perioada 1980–2000 în cadrul studiului prospectiv Olmsted County, Minnesota, s-a constatat că doar 18% de pacienți au prezentat simptome tipice, 29% au avut FA „nemanifestată clinic”, 38% simptome atipice, iar ceilalți manifestări clinice neclasificate [13]. O examinare a bolnavilor cu FA paroxistică a stabilit că raportul dintre episoadele asimptomatice și cele simptomatice a fost de 12:1 [14]. Într-un alt studiu mai recent s-au arătat a fi asimptomatici doar 38% de pacienți, care au suportat un episod de FA cu o durată > 48 de ore, documentat de cardiostimulatoare implantate permanent cu capacitate de detectare și stocare a electrocardiogramei [15].

Factori care contribuie la dezvoltarea FA. O explicație relativ simplă a creșterii numărului pacienților cu FA ar fi gradul înalt de identificare prin înregistrarea crescândă a electrocardiogramei în comunitate. Deși în cazul populației din Rochester înregistrarea ECG pe parcursul a peste 30 de ani a crescut cu doar 9-12%, comparativ cu majorarea prevalenței FA de 2-3 ori [16]. O altă explicație posibilă ar fi că vârstnicii sunt o „populație bolnavă”, care au o prevalență înaltă a stărilor comorbide, inclusiv hipertensiune, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, afecțiuni coronariene și valvulare și intervenții chirurgicale în antecedente. În toate timpurile cei care atingeau vârste avansate demonstrează principiul darwinian „supraviețuiește cel mai puternic”. Progresele medicinei în secolul al

XX-lea, măsurile de profilaxie primară și secundară, sporirea nivelului socioeconomic al populației au contribuit la creșterea semnificativă a numărului persoanelor cu vârsta înaintată. Această tendință, susținută de noi progrese în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare acute și cronice, modifică mult profilul populației vârstnice în comparație cu cei care ajungeau la vârste similare cu 50 de ani în urmă.

În acest context studiul Rochester, care a continuat peste 30 de ani, a demonstrat o creștere statistic semnificativă, deși relativ modestă, a prevalenței cardiopatiei ischemice, valvulopatiilor, infarctului miocardic suportat și mai puțin relevantă a insuficienței cardiace, diabetului zaharat, intervențiilor chirurgicale în antecedente. Totodată, nivelul înalt al comorbidităților cunoscute în raport cu tendințele creșterii prevalenței FA explică doar parțial problema în cauză.

În ultimii ani se discută despre rolul unor factori de risc noi, care se asociază cu dezvoltarea fibrilației atriale. Studiile recente au stabilit existența unei relații între fibrilația atrială și proteina C-reactivă, marker sensibil al inflamației și predictor puternic al evenimentelor cardiace [17]. Sunt oare indicii de infalamație “factori de risc” direcți ai FA, cauzate de o stare inflamatorie în atri, sau aceștia sunt un surogat al altor condiții cardiovasculare predispozante către FA este o întrebare la care încă trebuie să se dea răspuns. Nivelul majorat al proteinei C-reactive poate fi un indice al leziunii vasculare aterosclerotice și al hipertensiunii arteriale, care duc la FA prin reducerea complianței vasculare, hipertrofia ventriculului stâng, disfuncția diastolică și creșterea disensibilității atriilor. Este cert demonstrat faptul că volumul atriului stâng este un predictor puternic al dezvoltării FA, precum și un marker pentru evenimente cardiovasculare ulterioare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul cerebral și revascularizarea coronariană [18].

Se știe că obezitatea, diabetul zaharat și sindromul metabolic ating proporții alarmante, în special, în țările dezvoltate. Rolul obezității ca factor de risc independent al FA rămâne contradictoriu. Relatările despre conjugarea FA de un “mediu” inflamator și efectele proinflamatorii observate în sindromul metabolic nu exclud intervenirea acestuia ca factor de risc al fibrilației atriale [19, 20].

În studiul Mayo Clinic, Minesota, pe un lot de 1849 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani, selectați aleatoriu, 12% au dezvoltat primul acces de FA după o perioadă de supraveghere de $4,0 \pm 2,7$ ani. Analiză multivariantă ajustată pe vârstă a evidențiat indicele masei corporale drept un predictor al FA cu riscul relativ de 1,39/10 kg/m². Obezitatea, fiind un factor pronostic independent al disfuncției diastolice, contribuie în mod indirect la dezvoltarea FA [21,22].

Prezintă interes și influența posibilă a tulburărilor de respirație în somn (sindromul de apnee în somn), frecvent asociat cu obezitatea, asupra apariției FA. În studiul Mayo Clinic, Minesota, s-a analizat durata menținerii ritmului sinusal după cardioversie pe un lot de bolnavi cu FA asociată cu sindromul de apnee în somn. Recurențele au fost mult mai frecvente la bolnavii cu apnee obstructivă în somn, netratați comparativ cu pacienții tratați cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii [23]. Se presupune că hipoxemia, hipercapnia, creșterea tonusului simpatic și reducerea celui vagal, creșterea postsarcinii și stresului peretelui ventricular induse de tulburările respirației în somn joacă un rol substanțial în declanșarea crizei tahicardice [24]. În plus, hipoxia induce vasoconstricție pulmonară arterială și majorează presiunea din compartimentele drepte ale cordului, stimulând eliberarea peptidei natriuretice atriale, nivelurile căreia în FA sunt ridicate.

Disfuncția diastolică caracteristică vârstei avansate se asociază frecvent cu hipertensiunea arterială, obezitatea și cardiopatia ischemică. Această anomalie a funcției de umplere în absența afectării funcției sistolice este semnalată la cca 50% din pacienții cu vârsta peste 70 de ani, spitalizați pentru insuficiență cardiacă (cu funcția sistolică relativ normală - fracția de ejecție a VS peste 40%). Procentajul crește o dată cu vârsta și după 80 de ani îl depășește pe cel al insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică [25].

În studiul Olmsted County, Minesota, au fost urmăriți 840 de bolnavi cu vârsta peste 65 de ani, care inițial aveau ritm sinusal. Din numărul persoanelor (9,8%), care au dezvoltat în perioada de aproape 5 ani fibrilație atrială, doar 1% nu aveau disfuncție diastolică în comparație cu celelalte, care aveau insuficiență cardiacă diastolică cu grad de manifestare diferit [26]. Evaluarea funcției diastolice a furnizat informație predictivă mult mai importantă și timpurie decât cea obținută în urma

analizei factorilor de risc clinici. Astfel, creșterea volumului atriului stâng, fiind în raport direct cu gradul deteriorării funcției diastolice, oferă informație prognostică suplimentară în aspectul dezvoltării FA și accidentului vascular cerebral. Întrucât devine clar că întinderea și dilatarea atrială sporesc vulnerabilitatea atriilor pentru FA, rămâne încă de stabilit interrelația complianței arteriale, funcției diastolice, volumului atrial și inflamației. Sub acest aspect se pare că volumul atriului stâng se prezintă ca un surrogat sau marker al multiplelor procese care duc la dezvoltarea FA, inclusiv ateroscleroza și hipertensiunea arterială (fig 2). În plus, volumul atriului stâng s-a dovedit a fi un factor pronostic al altor evenimente cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul cerebral și revascularizarea coronariană [27].

Fiziopatologia fibrilației atriale

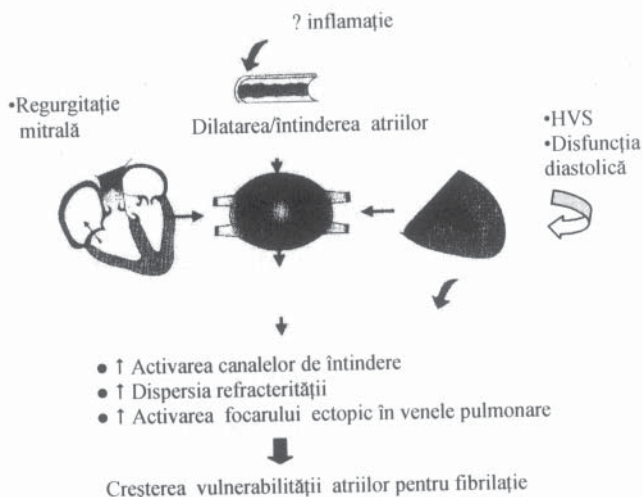


Figura 2. Schema ipotetică a patogenezei FA. Dilatarea și întinderea atriului stâng – factorul central al creșterii vulnerabilității pentru FA (citată după Gersh BJ et al. Eur Heart J 2005; Supl 7, C5-C11)

Datele recente sugerează că inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei II (Ag II) și blocații receptorilor de angiotenzină II pot reduce rata recurenței FA după cardioversie și pot avea un efect protector în dezvoltarea FA la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă [28]. Un studiu experimental recent a demonstrat că candesartanul reduce acumularea în atriul a colagenului produs în timpul episoadelor de FA. Prin acest mecanism s-ar putea explica efectul benefic al blocanților Ag II în prevenirea recurențelor de FA. Probabil, că mecanismele sunt multiple și pot fi explicate prin efectele preiotrope ale acestor remedii, complementar efectelor lor la nivelul atrial. Este clar că modificările hemodinamice, care reduc întinderea atrială și stresul parietal sunt importante, dar se admit și alte explicații, cum ar fi efectele benefice asupra funcției diastolice, fibrozei, remodelării atriale și, posibil, anihilarea efectelor pro-inflamatorii și simpatice ale angiotenzinei II [29].

Epidemiologia accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială. În cadrul Studiului Framingham s-a analizat impactul FA asupra incidenței accidentelor vasculare cerebrale (AVC) la 5070 de persoane urmărite pe parcursul a 34 de ani. Rezultatele cercetării au arătat că proporția AVC-urilor atribuite FA crește dramatic în raport cu vârsta. S-a ajuns la concluzia că FA este o cauză majoră a complicațiilor tromboembolice cerebrale, în special, printre cei vârstnici. Se consideră că cca 45% din accidentele cerebrale embolice sunt cauzate de FA. Riscul AVC la bolnavii cu FA nonvalvulară constituie aproximativ 4,5% pe an [30]. O metaanaliză din 5 studii randomizate a identificat la bolnavii cu FA 5 factori de risc pentru AVC: 1) accidentul cerebral în antecedente sau atacul ischemic tranzitor; 2) hipertensiunea arterială; 3) vârsta avansată; 4) insuficiență cardiacă congestivă și 5) diabetul zaharat [31]. Este important că toți factorii de risc enumerați intră în corelație directă cu vârsta. Incidența AVC crește cel puțin de 5 ori la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc în raport cu riscul de < 1% pe an printre bolnavii cu vârstă sub 60 de ani și fără factori de risc. Prin urmare, terapia anticoagulantă trebuie considerată ca o componentă de

rutină a tratamentului acestor bolnavi. Deoarece printre populația cu FA vârstnicii sunt nu numai cu risc major de accident cerebral, dar și cu risc sporit de hemoragii în cazul tratamentului anticoagulant, aceste caracteristici epidemiologice evidențiază necesitatea dezvoltării noilor strategii de prevenire a FA, inclusiv ameliorarea tratamentului anticoagulant.

Anamnesticul de hipertensiune arterială apare virtual, practic, în fiecare studiu drept factor de risc independent pentru AVC. O conjugare strânsă între FA, hipertensiune și AVC poate fi explicată prin reducerea complianței aortei, dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng, disfuncția diastolică și creșterea dimensiunilor atrului stâng, care favorizează staza și formarea trombilor intraatriali. Pe de altă parte, FA ar putea fi un „marker” al leziunilor vasculare, care pot fi cauza AVC [32].

Epidemiologia genetică a FA este un subiect de interes major în ultimii ani. Deși incidența familială a FA este cunoscută demult, ea se consideră, în general, un eveniment rar. Au fost identificate defecte primare cu mutații care interesează câteva locusuri cromozomiale separate după localizare. Aproape toți pacienții din aceste familii erau comparativ tineri, puțini depășind vârsta de 65 de ani. Nu este clar dacă genele presupuse care cauzează FA la pacienții tineri sunt implicate și la persoanele vârstnice. Interacțiunea dintre substratul genetic prezent la pacienții tineri și factorii ambianți, inclusiv ateroscleroza tardivă, disfuncția diastolică și fibroza atrială, este deocamdată neelucidată [33].

Așadar, fibrilația atrială, aritmie „simplă” caracterizată prin „contractii cardiace neregulate”, este recunoscută actualmente ca o problemă majoră de sănătate, întrucât prevalența ei crește rapid. Pentru un specialist în aritmologie desigur că este important a avea la dispoziție echipamentul modern pentru aplicarea celor două modalități de tratament farmacologic și nefarmacologic care rămân complementare. În același timp, cunoașterea mai amănunțită a electrofiziologiei și a morfo-patologiei, înțelegerea mecanismelor prin care se produce fibrilația atrială, stabilirea rolului unor măsuri de profilaxie, cum ar fi implicarea inhibitorilor enzimei de conversie și a antagoniștilor aldosteronei, accentuează necesitatea abordării multidisciplinare a acestei tahiaritmii.

Bibliografie selectivă

1. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D. et al., *Epidemiology features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study*. // N Eng J Med, 1982;306:1018-1022.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al., *Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications*. // Arch Intern Med, 1995;155:469-473.
3. Furberg C.D., Manolio T.A., Psaty B.M., et al., *CHS Collaborative Research Group. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older (the Cardiovascular Health Study)*. // Am J Cardiol, 1992;69:1329-1335.
4. Benjamin E. J., Levz D., Vaziri S. M. et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Herat Study*. // JAMA, 1994;271, 840-844.
5. Braunwald E., *Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities*. // N Engl J Med, 1997;337:1360-1369.
6. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. // JAMA, 2001;285:2370-2375.
7. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al., *CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)*. // Am J Cardiol, 1994;74:236-241.
8. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H., Kronmal R.A., Cushman M., Fried L.P. et al., *Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults*. // Circulation, 1997;96:2455-2461.
9. Wolf P., Benjamin E.J., Belanger A.J. et al., *Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study*. // Am Heart J, 1996;131:790-795.
10. Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E. et al., *The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades*. // J Am Coll Cardiol, 2003;42:93-100.
11. Furberg C., Psaty B.M., Manolio T.A. et al., *Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)*. // Am J Cardiol, 1994;74:236-241.

12. Blackshear J.L., Kopecky S.L., Litin S.C. et al., *Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment.* // Mayo Clin Proc, 1996;71:150-160.
13. Tsang T., Gersh B.J., *Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic.* // Am J Cardiol, 2002;113(5):432-435.
14. Page R.L., Wilkinson W.E., Clair W.K. et al., *Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia.* // Circulation, 1994;89:224-227.
15. Israel C.W., Gronefeld G., Ehrlich J.R. et al., *Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care.* // J Am Coll Cardiol, 2004;43:47-52.
16. Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E. et al., *The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades.* // J Am Coll Cardiol, 2003;42:93-100.
17. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al., *C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation.* // Circulation, 2001;104:2886-2891.
18. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al., *Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiogram.* // J Am Coll Cardiol, 2003;42:1199-1205.
19. Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo T. et al., *The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state.* // Int J Obes Relat Metab Disord, 2003;27:443-449.
20. Frohlich M., Imhof A., Berg G. et al., *Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study.* // Diabetes Care, 2000;23:1835-1839.
21. Barnes M.E., Miyasaka Y., Resales A.G. et al., *Obesity as an independent predictor of first atrial fibrillation in adults aged greater than or equal to 65 years. (Abstract 885).* // J Am Coll Cardiol, 2004;43:240A.
22. Ujino K., Miyasaka Y., Barnes M.E. et al., *Obesity: an independent predictor of diastolic dysfunction in men and women aged 65 years and older.* // J Am Soc Echocardiogr, 2003;16:560.
23. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A. et al., *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation.* // Circulation, 2003;107:2589-2594.
24. Garni A.S., Pressman G., Caples S.M. et al., *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea.* // Circulation, 2004;110:364-367.
25. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.* // JAMA, 2003;289:194-202.
26. Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P. *Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women.* // J Am Coll Cardiol, 2002;40:1636-1644.
27. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al., *Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden.* // Am J Cardiol, 2002;90:1284-1289.
28. Madrid A.H., Escobar C., Rebollo J.M. et al., *Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the irbesartan-amiodarone trial.* // Card Electrophysiol Rev, 2003;7:243-246.
29. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G., *Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials.* // Circulation, 2003;107:2926-2931.
30. *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized, controlled trials.* // Arch Intern Med, 1994;154:1449-1457.
31. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K. et al., *Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications.* // J Am Coll Cardiol, 2001; 37:371-378.

32. SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. // JAMA, 1998;279:1273-1277.

33. Darbar D., Herron K.J., Ballew J.D. et al., Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder.// J Am Coll Cardiol, 2003;41:2185-2192.

Rezumat

Fibrilația atrială este cea mai frecventă tulburare de ritm cu un impact substanțial asupra morbidității și mortalității în populația generală. Creșterea epidemică a fibrilației atriale, constatată în ultimele două decenii, se intersectează cu mai multe condiții clinice, inclusiv vârsta, trombolismul și hemoragiile, hipertensiunea arterială, disfuncția de ventricul stâng. Cunoașterea epidemiologiei, factorilor de risc și a evoluției naturale a fibrilației atriale este o problemă crucială privind alocarea și utilizarea resurselor pentru profilaxia și tratamentul acestei aritmii.

Summary

Atrial fibrillation is the most common cardiac rhythm disturbances and is responsible for substantial morbidity and mortality in the general population. The growing "epidemic" of atrial fibrillation intersects with a number of conditions, including aging, thromboembolism, hemorrhage, hypertension and left ventricular dysfunction. Understanding of the epidemiology and natural history of AF is crucial to the future allocation of resources and the utilization of an expanding range of therapies aimed at reducing the impact of this disease on a changing patient population.

INERENȚE PATOGENETICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE CARDIOMIOPATICE

Mihail Popovici, membru corespondent, prof. univ., **Sava Costin**, dr. în medicină, cercet. șt. superior, **Valeriu Cobet**, dr. în biologie, conf. univ., **Victoria Ivanov** dr. în medicină, cercet. șt. superior, **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, cercet. șt. superior, **Ion Popovici**, dr. în medicină, cercet. șt. superior, **Ion Moraru**, cercet. șt., **Lucia Ciobanu**, rezident, Institutul de Cardiologie

Cardiomiopatiile (CMP) se înscriu cu o semnificație deosebită în rândul factorilor cauzali ai evoluției sindromului de insuficiență cardiacă, imprimând o abordare axială cardiologiei contemporane. Deși dezbaterile științifice asupra CMP au o istorie de cca 140 de ani [1], entitatea conceptuală a fost pentru prima dată expusă de către W.Brigden în anul 1957, care a propus să se refere la acest termen o categorie de afecțiuni severe ale miocardului cu etiologie necunoscută și neasociate de un „mismatch” coronarian [2].

Această afirmație constă *imprimis* în recunoașterea afecțiunii primare a miocardului în CMP, cu toate că excluderea apriorică din substratul patogenetic a factorului ischemic nu a facilitat pentru un timp elucidarea aspectelor fiziopatologice ale maladiei. Astfel, în raportul OMS din 1980, în care se analizau probleme de definiție și clasificare a CMP, acestea din urmă au rămas estimate ca afecțiuni ale miocardului de etiologie necunoscută și diferențiate de maladiile cardiace specifice (hipertensiune arterială, valvulopatii, boala ischemică etc. [3]. În raportul O.M.S din 1995 [4] a fost propusă o clasificare fiziopatologică a CMP (*tab. I*). Clasificarea, după cum a menționat J.F. Goodwin, expert al Consiliului de CMP, este „puntea dintre ignoranță și cunoștință” [5], deoarece extinde entitatea etiologică a CMP prin recunoașterea evoluției lor, secundare proceselor ischemice, inflamatorii, autoimune etc.

Clasificarea CMP [4]

The cardiomyopathies, as defined by the World Health Organization 1995	
<i>Specific (secondary to external processes)</i>	<i>Intrinsic to myocardium</i>
Hypertensive cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy
Valvar cardiomyopathy	Hypertrophic cardiomyopathy
Ischaemic cardiomyopathy Inflammatory cardiomyopathy Cardiomyopathy secondary to systemic disease	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia Obliterative cardiomyopathy

Deci disfuncțiile cardiace severe, impuse printr-un aranjament morfologic al miocardului iminent CMP (hipertrofia, necroza celulară, fibroza) [6] și determinate de cauze cunoscute, se referă, de asemenea, la categoria cardiomiopatiilor și această clasificare de ordin etiologic [7] (e.g. CMP inflamatorie, CMP autoimună, CMP metabolică, CMP toxică) este importantă în sensul orientării conduitei terapeutice, element apreciat, în special, la Congresul Internațional al CMP și Insuficienței Cardiace din Kyoto (30 mai -1 iunie 2002).

Evidențierea factorului cauzal al CMP și a formei de evoluție a acesteia este o problemă de diagnostic extrem de dificilă, o dovadă elocventă fiind elaborarea și perfectarea numai pe parcursul a 6 ani (1997-2003) a 8 ghiduri ale Asociației Americane a Inimii, Colegiului American de Cardiologie și Societății Europene de Cardiologie: CMP dilatativă -3, CMP hipertrofică – 4 și CMP restrictivă -1 [8,9,10].

Apanajul conceptului etiopatogenetic al CMP este, în multe aspecte, încă evaziv și controversat, din această cauză conduita terapeutică limitându-se doar la niște scheme curative simptomatice, ce au o eficiență precară și determină, în fond, o prognoză deplorabilă, îndeosebi, pentru CMP dilatativă: e.g. circa 50% de pacienți cu această patologie sucombă în primii 5 ani de la debutul maladiei, iar incidența ei constituie aproximativ 30-40 de cazuri la 100000 de persoane [11,12].

Cu toate acestea, trebuie de pus în evidență semnificația științifică a realizărilor studiilor genetice recente, care certifică rolul defectelor a 18 gene responsabile de sinteza proteinelor cardiomiocitare, enzimatice (implicate prioritar în metabolismul energetic) și a celor cu funcție de pompă ionică în patogenia CMP hipertrofice (100% cazuri) și CMP dilatative (25-50% cazuri) [13-16]. Evident, că diagnosticul unei fiabilități genetice estropiate, precum și corecția ei adecvată sunt deziderate realizabile numai în niște circumstanțe distincte, de aceea majoritatea investigațiilor clinico-experimentale derulate pe parcursul mai multor ani, precum și cele care se desfășoară în prezent, sunt cu predilecție axate pe evaluarea manifestărilor complexe secundare modificărilor expresiei diferiților factori cu rol de supremație în viabilitatea cordului (e.g. proteinele contractile, SERCA2a, CrPh etc.), deci, mai pe scurt, pe patogenia dezvoltării insuficienței cardiace cardiomiopatie (ICMP). De menționat că laboratorului nostru de cardiomiopatii și miocardite pe parcursul a cca 25 de ani a prestat asemenea gen de activitate clinico-experimentală, valorificând, totodată, și diferite formule de corecție a disfuncției cardiace [17-26].

Unele din cele mai acreditate mecanisme patogenetice, incriminate în evoluția ICMP, sunt atribuite diminuării cantitative a proteinelor mașinării contractile a sarcomerului și expresiei în jos a SERCA2a, urmată de excesul de calciu în cardiomiocite [27,28], care invocă drept consecință afectarea contractilității miocardului, complianței lui diastolice și, respectiv, a funcției de pompă. Totodată, rămâne în obscuritate substratul morfofuncțional al interrelațiilor coerente dintre disfuncția cardiacă diastolică și cea sistolică, îndeosebi, în contextul evoluției CMP hipertrofice în CMP dilatativă. La această conotație se sugerează evidențe suplimentare asupra aranjamentelor cantitative și calitative ale proteinelor cardiomiocitare necontractile (la referința contribuției lor la dezvoltarea *stiffness*-lui miocardic), precum și asupra răspunsului miofibrilar în impact prin calciu, estimat în corelație cu

indicii cardiaci funcționali și energetici. La acest modul aducem și unele probe proprii de estimare ultrastructurală și imunofluorescentă a proteinelor scheletului cardiomiocitar și a celor asociate de membrană în CMP dilatativă umană, de asemenea și unele date experimentale de evaluare a reactivității miofibrilare la stimulare cu calciu.

Acest studiu a avut drept scop evaluarea în condiții clinico-experimentale a variabilelor structurale și cantitative ale tubulinei, desminei și vinculinei, precum și estimarea sensibilității miofibrilelor față de calciu în CMP.

Materialie și metode. În materialul biopsic, preluat de la 15 pacienți cu CMP dilatativă, cuantificarea proteinelor scheletice (tubulina și desmina) și estimarea expresiei ARNm respectiv s-au efectuat prin Western Blot și Northern Blot, corespunzător, iar prin microscopie confocală s-a realizat vizualizarea și estimarea structurii lor. Indicii funcționali ai ventriculului stâng la pacienți s-au stabilit în examenul ecocardiografic, iar în cadrul CMP experimentale toxice (reproduse la șobolani prin administrarea repetată a norepinefrinei, doxorubicinei și fluorului) s-au estimat pe modelul cordului izolat perfuzat după Neely-Rovetto în corelație cu nivelul compușilor macroergici ai miocardului (ATP, ADP, CrPh). Proba de evaluare a sensibilității miofibrililor la acțiunea calciului în concentrații progresive s-a efectuat pe mușchiul papilar izolat.

Rezultate. Cantitatea tubulinei decelate în cadrul probei Western Blot a fost crescută semnificativ de 2,5 ori în miocardul CMP versus nivelul control ($p < 0,02$). Totodată, s-a identificat și majorarea expresiei ARNm al tubulinei alpha de 2,4 ori ($p < 0,01$). În plus, microscopia confocală a evidențiat distinct augmentarea densității rețelei de microtubule, care persistă într-o stare dezorganizată și agregată, în special, în zona perinucleară (fig. 1).

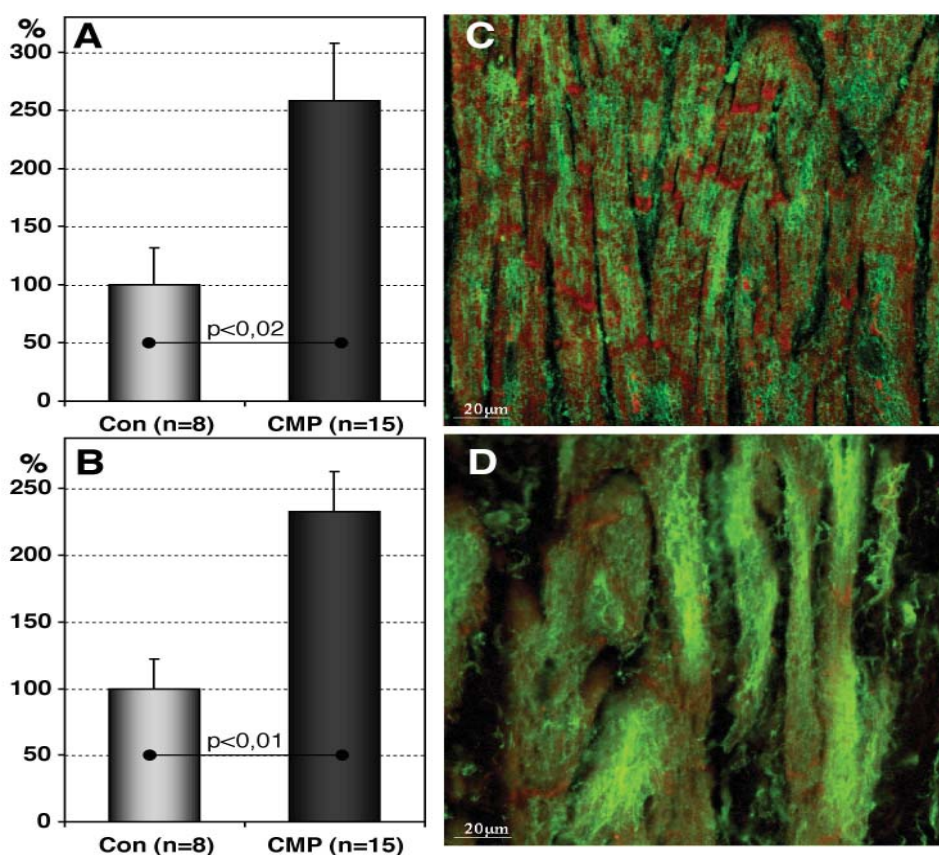


Figura 1. Aranjamente cantitative și calitative ale tubulinei

Legendă: Cantitatea tubulinei alpha determinată prin Western blot (A) și expresia ARNm respectiv în Northern blot (B), exprimată în procente față de lotul martor. Imagini microscopice ale rețelei de microtubule în control (C) și în CMP dilatativă (D). Notăm augmentarea rețelei citoscheletice la pacienții cu CMP dilatativă.

Modificări de conținut similare s-au depistat și pentru a doua proteină citoscheletică a cardiomiocitului studiată, desmina (*fig.2*) – majorarea expresiei ARNm de 1,5 ori ($p<0,05$) și a cantității acesteia de 2,1 ori ($p<0,001$). Structura ei, de asemenea, este estropiată, fiind caracteristice acumulări de desmină în cardiomiocite cu formă mutilată și dezorganizarea *pattern*-ului striat (*fig.2*).

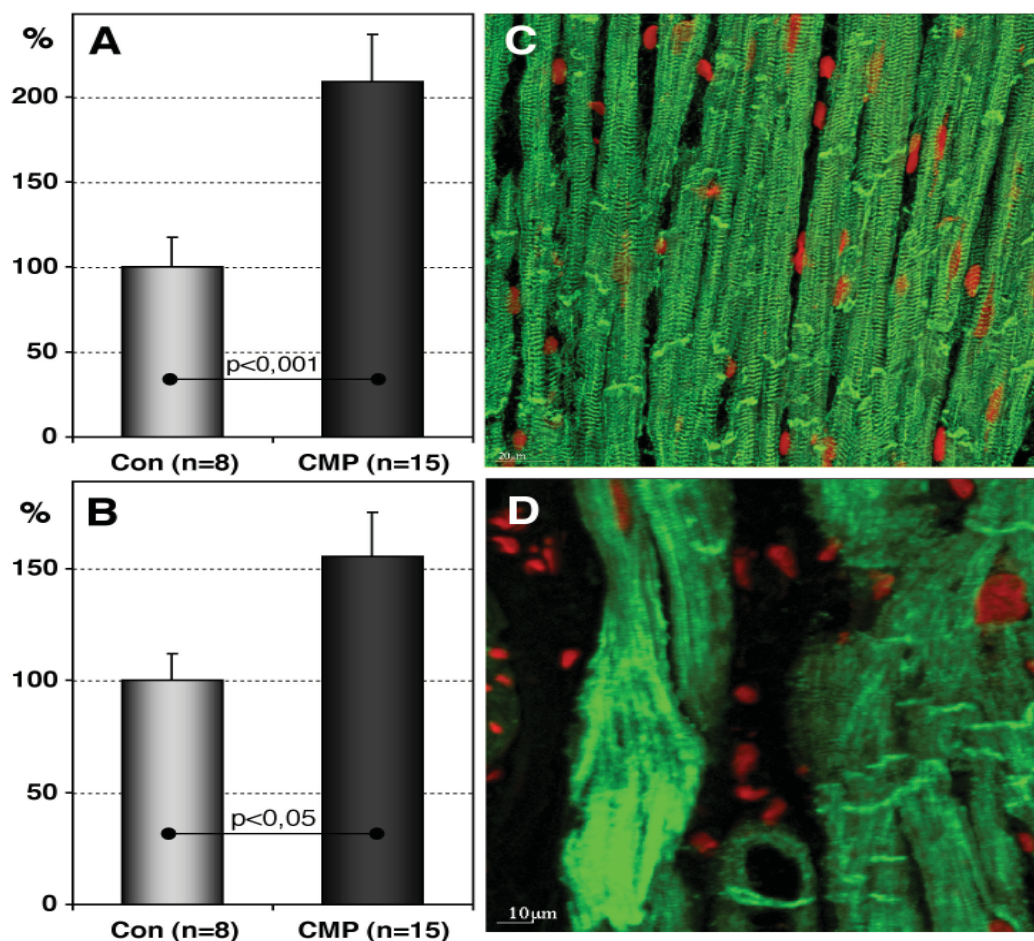


Figura 2. Aranjamente cantitative și calitative ale desminei

Legendă: Cantitatea desminei determinată prin Western blot (A) și expresia ARNm respectiv în Northern blot (B), exprimată în procente față de lotul martor. Imagini microscopice ale desminei în control (C) și în CMP dilatativă (D) ce indică augmentarea și dezorganizarea rețelei de microfilamente formate din desmină la pacienții cu CMP dilatativă.

Așadar, o precondiție morfologică a miocardului în CMP dilatativă este sinteza sporită a proteinelor necontractile ale cardiomiocitului, tubulinei, desminei și a vinculinei, iar densificarea microtubulară este asociată de dezorganizare și dezordonare structurală. Cantitatea acestor proteine s-a corelat autentic cu nivelul presiunii telediastolice a ventriculului stâng (PTDVS), documentat la valori semnificativ sporite în examenul ecocardiografic (*fig.3*), acest fapt având valoare conceptuală bine definită.

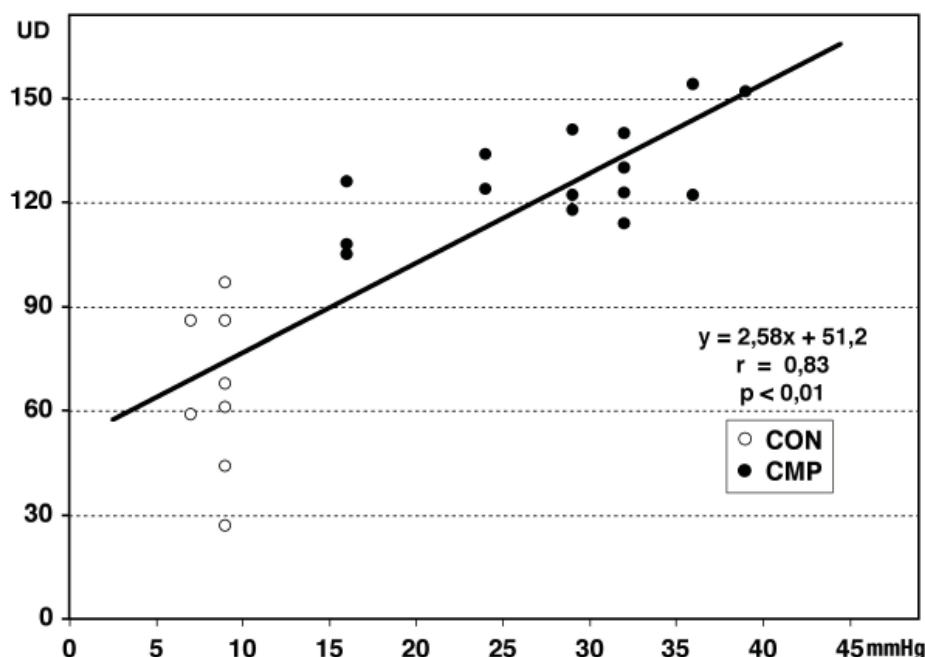


Figura 3. Corelația dintre conținutul miocitar al tubulinei alpha și desmină [unități densitometrice (UD) cu valoarea PTDVS (mm Hg)]

Afectarea relaxării diastolice este un mecanism patogenetic esențial al ICCMP și în acest context merită atenție datele noastre, care certifică disfuncția diastolică drept o manifestare funcțională incipientă a cordului în CMP experimentale [21,24]. De menționat că indicii funcționali principali de estimare a fazei diastolice, PTDVS și *stiffness*-ul diastolic, demonstrează o corelație semnificativă cu valoarea cantitativă a compușilor macroergici ai miocardului: ATP, ADP și PhCr (*tab. 1*).

Tabelul 1

Indicii relaxării diastolice în corelație cu compușii fosfatomacroergici

Indicii	Martorul	CMP	Corelația
1. PTDVS, mm Hg	8,8±0,7	17,4±1,3 P<0,001	1-3= -0,81 1-4= -0,80 1-5= -0,84
2. Stiffness-ul diastolic, mm Hg/ml	34,5±3,0	63,8±5,5 P<0,001	2-3= 0,80 2-4= -0,79 2-5= -0,83
3. ATP, μmol/g	20,2±1,7	11,8±1,1 p<0,01	
4. ADP, μmol/g	3,85±0,3	2,22±0,2 p<0,05	
5. PhCr, μmol/g	26,1±2,1	14,4±1,1 p<0,01	

Legendă: p – valoarea semnificației reculului versus martor.

Deficitul energetic al miocardului se prezumă să fie implicat cert în patogenia disfuncției contractile și diastolice a cordului, entitatea determinantă fiind dishomeostazia metabolismului calciului în cardiomiocit. Pentru a evidenția entitatea funcțională a acestui postulat, am testat afinitatea mușchiului papilar izolat la acțiunea concentrațiilor progresive de calciu în 3 circumstanțe: 1) faza precoce de evoluție a CMP; 2) faza tardivă a CMP; 3) în cadrul perfuziei cordului izolat cu conținut de glucoză redus (-50%, un model acut de disfuncție cardiacă indusă prin carență energetică). Evidențele decelate demarcă o teză conceptuală importantă: afinitatea miofibrilară față de calciu este semnificativ crescută în insuficiența cardiacă atât cardiomiocitară, cât și indusă acut prin depleție energetică, ea raportându-se proporțional la gradul de afectare a procesului contracție-relaxare (*tab.2*).

Valori relative (vs martor) ale contracției mușchiului papilar izolat la acțiunea calciului și valoarea presiunii sistolice a ventriculului stâng

Lotul	Ca^{2+} , 1,5 mM	Ca^{2+} , 2,5 mM	Ca^{2+} , 3,5 mM		
				martor	CMP
1	+ 19,5% *	+ 25,6% *	+ 22,5% *	152±8,5	114±8,2 *
2	+ 24,5% *	+ 28,8% *	+ 20,4% *		90,6±7,9 *
3	+ 11,7%	+ 18,6% *	+ 22,3% *		121±9,3 *

Legendă: PSVS – presiunea sistolică a VS; * - discrepanțe semnificative ($p < 0,05$) vs martor; lot: 1 – CMP incipientă; 2 – CMP tardivă; 3 – disfuncție cardiacă acută.

Afectarea contractilității cardiace este asociată în mod direct de creșterea sensibilității aparatului contractil față de calciu. Acest mecanism, după cum demonstrează rezultatele lotului 3, evoluează foarte rapid și certifică concludent rolul aprovizionării energetice depreciate în acest sens.

Discuții. În cardiomiopatii funcția integrală a miocardului este sever afectată, deși pentru o anumită perioadă de evoluție CMP hipertrofică se impune predilect prin disfuncție diastolică, iar CMP dilatativă - prin incompetență sistolică. Perturbările contractile, care sunt nemijlocit responsabile de reducerea fracției de ejeție și simptomele congestive, se încadrează fără privațiune de argumente în fenomenul de micșorare a conținutului proteinelor contractile ale sarcomerului [26], iar probele noastre cu privire la densificarea rețelei proteinelor cardiomiocitare necontractile pot însuma valoare patogenetică pentru perturbările relaxării diastolice. Gradul celor din urmă se corelează evident cu disabilitatea energetică a miocardului și influențează (prin amorsare inefficientă a mecanismului Starling) capacitatea de dezvoltare a presiunii sistolice intraventriculare, care se raportează indirect la afinitatea miofibrilelor față de calciu, ce evoluează, după cum s-a documentat, în modelul acut de disfuncție cardiacă, paralel cu depleția energetică. Totodată, sensibilitatea crescută față de Ca^{2+} imprimă un caracter compensator pentru o sistolă compromisă, întrucât facilitează o cuplare acto-miozinică, suficientă după viteză și forță *imprimis* într-o condiție de ergoaprovizionare precară, mai ales, de micșorare cantitativă a proteinelor contractile. Ultima, ca o inerentă etiopatogenetică oportună a CMP dilatative, evoluează primar pe fundalul unei expresii genetice defectuoase, or defectul genetic contribuie la aceasta secundar, prin facilitarea acțiunii de alterare a diferiților factori cardiotoxici, sau va fi asociată de carență energetică (posibil, prin aranjamente etiopatogenetice similare), de o reactivitate miocardică crescută la calciu și de densificarea proteinelor necontractile.

Expresia „în sus” a structurilor scheletice se prezumă în câteva semnificații patogenetice: 1) determină creșterea *stiffness*-ului miocardic în detrimentul relaxării diastolice; 2) contribuie la menținerea unei geometrii stabile a cordului în detrimentul dilatării excesive a compartimentelor lui imanente CMP dilatative; 3) prin elasticitate miocardică crescută solicită actul contractil deja compromis. Dacă modificările proteice cardiomiocitare sunt, în ansamblu, amorsate genetic, atunci revendicările utile terapeutice ale insuficienței cardiace cardiomiopatie pot fi legate, în general, de cel puțin două opțiuni patogenetice: deficiența energetică (DE) și tulburarea metabolismului de calciu (TMC), care interferează într-un determinism bine conturat: DE afectează funcționarea pompelor ionice și induce creșterea treptată a conținutului diastolic de Ca^{2+} , or: TMC (o consecință virtuală a expresiei „în jos” a SERCA 2a, care este vulnerabilă la diferite alterații ale miocardului și poate servi, după cum am menționat, un marker al injuriei cardiace [25]), afectează funcționarea mitocondriilor, determinând direct o sinteză joasă de energie.

În studiile anterioare am demonstrat că ameliorarea metabolismului energetic prin modulatori naturali determină, în consecință, un reviriment funcțional notabil în CMP experimentale [22], fapt ce indică nu numai unele posibilități practice de corecție, dar și subliniază rolul acestui mecanism. Prin modularea homeostaziei calciului cu taurină am identificat și o restabilire autentică a reactivității inotrope a cordului [23]. Deci remediile ce reglează sau fortifică sistemele de control al Ca^{2+} în cardiomiocit (antagoniștii canalelor de calciu, beta-adrenoblocantele, antagoniștii receptorilor angioten-

sinici și endotelicnici, taurina, ca modulator natural) pot servi drept o linie importantă de profilaxie primară și/sau secundară a insuficienței cardiace cardiomiopatie.

Concluzii

1) Creșterea expresiei și a conținutului de proteine citoscheletice ale cardiomiocitului este o inerentă morfologică a CMP dilatative, se corelează semnificativ cu valoarea PTDVS și deci poate fi incriminată în patogenia insuficienței cardiace, cel puțin prin creșterea *stiffness*-ului miocardic.

2) Sensibilitatea miofibrilară în impact prin calciu este semnificativ crescută, se raportează proporțional la gradul de insuficiență cardiacă și deci poate fi considerată drept un mecanism patogenetic, iar modularea excesului de Ca²⁺ intracardiomiocitar se sugerează ca o țintă a terapiei patogenetice a ICCMP.

Bibliografie selectivă

1. Hallopeau M., *Retrecissement ventriculoaortique*. Gazette Medicale Paris, 1869; 24:683-4.
2. Brigden W., *Uncommon myocardial disease: the non-coronary cardiomyopathies*. Lancet, 1957; 2:1179-84.
3. *Report of the WHO/ISFC Task force on the definition and classification of Cardiomyopathies*. Br Heart J, 1980; 44:672-3.
4. Richardson P., *Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathy*. Circulation, 1996; 93:341-2.
5. Goodwin J.F., *The frontiers of cardiomyopathy*. Br Heart J, 1982; 48:11-8.
6. O'Neill J.O., Bott-Silverman C., *Dilated and restrictive cardiomyopathies*. USA. The Cleveland Clinic, 2003; p.14.
7. *Introduction to Atlas of Heart Disease. Cardiomyopathies, Myocarditis and Pericardial Disease*. Current Medicine. Philadelphia, 1995; vol.II: 1-3.
8. *American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*, 2003; 27pag.
9. *ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines)*, 2003; 69 pag.
10. *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: A report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASER Committee to update the 1997 guidelines)*, 2003; 99 pag.
11. Michels W., Mills P., Miller F. et al., *The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1992; 326:77-82.
12. Mobini R., Andersson B., *The therapy of idiopathic dilated cardiomyopathy*. Future Cardiology, 2005; 1(5):675-82.
13. Burkett E.L., Hershberger R.E., *Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2005; 45(7):969-81.
14. *Genetic analysis of cardiomyopathies and heart failure.: Newsletter of the Scientific Council on Cardiomyopatheis*. World Heart Federation, 2002; 18:20-30.
15. Marian A.J., *Recent advances in geentics and treatment of hypertrophic cardiomyopathy*. Future Cardiology, 2005; 1(3):341-53.
16. Falkin D., Graham R.M., *Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies*. Physiol Rev, 2002. 82(4):945-80.
17. М.И. Попович, В.Д. Дмитриенко, *Окислительно-восстановительные процессы в миокарде при воздействии комбинации пестицидов (в эксперименте)*. Кн. „Акт. Вопросы гигиены”: Тез. Докл. I съезда гиг. и сан. Вр. МССР, 22-23.09.82, Кишинев, 1982; 158-9.
18. Popovici M., Zatuhevschy I., *Correlation of Echocardiographic Computer Analysis and Lipid Turnoves in Congestive Cardiomyopathy*. IX World Congress of Cardiology, 1982; 1: 1034.

19. М.И. Попович, В.В. Северин, *Гипертиреоидная кардиомиопатия: нарушения в системе транспорта креатина и повышенная чувствительность к ишемическому повреждению*. Вестн. АМН СССР, 1984; 10: 48-56.
20. М.И. Попович, *Токсическое и аутоиммунное повреждение миокарда*. Кишинев, "Штиинца", 1988; 271 стр.
21. М.И. Попович, В.И. Капелько, *Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий*. Кишинев, «Штиинца», 1990; 205 стр.
22. М.И. Попович, В.А. Кобец, В.И. Капелько, *Поражение сердца, вызываемое норадреналином и защитный эффект таурина*. „Физ. Журнал”, 1990; 36(6): 8-12.
23. Popovici M., Cobets V., Kostin S., Kapelko V., *Protective effect of taurine on the myocardial effects of prolonged treatment with norepinephrine in rats*. *Cardioscience*, 1992; 3 (1): 61-66.
24. Popovici M., Cobeț V., Ciobanu N., *Interrelația dintre relaxarea diastolică și contractilitatea izometrică a miocardului cordului afectat*. "Analele USMF N. Testemițanu", Chișinău, 2000; 77-82.
25. M. Popovici, S. Sârbu, V. Ivanov, I. Popovici, V. Cobeț, L. Ciobanu, *Metodă de evaluare a afecțiunilor ischemice ale miocardului*. Brevet de Invenție, 2513, 2004.
26. M. Popovici, V. Cobeț, V. Ivanov, M. Todiraș, I. Popovici, *Endoteliul și patologia cardiovasculară*. Chișinău, 2005, 196 p.
27. Bowles N.E., *12 World Congress on Heart Disease – new trends in research, diagnosis and treatment*. *Future cardiology*. 2005, 1(5):613-6.
28. Davies M.J., *The cardiomyopathies: an overview*. *Heart*, 2000; 83:469-74.

Rezumat

În condiții clinico-experimentale s-au evaluat modificările structurale și cantitative ale proteinelor necontractile cardiomiocitare, de asemenea și ale răspunsului miofibrilar în impact prin Ca^{2+} , caracteristice cardiomiopatiilor. S-a decelat dezorganizarea structurală a tubulinei, desminei, vinculinului, creșterea conținutului lor și a expresiei ARNm (de 1,2-2,6 ori), precum și augmentarea sensibilității miofibrilelor la stimulare prin Ca^{2+} , care s-au corelat autentic cu indicii contractilității, relaxării diastolice și ai metabolismului energetic al miocardului. Aceste inerențe pot fi incriminate în patogeneza insuficienței cardiace cardiomiopatică.

Summary

The cardiomyopathy induced structural and quantitative changes of the cardiomyocyte noncontractile proteins as well as the myofiber response to Ca^{2+} have been evaluated in clinic-experimental conditions. Has been identified the structural disorganization of the tubullin, desmin, vinculin, their contents and mRNA expression elevation (1,2-2,6 fold) as well as the myofiber sensitivity to Ca^{2+} augmentation which were correlated with myocardium contractility, diastolic relaxation and energy indices.

REABILITAREA BOLNAVILOR CU DISFUNCȚIE POSTINFARCTICĂ A VENTRICULULUI STÂNG; EVALUAREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE ȘI A FACTORILOR DE PROGNOZĂ ÎNDEPĂRTATĂ

Eleonora Vataman, dr. h. în medicină, prof. univ., Institutul de Cardiologie

Implementarea programelor de profilaxie, tratament și reabilitare cardiovasculară a întrerupt creșterea mortalității cardiovasculare în țările cu economii avansate (1), a redus frecvența spitalizărilor (4), inclusiv a persoanelor vârstnice (5), a ameliorat calitatea vieții pacienților (3). Este bine demonstrată eficacitatea exercițiului fizic pentru pacienții cu maladii cardiovasculare. Mecanismele fiziologice ale efectului pozitiv al efortului fizic țin de ameliorarea circulației coronariene și periferice

(6,7,8), a performanței ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă (9,10,11) și sunt argumentele de bază pentru crearea programelor moderne de recuperare fizică (12,13,14,15,16). Aceste constatări pot contribui la modificarea strategiei de utilizare a reabilitării cardiace după infarctul miocardic, întrucât aceasta este o intervenție efectivă pentru prevenirea secundară.

Materiale și metode: În studiu au fost incluși 236 de pacienți cu infarct miocardic (IM), fiind create două grupuri: grupul 1 - 135 de bolnavi, care s-au aflat sub controlul nostru pe parcursul a 36 de luni; grupul 2 (control) - 101 de bolnavi, selectați din numărul celor aflați la tratament în clinica Institutului de Cardiologie. Deosebirea dintre aceste 2 grupuri constă în faptul că grupul 1 a fost creat din pacienții, care au îndeplinit programul de recuperare în spital, apoi în secția de recuperare sanatorială, continuându-l individual la domiciliu cu consult repetat de patru ori pe an. Majoritatea au fost din localitățile urbane. Grupul 2 a fost alcătuit predominant din locuitori rurali, care n-au fost supuși unui program unic dirijat de recuperare postinfarctică.

Programul studiului a inclus datele anamnestice, ale examenului fizic, medicația prescrisă, rezultatele investigațiilor instrumentale și biochimice, reprezentate sub formă de chestionar. Extinderea IM a fost cuantificată, utilizându-se markerii electrocardiografici de apreciere a dimensiunilor IM prin 2 metode: 1) Metoda Wagner G.S. ș. a. (1982), bazată pe înregistrarea electrocardiogramei în 12 derivații unificate (ECG-12), care cuprinde 29 de criterii de analiză a duratei și amplitudinii elementelor complexului QRS și 2) mapping precordial ECG, înregistrând 36 de derivații precordiale, modificare a metodei Maroko P.R. ș. a., 1972 – (ECG-36), numită electrocardiotopogramă (ECTG), care conține informație numai despre IM anterior.

Studierea neinvazivă a parametrilor hemodinamicii centrale atât în repaus, cât și în condițiile efortului fizic dozat (EFD) a fost efectuată prin metoda poliocardiografică, în baza căreia au fost calculați: debitul sistolic (DS) în ml, indexul sistolic (IS) în ml/m², debitul cardiac (DC) în l/min, indexul cardiac (IC) în l/min/m², rezistența vasculară periferică specifică (RPS) în un.

Pentru studierea contractilității miocardului a fost utilizată înregistrarea simultană a altei poliocardiograme cu ajutorul aparatului “Bioset-6000” (Germania). În componența ei intră 2 apexcardiograme și 2 sfigmograme (diferențiale și volumetrice), fonocardiograma și electrocardiograma.

Ecocardiograma (EcoCG) a fost înregistrată în regim M, B și Doppler. După metoda standard, s-au măsurat: diametrul telesistolic (DTS) și diametrul telediastolic (DID) ale ventriculului stâng în mm, diametrul atriului stâng (DAS) în mm, fracția de ejeecție după Teicholtz (%), grosimea peretelui posterior al VS (PPVS), a septului interventricular (SIV) în mm și local în regiunea disfuncției parietale.

Rezerva funcției de pompă cardiacă a fost studiată în condițiile efortului izometric dozat (EID) egal cu 30% din puterea maximală a brațului drept, pe care pacienții îl îndeplineau până la epuizarea puterii acestui braț sau până la apariția criteriilor de întrerupere a probelor cu efort fizic dozat la pacienții cu IM (conform recomandărilor OMS), dar nu mai puțin de 3 min. În timpul acestei probe pacientul s-a aflat așezat comod în fotoliu, iar cele 2 poliocardiograme se înregistrau simultan înaintea efortului și la maximum de EID.

Cicloergometria (CEM) s-a efectuat la cicloergometrul VE-05 (Kiev) după metoda neîntreruptă, începând cu 150 kgm/min (25 vt), durata fiecărei trepte fiind 5 min, iar majorarea fiecărei trepte ulterioare cu 150 kgm/min până la atingerea frecvenței (FCC) submaximale a ritmului cardiac sau a criteriilor OMS de întrerupere a efortului fizic dozat. Au fost calculați următorii parametri: durata testului (DT) în min, volumul de lucru (VL) în kgm, puterea ultimei trepte de lucru (PUT) în kgm/min (adică pragul), puterea maximală (PM) depusă de pacient în acest efort, vt/kg, rezerva cronotropică (FCC max-FCC inițială), rezerva inotropică egală cu diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice la maximum de efort și inițial (TAS max-TAS inițială), “dublu-produsul” (DP egal cu TAS max x FCC max/100), indexul utilizării energiei (IUE) egal cu DPx100/VL. S-au analizat criteriile de întrerupere a probei.

Înregistrarea îndelungată a electrocardiogramei în condiții obișnuite de viață – Monitoring Holter ECG.

Pentru înregistrarea agregării plachetare a fost utilizat aparatul “Analyzer aggregation”, produs de întreprinderea “ASTech”, care permite analiza computerizată automată a fluctuațiilor agregatelor

plachetare într-un fascicul de lumină laser și, totodată, înregistrează curba standard a transparenței plasmei după metoda Born.

Folosind metode unificate, au fost determinați unii parametri de hemocoagulare și activitate fibrinolitică în plasmă: indexul protrombinic (%), timpul recalcificării active (s), timpul tromboplastinei parțial activate (s), fibrinogenul (g/l), timpul trombinei (s), activitatea fibrinolitică (min), fibrinaza sau factorul XIII (%), fibrinoliza dependentă de factorul XIIa (min).

Concentrația lipidelor în sânge a fost apreciată determinând nivelul colesterolului total, trigliceridelor, colesterolul lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL-colesterol) și colesterolul lipoproteidelor de densitate joasă (LDL-colesterol).

Programul complex de recuperare individuală utilizat de noi, orientat spre observarea îndelungată a pacienților în condiții de ambulator, includea toate aspectele: medical, fizic, social (corecția factorilor de risc, medicația în scop de profilaxie secundară, exerciții fizice, dozarea și monitorizarea efortului habitual zilnic, consult psihoterapeutic, determinarea capacității de muncă) și era axat pe combaterea factorilor negativi de prognoză.

Prelucrarea statistică a materialului s-a efectuat cu utilizarea criteriilor: de exactitate Student, de corespundere χ^2 , de analiză corelativă și discriminantă.

Rezultate. Capacitatea de efort după reabilitarea bolnavilor cu disfuncție postinfarctică a ventriculului stâng și evoluția factorilor de risc.

Programul complex de recuperare a pacienților cu IM supravegheați de noi, care includea și tratamentul antiischemic adecvat, a influențat semnificativ formarea dimensiunilor cicatricei postinfarctice. Cea mai importantă deosebire a dimensiunilor ei a fost semnalată peste trei luni după IM: în grupul celor care au îndeplinit programul de recuperare indexul masei IM a fost egal cu $17,1 \pm 1,13\%$, iar în grupul de control – cu $21,2 \pm 2,62\%$. Pe parcursul perioadei de supraveghere acest index s-a majorat treptat, devenind peste 36 de luni egal cu $21,4 \pm 2,5\%$ și asemănător cu cel al pacienților din grupul de control. Aceeași evoluție a avut-o și indicele ECTG $\Sigma QS + \Sigma Q / \Sigma R$: în grupul de bază el a crescut de la $2,15 \pm 0,37$ un peste trei luni, după IM până la $3,27 \pm 1,25$ un. peste 36 de luni. În grupul de control dimensiunile cicatricei postinfarctice au atins valori maxime deja peste trei luni după debutul bolii, modificându-se ulterior mai puțin.

În primele trei luni după debutul IM a fost obținută cea mai evidentă diferență a lărgirii cavităților stângi ale cordului: în gr.1 DAS a fost egal cu $40,8 \pm 0,44$ mm, DTS - cu $36,6 \pm 0,73$ mm și DTD - cu $51,1 \pm 0,61$ mm, comparativ cu grupul de control, unde DAS era egal cu $45,1 \pm 1,53$ mm ($p < 0,001$), DTS – cu $40,6 \pm 2,46$ mm ($p < 0,001$) și DTD- $56,0 \pm 1,55$ ($p < 0,001$). Avansarea de mai departe a cardiomegaliei a fost inevitabilă în ambele grupuri, însă la sfârșitul perioadei de observare dimensiunile cavităților stângi în grupul bolnavilor supuși programului complex de recuperare au devenit egale cu cele care s-au produs la începutul perioadei de observare (3 luni după debutul IM) la pacienții din grupul de control. Acest fapt ne permite a afirma că programul de reabilitare a contribuit la încetinirea procesului de remodelare a VS cu 2-3 ani, ceea ce poate avea drept rezultat păstrarea rezervei funcției de pompă cardiacă, preîntâmpinarea dezvoltării insuficienței cardiace și îmbunătățirea prognozei îndepărtate.

Rezultatul cicloergometriei demonstrează majorarea capacității de efort a pacienților din gr. 1, reprezentată prin creșterea toleranței la efort de la $557 \pm 51,0$ kgm/min peste 3 luni la $715 \pm 52,5$ kgm/min peste 36 de luni după IM ($p < 0,01$) și a puterii depuse de pacient pentru efectuarea acestui lucru de la $1,19 \pm 0,09$ vt/kg la $1,42 \pm 0,11$ vt/kg ($p < 0,001$). Totodată, s-a manifestat tendința spre scăderea valorii indexului utilizării energiei de la $9,51 \pm 2,80$ un la $4,35 \pm 1,19$ un. dublu produsul rămânând, practic, neschimbat (respectiv, $209 \pm 9,01$ un. și $198 \pm 12,6$ un.), fapt care indică îmbunătățirea consumului de oxigen de către miocard în timpul eforturilor fizice și lucrul mai efectiv al miocardului antrenat. Toate acestea lipseau la pacienții celuilalt grup. Conform criteriilor de întrerupere a probei cu efort fizic dozat, s-au înregistrat deosebiri semnificative în frecvența semnelor clinice și ECG de ischemie ($37,8\%$ în gr. 1 și 55% în gr. 2, $P < 0,01$), dispneei, ca indicator al insuficienței cardiace (respectiv, $13,8\%$ și 35% , $p < 0,01$), numărul celor care au reușit să atingă nivelul submaximal al frecvenței contracțiilor cardiace în efortul fizic dozat fiind egal cu $17,2\%$ și $7,5\%$ ($p < 0,01$).

Totodată, erau mult mai reduse și complicațiile tardive: insuficiența cardiacă congestivă (15,6% în gr.1 și 62,9% în gr.2, $p<0,001$), spitalizările repetate din cauza progresării bolii (respectiv, 25,3% și 72,8%, $p<0,001$, din care 3,7% și 19,6%, $p<0,001$, de două sau mai multe ori pe an). Prezența ischemiei a fost constatată și prin denivelările segmentului ST, înregistrate în monitoringul ECG îndelungat după metoda Holter (24,2% în gr.1 și 64% în gr.2, $p<0,001$), majoritatea cărora constituiau episoade multiple (respectiv, 12,7% și 52%, $p<0,001$). Tulburările de ritm în total s-au înregistrat la 71% de pacienți din gr. 1 și la 81% din gr.2 ($p>0,05$), incidența formelor maligne fiind relativ uniformă.

În afară de celelalte efecte pozitive, aplicarea programului de recuperare complexă a contribuit la reîncadrarea profesională a 57,6% de pacienți, însă în grupul de referință numărul acestora a constituit 41,3% ($P<0,01$).

Asocierea factorilor de risc, fiind inițial diferită în aceste grupuri (în grupul 1 predomină fumatul și hipercolesterolemia, iar în gr. 2 diabetul zaharat și hipertensiunea arterială), după IM a suferit unele modificări pozitive. Numărul fumătorilor s-a redus considerabil în ambele grupuri: de la 65% până la 27% în gr.1 și de la 31% până la 11,7% în gr.2. În lipsa tratamentului hipolipemiant nivelul mediu al colesterolului pe parcursul perioadei de observare total nu s-a schimbat semnificativ, dar nivelul trigliceridelor s-a redus de la $2,3\pm 0,17$ mmol/l până la $1,75\pm 0,14$ mmol/l în grupul 1 ($p<0,05$) și de la $1,61\pm 0,29$ mmol/l până la $1,28\pm 0,11$ mmol/l ($p<0,05$) în gr. 2.

Deși există diferență între numărul pacienților, care sufereau de diabet zaharat (7,8% în gr. 1 și 17,1% în gr. 2, $p<0,001$), nivelul mediu al glucozei în sânge se menținea în limitele normale, respectiv, $5,48\pm 0,09$ mmol/l și $5,56\pm 0,17$ mmol/l ($p<0,05$). Hipertensiunea arterială după IM, de asemenea, s-a înregistrat frecvent – 17% și 14% ($p>0,05$). În gr. 2 a fost evidentă tendința spre hipercoagulare, manifestată prin accelerarea agregării plachetare, indiferent de doza inductorului ADP, majorarea nivelului fibrinogenului, al fibrinazei și tendința spre reducere a activității fibrinolitice, dependente de factorul XIIa, comparativ cu gr.1.

Studierea neinvazivă a rezervei funcției de pompă cardiacă în infarctul miocardic vechi și valoarea ei prognostică. Analiza statistică a multitudinii de parametri, calculați de noi în baza utilizării unui complex de metode neinvazive, descrise mai sus (poliardiograma), a evidențiat cei mai informativi parametri în aprecierea contractilității miocardului și a funcției de pompă (tab. 1).

Tabelul 1

Parametrii informativi ai funcției de pompă cardiacă și rezervei ei în insuficiența cardiacă cronică

<i>Parametri/ persoane sănătoase</i>	<i>IM</i>		<i>ICC c.f. I</i>		<i>ICC c.f. II-III</i>	
	M±m	M±m	M±m	EID (%)	M±m	EID (%)
1	2	3	3-3	4	4-4	
V cf.cp (mm/s): 2,31±0,20	1,67±0,04**	1,74±0,04	- 7	1,53±0,08□	-13**	
FE apex CG (un): 0,88±0,02	0,74±0,01***	0,74±0,04	-2	0,72±0,02□	-10**	
IS (ml/m ²): 27,7±2,01	22,1±0,60**	23,2±0,77	+4	20,4±0,97□	+1	
IC (L/min.m ²): 2,30±0,19	1,51±0,03***	1,56±0,04	+28	1,46±0,06	+16*	
IUE VS (un): 10,8±0,87	9,99±0,18**	10,0±0,23	+45	9,77±0,31	+35***	
Perioada umplere (s): 0,30±0,02	0,43±0,01***	0,44±0,01	-7	0,40±0,01	-5	

Faza umplere (s): 0,23±0,02	0,37±0,09***	0,38±0,01	-8	0,33±0,01□	-6
dp/dt max (un): 1869±170	2033±42,2	2037±52,4	+13	2012±81,9	+4
PTD (mm Hg): 10,3±0,57	13,2±0,31***	13,5±0,39	+6	12,7±0,59	+4
RPS: 39,1±3,23	58,1±2,12***	50,7±2,25	+4	68,7±4,07 □□□	+8**
FE Teicholtz					
>51 (%)	59,8%	68,3%		38,3%□□□	
40-50 (%)	22,3%	20,1%		27,9%	
<39 (%)	17,7%	11,4%		33,7%	

Notă: ••P₁₋₂<0,01 *** P₁₋₂<0,001
□ P₃₋₄<0,05 □□□ P₃₋₄<0,001
* P^{EID}<0,05 ** P^{EID}<0,01 *** P^{EID}<0,001
ICC – insuficiența cardiacă cronică

În baza analizei discriminante multifactoriale au fost selectați factorii informativi în aspect de remodelare a VS (tab. 2). Dintre 12 parametri clinico-electrocardiografici, care se deosebeau semnificativ după criteriul t-Student, informativitate maximală constă: indexul ECG de hipertrofie a VS (RV6/RV5), localizarea IM și indexul Wagner G.S. al masei IM. În baza acestor trei factori pot fi corect diferențiați 72,57% de pacienți din grupul celor cu diskinezii parietale și 84,38% fără asemenea complicații.

Tabelul 2

Indici de prognoză a remodelării ventriculului stâng după infarct miocardic

Parametri	Normokinezie (0)	Hipokinezie (1)	Diskinezie (3)
Ecocardiograma			
Subțiere (%)	1,3	28,7	83,3 •••
Tromboza endocavitară VS (%)	0	7,6	44,6 •••
IVM gr II-III	35,9	41,9	71,2 •••
Prognoza	82,4%		87,6%
Electrocardiograma – 12 derivații			
RV ₆ /RV ₅ (un) (M±m)	0,69±0,03	0,68±0,02	1,16±0,05 •••
Localizarea IM (%)			
anterior	32,4	33,3	77,7 •••
posterior	54,0	54,6	5,1
Index Wagner (%) (M±m)	11,8±1,15	13,5±0,83	25,0±0,97 •••
Prognoza	84,4%		72,6%
Diferențele în efortul izometric dozat (EID - %)			
D-Vcf.cp.	+15,4	+13,2	-16,2 •••**
D-RPS	+4,6	+24,8	+2,0 •••
D-IC	+27,9 •••	+23,7	+15,9 •••*
D-dp/dt _{max}	+7,3	+5,4	+23,2 •••
Prognoza ECG +(D-EID)	80,9%		79,6%

Notă: ••P₀₋₃<0,01 ••• P₀₋₃<0,001
* P^{EID}<0,05 ** P^{EID}<0,01 *** P^{EID}<0,001
D – diferența în EID (%).

Alăturarea parametrilor ecocardiografici în analiza discriminantă a avut drept rezultat selectarea următorilor parametri: subțierea parietală, tromboza endocavitară și insuficiența valvulelor mitrale (IVM) de gradele II-III. Valoarea acestor parametri ecocardiografici în selectarea pacienților cu diskinezii parietale este de 87,59%, iar a celor fără această complicație – de 82,39%. În prezența acestei metode criteriile precedente își pierd informativitatea.

După cum s-a menționat mai sus, în subgrupul de pacienți cu diskinezii parietale la etapele îndepărtate ale IM cu unda Q, dimensiunile VS și ale atriului stâng depășesc limitele normale și rezerva funcției de pompă este epuizată. În urma analizei discriminante a parametrilor, ce reflectă modificările funcției de pompă în condițiile de EID, au fost selectate următoarele variabile informative: D - Vcf.cp., D - RPS, D- IC și D-dp/dtmax. Implicarea acestor 4 parametri în analiza discriminantă majorează informativitatea criteriilor clinico-electrocardiografice, apropiind-o de nivelul celor ecocardiografice: selectarea pacienților cu diskinezii parietale atinge nivelul de 79,59%, iar a celor fără această complicație - de 80,95%.

Discuții. Ghidurile actuale recomandă individualizarea îngrijirii etapizate a pacienților: în staționar, în cadrul serviciului de medicină primară și la nivel de comunitate, însă nu există suficiente dovezi privind posibilitățile îndeplinirii recomandărilor, acceptabilitatea și eficacitatea acestei abordări (19). Problemele, care apar în cursul implementării programelor de reabilitare, sunt diferite, de ordin social și psihologic, cele majore ținând de dificultățile și de imposibilitatea de comunicare, astfel reabilitarea fiind posibilă doar pentru o minoritate de pacienți după infarct miocardic. Studiul „PREVENIR survey”, efectuat în Franța la nivel național cu scopul de a menționa caracteristica pacienților care necesită reabilitare, a demonstrat că reabilitarea cardiacă se prescrie la un nivel redus, mai ales, femeilor și persoanelor vârstnice, intervențiile echipei de reabilitologi fiind apreciate mai înalt decât cele ale serviciului de medicină primară (18).

Altele sunt problemele legate de necesitatea controlului medical. Pentru a determina capacitatea pacienților de a stabili intensitatea și eficacitatea exercițiilor Larraza H. et al. (17) au efectuat un studiu comparativ. Analizând capacitatea de efort la finele programului, ei au constatat că pacienții sunt capabili să-și monitorizeze rezonabil intensitatea exercițiului dacă sunt instruiți corespunzător. Mulți pacienți cu maladii cardiovasculare stabile nu necesită întotdeauna monitoringul strict al frecvenței contracțiilor cardiace pentru a trage foloase din programul de reabilitare cardiacă.

Avantajele antrenamentului fizic pentru pacienții după infarct miocardic și revascularizare cardiacă sunt stabilite, însă există puține dovezi privitor la efectul îndepărtat al reabilitării după acest program. Jobin J (20), Boesch C et al. (21) au studiat capacitatea de efort, lipidele sangvine și parametrii activității fizice după 2 ani de la finalizarea programului lunar de reabilitare rezidențială. Pacienții și-au menținut capacitatea lor fizică, erau antrenați în activități fizice, care depășeau nivelurile recomandate de ghiduri. Aceasta demonstrează că programul relativ intens de reabilitare este un catalizator pentru menținerea parametrilor activității fizice și al toleranței la efort fizic după IM.

Concluzii

1. Studiarea neinvazivă a rezervei funcției de pompă a evidențiat următorii factori informativi ai decompensării VS: reducerea vitezei medii de scurtare a fibrelor miocardice, a fracției de ejeție și majorarea vitezei maxime de creștere a presiunii în VS, a presiunii telediastolice și a rezistenței vasculare periferice specifice în condițiile efortului fizic dozat. Decompensarea VS apare o dată cu remodelarea lui la pacienții cu diskinezii parietale și lipsește la celelalte categorii de disfuncție parietală postinfarctică.

2. Importanță decisivă în prognoza insuficienței cardiace după IM are lărgirea cavității atriului stâng, repetarea episoadelor de ischemie în monitoringul ECG, extinderea zonei de ischemie, vârsta avansată a pacienților, durata fazei de umplere lentă a VS, extrasistolia politopică și indexul masei IM. Valorile acestor parametri, incluse consecutiv în analiza discriminantă, au semnificație prognostică pozitivă a dezvoltării insuficienței cardiace severe în 88,9% și permite excluderea acesteia - în 84% de cazuri.

3. Programul de recuperare complexă a influențat considerabil procesul de remodelare postinfarctică a VS, încetinindu-l cu 2-3 ani. Importanță majoră a avut aplicarea lui în primele trei luni

după debutul bolii. Acest efect s-a asociat cu menținerea unui nivel mai înalt al capacității fizice a bolnavilor, păstrarea activității lor profesionale și micșorarea incidenței unor factori de risc (fumatul, nivelul de trigliceride, tendința spre trombofilie). Modul de viață din mediul rural poate fi considerat un factor de risc suplimentar al remodelării postinfarctice a ventriculului stâng.

Bibliografie selectivă

1. Cooper R., Cutler J., Desvigne-Nickens P., Fortmann S.P., Friedman L., Havlik R. et al., *Trends and Disparities in Coronary Heart Disease, Stroke, and Other Cardiovascular Diseases in the United States*. Circulation, 2000, vol.102 (25), p.3137.
2. Steffen-Batey L., Nichaman M.Z., Goff D.C., Frankowski R.F., Hanis C.L., Ramsey D.J., Labarthe D.R., *Change in Level of Physical Activity and Risk of All-Cause Mortality or Reinfarction*. Circulation, 2000, vol.102, p.2204.
3. Hulsmann M., Berger R., Sturm B., Bojic A., Woloszczuk W., Bergler-Klein J., Pach R., *Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure*. European Heart Journal, 2002, vol.23, no.11, pp. 886-891.
4. Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Metcalfe C., Thompson S.G., Coats A.S., Poole-Wilson P.A., Sutton G.C., *Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study*. European Heart Journal, 2002, vol.23, no.11, pp. 877-885.
5. Owen A., Croucher L., *Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure*. European Journal of Heart Failure, 2000, vol.2, pp.65-70.
6. Tanaka T., Fujita M., Nakae I., Tamaki Shun-Ichi, Hasegawa K., Kihara Y., Nohara R., Sawayama Sh., *Improvement of Exercise Capacity by Sarpogrelate as a Result of Augmented Collateral Circulation in Patients with Effort Angina*. J.Am.Coll.Cardiol., 1998, vol.32, pp.1982-1986.
7. Gielen S., Schuler G., Hambrecht R., *Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion*. Circulation, 2001, vol.103 (1), el.
8. Ielammo F., Legramante J.M., Massaro M., Raimondi G., Galante A., *Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity in Patients with Coronary Artery Disease*. Circulation, 2000, vol.102, p.2588.
9. Opasich C., Pinna G.D., Mazza A., Febo O., Riccardi R., Riccardi P.G. et al., *Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure*. European Heart Journal, 2001, vol.22, pp. 488-496.
10. Ю.Н. Беленков, *Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью*, în "Кардиология", 1999, №4, стр.4-7.
11. А.М.Бородина и др., *Влияние физических тренировок на функциональное состояние миокарда у больных перенесших инфаркт миокарда*, în "Кардиология", 1999, №6, стр.15-20.
12. Hirshfeld J.W., Banas J.S., Cowley M., Ellis S.G., Faxon D.P., Jacobs A.K. et al., *American College of Cardiology training statement and recommendations for the structure of an optimal adult interventional cardiology training program 12: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus documents*. J.Am.Coll.Cardiol., 1999, vol.34, pp.2141-2147.
13. Schlant R.C., Friesinger G.C., Leonard J.J., *Clinical Competence in Exercise Testing. A Statement for Physicians From the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology*. J.Am.Coll.Cardiol., 1990, vol.16, no.5, pp.1061-1065.
14. Д.М.Аронов, *Постстационарная реабилитация*, în "Кардиология", 1998, №8, стр.69-80.
15. Н.А.Тарский и др., *Оценка работоспособности и определение метаболического эквивалента по результатам тредмил-теста*, în „Кардиология”, 1998, №7, стр.47-50.
16. Г.В.Погосова, *Школа для больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования*, în „Кардиология”, 1998, №11, стр.81-86.
17. Larraza H., Myers J., Kottman W., Rickli H. Dubach P., *An evaluation of training using self-regulation in a residential rehabilitation program*. J. Cardiopulm Rehabil.2004; 24 (1):27-33.
18. Cottin Y., Cambou J.P., Casillas J.M., Ferrieres J., Cantet C., Danchin N., *Specific profile*

and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. J. Cardiopulm Rehabil. 2004, 24 (1): 38-44.

19. Mayou R., Welstand J., Tyndel S., *Setting up and auditing guideline- and evidence-based cardiac rehabilitation*. Eur J. Cardiovasc Nurs. 2005; 4 (1): 23-28.

20. Jobin J., *Long-term effects of cardiac rehabilitation and paradigms of cardiac rehabilitation*. J Cardiopulm Rehabil. 2005, 25 (2): 103-106.

21. Boesch C., Myers J., Habersaat A., Ilarraza H., Kottman W., Dubach P., *Maintenance of exercise capacity and physical activity patterns 2 years after cardiac rehabilitation*. J. Cardiopulm Rehabil. 2005; 25 (1): 14-21; quiz 22-23.

Rezumat

Studiul a fost efectuat în 2 grupuri de pacienți: gr.1 – 135 de persoane, care au îndeplinit programul de reabilitare spital-sanatoriu-ambulator, majoritatea fiind locuitori ai urbelor, și gr. 2 – 101 de pacienți, care n-au îndeplinit acest program, majoritatea fiind din localitățile rurale. În baza examenului noninvaziv polycardiografic și a testelor de efort dozat au fost selectate criteriile informative pentru a valorifica contractilitatea miocardului, funcția de pompă cardiacă și rezerva ei.

Programul de reabilitare complexă a contribuit la descreșterea manifestărilor ischemice, a indicilor masei infarctului miocardic și a frecvenței dezvoltării diskineziei parietale. S-a constatat o încetinire a progresării procesului de remodelare postinfarctică a ventriculului stâng de 2-3 ani și majorarea toleranței la efort fizic de la 557 ± 51 kgm/min după 3 luni până la 715 ± 52 kgm/min după 36 luni de la infarctul miocardic în absența modificărilor pozitive în grupul de control.

Dovadă a eficacității programului de reabilitare au fost incidența mai mică a dezvoltării insuficienței cardiace, reducerea incidenței factorilor de risc (fumatul, hipertensiunea arterială, nivelul trigliceridelor, tendința spre trombofilie) și restabilirea capacității de muncă la 57,6% de pacienți din gr.1 comparativ cu 41,8% în grupul de control ($P<0,01$).

Summary

The investigation has been carried out in 2 groups of patients: gr.1 – 135 persons underwent a complete rehabilitation program including hospital-sanatorium-ambulatory stages, all being citizens, and control gr.2 – 101 pts, didn't pass this program, the most part of them being country inhabitants. On the basis of noninvasive polycardiografic examination and exercise tests data have been selected the informative criteria for valuing myocardial contractility, cardiac pumping performance and pumping reserve.

The use of a complex program of cardiac rehabilitation contribute to a decrease of myocardial ischemia manifestations being associated by lower myocardial infarction mass indexes and less frequent development of left ventricular (LV) dyskinezia. Thus, a 2-3 years delay in the process of LV remodelation have been achieved in group 1 and beside this the exercise tolerancy increased from 557 ± 51 kgm/min after 3 months to 715 ± 52 kgm/min after 36 months without increasing in myocardial consumption in the absence of positive changes in control group.

Less incidence of heart failure development, the reduction of the risk factors (smoking, arterial hypertension, the level of triglicerides, tendency to trombophilia) and the recovery of the work capacity in 57,6% patients in first group in comparison with 41,8% in control group ($P<0,01$) prove the efficacy of the applied rehabilitation program.

CELULE ENDOTELIALE PROGENITOARE (Aspecte conceptuale și aplicative)

Victoria Ivanov, dr. în medicină, cercet. șt. superior,
Institutul de Cardiologie

Homeostazia vasculară este indispensabilă de funcția și integritatea structurală a endoteliului, regenerarea și reconstrucția adecvată a căruia se impune drept un mecanism natural de prevenire și modulare a aterosclerozei. Până nu demult s-a coroborat conceptul despre posibilitatea realizării acestor procese prin migrația și hiperplazia celulelor endoteliale neafectate adiacente ariilor de alterare a peretelui vascular. Dar, o dată cu decelarea în transplantul renal a celulelor endoteliale derivate din organismul recipientului [1], rata lor, fiind, îndeosebi, apreciabilă în caz de alterare a microcirculației, frontiera viziunii științifice asupra mecanismelor de reendotelizare, angiogeneză și neovascularizare s-a deplasat considerabil. S-a admis în acest sens prezența unui sistem extravascular implicat efectiv în restabilirea alterărilor endoteliale, iar evaluarea lui și influențarea posibilă de stimulare pot contura opțiuni diagnostice și terapeutice importante în cardiologie. Mai mult ca atât, depistarea în peretele vascular a țesutului ectopic, reprezentat de celule mezenchimale stem polipotente [2], a orientat, într-o anumită măsură, cercetările spre sursa de identificare a lor inițială - măduva oaselor (MO).

Studiile axate pe observațiile dinamicii transplantului au evidențiat apariția celulelor mezenchimale stem derivate de MO în sânge, precum și abilitatea lor de a cantona diferite țesuturi structural estropiate, inclusiv peretele vascular. O surpriză a devenit și documentarea faptului sechestrării în sânge a acestor celule de către peretele arterial intact [2], ceea ce confirmă valoarea celui din urmă nu numai ca o destinație a unor celule circulante cu rol regenerator, dar și ca o sursă de elemente celulare ce se vor orienta spre diferite arii vasculare alterate.

Așadar, premisele oportune care au constituit suportul investigațiilor desfășurate în ultimii 5-6 ani în vederea estimării cantitative și calitative a sistemului de protecție și reînnoire a endoteliului vascular au fost demarcate prin: 1) existența unor celule circulante, care au capacitatea de a repara defectul endotelial (*imprimis* grație capacității de proliferație) și 2) originea predilectă a lor fiind MO și chiar însuși peretele vascular.

Întrucât celulele derivate din celulele stem ale MO necesită pentru un proces normal de diferențiere, proliferație și fenotipizare ulterioară parvenirea unor semnale celulare și intercelulare specifice din țesutul-țintă, celulele circulante de origine medulară, care vor adera la epavele endoteliale vasculare și se vor transforma, prin urmare, în endoteliocite mature, au fost definite ca celule endoteliale progenitoare (CEP). Prezența CEP în sângele unui om adult a fost pentru prima dată relatată de către T.Asahara și colab. (1997) [3]. Pornind apriori de la apartenența CEP la vasculogeneza embrionară, autorii au identificat determinantele antigenice respective CD133 (markerul mai imatur) și CD34, precum și markerul vascular VEGFR-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2*). Cu toate acestea se vehiculează probabilitatea existenței și a markerilor VEGF-3 și FGFR-1 (*Fibroblast Growth Factor Receptor-1*) [4].

Mai târziu M.Reyes și colab. (2002) au demonstrat prezența în MO, recoltată de la subiecți sănătoși celule stem, care în mediu de cultură se diferențiază în CEP sub acțiunea VEGF [5], iar în cazul transplantului de MO în sângele venos periferic al recipientului se constată cantități crescânde de CEP donatoare [6]. Aceste investigații au mai evidențiat unele aspecte importante ale CEP, și anume: 1) activitatea lor proliferativă înaltă în cultură: în timp de 4-6 săptămâni numărul final de celule sporește de peste 1000 ori; 2) procesul de diferențiere și de maturizare este asociat de pierderea markerului progenitor incipient CD133 și de conferirea unor opțiuni fenotipice caracteristice celulelor endoteliale mature: expresia NOsec, VE-caderinei și CD31 (PECAM), capacitatea recrutării din sânge a LDL (ultima, de altfel, poate fi un argument în moderarea situației de reducere a colesterolului sangvin în caz de angiogeneză marcată, e.g. tumori).

Deja primele dovezi relatate în favoarea existenței unui sistem extravascular de control și guvernare a integrității și viabilității endoteliului, componenta de bază fiind reprezentată de CEP circulante, au abordat în consecvență un set de momente principiale: 1) mecanismele sechestrării CEP

în sânge și factorii de reglare; 2) inductorii de bază ai adeziunii, cantonării, migrației, diferențierii și proliferării; 3) devierile cantitative și calitative ale CEP circulante în impactul prin factori de risc cardiovascular și dishomeostazia circulatorie, care pot avea certitudine diagnostică și prognostică; 4) posibilități de modulare a activității funcționale a sistemului CEP cu scop terapeutic.

În totalitatea celulelor mononucleare circulante CEP ar constitui o rată de numai 0,01%, însumând deci un număr absolut de circa 4-6 mii celule/ml sânge [7]. Cu toate acestea, nu sunt încă clare aranjamentele fiziologice de realizare a *clearance*-ului acestor celule, precum și sediul unde se produce metabolizarea CEP circulante „neconsumate”. În mod normal turnover-ul celulelor endoteliale în țesutul vascular neafectat este relativ jos, fiind indicat la această conotație $t_{1/2} \approx 3$ ani [8]. În același timp, mobilizarea CEP din rezervorul medular (sinusurile capilare) este influențată de un set de factori endogeni și exogeni, printre care a fost cert validat rolul VEGF, nivelul căruia crește semnificativ în injuriile vasculare și se corelează autentic cu numărul CEP circulante, precum și cu numărul celor încorporate în focarul de alterație endotelială [9]. Administrarea VEGF a determinat la șoriciei o mobilizare rapidă a celulelor stem hematopoietice și a CEP, de vreme ce în prezența anticorpilor monoclonali către acest factor vascular de creștere procesul dat a fost atenuat considerabil [9].

La pacienții cu traumă vasculară acută (indusă prin impact hipotermic) nivelul circulant al CEP a urmat în primele 6-12 ore o creștere de circa 50 de ori (redresarea cantitativă a lor constatându-se după 48-72 de ore), aceasta fiind acompaniată de o dinamică corespunzătoare a VEGF [10]. Transferul genei 165 pentru VEGF a indus în organismul uman majorarea semnificativă a numărului CEP circulante [11]. Semnificații funcționale analoage au fost atribuite și altor factori de control angiopoietic: angiopoietina-1, factorul de creștere a fibroblaștilor, factorul placentar de creștere, SCDGF-1 (Stromal Cell Derived Growth Factor-1) etc. [12, 13, 14]. SCDGF-1 este o citochină, care reglează și traficul celulelor stem hematopoietice dintre MO și circulația periferică, fiind conceptual importantă și abilitatea ei de a proteja CEP împotriva acțiunii factorilor de inducție a apoptozei celulare [15]. În genere, rolul universal al SCDGF-1 în homeostazia vasculară poate fi consolidat și grație medierii recrutării de progenitori pentru celulele vasculare musculare netede propice procesului de restabilire a integrității peretelui vasului și respectiv a remodelării vasculare benefice [16].

De menționat că stimulul natural al eritropoiezei, eritropoietina, de asemenea, s-a dovedit a fi un stimulator potent al eliberării de CEP [17]. Astfel, F.Bahlmann și colab. (2003) au raportat despre o triplare a numărului de CEP la pacienții cu afecțiune renală tratați 2-6 săptămâni cu eritropoietină [18]. Administrarea factorului de stimulare a coloniei granulocitare a determinat la oameni o creștere și mai pronunțată a CEP, de circa 5-10 ori [19].

O serie de chemochine cu acțiune atractantă pentru monocite, expresia cărora sporește esențial în leziunile aterosclerotice, pot avea implicație directă în mobilizarea CEP [20], fapt ce poate potența influențele stimulatorii ale VEGF, care, de asemenea, este supraexpresat în aceste condiții patologice [21]. Posibil, chiar și chemochina derivată din cheratinocite participă în controlul activității proceselor de reendotelizare, proliferare și creștere a structurilor vasculare prin intermediul stimulării sistemului de celule progenitoare derivate de MO, inclusiv CEP [22].

Majoritatea factorilor de creștere și citochinele cu abilitate stimulatorie asupra CEP sporesc cantitativ în alterările vasculare (*imprimis* aterosclerotice) asociate de disfuncția celulelor endoteliale și/sau moartea lor. Deci, în paralel cu procesul de lezare a endoteliului și afectarea funcției vasculare (în primul rând, reactivitatea endotelio-dependentă), este amorsată și exacerbarea injuriei aterosclerotice (cu predilecție destabilizarea plăcii aterogene) și crește, astfel, riscul accidentelor vasculare prin activarea metaloproteinazelor [21], care facilitează, în același timp, sechestrarea celulelor hematogene în sânge [23]), prin mobilizarea CEP, reparația vasului, iar în caz de alterare tisulară ireversibilă (e.g. infarctul acut) se declanșează angiogeneza și neovascularizarea.

De menționat în acest context că epavele celulelor endoteliale apoptotice pot deveni niște stimuli apreciabili ai proliferării și diferențierii CEP [24], deoarece injuriile endoteliale deseori se desfășoară prin apoptoză, iar acest aranjament reprezintă un traseu important de semnalizare și stimulare a proceselor de reendotelizare.

Totodată, incidența înaltă a maladiilor cardiovasculare, determinate și asociate de disfuncția endotelială, indică și riscul incompetenței sistemului CEP, sensibilizând, în același timp, interesul real

față de evaluarea complexă (cantitativă și funcțională) a CEP în cadrul diferitelor afecțiuni circulatorii și/sau în impactul factorilor de risc major pentru acestea cu scopul de a demarca anumite valori de ordin diagnostic și prognostic. Studiile clinico-experimentale care s-au derulat în ultimii ani au furnizat date prodigioase în favoarea acestei entități conceptuale.

M.Vasa și colab. (2001) au relatat despre o reducere concludentă a CEP circulante și a capacității lor proliferative la 45 de pacienți cu semne de cardiopatie ischemică (CPI), versus indicii documentați la 15 voluntari sănătoși de aceeași vârstă [25]. Valorile decelate s-au corelat semnificativ cu numărul factorilor de risc: hipertensiune arterială, fumat, antecedente familiale.

Diminuarea semnificativă a CEP a fost urmărită nu numai în angina pectorală stabilă (44 de pacienți), dar și la pacienții (n=33) cu sindromul coronarian acut, devierile cantitative fiind asociate de o incidență mai înaltă a evenimentelor cardiovasculare, estimate prin stratificarea Kaplan-Meier [26]. Analiza multifactorială a evidențiat că numărul CEP poate fi un predictor independent de mare considerație în prognosticul maladiei (HZ [*hazard ratio*] =3,9; p<0,05).

Numărul CEP circulante se anunță a fi un predictor autentic pentru reactivitatea endoteliu-dependentă cu o semnificație mai concludentă în comparație cu factorii de risc major pentru afecțiunile coronariene, fiind, totodată, corelativ cu scorul de risc Framingham [27].

P.Lambiase și colab. (2004) au semnalat despre o corelație pozitivă strânsă între indicele fluxului coronarian colateral la 30 de pacienți cu afecțiune coronariană severă și numărul de celule CD34+/CD133+ circulante [28]. Mai mult ca atât, numărul de CEP diferențiate în cultură, care au fost preluate de la pacienții cu valoarea jetului coronarian de < 2,5 (*sistem colateral inadecvat*), s-a dovedit a fi cu 70% inferior valorilor apreciate la pacienții cu indicele colateral ce depășește 2,5. Totodată, autorii nu au depistat micșorarea factorilor mitogeni. Aceste evidențe certifică încă o dată rolul crucial al CEP în revascularizarea zonei ischemice și pot modela mai amplu conceptul umoral și celular asupra mecanismelor de inducție a sistemului coronarian colateral la pacienții cu CPI, idee ce se încadrează în datele experimentale ce au demonstrat fortificarea neovascularizării zonei ischemice prin intermediul CEP [29, 30, 31].

Recent, N.Werner și M.Bohm (2005) au raportat despre primele date ale unui trial care a înrolat 500 de pacienți cu CPI documentată angiografic [EPCAD, *Endothelial Progenitor Cells in Patients with Coronary Artery Disease*], în care s-a trasat ca scop studierea numărului și activității funcționale a CEP, precum și corelația acestor indici cu funcția endotelială, eficiența trainingului fizic și a terapiei farmacologice [32]. Este cert că reducerea numărului și a abilității funcționale a CEP în CPI se pot califica ca un predictor de risc al maladiei, deci se impune prin valoare diagnostică și, totodată, prognostică.

Noi, de asemenea, am reușit să demonstrăm pe un lot de 24 de pacienți cu CPI deprecierea numerică a CEP circulante, comparativ cu nivelul acestora la 15 voluntari sănătoși cu vârstă similară, în asociere cu creșterea multiplă a numărului de celule endoteliale apoptotice [33]. În plus, capacitatea de adeziune și proliferativă a CEP în cultura celulară a fost semnificativ diminuată. Ambii indici (cantitativ și calitativ) s-au corelat autentic cu numărul de artere coronariene afectate.

Micșorarea numărului de CEP circulante a fost caracteristică și pentru insuficiența cardiacă, în proporție directă cu severitatea disfuncției cardiace [34, 35], precum și pentru vasculopatii [36], și pentru restenoizarea „*in-stent*” [37].

Diabetul zaharat, o precondiție oportună a maladiilor cardiace, de asemenea, asociază perturbarea sistemului CEP, iar celulele recoltate de la pacienții diabetici se impun printr-o capacitate precară de declanșare a angiogenezei *in vitro* [38, 39]. Cu aceasta se corelează evident și tulburarea reactivității vasculare la pacienții cu diabet [21].

O premisă importantă care interesează funcționarea normală a sistemului de celule progenitoare derivate de MO este vârsta [40, 41, 42], cu avansarea căreia se diminuează eficiența reendotelizării și neovascularizării [43, 44]. Remarcabil că la subiecții tineri cu CPI numărul de CEP după *by-pass* crește, iar la pacienții în senescență acest fenomen nu a fost demonstrat [45].

Într-un studiu experimental J.Edelberg și colab. (2002) au evaluat stimularea procesului de neovascularizare la șoriceii bătrâni, cărora le erau transplantate CEP derivate din MO al șoriceilor tineri [46]. Totodată, modificările exhaustive ale CEP induse de vârstă pot fi amplificate și accelerate

sub acțiunea diferiților factori de risc cardiovascular (dislipidemii, fumat, hipertensiune arterială, hipodinamie etc.) [10, 47].

Așadar, CEP reprezintă o pârghie apreciabilă în remodelarea benefică a disfuncției și alterărilor endoteliale, dar activitatea lor este compromisă în patologia cardiovasculară și impactul diferiților factori de risc pentru homeostazia circulatorie. În același timp, aceste opțiuni deschid noi posibilități terapeutice în sensul modulării proceselor de mobilizare, adeziune, migrație și proliferație a CEP, iar folosirea lor nemijlocită poate deveni un suport pentru medicina regenerativă [48, 49, 50, 51].

Au fost deja realizate câteva mici trialuri care au demonstrat eficiența și perspectiva acestor opțiuni terapeutice [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58]. M. Stamm și colab. (2003) au validat beneficiile administrării celulelor CD133 în zona de infarct miocardic vechi la 6 pacienți cu *by-pass* coronarian, care s-au manifestat prin ameliorarea perfuziei zonei alterate și a funcției ventriculare globale pe o perioadă de supraveghere de 3-9 luni [52].

Rezultate similare s-au obținut și la infuzia intracoronariană a precursorilor medulari mononucleari la pacienții cu infarct miocardic cu o vechime de 5-9 zile [53] sau la 20 de pacienți cu infarct de 4 de zile [54]. În ultimul caz, în paralel cu ameliorarea indicilor funcționali ecocardiografici ai cordului, s-a estimat și creșterea rezervei coronariene, fapt ce denotă restabilirea funcției endoteliale și densificarea rețelei de colaterale. Important conceptual este și detaliul că beneficiul restabilirii funcționale postinfarctice s-a corelat cu capacitatea de migrațiune a CEP [55], sugerând, astfel, importanța stimulării acestei caracteristici și prin alte metode.

Promițătoare sunt rezultatele trialului desfășurat timp de un an (60 de pacienți cu infarct miocardic, randomizați în 2 loturi egale, care au administrat terapie convențională sau combinația ei cu perfuzia intracoronariană a CEP CD34+), publicate recent, ce au certificat îmbunătățirea funcției ventriculului stâng, reducerea volumelor sistolice și diastolice, precum și a zonei de infarct prin terapia celulară [56].

Date similare s-au raportat și la sfârșitul trialului BOOST [57], precum și în studiul clinic-experimental realizat de Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J et al., 2004 [58]. Administrarea transendocardică a celulelor progenitoare mononucleare derivate de MO s-a soldat, de asemenea, cu o dinamică pozitivă a perfuziei ventriculului stâng și reducerea incidenței episoadelor de ischemie la pacienții cu CPI severă [59, 60]. De menționat că în toate aceste cazuri de terapie celulară, efecte adverse cardiace sau extracardiace nu s-au constatat, pentru că s-au utilizat *patern*-uri autoloage, iar celulele utilizate au fost purificate, fapt apreciabil, întrucât utilizarea celulelor medulare integrale a dus la calcificații miocardice profunde [61].

În alte aranjamente, activarea procesului de reendotelizare și neovascularizare în patologia cardiovasculară sau în impactul factorilor de risc se realizează datorită stimulării sistemului CEP prin administrarea statinelor [62, 63, 64, 65] sau citochinelor (VEGF, SCDGF-1, G-CSF) [66, 67, 68, 69]. De menționat în acest context că estrogenii, reprezentând un factor natural de mobilizare a CEP, de asemenea pot fi antrenați cu scop terapeutic [70].

Managementul nonfarmacologic de activare a sistemului CEP este actualmente vizat prin trainingul fizic [71, 72, 73].

În concluzie se poate certifica perspectiva diagnostică, profilactivă și terapeutică a afecțiunilor endoteliale și a sechelelor lor însumate în patologia cardiovasculară prin utilizarea celulelor endoteliale progenitoare.

Bibliografie selectivă

1. Lagaagi E.L., Cramer-Knijnenburg G.F., Van Kemenade F. et al., *Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection*. Lancet, 2001, 357: 33-7.
2. Abedin M., Tintut Y., Demer L., *Mesenchymal stem cells and the artery wall*. Circulation research, 2004, 95:671-3.
3. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al., *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science, 1997, 275: 964-7.
4. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R., *VEGFR-3 and CD 133 identify a population of CD 34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells*. Blood, 2003, 101: 168-72.

5. Reyes M., Dudek A., Jahagirdar B. et al., *Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow*. J Clin Invest, 2002, 109: 337-46.
6. Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A. et al., *Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood*. J Clin Invest, 2000, 105: 71-7.
7. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al., *Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease*. Circulation, 2001, 103: 2885-90.
8. Schwartz S.M., Benditt E.P., *Clustering of replicating cells in aortic endothelium* Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 1976, 73(2): 651-3.
9. Hattori K., Dias S., Heissing B. et al., *Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells*. J Exp Med, 2001, 193: 1005-14.
10. Gill M., Dias S., Hattori K. et al., *Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2 and AC133 endothelial precursor cells*. Circulation Research, 2001, 88(2): 167-74.
11. Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al., *Vascular endothelial growth factor 165 gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects*. Circulation Research, 2000, 86: 1198-1202.
12. Szmitko P.E., Fedak P.W.M., Weisel R.D. et al., *Endothelial progenitor cells*. Circulation, 2003, 107: 3093-100.
13. Bahlmann F.H., De Groot K., Spandau J.M. et al., *Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells*. Blood, 2004, 103: 921-6.
14. Urbich C., Dimmeler S., *Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular biology*. Circulation Research, 2004, 95: 343-5.
15. Yamaguchi J., Kusano K.F., Masuo O. et al., *Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization*. Circulation, 2003, 107: 1322-8.
16. Schober A., Knarren S., Lietz M. et al., *Crucial role of stromal cell-derived factor-1 alpha in neointima formation after vascular injury in apoptosis*. Circulation, 2003, 108: 2491-7.
17. Aicher A., Zeiher A.M., Dimmeler S., *Mobilizing endothelial progenitor cells*. Hypertension, 2005, 45: 321-6.
18. Bahlmann F.H., De Groot K., Duckert T. et al., *Endothelial progenitor cells and differentiation is regulated by erythropoietin*. Kidney, 2003, 64: 1648-52.
19. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. et al., *Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors*. Blood, 2000, 95: 952-8.
20. Weber C., Schober A., Zernecke A., *Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1997-2008.
21. Popovici M., Cobet V., Ivanov V., Todiraş M., Popovici I., *Endoteliul și patologia vasculară*. Chişinău, 2005, 196 p.
22. Liehn E.A., Schober A., Weber C., *Blockade of keratinocyte-derived chemokine inhibits endothelial recovery and enhances plaque formation after arterial injury in apolipoprotein E-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1891-6.
23. Zammaretti P., Zisch A.H., *Adult endothelial progenitor cells. Renewing vasculature*. IJBCB, 2005, 37: 493-503.
24. Hristov M., Weber C., *Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance*. J Cell Mol Med, 2004, 8(4): 498-508.
25. Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. et al., *Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease*. Circ Res, 2001, 88: 1-7.
26. Schmidt-Lucke C., Rossig L., Fichtlscherer S. et al., *Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events*. Circulation, 2005, 111: 2981-7.
27. Hill J.M., Zalos G., Halcox et al., *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med, 2003, 348: 593-600.

28. Lambiase P., Edwards R., Anthopoulos P. et al., *Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support*. *Circulation*, 2004, 109: 2986-92.
29. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al., *Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization*. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1527-36.
30. Shintai S., Murohara T., Ikeda H. et al., *Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation*. *Circulation*, 2001, 103: 897-903.
31. Schatteman G.C., Hanlon H.D., Jiao C. et al., *Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice*. *J Clin Invest*, 2000, 106: 571-8.
32. Werner N., Bohm M., *Vascular progenitor cells and atherosclerosis*. *E-Journal*, 2005, 13(36): 1-4.
33. Ivanov Victoria, Popovici M., Costin S. et al., *Altered balance between circulating endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cells in patients with coronary artery disease*. ESC Congress 2005, 3-7 September 2005, in Stocholm, Sweden.
34. Heeschen C., Lehman R., Honold J. et al., *Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear derived from patients with chronic ischemic heart disease*. *Circulation*, 2004, 109: 1615-22.
35. Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A. et al., *CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure*. *Circulation*, 110: 1209-12.
36. Simper D., Wang S., Deb A. et al., *Endothelial progenitor cells are decreased in blood of cardiac allograft patients with vasculopathy and endothelial cells of non cardiac origin are enriched in transplant atherosclerosis*. *Circulation*, 2003, 107: 143- 9.
37. George J., Herz I., Goldstein E. et al., *Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-sent restenosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: e57- e60.
38. Loomans C.J.M., De Koning E.J.P., Staal F.J.T. et al., *Endothelial progenitor cell dysfunction. A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type I diabetes*. *Diabetes*, 2004, 53: 195-9.
39. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M. et al., *Human endothelial progenitor cells from type II diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures*. *Circulation*, 2002, 106: 2781-6.
40. Dzau V.J., Gneccchi M., Pacholri A.S., Morello F., *Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases*. *Hypertension*, 2005, 46: 7-16.
41. Rauscher F.M., Goldschmidt-Cleermont P.J., Davis B.H. et al., *Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis*. *Circulation*, 2003, 108: 457-63.
42. Kawamoto A., Gwon H.C., Iwaguro H. et al., *Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia*. *Circulation*, 2001, 103: 634-7.
43. Rivard A., Fabre J.E., Silver M. et al., *Age dependent impairment of angiogenesis*. *Circulation*, 1999, 99: 111-20.
44. Gennario G., Menard C., Michaud S.E. et al., *Age-dependent impairment of reendothelization after arterial injury: role of vascular endothelial growth factor*. *Circulation*, 2003, 107: 230-3.
45. Scheubel R.J., Zorn H., Rolf-Edgar S. et al., *Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. *A AM Col Cardiol*, 2003, 42: 2073-80.
46. Edelberg J.M., Tang L., Hattori K. et al., *Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function*. *Circ Res*, 2002, 90: e89-e93.
47. Francis S., *Endothelial progenitor cells and coronary artery disease*. *Heart*, 2004, 90: 591-2.
48. Khakoo A., Finkel T., *Endothelial progenitor cells*. *Annual Review of Medicine*, 2005, 56: 79-101.
49. Ingram D.A., Caplice N.M., Yoder M.C., *Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells*. *Blood*, 2005, 106(5): 1625-31.

50. Thum Th., Bauersachs J., *Spotlight on endothelial progenitor cell inhibitors: short review.* *Vascular Medicine*, 2005, 10: 59-64.
51. Rafii S., Lyden D., *Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration.* *Nat Med*, 2003, 9: 702-12.
52. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D. et al., *Autologous bone-marrow transplantation for myocardial regeneration.* *Lancet*, 2003, 361: 45-6.
53. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al., *Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans.* *Circulation*, 2002, 106: 1913-8.
54. Assmus B., Schachlinger V., Teupe C. et al., *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI).* *Circulation*, 2002, 106: 3009-17.
55. Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. et al., *Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* *Circulation*, 2003, 108: 2212-8.
56. Schachinger V., Assmus B., Britten M.B. et al., *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI trial.* *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1690-9.
57. Wollert K.C., Meyer G.P., Latz J. et al., *Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial.* *Lancet*, 2004, 364: 141-8.
58. Fernandez-Aviles F., San Roman J.A., Garcia-Frade J. et al., *Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction.* *Circ Res*, 2004, 95: 742-8.
59. Perin E.C., Dohmann H.F.R., Borojevic R. et al., *Transendothelial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure.* *Circulation*, 2003, 107:2294-302.
60. Tse H.F., Kwong Y.L., Chan J.K.F. et al., *Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation.* *Lancet*, 2003, 361: 47-9.
61. Yoon Y.S., Park J.S., Tkebuchava T. et al., *Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction.* *Circulation*, 2004, 109: 3154-7.
62. Landmesser U., Engberding N., Bahlmann F.H. et al., *Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase.* *Circulation*, 2004, 110: 1933-9.
63. Spyridopoulos I., Haendeler J., Ubrich C. et al., *Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells.* *Circulation*, 2004, 110(9): 3136-42.
64. Llevadot J., Murasawa S., Kureishi S. et al., *HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells.* *J Clin Invest*, 2001, 108: 399-405.
65. Walter D.H., Rittig K., Bahlmann F.H. et al., *Statin therapy accelerates reendothelization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells.* *Circulation*, 2002, 105: 3017-24.
66. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B. et al., *Effect of stromal cell-derived factor 1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy.* *Lancet*, 2003, 362: 697-703.
67. Hiasa K., Ishibashi M., Ohtani K. et al., *Gene transfer of stromal cell-derived factor 1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization.* *Circulation*, 2004, 109: 2454-61.
68. De Falco E., Porcelli D., Torella A.R. et al., *SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells.* *Blood*, 2004, 104: 3348-72.
69. Powell T.M., Paul J.D., Hill J.M. et al., *Granulocyte colony stimulating factor mobilizes*

functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1-6.

70. Strehlow K., Werner N., Berweiler J. et al., *Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. Circulation, 2003, 107: 3059-65.*

71. Laufs U., Werner N., Link A. et al., *Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation, 2004, 109: 220-6.*

72. Prior B., Yang H., Terjung R., *What makes vessels grow with exercise training? J Appl Physiol, 2004, 97: 1119-28.*

73. Sandri M., Adams V., Gielen S. et al., *Effect of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes. Circulation, 2005, 111: 3391-9.*

Rezumat

Celulele progenitoare derivate de măduva oaselor sunt implicate în procesele de reparație tisulară. În lucrarea prezentă au fost evaluate viziunile contemporane asupra rolului celulelor endoteliale progenitoare în reendotelizare și neovascularizare, precum și oportunitățile de reglare a sechestrării lor în sânge, de aderare la zona alterativă, migrațiune, proliferare și diferențiere. De asemenea, sunt expuse unele posibilități diagnostice ale maladiilor cardiovasculare prin estimarea acestor celule în sânge și cultură, de asemenea și ultimele realizări aplicative în cardiologie.

Summary

Bone marrow derived progenitor cells are implicated in the processes of tissular reparation. In present work are evaluated the contemporary visions upon endothelial progenitor cells in reendothelization and neovascularization as well as the regulatory opportunities of their sequestration into blood, attachment to alterative zone, proliferation and differentiation. Are also emphasized a few diagnostic possibilities of cardiovascular maladies thereby of these cells estimation in blood and culture, and the recent applied realization in cardiology.

CORELAȚIA UNOR MARCHERI POLIMORFI AI GENELOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI 1 ȘI A RECEPTORILOR TIP 1 AI ANGIOTENSINEI 2 CU EXTINDEREA PROCESULUI ATEROSCLEROTIC ÎN ARTERELE CORONARIENE

Valeriu Istrati¹, dr.h. în medicină, prof.univ., **Diana Manea**¹, dr. în medicină, conf. univ., **Nicolae Barbacar**², dr.h. în biologie, prof.univ., **Oleg Calenici**³, dr.h. în medicină, **Ghenadie Calin**¹, lector univ., **Victor Popescu**⁵, dr. în biologie, **Vladimir Gura**⁴, **Andrei Ichim**¹, dr. în medicină, conf.univ.,
USMF „N.Testemițanu”¹, Institutul de Genetică al AȘ RM², Institutul de Cardiologie³,
Spitalul Clinic Republican⁴, Laboratorul de Genetică al USMF „N.Testemițanu”⁵

Deși în domeniul descifrării mecanismelor patogenetice ale CPI și în tratamentul ei au fost obținute succese incontestabile, totuși incidența acestei maladii în țările cu un nivel înalt de dezvoltare continuă să dețină primul loc printre cauzele mortalității.

Heterogenitatea incidenței CPI este considerabilă în diverse populații, fapt care, în mare măsură, ține de prevalența anumitor factori de risc. Printre factorii de risc nemodificabili predispoziția genetică are o pondere deosebită. Cercetările din ultimii ani în domeniul biologiei și geneticii moleculare au adus argumente majore în favoarea implicării factorilor genetici în patogeniza aterosclerozei. Dintre factorii de risc genetici, cel mai mult au fost studiați polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) și polimorfismul genetic al receptorilor tip 1 ai angiotensinei II (AT1R).

Polimorfismul genetic al genelor ACE și AT1R și bolile coronariene

Rezultatele cercetărilor confirmă faptul că o concentrație mai înaltă a ACE în peretele vascular induce o sinteză suplimentară locală a angiotensinei II, care difundează în circuitul sangvin și influențează structura și funcția endoteliului vascular, realizând o acțiune vasospastică marcată și o proliferare a celulelor netede musculare ale țesutului vascular cu migrația lor ulterioară în intimă.

În cercetarea prezentă am analizat polimorfismul A1166C din a treia parte netranslată a genei AT1R și polimorfismul INSERTION / DELETION (I/D), care constă în prezența (insertion) sau absența (deletion) fragmentului din 287 de nucleotide *alu*-repetitive în intronul 16 al genei ACE. Se poate presupune că variațiile expresivității sau structurii enzimei de conversie a angiotensinei sau a receptorilor AT1R drept rezultat al mutațiilor în structura genelor vor duce la modificări ale tonusului vascular și la proliferarea elementelor peretelui vascular. Din aceste motive genele ACE și AT1R sunt considerate unele dintre cele mai importante gene-candidate pentru inițierea afecțiunilor coronariene.

Scopul lucrării a fost aprecierea incidenței variantelor alelice ale genei AT1R (polimorfismul 1166A/C) și ale genei ACE (polimorfismul I/D) la pacienții cu cardiopatie ischemică pentru evidențierea pe viitor a markerilor predictorilor molecular - genetici ai evenimentelor acute ale CPI.

Obiectivele lucrării au inclus determinarea variantelor alelice 1166A/C ale genei AT1R și I/D ale genei ACE la pacienții cu CPI de origine aterosclerotică, confirmată coronarangiografic, pentru stabilirea valorii lor diagnostice.

Material și metode. Obiectul studiului l-au constituit 90 de pacienți, vârsta medie $57,58 \pm 0,85$ ani, cu diagnosticul clinic de cardiopatie ischemică, confirmată prin testele specifice instrumentale (ECG, EcoCG și coronarografie), care s-au aflat sub observație în următoarele instituții medicale: Clinica Cardiologică Republicană, Spitalul Clinic Republican, Clinica Spitalului Militar.

Vârsta de debut clinic al maladiei (stabilită prin anamneză sau în baza documentelor medicale) a fost cuprinsă între 35-62 de ani. Vârsta medie de debut clinic al bolii a fost de $54,49 \pm 1,309$ ani.

În cadrul cercetărilor în lotul de bază au fost evidențiați 10 pacienți, la care s-au determinat următorii parametri: (1) Indicele Masei Corporale $< 27 \text{ kg/m}^2$; (2) colesterolul seric $< 4,2 \text{ mmol/l}$; (3) HDL-colesterolul $> 1,0 \text{ mmol/l}$; (4) LDL-colesterolul $< 3,2 \text{ mmol/l}$; (5) trigliceridele serice $< 2,3 \text{ mmol/l}$; persoanele în cauză au negat tratamentul antilipidemic în antecedente. În conformitate cu protocolul Institutului INSERM din Paris al examinării subiecților cu CPI, acești 10 pacienți au format lotul de persoane cu risc redus al CPI după indicii lipidemiei serice.

Lotul de control a fost constituit din 77 de persoane fără maladii cardiovasculare sau diabet zaharat, fapt care s-a verificat prin culegerea anamnezei, completarea chestionarului CINDI, examinarea clinică și efectuarea ECG, selectate pentru a corespunde lotului de bază după sex și vârstă.

Analize genetice. Probele de ADN au fost extrase din sânge prin metoda de prelucrare cu Proteinaza K și purificare cu amestec fenol: cloroform: alcool izoamilic (25:24:1). Reacția de polimerizare în lanț (PCR) s-a efectuat după recomandările standard și condițiile expuse în lucrarea lui Rigat B. (7).

Rezultate și discuții. Conform datelor colectate, a fost creată o bază de date, care conține informații despre cele două grupe de persoane incluse în studiu – lotul de pacienți cu date clinico-instrumentale ale aterosclerozei coronariene manifeste și lotul martor. Analiza electroforetică a fragmentelor genomice amplificate a demonstrat prezența secvențelor, care formează genotipurile II, DD și ID ale genei ACE și identificarea spectrelor polimorfe de AND în gena AT1R cu depistarea corespunzătoare a genotipurilor AA, AC și CC.

Polimorfismul I/D al genei ACE

În mediul pacienților cu CPI genotipul DD-ECA s-a înregistrat în 27,5 % de cazuri. Astfel, genotipul DD al genei ECA s-a constatat veridic mai frecvent în mediul pacienților cu CPI comparativ în lotul martor, unde s-au înregistrat doar 12% de purtători ai genotipului DD ($p=0,038$) (*tab. I*).

Distribuția genotipurilor I/D –ACE în loturile de bază

	Lotul martor (n=77)	Lotul de bază de pacienți (n=90)	p (χ^2)	p (Fisher)
Genot. II	32 % (25)	19,6 % (20)	0,091	0,106
Genot.ID	56 % (45)	52,9 % (54)	0,722	0,733
Genot.DD	12 % (10)	27,5 % (28)	0,032*	0,038*

Notă: * p< 0,05.

În lotul similar de pacienți s-a determinat genotipul II-ECA în 19,6% de cazuri, incidența lui fiind de 1,6 ori mai mică comparativ cu subiecții din lotul martor, însă statistic această diferență este nesemnificativă (p=0,106).

Implicațiile polimorfismului I/D al genei ECA în gradul de manifestare a procesului aterosclerotic s-a cercetat prin studiul frecvenței genotipurilor I/D în raport cu numărul arterelor coronariene majore afectate (stenoză mai mare de 60%), pacienții cu CPI fiind repartizați în 3 loturi - cu leziune monocoronariană, cu leziuni bicoronariene și cu leziuni tricoronariene (tab.2).

Incidența genotipurilor I/D ale genei ECA în raport cu gradul de afectare a arterelor coronariene

Indicii	Genotip II	Genotip ID	Genotip DD	Total
Cu leziune monocoronariană	18,5 %	56 %	25,5 %	31 % (28)
Cu leziuni bicoronariene	15,5 %	46 %	38,5 %	45 % (40)
Cu leziuni tricoronariene	14,5 %	57 %	28,5 %	24 % (22)

Astfel, nu am constatat o evidență concludentă a corelației genotipului DD-ECA cu un număr mai mare al arterelor coronariene afectate (p=0,09).

Polimorfismul A1166C al genei AT1R

În ambele loturi examinate predomina varianta genei AT1R cu alela A în poziția 1166 (genotipurile AA și AC), fapt înregistrat și în studiile efectuate anterior în mai multe populații (1,2).

În lotul martor s-a determinat următoarea repartizare a genotipurilor investigate: AA - 69,8%; AC – 23,37%; CC – 7,79% (fig.1). Incidența variantei AA a fost cea mai înaltă (de 8,5 ori mai mare comparativ cu incidența variantei CC).

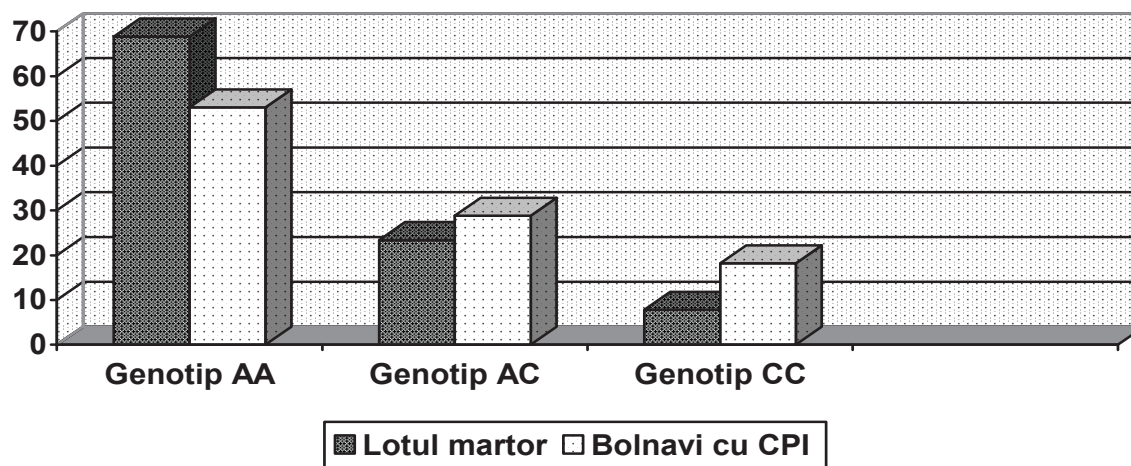


Figura 1. Incidența comparativă a genotipurilor A/C ale genei AT1R în lotul martor și în lotul pacienților cu CPI

Între pacienții cu CPI incidența genotipurilor investigate s-a distribuit în felul următor : AA - 53,03% de cazuri; AC – 28,78% de cazuri; CC – 18,19% cazuri (fig.1). Incidența homozigotelor CC a fost statistic concludent mai înaltă în lotul pacienților cu CPI (18,19% în lotul cu CPI și 7,79% în lotul martor)(p=0,048).

Implicațiile variantelor alelice 1166A/C - AT1R în gradul de manifestare a procesului aterosclerotic s-a cercetat prin studiul frecvenței genotipurilor A/C în raport cu numărul arterelor coronariene majore afectate (stenoză mai mare de 60%) (tab.3).

Tabelul 3

Incidența variantelor alelice ale genei AT1R (după markerul polimorf 1166A/C) în raport cu gradul de afectare a arterelor coronariene

<i>Indicii</i>	<i>Genotipul AA</i>	<i>Genotipul AC</i>	<i>Genotipul CC</i>
Persoane fără CPI	32 %	56 %	12 %
Cu leziune monocoronară	19 %	57 %	24 %*
Cu leziuni bicoronariene	15,5 %	46 %	38,5 %*
Cu leziuni tricoronariene	14,5 %	57 %	28,5 %*

Frecvența determinării genotipului CC este veridic mai înaltă (versus lotul martor) la pacienții cu afectare bi- și tricoronariană (38,5% și 28,5%, p<0,05). Dar în lotul pacienților cu leziuni tricoronariene incidența genotipului CC este mai joasă comparativ cu mediul pacienților cu leziuni bicoronariene (28,5 % și 38,5%).

Astfel, în baza comparării distribuirii genotipurilor în loturile formate nu am constatat o evidență statistic veridică a corelației genotipului DD-ECA sau a genotipului CC-AT1R cu un număr mai mare al arterelor coronariene afectate (p=0,09).

Polimorfismul I/D al genei ACE la persoanele cu risc redus al CPI

În acest studiu au fost cercetate particularitățile incidenței genotipurilor I/D ale genei ACE la pacienții considerați cu risc redus al CPI după parametrii lipidemiei serice (tab.4).

În mediul pacienților „cu risc coronarian redus” genotipul II al genei ECA s-a apreciat numai la o singură persoană (10 % cazuri). Genotipul DD-ECA s-a înregistrat în 40 % de cazuri semnificativ mai frecvent comparativ cu lotul martor (p=0,041).

Tabelul 4

Distribuția genotipurilor la pacienții cu risc redus coronarian după indicii lipidemiei serice

<i>Genotipul I/D</i>	<i>II</i>	<i>ID</i>	<i>DD</i>
Lotul martor (n=77)	32 %	56 %	12 %
Lotul de pacienți cu CPI (n=90)	20 %	53 %	27 %
Lotul de pacienți cu risc redus al CPI: IK < 27 kg/m ² și + normolipidemie (n=10)	10 % (1)	50% (5)	40% (4)
p (χ^2)	0,032*		0,030*
p (Fisher)	0,049*		0,041*

* p < 0,05.

Conform datelor prezentate mai sus, persoanele cu risc redus al CPI după criteriile indicilor profilului lipidic și ai masei corporale, dar posesoare ale genotipului DD-ECA, manifestă mai frecvent semne clinice ale CPI comparativ cu purtătorii altor genotipuri (II sau ID) .

Astfel, în mediul pacienților cu indici normali ai lipidogramei semnificația genotipului DD-ECA în calitate de factor de risc este statistic mai înaltă.

Problema privind semnificația genelor AT1R și ACE (directă sau indirectă) în patogenia CPI

rămâne nesoluționată. În afară de comunicările despre semnificația genotipurilor CC al genei AT1R și DD al genei ACE în patogenia CPI (1,2,3,4,5) se publică rapoarte, în care se demonstrează absența unei astfel de corelații (6,7), fapt care impune efectuarea cercetărilor suplimentare în populații aparate.

Concluzii

1. S-a determinat o asociație pozitivă statistic semnificativă a prezenței variantelor alelice CC al genei AT1R și DD al genei ACE cu manifestarea cardiopatiei ischemice.
2. S-a constatat că la pacienții cu manifestări ale CPI prezența concomitentă a genotipurilor CC-ATR1 și a DD-ACE nu se înregistrează mai frecvent comparativ prezența lor separată (în cercetarea noastră nu s-a confirmat efectul lor sinergic).
3. Nu s-a determinat o corelație certă între variantele genetice 1166 A/C - AT1R sau I/D - ACE și gradul de afectare a arterelor coronariene.
4. Incidența genotipului DD-ACE a fost semnificativ mai înaltă, inclusiv în mediul pacienților cu CPI fără unii factori de risc „clasici” (dislipidemie, exces de masă corporală).
5. În perspectivă analiza genotipică în familii va permite estimarea gradului de risc de dezvoltare a CPI.

Bibliografie selectivă

1. C. Fatini, R. Sestini et al., *Molecular assay for the RAS complex: ACE, AGT, AT1R genes and increased risk of coronary heart disease*. Biomedicine Database, 0117.
2. Cambien F., Poirier O. et al., *Deletion polymorphism in the gene ACE is a potent risk factor for myocardial infarction*. Nature 1992, 359: 641-644.
3. Poirier O, Georges J. et al., *New polymorphisms of angiotensin II type 1 receptors gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study*. J Hypertens 1998; Oct 16:10:1443-1447.
4. Л.О. Минушкина, Д.А. Затеишиков и др., *Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (m1) ангиотензина 2 у больных ИБС*. // Кардиология, 2000, 1, стр. 20-24.
5. Alvarez R., Reguero J. et al., *Angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor 1 gene polymorphisms: association with early coronary disease*. Cardiovasc Res.; vol.40, 1998, pag.375-379.
6. Steeds R., Wardle A. et al., *Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II subtype 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of ACE gene on risk of myocardial infarction*. JACC 2001; vol. 154, pag.123-128.
7. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al., *PCR detection of the insertion-deletion polymorphism of the human ACE gene*. Nucleic Acid Research 1991; 20: 1433.
8. Rice G., Foy C. et al., *Angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease*. Cardiovasc. Res. 1999; vol. 41, pag.746-753.
9. Robertson L.A., Khairillah P.A., *Effects of angiotensinII and some analogues on vascular permeability in the rabbit*. Circulat. Res. 1972;31:923-921.

Rezumat

Studiul a avut ca scop cercetarea incidenței variantelor alelice ale genei AT1R (mutația *nosens* A1166C) și genei ACE (polimorfismul I/D) la pacienții cu cardiopatie ischemică (CPI) și aprecierea corelației lor cu gradul de extindere a procesului aterosclerotic în arterele coronare. Au fost examinați 90 de pacienți cu CPI; lotul martor l-au format 77 de persoane fără maladii cardiovasculare. Incidența genotipurilor CC al genei AT1R și DD al genei ACE s-a determinat semnificativ mai înaltă în mediul pacienților cu CPI, dar ele nu au manifestat un efect sinergic. Genotipul DD al genei ACE a demonstrat o corelație cu un risc mai înalt al CPI chiar și la „persoanele cu risc redus”.

Summary

The study has the purpose to assess the incidence of some allelic variants of AT1R gene (*nosens* A1166C mutation) and of ACE gene (I/D polymorphism) in patients with ischemic heart disease (IHD) and to appreciate their correlation with the extension of atherosclerotic process in coronary arteries. 90 patients with IHD were examined; in the control group were included 77 persons without cardiovascular diseases. Among the patients with IHD was appreciated a significantly higher incidence of the CC genotype of AT1R gene and of DD genotype of ACE gene, but these markers didn't show a synergic effect. The DD genotype of ACE gene was correlated with a higher risk of IHD even in "low risk patients".

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE ȘI FIBRILAȚIA ATRIALĂ: POSSIBILITĂȚI NOI DE APLICARE

Larisa Sclearov, dr. în medicină, **Aurel Grosu**, dr. h. în medicină, prof.univ., **Vitalie Cazacu**, doctorand, **Octavian Cenușă**, colaborator științific,
Institutul de Cardiologie

Strategia terapeutică în fibrilația atrială (FA) a dat naștere la numeroase controverse, care până în prezent sunt numai parțial rezolvate. Întrucât FA este o aritmie complexă în raport cu geneza ei și heterogenă din punctul de vedere al expresiei clinice, s-au propus mai multe opțiuni terapeutice în concordanță cu timpul apariției și durata FA.

Introducerea în practica medicală în ultimele două decenii a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei II (IEC) este unul din progresele semnificative realizate în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare. IEC se utilizează în prezent cu unele limitări în toate etapele disfuncției ventriculare asimptomatice sau ale insuficienței cardiace simptomatice.

Studiile experimentale au demonstrat că IEC previn dezvoltarea hipertrofiei VS, proliferarea interstițiului miocardic și dezvoltarea miofibrozei [5].

Inhibiția sistemului renină-angiotensină s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea remodelării cardiace structurale în FA experimentală prin reducerea fibrozei atriale și a duratei medii a FA [6]. Dovezile efectului antiaritmie al IEC sunt în augumentare. Trialul din Danemarca (TRACE) a demonstrat că scăderea semnificativă a mortalității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, care au administrat IEC, este condiționată, pe de o parte, de influența proceselor de remodelare, iar, pe de altă parte, de reducerea instalării tulburărilor de ritm până la 47% [7]. Într-o analiză retrospectivă a pacienților cu disfuncție ventriculară stângă incluși în studiul SOLVD, administrarea enalaprilului s-a asociat cu o reducere de 78% a incidenței FA. Prin urmare problema aprecierii locului IEC în ansamblul tratamentului medicamentos al FA rămâne actuală.

Obiectivul studiului l-a constituit estimarea eficienței asocierii IEC a angiotenzinei II-enalapril maleat la tratamentul antiaritmie (AA) cu amiodaronă în menținerea ritmului sinusal după conversia fibrilației atriale.

Materiale și metode. Studiul a fost realizat cu participarea a 118 pacienți (93 bărbați, 25 femei), vârsta medie $50,3 \pm 0,6$ ani, cu FA persistentă nonvalvulară, heterogenă din punct de vedere etiologic: în prezența cardiopatiei ischemice (29,7%), hipertensiunii arteriale (36,4%), cardiomiopatiei dilatative (9,3%) și FA primară (24,6%). Pacienții incluși în studiu prezentau semne clinice de IC: clasa funcțională NYHA I-30%, NYHA II- 54%, NYHA III- 16%.

Prezența bolilor cardiace asociate FA a fost relevată în baza anamnezei, examenului fizic, evaluărilor ECG și EcoCG. La 29 (24,6%) de pacienți s-a constatat FA primară, FA care a apărut în absența oricărei condiții preexistente. Pacienții au fost examinați și tratați în clinica Institutului de Cardiologie pe parcursul anilor 1996-2001. Durata de supraveghere a variat între 6-98 de luni. Criteriile de includere în studiu au fost durata FA peste 48 de ore, mărimea transversală a AS ≤ 60 mm.

Explorările paraclinice au inclus ECG de repaus în 12 derivații standard la aparatul „Bioset-

6000” (Germania) la viteza mișcării hârtiei de 50 mm/sec. S-au evaluat durata și amplitudinea undei P (în ritm sinusal), durata complexului QRS, intervalul QT. Examenul EcoCG, modul M și 2D, a fost efectuat la aparatul „Ultramark-8” (firma ATL, SUA) cu folosirea transductoarelor de 2,5-3,5 MHz. Studiul EcoCG a fost realizat înainte de efectuarea cardioversiei electrice (CVE) și în primele 24 ore după restabilirea RS. EcoCG transtoracică a permis depistarea patologiei organice cardiace, evaluarea gradului de afectare a funcției contractile a miocardului ventricular, gradului insuficienței valvulare. EcoCG bidimensională a fost înregistrată din incidențele parasternală axa lungă și axa scurtă, apicală 4 camere. Dimensiunile telesistolice și telediastolice ale VS și VD, volumele telesistolice și telediastolice ale VS, fracția de ejeție (FE), au fost determinate din incidența parasternală axa lungă, modul-M. Dimensiunile transversale și superior-inferioare ale AS și AD s-au determinat din incidența parasternală axa lungă și apicală 4 camere. Fluxul transmitral a fost estimat prin EcoCG cu Doppler pulsatil din incidența apicală în timpul respirației liniștite cu plasarea eșantionului în timpul diastolei la marginile cuspelor VM. Unda Doppler a fost poziționată perpendicular nivelului inelului mitral, fiind optimizată de semnalul sonor. Valorile medii s-au calculat în 5 cicluri cardiace consecutive.

RS a fost restabilit prin șoc electric extern după 3 săptămâni de anticoagulare orală cu fenilină în doză medie de $51,9 \pm 2,0$ mg (indicele protrombinic în limitele 50-60%), care a fost continuată timp de 4 săptămâni postconversie.

CVE transtoracică a fost aplicată sub anestezie scurtă cu Thiopental de sodiu în doză medie de $521,5 \pm 13,3$ mg în 10-15 sec pe fondul premedicației cu analgetici opiaci, atropină și desensibilizante. Doi electrozi cu diametrul de 10 cm au fost plasați standard în poziția anterolaterală a cutiei toracice. Puterea șocului electric generat de defibrilatorul tip BP-5011 C (firma „TEMED”, Polonia) a variat între 50-240 J. Numărul maximal de șocuri electrice consecutiv aplicate nu a depășit cifra 3.

După CVE pacienții au fost separați în 3 grupe: grupul I (n=33) – pacienții care au administrat în perioada postconversie Am $240 \pm 8,7$ mg/zi grupul II (n=34) – pacienții tratați cu Am $240 \pm 8,7$ mg/zi plus En $12,8 \pm 2,5$ mg/zi, grupul III (n=51) – pacienții fără tratament preventiv în perioada postconversie. Supravegherea s-a efectuat în condiții de ambulator la intervalul de 1, 6 și 12 luni. La examenul clinic repetat a fost precizată frecvența recurențelor, regularitatea și durata administrării tratamentului prescris, tratament, a fost înregistrată ECG și efectuată EcoCG.

S-au estimat următoarele variabile: durata FA, diametrul AS, diametrul telediastolic al VS, FE, energia maximă aplicată în CVE, tratamentul aplicat. Rezultatele obținute au fost introduse în ancheta personală standardizată a fiecărui pacient. Datele înregistrate au fost prelucrate prin aplicarea diferitelor metode de evaluare statistică: criteriul Student, T-criteriul pentru selecții coerente.

Rezultate și discuții. În cadrul acestui studiu a fost cercetat efectul IEC al angiotensinei II în asociere cu tratamentul AA în prevenirea recurențelor FA postconversie.

Pe parcursul primei luni postconversie la FA au revenit:

- 12,8% din pacienții grupului I;
- 8,9% din pacienții grupului II;
- 26,2% din pacienții grupului III ($p < 0,01$).

Peste 6 luni aceste valori au fost de 36,2%, 26,5% și, respectiv, 43,1%. Spre sfârșitul primului an de supraveghere RS au păstrat 49,8% din pacienții grupului I, 56,9% din pacienții grupului II și 39,2% din pacienții grupului III.

În prima lună postconversie în cazul administrării tratamentului preventiv (Am sau Am plus enalapril), rata recurențelor FA a fost semnificativ mai joasă. (fig. 1)

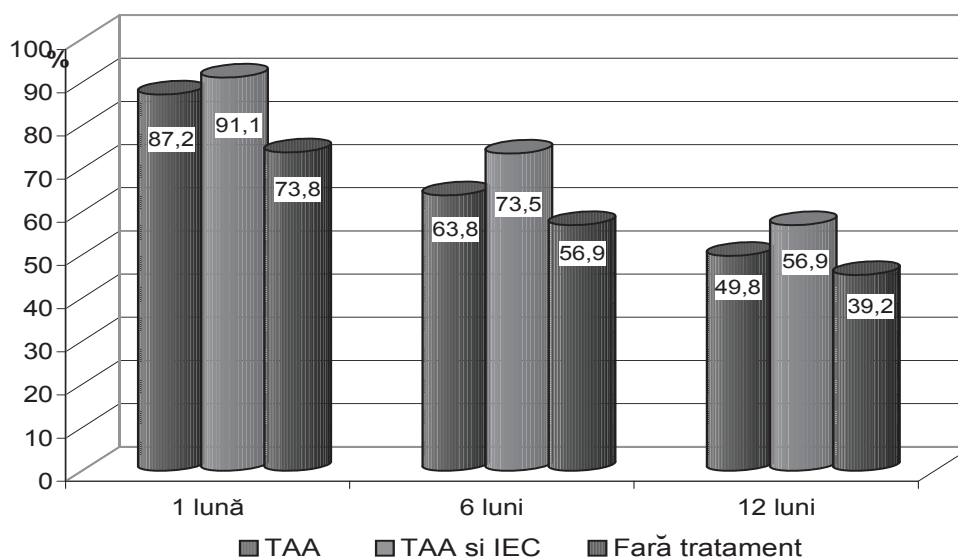


Figura 1. Durata menținerii RS în funcție de tratament

A fost semnalată o incidență mai redusă a recurențelor FA în grupul II (pacienții sub tratamentul cu Am în asociere cu enalapril maleat), atingând valorile de 26,5% și, corespunzător, 43,1% peste 6 și 12 luni postconversie comparativ cu grupul I (pacienții care au administrat doar Am) - 36,2% și, corespunzător, 50,2% și grupul III (pacienții fără tratament preventiv) - 43,1% și 60,8%.

Evaluarea comparativă a variabilelor EcoCG în aceste grupuri de pacienți a relevat tendința de micșorare în dinamică a FC și a dimensiunilor AS în grupele pacienților cu tratament preventiv, fără modificări semnificative ale altor indici EcoCG în toate cele trei grupuri (tab.1).

Tabelul 1

Variabilele EcoCG și durata menținerii RS în funcție de tratamentul preventiv

Variabile	Grupul I (n=33)		Grupul II (n=34)		Grupul III (n=51)	
	După restabilirea RS	În dinamică	După restabilirea RS	În dinamică	După restabilirea RS	În dinamică
FC, bătaii/min	76,6±3,2	71,5±2,4	72,4±2,8	67,2±1,8	74,5±2,5	73,1±3,2
AS, mm	46,9±1,7	45,5±1,1	47,3±1,1	45,8±1,2	44,2±0,8	45,7±1,2
AD, mm	43,5±1,8	43,6±0,9	46,1±0,8	45,4±1,0	44,4±1,2	46,3±1,4
VD, mm	28,4±1,3	28,6±0,9	30,1±0,7	29,8±0,8	29,7±1,0	29,3±1,1
VS, mm (telediastolic)	56,2±1,3	55,8±1,5	54,5±1,7	53,5±1,2	54,3±1,4	53,9±1,4
FE %	54,0±2,3	54,6±1,9	56,7±1,9	57,0±2,8	55,6±2,1	54,8±2,8
Durata menținerii RS, săptăm.	79,1±4,3		87,8±16,1		50,5±10,1	

Durata medie de menținere a RS a fost semnificativ mai mare în grupurile de pacienți cu tratament preventiv administrat în perioada postconversie (pentru pacienții din grupul I fiind 79,1±4,3 și pentru cei din grupul II – 87,8±16,1 săptămâni) comparativ cu grupul fără tratament preventiv (grupul III – 50,5±10,1 săptămâni).

Restabilirea și menținerea RS în prezent este o tactică larg acceptată în tratamentul FA. Totodată, riscul recurențelor FA pe parcursul primelor 6 luni este foarte înalt. Prezența factorilor de risc pentru recurențele FA la pacienți impune asocierea timpurie a tratamentului preventiv.

Capucci A. și colab. menționează că IEC pot avea un efect important asupra remodelării car-

diace. Incidența FA pare să fie mai joasă la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [8].

Rezultatele acestui studiu au confirmat oportunitatea tratamentului preventiv. În prima lună postconversie a fost înregistrată o rată mai joasă a recurențelor FA în grupurile pacienților cu tratament preventiv (grupul I-12,8%, grupul II-8,9%) versus pacienților fără tratament preventiv-26,2%, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate (în lipsa tratamentului preventiv majoritatea recurențelor au loc în prima lună postconversie >50%).

Evaluarea variabilelor EcoCG în aceste grupuri de pacienți a relevat tendința de reducere a mărimii AS în grupul cu Am plus enalapril (de la 47,1±0,9 până la 43,5±2,1) comparativ cu grupul fără tratament preventiv, în care s-a determinat o tendință de dilatare a AS (de la 44,1±2,1 până la 46,4±2,6). Prin urmare inhibiția sistemului renină-angiotensină s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea procesului de remodelare a atriului stâng, prin reducerea dilatației atriului stâng.

Rată semnificativ mai joasă a recurențelor FA peste un an după CVE în grupurile pacienților supuși tratamentului comparativ cu pacienții fără tratament preventiv (50,2% și 43,1% vs 60,8%) confirmă necesitatea tratamentului în perioada postconversie. Eficiența mai mare în grupul tratat cu Am plus enalapril ar putea fi explicată prin asocierea IEC. Cu toate că mecanismul antiaritmie al IEC nu este elucidat, efectul lor este determinat de prevenirea remodelării electrice atriale care perpetuează FA. Inhibiția enzimei de conversie a angiotensinei II stopează dezvoltarea fibrozei atriale, substratului care declanșează FA și previne fenomenul de siderare a miocardului atrial postconversie, despre ce s-a relatat în mai multe studii.

În baza datelor obținute putem argumenta beneficiul tratamentului, AA în asociere cu IEC (grupul II) pe parcursul primului an postconversie, care a contribuit la o rată mai joasă a recurențelor FA după 1, 6 și 12 luni postconversie.

Concluzii

Asocierea enalaprilei la tratamentul AA cu amiodaronă reduce rata recurențelor FA, mai ales, în prima lună postconversie, și facilitează menținerea ritmului sinusal după cardioversia fibrilației atriale nonvalvulare.

Pentru aprecierea efectului benefic al IEC în menținerea RS sunt necesare studii suplimentare cu supravegherea mai îndelungată a pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., Kronmal R., Hart R.G., *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med., 1995,155:469-473.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) study*. JAMA, 2001,285:2370-2375.
3. Levy S., Maarek M., Coumel P. et al., *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study*. The College of French Cardiologists. Circulation, 1999,99:3028-35.
4. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. JAMA, 1994,271:840-4.
5. Shi Y., Li D., Tardif J.C., Nattel S., *Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure*. Cardiovasc Res., 2002, 54(2): 456-61.
6. Li D., Shi Y.F., Levi M., Leung T.K., Tardif J.C., Nattel S., *Prevention of atrial structural remodeling – A potential new approach to treating atrial fibrillation*. Circulation,1999;100(suppl): III.Abstract.
7. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Perdersen C., for the TRACE, Study group (Trandolapril Cardiac Evaluation). *The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction*. Eur. Heart J., 1999, 20: 748-54.
8. Capucci A., Villani G.Q., Aschieri D. et al., *Oral amiodarone increases the efficacy of direct-*

current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J., 2000, 21(1): 11-2.

Rezumat

S-a estimat eficiența asocierii IEC a angiotenzinei II-enalapril în tratamentul AA cu amiodaronă în menținerea ritmului sinusal după conversia fibrilației atriale.

118 pacienți (93 de bărbați, 25 de femei), vârsta medie $50,3 \pm 0,6$ ani, cu fibrilație atrială persistentă nonvalvulară cu durată peste 4 săptămâni au fost supravegheați $36,2 \pm 2,0$ luni. În prima lună postconversie rata recurențelor FA a fost în grupul I - 12,8%, grupul II - 8,9% și în grupul III-26,2% ($p < 0,01$). Asocierea enalaprilului la tratamentul AA cu amiodaronă reduce rata recurențelor FA, în special în prima lună postconversie și facilitează menținerea ritmului sinusal după cardioversia fibrilației atriale nonvalvulare.

Summary

This study aimed to assess whether addition of Enalapril (En) to the antiarrhythmic therapy with Amiodaron (Am) facilitate sinus rhythm maintenance after conversion of atrial fibrillation (AF). One hundred and eighteen patients (pts) with nonvalvular AF for more than 4 weeks underwent a successful electrical cardioversion (ECV) and were followed-up for $36,2 \pm 2,0$ months after restoration of sinus rhythm. Within the 1-st month after restoration of sinus rhythm recurrence of AF occurred in 12.8% pts of the group I, 8.9% pts of group II and 26.2% pts of group III ($p < 0.01$). The addition of enalapril to amiodaron decreased the rate of arrhythmia recurrences, especially within the 1-st month and facilitated subsequent long-term maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation.

PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENȚII HIPERTENSIVI ÎN ASOCIERE CU OBEZITATEA

Valeriu Revenco, dr. h. în medicină, prof. univ., **Liviu Grib**, dr. în medicină, conf. univ.,
Viorica Ochișor, dr. în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Coexistența frecventă a HTA, a obezității androide (abdominale), a dereglărilor metabolismului glucidic și lipidic a înaintat problema reunirii acestor tulburări într-un sindrom unic, descris în literatura de specialitate ca sindromul metabolic (SM), quartetul morții, sindromul de insulinorezistență etc. [1].

Complexul de dereglări reciproce ale metabolismelor lipidic (hipertrigliceridemie, micșorarea HDL-colesterolului și majorarea LDL-colesterolului), glucidic [(hiperinsulinemie (HI), toleranță alterată la glucoză (TAG)] sau ale diabetului zaharat (DZ) tip II, asociate cu alterarea mecanismelor reglatoare ale tensiunii arteriale (TA) și a funcției endoteliale, este inițiat de insulinorezistență - scăderea sensibilității țesuturilor la insulină [2]. Factorul patogenetic comun al tuturor patologiilor numite se consideră rezistența periferică înaltă la acțiunea insulinei și consecința ei firească - hiperinsulinismul [2]. Deși, din punct de vedere fiziopatologic, există tendința de a plasa în prim-plan insulinorezistența și HI, nu se exclude faptul că tulburările sunt cauzate de surplusul ponderal, posibil, indus prin abord alimentar excesiv, însoțit de TAG, modificările spectrului lipidic și de HTA [3]. Fiecare dintre tulburările descrise separat reprezintă un factor de risc, iar asocierea mai multor factori prezintă un risc important în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare majore [4]. În această ordine de idei este rezonabil a aprecia modificările spectrului glucidic și lipidic la pacienții cu sindrom metabolic.

Scopul studiului este aprecierea frecvenței insulinorezistenței, particularităților spectrului glucidic și lipidic la pacienții hipertensivi în asociere cu obezitatea.

Materiale și metode. A fost efectuat studiul unui lot de 119 pacienți (vârsta medie $49 \pm 0,6$ ani) din clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2000-2003. Criteriul de includere în grupul de cercetare a fost HTA de gradele I-II în asociere cu obezitatea (indiferent de grad).

Criteriile de excludere au fost cazurile de HTA severă, hipo- și normoponderabilitate, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) și aritmiile severe. Pacienților li s-a indicat să stopeze medicația cu orice medicamente antihipertensive timp de 5-7 zile.

Studiul a fost inițiat prin interviuarea pacientului, ale cărei rezultate au fost înscrise într-un chestionar special elaborat. Apoi s-a efectuat examenul clinic și s-au determinat datele antropometrice: înălțimea (h), masa (m), perimetrul taliei (PT), perimetrul șoldului (PȘ). Prin determinarea indicelui Quetelet (indicele masei corporale – IMC) a fost stabilit gradul de obezitate. Drept indice de obezitate s-a considerat $IMC \geq 30$. Obezitatea abdominală a fost considerată atât în prezența raportului $PT/PȘ > 0,9$ la bărbați și $> 0,85$ la femei, cât și a $PT \geq 102$ cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei. Gradația HTA s-a efectuat conform recomandărilor Societății Europene a Cardiologilor [5].

La toți pacienții s-a înregistrat traseul electrocardiografic în 12 derivații, examenul ECO cardiografic. Pacienților care n-au avut contraindicații, li s-a efectuat testul ECG de efort. Diagnosticul de sindrom metabolic a fost stabilit în baza recomandărilor O.M.S. [6].

A fost determinată glicemia bazală prin metoda de glucozoxidare. Pacienților cu glicemia bazală $< 6,9$ mmol/l (125 mg/dl) li s-a efectuat testul de toleranță la glucoză oral (TTGO): administrarea per os a 75 g de glucoză pură diluată în 200 ml de apă și determinarea glicemiei după 2 ore de la administrare. În timpul TTGO au fost apreciate insulina imunoreactivă și peptida-C. Pe parcursul acestor 2 ore s-au exclus ingerarea lichidului, alimentelor, medicamentelor și efortul fizic.

Insulina imunoreactivă și peptida-C au fost determinate cu ajutorul truselor de reactive Insulin IRMA și C-peptide IRMA a companiei IMMUNOTECH, Republica Cehă. S-a apreciat hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}) (efectuată cu ajutorul reactivelor firmei “Lachema” – acizii tricloracetic și tiobarbituric) conform recomandărilor Asociației Americane de Diabetologie.

Lipidele au fost stabilite prin metoda enzimatică colorimetrică. LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald. S-au evaluat următoarele componente ale spectrului lipidic: colesterolul total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul, trigliceridele. Gradația modificărilor spectrului lipidic a fost efectuată conform recomandărilor Programului Național American referitor la dislipidemii (NCEP Adult Treatment Panel III, SUA, 2001) [7] și Societății Europene a Cardiologilor [5].

Rezultate și discuții. În urma evaluărilor efectuate la 52,9% din pacienți s-a constatat insulinorezistența (grupul I de pacienți) și 47,1 % din pacienți au fost noninsulinorezistenți (non IR) (grupul II de pacienți). În grupul I cu insulinorezistență în 27 de cazuri (22,7%) s-a constatat DZ tip II, în 15 cazuri (12,6%) – TAG și în 21 cazuri (17,6%) – HI, însoțită de valori normale ale glicemiei (fig. 1).

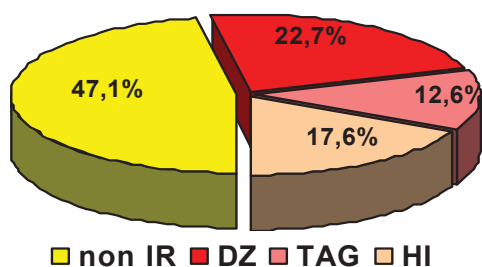


Figura 1. Frecvența insulinorezistenței la pacienții hipertensivi în asociere cu obezitatea

La pacienții lotului cercetat valorile medii ale glicemiei bazale au semnalat deosebiri semnificative în grupul cu insulinorezistență față de grupul noninsulinorezistent ($6,1 \pm 0,3$ vs $4,6 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,001$). Drept criteriu de insulinorezistență, în studiul prezent au fost considerate devierile de la normă ale indicilor spectrului glucidic (glicemiei, IIR, peptidei-C), determinați bazal și după efectuarea TTGO.

Estimarea glicemiei bazale în timpul TTGO a indicat deosebiri discrete ale valorilor acesteia în grupurile studiate ($4,9 \pm 0,1$ vs $4,6 \pm 0,1$ mmol/l; $p > 0,05$) (fig.2), în timp ce determinarea glicemiei după

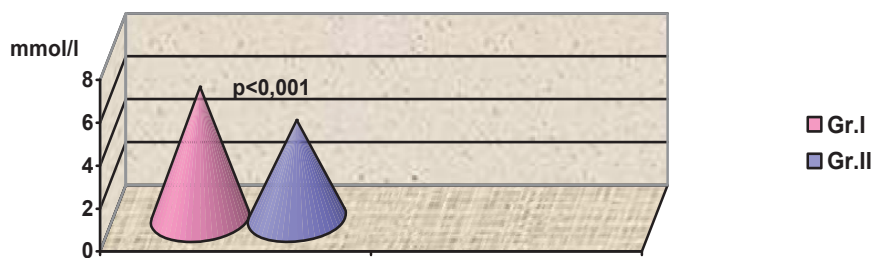


Figura 2. Valorile inițiale ale glicemiei bazale la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea

doă ore de la TTGO a demonstrat valori sporite în grupul I ($7,3 \pm 0,3$ vs $5,7 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,001$) (fig. 3).

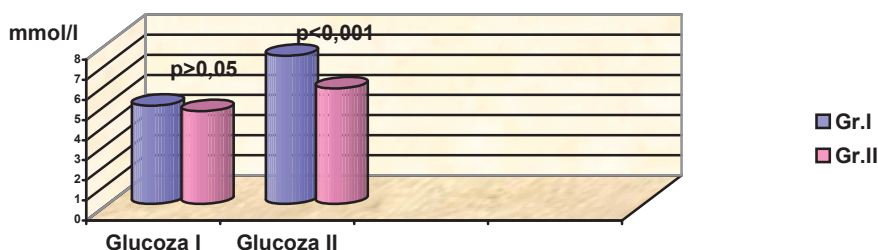


Figura 3. Valorile glicemiei în timpul TTGO la pacienții cu hipertensiune arterială și obezitate

După efectuarea TTGO, la 15 pacienți (12,6%) s-a constatat TAG (glicemia 7,8-11,1 mmol/l). Concomitent, în urma efectuării TTGO au fost înregistrate două cazuri (1,7%) de DZ tip II (glicemia $\geq 11,1$ mmol/l).

În scopul definirii HI conform metodei de apreciere a IIR aplicate, în acest studiu am utilizat următorii indici: IIR bazal $> 11,9$ μ U/ml și IIR la 2 ore după TTGO $> 94,8$ μ U/ml.

Estimarea valorilor IIR bazale la pacienții cu HTA în asociere cu obezitatea a demonstrat deosebiri certe în grupurile studiate, prin nivelurile majorate ale acestora în grupul I ($9,4 \pm 0,9$ vs $4,9 \pm 0,8$ μ U/ml; $p < 0,05$) în comparație cu grupul II, în timp ce determinarea IIR după două ore de la TTGO a indicat deosebiri discrete, dar cu o tendință de majorare în grupul I ($53,1 \pm 8,5$ vs $20,5 \pm 9,2$ μ U/ml; $> 0,05$) (fig. 4). HI determinată prin nivelul IIR bazal a fost apreciată în 11 cazuri (12,0%), însă IIR determinată după două ore de la TTGO a semnalat prezența HI în 7 cazuri (7,6%).

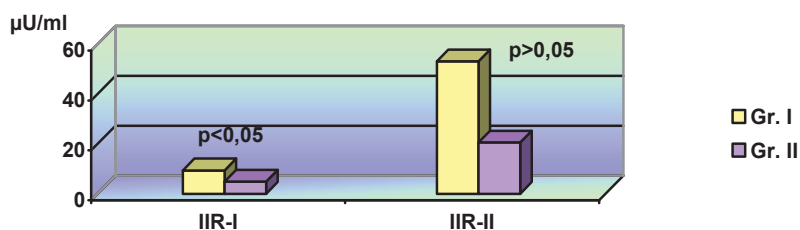


Figura 4. Valorile IIR serice în timpul TTGO la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea

Până în prezent datele despre insulinorezistență descrise în literatura de specialitate sunt contradictorii. Conform rezultatelor studiului Botnia, efectuat în 2001 în Finlanda și Suedia, insulinorezistența (hiperinsulinemia) în prezența toleranței la glucoză nemodificate a fost depistată la 15 % din bărbați și la 10 % din femei, în prezența TAG la 64 % din bărbați și la 42 % din femei, iar la pacienții cu DZ tip II – la 84 % din bărbați și la 78 % din femei [8].

Valorile peptidei-C bazale au fost net superioare în grupul I ($608,4 \pm 49,9$ vs $137,0 \pm 19,2$ μ U/l; $p < 0,001$) în comparație cu grupul II (fig. 5).

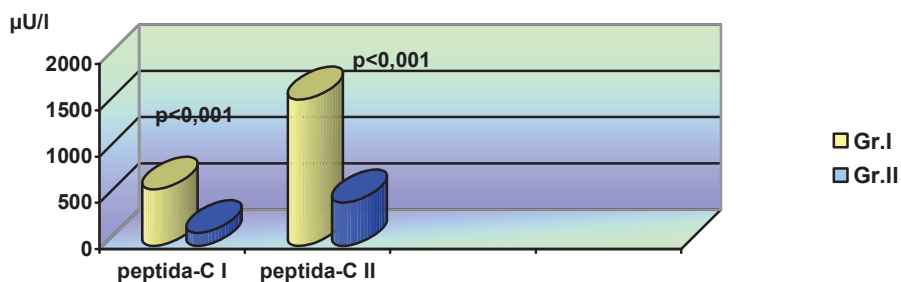


Figura 5. Nivelurile peptidei-C serice în timpul TTGO la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea

Nivelul sporit al peptidei-C serice după două ore de la TTGO a fost înregistrat în grupul I ($1581,0 \pm 129,2$ vs $466,7 \pm 68,5$ $\mu\text{U/l}$; $p < 0,001$). În conformitate cu metoda de determinare a peptidei-C în acest studiu valorile bazale 172 - 258 $\mu\text{U/l}$ și după TTGO 647-971 $\mu\text{U/l}$ au fost considerate în limite normale. Estimarea valorilor peptidei-C bazale la pacienții cu HTA și obezitate a indicat valori avansate ale acesteia în 35 de cazuri (38,1 %) și după TTGO în 29 de cazuri (31,6%), care aparțineau grupului I de pacienți.

Unele studii au demonstrat că concentrația peptidei-C în normă este mai mare decât cea a insulinei. Una din explicații ar fi că durata vieții peptidei-C endogene este de 20 min, a IIR– de la 4 la 10 min și a proinsulinei – de 17,2 min [9].

În urma evaluării HbA_{1c} s-au stabilit valori majorate ale acesteia la pacienții cu insulinorezistență ($6,7 \pm 0,35$ vs $4,9 \pm 0,1$; $p < 0,001$) (fig. 6). Din totalitatea pacienților lotului, valori avansate ale HbA_{1c} s-au înregistrat în 23 de cazuri (19,3%), care se refereau la grupul I, dintre care două cazuri (1,7%) vizau pacienții cu HI în prezența glicemiei normale, 4 cazuri (3,4%) – pacienții cu TAG și 17 cazuri (14,3%) – pacienții cu DZ tip II.

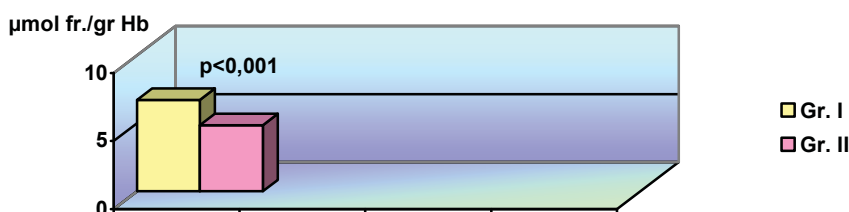


Figura 6. Valorile inițiale ale HbA_{1c} la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea

Rezumând cele relatate mai sus, conchidem că asocierea dereglărilor spectrului glucidic la pacienții cu HTA și obezitate reprezintă, de fapt, diferite etape ale insulinorezistenței, manifestate inițial prin hiperinsulinemie, toleranță alterată la glucoză, urmată apoi de apariția DZ tip II.

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții hipertensivi obezi a demonstrat că valorile colesterolului total nu se deosebesc semnificativ la pacienții din ambele grupuri ($5,6 \pm 0,1$ vs $5,4 \pm 0,1$ mmol/l ; $p > 0,05$) (fig. 7).

La pacienții din grupul I s-au înregistrat valori mai mari ale nivelului de LDL-colesterol ($4,4 \pm 0,1$ vs $3,99 \pm 0,1$ mmol/l ; $p < 0,05$) și trigliceride ($2,7 \pm 0,1$ vs $1,8 \pm 0,1$ mmol/l ; $p < 0,001$). Determinarea coeficientului de aterogenitate, de asemenea, a demonstrat valori mai înalte la pacienții cu insulinorezistență ($8,96 \pm 0,6$ vs $5,4 \pm 0,4$; $p < 0,001$). În același timp, valorile HDL-colesterolului au fost mai scăzute la pacienții din grupul I ($0,7 \pm 0,05$ vs $1,01 \pm 0,05$ mmol/l ; $p < 0,001$).

Estimarea nivelului colesterolului total în lotul studiat a relevat majorarea acestuia la 80 de pacienți (69,6 %), dintre care 45 cazuri (72,6 %) s-au referit la pacienții din grupul I și 35 cazuri (66,0%) la cei din grupul II. În urma determinării LDL-colesterolului în lotul studiat s-a constatat mărirea

nivelului în 102 cazuri (90,3 %), dintre care 56 de cazuri (93,3%) aparțineau grupului cu insulinorezistență și 46 de cazuri (86,8 %) grupului fără insulinorezistență. Analiza nivelului trigliceridelor a evidențiat valori avansate în 86 de cazuri (74,8 %). În grupul cu insulinorezistență s-au determinat valori sporite ale trigliceridelor în 52 de cazuri (83,9 %), iar în grupul fără insulinorezistență în 34 de cazuri (64,1 %).

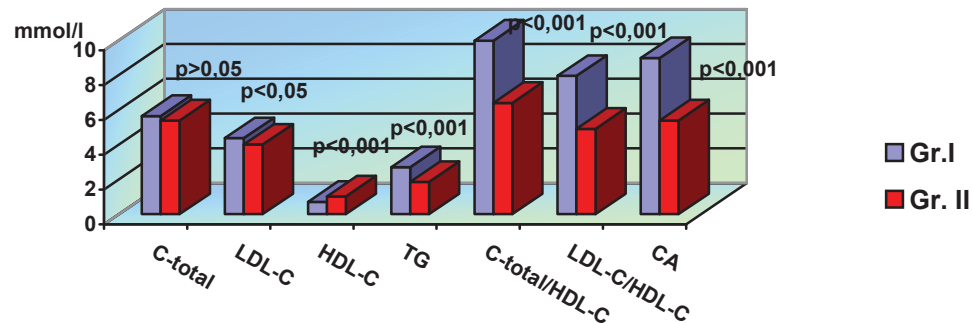


Figura 7. Particularitățile unor indici ai spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea

Estimarea valorilor HDL-colesterolului la pacienții evaluați a arătat existența reducerii nivelului în 79 de cazuri (69,9 %), dintre care 51 de cazuri (85,0 %) au fost înregistrate în grupul I și 28 de cazuri (52,8 %) în grupul II. Reducerea valorilor HDL-colesterolului s-a constatat la 26 (86,7 %) de bărbați și 25 (83,3 %) de femei din grupul I și la 10 (55,6 %) bărbați și 18 (51,4 %) femei din grupul II. Determinarea raportului LDL-colesterol/HDL-colesterol a evidențiat predominarea valorilor mai înalte la grupul I, comparativ cu grupul II ($7,9 \pm 0,5$ vs $4,9 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Valoarea raportului > 5 constituie un indice al aterogenității și are un rol esențial în dezvoltarea cardiopatiei ischemice. Rezultate similare au fost obținute și în urma calculării raportului colesterol-total/HDL-colesterol ($9,96 \pm 0,6$ vs $6,4 \pm 0,4$; $p < 0,001$), valoarea raportului > 4 constituind un indice al aterogenității.

În studiul EGIR s-a demonstrat prevalența trigliceridemiei la pacienții cu insulinorezistență [10].

Concluzii

1. La pacienții hipertensivi în asociere cu obezitatea în 52,9% de cazuri a fost constatată insulinorezistență (22,7 % – diabet zaharat tip II, 12,6 % – toleranță alterată la glucoză, 17,6 % – valori glicemice în limitele normei în asociere cu hiperinsulinemie), iar la 47,1% aceasta nu a fost stabilită.

2. La pacienții hipertensivi obezi prezența insulinorezistenței se asociază mai frecvent cu dislipidemia manifestată prin reducerea HDL-colesterolului și creșterea nivelului de LDL-colesterol, trigliceride, raporturilor colesterol-total/HDL-colesterol, LDL-colesterol/HDL-colesterol, ceea ce presupune un indice sporit de aterogenitate.

3. Asocierea dereglărilor spectrului glucidic la pacienții cu HTA și obezitate reprezintă, de fapt, diferite etape de insulinorezistență, manifestate inițial prin hiperinsulinemie, toleranță alterată la glucoză, urmată mai târziu de DZ tip II.

Bibliografie selectivă

1. Park Y.W., Yhy S., Palaniappan L. et al., *The Metabolic Syndrome*. Arch Intern Med. 2003; 163:427-436.
2. Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al., *Components of the Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis*. Hypertension. 2005; 45:597-601.
3. Sharma A.M., *Mediastinal fat, Insulin Resistance, and Hypertension*. Hypertension. 2004; 44:117-118.
4. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. et al., *Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality*

From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. Circulation. 2004; 110:1245-1250.

5. De Backer (Chairperson) G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts)*. European Heart Journal. 2003; 24:1601-1610.

6. Alwan A., King H. et al., *Report of a WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: World Health Organization, Department of Non communicable Disease Surveillance. 1999;1-59.

7. *Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA. 2001; 285(19):2486-2497.

8. Tripathy D., Carlson M., Almgren P., Isomaa B. et al., *Insulin secretion and insulin sensitivity in relation glucose tolerance: Lessons from the Botnia study*. Diabetes, 2000; 49(6): 975-80.

9. Weiss R., Caprio S., Trombetta M. et al., *B-Cell Function Across the Spectrum of Glucose Tolerance in Obese Youth*. Diabetes, 2005;54:1735-1743.

10. Bloomgarden Z.T., *American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance*. Diabetes Care. 2003 Apr; 26:1297-1303.

Rezumat

Au fost examinați 119 pacienți cu hipertensiune arterială gradele I-II în asociere cu obezitatea, vârsta medie $49 \pm 0,6$ ani. Evaluarea complexă a pacienților a demonstrat că grupul de pacienți hipertensivi în asociere cu obezitatea este neomogen: la 52,9% de pacienți a fost constatată insulinorezistență (22,7% – diabet zaharat tip II; 12,6 % – toleranță alterată la glucoză; 17,6% – valori glicemice în limitele normei în asociere cu hiperinsulinemie), la 47,1% nu s-au înregistrat modificări ale spectrului glucidic. În continuare pacienții au fost examinați în funcție de prezența insulinorezistenței.

La pacienții hipertensivi obezi prezența insulinorezistenței se asociază mai frecvent cu dislipidemia, manifestată prin reducerea HDL-colesterolului și creșterea nivelului de LDL-colesterol, trigliceride, raporturilor colesterol-total/HDL-colesterol, LDL-colesterol/HDL-colesterol, ceea ce presupune un indice sporit de aterogenitate.

Summary

It was examined 119 patients with arterial hypertension of I – II degree in association with obesity the mean age $49 \pm 0,6$ years. The complex evaluation of patients established that the group of hypertensive patients in association with obesity wasn't homogenous: in 52,9% of cases it was established insulin resistance (22,7% - diabetes mellitus type II; 12,6% - deteriorated tolerance to glucose; 17,6% - glicemic data were into normal limits in association with hyperinsulinemia) in 47,1% of cases weren't observed any modifications of glicemic spectrum. Later on the patients were examined in function of insulin resistance.

The presence of insulin resistance has been established at patients with arterial hypertension and obesity was associated more frequently with dislipidemia manifested with reduced contains of HDL-cholesterol and elevation of LDL-cholesterol and triglycerides, relations total cholesterol/HDL-cholesterol, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol, the fact implying an increased index of aterogenity.

REVASCULARIZAREA MIOCARDULUI PRIN ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ TRANSLUMINALĂ LA PACIENȚII CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Ion Popovici, dr. în medicină, cercet. șt. superior, **Igor Nedelciuc**, medic primar, specialist cardiologie intervențională*, **Oleg Calenici**, dr. h. în medicină, cercet. șt. superior, **Mihail Popovici**, membru corespondent, prof. univ.,
Institutul de Cardiologie, *Institutul de Boli Cardiovasculare, Iași, România

Intervențiile percutante pe teritoriul vascular – în scop diagnostic sau terapeutic – au atins actualmente, după un lung drum de aproape un secol, un adevărat apogeu conceptual și practic. Angioplastia coronariană percutană transluminală (PTCA) a devenit cea mai folosită manevră de revascularizare miocardică la pacienții cu boală cardiacă ischemică simptomatică, ea depășind semnificativ revascularizarea chirurgicală prin by-pass, fiind practică la moment la circa 2/3 din cazurile de boală coronariană severă. Efectuată pentru prima dată în 1977 de Andreas Grunzig, PTCA se limita inițial la boala coronariană univasculară, cu stenoze scurte, concentrice, necalcificate, cu funcție ventriculară normală, precum și cu angină pectorală stabilă refractară la tratament medicamentos. Numărul pacienților cărora li se aplică PTCA a crescut exponențial, iar procedeele au devenit indispensabile în arsenalul terapeutic al cardiologiei moderne. Schimbările majore în cardiologia intervențională din ultimii ani sunt stimulate de îmbunătățirea uimitoare a tehnologiei, de extinderea criteriilor de selectare a pacienților, de creșterea experienței operatorului și, ca urmare - a avantajelor oferite de procedură, și anume :

- Este ușor suportată de bolnavi.
- Durează puțin (30-90 min).
- Se poate efectua și în condiții de ambulator.
- Realizează o revascularizare miocardică similară cu metoda chirurgicală.
- Nu necesită anestezie generală și intubație orotraheală.
- Nu necesită circulație extracorporală.
- Este mai puțin dureroasă.
- Este mai puțin traumatizantă fizic și psihic.
- Evită complicațiile operatorii inerente oricărei intervenții chirurgicale.
- Nu lasă urme sau cicatrice.
- Are rată mare de succes primar (<90%).
- Mortalitatea și rata complicațiilor sunt mici.
- Durata spitalizării este redusă (2-3 zile).
- Costul intervenției de dilatare este net mai mic decât by-pasul aorto-coronarian.

În accept clasic, indicațiile PTCA-ului sunt:

- angina pectorală stabilă sau instabilă;
- infarctul miocardic acut;
- echivalentul de angină (aritmii, dispnee etc.);
- semnele obiective de ischemie reversibilă.

Acestea sunt însă indicații generale, care trebuie adaptate în funcție de pacient sau de situația clinică. Vârsta nu este un criteriu important pentru opțiunea de PTCA, spre deosebire de GABG (Coronary Artery By-pass Grafting), deși intervenția este mai dificilă și prezintă un risc mai mare la pacienții vârstnici. În cazul când capacitatea de explorare invazivă este limitată, cum este la noi în republică, pentru indicația de coronarografie este necesară documentarea obiectivă a ischemiei miocardice sau existența unui răspuns inadecvat la terapia medicamentoasă antianginoasă.

Scopul acestui studiu este analiza evoluției clinice pe termene scurt și mediu a unui lot de pacienți cu CPI, tratați prin PTCA, și compararea acestora cu un lot de pacienți tratați medicamentos prin urmărirea evenimentelor cardiace majore (mortalitatea, recurența anginei, infarct, rata de revas-

cularizare), a duratei de spitalizare și a ritmului de restabilire ecografică a funcției miocardice în intervalul de 6-12 luni.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 94 de bolnavi (86 bărbați, 8 femei) cu vârste cuprinse între 37-72 de ani (mediana 54±9), suferind de cardiopatie ischemică. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice (ECG, testul cu efort, ECOCG, datele de laborator). La 73 de pacienți diagnosticul s-a confirmat prin coronaroveniculografie (toți pacienții incluși în studiu fiind simptomatici).

În funcție de tratamentul aplicat pacienții au fost divizați în două loturi:

- Lotul I - revascularizare prin angioplastie coronariană percutană (PTCA).
- Lotul II – tratament medicamentos.

Lotul I (tratament prin PTCA) a inclus 61 de pacienți (58 de bărbați și 3 femei în vârstă de 37-72 de ani). Până la revascularizare tuturor persoanelor din acest lot li s-a administrat clopidogrel – 300 mg, tratamentul urmând să fie continuat ulterior cu doza de 75 mg timp de 6 luni postintervenționale, în asociere cu aspirina și în funcție de valorile lipidice – remedii hipolipemice.

Lotul II s-a format din 33 de persoane (28 de bărbați și 5 femei în vârstă de 43-70 de ani, care au administrat cu scop de tratament al CPI o ingredientă ce includea : β-blocanți, aspirină, II, nitrați, antagoniști ai receptorilor de Ca.

Monitorizarea ulterioară a ambelor loturi se efectua prin testul cu efort, ECG, ECOCG. În caz de necesitate (la 5 pacienți) s-a repetat coronaroveniculografia.

Rezultate. Ținem să menționăm că la momentul adresării toți pacienții prezentau angină pectorală de diferit grad. Testul cu efort s-a determinat pozitiv la toți pacienții din ambele loturi (în 94 de cazuri – modificări tip subdenivelarea seg.ST și 91 de cazuri asociat cu apariția durerii retrosternale). Pentru lotul I au fost selectați numai pacienți la care modificările electrocardiografice se asociau cu cele clinice. În tabelul ce urmează este prezentată toleranța la efort fizic a pacienților încadrați în studiu (tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele de triere prin testul cu efort al bolnavilor ce urmau a fi incluși în studiu

<i>Toleranță maximală la efort fizic (Watt)</i>	<i>Modificări ale segm. ST (lotul I)</i>	<i>Modificări ale segm. ST (lotul II)</i>
50	16 pacienți	6 pacienți
75	32 pacienți	13 pacienți
100	13 pacienți	14 pacienți

Ulterior tuturor pacienților li s-a efectuat coronarografia cu veniculografie. Leziuni monovasculare s-au evidențiat la 38 (62,3%) de persoane, bivasculare - la 19 (31%) și trivasculare - la 4 (6,6%)

În lotul I de pacienți în 92% de cazuri s-a practicat predilatarea cu balon, la 8% - „direct stenting”, de un implant cu stent au avut nevoie 34 de bolnavi (56%), de 2 stenturi – 18 (29,5%) cazuri, de 3 stenturi – 8 persoane (13,1%) și de 5 stenturi – o persoană (1,6%). Dimensiunile stenturilor implantate variaau de la 8 la 32 mm lungime și de la 2,25 la 4,5 mm – în diametru. Lungimea lor medie a fost de 18,8±6 mm. Diametrul mediu – de 2,92±1,7 mm. În toate cazurile s-a obținut reducerea la 0 a stenozei.



Figura 1. Leziune critică (95%) pe artera descendentă anterioară

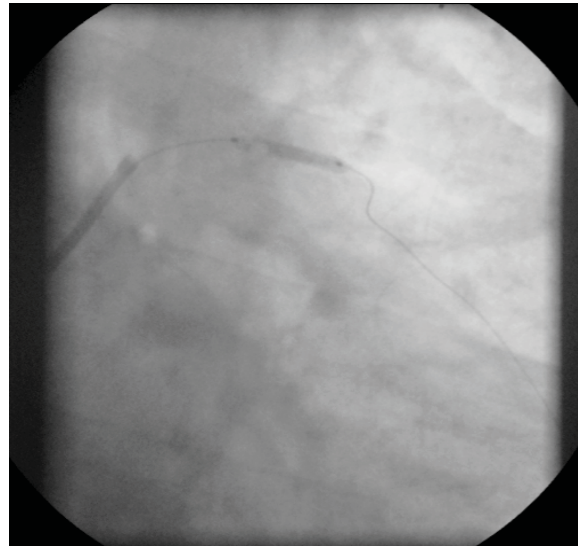


Figura 2. Predilatarea cu balon a segmentului vascular obliterat

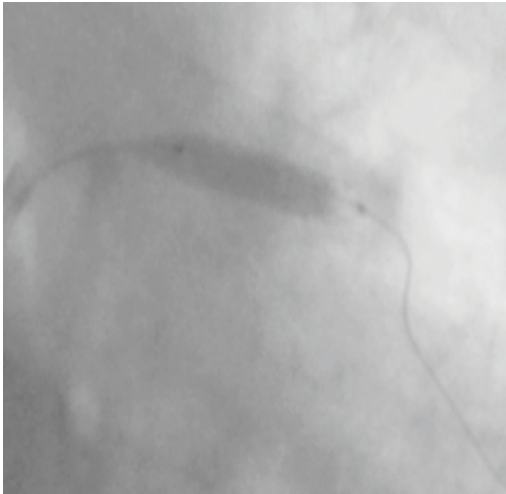


Figura 3. Momentul umflării dispozitivului endovascular (stentare)



Figura 4. Aspectul vasului stentat cu circulație complet refăcută

Complicații intraintervenționale de tip disecție coronariană s-au înregistrat la 4 (6,7%) pacienți. În 3 cazuri situația s-a rezolvat după implantarea unui alt stent deasupra segmentului disecat, într-un alt caz - după compresia cu balon. Printre alte complicații imediate în sala de cateterism s-a observat: hipotonie marcată – 1 pacient (cauzată de hematom retroperitoneal), reacții alergice la substanța de contrast – 1 pacient, sindrom de reperfuzie – 2 pacienți. Complicații tardive de gen tromboză intrastent au fost înregistrate la 2 pacienți (1 caz – 32 de ore după PTCA, altul – 50 de ore după implantarea de stent). Într-un caz a fost necesară reintervenția de urgență pentru rezolvarea mecanică a obturației.

Hematom subcutan la locul puncției au acuzat 3 pacienți, toate cazurile fiind rezolvate terapeutic în scurt timp. Infarct miocardic s-a produs într-un caz (1,7%). Decesuri, AVC-uri în lotul 1 nu s-au înregistrat.

Complicații apărute la pacienții tratați prin PTCA

- Deces - 0
- IM - 1
- AVC - 0

- Embolii coronariene distale - 3 (4,9%)
- Disecții al a. coronare - 4 (6,6%)
- Sindrom de reperfuzie - 2 (3,4%)
- Hematom - 3 (4,9%)
- Reacții alergice - 1 (1,7%)
- **Rata clinică a restenozei - 11,4%**

Reparația anginei s-a observat la 7 (11,4%) pacienți din lotul celor tratați prin PTCA, motivul în toate cazurile fiind restenoza intrastent. La pacienții menționați s-a practicat dilatarea repetată a stentului, obținând rezultat bun în 6 cazuri, iar într-un caz a fost nevoie de revascularizare prin *bypass*. Lungimea medie a stentului restenozat a fost de $21,4 \pm 4$ mm, iar diametrul de $2,6 \pm 0,6$ mm.

Lotul 2 de pacienți a urmat medicație complexă cu: *aspirină* 92%, *betablocanți* - 98%, *nitrați* - 90%, *IECA II* - 43%, *antagoniști de calciu* - 27%.

După o perioadă de 6 luni sub tratament antianginos, durerile în repaus sau la efort au persistat la 78% (25 persoane) vs 11,4% (7 persoane) din lotul I ($p=0,0014$). Tratamentul cu nitrați a fost suspendat la 4 bolnavi (12%) din cauza reacțiilor adverse. Complicații majore – infarct miocardic – au produs 3 (9%) pacienți din lotul II vs 1 (1,7%) pacient din lotul I, accidente cerebrovasculare nu s-au înregistrat. Angina pectorală a progresat la 24% (8) din bolnavii astfel asistați, iar alterare subiectivă menționau cca 18% (6) din pacienți, pe când în lotul I acești indici constituie 1,7 și, respectiv, 6,5%. Readresare pentru agravarea stării generale s-a înregistrat în 19 cazuri vs 6 cazuri printre cei revascularizați prin PTCA, iar în 38% de cazuri a fost necesară fortificarea medicației antiischemice.

Evoluția clinică comparativă a pacienților tratați medicamentos cu cei revascularizați prin PTCA

	<i>Medicamente</i>	<i>PTCA</i>	<i>p</i>
Persistența durerii anginale	78%	11,4%	0,0014
IM	9%	1,7%	0,064
AVC	0	0	
Readresare pentru corecția tratamentului	58%	11,4%	0,051

Compararea indicilor ecocardiografici evidențiază o ameliorare mai evidentă a cineticii parietale la pacienții tratați prin PTCA

	<i>PTCA (61)</i>	<i>Medicație complexă (33)</i>	<i>P</i>
Cinetică normală	34	9	NS
Normalizare	9	4	NS
Ameliorare	11	3 (10,6%)	0,0015
Staționar	7	11	NS
Degradare	0	6	0,008

Testul de efort la 6 luni a evidențiat o toleranță net superioară la pacienții revascularizați prin PTCA. 91% de pacienți din lotul I nu au prezentat dureri sau modificări ale segmentului ST vs 100% din lotul II, iar la restul de 9% de pacienți ai lotului I pragul de apariție a durerii retrosternale a crescut cu circa 32 watt.

Discuții. Pentru a reflecta asupra eficienței procedurilor de revascularizare a miocardului la pacienții cu angină instabilă și stabilă în contrapondere cu tratamentele conservative ce li se aplică acestora până la un moment dat, am vrea să medităm asupra câtorva studii de valoare ce s-au realizat în acest sens relativ recent [2,5, 6, 10, 14].

Astfel, în studiul randomizat ACME au fost analizați 212 pacienți cu angină pectorală stabilă, documentată prin tredmil-test, și afectare univasculară, verificată prin coronaroangiografie. Această cercetare a demonstrat avantajul angioplastiei după indicii dispariției simptomelor sugestive și creș-

terii capacității de efort. Decese și infarcte de miocard (IM) s-au înregistrat rar și cu o frecvență egală în ambele loturi [1].

În cercetările randomizate RITA-2 au fost incluși 1018 pacienți cu angină pectorală stabilă. Cei care nu răspundeau la terapia medicamentoasă au fost supuși manevrei de revascularizare a miocardului. Punctul terminal combinat erau toate cazurile de deces și IM nefatal. Evaluarea rezultatelor după angioplastie (504 pacienți) și terapie conservativă (514 pacienți) a fost efectuată peste 2,7 ani [3]. După angioplastie s-a constatat creșterea rezistenței de efort după rezultatele Stress testului. În perioada de observație la 40 de pacienți din această grupă au apărut indicații pentru by-pass aortocoronarian (7,9%) în comparație cu 30 de bolnavi din grupul terapiei medicamentoase – 15,8%. Astfel, studiul RITA-2 a demonstrat că revascularizarea miocardului prin angioplastie determină un control mai efectiv al simptomelor de angină pectorală și crește clar capacitatea de efort fizic a pacienților asistați.

Este important de menționat că în aceste cercetări au fost incluși pacienții cu simptomul de angină pectorală moderat exprimat, în majoritatea cazurilor bolnavii având și un tablou anatomic angiografic grav (62% cu afectarea mai multor vase și 34% cu stenoza segmentului proximal al arterei descendente anterioare).

Într-un alt studiu ACIP [2] sunt suprapuse rezultatele tratamentului medicamentos, endovascular invaziv și operator al pacienților cu cardiopatie ischemică, manifestată prin ischemie asimptomatică, documentată cu ajutorul stress-testului sau monitoringului ECG diurn. În această cercetare 558 de pacienți sunt randomizați pe 3 loturi, în funcție de tactica de tratament: terapie conservativă, revascularizarea prin by-pass aortocoronarian sau angioplastie coronariană. În grupul cu revascularizare 102 pacienți au fost supuși angioplastiei și 90 – tratamentului operator. Peste 2 ani deces sau IM a fost înregistrat la 4,7% de pacienți în lotul revascularizat și la 20,9% în lotul ce a urmat doar terapie medicamentoasă ($p < 0,01$).

În cercetările AVERT (341 de bolnavi cu angină pectorală stabilă c.f. I sau II cu funcția normală a ventriculului stâng) a fost efectuată angioplastia coronariană sau indicată terapia conservativă cu 80 mg/zi de Atorvastatină (la valorile medii de LDL=2,0 mmol/l). Peste 18 luni de observație, atenuarea simptomelor de angor pectoral a fost mai evidentă în grupul asistat prin angioplastie coronariană, de asemenea și în grupul tratat conservativ numai 13% din pacienți ($p=0,048$) au prezentat semne de progresiune a simptomelor de cardiopatie ischemică. Prin urmare, terapia hipolipidemiantă ca și angioplastia reduce frecvența fenomenelor ischemice majore la pacienții cu CI stabilă [5].

Concluzii

- Restabilirea mecanică a fluxului coronarian prin angioplastie cu implantarea de stent se soldează cu efecte net superioare tratamentului medicamentos, beneficiile asociind și o evoluție clinică mai bună.
- Permite o recuperare mai plenară a funcției ventriculare stângi.
- Asigură pacienților revenirea la parametri normali de viață, crescând semnificativ toleranța lor de efort fizic.
- Reduce la minimum necesarul de medicamente antiischemice și astfel ameliorează esențial calitatea vieții pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Parisi A.F., Folland E.D., Hastigen P., *Angioplasty Compared to Medicine (ACME)*. N.Engl. J.Med., 1992; 326.
2. Pepine C.I., Geller N.L., Knatterud J. et al., *Asymptomatic Cardiac Ischemie Pilot study (ACIP)*. J. Am. Coll. Cardiol, 1996; 77:1302-1309.
3. *Second Randomised Intervention Treatment of Angina Trial*. Eur. Heart. J. 2000; 21 Suppl: 170.
4. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. et al., *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making*. JAMA. 2000; 284:835-42.

5. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al., *Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIB trial*. *Circulation*. 1999; 100:1593-601.
6. Arntz H.R., Agrawal R., Wunderlich W. et al., *Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramme/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study)*. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 86:1293-8.
7. Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J. et al., *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials*. *Lancet*. 2002; 359:189-98.
8. Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. et al., *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344:1879-87.
9. Collet J.P., Montalescot G., Lison L. et al., *Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris*. *Circulation*, 2001; 103:658-63.
10. De Luca G., Suryapranata H., Otteranger J.P., Antman E.M., *Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts*. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
11. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet*, 1999; 354:708-15.
12. Kereiakes D.J., Kleiman N.S., Fry E. et al., *Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention*. *Am Heart J*. 2001; 141:348-52.
13. O'Rourke R.A., Fuster V., Alexander R.W., Roberts R., King S.B., Welens H.J.J., *Hurst's the heart. 10th ed. Manual of cardiology. United States:McGraw-Hill Companies, Inc; 2001:2066*.
14. Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Konthy F., Stable E., Swahn E., *Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet*, 2000; 356:9-16.

Rezumat

Studiul a prezentat succint o serie de avantaje și respectiv inadvertențe pentru utilitatea rezolutivă a două principii de asistență a pacienților cu boală coronariană severă: revascularizarea miocardului prin angioplastie coronariană transluminală și medicație complexă. Din probele și efectele comparate la diferite etape postcurative a rezultat că revascularizarea prin angioplastie se soldează cu efecte net superioare tratamentului medicamentos, cu o recuperare mai plenară a funcției ventriculare stângi și asigură pacienților revenirea la parametri normali de viață, diminuează drastic necesarul de droguri antiischemice și, astfel, se ameliorează esențial calitatea vieții pacienților.

Summary

The study has briefly presented a range of advantages and respectively, inadvertences concerning the resolute usefulness of two assistant principles patients with severe coronary disease: myocardial revascularization through transluminal coronary angioplasty and complex medication.

On the basis of compared tests and effects at different post treatment periods, it was proved that revascularization through angioplasty has given clearly superior results to medication treatment with a more plenary recovery of the left ventricular function, and has assured the patients a return to a normal life parameters, severely diminishing the necessity of antiischemical medication, thus improving the quality of life in patients.

DIAGNOSTICUL IMUNOLOGIC ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN MIOCARDITELE ACUTE VIRALE LA COPII

Adela Stamatî¹, dr. în medicină, **Mihail Popovici**², membru corespondent, prof.univ., **Constantin Spânu**³, dr.h. în medicină, prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Institutul de Cardiologie², Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Departamentul virusologie³

Prin tehnici biomoleculare moderne a fost demonstrat rolul etiologic primordial al anumitor tipuri de virusuri în declanșarea miocarditelor acute cu prevalarea virusului Cocksackie (CVB), reprezentantul Enterovirusurilor [1]. Actualmente diagnosticul de miocardită acută virală (MAV) se consideră complet în baza prezenței unui marker al procesului inflamator în țesutul cardiac și prin identificarea agentului etiologic de tip viral [2].

Ponderea MAV la copii în structura cardiomiopatiilor inflamatorii în populația generală în literatura accesibilă este reflectată insuficient. Datele publicate în urma studiilor regionale sunt bazate pe un număr restrâns de pacienți, fiind efectuate preponderent în timpul unor epidemii sporadice. Autorii menționează particularitățile clinice și evolutive ale MAV la copii de diferite vârste [3]. În ultimii ani există o tendință progresiv constantă de sporire a mortalității de cauză cardiacă în rândurile copiilor și adolescenților, care au suportat MAV nesuspectată clinic. La constatarea acestui fapt autorii susțin, că această tendință este mai mult caracteristică unor anumite regiuni geografice [4,5,6].

Studiile experimentale și clinice multicentrice finisate la adulți au determinat unele mecanisme etiopatogenice ale MAV prin CVB [7,8]. În patogenia MAV de această etiologie un rol important îl are procesul de imunosupresie indusă de agentul viral. Efectul de imunosupresie se manifestă concomitent cu răspunsul imun specific pentru infecția dată. Pe de altă parte, pe fundalul imaturității sistemului imun (SI), la copii celulele viral-infectate obțin o proprietate de adeziune sporită pentru bacterii. Acest mecanism etiopatogenic crește riscul declanșării complicațiilor [9,10]. Se cunoaște că răspunsul imun mai depinde și de starea inițială a sistemului endogen de interferoni (SIFN) [11]. Au fost studiate *in vitro* și *in vivo* mecanismele răspunsului imun și interacțiunea lor cu SIFN natural și/sau sintetizat în cadrul MAV la pacienții adulți. Rezultatele studiilor menționate relevă că tratamentul cu preparatele de tip Interferon este eficace la etapele precoce ale maladii. Studii similare efectuate la pacienții pediatrici lipsesc.

Actualmente importanța investigațiilor virusologice și imunologice în raport cu examinările de laborator uzuale și instrumentale practicate în clinică este, de multe ori, subestimată nejustificat. Experiența de administrare a remediilor antivirale în cazurile de MAV la copii este mult prea modestă.

Material și metode. În studiu au fost incluși 127 de copii, dintre care 65 erau pacienți cu diagnosticul preliminar de MAV și 60 de copii sănătoși. Numărul celor selectați cu diagnosticul clinic de MAV l-au constituit copii de ambele sexe (45 de băieți și 20 de fete), cu vârste cuprinse între 6 luni - 14 ani (vârsta medie - $5,93 \pm 1,43$ ani). Diagnosticul a fost confirmat prin metode clinice și explorative complexe: examen clinic general, radiografia toracică, electrocardiograma (ECG) de repaus, ecocardiografia (EcoCG), teste de laborator cu determinarea în serul sangvin a activității enzimelor: lactatdehidrogenaza (LDH total, izoenzimele LDH1, LDH2), creatinfosfokinaza (CPK) și fracția CPK-MB.

La 48 (73,84%) de pacienți au fost efectuate examinări virusologice de izolare și identificare a EV, iar la 51 (78,46%) – examinări serologice de apreciere a titrului de anticorpi (AC) virusspecifici. Investigațiile virusologice ce țin de izolarea și identificarea EV în mostre biologice, cele serologice de detecție și evaluare a AC la EV s-au efectuat utilizând metode clasice recomandate de O.M.S. (1998). Statusul imunohumoral al pacienților s-a studiat prin determinarea claselor de imunoglobuline (Ig) A, M, G, folosind tehnica imunodifuziunii radiale după Mancini, iar indicii imunității celulare – prin determinarea claselor de limfocite T și B, a subclasselor de T-helperi și T-supresori – prin metode clasice standardizate și unificate (după L.Andrieș, 1993; testul Capcellia CD4/CD8, Bio-RAD, SUA, 2001).

SIFN s-a executat după metoda unificată cu amendamentele propuse de H.Kircher, C.Kleinicnicke, W.Digel 1982; С.С.Григорян et al., 1988.

Grupul general de studiu a fost divizat în 4 loturi. Pacienții cu MAV au fost repartizați în 3 loturi, conform programei de terapie administrată, și reexaminați la interval de 1, 3, 6 luni.

Lotul I (de bază), 21 de copii, la care a fost inițiată administrarea preparatului cu acțiune antivirală și imunomodulatorie *Viferon*, ce s-a indicat sub formă de supozitoare rectale, care conțin Interferon $\alpha 2b$ uman recombinant (produs de Отдел интерферонов НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, ЗАО «БКИ», Москва).

Lotul II (de referință) a inclus 28 de pacienți aflați sub terapie tradițională (remedii antiinflamatoare nesteroidiene, preparate de potasiu).

Lotul III (martor), 16 bolnavi, care s-au aflat sub supraveghere fără suport medicamentos specific cardiac.

Lotul IV (de control) s-a constituit din 60 de copii clinic sănătoși, fără antecedente de boli cardiace și tratament antiviral și imunomodulator, la care s-au efectuat examinări virusologice de izolare, identificare și confirmare serologică a EV, iar la 15 copii au fost apreciați indicii SIFN sangvin.

Datele probelor explorative au fost procesate prin intermediul computerului de tip IBM în programul MS Excel (versiunea 7,0). Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin diferite metode de apreciere a concluziei: criteriul de corespundere χ^2 ; criteriul t-Student. S-au considerat statistic concluzive diferențele $p < 0,05$. Examinările virusologice au fost verificate prin metode statistice unificate, diferența statistic veridică s-a considerat $p < 0,05$ ($t \geq 3$).

Rezultate și discuții. Analiza prezenței semnelor de IVA la pacienți în funcție de vârstă a stabilit că IVA au fost prezente în toate grupele de vârstă cu diferențe statistic concluzive pentru copiii în vârstă de 1 – 3 ani ($p < 0,05$).

Dintre semnele clinice cardiace la pacienții din studiul nostru inițial au fost prezente oboseala la efort obișnuit (48,71%) și dispneea de repaus (34,62%). La examinarea obiectivă la majoritatea pacienților au fost prezente atenuarea zgomotelor cardiace (90,27%) și tahicardia (78,17%).

Analiza parametrilor radiografiei toracice la pacienții studiului nostru a stabilit inițial prezența cardiomegaliei în 100% de cazuri în toate loturile, iar a parametrilor EcoCG în conformitate cu normativele în funcție de vârstă și suprafață/corp a stabilit inițial în lotul general supradimensiuni ale ventriculului stâng în majoritatea din cazuri și ale ventriculului drept în 56,73% de cazuri.

Analiza comparativă a evaluării titrului de AC față de tulpina virală CVB5 pe loturi a determinat creșterea lui diagnostic semnificativă la circa $\frac{1}{2}$ dintre pacienți, în 52,94% din cazuri în lotul general de copii cu MAV.

Valorile Ig serice (Ig A, Ig M, Ig G), apreciate inițial, s-au prezentat fără diferențe statistic concluzive între loturi ($p > 0,05$). Concomitent, s-a observat tendința de majorare a valorilor inițiale ale clasei de Ig M statistic inconcluzive față de limitele normale pentru pacienții grupului de vârstă până la 6 ani ($p > 0,05$). Reexaminările repetate au stabilit că Ig s-au majorat în toate loturile semnificativ față de valorile inițiale ($p > 0,05$).

Analiza valorilor SI celular la etapa inițială, în funcție de vârstă și limitele variațiilor normale, a permis a aprecia starea de imunosupresie în toate loturile. Modificările indicilor SI celular, inițial în toate grupurile de vârstă, au confirmat acțiunea factorului etiologic de tip viral: micșorarea limfocitelor T-tot în majoritatea cazurilor (92,31%), mai puțin a subclasei limfocitare T-h (în 72,31% de cazuri); majorarea T-s (în 61,54% de cazuri) și micșorarea indicelui T-h/T-s (la 80% din pacienți). Mai puțin a reacționat clasa de B-limf, care în 35 de cazuri (53,84%) a determinat valori normale. Comparativ cu valorile inițiale, diferențe mai semnificative s-au obținut la finele studiului (*tab. 1*).

Tabelul 1

Evaluarea indicilor imunității celulare la pacienții cu MAV în funcție de vârstă (M \pm m)

Indicii imuni	≤ 3 ani		4 - 6 ani		7 - 14 ani	
	3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	3 luni	6 luni
T-tot, cel x 10^9 /l	1,22 \pm 0,08**	1,83 \pm 0,07***	1,09 \pm 0,11**	1,43 \pm 0,08***	1,32 \pm 1,12**	1,61 \pm 0,17***

T-h, cel x 10 ⁹ /l	0,94± 0,06*	1,12± 0,04*	0,81± 0,1**	1,02± 0,07**	0,92± 0,11**	1,04± 0,08**
T-s, cel x 10 ⁹ /l	0,31± 0,07	0,43± 0,06	0,38± 0,05	0,32± 0,08	0,36± 0,1	0,41± 0,11
T-h / T-s, u.c.	5,48± 0,35***	4,2± 0,21**	4,65± 0,16***	3,8± 0,09**	4,62± 0,46***	5,32± 0,18***
B limf, cel x 10 ⁹ /l	0,73± 0,15	1,2± 0,17	0,62± 0,17	0,46± 0,1	0,56± 0,12	0,49± 0,1

Notă: comparativ cu valorile inițiale - * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

În cazul pacienților care au urmat tratament antiviral cu Viferon am determinat majorarea semnificativă a limfocitelor T-tot și a indicelui T-h/T-s deja la finele tratamentului, care a coincis cu ameliorarea clinică și a parametrilor ecocardiografici (tab. 2).

Tabelul 2

Evaluarea indicilor statusului imun celular la pacienții cu MAV sub influența terapiei cu Viferon (M±m)

<i>Indicii imuni</i>	<i>Inițial</i>	<i>După tratament</i>	<i>Peste 3 luni</i>	<i>Peste 6 luni</i>
T-tot, cel x 10 ⁹ /l	0,53±0,05	1,05±0,12**	1,52±0,16**	1,6±0,17***
T-h, cel x 10 ⁹ /l	0,41±0,04	0,78±0,16*	1,03±0,07**	1,24±0,12***
T-s, cel x 10 ⁹ /l	0,47±0,04	0,43±0,16	0,52±0,05	0,64±0,09
T-h / T-s, u.c.	2,19±0,35	4,24±0,54*	5,2±0,53***	4,9±0,35**
B-limf, cel x 10 ⁹ /l	0,38±0,15	0,44±0,07	0,63±0,13	0,58±0,04

Notă: comparativ cu valorile inițiale - * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Compararea alterărilor imunocelulare din loturile I (Viferon) și II (terapie tradițională) a relevat că la pacienții din lotul II îmbunătățirea s-a produs mai tardiv (peste 3 luni) comparativ cu lotul I (peste o lună). Concomitent, aprecierea indicilor SI celular la 6 luni la pacienții care administrase tratament tradițional a determinat valori supranormale de limfocite T-tot, T-h și ale raportului T-h/T-s la 4 pacienți (15,38%). Testarea indicilor imunocelulari la pacienții din lotul III a determinat peste 6 luni valori supranormale de T-tot și T-h la 5 pacienți (33,33%), de T-s – la 2 (13,33%) și la 1 pacient (6,67%) – de B-limf.

Aprecierea SIFN la pacienții cu MAV a determinat în probele inițiale majorarea IFN seric, reducerea capacității limfocitelor și leucocitelor de a produce tipurile de IFN α și γ, statistic semnificativ față de grupul de control (p<0,01) (tab. 3).

Tabelul 3

SIFN la pacienții cu MAV aflați la tratament cu Viferon, inițial (M±m)

<i>Indicii SIFN</i>	<i>Norma un/ml</i>	<i>Loturile</i>		<i>Valoarea p</i>
		I n=15	IV n=15	
IFN	<2-8	81,45±11,71	5,2±6,27	<0,01
IFN _α	640-1280	35,45±7,31	882,67±105,94	<0,01
IFN _γ	128-256	96±11,42	200,53±18,6	<0,01

Datele din tabel relevă la pacienții cu MAV hiperproducția de IFN seric, micșorarea tipurilor de IFN α și IFN γ , adică a capacității limfocitelor și leucocitelor bolnavilor de a produce la normal aceste tipuri de IFN. Aplicarea terapiei cu Viferon a evidențiat o elevare a valorilor spre valori normale la finele tratamentului la toți pacienții lotului de studiu de bază, cu diferențe statistic concludente față de valorile inițiale (tab. 4).

Tabelul 4

Evaluarea indicilor SIFN la pacienții cu MAV pe fundalul terapiei cu Viferon (M \pm m)

<i>Indicii SIFN</i>	<i>Norma un/ml</i>	<i>Inițial</i>	<i>După tratament</i>
IFN	<2-8	81,45 \pm 11,71	7,45 \pm 1,43**
IFN α	640-1280	35,45 \pm 7,31	329,73 \pm 49,97**
IFN γ	128-256	96 \pm 11,42	122,18 \pm 5,82*

Notă: comparativ cu valorile inițiale - *p<0,05, **p<0,001.

Datele din tabel demonstrează că tratamentul cu Viferon de scurtă durată a acționat benefic și la cote semnificative asupra indicilor SIFN al pacienților. În nici un caz nu s-au înregistrat efecte adverse la administrarea Viferonului caracteristice acestui grup de preparate (gripă, diaree, artralgiile etc.).

Rezultate și discuții. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că copiii în vârstă de 1-3 ani sunt categoria de vârstă, la care mai frecvent se depistează MAV după un puseu infecțios suportat recent (până la 45 de zile). Vulnerabilitatea acestei categorii de vârstă este explicată prin particularitățile anatomico-fiziologice, care presupun imaturitatea sistemelor de apărare cu predispunerea la IVA repetate [12].

Datele studiului nostru estimează că la majoritatea copiilor incluși în studiu (52,94%) enterovirusul CVB5, posibil, a fost factor etiologic în declanșarea MAV. Acest fapt poate fi explicat, parțial, prin cardiovirulența deosebită a acestei tulpini virale la copii pe fundalul situației endemice geografice (creșterea considerabilă a morbidității prin infecții enterovirale în ultimii 3 ani) pe parcursul efectuării studiului nostru [13]. Posibil, că la o parte din pacienți examinările virusologice au fost efectuate la etapa “de platou”, de stabilizare a proceselor imunologice ale organismului afectat. Evaluarea titrului anti - CVB5 în studiul nostru s-a efectuat în conformitate cu etapele evolutive ale infecției prin EV [14].

Aprecierea inițială a claselor de Ig serice confirmă datele studiilor anterioare care atestă că cercetarea indicilor imuni umorali în ser posedă o specificitate și informativitatea joasă în cazurile de MAV la copii. Pentru infecția prin EV modificările Ig serice nu sunt specifice, dar rezultatele obținute în studiul nostru sunt cauzate, în mare măsură, de particularitățile metodei de investigație.

Analiza valorilor SI celular la pacienții din studiul nostru în funcție de vârstă a permis a aprecia starea de imunosupresie. Influența benefică asupra evaluării indicilor SI celular și SIFN confirmă efectul imunomodulator al preparatului Viferon, ceea ce corespunde rezultatelor studiilor anterioare, care au apreciat efectele preparatului în cadrul multor infecții virale la copii [15,16]. Acțiunea anti-virală și imunomodulatorie a Viferonului în studiul nostru s-a confirmat prin normalizarea indicilor serici ai SI și SIFN : T-tot, T-h, T-h/T-s, IFN seric și IFN α și IFN γ . Astfel, administrarea Viferonului la pacienții cu MAV la etapele inițiale ale bolii a permis reechilibrarea proceselor autoimune declanșate de infecția virală cu prevenirea complicațiilor posibile.

Alterările imunocelulare la pacienții din lotul cu terapie tradițională nu confirmă că acest tratament exercită efect imunomodulator la pacienții cu MAV din studiul nostru. În lotul de pacienți, care n-au beneficiat de tratament medicamentos, evaluarea indicilor SI celular a determinat la o parte din pacienți modificări imunocelulare, care atestă evaluarea proceselor autoimune și necesitatea supravegherii de durată pentru un tratament ulterior etiopatogenic la necesitate.

Concluzii

1. Examinările serovirusologice confirmă că virusul Cocksackie B5 este factor etiologic în miocarditele acute enterovirale la rata de 52,94%.
2. Copiii cu vârsta de 1-3 ani reprezintă categoria cea mai vulnerabilă în declanșarea miocarditelor acute virale.
3. Evoluția naturală a miocarditei acute virale demonstrează inițial o stare de imunosupresie, manifestată prin reducerea în ser a limfocitelor T totale, subclasei de T-helperi, a indicelui T-h/T-s, a capacității interferonogene a leucocitelor și limfocitelor (producerea tipurilor de α și γ interferoni), prin majorarea subclasei de limfocite T-citotoxic/supresoare și a interferonului.
4. Terapia de scurtă durată cu Viferon induce efectul de stimulare a imunității antivirale endogene prin normalizarea concentrațiilor de interferon seric, a capacității interferonogene a limfocitelor și leucocitelor (producerea tipurilor de α și γ interferoni) și prin reechilibrarea sistemului imunoce-lular.

Bibliografie selectivă

1. Friman G., Wesslen L., Fohlman J. et al., *The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy*. EHJ.1995; 16.(0): 36-41.
2. Olsen J., Thiere G., Goodwin J., *Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies*. Circulation.1996;93: 841-2.
3. Drucker N.A., Newburger J.W., *Viral myocarditis: diagnosis and management*. Adv Pediatr.1997; 44:141-7.
4. Lee K.J., McCrindle B.W., Bohn D.J. et al., *Clinical outcomes of acute myocardites in childhood*. Heart, 1999; 82: 226-33.
5. Modlin J.F., *Update on enterovirus infections in infants and children* // Adv Ped Infect Dis.1996;12:155-60.
6. Arbustini E., Porcu E., Bellini O. et al., *Enteroviral infection causing fatal myocardites and subclinical myopathy*. Heart, 2000; 83: 86-90.
7. Hahn E.A., Hartz V.L, Moon T.E. et al., *The Myocardial Treatment Trial Investigators: design, methods and patient enrolment* // EHJ1995; 16 (0):162-7.
8. Maisch B., Hufnagel G., Schonian U., Hengstenberg C., *The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID)*. EHJ. 1995;16 (0):168-72.
9. Бершова Т.В., Баканова М.И., Сербин В.И. и др., *Состояние клеточного метаболизма у детей с кардиомиопатиями, осложненными аритмиями сердца* // Российский педиатрический журнал, 2000; 1:20-3.
10. Г.Ф.Железникова, В.В.Иванова, О.А. Аксенов и др., *Варианты иммунного ответа при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей* // Вопросы вирусологии, 1999; 4: 249-54.
11. С.С.Григорян, И.А.Майоров, А.М.Иванова, и др., *Оценка интерферонового статуса людей по пробам цельной крови* // Вопросы вирусологии, 1988;33 (4): 433-6.
12. Р.А.Тузанкина, В.Н.Шершневу, О.А. Синявская, *Лабораторная диагностика иммунной недостаточности у детей* // Педиатрия, 1999, 4: 98-101.
13. С. Andriuță, M. Magdei, A. Andriuță, *Bolile infecțioase și parazitare*, 2000: 61-4.
14. Baboonian C., Treasure T., *Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease*. Heart, 1997; 78:539-43.
15. Под редакцией проф. В.В. Малиновской, *Виферон. Руководство для врачей*, Москва, 1998, 41 стр.
16. В.В.Иванова, О.В. Родионова, В.В. Малиновская и др., *Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей* // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2000; 45 (2): 49-54.

Rezumat

Virusul Coxsackie B5 este un factor etiologic în miocarditele acute enterovirale la copii la rata de 52,94%. Evaluarea indicilor imunității celulare și ai sistemului endogen de interferoni la copiii cu miocardită acută virală a determinat imunosupresie secundară. Terapia de scurtă durată cu Interferon α (Viferon) induce efectul de stimulare a imunității antivirale endogene mai precoce versus terapia tradițională. Aplicarea tratamentului antiviral cu Viferon a contribuit la ameliorarea clinică și a permis prevenirea complicațiilor posibile.

Summary

Our study confirm the virus Coxsacki B5' frequently implication in acute myocarditis in children (52, 94%). The estimation of immunological parameters and interferon's status has defined a secondary immunodepression. For patients receiving antiviral therapy (drug Viferon) the activity of acute process has decreased faster in comparison with other two groups. The application of antiviral treatment such as Interferon α (Viferon) contributes to the improvement of clinical status and the prevention of the possible complications.

OSTEOPOROZA – PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC CLINIC ȘI PARACLINIC

Liliana Groppa, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Sergiu Golubciuc, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Osteoporoza este o boală sistemică a scheletului, caracterizată prin reducerea masei osoase și prin deteriorări microarhitecturale ale țesutului osos, care îi măresc fragilitatea, sporind, totodată, riscul fracturilor. În ultimii ani s-a subliniat faptul că în osteoporoză au loc nu numai anomalii cantitative (subțierea traveelor osoase și diminuarea numărului lor), ci și anomalii calitative, urmate de perturbarea legăturilor dintre traveele osoase; aceste deteriorări microarhitecturale ale țesutului osos îi măresc fragilitatea. [3,8]

O dată cu creșterea duratei medii de viață a sporit mult incidența unor boli netransmisibile, cu caracter degenerativ, legate, în mare măsură, de modul de viață, și anume: bolile cardiace, accidentele vasculare cerebrale, bronșita cronică obstructivă, cancerul. Aceste boli, apărute sub forma unor adevărate epidemii, cauzează în anumite țări peste 75% din decese. Din numărul bolilor netransmisibile, întâlnite frecvent în societatea modernă, face parte și osteoporoza. [7]

Indiferent de vârstă sau de sex, în anumite condiții, orice persoană poate deveni vulnerabilă în fața osteoporozei. Este bine cunoscut faptul că osteoporoza este o boală gravă, deoarece acționează pe ascuns, fără dureri. Depistarea acestei boli se face, de multe ori, prea târziu, când deja s-au produs tasări de vertebre sau chiar fracturi grave, cum ar fi cele la șold, pumn sau coaste. [1,4,9]

Importanța atribuită acestei probleme în ultimul timp a crescut semnificativ. Aceasta se datorează și mutațiilor produse în structura populației. Astfel, conform datelor OMS, în 1960 numărul persoanelor cu vârsta de peste 60 de ani era de circa 250 de mln. În 2020 el va ajunge la aproximativ 1 mlrd. Această tendință generală de îmbătrânire a populației s-a produs pe fondul creșterii speranței de viață în țările dezvoltate, care pentru femei este de 80 de ani. Deoarece timpul de instalare al menopauzei rămâne același (aproximativ 50 de ani), rezultă că peste 30% din timpul vieții femeii se desfășoară în postmenopauză. Evident, aceasta a determinat o schimbare a tipului de patologie, astfel de boli ca osteoporoza obținând un loc mult mai important. [2,5]

Osteoporoza rămâne în continuare o boală subdiagnosticată și subtratată, chiar în condițiile în care prevalența ei este înaltă și continuă să crească, o dată cu fenomenul general de îmbătrânire a populației. Evoluția insidioasă, silențioasă a bolii, până în momentul apariției fracturii, oferă o explicație parțială acestui fapt. [11]

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) consideră osteoporoza ca una din bolile majore ale epocii moderne. OMS apreciază, totodată, că în următorii 20 de ani numărul cazurilor de osteoporoză se va dubla și că osteoporoza reprezintă un cost important și în creștere pentru comunitate; se consideră, astfel, că osteoporoza și fracturile pe care le determină, constituie una din problemele majore de sănătate pentru societate, problemă căreia autoritățile medicale trebuie să-i acorde o atenție prioritară. [2,12]

În ultimii ani s-a constatat o majorare semnificativă a incidenței fracturilor de col femural, care nu poate fi explicată numai prin creșterea ponderii vârstei înaintate; un rol important în incidența crescută a osteoporozei și a complicațiilor ei au și unii factori, care țin de modul de viață din țările dezvoltate (sedentarism, dietă neechilibrată). În baza studiilor epidemiologice se poate prevedea creșterea incidenței anuale a fracturilor de col femural de la 1 660 000 în anul 1990 până la 3 940 000 în anul 2025 și până la 6 260 000 în anul 2050. În Marea Britanie, pe baza acelorași factori, se poate prevedea că riscul fracturilor de col femural se va dubla în următorii 20 de ani. [4,7,8,10]

În acest articol, considerând impactul osteoporozei asupra societății moderne și faptul că el poate să afecteze populația, inclusiv aptă de muncă, ne-am propus ca scop aprecierea datelor clinice și a parametrilor instrumentali și de laborator la pacientele cu osteoporoză de menopauză.

Materiale și metode. Au fost examinate 100 de paciente, care corespundeau următoarelor criterii:

- Vârsta în limitele de 48-70 de ani, cu media $58,43 \pm 1,47$.
- Durata menopauzei 2-20 de ani, media fiind $9,07 \pm 0,78$.
- Prezența semnelor clinice enumerate anterior.
- Modificări la examenul radiologic al coloanei vertebrale (radiomorfometria).

În funcție de datele radiomorfometrice, pacientele au fost divizate în două grupuri – grupul I, constituit din 53 de paciente, cu deformări ale corpilor vertebrali (fracturi nontraumatice ale vertebrelor sau fracturi de fragilitate) și grupul II (47 de paciente) – fără modificări în forma vertebrelor. Pacientele au fost investigate clinic, s-a detaliat prezența diverșilor factori de risc, s-au apreciat indicii calității vieții (pentru pacientele cu osteoporoză), densitatea mineral-osoasă (DMO) prin intermediul densitometriei ultrasonoscopice.

Ulterior au fost apreciate nivelurile markerilor resorbției osoase – fracției osoase a fosfatazei alcaline și osteocalcinei.

Rezultate și discuții. Diverse semne clinice au fost depistate în ambele grupuri incluse în studiu, totuși cu o incidență mai mare, fiind caracteristice implicării în procesul patologic al coloanei vertebrale, în grupul I (paciente cu fracturi vertebrale nontraumatice). Alte semne, de exemplu, osalgii și durerile în articulații (talocrurale și coxo-femorale), au avut o pondere aproape similară în ambele grupuri de studiu. (tab. 1)

Tabelul 1

Manifestări clinice

<i>Simptom clinic</i>	<i>Frecvența depistării la pacientele din lotul I</i>	<i>Frecvența depistării la pacientele din lotul II</i>
Dureri în coloană (interscapular, nivelul coloanei lombare)	87%*	34%*
Dureri (spasme) musculare paravertebrale asociate	49%*	22%*
Dureri în articulații (coxo-femorale, talocrurale)	42%	49%
Osalgii	34%	28%
Intensificarea durerilor la efort fizic și /sau la schimbarea timpului	75%	60%

* $p < 0,05$

Factorii de risc apreciați frecvent la pacientele din grupurile de studiu (tab. 2) au fost repartizați în mod diferit, dar o pondere considerabilă au prezentat-o durata menopauzei (intervalul de “privare

estrogenică”) și anamneza eredo-colaterală agravată. Acești factori de risc au fost în stare să influențeze potențialul de instalare a fracturilor de fragilitate.

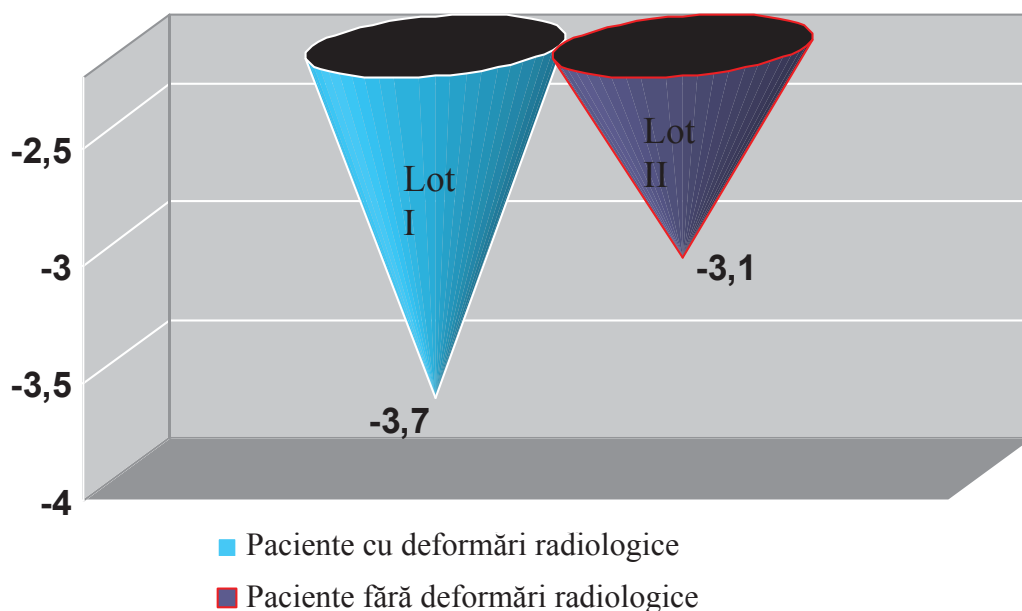
Tabelul 2

Factori de risc prevalenți la pacientele din grupurile studiate

<i>Factori de risc</i>	<i>Frecvența depistării la pacientele din lotul I</i>	<i>Frecvența depistării la pacientele din lotul II</i>
Deficit de calciu alimentar (în copilărie și în perioada maturității)	52%*	38%*
Gravidități multiple	28%	19%
Alăptare prelungită	34%	29%
Absența sarcinilor	23%	16%
Anamneza eredo-colaterală agravată (prezența fracturilor de fragilitate la rudele de gradul I)	29%*	15%*
Durata menopauzei > 10 ani	78%**	34%**

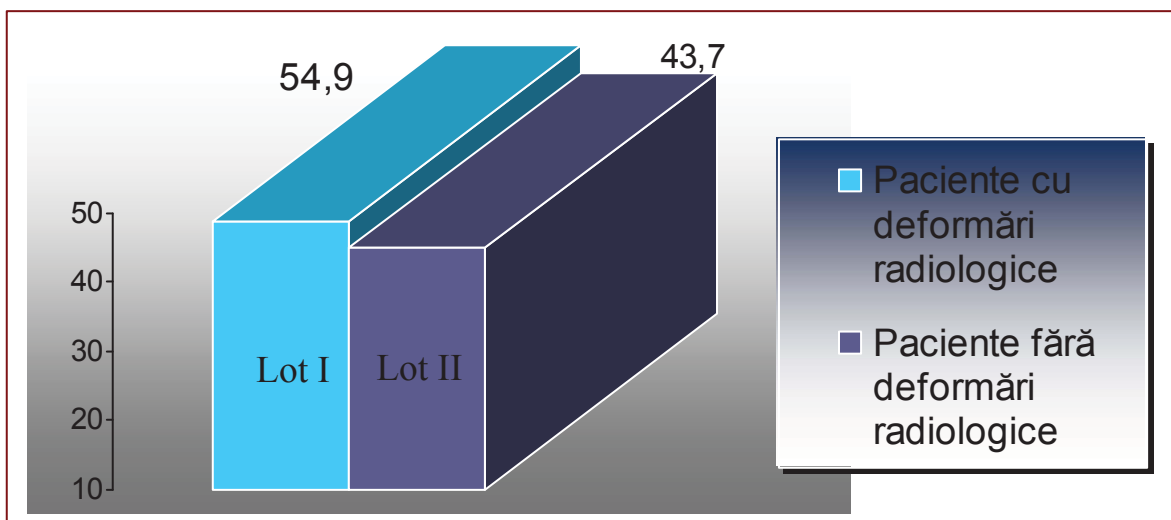
* $p < 0,05$

Densitatea mineral-osoasă (DMO), apreciată prin intermediul osteodensitometriei ultrasonografice, a relevat un scor T sub valorile normale pentru ambele grupuri, media fiind minus 3,1 SD (deviații standard) la pacientele fără fracturi vertebrale și minus 3,7 SD la pacientele cu fracturi vertebrale (valorile absolute ale DMO apreciate în m/s sunt prezentate în *des. 1*). Aceste date sunt în concordanță cu aprecierea dată DMO, ca „predictor al fracturilor osteoporotice” [7]. Este relevantă diferența valorilor DMO în grupurile de studiu, confirmând că instalarea fracturilor de fragilitate este dependentă de nivelul densității mineral-osoase.



Desenul 1. Densitatea mineral-osoasă în grupurile cu fracturi vertebrale (depistate radiologic) și în absența fracturilor

Aprecierea markerilor resorbției osoase a arătat un nivel sporit al *turnover*-ului osos la pacientele din grupul cu fracturi vertebrale de origine nontraumatică (lotul I). Marcherii resorbției osoase (osteocalcina și fracția osoasă a fosfatazei alcaline) au indicat valori mult peste limita normei (*des. 2*).



Desenul 2. Nivelul seric al fracției osoase fosfatazei alcaline la pacientele din grupurile de studiu

Concomitent, în grupul pacientelor din lotul II nivelul markerilor a fost sporit, valorile fiind similare rezultatelor din lotul I.

Acest fapt indică intensitatea procesului resorbtiv, care poate fi marcată puternic, însă în cazul pacientelor fără fracturi (lotul II), posibil, că acțiunea resorbției intense nu a fost de durată și, astfel modificări structurale macroscopice nu au fost înregistrate (deformările și fracturile vertebrale).

Concluzii

Datele obținute permit a evidenția următoarele:

1. Este prezentă o dependență relativă a tabloului clinic de modificările la nivel de coloană vertebrală (prezența deformărilor corpurilor vertebrale, apreciate radiologic) și de valorile densității mineral-osoase. Totuși aceste date devin relevante la apariția complicațiilor osteoporozei (în cazul dat – a fracturilor vertebrale nontraumatice).

2. DMO este principalul determinant al fracturii de fragilitate – instalarea fracturilor osteoporotice survine la o diminuare considerabilă a masei osoase.

3. Considerând variațiile minime observate la evaluarea markerilor resorbției osoase, fără o dependență de valoarea DMO sau asociere cu anumite simptome clinice, markerii resorbției osoase depind, în primul rând, de activitatea procesului patologic, în special, de nivelul *turnover*-ului osos.

Bibliografie selectivă

1. Ana-Maria Adamoae, *Osteoporoza, dușmanul care lucrează în tăcere*. www.gardianul.ro/index.php?a=sanatate20041_56/02701.xml.
2. Andra Bălănescu, *Osteoporoza – prezent și perspective*. <http://aspor.ro/>.
3. Riggs B. L., Melton L. J. III, *Osteoporosis. Etiology, diagnosis, and management*. Second edition, 1996; 229-249.
4. Cummings S.R., Melton L.J. III, *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. *Lancet*, 2002; 359: 1761-1767.
5. Kanis J.A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. *Lancet*, 2002; 359: 1929-1936.
6. Melton L.J, Atkinson E.J, O'Fallon W.M. et al., *Longterm fracture risk prediction by bone mineral density assessed at different skeletal sites*. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1227-1233.
7. Sambrook, Phillip, Dequeker, Jan, Rasp, Hans Heinrich, *Osteoporosis in: „Textbook of Rheumatology”*, 2002; 36.3 – 40.7.
8. Radu Păun, *Medicina internă – Tratat de reumatologie*, vol. II, p. 1291 -1315.
9. Randell A., Sambrook P.N., Nguyen T.V. et al., *Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women*. *Osteoporos Int*, 1995; 6: 427-437.

10. Randell A.R., Nguyen T.V., Sambrook P.N., Eisman J.A., *Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study*. Osteoporos Int, 2000; 11: 460-466.
11. Scaf-Klomp W., van Sonderen E., Sanderman R. et al., *Recovery of physical function after limb injuries in independent older people living at home*. Age Ageing 2001; 30: 213-219.
12. Е.Л. Насонов, *Остеопороз – диагностика и современное лечение*, în „Русский Медицинский Журнал”, №3, 2002, стр. 3-8.

Rezumat

Considerând impactul osteoporozei ca nozologie, ne-am propus ca scop studierea unor aspecte clinice la pacientele cu osteoporoză de menopauză, inclusiv modificarea indicilor de laborator și a valorilor parametrilor instrumentali.

Summary

Taking into consideration the magnitude of osteoporosis as a modern disease, our goal was to asses several clinical aspects in menopausal osteoporosis patients; including the modification of instrumental data and laboratory parameters.

PROGNOSTICUL DE LUNGĂ DURATĂ ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT CU SUBDENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Lilia David, dr. în medicină, **Aurel Grosu**, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Instituția Medico-Sanitară Publică, Institutul de Cardiologie

Sindromul coronarian acut (SCA) este una din cauzele principale ale mortalității și morbidității în lume și determină o rată înaltă de spitalizări, adresări de urgență la serviciile asistenței medicale. Literatura de specialitate universală conține multe date privind tratamentul, evoluția și prognosticul în infarctul miocardic (IM) acut cu elevație de segment ST, una din variantele clinice ale SCA. Mai puțină informație există la capitolul SCA fără supradenivelare de segment ST (IM non-Q și angorul pectoral instabil), fapt care a determinat Societatea Europeană de Cardiologie să inițieze și să susțină recent un studiu multicentric și multinațional, care a cercetat unele aspecte clinice ale acestei probleme și a comparat rezultatele prezentate de țările participante. Au fost analizate date privind evoluția clinică a bolii, tratamentul intraspitalicesc, lipsind informația despre incidența evenimentelor cardiovasculare la distanță [1]. Câteva registre naționale și internaționale au prezentat rezultatele supravegherii de durată (mai frecvent pentru 6 luni – 1 an) a bolnavilor cu SCA [2,3,4,5], remarcând un prognostic nefavorabil la distanță și indicând importanța studierii acestei probleme.

Scopul urmărit a fost evaluarea prognosticului de durată în SCA cu subdenivelare de segment ST și analiza factorilor clinici care îl influențează.

Materiale și metode. În lotul de studiu au fost incluși 152 de pacienți cu sindrom coronarian acut însoțit de subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,5$ mm, spitalizați în Clinica de cardiologie în perioada ianuarie 2002 - ianuarie 2004. Diagnosticul clinic de IM sau angor pectoral instabil a fost stabilit ținând cont de evoluția modificărilor ECG, nivelul seric al markerilor necrozei miocardice (CPK-MB) și/sau istoricul de boală coronariană (IM suportat, leziuni coronariene la angiocoronarografie, test de efort pozitiv, antecedente de angioplastie coronariană sau pontaj aorto-coronarian)[6]. Pacientul a putut fi înrolat în studiu o singură dată la prima adresare. Persoanele cu implant de pacemaker cardiac, cu sindrom WPW și cu boli concomitente severe, care ar fi putut influența supraviețuirea nu au fost incluse în cercetare.

A fost colectată informația privind istoricul medical, prezența factorilor de risc, anamneza de familie, medicația administrată până la evenimentul curent. S-au analizat tabloul clinic și anormalitățile ECG la prezentare și evoluția acestora (ischemie miocardică recurentă) pe parcursul aflării în spital, datele examenului ecocardiografic (EcoCG), tratamentul aplicat, mortalitatea în spital.

ECG în 12 derivații standard a fost înregistrată la viteza de 25 mm/sec la internare, repetat pe parcursul spitalizării și în timpul acceselor anginoase. Examenul EcoCG a fost efectuat la aparatul Sonos 1000 „Hewlett Packard” în regim M,B și Doppler. Testul de efort limitat de simptome a fost efectuat la bicicleta ergometrică la stabilizarea clinică și ECG a pacientului. Pentru fiecare bolnav s-a calculat indicele masei corpului (IMC = greutatea corpului kg / pătratul înălțimii m²): valorile 25,0 – 29,9 semnalând persoanele supraponderale, iar $\geq 30,0$ – subiecții obezi [7]. Hipertensiunea arterială a fost considerată boală cunoscută atunci când pacientul se afla la evidența medicului de familie și/sau administra tratament antihipertensiv sau dacă în cadrul spitalizării actuale s-au înregistrat repetat valori ale TA $\geq 140 / 90$ mm Hg. Diabetul zaharat a fost definit ca diagnostic stabilit anterior.

Pacienții au fost supravegheați, în medie, timp de $17 \pm 0,7$ luni (între 1-44 luni). Informația privind starea clinică, medicamentele administrate, efectuarea angiocoronarografiei și a procedurilor de revascularizare miocardică, evenimentele coronariene survenite la distanță după externare (IM, deces, respitalizări) a fost obținută în timpul vizitelor de control sau prin telefon de la pacient, rudele acestuia sau medicul de familie.

În analiza statistică a datelor au fost utilizate metoda tabelor de contingență, t test, criteriul U Fisher, metoda discriminantă în varianta „pas cu pas”. $P < 0,05$ s-a considerat statistic semnificativ.

Rezultate. În studiu au fost incluși 152 de bolnavi, 63% de bărbați, vârsta medie $61 \pm 0,9$ ani (între 33-89 ani). Femeile erau comparativ mai în vârstă – $63,8 \pm 1,3$ vs 59 ± 1 ani ($p < 0,01$). Hipertensiune arterială au prezentat 64% de persoane. IM suportat anterior au indicat 28,5%, intervenții de revascularizare miocardică - 2%, antecedente de insuficiență cardiacă - 25% de pacienți. 20% dintre subiecții incluși în studiu aveau diabet zaharat cunoscut. Istoric medical de accident cerebrovascular au prezentat 4% din pacienți. Manifestări clinice de afectare a vaselor membrelor inferioare au fost constatate la 3% din persoane.

24% din totalul pacienților incluși în studiu erau fumători, 59% - au fost considerați supraponderali sau obezi, IMC $> 30,0$ a fost stabilit la 25% dintre indivizi. Istoric familial de maladie cardiovasculară au prezentat 40% dintre pacienți, 11% au indicat IM suportat de părinți sau frați, alții 6% - decesul prin moarte subită la rudele de prima linie. 89% dintre femeile lotului studiat erau în perioada de menopauză. Caracteristica clinică a pacienților la internare este prezentată în *tab. 1*, iar datele clinice din spital în *tab. 2*.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a lotului de studiu

	Total n = 152	Bărbați n = 96	Femei n = 56	
Bărbați	63%			
Angor pectoral cunoscut	50%	55%	41%	
Aspirină anterior	39%	41%	36%	
Infarct miocardic vechi	28,5%	32%	18%	$p < 0,05$
By-pass / PTCA	2,7%	4%	0%	$p < 0,05$
Insuficiență cardiacă	25%	24%	27%	
Hipertensiune arterială	64%	55%	73%	$p < 0,05$
Diabet zaharat	20%	19%	22%	
Fumat curent	24%	32%	11%	$p < 0,01$
Dislipidemie	58%	52%	60%	
IMC > 30	23%	18%	29%	
Accident cerebrovascular	4%	3%	5%	
Afectare arterială periferică	3%	4%	1,8%	

Diagnosticul de infarct miocardic acut a fost stabilit la 24% dintre pacienți, iar cel de angor pectoral instabil la 76%. În perioada de spitalizare tratamentul administrat a inclus: heparina nefracționată sau heparină cu masă moleculară mică - la 93% din pacienți, aspirină - la 97%, nitrate cu efect prelungit la 92%, beta blocante – la 89%, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II – la

64%. Durata de spitalizare a constituit, în medie, $8,7 \pm 0,3$ zile. În blocul de terapie intensivă bolnavii s-au aflat, în medie, timp de $1,5 \pm 0,2$ zile.

Tabelul 2

Datele clinice în perioada de spitalizare

	<i>Total n = 152</i>	<i>Bărbați n = 96</i>	<i>Femei n = 56</i>
↓ ST > 2 mm	16%	15,6%	18%
↓ ST > 2 derivații	89,6%	88,7%	91%
FCC la internare (b/min)	$81 \pm 1,7$	$80,5 \pm 2$	83 ± 3
TAS (mmHg)	$145 \pm 2,3$	142 ± 3	150 ± 4
Recurența ↓ ST	26%	26%	23%
FE < 40%	13%	12,5%	14%
Insuf. VM gr. III – IV	22%	22%	23%
Stenoza VAo	15%	12,5%	19,5%
Test de efort efectuat	48%	67%	30%
Rezultat pozitiv	67%	72%	56%

Legendă: FCC – frecvența contracțiilor cardiace; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD - tensiune arterială diastolică; FE – fracție de ejeție; VM – valvă mitrală; Vao – valvă aortică.

Angor pectoral refractar la tratament sau ischemie miocardică recidivantă au prezentat pe parcursul spitalizării 21% de bolnavi, IM au dezvoltat în cadrul tratamentului inițiat 2,7% și au decedat în spital 2% pacienți.

Durata de supraveghere a persoanelor care au supraviețuit perioada de spital a constituit, în medie, $17,7 \pm 0,7$ luni (între 1-44 luni). Informația privind starea clinică a fost disponibilă către finele studiului pentru 87% din persoanele incluse în studiu, alte 13% au fost pierdute din supraveghere (au schimbat locul de trai, au emigrat din țară). 13% pacienți au decedat după externarea din spital. În prima lună a decedat 1 bolnav, la 6 luni – 4 pacienți, între 6 - 12 luni după spital – 6, pe parcursul celui de-al doilea an – 4, mai târziu – încă o persoană. Așadar, rata de deces la un an după episodul de SCA a constituit 9%, iar pe toată durata studiului – 13%. Prin moarte subită au decedat 7,3%, prin IM acut – 2,4%, prin avansarea insuficienței cardiace - 1,6% persoane.

Analiza complianței bolnavilor la tratament a evidențiat că după externare din spital aspirină au utilizat 76% de bolnavi, nitrate - 30%, beta-blocante - 57%, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei - 40%, nitroglicerină au necesitat 58% dintre pacienți. Femeile au demonstrat complianță mai înaltă la tratament comparativ cu bărbații (70% vs 58% $p=0,05$).

31% din bolnavi au fost spitalizați repetat pentru probleme cardiace, 16% din totalul celor supravegheați au suportat între timp IM nonfatal, 28% – au indicat manifestări clinice de insuficiență cardiacă. 30% dintre pacienți urmăriți au fost supuși angiocoronarografiei, 18% - au suportat intervenții de revascularizare miocardică, inclusiv prin angioplastie coronariană cu implant de stent – 5,2% și prin by-pass aorto-coronarian – 12,8%.

Analiza comparativă a datelor demografice și clinice ale pacienților decedați și ale celor care au supraviețuit în perioada de studiu a evidențiat următoarele particularități. Primii au fost mai în vârstă (68 ± 2 vs 61 ± 1 ani $p < 0,01$), au avut mai frecvent diabet zaharat (37,5% vs 19% $p = 0,05$), antecedente de insuficiență cardiacă (38% vs 18% $p < 0,05$) și accident vascular cerebral (12% vs 2% $p = 0,05$), afectarea vaselor membrelor inferioare (12% vs 1,6% $p < 0,01$), au utilizat aspirină până la evenimentul curent mai des (56% vs 37% $p < 0,05$). La 1/3 dintre cei decedați accesele anginoase au fost recurente și au persistat o perioadă mai îndelungată (peste 3 zile) după internare și inițierea tratamentului. ECG la internare a prezentat mai frecvent depresie marcată a segmentului ST > 2 mm,

inclusiv în > 2 derivații la persoanele care au decedat ($p=0,05$). Reducerea fracției de ejeție < 45%, regurgitația mitrală severă, la fel ca și stenoza aortică au avut o incidență mult mai înaltă la bolnavii decedați ($p = 0,01$). Majoritatea dintre ultimii au demonstrat toleranță joasă și ischemie miocardică la testul de efort sau nu au putut să-l îndeplinească (din cauza stării clinice sau incapacității fizice). Analiza statistică discriminantă a parametrilor clinici a evidențiat un șir de variabile, care au corelat cu prognosticul și au demonstrat valoare predictivă. Vârsta avansată, prezența diabetului zaharat, accidentul vascular cerebral suportat, afectarea vaselor membrilor inferioare, subdenivelarea segmentului ST>2 mm la internare, FE<45%, regurgitația mitrală severă, prezența stenozei de valvă aortică, dezvoltarea ischemiei miocardice la treapta I a testului de efort sau incapacitatea de a îl îndeplini au corelat strâns cu un prognostic nefavorabil la distanță la bolnavii supravegheați.

Discuții. În studiul actual a fost cercetat și supravegheat un lot de bolnavi cu SCA și subdenivelare de segment ST. Pe parcursul a 18 luni, în medie, după externare din spital mai mult de jumătate din numărul acestor persoane au suportat respitalizări pentru evenimente coronariene sau deces de cauză cardiacă. Așadar, sindromul coronarian acut cu subdenivelare de segment ST determină un risc sporit de mortalitate și morbiditate, care persistă și la 1,5 ani după evenimentul suportat. O serie de parametri demografici, anamnestici și clinici identifică bolnavii cu risc înalt pentru evoluția nefastă a bolii postspitalizare.

Literatura de specialitate prezintă puține date privitor la evoluția bolii după evenimentul coronarian acut și la incidența solicitării asistenței medicale de către acești pacienți. În majoritatea studiilor internaționale și naționale a fost analizat prognosticul de lungă durată în IMA cu supradenivelare de segment ST [8,9], au fost identificate grupele de bolnavi cu risc înalt. În ultimii ani au fost inițiate și derulate câteva proiecte și registre multinaționale și locale, care au inclus pacienți cu toate variantele clinice ale SCA (IMA cu și fără subdenivelare de segment ST, angor pectoral instabil) [1,2,3,4,5]. Unele rezultate ale studiilor respective au fost publicate recent, majoritatea având durata de supraveghere a bolnavilor de 6 luni – 1 an.

Structura clinică a lotului cercetat a fost asemănătoare studiilor multicentrice recente, dar criteriul de includere în cercetare a vizat doar una dintre variantele SCA, evenimentul coronarian acut asociat cu subdenivelare de segment ST. Comparativ cu datele publicate, vârsta medie a bolnavilor urmăriți a fost mai mică nesemnificativ [$61 \pm 0,9$ ani vs 66 ± 12 ani în (1) și $68,1 \pm 2$ ani în (2), 67 ani în (3)]. Bolnavii examinați au prezentat mai rar, comparativ cu alte studii, antecedente de angor pectoral (44% vs 74%, 62%, 48%, respectiv), IM vechi (28,5% vs 36%, 42%, 33%, respectiv), diabet zaharat (20% vs 31,7%, 25%, 26,6%, respectiv), intervenții de revascularizare a miocardului (3% vs 15%, 24%, 19%, respectiv). Tratamentul administrat în spital a fost, de asemenea, similar altor studii: aspirină au primit 97% de bolnavi [vs 88,5% în (1), 92% - în (3)], heparină (nefracționată/cu masă moleculară mică) – 93% (vs 84% și 89%, respectiv), beta-blocante - 89% (vs 76,6% și 77,5%, respectiv), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei – 64% de persoane (vs 65% și 51,6%, respectiv). Desigur, rata intervențiilor de revascularizare a fost mult mai mică în lotul pacienților supravegheați. Doar 30% din pacienți au fost supuși angiocoronarografiei și doar 18% intervențiilor de revascularizare miocardică. Rata de angiografie a fost și mai joasă printre bolnavii cu risc sporit, cum sunt vârstnicii (date similare prezintă PRAIS-UK, studiul OASIS pentru Polonia și Ungaria)[4,10].

Durata de spitalizare a constituit, în medie, 8,7 zile și nu s-a deosebit evident de termenul prezentat în alte studii similare. În Euro Heart Survey pacienții cu IM non Q și cei cu angor pectoral instabil au fost spitalizați, în medie, timp de 7 zile (vs 6 și 5 zile, respectiv, în (2) și 8,5 zile în (5)).

În Registrul din Canada [3] rata mortalității la un an a atins 7,2% pentru tot spectrul SCA, inclusiv pentru bolnavii cu IM non Q – 10% și pentru cei cu angor pectoral instabil – 5,4% (3). În studiul GRACE rata decesului la 6 luni a constituit 6,2% în IM fără supradenivelarea segmentului ST și 3,6% la pacienții cu angor pectoral instabil, iar printre factorii care au corelat strâns cu prognosticul fatal a fost vârsta >65 de ani, antecedente de IM și accident cerebrovascular, complicațiile evenimentului coronarian survenite în spital [2]. Conform datelor Registrului SCA din Marea Britanie, rata de deces în spital și la 6 luni după externare a atins, respectiv, 1,5% și 7,4%, iar rata IM – 3,9% și 7,3% [4].

În lotul supravegheat rata mortalității la un an a constituit 9%, iar pe toată durata studiului a atins 13%. Rata pacienților decedați a crescut o dată cu avansarea vârstei (8% sub 65 de ani vs 18%

peste 65 de ani $p=0,05$), decesul prin moarte subită a fost urmărit mai frecvent la persoanele cu vârsta sub 65 de ani (75% vs 55% $p<0,05$).

Analiza datelor obținute a pus în evidență factorii clinici care ar putea identifica bolnavul cu risc înalt și prognostic nefast la distanță: vârsta avansată, prezența diabetului zaharat, antecedente de accident vascular cerebral, afectarea vaselor membrelor inferioare, subdenivelarea segmentului ST >2 mm pe ECG la internare, FE $<45\%$, insuficiența de valvă mitrală, grad avansat, prezența stenozei de valvă aortică, rezultat pozitiv la testul de efort sau incapacitatea de a-l efectua.

În concluzie, sindromul coronarian acut cu subdenivelare de segment ST determină un risc sporit de mortalitate și morbiditate, care persistă și la 1,5 ani după evenimentul suportat (rata de deces – 13%, spitalizări repetate pentru probleme cardiace - 31%, IM nonfatal - 16%). Un șir de parametri demografici, anamnestici și clinici identifică bolnavii cu risc sporit pentru evoluția nefastă a bolii după externarea din spital.

Bibliografie selectivă

1. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al., *A prospectiv survey of the characteristics, treatments and outcomes of pacienți with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin.* Eur Heart J, 2002; 23: 1190-1201.
2. Robert J., Currie K., White K. et al., *Six-month outcomes in a multinational Registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events - GRACE).* Am J Cardiol, 2004; 93: 288-93.
3. Yan A.T., Tan M., Fitchett D. et al., *One-year outcome of pacienți after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry).* Am J Card, 2004; 94: 25-29.
4. Collinson J., Flather M., Fox K. et al., *Clinical outcomes, risc stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK).* Eur Heart J, 2000; 21: 1450-57.
5. Fox K., Cokkinos D., Deckers J. et al., *The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes.* Eur Heart J, 2000; 21, 1440-49.
6. Bertrand M., Simoons M., Fox K. et al., *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation.* Eur Heart J, 2002; 23: 1809-40.
7. WHO: *Obesity: Preventing and managing the global epidemic.* World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253.
8. Goldberg R., Yarzebski j., Lessard D. et al., *A two-decades (1975-1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a common-wide perspective.* J Am Coll Cardiol, 1999; 33: 1533-39.
9. McGovern P., Jacobs D., Shahar E. et al., *Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity and medical care from 1985 through 1997. The Minnesota Heart Survey.* Circulation, 2001; 104: 19-24.
10. Yusuf S., Flather M., Poque J. et al., *Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without ST elevation.* Lancet, 1998; 352: 507-14.

Rezumat

Studiul a avut ca scop evaluarea prognosticului de durată în sindromul coronarian acut (SCA) cu subdenivelarea segmentului ST și analiza factorilor clinici, care îl influențează. Un lot de 152 de pacienți cu SCA a fost supravegheat timp de $17\pm 0,7$ luni. În perioada de referință mai bine de jumătate din aceste persoane au suportat după externarea din spital infarct miocardic, respitalizări pentru evenimente coronariene, deces de cauză cardiacă. Așadar, sindromul coronarian acut cu subdenivelare de segment ST determină un risc sporit de mortalitate și morbiditate, care persistă și după 1,5 ani de la evenimentul suportat. O serie de parametri demografici, anamnestici și clinici identifică bolnavii cu risc crescut pentru evoluția nefastă a bolii postspitalizare.

Summary

The aim of the study was to evaluate long-term prognosis in acute coronary syndrome (ACS) with ST segment depression. A total of 152 patients with ACS were followed-up for $17 \pm 0,7$ months. Our results suggest that a considerable proportion of patients who were discharged from the hospital after an ACS remain at increased risk for adverse outcome during 1,5 year post-discharge. A number of clinical and demographic characteristics could identify high risk patients.

STUDIUL COMPARATIV AL INFLUENȚEI TERAPIEI CU *TIMOLOL* VERSUS *AMLODIPINĂ* ASUPRA PROFILULUI DIURN AL TENSIUNII ARTERIALE ȘI FUNCȚIEI DIASTOLICE LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Alexandru Carauș - dr.h. în medicină, **Liuba Popescu**, **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, **Aliona Durnea**, **Ana Tâmbalari**, Institutul de Cardiologie

Incidența hipertensiunii arteriale (HTA) variază între 5-10% în țările slab dezvoltate și 10-30% în țările industrializate, ea fiind strict dependentă de vârstă.

Hipertensiunea arterială (HTA) esențială continuă să rămână o problemă extrem de importantă în toate țările, deoarece, de multe ori, boala este descoperită tardiv în stadiul de complicații. În Republica Moldova suferă de hipertensiune arterială cca 30% din populația adultă. [9] Conform datelor National Health and Nutrition Survey III (NHANES) 1997, doar 24,4% dintre pacienții hipertensivi din SUA, cu vârste cuprinse între 18-74 de ani, ating valoarea-țintă a tensiunii arteriale (TA) <140/90 mmHg pe fond de tratament. [2] Pentru pacienții cu vârsta între 40-70 de ani cu TA între 115/75 și 185/115 mmHg fiecare majorare a TA sistolice cu 20 mmHg și TA diastolice cu 10 mmHg dublează riscul evenimentelor cardiovasculare majore. [3]

Principalele organe-țintă în cadrul HTA sunt: cordul, creierul, rinichii și ochii. Una din cele mai frecvente complicații ale HTA este hipertrofia ventriculului stâng (HVS). HVS poate fi prezentă până la 50% din cazurile de pacienți cu HTA. [4] HVS, la început compensatorie, tinde să reducă stresul parietal. În studiul Framingham, HVS a fost decelată ca factor de risc cardiovascular independent pentru infarctul miocardic acut, influențând pronosticul bolii. Prezența semnelor electrocardiografice de HVS sporește de 7-9 ori riscul de mortalitate cardiovasculară [5], iar apariția tulburărilor secundare de repolarizare majorează riscul de încă 2-3 ori.

Riscul de accident vascular cerebral sau coronarian la pacienții hipertensivi cu HVS este aproape de 5 ori mai mare decât la pacienții fără HVS. Consecințele HVS sunt: ischemia miocardică până la infarct miocardic acut (IMA), afectarea contractilității, a umplerii ventriculare și aritmii ventriculare, care pot condiționa apariția insuficienței cardiace sau moartea subită. Dacă această hipertrofie devine importantă, are loc mișcarea distensibilității miocardice, cu alterarea relaxării, deci o disfuncție diastolică precoce. Determinanții majori ai disfuncției diastolice în HTA sunt creșterea TA și HVS asociată cu scăderea rezervei coronariene, acești factori fiind interdependenți. Disfuncția diastolică a VS anticipează apariția HVS și precedează apariția disfuncției sistolice. Numeroase studii recente au estimat că în aproximativ 30% din cazurile de insuficiență cardiacă cronică funcția sistolică este normală și că disfuncția diastolică a VS este responsabilă de apariția insuficienței cardiace [6, 7], iar la ceilalți pacienți disfuncția diastolică se asociază disfuncției sistolice.

Criteriile de diagnostic al insuficienței cardiace prin disfuncție diastolică de VS trebuie să includă obligatoriu și simultan trei condiții: 1) prezența de semne și simptome de insuficiență cardiacă cronică; 2) funcția sistolică normală sau aproape normală a VS; 3) afectarea relaxării și umplerii ventriculare, distensibilitate diastolică scăzută și rigiditate crescută. [1]

Examenul Doppler-ecocardiografic al fluxului diastolic transmitral este explorarea cea mai utilizată pentru aprecierea funcției diastolice. Caracterizând fluxul diastolic transmitral, au fost identificate trei modele anormale de umplere ventriculară (alterarea relaxării, pseudonormală, tipul restrictiv). Ca prima manifestare a disfuncției diastolice apare cel mai frecvent modelul anormal de umplere – *relaxarea întârziată*. Aspectul Doppler al fluxului mitral în relaxarea întârziată se datorează scăderii lente a presiunii intraventriculare protodiastolice cu reducerea gradientului atrioventricular: timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) prelungit >100 msec, timpul de decelerație (TD) al undei E prelungit >220 msec, raportul undei E la unda A E/A <1 (raportul sub valoare de 0,5 semnifică relaxare ventriculară sever afectată).

Rata mortalității anuale este variabilă - 8,7-17% în cadrul disfuncției diastolice, deci mai favorabilă decât în cazul disfuncției sistolice. S-a demonstrat că regresia HVS în urma tratamentului hipotensiv se asociază cu ameliorarea funcției diastolice și a pronosticului pe termen lung.

Recunoașterea importanței remodelării cardiovasculare în patogenia și pronosticul hipertensiunii determină întrebarea dacă prevenirea și reversia remodelării trebuie să reprezinte un obiectiv major al tratamentului antihipertensiv.

Scopul studiului nostru a fost aprecierea eficacității terapiei cu Timolol vs Amlodipină asupra nivelului tensiional, funcției diastolice la pacienții cu HTA moderată - severă.

Materialie și metode. În studiu au fost incluși 50 de pacienți (pct.) cu HTA gr.II - 20 pct. (40%), gr.III – 30 pct. (60%), vârsta medie 43,9 ± 4,5 ani, cu semne clinice de insuficiență cardiacă clasa funcțională (CF) I (NYHA) - 15 pct. (30%), CF II (NYHA) - 35 pct. (70%). Criteriile de includere au constituit pacienții cu HTA esențială de gradele II - III, cu valorile TA > 160/90- 180/110 mmHg [conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)] și disfuncție diastolică documentată ecocardiografic. Criteriile de excludere au fost cardiopatia ischemică (infarct miocardic, angor pectoral), fibrilația atrială, blocul de ramură stângă, valvulopatiile, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia hipertrofică, defecte septale, mixomul atrului stâng (obstrucție de umplere), pericardita constrictivă și tamponada cardiacă; boli asociate: diabet zaharat, insuficiență renală, patologie bronhopulmonară obstructivă, accident vascular cerebral acut (AVC). Durata medie cunoscută a HTA a alcătuit 8,7 ani ± 3,5 ani. Durata supravegherii pacienților a constituit 6 luni. Pacienții în mod aleatoriu au fost divizați în două loturi: lotul I - 25 de pacienți (43,2 ± 4,5 ani) tratați cu timolol (doza medie -19 mg/zi) și lisinopril 20 mg/zi + indapamid 2,5 mg/zi; lotul II – 25 de pacienți (44,7 ± 3,6 ani) tratați cu amlodipină 5 -10 mg/zi (doza medie – 7,6 mg/zi) și lisinopril 20 mg/zi + indapamid 2,5 mg/zi. Cu 14 zile înainte de includere în studiu a fost suspendată terapia antihipertensivă precedentă. Pentru aprecierea eficienței terapiei antihipertensive și a indicilor funcției diastolice s-au efectuat electrocardiografia, Doppler-ecocardiografia, monitorizarea diurnă a TA – inițial și peste 6 luni de tratament.

Rezultate. Parametrii inițiali obținuți la monitorizarea diurnă a TA și examenul doppler ecocardiografic sunt comparabili în ambele loturi. În lotul pacienților tratați cu Timolol (*tab. 1*) s-a observat micșorarea tensiunii arteriale sistolice (TAS) medie/24ore cu 15%(p = 0,01), statistic veridică versus 11% tratați cu Amlodipină (p = 0,025); tensiunea arterială diastolică (TAD) medie/24 ore -16% (p = 0,01) Timolol vs 12% Amlodipină (p = 0,001); frecvența contracțiilor cardiace (FCC) medie/24 ore -16% (p = 0,005) Timolol vs + 4% (p >0,05) Amlodipină (creștere nesemnificativă); TAS medie/zi -12% (p = 0,05) Timolol vs 11% Amlodipină (p = 0,01); TAD medie/zi -15% (p = 0,01) Timolol vs 12% (p = 0,001) Amlodipină; FCC medie/zi -16% (p = 0,05) Timolol vs Amlodipină +5% (creștere nesemnificativă); TAS medie/noapte -17% (p = 0,01) Timolol vs 12% (p = 0,025) Amlodipină; TAD medie/noapte -18% (p = 0,001) Timolol vs 10% (p = 0,005) Amlodipină; FCC medie/noapte -17% (p = 0,05) Timolol vs 2% (scădere nesemnificativă) Amlodipină.

Dinamica indicilor monitorizării diurne a TA (Timolol vs Amlodipină)

Indicii monitorizării diurne a TA	I lot (Timolol)		P	%	II lot (Amlodipină)		P	%
	Inițial M±m	6 luni M±m			Inițial M±m	6 luni M±m		
TAS(mmHg)medie/24 ore	162,7 ± 6,2	138,79 ± 4,5	0,01	-14,7	159,7±5,58	141,9±2,5	0,025	-11,1
TAD(mmHg)medie/24 ore	102 ± 3,2	86 ± 3,9	0,01	-15,69	98,3 ±1,8	86,1 ±1,26	0,001	-12,4
FCC(b/min)medie/24 ore	77 ± 1,7	65 ±2,2	0,005	-15,58	73,7±1,6	76,4 ±1,3	>0,05	+3,6
TAS (mmHg)medie/zi	160,2 ± 6,8	140,8 ± 7,1	0,05	-12,1	162,9±1,6	144,1 ±2,02	0,01	-11,5
TAD(mmHg)medie/zi	101,9 ± 1,26	87,12 ± 4,2	0,01	-14,5	99,6±2,3	87,5 ±1,1	0,001	-12,1
FCC(b/min) medie/zi	80,9 ± 5,36	68,3 ± 1,9	0,05	-15,57	74,6±1,5	78,1 ±1,4	>0,05	+4,7
TAS(mmHg)medie/noapte	163 ± 6,5	136,3 ± 5,4	0,01	-16,8	150,6±5,68	132,8 ±3,7	0,025	-11,8
TAD(mmHg)medie/noapte	99,1 ± 2,5	81,4 ± 2,9	0,001	-17,8	91,2±1,43	82 ±1,72	0,005	-10
FCC(b/min)medie/noapte	68,6 ± 7,3	57,1 ± 2,2	0,05	-16,7	68,5±2,1	67 ±3,1	>0,05	+2,2

Legendă:

1. TAS – tensiune arterială sistolică.
2. TAD – tensiune arterială diastolică.
3. FCC – frecvența contracțiilor cardiace.

Eficacitatea sporită a Timololului, superioară Amlodipinei, se datorează efectului beta-adrenoblocantelor asupra sistemului simpatoadrenal, care își manifestă activitatea în orele matinale și diurne. Astfel, pacientul este real protejat de hipercatecolaminemia matinală și de peak-ul matinal hipertensiv consecutiv, asociat cu incidența crescută a AVC și IMA în această perioadă. Pe fondul tratamentului cu Timolol se produc mai puține fluctuații ale TA, fapt important, având în vedere că leziunile organelor-țintă depind direct de fluctuațiile TA în cursul zilei.

Evaluând datele Doppler-ecocardiografiei (tab. 2), s-a constatat că sub influența terapiei cu Timolol, indicii funcției diastolice s-au ameliorat mai evident comparativ cu lotul tratat cu Amlodipină: 1) creșterea raportului E/A (durata umplerii diastolice precoce și tardive) cu 54% (p=0,005) Timolol vs 39% (p=0,005) Amlodipină, preponderent din contul creșterii duratei umplerii diastolice precoce; 2) TRIV (timpul de relaxare izovolumetrică) s-a micșorat cu 17% (p=0,025) Timolol vs Amlodipină 11,4% (reducere nesemnificativă).

Evoluția funcției diastolice (Timolol vs Amlodipină)

Indicii funcției diastolice	M ±m Timolol		p	%	M ±m Amlodipină		p	%
	inițial	6 luni			inițial	6 luni		
E/A	0,65 ±0,02	1 ± 0,08	0,005	+53,8	0,7 ±0,03	0,97 ±0,06	0,005	+38,6
TRIV m/s	140 ±7,1	116±5,07	0,025	- 17	140 ±8,1	124 ±6,4	>0,05	-11,4

Legendă:

1. E/A – raportul undei E la unda A.
2. TRIV – timpul de relaxare izovolumetrică.

Rezultatele studiului demonstrează acțiunea benefică a ambelor remedii asupra profilului diurn al valorilor tensionale și funcției diastolice cu predominare moderat-evidentă a medicației beta-adrenoblocante cu Timolol.

Discuții. La început de secol sănătatea publică se caracterizează prin majorarea incidenței bolilor cardiovasculare, în special în societățile dezvoltate. Hipertensiunea arterială actualmente ocupă un loc aparte printre bolile cardiovasculare din cauza gradului de răspândire și complicațiilor grave (accident vascular cerebral, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală cronică etc.) pe care le condiționează.

Recunoașterea importanței remodelării cardiovasculare în patogenia și pronosticul hipertensiunii arteriale determină întrebarea dacă prevenirea remodelării trebuie să reprezinte un obiectiv major al tratamentului antihipertensiv.

Utilizarea beta-adrenoblocanților în HTA se datorează următoarelor mecanisme de acțiune: micșorarea debitului cardiac și eliberarea de renină și catecolamine, reducerea hipertrofiei VS prin ameliorarea fazei umplerii diastolice. Utilizarea acestora în insuficiența cardiacă: reducerea consumului de O₂ miocardic și majorarea capacității de utilizare a O₂, protejarea miocardului de leziuni induse de catecolamine, ameliorarea relaxării diastolice și diminuarea vasoconstricției sistemice cu rezultat final, îndepărtarea remodelării patologice ventriculare.

În cadrul HTA, în terapia antihipertensivă de lungă durată sunt binevenite și beta-adrenoblocanțele nonselective. Unul dintre cel mai puțin studiate adrenoblocante nonselective în cazul prezenței disfuncției diastolice și/sau insuficienței cardiace diastolice este Timololul. În literatura de specialitate nu există relatări dedicate utilizării Timololului la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică.

Timololul este un beta-adrenoblocant nonselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, efect membranostabilizator. Debutul acțiunii după administrare perorală -30 min, punctul maxim de acțiune - 1-2 ore, durata acțiunii 24 de ore. Biodisponibilitatea la administrare perorală este de circa 50%, regimul alimentar nu o influențează. Timololul posedă proprietăți lipofile. Prin proprietățile lipofile s-a demonstrat eficiența pentru reducerea morții subite postinfarct [8] și sunt recomandate Acebutololul, Esmololul, Metoprololul, Propranololul și Timololul.

Aproximativ 50% din toți pacienții hipertensivi, cu insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, decedează subit. Din gama remediilor antihipertensive numai beta-adrenoblocantele reduc riscul de moarte subită.

În studiul nostru efectul antihipertensiv al Timololului și al Amlodipinei a fost apreciat la pacienții cu HTA moderat-severă în perioadele de zi și de noapte. Monitorizarea tensională pe 24 de ore relevă efectul antihipertensiv cu predominanță din partea Timololului: TAS medie/zi-12% (p=0,05) Timolol versus 11% (p=0,01) Amlodipină; TAD medie/zi-15% (p=0,01) Timolol vs 12% (p=0,001) Amlodipină; TAS medie/noapte -17% (p = 0,01) Timolol vs 12% (p = 0,025) Amlodipină; TAD medie/noapte -18% (p = 0,001) Timolol vs 10% (p = 0,005) Amlodipină.

Amlodipina, un blocant al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor de clasa III, are un profil farmacodinamic, ce permite administrarea în doză zilnică, unică și lipsită de efectele adverse secundare stimulării simpatice (caracteristice dihidropiridinelor de generațiile I și II), neinfluențând frecvența cardiacă.

În studiul prezentat s-a redus FCC medie/24 ore -16% (p = 0,005) Timolol vs + 4% (p>0,05) Amlodipină (creștere nesemnificativă); FCCmedie/zi-16% (p=0,05) Timolol vs Amlodipină+5%(creștere nesemnificativă); FCC medie/noapte -17% (p = 0,05) Timolol vs 2% (scădere nesemnificativă) Amlodipină; FCC s-a redus evident la administrarea Timololului, dar fără bradicardie marcată. Amlodipina, practic, nu a influențat acest parametru.

La pacienții cu HTA moderat-severă a fost aplicată terapia antihipertensivă combinată, care s-a manifestat eficientă și în doze medii pentru Timolol - 19 mg/zi și Amlodipină - 7,6 mg/zi, fapt important pentru pacient, contribuind la amplificarea complianței la tratament și la minimalizarea efectelor adverse.

Disfuncția diastolică este frecventă la hipertensivi și apare în stadiile precoce ale bolii, precedând hipertrofia VS și disfuncția sistolică. Gradul disfuncției diastolice permite a stabili riscul evolutiv la hipertensivi. La toți pacienții din studiu s-a semnalat disfuncția diastolică prin afectarea

relaxării miocardului ventriculului stâng, unde TRIV prelungit >100 msec, TD al undei E prelungit >220 msec și raport E/A<1.

Tratamentul tradițional direcționat spre îmbunătățirea performanței sistolice nu poate fi folosit în tratamentul insuficienței cardiace cauzate de disfuncția diastolică. Tratamentul disfuncției diastolice implică două direcții cardinale: 1) reversia proprietăților diastolice afectate ale cordului și 2) micșorarea congestiei venoase prin reducerea presiunii de umplere ventriculară.

În studiul nostru, evaluând datele Doppler-ecocardiografiei, s-a constatat că sub influența terapiei cu Timolol, indicii funcției diastolice s-au ameliorat mai evident comparativ cu lotul tratat cu Amlodipină. Creșterea raportului E/A cu 54% (p=0,005) Timolol vs 39% (p=0,005) Amlodipină, preponderent pe seama creșterii duratei umplerii diastolice precoce, denotă îmbunătățirea umplerii VS în timpul umplerii rapide și majorarea contribuției atriale în umplerea lui.

Timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) a scăzut semnificativ cu 17% (p=0,025) Timolol vs Amlodipină 11,4% (reducere nesemnificativă). Ameliorarea umplerii ventriculare, relaxării și distensibilității miocardice previne dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice și, în consecință, a insuficienței cardiace globale, fapt care sugerează un prognostic favorabil.

Concluzii

1. Medicația antihipertensivă strict respectată reduce eficient valorile tensionale medii de zi și de noapte cu predominanță din partea Timololului la pacienții cu HTA moderată – severă.

2. Frecvența contracțiilor cardiace s-a redus evident la administrarea Timololului, dar fără bradicardie marcată. Amlodipina, practic, nu a influențat acest parametru.

3. Terapia antihipertensivă combinată la pacienții cu HTA moderată- severă este eficientă și în doze medii, fapt care contribuie la amplificarea complianței la tratament și minimalizarea efectelor adverse.

4. Funcția diastolică s-a îmbunătățit în ambele loturi, dar preponderent la administrarea Timololului. Ameliorarea umplerii ventriculare, relaxării și distensibilității miocardice previne dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice și, în consecință, a insuficienței cardiace globale, ceea ce sugerează un pronostic favorabil.

Bibliografie selectivă

1. Working Group Report, *How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure*. Eur Heart J 2005; 19:990-1003.

2. Joffres M.R., Gadirian P., Fodor J.G. et al., *Awareness, treatment and control of hypertension in Canada*. Am.J Hypertens, 1997; 10:1097-102.

3. Zanchetti A., *The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult?* Am J Hypertens, 1997; 10:223S-229S.

4. Cooper R.S., Simmons B.E., Castaner A. et al., *Am.J. Cardiol.*, 1990;65:441-445.

5. W.B. Kannel, *Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology*. Am.J.Coll., vol.15 p.206-218,1992.

6. Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D., *Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective*. J. Am Coll Cardiol. 1995; 26: 1565-74.

7. Devereux R.B., Roman M.J., Liu J.E. et al., *Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study*. Am J. Cardiol. 2000; 86:1090-6.

8. Ake Hjalmarsom M.D., *PhD–Effect of Beta Blockade on Sudden Cardiac Death During Acute Myocardial Infarction and the Postinfarction Period*. Am J.Cardiol.,vol.80,suppl.2,1997 p.351-391.

9. M. Popovici, Victoria Ivanov, V. Rudi, Uliana Jalbă, N. Ciobanu, *Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova.*// Curierul Medical, N4, 2005, p.5-10.

Rezumat

Una din cele mai frecvente complicații ale hipertensiunii arteriale (HTA) este hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS). HVS marcată induce scăderea distensibilității miocardice cu variante de disfuncție diastolică de la afectarea relaxării la cea mai gravă formă – tipul restrictiv. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng (VS) poate anticipa apariția HVS și preceda apariția disfuncției sistolice.

Scopul studiului realizat a fost aprecierea eficacității terapiei cu Timolol vs Amlodipină asupra nivelului tensional, funcției diastolice la pacienții cu HTA moderată - severă. În studiu au fost incluși 50 de pacienți (pct.) cu HTA: gr. II - 20 pct. (40%), gr.III – 30 pct. (60%), vârsta medie $43,9 \pm 4,5$ ani, cu semne de insuficiență cardiacă CF I (NYHA) - 15 pct. (30%), CF II (NYHA) -35 pct. (70%) și disfuncție diastolică de tipul afectarea relaxării (documentată echocardiografic). În mod aleatoriu pacienții au fost divizați în două loturi: lotul I - 25 de pacienți ($43,2 \pm 4,5$ ani) tratați cu Timolol doza medie - 19 mg/zi și lotul II – 25 de pacienți ($44,7 \pm 3,6$ ani) tratați cu Amlodipină doza medie - 7,6 mg/zi. Medicația concomitentă administrată ambelor loturi a fost: Lisinopril 20 mg/zi și Indapamid 2,5 mg/zi. Durata de supraveghere a constituit 6 luni. Rezultatele obținute: medicația antihipertensivă strict respectată reduce eficient valorile tensionale medii de zi și de noapte cu predominanță din partea Timololului la pacienții cu HTA moderată – severă. Funcția diastolică s-a îmbunătățit în ambele loturi, dar preponderent la administrarea Timololului. Ameliorarea umplerii ventriculare, relaxării și distensibilității miocardice previne dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice și, în consecință, a insuficienței cardiace globale, fapt care sugerează un pronostic favorabil.

Summary

One of the most frequently complications of arterial hypertension is left ventricular hypertrophy (LVH). The severe LVH induce alteration in myocardial distensibility with abnormal patterns of diastolic dysfunction due to an impaired LV relaxation to very severe pattern of diastolic dysfunction – restrictive filling.

The objective of the study was to evaluate the diastolic function and antihypertensive action of Timolol vs Amlodipin in moderate to severe hypertensive patients.

We reported 50 cases of patients with moderate to severe hypertension (diastolic blood pressure $>90-110$ mmHg and systolic blood pressure $>160-180$ mmHg after 2 week free of medication period) with diastolic dysfunction determined by dopplerechocardiography. With moderate hypertension – 20 patients (pts.) (40%), severe hypertension – 30 pts. (60%), mean age $43,9 \pm 4,5$ years, NYHA classe I – 15 pts. (30%), classe II – 35pts. (70%). They were randomly arbitrary divided in two equal groups: I group included 25 pts. treated with Timolol (medium doses 19mg/day) and II group – 25 pts. treated with Amlodipin (medium doses 7,6mg/day). Both groups treated with Lisinopril 20mg/day and Indapamid 2,5mg/day. Results: after evaluated for 6 months we observed the best results in I group (Timolol) with predominant antihypertensive action and improved diastolic function.Improvement ventricular relaxation, diastolic distensibility and diastolic stiffness prevent diastolic heart failure and in consequence congestive heart failure.

NOI OPORTUNITĂȚI ÎN DEPISTAREA PRECOCE A PATOLOGIEI VASCULARE

Nicolae Ciobanu, dr. în medicină,
Institutul de Cardiologie

În structura afecțiunilor cardiovasculare, care domină major cauzele de morbiditate și mortalitate a populației de pe toate meridianele, ponderea cea mai înaltă revine hipertensiunii arteriale (HTA). Severitatea acestei probleme crește concomitent cu îmbătrânirea populației, la care se înregistrează și o rată înaltă a mortalității prin ictus, cardiopatie ischemică și patologie renală, la originea cărora se regăsește invariabil și contribuția HTA [8].

Este și firesc că testul standard și inițial pentru screening-ul și monitorizarea pacienților cu afecțiuni vasculare este măsurarea presiunii arteriale cu dispozitivul cu manșetă sau cu sfigmomanometrul elaborat încă în sec. al XIX-lea (1890). În prezența unei afecțiuni vasculare informația furnizată de această metodă este însă limitată și, în plus, foarte variabilă și influențată de factori multipli, inclusiv de activitatea fizică, stres sau de alți factori din mediul ambiant. Mult mai oportună este analiza curbei arteriale, elaborată la Universitatea din Minnesota, care urmărește variațiile presiunii la închiderea valvei aortice, când, după propulsia volumului sistolic, presiunea se coboară până la următoarea sistolă, fiind vizualizată pe curba arterială, și depinde de rigiditatea sistemului arterial în care a fost propulsat sângele. Este o metodă avansată și permite depistarea cea mai precoce a patologiei vasculare, adică la etapa când există doar modificări subtile în peretele arterial, identificate drept marcheri timpurii [2].

Analiza curbei arteriale facilitează identificarea persoanelor care prezintă condiții de declanșare a patologiei vasculare și face posibilă instituirea unui tratament de anticipare a simptomelor clinice [3,4]. Tot prin aceasta se pot obține informații privind predispoziția la ateroscleroză (formarea de plăci și depozitarea de acizi grași în peretele vascular) afectând fluxul sangvin.

Hipertensiunea este o boală care afectează arterele mari și mici, prin care va defini în timp modificări patologice în țesuturile și organele-țintă. Pe de altă parte, modificările funcției și structurii peretelui arterial preced evoluția obstrucției arterelor coronariene, devenind ele însele un indicator precoce al hipertensiunii arteriale [9].

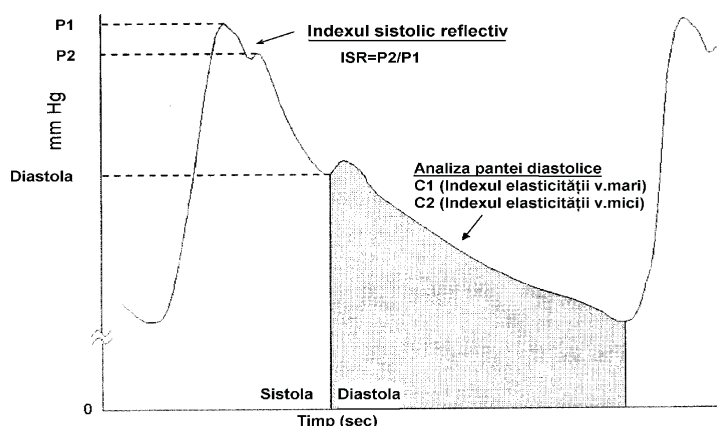
Curba presiunii arteriale

Modificările complianței arteriale sau elasticității vasculare conduc la alterări în sistemul arterial, reflectate pe *curba presiunii arteriale*. Aceste modificări pot fi vizualizate examinând deosebirea curbei presiunii arteriale la un pacient până la și după administrarea nitroprusidei sau nitroglicerinei, ambele crescând complianța vasculară.

În timpul sistolei doar porțiunea proximală a aortei se dilată, inițial din inerție, împiedicând pasajul volumului total de sânge spre periferie. Con tracția radiară a aortei ascendente, provocată de ejecția ventriculului stâng, inițiază curba presiunii propagate în aortă și în ramificațiile ei. Această curbă se mișcă cu o viteză finală mult mai rapidă, decât în momentul inițial – pulsul fiind o undă simplă a presiunii care cauzează mișcări foarte nesemnificative ale sângelui.

Distorsiunea curbei arteriale include o întârziere în timp a creșterii inițiale a presiunii, reducând componentele cu frecvență înaltă ale pulsului, îngustarea și elevația porțiunii sistolice.

Porțiunea inițială a curbei diastolice, unda dicrotică, devine mult mai proeminentă spre periferie. Aceste modificări morfologice au tendință de diminuare cu vârsta, deoarece arterele își pierd elasticitatea. Reducerea componentelor cu frecvență înaltă ale pulsului se extinde datorită proprietăților vâsco-elastice ale pereților arteriali prin mecanisme ce provoacă ridicarea curbei tensiunii, care până în prezent nu sunt complet cunoscute.



Analiza curbei arteriale

Complianța vasculară (sau arterială) a fost recunoscută de mai mult timp drept o componentă a procesului normal de îmbătrânire, care însă evoluează mai accelerat la persoanele cu patologie cardiacă. [12]. Astfel, aorta și arterele mari pot fi vizualizate prin metoda radiologică și numeroase alte tehnologii, care însă nu pot evalua flexibilitatea sau elasticitatea arterelor mici și foarte mici, alterate de hipertensiune și de alte afecțiuni vasculare.

Specialiștii cardiologi depun eforturi majore pentru evaluarea funcției cardiace, aplicând în practică diverse metodologii, inclusiv ECG, ecocardiografia și stres-teste, care însă nu sunt suficiente pentru estimarea alterărilor funcționale și structurale, care preced faza tardivă a obstrucției arteriale (depistate angiografic).

Cercetările clinice privind analiza curbei arteriale s-au început în 1980 la Universitatea din Minnesota, fiind continuate din 1988 și de alte clinici și centre de cercetări medicale. Metoda analizei curbei arteriale utilizează o modificare a modelului Windkessel, care descrie modificările de presiune în sistemul circulator în faza diastolică a ciclului cardiac. Această metodă de analiză prevede o evaluare independentă a elasticității sau a flexibilității arterelor mari, care se dilată la reducerea volumului de sânge propulsat de cord și a arterelor mici și foarte mici (arteriolelor) care produc oscilații drept răspuns la curba presiunii arteriale generate de fiecare bătaie cardiacă.

Prin estimarea elasticității sistemului arterial, investigațiile clinice sunt abile să identifice reducerea elasticității arteriale la pacienți fără evidența factorilor de risc tradiționali, sugerând precoce prezența patologiei vasculare. [13]. În plus, datele cercetărilor clinice atestă pierderea elasticității arteriale la persoanele cu insuficiență cardiacă, afecțiuni ale arterelor coronariene, hipertensiune și diabet. [14]. Aceste alterări ale vaselor sangvine se manifestă frecvent, precedând simptomele evidente de patologie cardiovasculară, și uneori prin crize de stenocardie sau ictusuri pe parcursul a mai mulți ani. Rezultatele investigațiilor clinice, de asemenea, demonstrează pierderea elasticității arterelor mari și mici cu vârsta, sugerând că rigiditatea prematură este un marcher aparent al debutului precoce al afecțiunii vasculare.

Însă imposibilitatea depistării patologiei vasculare și cardiace în stadiul preclinic este o problemă medicală majoră la etapa actuală. Într-adevăr, infarctul miocardic și moartea subită deseori se produc la persoanele fără patologie cardiovasculară în antecedente. Medicii măsoară presiunea arterială și deseori nivelul colesterolului pentru evidențierea persoanelor cu risc major cardiovascular, dar nu există valori stricte care definesc norma și patologia. Majoritatea investigațiilor sunt sensibile numai în stadii avansate ale bolii și nu pot fi utile în ghidarea terapeutică.

CVProfilor® este elaborat pentru depistarea precoce a patologiei vasculare, care precedă formarea de plăci aterosclerotice în arterele coronariene și în alte artere mari. Indicatorul elasticității arterelor mici (C2) identifică prezența disfuncției endoteliale în circulația microvasculară. Aceasta se extinde în întreg sistemul arterial, fiind mai ușor detectată în arterele foarte mici și arteriole. Funcția endotelială redusă este prima etapă obligatorie în evoluția aterosclerozei. Reducerea valorilor indicatorului C2 poate fi genetic predeterminată, având o pondere înaltă la persoanele cu anamneză familială agravată cu patologie cardiovasculară. Această predispoziție genetică se manifestă printr-un nivel redus individual al indicatorului C2 în absența semnelor clinice și simptomelor de patologie cardiovasculară. C2 este redus, de asemenea, în tabagism, diabet și la persoanele cu risc major de patologie cardiovasculară.

Indicatorul elasticității arterelor mari (C1) este elaborat pentru măsurarea elasticității aortei și arterelor mari. Pereții acestor vase mari devin mai groși și mai rigizi cu vârsta și ca rezultat al aterosclerozei. Reducerea valorilor C1 se înregistrează la pacienții cu un puls amplu și se manifestă ca hipertensiune sistolică asociată cu rigiditatea sau reducerea complianței sau elasticității aortei și arterelor mari.

Valorile indicatorilor C1 și C2, determinate prin CVProfilor®, sunt folosite pentru estimarea stării sau condițiilor clinice ale arterelor mari și foarte mici și variază în funcție de vârstă și sex, la femei fiind relativ mai joase. Îmbătrânirea vaselor însă nu este uniformă: unele persoane prezintă modificări la o vârstă mai tânără (de exemplu, la persoanele cu diabet și la hipertensivi), la altele menținându-se funcția arterială normală până la 60-70 de ani. Persoanele cu rigiditatea sau îngroșarea prematură a

arterelor (nivelurile C1 și C2 reduse) sunt predispuse la afecțiuni cardiovasculare și prezintă un risc înalt pentru consecințele acestora. Acești pacienți necesită o evaluare diagnostică mai detaliată, fiind candidați potențiali pentru administrarea unui tratament precoce și uneori agresiv.

Variabilitatea măsurărilor

Ca și orice alt test fiziologic, cum ar fi măsurarea presiunii arteriale, elasticitatea arterială poate varia pe parcursul zilei și poate fi influențată de stres, medicamente și de alți factori din mediul înconjurător, de exemplu, de consumul băuturilor cu cafeină, de tabagism sau alimentație cu conținut mare de grăsimi. În general însă orice variabilitate a valorii elasticității arteriale va identifica un risc cardiovascular. Este obișnuită o diferență a valorilor anormale de cele normale de 2-3 unități, astfel chiar și o variabilitate moderată nu limitează beneficiile clinice ale măsurărilor indicatorului de elasticitate arterială.

În cazul în care persoana ratează testul programat cu CVProfilor® este o practică benefică de a reaminti lui/ei să evite factorii de mediu înconjurător ce pot influența rezultatele testului. În cazul în care este posibil, persoana trebuie să evite cina de seară înainte de investigație, să nu fumeze, să nu bea cafea sau băuturi alcoolice și să mănânce (în special, alimente cu un conținut mare de grăsimi) cu 2-3 ore înainte de testare. Este, de asemenea, important ca persoana să nu administreze medicamente, mai ales, cu efecte asupra sistemului cardiovascular. Desigur, preparatele antihipertensive și vasodilatatoare pot influența direct indicatorul C1 și/sau C2. De exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ICA), blocatorii receptorilor angiotensinei, statinele, nitroglicerina și antagoniștii de calciu (în doză optimă și pentru durată suficientă) ameliorează elasticitatea arterială, în timp ce β -blocatorii și diureticele influențează minimal asupra peretelui arterial.

Indicatorul C1 și C2 urmează un model diurn similar celui al presiunii arteriale – o elasticitate relativ joasă când presiunea arterială este mai înaltă (dis-de-dimineată) și o elasticitate relativ înaltă când presiunea arterială este mai joasă (în timpul nopții).

Criteriile de selectare a pacienților

Profilul cardiovascular inițial, determinat cu CVProfilor®, se poate utiliza ca un test potrivit pentru multe persoane cu risc de evoluție a patologiei cardiovasculare. Evident, evaluarea stării vaselor arteriale se recomandă pacienților cu semne clinice de hipertensiune arterială, diabet, insuficiență cardiacă, hipercolesterolemie și dislipidemie. Testările se recomandă, de asemenea, persoanelor fumătoare, cu obezitate și/sau persoanelor cu un mod sedentar de viață, care menționează un istoric familial agravat și/sau care menționează alte condiții de viață ce pot influența negativ asupra sistemului arterial. Un alt contingent la care se recomandă aplicarea testului cu CVProfilor® îl constituie pacienții care administrează preparate cardiovasculare și/sau terapie ce modifică modul de viață, precum și femeile în perioada de pre- și postmenopauză pentru aprecierea impactului acestora asupra sistemului arterial. Testarea obligatorie cu CVProfilor® se mai realizează pentru depistarea persoanelor cu hipertensiune marginală sau cu hipertensiune “halate-albe”, care suferă de patologie vasculară silențioasă. Persoanelor cu valori marginale ale C1 și/sau C2 se recomandă investigații diagnostice adiționale și/sau tratament.

Supravegherea clinică atestă că evoluția aterosclerozei poate fi stopată prin intervenții diferite. Statinele, inhibitorii enzimei de conversie, blocatorii de receptori ai angiotenzinei II și alte preparate antihipertensive au demonstrat reducerea morbidității și a mortalității în patologie cardiovasculară evolutivă. Administrarea estrogenelor, medicamentelor antidiabetice, antioxidanților, potasiului și o dietă respectivă, de asemenea, pot fi eficiente în contingente selectiv de pacienți. Identificarea precoce a patologiei vasculare asigură oportunitatea unei terapii agresive. În condiții de disfuncție endotelială în asociere cu valori reduse ale indicatorului C2 tratamentul se administrează și pacienților cu niveluri ale LDL sau ale tensiunii arteriale aproape normale, acest tratament ducând la stoparea evoluției patologiei cardiovasculare.

Intervențiile curative se vor indica în mod obligatoriu pacienților în baza testelor diagnostice adiționale ca răspuns la depistarea elasticității arteriale reduse, confirmate prin raportul în CVProfilor®. Aceste intervenții presupun modificarea modului de viață și/sau administrarea de medicamente și/sau orice alt tratament sau asocierea acestora, cu repetarea testului peste 6-8 săptămâni în funcție de

severitatea alterărilor înregistrate în examenele diagnostice adiționale. Examenle repetate oferă informație clinică privind efectele intervențiilor asupra elasticității peretelui arterial.

Interpretarea măsurărilor elasticității

Indicatorii elasticității arteriale C1 și C2 asigură estimarea funcției și structurii arterelor mari și, respectiv, foarte mici. Valorile înalte ale acestor indicatori atestă despre o stare normală a arterelor. La persoanele tinere, în mod normal, arterele sunt mai flexibile și mai elastice, comparativ cu arterele persoanelor în vârstă, de aceea și valorile indicatorilor menționați sunt mai înalte. La bărbații și la persoanele de talie înaltă indicatorii elasticității înregistrează valori mai înalte, comparativ cu cele apreciate la femei și la persoanele de talie mică. În general, indicatorul C1 este invers proporțional presiunii arteriale până la un grad anumit, deoarece presiunea reprezintă o determinantă minoră a elasticității arterelor mari. Indicatorul C2 însă manifestă o dependență mai mare de funcția endotelului arterial, decât de însăși presiunea arterială.

În calitate de ghid general, valorile indicatorului C1 de 15-17 și ale indicatorului C2 de 6-8 atestă artere sănătoase, nefiind influențate de vârstă sau de sex. Deoarece valorile au o tendință de reducere cu vârsta, valorile indicatorului C1 de 10 și peste, cele ale indicatorului C2 de 4 și peste sunt considerate normale la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. Însă dacă aceleași valori sunt atestate la persoane cu vârsta de 20 de ani, ele definesc de acum o “rigiditate arterială prematură” și sugerează o patologie vasculară silențioasă (de exemplu, ateroscleroză), care necesită investigații diagnostice mai specifice. În intervalul de vârstă de 40-50 de ani valorile indicatorului C1 de 7-10 pot sugera îmbătrânirea arterelor mari; ale C2 de 5-6 definesc o disfuncție endotelială arterială marginală. Valorile indicatorilor elasticității arteriale ale C1 de < 10 și ale C2 < 4, indiferent de vârstă și sex, sunt patologice.

În continuare sunt prezentate două tabele cu repartitia indicatorilor C1 și C2 în funcție de sex.

Bărbați	C1 – Indicele elasticității, vase mari			C2 – Indicele elasticității, vase mici		
	anormal	la hotar	normal	anormal	la hotar	normal
vârsta						
15 - 19	< 10	10 – 17	> 17	< 6	6 – 9	> 9
20 - 29	< 9	9 – 16	> 16	< 6	6 – 8	> 8
30 - 39	< 8	8 – 14	> 14	< 6	6 – 8	> 8
40 - 49	< 7	7 – 12	> 12	< 5	5 – 7	> 7
50 - 59	< 6	6 – 11	> 11	< 5	5 – 7	> 7
60 - 69	< 5	5 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
> 70	< 5	5 – 9	> 9	< 4	4 – 5	> 5

Femei	C1 – Indicele elasticității, vase mari			C2 – Indicele elasticității, vase mici		
	anormal	la hotar	normal	anormal	la hotar	normal
vârsta						
15 - 19	< 9	9 – 15	> 15	< 6	6 – 8	> 8
20 - 29	< 8	8 – 14	> 14	< 5	5 – 7	> 7
30 - 39	< 7	7 – 12	> 12	< 5	5 – 6	> 6
40 - 49	< 6	6 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
50 - 59	< 5	5 – 10	> 10	< 4	4 – 5	> 5
60 - 69	< 4	4 – 9	> 9	< 4	4 – 5	> 5
> 70	< 4	4 – 8	> 8	< 3	3 – 5	> 5

Cele prezentate atestă o tendință de pierdere a elasticității în funcție de vârstă și de sex. Pentru a constata riscul cardiovascular la o persoană anumită, în tabele se determină valorile indicatorilor C1 și C2, înregistrate în testul cu CVProfilor[®], corespunzătoare sexului și vârstei. De exemplu, la un bărbat de 49 de ani s-au înregistrat valori ale C1 – 14,8 și C2 – 5,1. Astfel, conform tabelului, elasticitatea arterelor mari este în limita normei, iar a celor mici – marginală. În general, indicatorul C2 este mai semnificativ, comparativ cu indicatorul C1, definind pierderea elasticității arteriale până la stadii avansate. În cazul în care C1 și C2 prezintă rezultate diferite, se consideră un risc major. De exemplu, dacă la o femeie de 37 de ani C1 – 15,3, C2 – 5,4 se constată posibilitatea declanșării patologiei arterelor mici și risc moderat de afecțiuni cardiovasculare, ea necesită investigații diagnostice mai specifice.

Medicul însă urmează să interpreteze rezultatele testului CVProfilor[®], luând în considerare și rezultatele altor investigații, ale testelor paraclinice și, evident, simptomele clinice.

Bibliografie selectivă

1. Johns Hopkins White Papers, *Coronary Heart Disease*, 1998.
2. Cohn J.N., Finkelstein S., McVeigh G., Morgan D., LeMay L., Robinson J., Mock J., *Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease*.// *Hypertension* 1995; 26:503-508.
3. McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J., Alrnder C.M., Glasser S.P., Finkelstein S.M., Cohn J.N., *Age-related Abnormalities in Arterial Compliance Identified by Pressure Contour Analysis.* Presented at meeting in Paris entitled, "Structure and Function of Large Arteries, Jan. 23-24, 1998.
4. Cohn J.N., Finkelstein S.N., *Abnormalities of Vascular Compliance in Hypertension Aging and Heart Failure*.// *Journal of Hypertension*; 1992; vol. 10 (suppl 6), p.61-64.
5. *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (the JNC-6 report) sponsored by the National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health*, Nov, 1997.
6. Johns Hopkins White Papers, *Hypertension*, 1998.
7. Premen A.J., *Report from National Institutes of Health, "Research Recommendations for Cardiovascular Aging Research* // *JAGS* 44:1114-1117, 1996.
8. Johns Hopkins White Papers, *Hypertension*, 1998.
9. Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E., Finkelstein S.M., Bank A.J., Morgan D., and Cohn J.N., *Vascular Compliance and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Marker?* // *American Journal of Hypertension*, 10(10): 1175-1189, Oct. 1997.
10. McVeigh G.E., Bank A.J. and Cohn J.N., "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D; Eds. *Cardiovascular Medicine Churchill Livingstone Inc.* (New York), November 1995, pp. 1212-1227.
11. Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E., Finkelstein S.M., Bank A.J., Morgan D.J., and Cohn J.N., *Vascular Compliance and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Marker?*// *American Journal of Hypertension*, 10(10): 1175-1189, Oct., 1997.
12. McVeigh G.E., Bank A.J. and Cohn J.N., "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D., Eds. *Cardiovascular Medicine Churchill Livingstone Inc.* (New York), November 1995, pp. 1212-1227.
13. Cohn J.N., Finkelstein S.M., McVeigh G., Morgan D., LeMay L., Robinson J., and Mock J. *Non-Invasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease*.// *Hypertension* 26 (3): 503-508, Sept., 1995.
14. McVeigh G.E., Bank A.J. and Cohn J.N., "Vascular Compliance" A Chapter in James T. Willerson, M.D. and Jay N. Cohn, M.D; Eds. *Cardiovascular Medicine Churchill Livingstone Inc.* (New York), November, 1995, pp. 1212-1227.
15. Premen A.J., *Report from National Institutes of Health, Research Recommendations for Cardiovascular Aging Researc*.// *J-AGS*, 1998, 44:1114-1117, 1996.

Rezumat

Studiul a luat în dezbateri problema depistării oportune, adică la stadiu preclinic, a patologiei vasculare și cardiace, dat fiind faptul că asemenea evenimente majore ca infarctul miocardic și moartea subită deseori se produc la persoanele fără patologie cardiovasculară evidențiată în antecedente. Autorul prezintă avantajele unui test recent - *Curba presiunii arteriale*, care poate evidenția reducerea elasticității arteriale atât la bolnavii cu afecte cardiovasculare curente, cât și la pacienții fără evidența factorilor de risc tradiționali, sugerând precoce prezența patologiei vasculare. Este prezentată atât tehnica de executare a testului, cât și modalitatea de interpretare a curbei arteriale, a variațiilor ei fiziologice și a celor sugestive diagnosticului de afect vascular iminent. Testul este recomandat pentru evaluarea stării vaselor arteriale la pacienții cu semne clinice de hipertensiune arterială, diabet, insuficiență cardiacă și dislipidemii, dar și la persoanele cu factori de risc cardiovascular major - fumătoare, cu excese ponderale, sedentare, celor cu antecedente familiale de afecte cardiace sau care se expun unor condiții de viață ce pot influența negativ asupra sistemului arterial. Testul este indicat și pacienților care administrează preparate cardiovasculare și/sau terapie ce modifică modul de viață, precum și femeilor în perioada de pre- și postmenopauză.

Summary

The aim of the study was to detect at the preclinical stages the cardiac and vascular impairment, because the myocardial infarction and cardiac death are relative frequent in patients without cardiovascular history. In the article are presented the advantage of a recent test – the curve of arterial pressure that can show the reduction of arterial elasticity index in presence with cardiovascular disease and in patients without traditional risk factor, suggesting the presence of vascular deterioration. This test are suitable for the evaluation of arterial vessels in patient with arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure and dyslipidemia, and in patients with major cardiovascular risk factors such as smoking, obesity, family history of diseases or bad life style. Also, this test is recommended to patients which are on cardiovascular medication or/and life-style modification, and in pre and postmenopausal women.

ROLUL ELECTROCARDIOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI SUPRAVEGHEREA DE DURATĂ ÎN MIOCRADITE NONREUMATICE ACUTE LA COPII

Nelya Matraguna, dr. în medicină, **Ludmila Portnoi**, colaborator științific,
Oleg Matraguna, Institutul de Cardiologie

Miocarditele reprezintă una dintre cauzele majore ale morții subite. În literatura de specialitate se menționează că mortalitatea de cauză cardiovasculară alcătuiește cca 20% [1,2]. Aproximativ 30% din miocardite duc la cardiomiopatie dilatativă cu evoluție spre insuficiența cardiacă, aceeași sursă indicând un prognostic de supraviețuire de 40% la 10 ani [3].

Diagnosticul corect, stabilirea căruia necesită metode și tehnologii moderne (ecocardiografie, RMN, biopsie endomiocardică, reacție de polimerizare în lanț etc.), precum și terapia adecvată la timp sunt dificil de efectuat atât la copii, cât și la maturi, de aceea miocardita poate evalua nefavorabil. La copii, miocardita nonreumatică acută are un potențial de evoluție letal mai mare comparativ cu adulții, din cauza fundalului imatur al sistemului imunocompetent, predispunerea la infecții virale acute, semne clinice nespecifice sau atipice, ceea ce face problematică stabilirea diagnosticului la debut.

Una din metodele eficiente, informativă și economă, folosită pe larg în practica pediatriei cardiologice este electrografia (ECG). Scopul studiului nostru a fost aprecierea modificărilor electrocardiografice în miocarditele nonreumatice acute la copii în funcție de terapia aplicată.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 64 de pacienți cu diagnosticul de miocardită

acută nonreumatică. Criteriile de includere în studiu au fost preponderent prezentate prin simptomatologia clinică – tulburări de ritm cardiac, dispnee la efort și manifestări extracardiace caracteristice stării de post-subfebrilitate după un puseu de infecție respiratorie acută. Pacienții incluși în studiu au fost explorați complet, inclusiv prin radiologia cardiotoracală, ecocardiografie, ECG și prin teste biochimice enzimatică (LDH, izoenzimele LDH1, LDH2, CFK, CFK-MB) și virusologice.

Toți pacienții au fost divizați în 3 loturi clinice: *lotul I* – 24 de bolnavi cu miocardită acută cu vârsta medie de $6,8 \pm 0,4$ ani, care au primit tratament cu β blocant (Metoprolol); *lotul II* – 13 bolnavi cu vârsta medie de $5,86 \pm 1,4$ ani, tratament cu ACE-inhibitor (Captopril); *lotul III* – 27 de bolnavi cu vârsta medie de $5,9 \pm 0,6$ ani, care au fost supuși unei medicații simptomatice.

Examinarea pacienților prin metodele propuse a fost efectuată inițial la 3, 6, 12, 18 luni de observare. ECG a fost efectuată în 12 derivații standard, înregistrată cu viteza de 50 mm/sec, în poziția orizontală a copilului la electrocardiograful CARDIOFAX GEM (Japonia).

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metode standard de statistică variațională, semnificația statistică a diferențelor valorilor medii ale parametrilor, ce reprezintă loturile investigate, s-a estimat după criteriile t-Student. S-au considerat statistic concludente diferențele $p < 0,05$.

Rezultate și discuții. Analiza evolutivă a datelor clinico-electrocardiografice în loturile propuse sumează următoarele particularități. Repartiția pacienților în loturi după sex statistic diferă în toate loturile ($p < 0,01$), la fel ca repartiția pacienților în loturi după dezvoltarea fizică ($p < 0,01$). În toate loturile a predominat dezvoltarea fizică normală. Retard fizic și hipotrofie la copiii până la 3 ani s-a determinat, respectiv, primul lot în 8,3% cazuri, lotul II – 0%, lotul III – 18,5% cazuri. Clasa funcțională a insuficienței cardiace I NYHA s-a determinat în lotul I în 66,7% de cazuri, în lotul II – 61,7% de cazuri și în lotul III – 77,8% cazuri. Clasa funcțională II NYHA a fost apreciată în lotul I în 33,3% de cazuri, în lotul II – 38,3% de cazuri și în lotul III – 22,2% de cazuri ($p < 0,01$).

Inițial la bolnavii cu miocardită acută nonreumatică, cărora li s-a administrat Metoprolol, modificările electrocardiografice au indicat următoarele schimbări: tahicardie sinusală ($>100/\text{min}$) în 75% de cazuri (la 18 pacienți), tulburări de conducere tranzitorii de tip hemibloc de ramura dreaptă a fascicolului Hiss s-a determinat în 25% de cazuri (6 bolnavi). Tulburări de ritm cardiac de tip extrasistolie atrială au fost înregistrate în 8,3% de cazuri (2 bolnavi), extrasistolie supraventriculară în 12,5% de cazuri (la 3 bolnavi) și ventriculară în 12,5% de cazuri (la 3 bolnavi). Tulburări ale proceselor de repolarizare, în special, subdenivelarea segmentului ST–T cu 1mm, s-au determinat la 16,6% (4 pacienți), applatizarea undei T la 12,5% (3 bolnavi) și inversia undei T (T negativ) la 2 bolnavi (8,3% cazuri). Alungirea intervalului Q–T până la 36" s-a depistat în 25% de cazuri (6 bolnavi), iar până la 40" în 20,8% de cazuri (5 bolnavi). Reducerea intervalului P–Q a fost înregistrată la 2 bolnavi (8,3% de cazuri).

În evoluția clinică la durata de observare de 3 luni tahicardia sinusală a fost determinată la 3 bolnavi (12,5%), hemibloc de ramura dreaptă a fascicolului Hiss s-a stabilit la 5 bolnavi (20,8%), extrasistolie atrială nu a fost înregistrată în nici un caz clinic și deci nu s-au determinat astfel de tulburări de ritm ca extrasistolie supraventriculară și ventriculară. Modificări ale segmentului ST–T și applatizarea undei T au fost stabilite doar la 2 bolnavi (8,3%). Alungirea intervalului Q–T până la 36" s-a înregistrat în 16,6% de cazuri (4 bolnavi), până la 40" în 12,5% de cazuri.

În dinamica observației clinice, la examinări repetate la intervalul de 6 luni modificările electrocardiografice au avut următorul caracter: tahicardie sinusală în 4,1% de cazuri, hemibloc de ramura dreaptă a fascicolului Hiss 12,5% de cazuri, subdenivelarea segmentului ST în 4,1% de cazuri, applatizarea undei T în 4,1% de cazuri, alungirea intervalului Q–T în 8,33% de cazuri până la 36" și, respectiv, până la 40" în 4,1% de cazuri. Tulburări de ritm cardiac nu au fost înregistrate pe traseele ECG și nici la examenul obiectiv. În evoluție, la intervalul de 12 luni în 12,5% de cazuri a fost determinat un hemibloc de ramura dreaptă a fascicolului Hiss de caracter funcțional.

Ulterior, la 18 luni numai în 8,3% de cazuri persista hemiblocul de ramura dreaptă, tulburări de ritm nu s-au înregistrat (*tab.1*).

Caracteristica modificărilor electrocardiografice la bolnavii cu miocardită acută nonreumatică din primul lot de studiu (n=24)

<i>Semne electrocardiografice</i>	<i>Inițial</i>		<i>3 Luni</i>		<i>6 Luni</i>		<i>12 Luni</i>		<i>18 Luni</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tahicardie sinusală	18	75,0	3	12,5	1	4,1	-	-	-	-
Hemibloc de ramura dreaptă a fHiss	6	25,0	5	20,8	3	12,5	3	12,5	2	8,3
Extrasistolie atrială	2	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrasistolie supraventriculară	3	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrasistolie ventriculară	3	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Modificări ale segm ST-T subdenivelat	4	16,6	2	8,3	1	4,1	-	-	-	-
Aplatizarea undei T	3	12,5	2	8,3	1	4,1	-	-	-	-
Unda T negativă	2	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Alungirea intervalului Q-T până la 36"	6	25,0	4	16,6	2	8,3	-	-	-	-
Alungirea intervalului Q-T până la 40"	5	20,8	3	12,5	1	4,1	-	-	-	-
Scurtarea intervalului P-Q	2	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-

Modificările electrocardiografice înregistrate în lotul II de pacienți au indicat modificări ale FCC la ritm sinusal prin majorarea mediei contracțiilor cardiace inițial și o reducere ulterioară în dinamica observației. Durata sistolei ventriculare (intervalul Q-T) în 100% de cazuri a arătat valori normale (tab.2).

Parametrii ECG la pacienții cu miocardită acută nonreumatică din lotul II (n=13)

<i>Indicii</i>	<i>Inițial</i>	<i>3 Luni</i>	<i>6 Luni</i>	<i>12 Luni</i>	<i>18 Luni</i>
FCC bat/min	95,4±25,9	87,5±16,9	84,4±11,0	65,2±15,0	72,6±12,3
Q-T"(sec)	0,31±0,03	0,31±0,02	0,28±0,01	0,35±0,02	0,36±0,04

Electrocardiografic la lotul III de studiu modificari majore nu au fost stabilite, de aceea pacienții au fost menținuți pe un tratament simptomatic.

Așadar, analiza electrocardiografică a pacienților incluși în studiu a fost informativă în 37% de cazuri (24 de bolnavi) din toate loturile de studiu, demonstrând utilitatea metodei date în algoritmul de diagnostic și tratamentul miocarditelor acute nonreumatice la copii.

Este cunoscut faptul că schimbările electrocardiografice sunt în corelație cu forma miocarditei. Un traseu ECG poate fi normal în miocarditele focale, dar prezintă modificări difuze nespecifice în miocardita difuză. Totuși o leziune mică poate cauza consecințe clinice importante dacă este localizată pe sistemul de conducere. Studiul efectuat pe 31 de copii cu bloc AV, perioada anilor 1990-2001, în Tailanda a demonstrat ca 75% din aceștia cu 2 săptămâni de la debutul maladiei au suportat infecție virală acută, dintre care 87,5% au manifestat stări lipotemice [4]. Deși în studiul nostru tulburările de conducere nu au fost de o importanță majoră, acest lucru nu poate exclude corectitudinea diagnosticului stabilit. Ele pot fi regresive sau progresive, în funcție de evoluția bolii – BAV complete, de obicei, sunt tranzitorii și se vindecă fără sechele, dar uneori se asociază cu moarte subită; blocurile intreventriculare semnifică afectare miocardică mult mai severă și au un prognostic mai rezervat [5].

Unii autori consideră că la copii și adolescenți miocarditele au un substrat favorabil pentru aritmii letale [6]. În această lucrare, ca posibili predictorii pentru moartea subită, au fost extrasistolile ventriculare, tulburări de conducere intraventriculare și cazurile cu majorarea sistolei electrice sau alungirea intervalului QT. Deși ECG este o metodă folosită pe larg în aprecierea dinamicii evolutive a miocarditei, mult mai utilă ar fi metoda ECG în 24h sau 48h de tip Holter.

Concluzii

1. Rolul ECG în practica pediatriei cardiologice rămâne până în prezent la fel de important, metoda respectivă fiind o verigă intermediară în stabilirea diagnosticului, gravității, prognosticului și tacticii terapeutice în miocarditele nonreumatice acute la copii.

2. Modificările ECG, în special cele de importanță majoră, cu risc pentru moarte subită, ar trebui să atenționeze specialistul de profilul dat în vederea evitării complicațiilor majore, precum și asupra terapiei aplicate.

3. Rezultatele studiului efectuat, care includ 37% din cazurile clinice considerate a fi de importanță semnificativă, indică utilitatea metodei ECG în diagnosticul precoce, dar și în dinamica miocarditelor la copii.

4. Luând în considerare specificul patologiei miocarditelor și particularitățile clinice la copii, ECG în 24h de tip Holter ar fi mai utilă în stabilirea prezenței sau absenței tulburărilor de ritm și conducere cardiacă.

Rezumat

Autorii prezintă rezultatele studiului ECG la copii, pe un lot de 64 de pacienți cu miocardite nonreumatice acute, prin care demonstrează importanța clinică a metodei respective în sumarul algoritmului de diagnostic și conduitei terapeutice. Miocardita nonreumatică acută la copii constituie un substrat ce poate genera tulburări de ritm sau conducere de importanță clinică semnificativă, fapt demonstrat prin 37% din cazurile incluse în studiu.

Summary

The authors present ECG study results of 64 children with acute non-rheumatic myocarditis, witch demonstrate clinical importance of this method in diagnostic algorithm and therapy management. Acute non-rheumatic myocarditis can cause cardiac arrhythmias with important clinical significance, detected in 37% of cases included in study.

Bibliografie selectivă

1. Huber S.A., Gauntt C.J., Sakkinen P., *Enteroviruses and myocarditis: viral pathogenesis through replication, cytokine induction, and immunopathogenicity.* // Adv Versus Res, 1999; 51: 35-68.

2. Drory Y., Turetz Y., Hiss Y. et al., *Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age.* // Am J Cardiol 1991; 68 : 1388-1392.

3. Feldman A.M., McNamara D., *Myocarditis.* // N Eng J Med, 2000; 343: 1388-1398.

4. Khongphatthauayothin A., Chotivitayotarakorn P. et al., *Complete heart block in children of King Chulalongkoru Memorial Hospital* // J Med Assos Thai 2001 jun, 84: p. 8 14-7.

5. Vatasescu R.G., *Miocarditele, Compendiu de boli cardiovasculare*, Bucuresti, 2001, cap 7: 183-192.

6. Virmani R., Burke A.P., Farb A., *Sudden cardiac death.* // Cardiovascular pathology, 2001, sep-oct. 10(5): 211.

SINDROMUL CORONARIAN ACUT CU SUBDENIVELAREA SEGMENTULUI ST: PARTICULARITĂȚI DE PREZENTARE ȘI EVOLUȚIE ÎN RAPORT CU VÂRSTA

Lilia David, dr. în medicină, **Liliana Căldare**, colaborator științific, **Tatiana Cuzor**, colaborator științific, **Veronica Țurcanu**, doctorand, Institutul de Cardiologie

Sindromul coronarian acut (SCA), una din cauzele majore ale mortalității și morbidității în lume, reprezintă un spectru larg de entități clinice, de la infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST până la angorul pectoral instabil fără modificări electrocardiografice (ECG) și biochimice, caracteristice necrozei de miocard. În ultimele decenii un număr mare de studii a fost dedicat infarctului miocardic acut. S-a stabilit că mortalitatea și morbiditatea la bolnavii cu infarct miocardic acut crește cu vârsta. Mai puțin a fost studiată această corelație în alte variante clinice ale SCA. În câteva studii recente au fost analizate unele aspecte de evoluție a SCA fără supradenivelarea segmentului ST în raport cu vârsta, autorii remarcând importanța acestui subiect [1,2,3,4,5].

Având în vedere îmbătrânirea populației, cunoașterea particularităților de prezentare clinică și electrocardiografică la adresare, a evoluției și prognosticului bolii la persoanele vârstnice cu sindrom coronarian acut este deosebit de actuală și prezintă interes practic.

Scopul lucrării a fost studierea caracteristicilor clinice, simptomelor de prezentare, modificărilor ECG, a evoluției bolii în spital și în urmărire de durată la bolnavii cu SCA și subdenivelare de segment ST în raport cu vârsta.

Materiale și metode. În lotul de studiu au fost incluși 152 de pacienți cu durere în piept sau cu alte manifestări clinice sugestive de ischemie miocardică, însoțite de subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,5$ mm în cel puțin două derivații adiacente, care au fost spitalizați în blocul de terapie intensivă al Clinicii de cardiologie în perioada ianuarie 2002 - ianuarie 2004. Diagnosticul clinic (infarct miocardic acut /angor pectoral instabil) s-a stabilit în baza evoluției modificărilor ECG, dozării nivelului seric al enzimelor cardiace (CPK-MB) și/sau istoricului de boală coronariană cunoscută (infarct miocardic suportat, leziuni coronariene la angiocoronarografie, test de efort pozitiv, antecedente de angioplastie coronariană sau pontaj aorto-coronarian) [6]. Pacientul a fost inclus în studiu o singură dată, după prima adresare. Persoanele cu boli concomitente severe, care ar fi putut influența asupra supraviețuirii, nu au fost incluse în cercetare.

A fost obținută informația privitor la istoricul medical, prezența factorilor de risc, anamneza de familie, medicația administrată până la evenimentul curent. S-au evaluat simptomele de debut al bolii, durata de timp până la adresare, tabloul clinic și abnormalitățile ECG la prezentare și evoluția acestora pe parcursul aflării în spital, datele examenului echocardiografic (EcoCG), tratamentul aplicat, mortalitatea în spital și la distanță. ECG în 12 derivații standard a fost înregistrată la viteza de 25 mm/sec la internare, repetat în timpul spitalizării și la momentul acceselor anginoase. Examenul EcoCG a fost efectuat la aparatul Sonos 1000 „Hewlett Packard” în regim M,B și Doppler. La toți bolnavii a fost calculat indicele masei corpului ($IMC = \text{greutatea corpului kg} / \text{pătratul înălțimii m}^2$), valorile 25,0 – 29,9 semnănd persoanele supraponderale, iar $\geq 30,0$ – subiecții obezi [7]. Hipertensiunea arterială a fost considerată boală cunoscută atunci când pacientul era la evidența medicului de familie și/sau administra tratament antihipertensiv sau dacă în cadrul spitalizării actuale au fost repetat înregistrate valori ale TA $\geq 140 / 90$ mm Hg. Diabetul zaharat a fost definit ca diagnostic stabilit anterior. Pacienții au fost supravegheați, în medie, timp de $17 \pm 0,7$ luni.

În analiza statistică a datelor au fost utilizate metoda tabelelor de contingență, t test, criteriul U Fisher. $P < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate. Vârsta medie a bolnavilor incluși în lotul de studiu a fost de $61 \pm 0,9$ ani (limitele între 33 – 89 de ani), 63% au constituit bărbații. Bolnavii au fost împărțiți în două grupe de vârstă: 1) < 65 de ani ($n = 100$) și 2) ≥ 65 de ani ($n = 52$). Primul subplot era alcătuit din 72 de bărbați și 28 de femei (72% vs 28%), iar al doilea, respectiv, din 24 și 28 (46% vs 54%). Majoritatea bărbaților (75%)

incluși în cercetare aveau vârsta sub 65 de ani și doar 25% aveau o vârstă mai înaintată. Numărul de femei în ambele categorii de vârstă a fost similar. Raportul bărbați / femei în grupele de vârstă analizate a fost diferit. Printre persoanele tinere acest raport a constituit 3:1, iar printre vârstnici – 1:1. Astfel, în lotul analizat rata femeilor s-a majorat progresiv o dată cu avansarea vârstei și a depășit-o pe cea a bărbaților cu vârsta de peste 65 de ani.

Angorul pectoral cunoscut până la evenimentul coronarian actual a fost evidențiat mai frecvent printre vârstnici (76% vs 41% $p = 0,01$), însă incidența infarctului miocardic suportat a fost similară în ambele grupe de vârstă. Nici unul dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu a suportat anterior intervenții de revascularizare miocardică prin angioplastie sau pontaj aorto- coronarian (0% vs 4% $p < 0,05$). Analiza tratamentului administrat anterior a evidențiat că comparativ cu bolnavii tineri (24% vs 9% $p < 0,05$) persoanele cu vârsta de peste 65 de ani au utilizat mai frecvent nitate (28% vs 45% $p = 0,05$) și aspirină (5% vs 33% $p = 0,01$), iar beta-blocante mai rar.

Hipertensiune arterială și antecedente de insuficiență cardiacă congestivă au fost prezente mai frecvent la persoanele vârstnice (79% vs 57% și 40% vs 17%, respectiv, $p = 0,05$). Incidența diabetului zaharat și afectarea vaselor membrelor inferioare erau similare în ambele categorii de vârstă, iar accidentul vascular cerebral suportat a fost constatat nesemnificativ mai frecvent la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani.

O dată cu avansarea vârstei fumatul curent a fost evidențiat mult mai rar (7% vs 32% $p = 0,001$), iar numărul persoanelor care nu au fumat niciodată era mai mare (44% vs 67% $p < 0,05$). IMC a fost, în medie, mai înalt la persoanele tinere, printre care un procent înalt îl constituiau obezii (39% vs 21% $p < 0,05$).

Așadar, concomitent cu avansarea vârstei la pacienții cu SCA și subdenivelarea segmentului ST sexul feminin, angorul pectoral cunoscut, hipertensiunea arterială, antecedente de insuficiență cardiacă, accidentul cerebrovascular suportat se întâlnesc mai frecvent, iar tabagismul curent și obezitatea mai rar.

Din totalul pacienților incluși în studiu cei cu vârsta de peste 65 de ani mult mai des au apelat la asistența medicală de urgență (73% vs 37% $p < 0,001$) și mai rar au consultat medicul la policlinică (7% vs 42% $p < 0,01$). Jumătate din persoanele în vârstă au solicitat ambulanța în primele 24 de ore comparativ cu doar 23% dintre pacienții tineri ($p < 0,01$). Incidența angorului pectoral clasic la adresare a fost mai joasă printre persoanele vârstnice (70% vs 92% $p < 0,05$), iar prezentarea atipică a fost urmărită la ei mai frecvent (30% vs 8% $p < 0,05$). Ultimii deseori s-au adresat cu dispnee, palpitații, fatigabilitate, transpirații reci în lipsa durerii anginoase clasice.

Durerea în piept a fost însoțită de subdenivelarea segmentului ST la ECG mai frecvent la bolnavii vârstnici (94% vs 80% $p < 0,05$), inclusiv depresia marcată a segmentului ST ≥ 2 mm (27% vs 11%) și > 4 mm (41% vs 25%) $p = 0,05$ a fost constatată la ei mai des.

Parametrii hemodinamici la internare în spital nu s-au deosebit semnificativ în grupele de vârstă. Dar la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani s-a înregistrat mai frecvent tendința spre tahicardie, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă CF II – IV Killip și recurență a ischemiei miocardice (clinic și conform datelor ECG) pe parcursul aflării în spital (43% vs 16% $p < 0,01$). La acești bolnavi examenul ultrasonor al cordului a depistat mult mai des disfuncție de ventricul stâng și reducerea fracției de ejeție FE $< 40\%$, regurgitație pe valva mitrală grad avansat și prezența stenozei de valvă aortică (27% vs 6%, 37% vs 15%, 29% vs 8%, respectiv, $p < 0,01$).

Durata de spitalizare a fost nesemnificativ mai mare la pacienții în vârstă ($10 \pm 0,5$ vs $8 \pm 0,4$ zile), de asemenea și decesul intraspitalicesc (4% vs 1%). Mortalitatea pe toată durata de supraveghere, în medie 1,5 ani, a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani (20% vs 9%), dar nu a atins semnificație statistică. Comparativ cu persoanele tinere, ultimele mai frecvent au decedat prin insuficiență cardiacă progresivă (22% vs 2% $p < 0,01$), însă rata de deces prin moarte subită și infarct miocardic a fost similară în ambele categorii de vârstă.

Discuții. Studiul actual prospectiv, spre deosebire de trialurile clinice mari, care urmăresc obiective speciale, a analizat un lot de pacienți din populația reală, care au solicitat asistență medicală și au fost spitalizați în secția de urgențe cardiace a Clinicii de cardiologie cu SCA și subdenivelarea segmentului ST. Datele și concluziile obținute din studiile mari sunt deseori dificil de aplicat în prac-

tica medicală, deoarece bolnavii cercetați sunt selectați în baza unor criterii stricte (determinate de obiectivul prioritar al studiului), astfel înrolarea fiind limitată, spre exemplu, de o variantă clinică concretă a SCA, de vârstă, sex, boli concomitente, eligibilitate pentru unele tratamente. Analizând publicațiile recente, am constatat că în majoritatea acestora a fost studiat infarctul miocardic acut, unii autori delimitând doar varianta cu elevația segmentului ST sau bolnavii cu primul infarct miocardic, iar alții au selectat pacienți pentru tratamente speciale (tromboliză, angioplastie coronariană) – toate acestea determinând nesimilaritatea loturilor din studii cu populația reală. De aceea examinarea și supravegherea unui lot de bolnavi cu accident coronarian din practica medicală reală prezintă interes pentru medicina clinică, iar studierea particularităților de evoluție a SCA la vârstnici este actuală și importantă, ținând cont de îmbătrânirea populației.

Acest studiu a demonstrat prezența unor particularități în tabloul clinic și ECG, evoluția bolii și prognosticul la pacienții cu SCA și subdenivelarea segmentului ST în relație cu vârsta. Așa, sexul feminin, angorul pectoral cunoscut, hipertensiunea arterială, antecedente de insuficiență cardiacă, accidentul cerebrovascular suportat se întâlnesc mai frecvent, iar tabagismul curent și obezitatea – evident mai rar cu avansarea vârstei.

La adresare incidența angorului pectoral clasic a fost mai mică, iar simptomele atipice de prezentare (dispnee, palpitații, fatigabilitate) au fost întâlnite tot mai frecvent printre vârstnici. ECG la internare, de asemenea, a demonstrat unele particularități în funcție de vârstă. Durerea anginoasă a fost însoțită de depresia segmentului ST mult mai frecvent, iar gradul de subdenivelare s-a dovedit a fi evident mai mare la bolnavii în vârstă.

Mai multe studii au remarcat prezentarea atipică fără durere anginoasă la pacienții vârstnici cu SCA [9,10,11]. Conto J [10] a constatat că pacienții cu infarct miocardic acut fără dureri anginoase la internare au fost cu 7 ani mai în vârstă comparativ cu bolnavii, care au avut tablou clinic tipic. Deficiența diagnosticării ischemiei miocardice silențioase, întâlnită mai des cu avansarea vârstei bolnavilor, a fost recent menționată de Wong C. [11], care a subliniat că infarctul miocardic silențios deseori rămâne subdiagnosticat la bolnavii în vârstă. Tresch D. și colab.[12] a menționat că simptomele atipice de ischemie miocardică la vârstnici sunt cauza diagnosticului eronat. Diversitatea simptomelor clinice ar putea fi și cauza adresării întârziate la medic.

Într-un studiu național realizat în Israel a fost constatată creșterea incidenței evenimentului coronarian acut cu subdenivelarea segmentului ST cu 17% la fiecare 10 ani de vârstă, iar infarctul miocardic acut cu elevația segmentului ST s-a înregistrat mai frecvent la persoanele cu vârsta sub 65 de ani [1]. Incidența nesimilare a diferitelor variante ale SCA în grupele de vârstă a fost remarcată și de alți autori [3]. În lotul de bolnavi urmărit de noi nu a fost observată această tendință, raportul tineri/ vârstnici constituind 2:1, posibil, din cauza numărului mic de bolnavi și a includerii în studiu doar a cazurilor de SCA cu subdenivelarea segmentului ST la internare.

Ca și alți investigatori am remarcat că vârstnicii mai frecvent se prezintă la internare cu tahicardie și aritmie cardiacă, semne de insuficiență cardiacă [2]. Am mai constatat faptul că la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este întâlnită mai des recurența ischemiei miocardice clinic și ECG. La acestea am urmărit prevalența mai înaltă de regurgitație severă pe valva mitrală, deprimarea funcției sistolice a ventriculului stâng. Ca și în majoritatea studiilor [1,2,5,8] am stabilit creșterea mortalității cu avansarea vârstei în SCA. La pacienții supravegheați de noi cauza mai frecventă a decesului la distanță la vârstnici a fost insuficiența cardiacă, iar la persoanele sub 65 de ani moartea subită.

În concluzie, bolnavii vârstnici cu SCA au mai frecvent prezentare atipică la adresare, aglomerarea factorilor de risc, istoric coronarian cunoscut, incidență mai mare de ischemie miocardică recurentă, insuficiență cardiacă și o rată sporită de deces. Particularitățile de prezentare clinică determină eventualitatea unei adresări întârziate la medic, a diagnosticului eronat sau întârziat și a inițierii tardive a tratamentului corespunzător. Ținând cont de mortalitatea înaltă la acești pacienți, este recomandată abordarea terapeutică imediată, adecvată și agresivă. Conștientizarea acestor date va crește prudența și acuratețea diagnosticării evenimentului coronarian acut la vârstnici.

Bibliografie selectivă

1. Stern S., Behar S., Leor J. et al., *Presentation symptoms, admission electrocardiogram, management and prognosis in acute coronary syndroms: differences by age*. Am J Geriatr Cardiol, 2004;13: 188-96.
2. Perers E., Caidahl K., Herlity J. et al., *Spectrum of acute coronary syndromes: history and clinical presentation in relation to sex and age*. Cardiology, 2004; 102: 67-76.
3. Rosengren A., Wallentin L., Gitt A. et al., *Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes*. Eur Heart J, 2004; 25: 663-70.
4. Tresch D., Brady W., Aufderheide T. et al., *Comparison of elderly and younger patients with out-of-hospital chest pain. Clinical characteristics, acute myocardial infarction, therapy and outcomes*. Arch Intern Med, 1996; 27: 1089-93.
5. Robert J., Currie K., White K. et al., *Six-month outcomes in a multinational Registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events - GRACE)*. Am J Cardiol, 2004; 93: 288-93.
6. Bertrand M., Simoons M., Fox K. et al., *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation*. Eur Heart J, 2002; 23: 1809-40.
7. WHO: *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: 1-253.
8. Herlitz J., Karlson B., Lindqvist J. et al., *Important factors for the 10-year mortality rate in patients with acute chest pain or other symptoms consistent with acute myocardial infarction with particular emphasis on age*. Am Heart J, 2001; 142: 624-32.
9. Mehta R., Rathore S., Radford M. et al., *Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age*. J Am Coll Cardiol, 2001; 38: 736-41.
10. Canto J., Shlipak M., Rogers W. et al., *Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain*. JAMA, 2000; 283: 3223-29.
11. Wong C., White H., *Recognising „painless” heart attacks*. Heart, 2002; 87: 3-5.
12. Tresch D., Alla H., *Diagnosis and management of myocardial ischemia in the elderly patients*. Am J Geriatr Cardiol, 2001; 10: 337-44.

Rezumat

Au fost analizate particularitățile de prezentare, evoluție clinică și prognostic al sindromului coronarian acut cu subdenivelarea segmentului ST în două grupe de vârstă (<65 și ≥ 65 ani). Lotul de studiu a inclus 152 de pacienți cu SCA supravegheați timp de $17 \pm 0,7$ luni. La pacienții vârstnici a fost mai frecvent urmărită prezentarea atipică la adresare, aglomerarea factorilor de risc, istoric coronarian cunoscut, incidența crescută de ischemie miocardică recurentă, insuficiența cardiacă și o rată sporită de deces.

Summary

The differences of presenting symptoms, clinical course and outcomes in relation to age (<65 and ≥ 65 years) were studied in 152 patients with ST segment depression acute coronary syndrome. Patients were followed-up for a period of $17 \pm 0,7$ months. Atypical clinical presentation, significant number of risk factors, high incidence of recurrent myocardial ischemia and heart failure in hospital, increased mortality rate were associated with older age.

VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ ȘI MODIFICĂRILE COMPONENTELOR EI SUB INFLUENȚA TRATAMENTULUI APLICAT

Dorin Lîsîi, dr. în medicină,
Institutul de Cardiologie

Conform conceptului modern despre insuficiența cardiacă cronică, aceasta este o maladie multiorganică, care cuprinde în afară de afectarea funcției cardiace, mai multe modificări periferice: afectarea funcției respiratorii și renale, modificările în mușchii scheletului, activarea neuroendocrină și dezechilibrul în sistemul imun [1].

În insuficiența cardiacă cronică suprasolicitarea sistemului neuroendocrin prin diferite mecanisme (angiotensina II, insulina, opioizii, oxidul nitric, leptina) induce activarea sistemului nervos simpatic [2,3]. Supraexcitarea permanentă a sistemului nervos simpatic cauzează efecte nefavorabile cordului, rinichilor și vaselor, de aceea evaluarea magnitudinii de activare simpatică poate furniza o informație pronostică importantă [2].

În insuficiența cardiacă cronică reducerea variabilității ritmului cardiac este în strânsă relație cu semnele de activare a sistemului nervos simpatic [4], având o valoare pronostică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, clasa funcțională II-III NYHA, și fiind un predictor independent al morții subite la acești pacienți [5,6]. Totodată, nu este bine determinată dependența variabilității ritmului cardiac de gradul de disfuncție a VS (4).

Scopul studiului nostru este evaluarea variabilității ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu diferit grad de disfuncție sistolică a VS și estimarea modificărilor în variabilitatea ritmului sub influența tratamentului administrat.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 30 de pacienți (4 femei, 26 bărbați) cu vârsta medie de $60,3 \pm 1,4$ ani, selectați în Clinica de insuficiență cardiacă cronică a Institutului de Cardiologie. Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost: prezența semnelor de insuficiență cardiacă, clasa funcțională II – III NYHA, disfuncției sistolice a VS (FE a VS < 50%) de origine postinfarctică, confirmată prin prezența disfuncției regionale a miocardului VS (vizualizate ultrasonor) și prin prezența undei Q patologice la ECG. În studiu n-au fost incluși pacienții cu fibrilație atrială, bloc atrioventricular de gr. II–III, sindrom coronar acut, valvulopatii și patologii concomitente severe (insuficiență hepatică, renală și respiratorie).

Programul de studiu includea cercetarea variabilității ritmului cardiac la înregistrarea ECG în 24 de ore conform metodei Holter (sistemul Astrocord Holtersystem-2F ЗАО „МЕДИТЕК”, Rusia) și EcoCG inițial și după 3 luni de tratament. Toți pacienții au administrat inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei II (lisinopril), spironolacton, furosemid și aspirină. Tratamentul cu metoprolol tartrat, forma retard (Egilok-retard, firma EGIS, Ungaria) se realiza după efectuarea inițială a monitorizării Holter. Doza medie de metoprolol a fost 50 mg/zi într-o singură priză. Doza inițială alcătuia 12,5 mg/zi cu majorarea treptată sub controlul tensiunii arteriale, FCC și în lipsa semnelor de agravare a insuficienței cardiace.

La analiza variabilității ritmului cardiac s-au folosit parametrii recomandați de Comitetul de experți al Societății Europene de Cardiologie și Societății Nord-Americane de Stimulare Cardiacă și Electrofiziologie [4]. S-au evaluat parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac, care oferă informația despre variațiile intervalelor de timp între complexe QRS: SDNN - deviația standard a intervalelor N-N, ce reflectă toate variațiile intervalelor dintre 2 complexe QRS pe perioada de înregistrare; SDANN – deviația standard a mediei intervalelor N-N, calculate în toate perioadele de înregistrare în afară de cele scurte (de obicei, de 5 min) și estimează variațiile ritmului cardiac în toate perioadele de înregistrare mai mari de 5 min; SDNN *index* (SDNNi) – media devierilor standarde ale intervalelor N-N înregistrate numai în intervale de 5 min, ceea ce caracterizează variabilitatea în intervalele scurte de înregistrare (de 5 min); RMSSD – rădăcina pătrată a sumei diferențelor pătrate între intervalele N-N normale succesive; NN50 – numărul de diferențe mai mari de 50 ms între două

intervale succesive N-N; pNN50 – procentul intervalelor succesive N-N, care diferă mai mult de 50 ms. S-au analizat parametrii spectrali ai variabilității ritmului cardiac, care permit a stabili cum puterea sau variațiunile intervalelor R-R se distribuie în funcție de frecvență: TotP – puterea totală (ms²); ULfP – puterea frecvenței ultra joase (ms²); VLfP – puterea frecvenței foarte joase (ms²); LfP – puterea frecvenței joase (ms²); HfP – puterea frecvenței înalte (ms²); L/H – proporția dintre frecvența joasă și cea înaltă (ms²).

S-au calculat următorii parametri ecocardiografici: diametrul telediastolic (DTD) și telesistolic (DTS) ale VS în mm; volumele telediastolic (VTD) și telesistolic (VTS) ale VS în ml; diametrul atriului stâng (AS) în mm; fracția de ejeecție a VS (FE VS) în %.

Rezultate. Inițial, toți pacienții incluși în studiu au fost divizați în 2 grupuri în funcție de valoarea FE a VS: în grupul 1 s-au inclus pacienții cu FE<35%, iar în grupul 2 cu FE≥35%. S-a stabilit că atât parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac (SDNN, SDNNi, SDANN), cât și parametrii spectrali (TotP, ULfP, VLfP, LfP, HfP, L/H) au valori mai mici la pacienții cu funcția de contracție a miocardului VS mai joasă (tab. 1).

Tabelul 1

Valorile parametrilor variabilității ritmului cardiac în funcție de nivelul FE a VS

<i>Parametrul</i>	<i>Grupul 1 (n=16) (FE a VS<35%)</i>	<i>Grupul 2 (n=14) (FE a VS≥35%)</i>	<i>Valoarea lui p</i>
Intervalul R-R (ms), M±m	750±29	807±34	p=ns
SDNN (ms), M±m	82,5±5,6	123±11,1	p<0,05
SDNNi (ms), M±m	39,1±2,9	54,0±5,8	p<0,05
SDANN (ms), M±m	69,3±6,0	109±8,9	p<0,05
RMSSD (ms), M±m	40,2±5,6	48,1±9,2	p=ns
NN50 (ms), M±m	6270±922	8643±1963	p=ns
pNN50 (%), M±m	6,8±1,2	9,9±2,2	p=ns
TotP (ms ²), M±m	7383±915	22740±5119	p<0,05
UlFp (ms ²), M±m	5780±982	19434±5123	p<0,05
VlFp (ms ²), M±m	769±98	1767±314	p<0,05
LfP (ms ²), M±m	307±111	850±203	p<0,05
HfP (ms ²), M±m	377±88	664±112	p<0,05
L/H (un), M±m	1,18±0,2	2,9±0,8	p<0,05

La o parte din pacienții incluși în studiu (n=21) s-a analizat variabilitatea ritmului cardiac în dinamică – inițial și peste 3 luni de tratament. S-a determinat că după tratamentul aplicat s-au majorat parametrii variabilității ritmului: SDNN – cu 34,3% și SDNNi – cu 18,7%, concomitent cu reducerea frecvenței ritmului cardiac – intervalul R-R s-a majorat cu 7,8% (tab. 2), totodată, parametrii spectrali ai variabilității ritmului nu s-au modificat semnificativ.

Tabelul 2

Valorile inițiale și peste 3 luni de tratament ale parametrilor variabilității ritmului

<i>Parametrul</i>	<i>Inițial (M±m) (n=21)</i>	<i>3 luni (M±m) (n=21)</i>	<i>Valoarea lui p</i>
Intervalul R-R, ms	759±21	818±19	p<0,05
SDNN, ms	105±10	141±13	P<0,05
SDNNi, ms	47,0±2,8	55,8±3,0	P<0,05
SDANN, ms	108±7,9	126±12	p=ns
RMSSD, ms	46,0±3,4	41,9±2,6	p=ns
NN50, ms	5360±823	6035±811	p=ns
pNN50, %	6,9±0,84	6,8±0,61	p=ns
TotP, ms ²	28835±6210	22458±5573	p=ns
UlFp, ms ²	26193±6400	19445±3650	p=ns
VlFp, ms ²	1527±352	2070±207	p=ns

LfP, ms ²	645±94	739±91	p=ns
HfP, ms ²	438±55	314±50	p=ns
L/H	2,3±0,6	2,55±0,65	p=ns

Concomitent cu ameliorarea variabilității ritmului cardiac se atestă o dinamică pozitivă a dimensiunilor VS. S-a majorat funcția de contracție globală a miocardului VS (cu 9,9%) (tab. 3).

Tabelul 3

Dinamica parametrilor EcoCG

Parametrul	Inițial (M±m) (n=21)	3 luni (M±m) (n=21)	Valoarea lui p
DTD VS, mm	68,8±1,4	65,9±2,0	p=ns
DTS VS, mm	56,0±1,5	52,6±1,9	p=ns
VTD VS, ml	248±11,2	227±10,3	p=ns
VTS VS, ml	157±9,7	138±11,2	p=ns
AS, mm	52,7±1,0	51,9±1,1	p=ns
FE a VS, %	37,2±1,2	40,9±1,3	p<0,05

Discuții. Rezultatele studiului au arătat că la pacienții cu afectarea mai severă a funcției VS gradul de deprimare a variabilității ritmului cardiac este mai mare, deoarece parametrii de timp (SDNN, SDNNi, SDANN) și spectrali (TotP, ULfP, VLfP, LfP, HfP) ai variabilității ritmului cardiac au o valoare mai mică la pacienții cu FE<35%. Valorile mai mici ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HfP), care reflectă activitatea parasimpatică, de asemenea și ale celor de frecvență joasă (LfP), care indică activitatea simpatică și a proporției L/H, ce reflectă balanța simpatico-parasimpatică, indică diminuarea influenței sistemului nervos vegetativ asupra cordului. Acest fapt poate fi explicat prin aceea că în insuficiența cardiacă avansată și în afectarea severă a funcției cordului răspunsul nodului sinusal la excitările sistemul nervos autonom este diminuat sever [4].

Analiza parametrilor variabilității ritmului cardiac în dinamică a evidențiat că în urma tratamentului de 3 luni s-au majorat valorile SDNN și SDNNi. Acești parametri reflectă funcționarea sistemului nervos autonom în întregime, iar reducerea lor exprimă o activare patologică a sistemului neuroendocrin [7]. Importanța pronostică a valorilor parametrilor variabilității ritmului la pacienții cu insuficiență cardiacă încă nu este bine determinată, dar în UK-study, studiu bazat pe cercetările variabilității ritmului cardiac în insuficiența cardiacă, s-a dovedit că valoarea SDNNi determină evenimentele cardiovasculare primare, iar valorile SDNN sub 100 ms sunt asociate cu creșterea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [8,9]. În studiul nostru valoarea SDNN la pacienții cu FE a VS<35% este sub această limită (tab. 1), ceea ce ar însemna o prognoză nefavorabilă pentru acest grup de bolnavi, iar majorarea valorilor SDNN și SDNNi în urma tratamentului ameliorează pronosticul pacienților.

Majorarea parametrilor variabilității ritmului cardiac indică la reîntoarcerea de la activarea patologică a sistemului nervos simpatic către predominarea activității parasimpatice, care este un bine cunoscut factor protectiv la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, deoarece acești pacienți sunt mai puțin predispuși către apariția aritmiilor maligne [10]. În studiul nostru diminuarea activității simpatică, ce s-a exprimat prin majorarea parametrilor variabilității ritmului, poate fi explicată prin faptul că pacienții au administrat remedii cu efecte de diminuare a activării patologice a sistemului neuroendocrin în insuficiența cardiacă, și anume beta-adrenoblocante (metoprolol), inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei II (lisinopril) și spironolactona. Totodată, majorarea presiunii de umplere în ventriculul și atriul stâng, ce are loc la pacienții cu cardiomegalie și insuficiență cardiacă avansată, induce deformarea nodului sinoatrial cu o influență deprimantă asupra variabilității ritmului cardiac (11). Deci ameliorarea variabilității ritmului după tratamentul administrat poate fi explicată și prin efectele hemodinamice favorabile obținute: tendința spre reducerea dimensiunilor ventriculului și atriului stâng și majorarea funcției de contracție a miocardului VS.

Concluzii

Așadar, rezultatele studiului au relatat că reducerea indicilor variabilității ritmului cardiac depinde de gradul de alterare a funcției de contracție a miocardului VS, iar tratamentul administrat a indus ameliorarea variabilității ritmului cardiac, ceea ce este un factor favorabil pentru prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă.

Bibliografie selectivă

1. Mann D.L., *Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach*. Circulation, 1999; 100: 999-1008.
2. Floras J.S., *Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1993; 4 (Suppl A): 72A-84A.
3. Mark A.L., *Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy*. Clin Cardiol, 1995; 18 (Suppl I): I-3 – I-8.
4. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur Heart J. (1996) 17, 354-381.
5. Makikallio T.H., Huikuri H.V., Hintze U., et al., *Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure*. Am J Cardiol, 2001; 87: 178-82.
6. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al., *Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure*. Eur Heart J. 2000; 21:475-482.
7. Ponikowski P., Chua T.P., Amadi A.A. et al., *Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR-interval variability in chronic congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1996; 77:1320-1326.
8. Nolan J., Batin P.D., Andrews R., et al., *Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure*. Circulation, 1998; 98: 1510-1516.
9. Boveda S., Galinier M., Pathak A., et al. *Pronostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure*. J Interv Card Electrophysiol, 2001; 5:181-187.
10. Otterstad J.E., Ford I., *The effect of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. How do the treatment effects on total mortality and recurrent myocardial infarction in CAPRICORN compare with previous beta-blocker trials?* Eur J Heart Failure, 2002; 4:501-506.
11. Horner S.M., Murphy C.F., Cohen B. et al., *Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback*. Circulation, 1996; 94:1762-1767.

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea variabilității ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă, ce are o valoare pronostică importantă, și estimarea modificărilor în variabilitatea ritmului sub influența tratamentului administrat.

În studiu au fost incluși 30 de pacienți postinfarctici cu disfuncție sistolică a VS (FE<50%) și insuficiență cardiacă CF II-III NYHA. Variabilitatea ritmului a fost analizată la înregistrarea ECG în 24 de ore (metoda Holter). Toți pacienții au efectuat EcoCG. Investigațiile s-au realizat inițial și peste 3 luni de tratament cu metoprolol tartrat (forma retard), lisinopril, spironolacton și furosemid.

Rezultatele studiului demonstrează că la pacienții cu FE a VS<35% valorile SDNN, SDNNi, SDANN, TotP, UlfP, VlfP, LfP, HfP și L/H au fost semnificativ mai mici comparativ cu pacienții cu FE≥35%. În urma tratamentului administrat s-a obținut ameliorarea variabilității ritmului cardiac, exprimate prin majorarea SDNN (cu 34,3%, p<0,05) și SDNNi (cu 18,7%, p<0,05), concomitent cu creșterea FE a VS de la 37,2±1,2 până la 40,4±1,3 %, p<0,05.

Deci la pacienții cu afectarea mai severă a funcției cordului descreșterea variabilității ritmului cardiac este mai pronunțată. După tratamentul administrat, variabilitatea ritmului s-a ameliorat, ce poate avea o semnificație pronostică favorabilă.

Summary

Heart rate variability (HRV) is decreased in patient with heart failure (CHF) and is a prognostic marker in this disease. The purpose of our study was in evaluation of HRV in CHF patients before and after treatment.

30 postinfarct patients with CHF, NYHA functional class II-III and LV EF<50% were performed echocardiography and ECG Holter recording during 24h, initial and after 3 months of treatment with metoprolol, lisinopril, spironolacton and furosemid.

Initial, in patients with worse systolic function (LV EF < 35%) parameters of HRV (SDNN, SDNNi, SDANN, TotP, UIfP, VIfP, LfP, HfP, L/H) were significantly lower than in patients with better LV EF ($\geq 35\%$). After 3 months of treatment HRV was improve: SDNN increased with 34,3% ($p<0,05$) and SDNNi - with 18,7% ($p<0,05$) and significantly increased of LV EF ($40,4\pm 1,3\%$ versus $37,2\pm 1,2\%$) were observed.

Thus, our results suggest that is a relationship between changes in HRV and the extent of left ventricular dysfunction. This study demonstrates an improvement of HRV parameters after treatment and this might have prognostic significance.

VALOAREA TESTELOR DIAGNOSTICE ÎN EXAMINAREA BOLNAVILOR CU SINCOPE DE GENEZĂ NEIDENTIFICATĂ

Andrian Beleuță, cercetător științific,
Institutul de Cardiologie

Prezența episoadelor sincopale indică un risc sporit de moarte subită și induce emoții semnificative pacientului și personalului medical care îl îngrijește. Deși în prezent dispunem de un arsenal larg de investigații ale sistemului cardiovascular, determinarea cauzelor ce declanșează în episod sincopal rămâne o problemă dificilă atât pentru medicii generaliști, cât și pentru cardiologi, neurologi, psihiatri. Circa 5% dintre urgențele cardiace întâlnite în practica medicală constituie sincopel de genă neidentificată. Algoritm de examinare a bolnavilor cu stări sincopale include deseori investigații costisitoare (studiul electrofiziologic al inimii, angiografia sau tomografia computerizată), care nu totdeauna furnizează informații concludente pentru stabilirea diagnosticului și selectarea terapiei adecvate.

În prezent sunt desfășurate studii asupra tulburărilor de reglare autonomă a tensiunii arteriale ca mecanism al sincopelor, în special al celor de origine neidentificată. În acest aspect prezintă interes relatările despre posibilitatea aplicării testului de înclinație (*head-up tilt table test*), test relativ ieftin și noninvasiv pentru evaluarea tulburărilor de reglare tensională [2,3,5,10].

Scopul lucrării este evaluarea comparativă a diferitelor teste diagnostice în examinarea bolnavilor cu sincope de genă neidentificată.

Material și metode. Studiul este bazat pe cercetarea complexă a unui lot de 153 de bolnavi, dintre care 89 (48,6%) bărbați și 94 (51,4%) femei, cu cel puțin 2 episoade sincopale suportate în ultimul an, la care examenele clinic și electrocardiografic primar nu au permis evidențierea cauzelor. Vârsta medie a pacienților a fost de $43,1\pm 1,4$ ani (de la 19 până la 77 ani). Tensiunea arterială sistolică în clinostatism era de $126,6\pm 1,1$ mm Hg, iar în ortostază de $115,2\pm 1,3$ mm Hg. Lotul martor a fost format din 30 de pacienți comparabili după vârstă și sex, fără sincope în anamneză. Colectarea anamnezei s-a realizat după un chestionar elaborat, iar studierea fișei de observație ambulatorie a avut ca scop aprecierea investigațiilor efectuate anterior și analiza rezultatelor.

Toți pacienții au fost cercetați conform protocolului de studiu, care a inclus următoarele investigații: 1) Colectarea anamnezei, examenul clinic și paraclinic; 2) Examen radiologic al coloanei vertebrale; 3) Electroencefalograma; 4) Ecoencefalograma; 5) Reoencefalograma; 6) Electrocardiograma standard de repaus; 7) Monitorizarea electrocardiogramei tip Holter timp de 24 ore; 8) Studiul ecocardiografic; 9) Studiul Doppler-ultrasonografic al vaselor extracraniene; 10) Electrocardiograma

în timpul testului de efort prin cicloergometrie; 11) Testul de electrostimulare atrială transesofagiană; 12) Testului de înclinare.

Tehnica testului de înclinare (tilt-test): pacienții au fost supuși testului de înclinare (TÎ) în orele matinale, pe nemâncate, în lipsa medicației. Bolnavul a fost așezat în decubit dorsal, pe o masă de construcție specială cu suport pentru picioare, prevăzută cu un dispozitiv electric, care permitea modificarea unghiului de înclinare prin ridicarea extremității cefalice. Electrocardiograma (ECG) a fost monitorizată permanent pe tot parcursul testului. Tensiunea arterială sistolică, medie și diastolică, ECG, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) au fost înregistrate inițial după 20-30 min de repaus. Conform protocolului de testare, peste fiecare 3 min s-au înregistrat: FCC, TA și modificările electrocardiografice survenite. Testul se întrerupea la reproducerea sincopei sau a presincopei sau la expirarea timpului de testare bolnavul se replasa în poziție orizontală și se supraveghea electrocardiografic. Durata maximă de testare – 50 min. Pacienții din ambele loturi au fost testați prin două variante ale TÎ (două zile consecutiv):

A. Testul de înclinare statică (TÎS) - după înregistrarea datelor inițiale, masa pe care a fost așezat pacientul s-a înclinat (prin ridicarea extremității cefalice timp de 10 sec) până la unghiul de 60°. Poziția bolnavului și unghiul de înclinare pe parcursul testului au rămas constante.

B. Testul de înclinare în varianta dinamică (TÎD) elaborat în cadrul studiului - după evaluarea datelor inițiale, poziția bolnavului s-a schimbat prin ridicarea lentă și uniformă a extremității cefalice a mesei. Viteza de creștere a unghiului de înclinare față de cea inițială a fost de 1,8° în minut. Testul s-a prelungit până la atingerea poziției verticale a corpului bolnavului.

Rezultate și discuții. Analiza datelor anamnestice a determinat un mod rapid de instalare a sincopei la 32 (20,9%) de pacienți, la 73 (47,7%) din bolnavii cu sincope crizele se instalau lent, iar în 48 (31,4%) de cazuri s-au determinat diverse moduri de instalare. La 111 (72,5%) bolnavi sincopele au apărut în poziție ortostatică a corpului, iar în 42 (27,5%) de cazuri s-au declanșat în diverse poziții ale corpului. Din relatările martorilor, tabloul clinic în timpul crizei s-a evidențiat prin paliditatea tegumentelor la 120 (78,4%) de bolnavi, cianoză, care a fost remarcată la 15 (9,8%), la 14 (9,2%) bolnavi au fost observate convulsii în timpul crizei. În timpul sincopei un puls aritmic a fost remarcat la 32 (20,9%) de pacienți, iar un ritm lent la 59 (38,6%).

Analiza particularităților anamnestice și a rezultatelor cercetărilor clinice și instrumentale la pacienții cu episoade sincopale a constatat că la 72,5% de bolnavi sincopele au apărut în poziția ortostatică a corpului, fapt ce indică o redistribuire hemodinamică, dar nu arată geneza crizei. Au remarcat un mod rapid de instalare a sincopei numai 20,9% de pacienți, indice care sugerează un posibil episod aritmic însă fără diferențierea bradiaritmic sau tahiaritmic. Clinic crizele s-au exprimat prin paliditatea tegumentelor în 78,4% de cazuri și numai 9,8% cu cianoză, semne de hipoperfuzie prin hipotonie sau bradiaritmie.

Crize presincopale au fost induse în cazul de rotire bruscă a capului la 2 (1,3%) pacienți. Cercetarea radiologică a regiunii cervicale a coloanei vertebrale a fost efectuată la 151 de pacienți, care a determinat modificări patologice la 66 (43,7%) de bolnavi, dintre care 63 (41,7%) aveau semne de osteocondroză, iar la 3 (2%) s-au determinat anomalii de dezvoltare.

Electroencefalograma a fost efectuată la 118 pacienți și a depistat modificări ale funcției electrice a creierului la 15 (9,8%), dintre care 13 (11%) bolnavi aveau modificări diencefalice moderate, iar numai 2 (1,7%) – modificări epileptiforme care ar putea fi cauza sincopei. Electroencefalograma efectuată la 118 pacienți a depistat modificări neînsemnate la 14 (11,8%), care nu pot fi considerate ca o posibilă cauză a sincopei. Reoencefalograma efectuată la 129 de bolnavi a deviat de la normă la 47 (36,4%) din persoanele investigate, depistând hipoperfuzie în regiunea arterelor vertebrale în 12 (9,3%) cazuri, în regiunea arterelor vertebrale și carotide la 18 (13,9%), iar la 17 (13,2%) pacienți – semne de stază venoasă. Doppler-ultrasonografia vaselor extracraniene a fost efectuată la 143 de pacienți după un protocol standard, care a depistat semne de stenoză izolată a arterelor carotidiene la 2 (1,3%) pacienți, stenoza arterelor vertebrale la 22 (15,4%) și la 27 (18,8%) de persoane semne de stenoză combinată a arterelor vertebrale și carotide. Aceste metode numai confirmă cauzele sugestive apărute în urma altor investigații și cercetări efectuate.

Examenul electrocardiografic standard repetat a evidențiat semne de ischemie coronariană cro-

nică la 26 (17%); bradicardie moderată la 18 (11,7%); la 9 (5,8%) bolnavi – extrasistolie supraventriculară și numai la 3 (2%) bloc sinoatrial gr.II tranzitoriu cu pauze.

Monitorizarea electrocardiografei tip Holter (24 ore) a determinat tulburări de ritm la 77 (50,2%) de persoane, dintre care la 14 (9,1%) bolnavi s-a depistat bradicardie sinusală, la 24 (15,7%) – bloc sinoatrial gr.II tranzitoriu, paroxisme tahiaritmice supraventriculare la 27 (17,6%), asocierea paroxismelor tahiaritmice supraventriculare cu disfuncție de nod sinusal la 8 (5,2%) și la 4 (2,6%) bloc atrioventricular tranzitoriu, însă cauza certă a episodului sincopal poate fi stabilită numai prin corelația dintre modificările electrocardiografice și manifestările clinice.

Electrocardiograma în timpul efortului fizic efectuat prin cicloergometrie a confirmat la 19 (12,4%) pacienți prezența cardiopatiei ischemice și la 8 (5,2%) creșterea rapidă a tensiunii arteriale. În 5 (3,3%) cazuri, după efort fizic moderat, a fost indusă hipotensiunea tranzitorie cu tensiunea sistolică sub 90 mm Hg. Efortul fizic a indus aritmii cardiace la 24 (15,7%) de bolnavi, dintre care în 10 (6,5%) cazuri – bradiaritmii, în 6 (3,9%) – paroxisme tahiaritmice, iar la 8 (5,2%) pacienți episoadele bradiaritmice s-au asociat cu tahiaritmii.

Studiul ecocardiografic a depistat modificări patologice la 48 (31,4%) de bolnavi, manifestate prin reducerea contractilității miocardului ventriculului stâng la 26 (17%) de bolnavi cu sechele postinfarctice, hipertrofie a ventriculului stâng la 11 (7,2%), valvulopatii reumatismale la 6 (3,9%) și în 5 (3,3%) cazuri s-au depistat cardiopatii congenitale. Afectări valvulare au fost stabilite ecocardiografic la 28 (18,3%) de pacienți.

Studiul electrofiziologic prin testul cu electrostimulare transesofagiană atrială a depistat geneza crizelor la 18 (12%) dintre 150 de persoane investigate cu sincope în anamneză. Astfel, la 5 (3,3%) bolnavi s-au depistat blocuri tranzitorii atrioventriculare gr.II-III, la 8 (5,3%) blocuri tranzitorii sinoatriale gr.II cu pauze sinuzale și la 5 (3,3%) alternarea unor bradicardii severe cu episoade grave de tahiaritmie. La 42 (28%) testul cu stimulare transesofagiană a depistat aritmii, care, posibil, în anumite condiții, ar putea induce episoade sincopale, în special: flutter atrial – 5 (3,3%), fibrilație atrială tahisistolică – 26 (17,3%) și la 11 (7,3%) bolnavi – flutter-fibrilație atrială.

Analiza rezultatelor testărilor clinice și paraclinice ale 108 pacienți din cei 153 incluși în lotul de studiu nu a determinat cert cauza crizelor sincopale. Acești pacienți au fost examinați prin testul de înclinare. Analizând rezultatele comparative ale efectuării testului de înclinare prin ambele variante (statică și dinamică), am determinat că cu ajutorul testului de înclinare statică stările sincopale și presincopale au fost induse la 38 (35,2%) din 108 pacienți cercetați. La repetarea probei în varianta dinamică au fost reproduse diverse reacții la 77 (71,3%) din bolnavii investigați.

Tabelul 1

Rezultatele testului de înclinare

Tipul reacției	TÎS (n=108) pre-S S timpul (min)		TÎD (n=108) pre-S S unghiul (°)		Lot martor (n=30) TÎS TÎD	
	Cardioinhibitor	7 (35,4±2,4)	11 (36,6±2,5)	13 (65,2±3,1)	18 (65,7±2,6)	-
Vasodepresiv	5 (32,8±3,2)	6 (33,1±3,4)	9 (68,6±2,9)	21 (69,1±3,3)	-	-
Mixt	4 (28,7±3,4)	5 (29,3±3,7)	5 (75,1±3,5)	11 (74,5±3,7)	-	-
Total	38 (35,2%)		77 (71,3%)		-	-

Reacții de tip cardioinhibitor cu scăderea progresivă a FCC până la o bradicardie importantă de 30-35 bătăi/min au fost induse de ambele variante ale testului. Astfel de reacții s-au semnalat la 18 (16,6%) pacienți prin înclinare statică, iar în 5 cazuri FCC a scăzut sever până la pauze asistolice cu o durată de 3-5 sec. Prin înclinare dinamică reacții cardioinhibitorii s-au înregistrat la 31 (28,7%) de pacienți, inclusiv în 6 cazuri cu asistolie sinusale de 3-6 sec.

Reacții vasodepresive cu scăderea progresivă a TAM, atingând valori sub 50 mm Hg, cu apariția tulburărilor de conștiință au fost induse la 11 (10,2%) pacienți prin proba statică și la 30 (27,7%) prin varianta dinamică. La înclinația statică FCC s-a menținut în limitele inițiale cu o ușoară creștere la apariția semnelor clinice. În timpul testului de înclinație dinamică contracțiile cardiace au crescut progresiv până la 100-120 bătăi/min.

Asocierea reacțiilor cardioinhibitorie și vasodepresivă în timpul testului a determinat o scădere progresivă și lentă până la valori sub 35 bătăi/min a FCC și, concomitent, o scădere sub 50 mm Hg a TAM. Reacții mixte s-au semnalat în timpul probei statice la 9 (8,3%) pacienți, iar la proba dinamică la 16 (14,8%).

Evaluarea rezultatelor testului de înclinare la 30 de pacienți ai lotului martor a evidențiat că pe tot parcursul testului de înclinare în ambele variante TA și FCC erau stabile. Cercetarea frecvenței contracțiilor cardiace a demonstrat o tendință de creștere corelativă cu unghiul de înclinație. Manifestări clinice sau variații critice ale FCC și TA în timpul testării lotului martor nu s-au semnalat.

Așadar, anamneza și examenul fizic reprezintă punctul de plecare în evaluarea pacientului cu sincopă. Problema include stabilirea riscului de moarte subită și probabilitatea de sincopă cardiacă. Evaluarea sincopei prin intermediul anamnezei se face pentru luarea unor decizii inițiale, cum ar fi spitalizarea și folosirea unor teste suplimentare neinvazive și invazive, direcționate pentru stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Investigațiile neurologice: electroencefalograma, ecoencefalograma, reoencefalograma, Doppler-ultrasonografia vaselor extracraniene, radiografia craniană, puncția lombară, tomografia computerizată și angiografia cerebrală nu oferă în general informații diagnostice asupra cauzei sincopei în absența semnelor clinice sugestive pentru un proces neurologic specific.

Pacienții cu vârsta sub 60 de ani cu sincopă și fără o afecțiune cardiacă au un pronostic excelent. Mai mult, la pacienții fără modificări electrocardiografice, posibilitatea unor aritmii este scăzută, iar monitorizarea Holter rareori indică un diagnostic specific. Mulți pacienți, în special cei cu sincope recurente, probabil, au sincope vasovagale sau tulburări psihice, care ar trebui investigate. Deși concluzii similare sunt valabile la pacienții vârstnici, fără afecțiuni cardiace, sunt necesare studii suplimentare pentru a defini mai bine rolul testelor de depistare a aritmiilor, în special pentru diagnosticul bradiaritmilor [1,3,6].

Pacienții cu sincope recurente constituie un grup cu management dificil. Studiile recente indică procentaje de 38-47% de sincope cu etiologie necunoscută. Totuși proporția celor nediatectate scade o dată cu monitorizarea evenimentului, testarea Tilt, studiile electrofiziologice, luarea în considerare a tulburărilor psihice și recunoașterea faptului că sincopa la vârstnici poate fi multifactorială.

Testul poate indica prezența tulburărilor în reglarea autonomă a tensiunii arteriale. În majoritatea studiilor se utilizează proba statică, care plasează pacientul sub diverse unghiuri (de la 30° până la 80°) pe o durată de 25-60 de min [2,3,5,7,9]. În situația în care examenul clinico-instrumental nu poate stabili mecanismul fiziopatologic al tulburărilor de conștiință, testul de înclinație este de mare utilitate și el ar putea indica implicarea tulburărilor vegetative în geneza episoadelor sincopale. Valoarea informativă a testului în aspectul reproducerii manifestărilor clinice diferă de la un autor la altul. Astfel, F.Abi-Samra și colab. obține episoade sincopale la 42% din pacienți, F. Fouad și colab. la 57%, iar A. Fitzpatrick și colab. la 75% [1,2,4,8,10].

În studiul prezentat am evaluat posibilitățile diferitelor teste diagnostice și posibilitatea reproducerii manifestărilor clinice la pacienții cu sincope recidivante și rolul tulburărilor vegetative în declanșarea crizelor. Am încercat să sporim valoarea diagnostică a testului, elaborând o variantă nouă, dinamică, în care creșterea progresivă a unghiului de înclinare a corpului determină modificarea permanentă a condiției gravitaționale, la care urmează să se adapteze sistemul autonom de reglare tensiunală. Pentru a estima beneficiul diagnostic al ambelor probe am procedat la o evaluare comparativă a rezultatelor obținute.

Concluzii

1. Rezultatele obținute în urma evaluării anamnezei și examenului fizic pot ghida testele instrumentale ulterioare pentru 35% de pacienți, la care s-a stabilit diagnosticul sugestiv însă etiologia sincopelor rămâne neidentificată.

2. Cercetarea radiologică a coloanei vertebrale, electroencefalograma, ecoencefalograma, reoencefalograma și Doppler-ultrasonografia vaselor extracraniene au o rată mică în depistarea mecanismelor care pot induce sincopa și aceste metode numai confirmă cauzele sugestive apărute în urma altor investigații și cercetări efectuate.

3. Studiul electrocardiografic repetat este informativ la 2,6%; monitorizarea electrocardiografei tip Holter (24 ore) sporește depistarea aritmiilor până la 26%; electrocardiograma în timpul testului de efort evidențiază aritmiile simptomatice în 16% de cazuri; testul de electrostimulare atrială transesofagiană confirmă în 28% de cazuri prezența tulburărilor de ritm cardiac suspectate.

4. Testul de înclinare în varianta dinamică reproduce manifestările clinice caracteristice sincopelor la 71% de bolnavi, versus – 35% prin varianta statică și permite evidențierea mecanismului fiziopatologic al episoadelor sincopale.

Bibliografie selectivă

1. Raviele A., Gasparini G., Di Pedre F. et al., *Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study*. Am.J.Cardiol, 1990, 64, p.1322.

2. Fitzpatrick A., Theodorakis G., Vardas P. et al., *Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope*. JACC, 1991, 17, p.25.

3. Grubb B. et al., *Head-upright tilt-table testing in the evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome*. Am.J.Cardio, 1992, 69, p.904.

4. Blanc J., Mansourati J., Mahen B. et al., *Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope*. Am.J.Cardiol, 1993, 72, p.469.

5. Kapoor W., Peterson J., et al., *Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope*. Am.J.Med, 1994, 83, p.700.

6. Klein, G., Gersh B., Yee R., *Electrophysiological testing: The final court of appeal for the diagnosis of syncope?* Circulation, 1995, 92, p.1332.

7. Ross B., Maloney J., Raviele A. et al., *Tilt table testing for assessing syncope*. JACC. July 1996, 28, 1, p.263-75.

8. Ector H., Reybrouck T., Heidbuchel H. et al., *Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance*. PACE, 1998, 21, p.193-6.

9. Leonelli F., Wang K., Evans J., et al., *False Positive Head-Up tilt – hemodynamic and neurohumoral profile*. JACC, January 2000, 35, 1, p.188-93.

10. Alboni P., Brignole M., Menozzi C. et al., *The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease*. JACC, 2001, 37, p.1921-8.

11. Theodorakis G., Zarvalis E., Leftheriotis S. et al., *Situational syncope: prevalence, response to head-up tilt testing and follow-up*. The Congress European Society of Cardiology, 2002, P-1567.

12. Reybrouck T., Ector H., et al., *Repeated tilt testing in tilt-positive patients with neurally mediated syncope*. The Congress European Society of Cardiology, Munich, 2004, A-3387.

Rezumat

A fost apreciată valoarea diferitelor teste diagnostice în examinarea bolnavilor cu sincopă de geneză neidentificată la 153 de bolnavi, 89 (48,6%) de bărbați și 94 (51,4%) de femei, cu sincopă în anamneză. Vârsta medie – 43,1±1,4 ani. Anamneza și examenul fizic pot ghida testele instrumentale ulterioare pentru 35% de pacienți, la care s-a stabilit diagnosticul sugestiv, însă etiologia sincopelor rămâne neidentificată. ECG este informativă la 2,6% de bolnavi; monitorizarea ECG timp de 24 ore- 26%; ECG în timpul testului de efort evidențiază aritmiile simptomatice în 16% de cazuri; testul de electrostimulare atrială transesofagiană confirmă în 28% de cazuri prezența tulburărilor de ritm cardiac suspectate. Studiul ecocardiografic a depistat în 3% de cazuri cardiopatii cu tulburări ale he-

modinamicii. Electroencefalograma, reoencefalograma, radiografia coloanei vertebrale, Doppler-ultrasonografia vaselor extracraniene au o rată informativă scăzută și numai confirmă cauzele sugestive apărute în urma altor investigații și cercetări efectuate. Testul de înclinare în varianta dinamică reproduce manifestările clinice caracteristice sincopelor la 71% de bolnavi, versus – 35% prin varianta statică și permite evidențierea mecanismului declanșator al episoadelor sincopale.

Summary

The present study was aimed to establish the value of different diagnostic tests in identifying the cause of syncope in a series of 153 patients with a history of syncope, mean age $43,1 \pm 1,4$ years. The diagnostic value of the assessed tests in identification the possible cause of syncope were: 2,6% for ECG, 26,3% for Holter monitoring ECG, 15,7% for effort tests, 28% for transesophageal stimulation, 7,2% for Echocardiography, 18,8% for Doppler ultrasound of extracranial vessels, 2% for X-Ray examination and 1,7% for EEG. Tilt test designates the triggering mechanism of syncope. Dynamic variant of tilt test reproduces clinical manifestation of syncope in 71,3% of cases and its static variant in 35,2%.

OBEZITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR

Victoria Ivanov, dr. în medicină, cercet. șt. superior, Institutul de Cardiologie

Dezvoltarea rapidă a societății industrializate a determinat în ultimii 50 de ani o modificare radicală a stilului de viață și, în particular, majorarea progresivă a patologiilor corelate cu un regim alimentar incorect.

Aportul excesiv de calorii prin bucate cu conținut înalt de grăsimi, hipoactivitatea fizică impusă de profesiunile de gen sedentar, precum și interesul redus al tinerilor pentru activitatea sportivă au devenit un mod de viață obișnuit în statele occidentale. Aceste obișnuințe, din diverse motive foarte greu modificabile, și obezitatea, care neapărat urmează acestor condiții, sunt definite de unii autori în baza indicilor de prevalență drept o adevărată „epidemie globală” [1, 2].

Obezitatea ca fenomen de masă este în creștere continuă, practic, în toate țările occidentale industrializate, în special, în SUA, unde excesul masei corporale ($IMC \geq 25$) afectează circa 60% din populație, obezi ($IMC \geq 30$) fiind 27% din aceștia (*tab. 1*). Datele statistice reflectă o creștere considerabilă a acestui fenomen față de anii '70 ai secolului trecut, când supraponderali se considerau 47% de americani, iar obezi erau 15% [3]. Evidențe numeroase și solide prezic că această dramatică creștere a obezității comportă majorarea concomitentă a diabetului și insulinorezistenței, a hipertensiunii arteriale (HTA) și dislipidemiilor, se produc modificări defavorabile și în funcția endotelială, declanșând activarea factorilor inflamatori și protrombotici [4,5].

Din aceste motive obezitatea reprezintă o problemă de extremă importanță pentru sănătatea publică, fiind o adevărată maladie cu valențe sociale și cu toate consecințele de caracter preventiv, clinico-diagnostic și economic ce derivă din acestea.

Tabelul 1

IMC la adulții din Europa

Țara	Supraponderalitate % ($IMC 25,0-29,9$)		Obezitate % ($IMC \geq 30$)	
	bărbați	femei	bărbați	femei
Austria	48	29	12	17
Bulgaria	37,7	27,7	10	9,2
Croația	50,9	33,3	16,3	16,2
Republica Cehă	48,5	31,4	24,8	26,2
Danemarca	383,2	20,2	8,8	5,9
Germania	48,1	31,3	18,8	20,3
Finlanda	48	33	19,8	19,4

Franța	35	20,3	8,3	7,7
Ungaria	42	28,3	21	21,2
Grecia	51,1	36,6	27,5	38,1
Italia	39,6	25,0	6,5	6,3
Italia (populația rurală)	51,8	39,8	19	34,3
Letonia	41	33,1	9,5	17,4
Lituania	41,8	32,6	11,4	18,3
Malta	46	32	22	35
România	38,8	31,5	21,1	27,4
Federația Rusă	34,7	31	9,6	25,4
Slovacia	37,8	23,6	13,1	13
Spania	59,9	48,1	11,8	15,7
Suedia	51,2	41,6	10	11,9
Anglia	43,9	32,8	18,7	21,1

Clasificarea obezității

Necesitatea de a reveni la clasificarea obezității s-a impus mereu din motivul că în trecutul apropiat au fost lansate probe incerte despre rolul obezității ca factor major de risc cardiovascular. Aceasta se întâmplă din diverse motive, unul dintre care ar fi, se pare, utilizarea unor indici divergenți de estimare a obezității, precum și neglijarea diferențierii tipului de distribuire a grăsimilor – *central* sau *periferic*.

Identificarea unei condiții de supraponderabilitate sau obezitate se bazează pe datele măsurărilor antropometrice, cele mai importante fiind masa corporală și înălțimea. Indicii folosiți mai pe larg sunt prezentați în *tab. 2*.

Tabelul 2

Indicii antropometrici mai frecvent utilizați în evaluarea excesului ponderal

<i>Indicele masei corporale (IMC) sau Body mass index (BMI)</i>	<i>Greutatea (kg) = Înălțimea (m²)</i>
Greutatea corporală ideală (după Broca)	= Înălțimea - 100 (la bărbați) = Înălțimea - 104 (la femei)
Greutatea corporală relativă (RBW)	Greutatea corporală x 100 = Greutatea ideală

În realitate, fiecare din acești indici prezintă atât lacune, cât și limitări, de aceea statutul nutrițional complex al unui individ este evaluat prin confruntarea cu valorile medii măsurate într-o populație specifică. Una din primele clasificări ale excesului ponderal folosea entitatea devierii de la greutatea ideală, delimitând 3 grade de obezitate: *obezitate ușoară*, cu exces ponderal de la 20 la 40% din masa ideală; *obezitate moderată* cu exces ponderal înscris între 40 și 100% din ponderea ideală; *obezitate severă* cu exces ponderal de peste 100% din masa ideală.

Ulterior Garrow, în baza IMC, a clasificat ca fiind normoponderali subiecții cu IMC < 24,9, obezitate *ușoară* se anunță când IMC este 25-29,9, *moderată* – IMC de 30-39,9 și *severă* la un IMC de >40. Pe lângă aceasta, este preferabilă utilizarea tabelelor antropometrice pentru a determina indicele masei corporale indicativ pentru obezitate și specific pentru sex și vârstă.

Un alt aspect al obezității, care astăzi se prezintă de mare importanță, este distribuția depozitiilor de grăsimi și indicii corelați cu ultima. În baza acestei distribuții în trecut se făcea distincția între două forme de obezitate – *androidă* și *ginoidă*. În prezent se folosesc parametri, cum ar fi grosimea plicii cutanate și raportul dintre circumferința taliei și circumferința coapselor (*Waist Hip Ratio* – WHR) sau se utilizează tehnici complexe cu algoritme specifice, completate cu examene mai sofisticate ca

ecografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, capabile să diferențieze gradul distribuției grăsimii viscerale sau subcutanate, se diferențiază obezitatea **centrală** și **periferică**.

Această diferențiere are un impact clinic important, deoarece obezitatea centrală, indiferent de metoda prin care a fost identificată, se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor metabolice (diabet sau intoleranță glucidică, dislipidemie, hiperuricemie), cardiovasculare (HTA), cardiopatie ischemică (CI) sau sistemice (artroze, cancer de colon, insuficiență respiratorie, litiază biliară ș.a.). Obezitate centrală se consideră, când circumferința abdominală este >94 cm la bărbații europeni și >80 cm pentru femeile europene sau când raportul circumferința taliei la circumferința coapselor (WHR) este $\geq 0,92$ la bărbați și $\geq 0,81$ la femei. Acești parametri diferă ușor și în funcție de apartenența etnică.

Riscurile demonstrate ale obezității

Prezența obezității centrale implică riscuri cardiovasculare mari și se asociază fidel cu factorii de risc cardiovasculari tradiționali, cum sunt hipertensiunea arterială, dislipidemia, intoleranța glucidică, precum și cu cei mai recentți, cum ar fi disfuncția endotelială, statutul protrombotic și proinflamator [4,6,7]. Obezitatea periferică nu pare a fi corelată cu incidența acestor patologii.

Studiile epidemiologice solide și pe cohorte reprezentative au estimat că obezitatea este un factor de risc independent, în special dacă se caracterizează printr-o distribuție de grăsime de tip central [8,9,10,11,12,13]. Studiile epidemiologice mai importante demonstrează că:

- incidența maladiilor cardiovasculare se majorează o dată cu creșterea masei corporale;
- mortalitatea totală și cea cardiovasculară, la fel, sporesc o dată cu creșterea indicelui masei corporale;
- prevalența infarctului miocardic este mai frecventă la subiecții supraponderali sau obezi, la obezi infarctul apare în raport cronologic de vârstă mai rapid decât la normoponderali și este mai frecvent caracterizat de o extincție majoră;
- masa corporală în exces se asociază cu o înaltă incidență a ictusului ischemic;
- prezența obezității în adolescență pare să prezică apariția mai timpurie a evenimentelor cardiovasculare, chiar în pofida atingerii unei greutate corporale normale pentru vârsta de adult vizată.

Considerând actualitatea și pericolele reale ale degradării fenomenului de obezitate, ne-am propus să realizăm o analiză mediativă asupra unora din caracterele acestui factor de risc, determinate în cadrul Studiului Lăpușna, iar drept *obiectiv central* ne-am trasat următoarele: observarea parametrilor de incidență a obezității în corelație cu alți factori de risc biologic și comportamental și studierea cauzelor posibile ale apariției acesteia în cadrul unei comunități rurale reprezentative din Republica Moldova.

Materiale și metode. Studiul a analizat dintr-o ipostază mai specială parametrii unor factori de risc ce concură la apariția excesului ponderal din viziunea contribuției lor morbide în aspectul declanșării maladiilor cardiovasculare și al degradării acestora spre evenimente circulatorii severe.

Protocolul de studiu, prin care s-a dedus statutul de persoană supraponderală sau obeză, a inclus următoarele cercetări: antropometria (determinarea masei corporale și a indicelui masei corporale - $IMC = kg/m^2$); măsurarea TA; înregistrări ECG, studierea spectrului lipidic (colesterolul total, colesterolul HDL, trigliceridele) în serul sangvin al 471 de persoane (33,1% examinați) prin metoda enzimo-colorimetrică cu polianalizatorul biochimic „Spectrum” (firma ABBOT, SUA).

Procesarea statistică a materialelor de anchetare și cercetare clinico-instrumentală pentru calcule epidemiologice și determinarea corelațiilor între factorii de risc depistați și prevalența obezității în populația examinată au fost efectuate utilizându-se coeficientul de corelație Pearson- r, criteriul de concordanță- χ^2 , U- criteriul Fischer.

Rezultate și discuții. Din analiza rezultatelor investigaționale pe teren am dedus că supraponderalitatea și obezitatea reprezintă o problemă foarte actuală și pentru populația rurală din Republica Moldova, unde s-a apreciat că fiecare al doilea bărbat (50%) din totalul de 2453 de persoane examinate (47,3% bărbați și 52,7% femei) cu vârsta de 25-65 de ani din com. Lăpușna este supraponderal (*tab.3*). La femeile de aceeași vârstă incidența excesului masei corporale este și mai înaltă - 54,6%. Așadar, supraponderale ($IMC \geq 25-29,9$) sunt 36,9% de persoane (37,7% bărbați și 36,3% femei), obezitate de gr. I ($IMC \geq 30-34,9$) s-a definit la 13,1% (10,1% bărbați și 15,8% femei), obezitate de gr.II

($IMC \geq 35-40$) – la 3,7% (1,8% bărbați și 5,4% femei) și obezitate gravă ($IMC \geq 40$) – la 0,9% (0,4% bărbați și 1,3% femei) persoane.

La bărbați maxima de vârf a incidenței obezității se apreciază în grupul de vârstă de 55-64 de ani. Ca în majoritatea țărilor europene, femeile sunt mai obeze decât bărbații, această prevalență fiind observată în toate categoriile de vârstă. Maxima de vârf a acestui fenomen printre femei se situează în intervalul 45 - 54 de ani. Au fost diagnosticate ca fiind obeze 16,9% de persoane căsătorite ori aflate în relații de concubinaj, 12,3% de persoane celibatate, 10,6% de persoane divorțate și 34,4% de văduvi.

Tabelul 3

Valorile IMC în populația studiată din com. Lăpușna (%)

IMC	Bărbați					Femei					Total
	Grupe de vârstă				Total	Grupe de vârstă				Total	
	25-34	35-44	45-54	55-64		25-34	35-44	45-54	55-64		
<18,5	0,4	0,5	0,6		0,4	2,6	0,7	1,2	0,5	1,2	0,9
18,5-24,9	60,4	47,8	46,3	46,4	49,6	59,8	38,7	29,1	39,1	40	44,5
25-29,9	33,3	40,2	39,4	34,5	37,7	29,9	39,7	38,2	33,9	36,3	36,9
30-34,9	4,9	9,9	11,8	13,4	10,1	6,3	16,2	20,7	17,2	15,8	13,1
35-40	0,4	1,3	1,7	4,6	1,8	1,1	4,5	7,9	7,8	5,4	3,7
>40	0,4	0,3	0,3	1	0,4	0,4	0,2	2,8	1,6	1,3	0,9

Asocierea fiziopatologică între obezitate și hipertensiunea arterială a fost documentată de numeroase studii epidemiologice. În acest sens devin de valoare deosebită unele din caracteristicile obezității: gradul, durata, tipul de distribuire a grăsimii. Tipul central de obezitate se corelează cu o incidență majoră a HTA. Astfel 67,6% din persoanele cu exces ponderal studiate prezentau și valori înalte ale tensiunii arteriale, noi estimând o corelație semnificativă între statutul de supraponderal și severitatea graduală a HTA ($\chi^2=56,98$; $p<0,001$) (tab.4).

Tabelul 4

Prevalența HTA și gradul acesteia la persoanele cu exces ponderal din com. Lăpușna

IMC	Normotensivi		Hipertensivi					
			HTA gr. I		HTA gr. II		HTA gr. III	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<24,9	840	48,8	170	38,3	45	26,8	23	19,5
$\geq 24,9$	883	51,2	274	61,7	123	73,2	95	80,5
Total	1723	100,0	444	100,0	168	100,0	118	100,0

Analiza spectrului lipidic la supraponderalii și obezii din studiu a definit că 46,2% din aceștia prezintă hipercolesterolemie (colesterol total $>5\text{mmol/l}$); 27,7% - hipertrigliceridemie (trigliceride $>1,7\text{mmol/l}$) și la 42,9% s-a apreciat diminuarea colesterolului HDL ($<1\text{mmol/l}$ la bărbați și $<1,3\text{mmol/l}$ la femei) (tab. 5). S-au determinat corespondențe clare între indicii colesterolemiei și trigliceridemie și incidența supraponderalității și obezității - $\chi^2=26,44$ ($p<0,001$) pentru colesterolul total și $\chi^2=36,11$ ($p<0,001$) – pentru trigliceride.

Modificările profilului lipidic la pacienții supraponderali și obezi din com. Lăpușna

IMC	Colesterol total, mmol/l				Trigliceride, mmol/l				HDL mmol/l			
	>5		≤5		>1,7		≤1,7		b<1 și f<1,3		b≥1 și f≥1,3	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
<24,9	99	28,40	244	45,60	37	19,80	306	43,90	127	35,50	216	41,20
≥24,9	250	71,60	291	54,40	150	80,20	391	56,10	231	64,50	308	58,80
Total	349	100	535	100	187	100	697	100	358	100	524	100

În lotul de persoane etichetate cu statut de supraponderal am încercat să determinăm în ce măsură evenimentele cardiovasculare deja prezente la acestea au fost relaționate cu elementele ce specifică sindromul metabolic (SM) – o condiție clinică și biologică care presupune, pe lângă obezitatea abdominală, și prezența a cel puțin 2 elemente din cele patru enumerate mai jos:

- Nivel crescut de trigliceride >1,7 mmol/l sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie.
- Nivel redus de HDL-colesterol <1,0 mmol/l la bărbați și <1,3 mmol/l la femei) sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie.
- Majorarea tensiunii arteriale: TA sistolică ≥130 mmHg sau TA diastolică ≥85 mmHg sau tratament pentru HTA diagnosticată anterior.
- Nivel crescut al glicemiei a *jeun* ≥ 5,6 mmol/l sau diabet zaharat tip 2, diagnosticat anterior.

Apreciind spectrul de afecte și complicații deja manifestate la obezi, putem menționa că ele sunt semnificativ mai înalte la acest grup de persoane față de persoanele normoponderale. Astfel, incidența CPI la obezi s-a determinat de 4,7% față de 3,2% atestate la persoanele normoponderale, stenocardie de efort prezentau, respectiv, 3,1 vs 2,2%, infarct miocardic 0,3 vs 0,2%, modificări ischemice la ECG 1,9 vs 1,6%.

Care ar fi cauzele de suport ale incidenței atât de marcate a obezității în republica noastră? Se mănâncă prea mult sau regimurile de activitate fizică sunt inadecvate?

Cercetările specifice asupra materialului acumulat în Studiul Lăpușna au dedus că alimentația incorectă practică de către populația rurală din Moldova este cauza principală a sporirii numărului de persoane obeze.

Majoritatea persoanelor studiate consumă în cantități mari pâine din făină de calitate superioară, deseori coaptă în condiții casnice și, practic, nu consumă pâine din făină integrală - sursă de alimentare foarte importantă pentru organism - așa-numitele micronutrienți: vitamine din grupul B, minerale - Mg, Zn, Fe, Se etc., fibre alimentare (doar 1,3% consumă pâine neagră și 15,3% - sură). O parte predominantă din cei intervievați (circa 70%) consumă paste făinoase și orez de 3-5 ori pe săptămână, iar o 1/3 (31,1%) – zilnic.

Majoritatea persoanelor (2/3) consumă foarte frecvent lactate grase (lapte cu grăsimea de peste 3,2%, brânză de vaci grasă). 76,2% de persoane consumă 1-2 ori pe săptămână carne de pasăre, predominant de rață și găscă, considerată subdietetică. Untura rămâne a fi tipul de grăsime preferat la prepararea bucatelor pentru 26,3% din respondenți. 63,2% din respondenți consumă de 1-2 ori pe săptămână cartofi, în special prăjiți (72,5%), iar cartoful este leguma preferată în localitățile rurale ale Moldovei, deși din punct de vedere al conținutului caloric acesta nu este cel mai potrivit în menținerea greutateii normale. Includ și alte legume proaspete în rația zilnică doar 35,1% din cei investigați.

Un moment foarte important este privirea rațiilor de iarnă-primăvară de legume și fructe proaspete, deoarece s-a estimat că numai 2,6% din investigați au consumat zilnic aceste produse alimentare, iar alte 64,8% nu folosesc aceste alimente în sezonul rece al anului. Și toate acestea în condiția când o dietă sănătoasă presupune ingerarea a 4 și mai multe fructe în zi, cu limitarea celor cu conținut înalt de glucide (struguri, pepene galben, pere, prune dulci, caise, banane, stafide) și 5 sau mai multe

unități de cereale pe zi (1 unitate = cu o felie de pâine integrală sau 200 mg de cereale pentru micul dejun – fulgi de ovăz sau 100g crupe ori un cartof fiert sau copt de dimensiuni mici).

Peștele – un alt aliment indispensabil și foarte valoros pentru menținerea stării de sănătate - este la fel lipsă sau în minoritate pe mesele sătenilor din Moldova. O dietă echilibrată presupune ingestia a cel puțin o porție de pește în săptămână, care furnizează numeroase principii benefice pentru organism, în special, acizii grași polinesaturați, ω -3, angajați important în profilaxia bolilor cronice necontagioase.

Excesul ponderal are numeroase afinități cu ingestia de alcool, ultimul fiind, în primul rând, un produs hipercaloric (de exemplu, 100g de votcă conțin 280 kcal, iar 200 ml de vin sec -122 kcal), în rândul al doilea, alcoolul majorează pofta de mâncare și, fiind folosit în cantități mai mari, poate defini abuzuri alimentare periculoase. Vinul este băutura alcoolică preferată în localitatea investigată: cca 70% din intervievați consumă această băutură, inclusiv zilnic - 53% din cei cu excese de masă corporală; peste 6 pahare de vin în zi folosesc 25% din cei supraponderali.

O bună parte din persoanele cercetate consumă de 1-2 ori pe săptămână dulciuri (prăjituri, biscuiți) – 54,4%, bomboane – 44,3% și făinoase (plăcinte) – 78,5%, 65% din cei cu exces ponderal folosesc glucide rapid solubile și ușor asimilabile sub formă de zahăr, în special la ceai, suplimentat în cantități mari >4 lingurițe.

Din cele analizate concludem că regimul alimentar cotidian prevalent în populația studiată este unul hipercaloric, deoarece abundă în grăsimi și glucide ușor asimilabile. Aportul excesiv al celor din urmă este nu numai un factor de risc al tulburărilor metabolice și cardiovasculare [14, 15], dar se impune și prin impact alterativ direct asupra funcției endoteliului vascular [16]. Mai mult ca atât, disfuncția endotelială notabilă poate surveni chiar în primele ore de la o ingestie bogată de glucide sau grăsimi [17], iar proba de atestare postprandială a reactivității vasculare endoteliu dependente se co-tează actualmente drept o estimare de valoare a predispoziției față de afect cardiovascular [18, 19].

Cu referire la favorurile exercițiului fizic în combaterea obezității și a supraponderii am putut releva un detaliu particular populației noastre rurale: efortul regulat, practicat de 50,9% de persoane cu exces ponderal, nu împiedică apariția obezității. Unica explicație a acestei situații rămâne alimentația irațională, când cheltuielile energetice prin efectuarea exercițiului fizic sunt mai mici decât aportul caloric prin alimentație. Acest dezacord între consumul caloric și ingestia de alimente are la origini și o opinie eronată din strămoși: muncești mai bine, dacă mănânci vârtos.

Probabil că factorii psihologic și social definiți de tradițiile, care vedeau în persoana supraponderală un exemplu de sănătate, vigoare și bunăstare materială își aduc și ei contribuția la creșterea ponderii numărului de persoane obeze în Moldova.

Concluzii

1. Excesul de masă corporală este un fenomen morbid foarte frecvent în populația rurală a Republicii Moldova, unde s-au apreciat ca fiind supraponderali 36,9% și obezi 17,7% din subiecții cu vârste cuprinse între 25 – 64 de ani.

2. Obezitatea se corelează fidel și periculos cu prezența altor factori de risc cardiovascular major, cum sunt HTA și dislipidemiile.

3. Incidența maladiilor cardiovasculare se majorează o dată cu creșterea masei corporale: astfel, în populația de supraponderali CPI prezentau 4,7% de indivizi, angină pectorală de efort și infarct miocardic – 3,1% și, respectiv, 0,3%, modificări ischemice pe ECG – 1,9%.

4. Excesele de masă corporală sunt generate, în principal, de erorile de regim alimentar, care în populația studiată se prezintă sub aspect de ingredientă hipercalorică, în special prin conținutul înalt de glucide rafinate, grăsimi de origine animală, prin consum redus de cereale, fructe, legume și, respectiv, fibre alimentare.

Bibliografie selectivă

1. James P.T., Rigby N., Leach R., *International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies* // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004; 11: 3–8.

2. *World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Re-*

port of a World Health Organization Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. WHO Obesity Technical Report Series, No. 894.

3. Klein S., Burke L.E., Bray G.A. et al., *Clinical implications of obesity with special focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism* // *Circulation*, 2004; 110: 2952-67.

4. Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Harris T.B. et al., *Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women* // *Arch Intern Med* 2005; 165: 777-83.

5. Eilat-Adar S., Eldar M., Goldbourt U., *Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor* // *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 352-358.

6. *Clinical Guidelines on the Identification and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health* // *Obes Res.* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S.

7. Brown C., Higgins M., Donato K. et al., *Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia* // *Obesity Research* 2000; 8:9, 605-619.

8. Grundy S.M., *Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis* // *Circulation*, 2002; 105: 2696-2698.

9. Aucott L. et al., *Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: A systematic review* // *Hypertension*, 2005; 45:1035 -1041.

10. Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L., Selker H.P., Schaefer E.J., *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial* // *JAMA.* 2005; 293: 43-53.

11. Kopelman P.G., *Obesity as a medical problem* // *Nature*, 2000; 404: 635-643.

12. *US Department of Health and Human Services. Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity*, 2001.

13. N.F. Murphy, K. MacIntyre, S. Stewart, C.L. Hart, D. Hole, and J.J.V. McMurray, *Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study)* // *Eur Heart J* 2006 27: 96-106.

14. Katherine Esposito and Dario Giugliano, *Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases* // *Eur Heart J* 2006 27: 15-20.

15. Rimm E.B., Stampfer M.J., *Diet, lifestyle, and longevity – the next steps?* // *JAMA* 2004; 292:1490-1492.

16. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R., *Metabolic syndrome. A comprehensive perspective base don interactions between obesity, diabetes, and inflammation* // *Circulation* 2005; 111:1448-1454.

17. Bowen P.E., Borthakur G., *Postprandial lipid oxidation and cardiovascular risk* // *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:477-484.

18. Robert A. Vogel, *Eating, vascular biology, and atherosclerosis: a lot to chew on* // *Eur Heart J* 2006 27: 13-14.

19. Pankow J.S., Duncam B.B., Schmidt M.I., Ballantyne C.M., Couper D.J., Hoogeveen R.C., Golden S.H., *Atherosclerotic Risk in Community Study. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerotic risk in community study* // *Diab Care* 2004; 27:77-82.

Rezumat

Considerând actualitatea obezității, incriminate ca factor de risc major în apariția și progresiunea mai multor maladii dificile, în special pentru domeniul afecțiunilor cardiovasculare direct vizate de prezența excesului corporal, în prezentul studiu s-a analizat, în baza informațiilor acumulate de Studiul Lăpușna, caracteristicile ponderale ale populației rurale vizate. Parametrii de extincție a fenomenului conform IMC au fost corelați cu incidența altor factori de risc biologic și comportamental și cu unele evenimente cardiovasculare efectiv prezente la cei examinați.

Astfel s-a apreciat că în populația rurală supraponderali și obezi sunt 36,9% și, respectiv, 17,7% de subiecți cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani (50% bărbați și 54,6% femei), iar statutul de obezi în toate categoriile de vârstă s-a corelat fidel cu prezența și severitatea unor factori de risc major ca

HTA și dislipidemiile, prin care mai mulți supraponderali au prezentat semne de CPI, angină pectorală de efort și mai multe evenimente de infarct miocardic. Prezenta analiză a dedus că în populația cercetată cauza prevalentă a obezității rezidă în regimul alimentar dezechilibrat prin consumul de produse hipercalorice, în special glucide rafinate, grăsimi de origine animală și privarea rațiilor de cereale, fructe, legume și, respectiv, fibre alimentare.

Summary

The obesity, being a major and present risk factor in the appearance and development of series and severe diseases, especially in the cardiovascular domain, is directly affected by the body mass. On the basis of the information obtained within the Lapusna Study, the present Study analyzed the overweight features of the rural population. The spreading parameters of the phenomenon, according to the BMI were correlated with the incidence of other biological and behavioural risk factors and other cardiovascular events in the examined individuals.

It was revealed that in the rural, population 36,9% were overweight and 17,7% of subjects were fat, aged 25-64 years, (50% men and 54,6% - women), but the state of the fat individuals in all age categories were correlated with the presence of some risk factors like arterial hypertension and dislipidemia, through which many overweight persons showed signs of CAD, stable angina pectoris and more events of myocardial infarct. The present analysis concludes that the main cause in the examined population consist in a diet rich in hypercaloric food disbalanced especially by the consumption of refined glucides animal fats and poor in cereals, fruit, vegetables and food fibers.

NIVELUL HORMONILOR ANDROGENI LA BĂRBAȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Laura Vremiș, doctorand, **Liliana Groppa**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Zinaida Anestiade**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

Artrita reumatoidă (AR), cea mai frecventă formă de reumatism inflamator, înregistrează o prevalență în populația generală de 1%. Fenomenele inflamatorii ce o caracterizează sunt însoțite de un proces degradativ osteoarticular cu evoluție progresivă și ireversibilă, care în stadiile avansate poate determina distrucția articulară și afectarea majoră a calității vieții pacientului reumatic (2). AR face parte din patologiiile cu predispoziție feminină marcată. După datele lui D.M.Mitchell și colab., raportul femeii:bărbați este de 2,2-2,5:1, iar pentru persoanele cu vârstă medie, unde diferențierea statusului hormonal este mai evidentă, acest raport este de 5:1(16). Problema privind dismorfismul sexual al AR este în atenția reumatologilor până în prezent. Actualmente este recunoscută implicarea axului hipotalamo-hipofizar-gonadic drept răspuns la activarea sistemului imun cu rol în dezvoltarea și menținerea condițiilor inflamatorii și autoimune, precum este AR(8). Relația sistemului endocrin și a celui imun a fost detaliat studiată la femei. Studiile asupra nivelului hormonal androgen la bărbații cu patologii autoimune, în special AR, au generat date controversate, ceea ce ne-a determinat să reabordăm problema axului pituitar-testicular la bărbații cu AR și să raportăm datele obținute la manifestările clinice și tratamentul curent.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 36 de bărbați pacienți, cu vârste cuprinse între 30-69 de ani cu diagnosticul de AR stabilit conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie 1987, devizat în 3 categorii de vârste: 30-49 de ani, 50-59 și 60-69 de ani. Durata medie de boală a constituit 4,4 ani. Lotul de control a fost format din 35 de bărbați sănătoși din mediul extraspitalicesc, cu vârste comparabile cu lotul de studiu.

Pacienții s-au aflat la tratament în secția reumatologie a Spitalului Clinic Municipal „Sf. Treime”. Majoritatea pacienților au efectuat tratament cu preparate de fond (metotrexat, sulfasalazină). Toți pacienții au fost supuși unui program comun de examinare clinică și paraclinică. Evaluarea

indicilor nespecifici ai inflamației a inclus determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reaktivă (PCR). Cercetările imunologice s-au efectuat pentru estimarea factorului reumatoid (FR), determinat cantitativ prin reacția Waaler-Rose (10). Cercetările hormonale au inclus determinarea testosteronului total (T), estradiolului, hormonului foliculostimulant (FSH), hormonului luteinizant (LH). Nivelul hormonal seric a fost stabilit după metoda radioimună.

Activitatea bolii a fost determinată folosind indexul compus DAS28 (*disease activity index*) (10). Acesta include numărul articulațiilor tumefiate, numărul articulațiilor dureroase, evaluarea globală a activității bolii de către pacient după scara vizuală analogă (0-100 mm) și viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH).

Calitatea vieții pacienților a fost evaluată conform chestionarului HAQ (*Stanford Health Assessment Questionnaire*) [4], elaborat pentru AR. Acesta este compus din 20 de întrebări, divizate în 8 categorii, fiecare incluzând 2-3 subcategorii ale activității zilnice. Răspunsul la fiecare întrebare este estimat de la 0 la 3. Scorul total mai înalt indică un grad mai sporit de dizabilitate.

Rezultate. Pacienții cu AR, în ceea ce privește vârsta și durata bolii, reprezintă o populație heterogenă, prezentând o mare variație a activității inflamatorii, de asemenea, și a gradului de dizabilitate funcțională. Rezultatele cercetărilor hormonale sunt indicate în *tab.1*.

Tabelul 1

Indicii statusului hormonal și valorile HAQ la loturile de studiu

	<i>Pacienții cu AR</i>	<i>Lotul de control</i>	<i>p</i>
Grupul de vârstă de 30-49 de ani			
<i>N</i>	5	5	
Vârsta (M±m)	42,4±1,2	40,3±0,3	
Testosteronul seric (mmol/l)	7,04	8,2	
Estradiolul (mmol/l)	44,4	41,3	
FSH (mmol/l)	7,4	8,3	
LH (mmol/l)	6,3	7,2	
Procentul hipogonadismului, %	40	20	<i>p</i> <0,01
HAQ (M±m)	24,3±1,1	0±2,3	<i>p</i> <0,05
Grupul de vârstă de 50-59 de ani			
<i>N</i>	15	15	
Vârsta (M±m)	55,5	55,1	
Testosteronul seric (mmol/l)	5,45	10,23	<i>p</i> <0,05
Estradiolul (mmol/l)	83,4	47,3	<i>p</i> <0,05
FSH (mmol/l)	7,74	8,1	
LH (mmol/l)	4,2	8,4	<i>p</i> <0,05
Procentul hipogonadismului, %	66,6	20	<i>p</i> <0,05
HAQ (M±m)	29,3±2,0	3,2±1,2	<i>p</i> <0,05
Grupul de vârstă de 60-69 de ani			
<i>N</i>	16	15	
Vârsta (M±m)	64,9	63,2	
Testosteronul seric (mmol/l)	4,65	5,72	<i>p</i> <0,01
Estradiolul (mmol/l)	92,4	78,9	<i>p</i> <0,01
FSH (mmol/l)	7,5	7,6	
LH (mmol/l)	4,8	8,3	<i>p</i> <0,05
Procentul hipogonadismului, %	62,8	13,3	<i>p</i> <0,05
HAQ (M±m)	26,4±1,1	4,5±2,3	<i>p</i> <0,05

Datele prezentate în tabel demonstrează că testosteronul seric determinat are nivel mai redus la bărbații cu AR decât la cei din lotul de control, diferența fiind mai evidentă la grupul de vârstă de 50-59 de ani. Estradiolul seric determinat a prezentat creșterea nivelului acestuia în lotul bărbaților cu AR față de bărbații sănătoși, diferența fiind statistic veridică.

Determinarea hormonilor hipofizari prezentați nu a depistat diferențe statistic veridice între cele două loturi în ceea ce privește FSH. Diferențe statistic veridice s-au observat doar pentru LH. Frecvența hipogonadismului, judecând după nivelul T, este semnificativ mai înaltă la lotul de studiu decât la grupul de control. Astfel, 63,8% din cei 36 de pacienți erau hipogonadici în comparație cu 14,2% din cei 35 de bărbați din lotul de control.

Analiza regresiei multiple a demonstrat că vârsta are un impact major asupra nivelului de T la grupul de studiu ($p < 0.001$) la fel ca la bărbații din grupul de control. La lotul de studiu variabila care a prezentat asociere statistic veridică cu T seric total a fost HAQ ($p < 0.05$). Activitatea bolii determinată după DAS 28 n-a prezentat nici un impact statistic veridic asupra nivelului T, dar a influențat considerabil HAQ ($p < 0.001$). VSH, PCR sau numărul articulațiilor tumefiate nu au prezentat o corelare semnificativă cu T seric.

Tratamentul cu sulfasalazină sau metotrexat nu a influențat nivelul testosteronului seric, nici fumatul, indicele masei corporale, prezența FR sau durata bolii.

Discuții. Studiul a evidențiat că bărbații cu AR au un nivel mai scăzut de T seric total în comparație cu lotul de control în relație de vârstă și prezintă o stare de frank-hipogonadism. Astfel, 63,8% din 36 de pacienți au fost considerați cu hipogonadism, ceea ce a fost semnificativ mai mult decât în grupul de control. Determinarea nivelului redus al T seric la bărbații cu AR decât la cei din lotul de control confirmă datele obținute anterior privind T biodisponibil [5, 8,14,15].

Nivelurile serice ale LH erau semnificativ mai joase la grupul de studiu decât la cel de control. Aceasta vine în contradicție cu datele obținute de Gordon et al. [5] care a găsit nivelurile mai înalte ale LH și FSH la pacienți decât la grupul de control.

Nivelul redus al LH la bărbații cu AR demonstrat în studiu indică originea centrală a nivelului scăzut de T seric total. Doar 3 din 23 de pacienți cu hipogonadism au cifre majorate de LH, ceea ce arată o insuficiență gonadică primară. Axul hipotalamo-hipofizar-gonadic la pacienții cu AR n-a fost studiat sistematic. Studiile precedente indică disbalanțe în reglarea axului hipotalamo-hipofizo-adrenocortical la pacienții cu AR [9], deși mecanismele de disfuncție în reglarea hormonilor respectivi sunt, de asemenea, necunoscute. O altă explicație pentru nivelul redus al LH poate fi tratamentul de durată cu AINS, ceea ce micșorează eliberarea gonadotropinelor [11]. A fost demonstrată influența AINS asupra axului [7].

HAQ a fost unica variabilă clinică care a prezentat relație cu nivelul T. Deficiența funcțională măsurată de HAQ reflectă diferite aspecte ale AR. În stadiile precoce de boală (mai puțin de 5 ani), activitatea inflamatorie are un mare impact asupra HAQ, pe când în perioada de stare (mai mult de 5 ani) mai importante sunt leziunile tisulare [6]. Aceasta este în acord cu corelația dintre HAQ și activitatea bolii, determinată la lotul de pacienți cu durata medie de boală de 4 ani. O dată ce HAQ tinde să reflecte severitatea afectării [12], impactul HAQ asupra valorilor T liber poate fi interpretat drept nivel scăzut al T, asociindu-se cu o severitate mai sporită a patologiei. O altă posibilă explicație ar fi că bărbații cu nivel scăzut de androgeni pot avea deficiențe funcționale secundare deficienței androgenilor [1].

Lipsa corelației activității bolii cu nivelul testosteronului seric este în acord cu unele studii și în dezacord cu altele. Astfel, un număr mare de pacienți din lotul de control suferă de hipogonadism. Nivelurile scăzute ale T seric pot cauza depresie, anxietate și insomnie, la fel reducând masa musculară și osoasă [1,16]. Deficiența androgenilor poate afecta severitatea AR, după cum este bine documentat faptul că androgenii exercită efecte imunosupresoare asupra unei varietăți de celule imune-țintă.

Concluzionând, menționăm că nivelul T seric și LH au fost mai joase la bărbații cu AR, sugerând hipogonadism de origine centrală. Oricum, datele obținute nu pot răspunde la întrebarea dacă deficiența androgenilor este o consecință a bolii sau este un factor declanșator. La această întrebare vor da răspuns studiile următoare.

Bibliografie selectivă

1. Baumgartner R.N., Waters D.L., Gallagher D., Morley J.E., Garry P.J., *Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women*. Mech Ageing Dev, 1999;107:123–36.
2. Codreanu C., *Necesită artrita reumatoidă precoce un tratament agresiv*// Rev. de reumatologie, 2002;3:11-12.
3. Doerr P., Pirke K., *Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males*. J Clin Endocrinol Metab 1976;43:622–9.
4. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R., *Measurement of patient outcome in arthritis*. Arthritis Rheum, 1980;23:137–45.
5. Gordon D., Beastall G.H., Thomson J.A., Sturrock R.D., *Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Q J Med, 1986;60:671–9.
6. Guillemin F., Briacnon S., Pourel J., *Functional disability in rheumatoid arthritis: two different models in early and established disease*. J Rheumatol 1992;19:366–9.
7. Hall J., Morand E.F., Medbak S. et al., *Abnormal hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in rheumatoid arthritis. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and water immersion*. Arthritis Rheum, 1994;37:1132–7.
8. Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R., Navarro M.A., Roig-Escofet D., *Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995;22:1455–60.
9. Masi A.T., Chrousos G.P., *Hypothalamic–pituitary–adrenal–glucocorticoid axis function in rheumatoid arthritis*. Editorial. J Rheumatol, 1996;23:577–81.
10. Prevoo M., van't Hof M., Kuper H., van Leeuwen A., van de Putte L., van Riel P., *Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995;39:44–8.
11. Ojeda S.R., Negro-Vilar A., McConn S.M., *The role of prostaglandins in the control of pituitary hormone secretion*. In: Soto R.J., De Nicola A., Blacquier J., *Physiopathology of endocrine diseases and mechanisms of hormone action*. New York: Allan Liss, 1981.
12. Salaffi F., Peroni M., Ferraccioli G.F., *Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the chronic arthritis systemic index, disease activity score and Thompson's articular index*. Rheumatology, 2000;39:90–6.
13. Schaison G., Durand F., Mowszowicz I., *Effects of glucocorticoids on plasma testosterone in men*. Acta Endocrinol, 1978;89:126–31.
14. Spector D.T., Perry L.A., Tubb G., Silman A.J., Huskisson E.C., *Low free testosterone levels in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1988;47:65–8.
15. Spector T.D., Ollier W., Perry L.A., Silman A.J., Thomson P.W., Edwards A., *Free and serum testosterone levels in 276 males: A comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls*. Clin Rheumatol, 1989;8:37–41.
16. Sternbach H., *Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry*. Am J Psychiatr, 1998;155:1310–8.
17. Т.Б.Прокаева, Е.Л.Шахрамова, З.С.Алекберова, *Ревматоидный артрит у женщин репродуктивного возраста*// Россю ревматология, 1998; 5: 29-48.

Rezumat

Lotul de studiu a inclus 36 de bărbați cu artrită reumatoidă, testați pentru nivelul testosteronului seric total și hormonului luteinizant. Datele au fost comparate cu cele ale 35 de bărbați sănătoși cu vârste comparabile cu cele din lotul de studiu. Bărbații din lotul de studiu au prezentat nivelurile reduse ale testosteronului seric total în comparație cu cei din lotul de control. 23 din 36 de pacienți au fost determinați drept hipogonadici în comparație cu 5 din 35 de bărbați sănătoși. Nivelul scăzut al hormonului luteinizant demonstrează originea centrală a hipogonadismului.

Summary

Basal serum concentrations of total testosterone, luteinizing hormone were measured in 36 men with rheumatoid arthritis. The data were compared with those of 35 age-matched healthy men.

The rheumatoid arthritis men had lower levels of total testosterone than the healthy men. 23 of the 36 patients were considered to have hypogonadism compared with 5 of the 35 healthy men. The low levels of LH suggested a central origin of the relative hypoandrogenicity.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ȘI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR

Nadejda Diaconu, doctorand, **Aurel Grosu**, dr.h. în medicină, prof. univ.,
Andrian Beleuță, medic, cercet. științific,
Institutul de Cardiologie

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a treia cauză de deces, după patologia cardiovasculară și cea oncologică. În lume se înregistrează anual circa 20 mln de AVC ischemice. Aproximativ 75% din ele au drept consecință pierderea temporară sau completă a capacității de muncă, iar circa 25% se soldează cu sfârșit letal [1]. În țările avansate economic 10-15% din totalul deceselor sau 20-25% din decesele cardiovasculare sunt cauzate de leziunile vasculare cerebrale [1]. În Republica Moldova bolile cerebrovasculare determină 16,2% din mortalitatea generală și 28,4% din mortalitatea cardiovasculară.

Reducerea indicilor de morbiditate și mortalitate prin AVC impune măsuri argumentate de profilaxie, tratament și recuperare medicală, care pot fi elaborate și perfectate în baza unei analize calitative și corecte a incidenței ictusului cerebral, evoluției, consecințelor și a factorilor de risc pentru dezvoltarea AVC. În Republica Moldova rămân neclare structura AVC, frecvența factorilor de risc, contribuția patologiei cardiovasculare, precum și a fibrilației atriale (FA) în dezvoltarea AVC.

Scopul studiului a fost evidențierea factorilor de risc și a bolilor cardiovasculare asociate la bolnavii cu accident vascular cerebral suportat.

Materiale și metode. Au fost analizate toate cazurile de accident vascular cerebral ischemic (fatale și nefatale)- bolnavii internați în secțiile specializate (neurologie, neurorecuperare, neuroreanimare) ale Spitalului Clinic Municipal „Sf. Treime” pe parcursul unui an (2004). În studiu au fost incluși 674 de pacienți cu AVC ischemic în vârstă de 30-95 de ani (vârsta medie $64,6 \pm 16,5$), din ei 303 (44,9%) bărbați și 371 (55,1%) femei. Conform diagnosticului de externare, AVC ischemic constituit aveau 75%, minor - 13,3%, tranzitoriu - 7,41%, lacunar - 4,1% de bolnavi. Factorii de risc și patologia cardiovasculară asociată au fost evidențiați în baza analizei fișei de observație din staționar și a actelor examinărilor patomorfologice.

Rezultate și discuții. În baza analizei fișelor medicale din staționar a fost stabilită o creștere a numărului de AVC ischemice în raport cu vârsta: de la 6 cazuri la vârsta de 30-39 de ani până la 492 de cazuri la vârsta de 60-99 de ani. Această tendință este caracteristică atât pentru bărbați, cât și pentru femei (respectiv 1-180 de cazuri și 5-256 de cazuri) (*tab. 1*).

Tabelul 1

Frecvența medie a ictusului cerebral în funcție de vârstă și sex

<i>Sexul</i>	<i>Vârsta</i>						<i>Total</i>
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Bărbați	1 (0,33%)	29 (9,5%)	70 (23%)	114 (37,6%)	66 (21,7%)	23 (7,6%)	303 (44,9%)
Femei	5 (1,34%)	23 (6,1%)	54 (14,5%)	117 (31,5%)	139 (37,4%)	33 (8,9%)	371 (55,1%)
Total	6	52	124	231	205	56	674

S-a stabilit predominarea femeilor asupra bărbaților din contul grupului de vârstă de 70-99 de ani, cauza, posibil, fiind durata medie de viață mai lungă la femei. Analiza comparativă a cazurilor de ictus cerebral în funcție de gen a constatat predominarea acestuia printre bărbații cu vârsta de 60-69 de ani (37,6%) comparativ cu femeile (31,5%), iar la femei în grupul de vârstă de 70-99 de ani (37,4%) versus bărbați (21,7%). Apogeul incidenței ictusului cerebral la bărbați este la vârsta de 60-69 de ani, iar la femei la 70-79 de ani. În general, AVC ischemic s-a observat mai frecvent la persoanele decadei a 6-a de viață (34,3% din totalul pacienților). Date similare au fost prezentate și de către Welf P.A. și colab., care au raportat o incidență de 36,2% a ictusului cerebral în aceeași grupă de vârstă [2].

O incidență mai înaltă a AVC s-a constatat la femeile cu vârsta până la 39 de ani comparativ cu bărbații (1,34% și, respectiv, 0,33%), cauza, posibil, fiind frecvența mai înaltă a valvulopatiei reumatismale la femeile tinere. Incidența înaltă a accidentelor cerebrovasculare presupune existența și a unor factori de risc cardiovascular, care contribuie la dezvoltarea complicațiilor tromboembolice cerebrale.

Stabilirea predictorilor clinici independenți de risc pentru AVC a fost posibilă prin analiza unor studii reprezentative și concludente, care au identificat o serie de factori de risc clinici independenți: vârsta > 65 de ani, hipertensiunea arterială, accidente cerebrovasculare și accidente ischemice tranzitorii în antecedente, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat, fibrilația atrială [3]. Aceste date au permis stratificarea bolnavilor cu FA în funcție de gradul de risc al complicațiilor tromboembolice și, respectiv, aprecierea indicațiilor pentru aplicarea măsurilor profilactice.

Analiza detaliată a cazurilor cu AVC ischemic în cadrul acestui studiu a evidențiat prezența patologiei cardiovasculare la majoritatea pacienților (656 de pacienți sau 97%) (tab. 2).

Tabelul 2

Patologia cardiovasculară la pacienții cu AVC

<i>Sex/patologie cardiovasculară</i>	<i>Vârsta</i>					<i>Total</i>
	30-49	50-59	60-69	70-79	80-95	
CI. AP	5 (1,35%)	40 (10,8%)	135 (36,7%)	141 (38,3%)	47 (12,8%)	368 (54,5%)
HTA	36 (13,4%)	71 (26,6%)	90 (33,7%)	61 (22,8%)	9 (3,3%)	267 (39,6%)
VR	9 (43%)	6 (28,5%)	6 (28,5%)	10 (47,6%)	2 (9,5%)	21 (2,9%)
Complicația patologiei de bază						
IC(NYHA)	11 (2,5%)	51 (11,6%)	152 (34,6%)	173 (39,4%)	52 (11,8%)	439 (65%)
FA	3 (1,77%)	17 (10,05%)	56 (33,1%)	72 (42,6%)	21 (12,4%)	169 (25%)
CI. IM	2(2,24%)	14 (15,7%)	31 (34,8%)	32 (35,9%)	10 (11,2%)	89 (13,2%)
Patologia cardiovasculară asociată						
HTA	9 (2,6%)	36 (10,7%)	113 (33,6%)	133 (39,6%)	45 (13,4%)	336 (49,8%)
AIT și AVC în antecedente	14 (7,8%)	42 (23,6%)	61 (34,2%)	50 (28,0%)	11 (6,1%)	178 (26,4%)
DZ	6 (3,27%)	31 (16,9%)	69 (37,7%)	66 (36,0%)	15 (8,1%)	183 (27,1%)

CI- cardiopatie ischemică; AP- angină pectorală; HTA- hipertensiune arterială; VR- valvulopatie reumatismală; IC- insuficiență cardiacă; FA- fibrilație atrială; IM- infarct miocardic; AIT- atac ischemic tranzitoriu; AVC- accident vascular cerebral; DZ-diabet zaharat.

Astfel, cardiopatie ischemică (CI) aveau 368 de pacienți (54,4%), cu predominarea acesteia în grupele cu vârsta de 60-69 de ani (135 de pacienți - 36,7%) și 70-79 de ani (141 de pacienți - 38,3%). Hipertensiunea arterială (HTA) a fost diagnosticată la 267 de pacienți (39,6%), cu predominarea acesteia în grupul cu vârsta de 60-69 de ani (33,7%). Atrage atenția incidența sporită a HTA la pacienții cu vârsta de 40-59 de ani (39,7%). Hipertensiunea arterială predomină evident asupra CI la vârsta de 40-59 de ani, iar la 70-89 ani CI este mai frecventă.

Valvulopatia reumatică, ca patologie de bază, a fost prezentă la 21 de pacienți (2,9%), cu incidență maximă în grupele cu vârsta de 40-49 de ani (38%) și de 70-79 de ani (47,6%). Patologia de bază a fost complicată cu insuficiență cardiacă în 439 de cazuri (65%), predominând în grupa cu vârsta de 60-79 de ani. Dintre pacienții analizați 13,2% au suportat unul sau mai multe IM în antecedente, cu predominarea în grupele cu vârsta de 60-69 de ani (34,8%) și 70-79 de ani (35,9%). Conform unor publicații recente, riscul AVC conjugat cu IM crește până la 23,5% anual la pacienții decadei a 8-a de vârstă [4].

În studiul prezentat fibrilația atrială a fost evidențiată în 25% de cazuri (169 de pacienți), cu predominare majoră la vârsta de 70-79 de ani (42,6%), aproximativ o pătrime din bolnavi au decedat. Conform datelor din literatura de specialitate, riscul relativ pentru infarctul cerebral în fibrilația atrială nonvalvulară variază între 2,3%- 6,9 % anual [4,5]. Unele studii reprezentative au demonstrat date similare, indicând că riscul embolic total este de 7 ori mai mare în prezența FA [12]. Se consideră că fibrilația atrială nonvalvulară responsabilă pentru accidente cerebrale ischemice este prezentă la aproximativ 15-20% din bolnavii cu AVC [6,7].

Patologia cardiovasculară de bază a fost asociată cel mai frecvent cu HTA (49,8% - 336 de pacienți), predominând la pacienții cu vârsta de 70-79 de ani (39,6%). Potrivit datelor din literatura de specialitate, prezența HTA determină creșterea riscului AVC cu aproximativ 34% [8]. Riscul embolismului cerebral se majorează considerabil dacă se iau în considerare și atacurile cerebrovasculare tranzitorii, inclusiv asimptomatice. În cadrul acestui studiu AVC sau AIT în antecedente au fost prezente la 178 de pacienți (26,4%), cel mai frecvent întâlnindu-se la vârsta de 60-69 de ani (34,2%). Diabetul zaharat (DZ) a fost diagnosticat la 181 de pacienți (27,1%). Incidența sporită a DZ se observă începând cu vârsta de 50-59 de ani, atingând apogeul la 60-69 de ani. Riscul dezvoltării AVC la pacienții cu DZ și alți factori de risc este de 8-9% anual [4].

Ictusul cerebral cardioembolic reprezintă 15% din toate tipurile de ictus, considerându-se că există mari posibilități de prevenire a lui [9]. După cum s-a menționat într-un studiu publicat în 1983, cauza AVC la 23,5 % din 540 de pacienți cu ictus cerebral au fost emboliile cardiace [13], în timp ce banca de date germană (German Stroke Data Bank), publicată în 2001, a indicat aceeași cauză la 25,6% de pacienți [10]. Se impune evidențierea sursei de embolie în ictusul cerebral, întrucât permite aplicarea măsurilor preventive și terapeutice mai eficiente. Totuși considerarea unui ictus cerebral ischemic drept cardioembolic este adeseori sugestivă și se bazează pe o serie de factori asociați. De exemplu, prezența FA la un pacient cu ictus cerebral mai vechi permite a considera cardioembolismul drept cauza cea mai probabilă până la confirmarea contrariului, iar prezența patologiei valvulare majorează și mai mult probabilitatea ictusului cerebral cardioembolic [11].

Prezintă interes evoluția și consecințele AVC ischemic în funcție de vârstă și de sex. Accidentul vascular cerebral ischemic constituit predomină față de alte tipuri de AVC și se întâlnește la fel de frecvent atât la bărbați (74%), cât și la femei (75,4%). S-a observat, de asemenea, tendința de creștere a incidenței ictusului cerebral constituit la bărbații cu vârsta până la 60-69 de ani, însă la femei apogeul AVC apare după 70-79 de ani. Următorul după frecvență reprezintă AVC ischemic minor, cu predominarea acestuia la femei (15,09%) versus bărbați (11,5%), în toate grupele de vârstă, cu excepția grupului cu vârsta de 60-69 de ani, unde frecvența dezvoltării acestui tip de AVC este similară la ambele sexe. Atacul ischemic tranzitoriu (AIT) se întâlnește, de asemenea, mai frecvent la femei (8,8% versus 6,6%) la toate vârstele. Femeile până la vârsta de 50 ani suportă mai des AIT și AVC minore (*tab. 3*).

Structura AVC în funcție de vârstă și sex

Sex/ tipul AVC	Vârsta (ani)						Total
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Bărbați							
Constituit		17	54	84	51	20	226
Tranzitoriu	1	8	2	5	4		20
Minor		3	8	17	6	1	35
Lacunar		1	5	7	6	3	22
Total	1	29	69	113	67	24	303
Femei							
Constituit		9	33	97	113	28	280
Tranzitoriu	3	7	7	6	7		30
Minor	2	7	13	16	14	3	55
Lacunar			1	1	4		6
Total	5	23	54	120	138	31	371

Diferențe semnificative printre pacienții analizați se observă în incidența ictusului cerebral lacunar, care predomină la sexul masculin (6,6%). Această diferență se păstrează în toate categoriile de vârstă.

Durata de spitalizare a fost determinată de tipul AVC, fiind, astfel, mai mare la AVC constituit, urmată de cele lacunar, minor și tranzitoriu (tab.4). Acești indici au fost similari pentru ambele sexe.

Tabelul 4

Durata medie de spitalizare a pacienților cu AVC

Sexul	Tipul AVC/durata de spitalizare (zile)			
	constituit	tranzitoriu	minor	lacunar
Bărbați	10,55	6,8	7,9	9,45
Femei	10,9	6,1	8,0	8,1

În acest studiu mortalitatea prin ictus cerebral a constituit 14%, fiind semnificativ mai mare la femeii (respectiv, 62 și 32 de pacienți).

Tabelul 5

Structura mortalității după AVC în funcție de vârstă și sex

Sexul	Vârsta (ani)					Total
	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Bărbați	1 (3,1%)	4 (12,5%)	9 (28,1%)	13 (40,6%)	5 (15,6%)	32 (44,1%)
Femei	1 (1,62%)	3 (4,83)	16 (25,8%)	30 (48,3%)	12 (19,3%)	62 (65,9%)
Total	2 (2,1%)	7 (7,5%)	25 (26,5%)	43 (45,8%)	17 (18,1%)	94 (100%)

O rată mai înaltă a mortalității se observă în grupul cu vârsta de 70-79 de ani (45,8%). Conform raportului procentual, mortalitatea a predominat la bărbați, comparativ cu femeile, până la vârsta de 60-69 de ani și viceversa în grupele cu vârsta de 70-99 de ani. Durata medie de spitalizare a pacienților decedați a fost de 5,8 zile, fiind similară la ambele sexe.

Diagnosticul de AVC în 54 de cazuri (57%) a fost confirmat prin necropsie. Patologia cardio-

vasculară a fost evidențiată la 91 de pacienți (96,8%): cardiopatie ischemică - la 77 de pacienți; hipertensiune arterială - la 17 pacienți; valvulopatie reumatică - la un pacient. Complicația cea mai frecventă a patologiei de bază a fost insuficiența cardiacă - 86% (81 de pacienți). Douăzeci și opt de pacienți (31,46%) au suportat infarct miocardic în antecedente, iar FA a fost constată în 42 de cazuri (44,6%). Patologia de bază s-a asociat în 70 de cazuri (74,4%) cu HTA, întâlnindu-se mai frecvent la vârsta de 70-79 de ani. Diabetul zaharat a fost evidențiat în 46,8% de cazuri (44 pacienți), afectând cel mai mult grupul cu vârsta de 70-79 de ani, iar AVC sau AIT în antecedente s-a întâlnit la 22 de pacienți (21,3%), cu frecvență maximă în aceeași grupă de vârstă.

Concluzii

1. Analiza comparativă a incidenței ictusului cerebral în funcție de sex a constatat predominarea acestuia printre bărbații până la vârsta de 60-69 de ani, iar la femei în grupul de vârstă de 70-99 de ani.

2. Patologia cardiovasculară a fost evidențiată la majoritatea pacienților, fiind prezentată prin cardiopatie ischemică (54%), hipertensiune arterială (40%), valvulopatie reumatică (3%), insuficiență cardiacă (65%), infarct miocardic (13%), diabet zaharat (27%). Fibrilația atrială s-a înregistrat la pacienți în 25% de cazuri, cu predominare maximă (43%) la vârsta de 70-79 de ani.

3. Mortalitatea spitalicească prin AVC ischemic a constituit 14%. Aceasta este semnificativ mai mare la femei decât la bărbați, fiind influențată de asocierea mai multor factori de risc cardiovascular.

Bibliografie selectivă

1. A.Izvoreanu, L.Chișlaru, I. Stati, *Incidența, și mortalitatea prin ictus cerebral în populația rurală din RM*, în („Actualități în cardiologie”, 2001, p.112-114).

2. Welf P.A.Abbott R.D.Kannel W.B., *A major contributor to stroke in the elderly*. Arch. Int. Med, 1987;147:1561-4.

3. *Atrial Fibrillation Investigators – Risk factors for stroke and efficacy of antitrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials*. Arch. Intern Med., 1994, 154, 1449-1457.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators: stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. Circulation, 1991, 84, 527-539.

4. Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Kiktev V.G., *Stroke and other thromboembolic complications in atrial fibrillation. Prevalence and risk factors*, în “Kardiologia”, 3, 2004, 83-86.

5. Stern S, Altkorn D, Levinson W., *Anticoagulation for chronic atrial fibrillation*. JAMA, 2000; 283: 2901-2903.

6. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W.F., *Atrial Fibrillation: current knowledge and recommendations for management*, EHJ, 1998,19,1299-1300.

7. Narayan A., Sanjiv M., Michael E., Joseph M., *Atrial fibrillation*, the Lancet vol.350, 1997, pp. 943-950.

8. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Maximova M., *Arterial hypertension and cerebrovascular pathology. Current status of the problem*, în “Kardiologia”, 2004,3: 4-7.

9. Cerebral Embolism Study Group, *Cardiogenic brain embolism: The second report of the Cerebral Embolism Task Force*. Arch Neurol, 1989; 46:727-743.

10. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Goertler M., Neumaier S. et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank*. Stroke, 2001;32:2559-2566.

11. Roger E. Kelley, MD, Alireza Minagar, MD, *Cardioembolic Stroke: An Update* South Med J 96 (4): 343-349, 2003.

12. Nazarenco G.I., Zamiro T.N., Bychkova O.P., *Assesment of risk of tromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation*, în „Kardiologia”, 6,2004, p. 83-86.

13. Caplan L.R., Hier D.B., *Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry*. Stroke 1983; 14:530-536.

Rezumat

În studiu s-a urmărit evidențierea factorilor de risc și a bolilor cardiovasculare asociate la bolnavii cu accident vascular cerebral ischemic suportat. Au fost analizați 674 de pacienți cu AVC ischemic cu vârsta medie de 64,4 de ani, spitalizați în secția neurologie, Spitalul clinic municipal, pe parcursul unui an. S-a constatat predominarea ictusului cerebral printre bărbații cu vârsta până la 60-69 de ani, iar la femei în grupul cu vârsta de 70-99 de ani. Patologia cardiovasculară a fost evidențiată la majoritatea pacienților, fiind prezentată prin cardiopatie ischemică (54%), hipertensiune arterială (40%), valvulopatie reumatismală (3 %), insuficiență cardiacă (65%), infarct miocardic (13 %), fibrilație atrială (25%) și asociată cu diabet zaharat (27%). Mortalitatea prin ictus cerebral a fost de 14%, semnificativ mai mare la femei, fiind favorizată de asocierea mai multor factori de risc cardiovascular.

Summary

The goal of the present study was to reveal the associated risk factors and cardiovascular diseases in stroke patients. The study included 674 patients with ischemic stroke mean age being 64,4 years old who have been admitted in specialised neurological units of a municipal clinical hospital during a year period. The prevalence of stroke was found to be higher among men in age group 60-69 years old and among women in age group 70-99 years old. The majority of patients had associated cardiovascular pathology, with the following distribution: ischemic heart disease- 54%, arterial hypertension- 40%, rheumatic valvular disease- 3%, cardiac failure- in 65% of cases, myocardial infarction in -13%, atrial fibrillation –in 25%, diabetes mellitus- in 27% of cases. Stroke mortality was found to be 14%, being significantly greater among men and in case of multiple risk factors association.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ASOCIATE CU DIABET ZAHARAT

Luminița Suveică¹, asist. universitar, **Ghenadie Curocichin¹**, dr. în medicină, conf. univ.,
Nicolae Ciobanu², dr. în medicină,
Institutul de Cardiologie

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat reprezintă două patologii strâns legate între ele, care afectează în mod sinergic aceleași organe-țintă – ochii, cordul, rinichii, vasele cerebrale și coronariene.

Hipertensiunea arterială secundară, asociată cu DZ de tipurile 1 și 2, se produce în majoritatea cazurilor prin nefropatia diabetică, dar, de multe ori, responsabilă este stenoza de arteră renală (de regulă, de natură aterosclerotică), precum și pielonefrita cronică asociată. Mecanismul cel mai frecvent, prin care intervine nefropatia diabetică, constă în retenția de sodiu și în alterarea capacității de excreție a apei, ceea ce duce la hipervolemie și creșterea consecutivă a TA, care, la rândul ei, accelerează deteriorarea funcției renale la pacientul cu DZ, constituindu-se, astfel, un cerc vicios. La pacientul diabetic se discută mult despre susceptibilitatea genetică atât față de HTA, cât și față de nefropatia diabetică, un rol important fiind atribuit creșterii contra transportului de sodiu.

Hiperinsulinemia și insulinorezistența, caracteristice pentru DZ tip –2, predispun către o activitate sporită a sistemului simpatico-adrenergic. Pacienții sunt predispuși la reacții ortostatice, cu anumite dificultăți în selectarea tratamentului antihipertensiv. Tratamentul adecvat se realizează, de regulă, prin asociere de două sau mai multe preparate antihipertensive.

Scopul primar în tratamentul hipertensivului este atingerea unei reduceri maxime a riscului total de maladie cardiovasculară. Acest tratament presupune corecția factorilor de risc reversibili, cum sunt tabagismul, hipercolesterolemia sau diabetul, managementul corect al condițiilor clinice asociate, ca și tratamentul HTA propriu-zise.

Scopul medicației antihipertensive este atingerea TA „optime” sau „normale” la tinerii de vârstă medie sau diabetici (130/85 mmHg) și reducerea cel puțin până la 140/90 mmHg la vârstnici.

Obiectivele tratamentului antihipertensiv la pacienții cu DZ:

- Reducerea valorilor TA la limite considerate normale și menținerea lor pe parcursul vieții.
- Scăderea maximală a riscului cardiovascular pe termen îndelungat.
- Diminuarea mortalității și morbidității asociate HTA, prin prevenirea și tratamentul complicațiilor de la nivelul organelor-țintă.
- Controlul eventualelor factori de risc cardiovascular: DZ, dislipidemiile, fumatul, consumul de alcool, obezitatea.
- Prevenirea apariției și încetinirea evoluției complicațiilor cronice degenerative ale DZ.

Medicația de elecție în HTA asociată cu diabet zaharat constituie Inhibitorii Enzimei de Conversie (IECA), care pot fi folosiți ca monoterapie în formele ușoare și moderate ale HTA sau în asocieri cu alte preparate antihipertensive în HTA severă.

IECA reduc rezistența vasculară periferică și postsarcina prin acțiune vasodilatatoare periferică. Datorită efectului natriuretic și acțiunii asupra mecanismelor intrarenale, are loc reducerea volumului circulant, cu diminuarea presarcinii excesive și ameliorarea performanței ventriculului stâng. Provoacă regresia hipertrofiei ventriculare stângi, cu diminuarea consumului miocardic de oxigen și ameliorarea ischemiei miocardice.

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu IECA aceștia au impact asupra nefropatiei diabetice: 20-30% de pacienți cu DZ tip 1 și 10-20% DZ tip 2 suferă de insuficiență renală cronică. Studiile clinice efectuate au evidențiat reducerea incidenței și progresiei nefropatiei diabetice, paralel cu scăderea valorilor TA. S-a demonstrat că IECA sunt eficienți în reducerea albuminuriei și a ratei de evoluție spre stadiul terminal al IRC, indiferent de efectul antihipertensiv.

Studiile efectuate la pacienții cu DZ tip 1, care prezentau microalbuminurie și HTA, au demonstrat că IECA reduc progresia spre nefropatie clinic manifestă. IECA au încetinit sau au oprit progresia nefropatiei diabetice la pacienții cu DZ tip 1 și microalbuminurie, dar fără HTA.

O metaanaliză a mai multe studii (698 de pacienți cu DZ tip 1) a evidențiat că utilizarea IECA a redus semnificativ eliminarea de albumină și progresia spre macroalbuminurie.

Principalul studiu multicentric randomizat care a evaluat efectele reducerii valorilor TA asupra complicațiilor DZ tip 2 este reprezentat de UKPDS – Hypertension in Diabetes. ($p < 0,0001$). La pacienții care au primit IECA s-a redus riscurile pentru toate complicațiile DZ cu 24%, pentru mortalitatea legată de DZ cu 32%, iar pentru complicațiile microvasculare cu 37%

Studiul MICRO-HOPE tratamentul cu IECA s-a asociat cu o scădere cu 24% ($p < 0,027$) a riscului de dezvoltare a nefropatiei diabetice clinic manifeste și cu 16% a riscului combinat de complicații microvasculare.

Efectele unui control optimal al glicemiei au fost demonstrate în Studiul UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), prin controlul intensiv glicemic cu micșorarea valorii Hb glicozilate cu 0,9 % și mai mult pe parcursul a 10 ani de urmărire de la diagnosticare DZ și acestea au dus la reducerea riscului cu:

- 12% a tuturor complicațiilor cronice vasculare, $p=0.029$;
- 25% a complicațiilor microvasculare, $p=0.0099$;
- 16% a infarctului miocardic, $p=0.052$;
- 21% a retinopatiei, $p=0.015$;
- 33% a albuminuriei, $p=0.000054$.

Eficiența IECA în reducerea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă

<i>Studiul</i>	<i>Tratamentul</i>	<i>Condiții de intrare în studiu</i>	<i>Nr. pacienți</i>	<i>Durata</i>	<i>Rezultate</i>
CONSENSUS	Enalapril - placebo	NYHA IV	253	6 luni	Scăd. mortalității cu 40%

SOLVD II tratament	Enalapril - placebo	IC moderată sau aflată în tratament FE<35%	2,567	41 luni	Scăd. mortalității cu 16%
SOLVD II profilaxie	Enalapril - placebo	Disfuncție VS asimptomatică / IC fără trat. FE<35%	4,228	37 luni	Scăd. riscului IC manifeste cu 37%
V-HeFT	Enalapril hidralazină, isosorbid dinitrat	IC cronică FE<45%	804	2,5 ani	Scăd. riscului morții subite cu 36%

Influența tratamentului antihipertensiv asupra retinopatiei diabetice reduce progresia acesteia. În studiul UKPDS s-a evidențiat o scădere cu 34% a numărului pacienților care necesitau fotocoagulare sau au prezentat o agravare a retinopatiei.

Principalii factori care determină riscul cardiovascular la pacienții cu DZ sunt HTA, dislipidemiile, obezitatea androidă și fumatul. Din cumularea acțiunii acestor factori rezultă riscul cardiovascular global, cu mare semnificație prognostică, în baza căruia se stabilește strategia profilactică primară sau secundară.

Studiile clinice recente au demonstrat impactul realizării unui control optim al valorilor TA asupra reducerii riscului cardiovascular global la pacienții diabetici cu HTA, precum și faptul că utilizarea anumitor clase de antihipertensive (IECA, betablocante) produce efecte protectoare cardiovasculare adiționale, indiferent de reducerea valorilor TA.

Unele studii au inclus numai pacienți cu DZ, în timp ce altele au urmărit acțiunea medicației antihipertensive atât la populația hipertensivă generală, cât și la diabetici.

Antagoniștii canalelor de calciu (cu durată lungă de acțiune) au fost mai eficienți pentru încetinirea progresiei aterosclerozei carotidiene, comparativ cu diureticele sau beta-adrenoblocantele. Utilizarea antagoniștilor de canale de calciu (dihidropiridinelor) este indicată în următoarele cazuri: pacienții vârstnici, HTA sistolică izolată, angină pectorală, boala vasculară periferică, ateroscleroza arterelor carotide, graviditate.

Administrarea BCC la hipertensivi are anumite indicații și este sigură, fiind preferabile preparatele cu durată lungă de acțiune. Studiile efectuate au indicat o reducere a mortalității și morbidității cardiovasculare, comparativ cu placebo, la pacienții tratați cu BCC.

Studiul FACET a demonstrat un efect metabolic neutru al tratamentului cu BCC în DZ: nu influențează negativ glicemia, nu scade sensibilitatea la insulină și nu modifică semnificativ lipidele plasmatic.

Un studiu francez randomizat multicentric dublu-orb a apreciat eficacitatea tratamentului cu amlodipină versus nicardipină la pacienții vârstnici cu HTA sistolică izolată.

Peste 3 luni amlodipina în doza de 5 mg/zi a redus TA semnificativ comparativ cu nicardipina în doza de 60 mg/zi. Administrarea BCC cu acțiune prelungită pacienților hipertensivi o perioadă de timp îndelungată este inofensivă. Mai mult ca atât, ele reduc substanțial riscul dezvoltării accidentelor cerebrovasculare și/sau CPI, eficacitatea și inofensivitatea BCC cu acțiune prelungită nu cedează IECA. Administrarea BCC duce la reducerea numărului de accese de angor, a frecvenței dezvoltării IM, a complicațiilor cardiovasculare, ameliorarea calității vieții, administrarea în astm bronșic, DZ, tulburări ale metabolismului lipidic. Farmacocinetica unică permite administrarea într-o priză.

Bibliografie selectivă

1. *Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus.* //JAGS 51: S265-S280, 2003. (Class R).
2. American Diabetes Association, *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus.* // Diabetes Care 26(Suppl 1):S33-S50, 2003. (Class R).
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The, *The absence of a glycemic*

threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. //Diabetes 45:1289-98, 1996. (Class A).

4. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al., *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.* //Diabetes Res Clin Pract, 1995.

5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.*// BMJ 321:405-12, 2000. (Class B).

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* //Lancet 352:837-53, 1998. (Class A).

7. American Diabetes Association, *Self monitoring of blood glucose (consensus statement).*// Diabetes Care 17:81-86, 1994. (Class R).

8. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* // N Engl J Med 339:229-34, 1998. (Class C).

Rezumat

Diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, alături de dislipidemie și de fumat, acționând separat sau cumulativ, sunt, în țările dezvoltate, factorii de risc cei mai importanți ai bolii cardiovasculare aterosclerotice, responsabile de decesul majorității adulților.

Rolul agravant al hipertensiunii arteriale, cuplate cu diabetul zaharat, este susținut de studii destul de importante și, în special, de rezultatele UKPDS, care au arătat că reducerea tensiunii arteriale, chiar dacă nu până la valori optime, are un impact favorabil asupra evoluției și complicațiilor diabetului, echivalent cu acela al unui control glicemic optim.

Summary

The most important risk factors atherosclerotic heart diseases are arterial hypertension and diabetes mellitus, among with dyslipidemia and smoking, and they are responsible for the majority of deaths in adults.

The largest studies on this subject, especially UKPDS, shown the aggravate role of arterial hypertension with diabetes mellitus and demonstrated that the reduction of blood pressure, even not to the optimal values, had a favorable impact on the diabetes evaluation and complications, equal with an optimal glucose control.

GHIDUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE HIPERTENSIUNE PENTRU EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE*

Introducere și scop

Pentru pregătirea acestui ghid, Comitetul stabilit de Societatea Europeană de Hipertensiune (*European Society of Hypertension*, ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) și-au propus să ofere cea mai corectă informație disponibilă tuturor celor implicați în managementul hipertensiunii arteriale (HTA). Comitetul este conștient că este mai ușor să elaborezi indicații generale, decât să particularizezi pentru fiecare pacient, ale cărui caracteristici individuale necesită sfatul și intervenția medicului. Comitetul a încercat evitarea implementării unor reguli rigide, ce ar putea limita evaluarea și managementul pacienților care se deosebesc prin caracteristicile lor personale, medicale și culturale.

În trecut, ESH și ESC nu și-au trasat date specifice referitoare la hipertensiune, alegând indicațiile elaborate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Societatea Internațională de Hipertensiune (ISH) - Comitetul de Legătură^{1,2}, pe care le-au integrat, cu unele modificări, în recomandările europene privind prevenția bolii coronariene^{3,4}.

Din 1999 s-au acumulat noi dovezi consistente referitoare la subiecte importante rămase nefinalizate în indicațiile OMS/ISH din 1999, ceea ce a necesitat actualizarea ghidului de HTA. În plus, ghidurile OMS/ISH au fost elaborate pentru o populație din țări care diferă considerabil ca dezvoltare a sistemelor de sănătate și disponibilitate a resurselor. Europa este o comunitate mult mai omogenă, cu populații mai longevive, dar suferind mai mult de boli cronice cardiovasculare, deși sistemele de sănătate sunt bine dezvoltate și alocă resurse importante prevenției bolilor. În elaborarea acestor indicații, ESC și ESH răspund sugestiilor OMS/ISH, urmând ca experții regionali să implementeze recomandări adecvate managementului pacienților din regiunea lor². Având

în vedere aceste aspecte, indicațiile de față au fost aprobate de ISH.

Aceste indicații au fost elaborate pe baza celor mai bune informații, disponibile pentru toate indicațiile de bază și urmând principiul că un ghid trebuie să fie informativ și nu numai prescriptiv. Membrii Comitetului au înțeles că, în pofida informațiilor oferite de marile studii controlate, randomizate și a metaanalizelor efectuate, care aduc cele mai solide argumente asupra unor aspecte de terapie, informația științifică rezultă din multe surse și, unde a fost necesar, au fost folosite toate acestea. Așadar, comitetul a evitat o clasificare rigidă a recomandărilor sale influențate de valoarea datelor disponibile. Totuși, pentru cititorii care preferă o evaluare mai riguroasă a acestor date, recomandările au fost însoțite și de articolele bazate pe largi trialuri randomizate, metaanalize și ample studii observaționale, clar identificate. În plus, pentru acei practicieni care doresc să aibă date concise, aceste indicații vor fi completate printr-un rezumat de Recomandări Practice.

Membrii Comitetului, stabiliți de ESH și ESC, care au participat în mod independent la elaborarea acestui document, au pregătirea academică și experiența clinică necesară, abordând o examinare obiectivă și critică a întregii literaturi de specialitate. Acest efort s-a realizat în colaborare cu industria farmaceutică, asociații guvernamentale sau clinici private de sănătate (prin studii de cercetare, conferințe, consultații), fără ca aceste activități să le influențeze judecata proprie. Cea mai bună garanție a independenței lor este valoarea activității trecute și activitatea științifică actuală. Totuși, pentru a asigura transparență, legăturile autorilor cu industria farmaceutică, guvernele și clinicile particulare sunt menționate în apendixul de la sfârșitul acestui ghid. Cheltuielile pentru redactarea acestui ghid și elaborarea sa au fost suportate în totalitate de ESH.

* *Journal of Hypertension* (2003), 21: 1011-1053.

Traducerea a fost realizată de Grupul de Lucru de Hipertensiune Arterială al Societății Române de Cardiologie.

Caseta 1. Scopul ghidului

- Recomandările au fost elaborate de un Comitet specializat, întrunit de ESH și ESC și avizat de ISH.
- Aceste recomandări au fost formulate pe baza celor mai importante date actuale referitoare la toate problemele medicale care necesită recomandări, cu mențiunea că ele ar trebui să aibă un scop informațional și nu numai unul de prescriere terapeutică.
- Deși studiile ample, controlate, randomizate și metaanalizele lor au adus cele mai solide dovezi despre câteva aspecte de terapie, datele științifice se conturează din mai multe surse și când a fost necesar, toate sursele au fost valorificate.

Definiția și clasificarea HTA

Tensiunea sistolică, diastolică și presiunea pulsului ca factori predictivi

În trecut s-a accentuat importanța pe care tensiunea arterială diastolică (TAd) o avea față de cea sistolică (TAs), ca factor predictiv de boală cerebrovasculară și coronariană. Acest aspect a fost reflectat în designul studiilor majore, controlate, randomizate, privitoare la managementul HTA, pentru că până în 1990⁵ ele utilizau drept criteriu de includere un prag al TAd. Subiecții cu HTA sistolică izolată erau excluși prin definiție din aceste trialuri. Cu toate acestea, revizuirea atentă a observațiilor dinainte⁶ și de după 1990⁷ confirmă că atât TAs, cât și TAd sunt în relație independentă, continuă și gradată cu riscul de accident vascular cerebral (AVC) și de evenimente coronariene.

În contextul european, legătura dintre TAs și riscul relativ de AVC este mai puternică decât cea pentru evenimente coronariene, ceea ce reflectă o relație etiologică mai strânsă cu AVC. Totuși riscul atribuit – care reprezintă numărul de decese atribuite creșterii TA – este mai ridicat pentru evenimente coronariene, decât pentru AVC, exprimând incidența mai mare a bolii coronariene în majoritatea țărilor Europei. În pofida acestor date, riscul relativ de AVC crește la populația vârstnică, așa cum demonstrează malurile recente randomizate controlate⁸.

Relația directă aparent simplă dintre creșterea TAs și TAd și riscul cardiovascular este complicată de faptul că TAs crește cu vârsta la populația adultă europeană (ca și la multe populații noneuropene), în timp ce TAd atinge un vârf la bărbații de 60 de ani și la femeile de 70 de ani, scăzând apoi treptat⁹. Aceste fenomene reprezintă rezultatul unor procese patologice care stau la baza HTA și a bolii cardiovasculare¹⁰.

La populația vârstnică cel puțin, aceste observații au ajutat la explicarea constatării că o presiune a pulsului ridicată (TAs - TAd) a fost un

factor predictiv mai puternic pentru evenimentele adverse cardiovasculare în câteva studii observaționale, comparativ cu TAs și TAd, și a fost utilă în identificarea pacienților cu HTA sistolică, care sunt în mod special la risc înalt. Aceste studii¹¹⁻¹⁴ au raportat că pentru un nivel dat al TAs, TAd variază invers proporțional cu riscul cardiovascular. Totuși, în cele mai ample metaanalize ale unor date observaționale obținute de la cca 1 milion de pacienți din 61 de studii (70% fiind în Europa)⁷, atât TAs, cât și TAd au fost predictorii independenți de mortalitate prin AVC sau boala coronariană, mai mult decât presiunea pulsului. Cu toate acestea, și în aceste metaanalize, contribuția presiunii pulsului la riscul cardiovascular a crescut după vârsta de 55 de ani.

În practică, deoarece există date din trialuri randomizate, controlate, care susțin beneficiul tratamentului HTA sistolice^{15,16} diastolice izolate⁵, este necesară utilizarea în continuare atât a TAs, cât și a TAd pentru valoarea prag a TA de la care se începe terapia, în scopul clasificării și evaluării riscului (*tab. 1 și 2*), deși s-ar putea argumenta că utilizarea TAs este suficientă, folosirea ambelor valori (ale TAs și TAd) în definirea nivelelor de control ale TA și astfel a riscului global rămâne un mod de abordare simplu și pragmatic.

Clasificarea HTA

Relația continuă dintre nivelul TA și riscul cardiovascular face ca orice clasificare și definiție numerică a HTA să fie arbitrară. Cea oferită de Rose¹⁷ cu mai mult de 30 de ani în urmă, („Hipertensiunea ar trebui definită ca acel nivel al TA de la care investigarea și tratamentul fac mai mult bine decât rău”), indică, de asemenea, că orice definiție numerică trebuie să fie una flexibilă, obținută din evidențierea riscului și disponibilitatea unui tratament eficace și bine tolerat.

În consecință, ar fi mai indicată utilizarea unei clasificări a TA fără menționarea termenului de „hipertensiune”. Aceasta ar duce însă la con-

fuzii și ar putea distra atenția de la investigarea mecanismelor de creștere a TA, diminuând necesitatea unui control strict al TA¹⁸. Totuși clasificarea din 1999 a OMS/ISH² a fost redată în *tab. 1*, cu rezerva că adevăratul prag pentru HTA trebuie să fie flexibil, fiind mai mare sau mai mic în funcție de riscul cardiovascular total al fiecărui individ. Ca urmare, definiția de „TA normal înaltă” include valori care pot fi considerate înalte (de exemplu, hipertensiune), la pacienții cu risc crescut sau normale la cei cu risc mic. Drept urmare, subgrupul „HTA de graniță” din ghidul 1999 al OMS/ISH² nu a mai fost păstrat în clasificarea actuală.

Riscul cardiovascular global

Din punct de vedere istoric, nivelele de intervenție terapeutică pentru tratamentul factorilor de risc cardiovascular ca hipertensiunea, colesterolul și glicemia, se bazează pe valori variabile arbitrare ale factorilor de risc individuali. Deoarece factorii de risc se cumulează la fiecare pacient^{19,20} și există o asociere gradată între fiecare factor de risc și riscul global cardiovascular²¹, modalitatea actuală de abordare a tratamentului este determinarea nivelelor prag, cel puțin pentru scăderea TA și a colesterolului, în funcție de calcularea și evaluarea riscului coronarian^{3,4} sau cardiovascular, (coronarian plus AVC)²², pe o perioadă definită și relativ scurtă (de exemplu, 5-10 ani).

Au apărut astfel metode complexe, computerizate, pentru estimarea riscului pe termen scurt. Majoritatea sistemelor de estimare a riscului se bazează pe datele din studiul Framingham²³. Deși această bază de date s-a dovedit a fi aplicabilă și pentru populații europene²⁴, aprecierea riscului

impune adaptarea la alte populații²⁴, datorită unor diferențe importante în incidența accidentelor coronariene și cerebrale, în prezent devin disponibile estimări relevante cu privire la diferite populații europene sau specifice pacienților cu HTA²⁶⁻³² și, de curând, proiectul SCORE a oferit tabele care calculează riscul de boală cardiovasculară fatală la 10 ani, separat pentru țările cu risc înalt din nordul Europei și pentru cele cu risc scăzut din sudul Europei³³. Principalul dezavantaj asociat nivelelor de intervenție terapeutică bazate pe riscul absolut pe termen relativ scurt este că subiecții tineri (mai ales, femei) ajung rareori să atingă nivelele prag pentru inițierea terapiei, deși sunt la risc înalt comparativ cu indivizii normali similari ca vârstă, având deci mai mult de un factor de risc major. Prin contrast, majoritatea bărbaților vârstnici (de ex., cei de peste 70 de ani) vor atinge nivelele de debut al terapiei cu multă ușurință, deși au un risc foarte scăzut comparativ cu grupa de vârstă corespunzătoare. Consecința este că majoritatea resurselor se concentrează asupra subiecților vârstnici, a căror speranță de viață este relativ limitată, cu toate intervențiile terapeutice, în timp ce tinerii, cu risc relativ mare, rămân netratați – deși, în absența intervenției terapeutice, apare o reducere mai mare a speranței lor de viață potențial mai lungă^{34,35}. O simplă abordare pentru compensarea lipsei de a cântări câștigul în ani de viață la subiecții tineri cu risc relativ înalt, este determinarea momentului de intervenție terapeutică folosind riscul estimat proiectat până la vârsta de 60 de ani³⁻⁴. Alternativ, momentul intervenției s-ar putea baza pe riscul relativ al subiecților mai tineri de 60 de ani și pe riscul absolut al indivizilor mai vârstnici²⁶.

Tabelul 1. Definiția și clasificarea nivelelor hipertensiunii arteriale (mmHg)

Categorii	Sistolică	Diastolică
Optimă	< 120	<80
Normală	120-129	80-84
Normal înaltă	130-139	85-89
HTA grad I (ușoară)	140-159	90-99
HTA grad II (moderată)	160-179	100-109
HTA grad III (severă) HTA sistolică izolată	≥180 ≥140	≥ 110 < 90

Când TA sistolică și diastolică se încadrează în categorii diferite, se va aplica categoria mai înaltă. HTA sistolică izolată poate fi de asemenea împărțită în grade diferite (grad 1, 2, 3) în concordanță cu valorile tensiunii arteriale sistolice în gradele indicate, tensiunea arterială diastolică având valori furnizate, mai mici de 90.

Pe baza celor descrise, tabelul 2 sugerează o clasificare, folosind stratificarea pentru riscul cardiovascular global, după ghidul OMS/ISH din 1999², dar extinsă astfel încât să indice riscul adițional (added-risk) la unele grupuri cu TA normală sau normal-înaltă. Termenii risc adițional „scăzut”, „moderat”, „înalt” și „foarte înalt” sunt calibrați să indice un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară la 10 ani de <15%, 15-20%, 20-30% și >30%, potrivit criteriilor Framingham²³, sau un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară fatală de <4%, 4-5%, 5-8% și >8%, conform graficului SCORE³³. Aceste categorii se pot folosi și ca indicatori de risc relativ, lăsând la libera alegere a medicului să utilizeze o abordare sau alta, fără constrângerea unui prag absolut arbitrar, bazat pe o probabilă subestimare a beneficiilor tratamentului^{35,36}. Distincția între „înalt” și „foarte înalt” s-a păstrat, în special pentru menținerea unui rol clar al prevenției secundare (pacienți cu condiții clinice asociate), deși se admite că astfel nu sunt influențate semnificativ deciziile de management.

Tabelul 3 indică cei mai frecvenți factori de risc, afectarea organelor țintă, diabetul zaharat (DZ) și condițiile clinice asociate care sunt folosite pentru stratificarea riscului.

Acest tabel actualizează pe cel similar din ghidul OMS/ISH din 1999², în câteva aspecte majore:

1. Obezitatea este definită ca „obezitate abdominală”, acordându-i-se o atenție specială, ca un semn important de sindrom metabolic³⁷.

2. DZ este notat ca un criteriu separat, pen-

tru sublinierea importanței sale ca factor de risc, cel puțin dublu ca valoare față de cei care nu au DZ^{33,38,39}.

3. Microalbuminuria este cotate ca semn de afectare de organe țintă, dar proteinuria este considerată semn de afectare renală (condiție clinică asociată).

4. Creșterea ușoară a creatininei serice (107-133 micrograme/l sau 1,2-1,5 mg/dl) este semn de afectare organe țintă, pe când concentrații mai mari de 133 micrograme/l sau 1,5 mg/dl reprezintă o condiție clinică asociată^{39,40}.

5. Proteina C reactivă a fost adăugată printre factorii de risc (sau marker) datorită dovezilor că ea constituie un predictor de evenimente cardiovasculare cel puțin la fel de important ca LDL-colesterolul⁴¹ și a asocierii sale cu sindromul metabolic⁴².

6. Îngustarea generalizată sau focalizată a arterelor retiniene este omisă din semnele de afectare organe țintă, de vreme ce se evidențiază la subiecții de peste 50 de ani sau mai mult⁴³, dar hemoragiile retiniene, exsudatele și edemul papilar sunt condiții clinice asociate.

Comitetul este conștient că utilizarea tabelelor de clasificare, mai degrabă decât a ecuațiilor bazate pe variabile continue, poate avea limitări⁴⁴, iar acea evaluare de risc cardiovascular este o știință inexactă³⁶. În plus, amploarea afectării organelor țintă în determinarea riscului global poate fi puternic dependentă de rapiditatea cu care este atinsă această afectare⁴⁵. Acest aspect va fi dezbătut în secțiunea dedicată diagnosticului.

Tabelul 2. Stratificarea riscului în cuantificarea prognosticului

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc și istoric de boală	Normală TAs 120-129 sau TAd 85-89	Înalt normală TAs 130-139 sau TAd 85-89	Grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	Grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	Grad 3 TAs ≥180 sau TAd ≥110
Nici un alt factor de risc	Risc moderat	Risc moderat	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt
1-2 factori de risc	Risc adițional scăzut	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional moderat	Risc adițional foarte înalt
3 sau mai mulți factori	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional foarte înalt
CCA	Risc adițional înalt adițional	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt

CCA – condiție clinică asociată; AOT – afectare de organe țintă; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD – tensiune arterială diastolică.

Tabelul 3. Factori ce influențează prognosticul

<i>Factori de risc cardiovasculari folosiți pentru clasificare</i>	<i>Afectare de organ-țintă</i>	<i>Diabet zaharat</i>	<i>Condiții clinice asociate</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Niveluri sistolice și diastolice ale TA • Bărbați peste 55 ani • Femei peste 65 ani • Fumatul • D i s l i p i d e m i a (colesterol total > 6,5 mmol/l, > 250 mg/dl*, sau LDL-colesterol > 4,0 mmol/l, > 155 mg/dl* sau HDL-colesterol M < 1,0, F < 1,2 mmol/l, M < 40, F < 48 mg/dl) • Istoric familial de boală cardiovasculară prematură (la vârsta <55 ani M, < 65 ani F) • Obezitatea abdominală (c i r c u m f e r i n ța abdominală M ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm) • Proteina C-reactivă ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofientriculară stângă (electrocardiograma: Sokolov-Lyon > 38mm; Cornell > 2440 mm*ms; Ecocardiogramă: LVMI ≥ 125, F ≥ 110 g/m²) • Dovezi ultrasonice de îngroșare a peretelui arterial (IMT carotidă ≥ 0,9 mm) sau placă aterosclerotică • Ușoară creștere a creatininei serice (M 115-133, F 107-124 mg/mmol/l; M 1,3-1,5, F 1,2-1,4 mg/dl) • Microalbuminuria (30-300 mg/24 h; raportul albumină / creatinină M ≥ 22, F ≥ 31 mg/dl; M ≥ 2,5, F ≥ 3,5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucozaplasmatică jeune 7,0 mmol/l (126 mg/dl) • Glucozaplasmatică postprandială > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Boala cerebrovasculară: accident vascular ischemic; hemoragie cerebrală; atac ischemic tranzitor • Boala cardiacă: infarct miocardic; angină; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă congestivă • Boală renală: nefropatie diabetică; insuficiență renală (creatinina serică M > 133, F > 124 mmol/l; M > 1,5, F > 1,4 mg/dl); proteinurie (>300mg/24h) • Boală vasculară periferică • Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudare, papiledem
<p>M, masculin; F, feminin; LDL, low-density lipoprotein; H, high-density lipoprotein; LVMI, index masa ventriculară stângă; IMT, intima-media thickness.</p> <p>• Nivelele mai scăzute de colesterol total și de LDL – colesterol sunt cunoscute ca marcând creșteri de risc, dar nu au fost folosite în clasificare.</p>			

Evaluarea diagnostică

Procedurile diagnostice se referă la: (1) stabilirea nivelului TA; (2) identificarea cauzelor de HTA secundară; (3) evaluarea riscului cardiovascular global, prin căutarea altor factori de risc, afectarea organelor țintă și boli concomitente sau condiții clinice asociate ⁴⁶,

Procedurile diagnostice cuprind:

1. Măsurări repetate ale TA.
2. Anamneză.
3. Examenul obiectiv.

4. Examine de laborator și paraclinice, dintre care unele pot fi considerate ca parte a abordării de rutină a tuturor pacienților cu HTA, recomandate și folosite intensiv (cel puțin în sistemele de sănătate bine dezvoltate din Europa), iar altele doar când sunt sugerate de examinări ale cordului sau de evoluția clinică a pacientului.

Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială se caracterizează prin variații importante atât în cadrul unei zile, cât și între zile diferite⁴⁷. De aceea, diagnosticul hipertensiunii trebuie să se bazeze pe multiple măsurări ale TA, efectuate în momente separate. Dacă TA este doar ușor crescută, sunt necesare repetări ale măsurării TA peste câteva luni, deoarece adesea există reveniri la nivelele normale. Dacă un pacient are o creștere a valorii tensionale mai importantă, repetarea măsurărilor trebuie făcută după perioade mai scurte de timp, săptămâni sau zile, deoarece există dovezi de afectare de organ datorată hipertensiunii sau un profil crescut, ori foarte crescut de risc cardiovascular. TA poate fi măsurată de medic sau de asistentă în cabinet sau în spital (tensiune de spital sau de cabinet), de pacient acasă sau măsurare automată pe o perioadă

de 24 ore. Procedurile de măsurare a TA au fost discutate în extenso într-un document recent al Grupului de Lucru al Societății Europene de Hipertensiune⁴⁸. Aceste proceduri pot fi sumarizate în cele ce urmează.

Măsurarea TA în spital sau cabinet

TA poate fi măsurată cu un tensiometru cu mercur, cu condiția păstrării în condiții corespunzătoare a variatelor sale componente (tuburi de cauciuc, valve, cantitate de mercur etc.). Alte dispozitive *non-invazive* (aneroide și auscultatorii sau dispozitive oscilometrice semiautoma-

te) pot de asemenea să fie utilizate și, chiar mai mult, se pare că acestea vor deveni, din păcate, din ce în ce mai importante datorită restricțiilor progresive legate de folosirea mercurului în țările europene. În orice caz, aceste dispozitive trebuie să fie validate în concordanță cu protocoale standardizate⁴⁹, iar acuratețea acestora trebuie să fie verificată periodic prin comparație cu valorile obținute cu tensiometrul cu mercur. Procedurile pentru măsurarea TA în cabinet sunt enumerate în *Caseta 2*.

Caseta 2. Proceduri de măsurare a TA

Când se măsoară TA, trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Permiteți pacientului să stea câteva minute într-o cameră liniștită înainte începerii măsurării TA.
- Efectuați cel puțin 2 determinări la o distanță de 1-2 minute între ele completate de determinări suplimentare, dacă primele două sunt foarte diferite.
- Folosiți o manșetă-standard (12-13 cm lățime și 35 cm lungime), dar să aveți și o manșetă mai mare și alta mai mică la dispoziție pentru brațe mai groase, respectiv mai subțiri. Folosiți manșeta cea mai mică la copii.
- Manșeta trebuie să fie poziționată la nivelul inimii indiferent de poziția pacientului.
- Folosiți fazele I și 5 (dispariția) a sunetelor Korotkoff pentru a identifica tensiunea arterială sistolică, respectiv diastolică.
- Măsurați TA la ambele brațe la prima vizită pentru a putea detecta eventuale diferențe datorate unei afecțiuni vasculare periferice, în cazul acesta luați ca referință valoarea mai mare, atunci când folosiți metoda auscultatoric.
- Măsurați TA la 1, respectiv 5 minute după poziționarea ortostatică a pacienților în vârstă, pacienții diabetici și în alte condiții în care hipotensiunea ortostatică poate fi frecventă sau suspectată.
- Măsurați frecvența cardiacă prin palparea pulsului (30 s) după a doua determinare în poziție șezândă.

Măsurarea TA în ambulator

Sunt disponibile o serie de dispozitive (în principal, oscilometrice), care permit monitorizarea automată a TA, ducând, astfel, la obținerea unui comportament aproape normal. Astfel de sisteme pot furniza informații asupra profilului TA pe 24h, precum și asupra limitelor valorii tensionale pe 24h sau pe perioade mai restrânse, precum ziua, noaptea și dimineața⁴⁸. Această informație nu trebuie să fie considerată ca substitut pentru informația derivată din măsurarea convențională a TA. În orice caz, poate fi considerată ca aducând informatic clinică suplimentară, având în vedere faptul că studiile au arătat că TA de cabinet are o relație limitată cu TA pe 24h⁵⁰. Aceste studii au arătat și faptul că TA ambulatorie:

(1) este corelată cu afectarea hipertensivă de organ mai mult decât TA de cabinet⁵¹⁻⁵⁴; (2) prezintă riscul cardiovascular aditiv la predicția adusă de valorile de cabinet, atât în cadrul populației generale, cât și la pacienții hipertensivi⁵⁵⁻⁵⁸, și (3) măsoară cu acuratețe mai mare decât TA de cabinet grad de reducere al TA indus de tratament, datorită absenței efectului de „halat alb”⁵⁹ și placebo⁶⁰, având o reproductibilitate în timp⁶¹. Deși unele dintre avantajele menționate mai sus pot fi obținute prin creșterea numărului de măsurări ale TA în cabinet⁶², monitorizarea ambulatorie a TA pe 24h înainte și în timpul tratamentului poate fi recomandată în unele circumstanțe pe perioada diagnosticului și ocazional în timpul tratamentului.

Când se măsoară TA pe 24h ⁴⁸, trebuie acordată atenție următoarelor:

- Folosiți numai aparate validate de protocoalele din standardele internaționale.
- Folosiți manșete de dimensiuni corespunzătoare și comparați valorile inițiale cu cele ale unui tensiometru pentru a verifica dacă diferențele nu sunt mai mari de ± 5 mmHg.
- Setați ca citirea automată să nu se facă la intervale mai mari de 30 min pentru a obține un număr adecvat de valori și pentru a avea cât mai multe ore reprezentate dacă unele citiri sunt respinse datorită artefactelor.
- Instruiți pacienții să efectueze activități normale, dar să se abțină de la exerciții extenuante și să țină brațul întins și nemișcat pe perioada măsurătorii.
- Cereți pacientului să menționeze într-un jurnal evenimentele neobișnuite precum și durata, calitatea somnului nocturn. Deși în cadrul populației și la pacienții hipertensivi TA nocturnă și vespérală indică în mod normal o corelare strânsă, există dovezi că subiecții la care hipotensiunea nocturnă este joasă precum și la cei cu o relativ înaltă TA nocturnă relativ înaltă pot avea un pronostic nefavorabil ⁶³.
- Efectuați o altă monitorizare ambulatorie dacă prima examinare are mai puțin de 70% din valorile estimate datorită unui număr crescut de artefacte.

• Țineți minte că TA ambulatorie este, de obicei, cu câțiva mmHg mai redusă decât cea de cabinet ⁶⁴⁻⁶⁶. După cum se indică în tabelul 4, în cadrul populației valorile tensionale de cabinet de 140/90 mmHg corespund cu aproximație unei valori medii pe 24h de 125/80 mmHg. Valorile medii vespérală și nocturnă sunt cu câțiva mmHg mai ridicată, respectiv mai joasă, decât media pe 24h, dar valorile reper sunt mult mai dificil de stabilit datorită faptului că acestea sunt puternic influențate de comportamentul vespéral sau nocturn.

Tabelul 4. Reperle valorilor tensionale (mmHg), pentru definirea HTA în funcție de diferite măsurări

	<i>TAs</i>	<i>TAd</i>
Cabinet	140	90
24 K Acasă	125 135	80 85
TAs - TA -sistolică; TAd - TA diastolică.		

Deciziile clinice se pot baza pe media din 24h, vespérală sau nocturnă, dar de preferat pe valoarea medie de 24h. Alte informații derivate din TA ambulatorie (exemplu deviația standard a TA) sunt promițătoare ca valoare pentru clinică, dar încă în faza de cercetare.

TA măsurată la domiciliu

Automăsurarea TA la domiciliu nu poate furniza informație extensivă pe 24h precum monitorizarea ambulatorie de 24h a TA. Poate furniza valori pentru diferite zile în timpul unor comportamente ca: mai apropiate de condițiile zilnice de viață. Media pentru o perioadă de câteva zile a acestor valori a prezentat unele avantaje comune cu cele rezultate din măsurarea TA ambulatorie, și anume faptul că nu apare efectul de „halat alb”, este mai reproductibilă și este mai bun predictor pentru prezența și progresia afectării de organ decât valorile de cabinet ^{51,67}; de aceea, automăsurarea pe perioade corespunzătoare (de exemplu, câteva săptămâni) înainte și după tratament poate fi și ea recomandată deoarece, prin costul redus, se poate îmbunătăți complianța pacientului la tratament ⁶⁸.

Când se recomandă automăsurarea TA la domiciliu ⁴⁸, trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Recomandați numai folosirea aparatelor validate; nici unul dintre aparatele disponibile în prezent cu măsurarea TA la nivelul articulației pumnului nu au fost validate corespunzător; la utilizarea acestor aparate pacientul trebuie să fie instruit să țină brațul la nivelul inimii în timpul utilizării; Recomandarea unui dispozitiv semiautomat în locul unui aparat cu mercur pentru a evita dificultatea instruirii pacienților și eroarea datorată problemelor de auz la pacienții în vârstă.
- Instruiți pacientul să facă măsurătoarea în poziție șezândă, după câteva minute de odihnă, și informați-l că valorile pot diferi între măsurători datorită variabilității spontane a TA; Evitați cererea unui număr excesiv de măsurători și asigurați-vă că unele dintre acestea sunt făcute înainte de luarea medicației pentru a oferi informații asupra duratei efectului tratamentului.

• În ce privește măsurarea ambulatorie a TA, a se ține cont că valorile normale sunt mai joase pentru automăsurare comparativ cu măsurarea de cabinet (tabelul 4).

• Oferiți pacientului instrucțiuni clare asupra necesității informării medicului cu documen-

tație corespunzătoare despre valorile măsurate și menționați necesitatea urmării tratamentului prescris fără modificări din propria inițiativă.

Recent a fost propusă transmiterea telefonică a valorilor tensionale pentru a scurta perioada de stabilire a tratamentului și pentru îmbunătățirea controlului asupra TA, dar metoda este în fază preliminară ⁶⁹.

Deciziile clinice se pot baza pe media din 24h, vespérală sau nocturnă, dar de preferat pe valoarea medie de 24h. Alte informații derivate din TA ambulatorie (exemplu deviația standard a TA) sunt promițătoare ca valoare pentru clinică, dar încă în faza de cercetare.

Caseta 3. Măsurarea tensiunii arteriale

- Valorile tensionale măsurate în cabinetul medical sau în clinică trebuie considerate în general TA referință.
- Monitorizarea ambulatorie de 24h a TA poate fi considerată ca având o valoare clinică suplimentară atunci când:
 - este descoperită o variabilitate importantă a TA de cabinet în cadrul aceleiași vizite sau în vizite diferite;
 - a fost măsurată o TA de cabinet ridicată la pacienți cu un risc cardiovascular global scăzut;
 - există o discrepantă marcată între valorile TA măsurate în cabinet și acasă;
 - este suspectată rezistența la tratamentul medicamentos pentru cercetare.
- Automăsurarea TA la domiciliu trebuie să fie încurajată pentru:
 - a aduce mai multe informații în sprijinul deciziei medicale;
 - îmbunătățirea compliancei pacientului la regimurile de tratament.
- Automăsurarea TA la domiciliu trebuie să fie descurajată ori de câte ori:
 - cauzează anxietate pacientului;
 - induce automodificarea regimului de tratament.
- Valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet, ambulatorie sau automăsurată la domiciliu (*tab. 4*).

Măsurarea tensiunii arteriale sistolice în timpul exercițiului fizic sau testelor de laborator

Măsurarea TA în timpul exercițiului la bicicletă (nu au fost efectuate încă studii sistematice în timpul muncii de rutină) a fost propusă ca fiind un indicator mai sensibil al gradului de creștere a TA, a riscului cardiovascular sau posibilității ca indivizi normotensivi să dezvolte hipertensiune (valorile tensionale diastolice în timpul exercițiului pot fi incorecte și sunt slab reproductibile). Deși valoarea prag a TA din timpul exercițiului de la care se poate face deosebirea dintre subiecții normotensivi și cei hipertensivi nu a fost identificată corespunzător⁷⁰, valoarea acestei metode în completarea metodei măsurării TA la individul în repaus este susținută de studii mari pe termen lung ^{71,72}. O creștere a TA sistolice în timpul exercițiului la peste 200 mmHg în timpul primelor 6 min de exercițiu cu bicicleta are o valoare predictivă de dublare a ratei mortalității cardiovasculare la bărbatul de vârstă medie. Cu toate acestea,

dacă o creștere excesivă a TA în timpul exercițiului aduce sau nu precizie diagnostică pentru HTA în repaus depinde de răspunsul debitului cardiac; dacă creșterea debitului cardiac indusă de exercițiu la hipertensivi este redusă, TA din timpul exercițiului nu mai are putere prognostică independentă⁷³. În ansamblu, deși potențial valoroasă, măsurarea TA sistolice în timpul exercițiului nu este recomandată ca procedură de rutină la hipertensivi.

Valorile tensionale obținute în timpul testelor de laborator nu sunt dovedite cert ca fiind factori predictivi utili ⁷⁴.

Hipertensiunea izolată de cabinet sau de „halat alb”

La unii pacienți tensiunea arterială de cabinet este persistent ridicată, în timp ce tensiunea vespérală sau valorile tensionale din 24h sunt normale. Această situație este pe larg cunoscută ca „hipertensiunea de halat alb” ⁷⁵, deși termenul mai descriptiv și mai puțin mecanicist de „hipertensiune izolată de cabinet (de spital)” este de

preferat, deoarece diferența între TA de cabinet și TA ambulatorie nu se corelează cu creșterea TA în cabinet sau spital indusă de răspunsul alert la prezența doctorului sau a asistentei medicale, deci cu adevăratul „efect de halat alb”⁷⁶. Indiferent de terminologie, există astăzi dovezi că hipertensiunea izolată de cabinet nu este rară (aproximativ 10% în populația generală⁷⁷). De asemenea, s-a dovedit faptul că la indivizii cu hipertensiune izolată de cabinet, riscul cardiovascular este mai mic decât la indivizii cu valori tensionale arteriale crescute atât în cabinet, cât și ambulator⁷⁷. Cu toate acestea, câteva studii, deși nu toate, au raportat că aceste condiții pot fi asociate cu afectare de organe țintă și anomalii metabolice în ceea ce sugerează că se poate ca aceste fenomene să nu fie în totalitate inocente din punct de vedere clinic⁷⁸.

Tabelul 5. Hipertensiunea izolată de cabinet (hipertensiunea de “halat alb”)

Diagnostic	TA de cabinet > 140/90 (la careva vizite); TA ambulatorie 24 h < 125/80 mmHg
Investigații	Posibili factori de risc metabolic; posibile afectări de organe țintă
Prescripții	Modificări ale stilului de viață și urmărire apropiată; tratament medicamentos dacă există dovezi de afectare de organ-țintă
TA – tensiune arterială	

După cum este indicat în tabelul 5, medicii ar trebui să diagnosticheze hipertensiunea izolată de cabinet întotdeauna când aceasta > 140/90 mmHg la câteva vizite în timp ce tensiunea arterială ambulatorie din 24h este mai mică de 125/80 mmHg. Diagnosticul poate de asemenea să fie bazat pe valorile tensionale arteriale automăsurate la domiciliu (media câtorva zile de citire să fie mai mică de 135/85 mmHg). Trebuie căutați factorii de risc metabolic și afectările de organ țintă. Tratamentul trebuie instituit atunci când există dovezi de afectare de organ sau de profil de risc

cardiovascular crescut. Modificări ale stilului de viață și o urmărire atentă ar trebui implementate la toți pacienții cu hipertensiune izolată la care medicii optează pentru neînceperea unui tratament farmacologic.

Deși mai puțin frecvent, un fenomen care este reversul hipertensiunii izolate de cabinet poate apare la pacienți cu tensiunea arterială de cabinet normală (sub 140/90 mmHg), aceștia putând avea valori tensionale ambulatorii ridicate („hipertensiune izolată ambulatorie”) ⁷⁹. Acești indivizi s-au dovedit a avea o prevalență a afectării de organe țintă mai mare decât cei cu TA normală⁸⁰.

Antecedente personale și heredocolaterale

Antecedentele heredocolaterale (Casetă 4) se vor obține, dacă se poate în mod amănunțit, insistându-se în mod particular asupra existenței HTA, a DZ, dislipidemie, AVC sau a afecțiunilor renale.

Antecedentele personale se referă la:

1. Existența și durata episoadelor hipertensive anterioare.
2. Simptomatologia sugestivă pentru cauze secundare de hipertensiune, cât și pentru ingestia de substanțe care pot induce creșteri ale TA, de exemplu cocaina, amfetaminele, contraceptivele orale, steroizii, ATNS, eritropoietina, ciclosporinele.
3. Dieta, insistându-se pe ingestia de grăsimi, sare și alcool, fumatul, activitatea fizică, creșterea în greutate.
4. Simptomatologia sugestivă pentru boala coronariană, insuficiență cardiacă, afectare cerebrovasculară sau boală vasculară periferică, afectare renală, diabet zaharat, gută, dislipidemie, bronhospasm sau orice alte afecțiuni semnificative, cât și medicația utilizată în tratarea acestora.
5. Terapia antihipertensivă utilizată, rezultatele obținute și reacțiile adverse pe care acestea le-a provocat.
6. Factori personali, familiali și de mediu care pot influența TA, riscul cardiovascular, cât și evoluția, și rezultatul tratamentului.

Caseta 4. Aspecte importante în evaluarea antecedentelor personale și beredo colaterale

1. Durata și nivelul anterior al creșterii TA.
 - a. Elemente de hipertensiune secundară: antecedente de boală renală (de ex., rinichi polichistic);
 - b. boală renală, infecții ale tractului urinar, hematurie, abuz de substanțe analgetice (afectare parenchim renal);
 - c. ingestia de cocaină, amfetamine, sreroizi, AINS, ciclosporină;
 - d. episoade de anxietate, palpitații (feocromocitom), cefalee;
 - e. episoade de slăbiciune musculară și tetanie (aldosteronism).
3. Factori de risc:
 - a. hipertensiune și boală cardiovasculară;
 - b. hiperlipidemie;
 - c. diabet zaharat;
 - d. fumat;
 - e. dietă;
 - f. obezitate; grad de sedentarism;
 - g. personalitate.
4. Simptome ale leziunii de organ:
 - a) cefalee, vertij, AIT, deficit motor/senzorial;
 - b) palpitații, dureri precordiale, dispnee;
 - c) sete, poliurie, nicturie, hematurie;
 - d) extremități reci, claudicație intermitentă.
5. Terapie antihipertensivă utilizată anterior:
 - a) medicamente utilizate, eficacitatea acestora și reacțiile adverse raportate.
6. Factori personali, familiali și de mediu

Examenul clinic

În plus față de măsurarea TA, examenul clinic ar trebui orientat spre evidențierea unor factori

de risc adiționali (în special obezitate), cât și spre semne sugestive pentru hipertensiunea secundară sau afectarea de organ (Caseta 5).

Caseta 5. Hipertensiunea secundară și leziunea de organ: examenul clinic
Semne care sugerează existența hipertensiunii secundare și a leziunii de organ

- Sindromul Cushing.
- Neurofibromatoză (feocromocitom).
- Nefromegalie (rinichi polichistic).
- Auscultația de sufluri abdominale (hipertensiune reno-vasculară).
- Auscultație precordială/toracică (coarctăție de aortă/boală aortică).
- TA redusă la nivel femural (coarctăție de aortă/boală aortică).

Semne care sugerează leziunea de organ

- Creier: suflu la nivel carotidian, deficit motor sau senzorial.
- Retina: anomalii la examenul fundului de ochi.
- Cord: aritmie, galop ventricular, raluri pulmonare, edem periferic.
- Artere periferice: reducerea, absența sau asimetria pulsului, extremități reci; apariția de leziuni tegumentare datorate ischemiei.

Examenul paraclinic

Investigațiile de laborator (Caseta 6) vor fi orientate spre evidențierea unor factori de risc adiționali, căutându-se elemente de hipertensiune secundară sau prezența/absența leziunii de organ. Numărul minim de investigații de laborator care ar trebui incluse este încă un subiect de dezbate-re, dar s-a căzut de acord că ordinea acestora va

fi de la simplu la complex. Cu cât pacientul este mai tânăr, TA mai mare și dezvoltarea HTA mai rapidă, cu atât fișa de diagnostic paraclinic va fi mai complexa.

În contextul european destul de uniform, unde boala cardiovasculară reprezintă prima cauză de morbiditate și mortalitate, examenul paraclinic de rutină ar trebui să includă urmă-

toarele investigații: glicemia, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele, ureea, creatinina, sodiul, potasiul, hemoglobina și hematocritul; sedimentul urinar; electrocardiograma. Dacă glicemia à jeune depășește 6,1 mmol/l (110 mg/dl), ar trebui determinată glicemia post-prandială sau efectuat un test de toleranță la glucoză^{81,82}. O glicemie à jeune de 7 mmol/l (126 mg/dl) sau

o glicemie la 2 ore post-prandial de 11 mmol/l (198 mg/dl) este considerată actual etalon pentru diabetul zaharat^{81,82}. Argumentele în favoarea utilizării proteinei C reactive în prevenția primară⁴¹ recomandă determinarea ei, în special la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic⁴², mai ales, în condițiile existenței la ora actuală a unor teste accesibile, cu sensibilitate ridicată.

Caseta 6. Examen paraclinice

Investigații de rutină

- Glicemic
- Colesterol total
- HDL-colesterol
- Trigliceride
- Acid uric
- Creatinină serică
- Hemoglobină/hematocrit
- Sumar de urină (completat cu examenul sedimentului urinar)
- Electrocardiograma

Investigații recomandate

- Ecocardiograma
- Ultrasonografie carotidiană (și femurală)
- Proteina C-reactivă
- Microalbuminuria (esențială în cazul pacienților cu diabet zaharat)
- Proteinuria (cantitativă)
- Examenul fundului de ochi (în HTA severă)

Investigații complementare (de specialitate)

- În HTA complicată: evaluarea funcției cerebrale, cardiace și renale
- Identificarea HTA secundare prin: măsurarea nivelului reninei, aldosteronului, corticosteroidelor, catecolaminelor; arteriografic ultrasonografie, atât renală, cât și a corticosuprarenalei; tomografie computerizată (CT); creier: rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Identificarea, leziunii organului țintă

Datorită importanței pe care o are afectarea organului țintă în determinarea riscului global cardiovascular la pacientul hipertensiv (tabelele 2 și 3), evidențierea acesteia va trebui tratată cu cea mai mare atenție. Studii recente au arătat că în lipsa unor investigații ecografice cardiovasculare pentru evidențierea hipertrofiei ventriculare stângi cât și a îngroșării peretelui carotidian (existența plăcii aterosclerotice), până la 50% dintre pacienții hipertensivi pot fi clasați în mod eronat ca având un risc minor sau moderat, în timp ce prezența leziunii cardiace sau vasculare îi plasează în grupul pacienților cu risc înalt⁴⁵. Ecocardiografia și ultrasonografia vasculară pot fi deci considerate ca teste recomandate, în special la pacienții la care leziunea de organ nu este evidențiată în urma investigațiilor de rutină. În același timp, identificarea microalbuminuriei este recomanda-

tă, deoarece există din ce în ce mai multe dovezi că ea reprezintă un marker sensibil al leziunii de organ, nu numai în diabet, ci și în hipertensiunea arterială.

Datorită importanței pe care o are leziunea de organ, nu numai în diagnosticarea riscului cardiovascular, dar și în urmărirea evoluției pacienților și utilizarea factorilor complementari pentru determinarea rezultatelor tratamentului la acești pacienți, metodologia evaluării leziunii de organ va fi prezentată la nivel de detaliu mai jos.

Cord

Electrocardiograma ar trebui să fie inclusă în toate investigațiile de rutină la pacienții cu TA ridicată pentru evidențierea ischemiei, tulburărilor de conducere ca și a aritmiilor. Sensibilitatea acesteia în detectarea hipertrofiei ventriculare stângi este scăzută dar, în același timp, pozi-

vitătea indicelui Sokolow-Lyon (SV1 + RV5-6 > 38 mm) sau a indicelui Cornell modificat (> 2440 mm*ms) s-au demonstrat a fi predictorii independenți ai evenimentelor cardiovasculare⁸³. Produsul de voltaj Cornell pentru durata QRS a fost utilizat cu succes pentru detectarea pacienților cu hipertrofie ventriculară stângă cu scopul includerii acestora într-un studiu intervențional⁸⁴. Electrocardiograma poate fi utilizată și în identificarea supraîncărcării ventriculare, fenomen ce indică un risc mai sever⁸³. Ecocardiografia este, fără îndoială, mult mai sensibilă decât electrocardiograma în diagnosticarea hipertrofiei ventriculare stângi⁸⁵; în plus, reprezintă și un predictor al riscului cardiovascular⁸⁶. Disponibilitatea ecocardiografiei a crescut în Europa, iar în momentul în care există dubii în ceea ce privește decizia terapeutică, un examen ecocardiografic poate fi important în clasificarea mai precisă a nivelului global de risc al respectivului pacient hipertensiv, cât și în orientarea tratamentului⁴⁵. Evaluarea ar trebui să includă măsurarea septului intraventricular, cât și grosimii peretelui posterior și a diametrului ventriculului stâng la sfârșitul diastolei, împreună cu determinarea masei ventriculare (stângi), utilizându-se formulele disponibile⁸⁷. În pofida faptului că există o relație directă între indicele masei ventriculului stâng și riscul cardiovascular, valorile de 125 g/m² pentru bărbați și 110 g/m² pentru femei sunt utilizate pe scară largă pentru estimări, mai curând, conservatoare ale hipertrofiei ventriculului stâng. Clasificarea în hipertrofii concentrice sau excentrice și remodelarea concentrică – utilizându-se raportul rază/perete ventricular (valorile >0,45 definesc forma concentrică) – s-au dovedit, de asemenea, a avea rol predictiv pentru riscul cardiovascular⁸⁵. Metodele ultrasonografice pentru evaluarea cantitativă a fibrozei care însoțește hipertrofia (ecoreflectivitate⁸⁹, dispersie inversată - *back scattering*⁹⁰) au fost descrise, dar până în prezent se utilizează, mai curând, la nivel de cercetare. Ecocardiografia oferă în plus mijloacele evaluării funcției ventriculare stângi sistolice, inclusiv scurtarea fracționată a peretelui mijlociu, ceea ce s-a dovedit a fi un predictor valabil al evenimentelor cardiovasculare⁹¹⁻⁹². De asemenea, distensia ventriculară stângă în diastolă poate fi determinată prin metoda Doppler de măsurare a raportului dintre undele E și A ale fluxului sangvin transmitral (și, mai precis, prin determinarea timpului de relaxare diastolică precoce cât și a patternului fluxului ve-

nos pulmonar în atricul stâng)⁹³. În prezent există un interes dovedit pentru a se determina în ce măsură disfuncția diastolică poate fi un predictor al apariției dispneei și al toleranței scăzute la efort fără dovada existenței disfuncției sistolice, manifestări ce apar frecvent, atât în hipertensiune, cât și la persoanele în vârstă (așa-numita insuficiență cardiacă diastolică)⁹².

În final, ecocardiografia poate oferi dovezi ale existenței defectelor de contractilitate ale peretelui ventricular, urmare a ischemiei sau a unui infarct, cât și a disfuncției sistolice. Alte metode de diagnostic, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia cardiacă, testul de efort și angiografia coronariană, sunt rezervate pentru indicații specifice (boală coronariană, cardiomiopatie). Examenul radiologie toracic reprezintă de cele mai multe ori un instrument adițional util în diagnostic, atunci când se cer informații legate de arterele intratoracice mari sau de circulația pulmonară.

Vasele sangvine

Examinarea ultrasonografică a arterelor carotide cu determinarea grosimii complexului intimă-medie și stabilirea prezenței plăcii de ateroscleroză⁹⁴ s-a dovedit în mod repetat utilă în predicția atât a accidentului vascular cerebral, cât și a infarctului de miocard⁹⁵⁻¹⁰⁰. O evaluare recentă a indicat ca utilă folosirea ecocardiografiei în stratificarea precisă a nivelului de risc la pacienții hipertensivi⁴⁵. Relația dintre indicele intimă-medie și evenimentele cardiovasculare este directă, dar o valoare > 0,9 mm poate fi considerată ca o estimare conservatoare a alterării semnificative a vasului.

Interesul crescut în determinarea TA sistolice ca predictor al evenimentelor cardiovasculare¹⁰¹, interes stimulat și de dovezile apărute în urma studiilor de scădere a TA la vârstnici și în HTA sistolică izolată, au condus la dezvoltarea tehnicilor de măsurare a complianței arterelor mari. Aceasta a condus la acumularea unei cantități mari de informație atât în plan fiziologic și fiziopatologic, cât și în plan farmacologic și terapeutic^{102, 103}. Două dintre tehnici ce permit măsurarea vitezei unei pulsații au fost dezvoltate până la nivelul utilizării lor ca proceduri de diagnostic, și anume dispozitivul de măsurare a vitezei unei de puls¹⁰⁴ și a indicelui de augmenție^{10,105}. Ambele sunt de o importanță reală, în special din poziția afirmației că TA intraaortică

(și deci TA exercitată în inimă și creier) poate fi diferită de cea măsurată în mod curent în braț și poate fi un factor predictor pentru rezultate (terapeutice)^{104,106}, care poate fi influențată în mod diferit de diversele clase terapeutice antihipertensive. Cu toate acestea, ambele tehnici vor trebui testate în studii prospective pentru a li se stabili valoarea predictivă.

Există în prezent un interes larg pentru studiul disfuncției sau lezării endoteliale ca marker timpuriu al leziunii cardiovasculare^{107,108}. Deși investigațiile au dus la un progres considerabil în înțelegerea HTA și a consecințelor acesteia, dovezile că disfuncția endotelială izolată are o valoare predictivă în hipertensiune sunt mai curând ne semnificative. În plus, tehnicile folosite în prezent în investigarea răspunsului endotelial la diferiți stimuli sunt fie invazive, fie prea laborioase și mari consumatoare de timp pentru a fi utilizate în evaluarea clinică a pacientului hipertensiv. Cu toate acestea, studiile recente cu markeri circulanți ai activității endoteliale în sensul disfuncției sau lezării (NO și metabolismii acestuia, endoteline, citokine, molecule de adeziune etc.) pot furniza în curând metode simplificate pentru evaluarea disfuncției și lezării endoteliale în scopul utilizării clinice a acestora¹¹⁰, un exemplu în acest sens fiind proteina C-reactivă⁴¹.

Rinichi

Diagnosticul leziunilor renale induse de HTA se bazează pe identificarea unui nivel crescut de creatinină serică, a unui clearance scăzut (măsurat sau estimat) al acesteia sau pe microalbuminurie/macroalbuminurie, acestea fiind limitele metodelor uzuale de laborator pentru detecția proteinuriei. Prezența insuficienței renale moderate a fost definită recent astfel: creatinina serică > 133 μmol/l (1,5 mg/dl) la bărbați și 124 μmol/l (1,4 mg/dl) la femei^{111,112} sau un clearance al creatininei de 60-70 ml/min⁴⁰. O estimare a valorii clearanceului creatininei în absența colectării unei probe de urină în 24 h se poate obține prin ecuații de predicție corectate în care sunt incluse vârsta, sexul și masa corporală¹¹². O ușoară creștere a creatininei serice și a ureei sangvine poate uneori să apară la instituirea sau intensificarea terapiei antihipertensive, dar aceste rezultate nu se vor interpreta ca o deteriorare progresivă a funcției renale. Hiperuricemia se observă frecvent la pacienții hipertensivi netratați și

s-a dovedit că aceasta se corelează cu existența nefrosclerozei¹¹³.

În timp ce o concentrație crescută a creatininei serice conduce la scăderea ratei filtrării glomerulare, o creștere a excreției albuminei sau proteinelor demonstrează o disfuncție la nivelul barierei de filtrare glomerulare¹¹⁴. S-a demonstrat că microalbuminuria are rol predictor în dezvoltarea unei nefropatii diabetice evidente atât în DZ tip 1, cât și tip 2¹¹⁵, în timp ce prezența proteinuriei în general indică existența leziunii parenchimatose constituite¹¹⁴. La pacienții hipertensivi nondiabetici microalbuminuria, chiar sub valorile etalon¹¹⁶, s-a dovedit a avea rol în predicția evenimentelor cardiovasculare¹¹⁷⁻¹¹⁹, iar o relație directă între excreția albuminei și atât mortalitatea cardiovasculară, cât și non-cardiovasculară a fost demonstrată într-un studiu populațional recent¹²⁰.

Identificarea unei disfuncții renale la pacientul hipertensiv (demonstrată prin existența oricărui parametru de mai sus) este frecventă și constituie un foarte puternic predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare și/sau decesului (de cauză vasculară)^{39,40,121,122}. Din acest motiv se recomandă ca nivelul de creatinină serică (și posibil, și clearance-ul de creatinină estimat în funcție de vârstă, sex și dimensiunile corporeale¹², ureea serică și proteinele din urină (cu test semicantitativ de culoare) să fie măsurate la toți pacienții hipertensivi. Microalbuminuria va trebui măsurată la toți pacienții diabetici și, acolo unde va fi posibil, la toți pacienții hipertensivi non-diabetici printr-o metodă de laborator validă, bazată pe probe de urină colectate în timpul nopții^{115,123}.

Examenul fundului de ochi

În contrast cu anii '30, când s-a formulat clasificarea în patru grade a modificării aspectului fundului de ochi la pacientul hipertensiv (Keith Wagener și Baker)¹²⁴, în prezent pacienții hipertensivi cu exsudate hemoragice (grad 3) și edem papilar (grad 4) precoce sunt foarte rar depistați. Gradele 1 și 2 de modificare arteriolară sunt frecvent identificate, dar nu există o dovadă clară că acestea au o valoare prognostică semnificativă. O evaluare recentă a 800 de pacienți hipertensivi nespitalizați⁴³ a arătat că prevalența gradelor 1 și 2 de modificare retiniană a atins 78% (în contrast cu 43% pentru plăci de aterom la nivel carotidian, 22% pentru hipertrofia ventriculară stângă și

14% pentru microalbuminurie. Prin urmare există îndoieli în ce măsură gradele 1 și 2 de afectare retiniană pot fi folosite ca dovadă pentru leziunea de organ în stratificarea nivelului global de risc cardiovascular, în timp ce în mod clar gradele 3 și 4 reprezintă markeri siguri pentru complicațiile hipertensive severe. Metode de investigare mai selective sunt încă în stadiu de cercetare ¹²⁵.

Creier

La pacienții care au avut deja un AVC, tehnicile imagistice din prezent permit un diagnostic îmbunătățit al existenței, naturii și locației leziunii¹²⁶. Tomografia computerizată (CT) cerebrală reprezintă procedura standard de diagnosticare a accidentului vascular cerebral dar, cu excepția identificării rapide a hemoragiei intracraniene, tomografia computerizată este înlocuită progresiv cu rezonanța magnetică nucleară. RMN bazată pe difuziune poate identifica leziunea ischemică în careva minute de la instalarea ocluziei arteriale. Mai mult, RMN, în special în varianta FLAIR (fluid-attenuation inversion recovery), este evident superioară CT în identificarea infarctelor cerebrale silențioase, majoritatea dintre acestea fiind mici sau profunde (așa-numitele infarcte lacunare).

În două studii populaționale, Cardiovascular Health Study¹²⁷ și Atherosclerosis Risk in Community Study ¹²⁸, RMN a detectat infarcte cerebrale silențioase mai mari de 3 mm în diametru la 28%, respectiv 11% dintre subiecți. În ciuda relevanței clinice a acestor constatări, disponibilitatea limitată, consumul mare de timp la utilizare și costul RMN nu permit o utilizare a acestora pe scară largă în evaluarea diagnostică a pacienților hipertensivi în vârstă, dar o utilizare mai largă poate fi acceptabilă la pacienți cu tulburări neurologice, în special pierderi de memorie. Deoarece majoritatea tulburărilor cognitive la pacienții în vârstă sunt legate, cel puțin în parte, de hipertensiune ^{129,130}, testele de evaluare a stării cognitive ar trebui folosite mai frecvent la acești pacienți pentru completarea diagnosticului.

Screening-ul pentru detectarea formelor de hipertensiune secundară

La o minoritate dintre pacienții adulți cu hipertensiune (de la sub 5% până la 10%) poate fi identificată o cauză specifică a creșterii presiunii arteriale. Un screening simplu pentru formele de

hipertensiune secundară poate fi obținut din corelarea antecedentelor clinice, a examenului fizic și a investigațiilor de laborator uzuale (Casetele 4-6). În plus, o hipertensiune secundară este sugerată de o creștere severă a valorilor presiunii arteriale, instalarea bruscă a hipertensiunii și răspunsul modest la tratamentul medicamentos. În asemenea cazuri devin necesare proceduri diagnostice specifice, care vor fi detaliate în continuare.

Hipertensiunea reno parenchimotoasă

Boala renală parenchimotoasă reprezintă cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară. Descoperirea prin examen clinic a unor mase abdominale bilaterale orientează diagnosticul către boala renală polichistică și trebuie să conducă la examinare ecografică abdominală. Ecografia renală a înlocuit aproape complet urografia intravenoasă în explorarea anatomică a rinichiului. În timp ce urografia necesită injectarea de substanță de contrast potențial nefrototoxică, ecografia este o metodă neinvazivă care poate furniza toate datele anatomice necesare despre mărimea și forma rinichilor, grosimea zonei corticale, grad de obstrucție al tractului urinar, prezența maselor renale. Evaluarea prezenței proteinelor, eritrocitelor și leucocitelor în urină, ca și determinarea concentrației creatininei serice reprezintă testele funcționale de screening suficiente în boala renală parenchimotoasă. Aceste teste sunt obligatorii pentru toți pacienții hipertensivi^{132,133}. Boala renală parenchimotoasă poate fi exclusă dacă examenul biologic al urinei și concentrația creatininei serice sunt normale la determinări repetate. Prezența în urină a eritrocitelor și leucocitelor trebuie confirmată prin examen microscopic. Dacă testele de screening confirmă boala renală parenchimotoasă, se impune explorarea detaliată a funcției renale.

Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară este a doua cauză comună de hipertensiune secundară. La aproximativ 75% dintre pacienți stenoza de arteră renală este cauzată de ateroscleroză (în special, la populația vârstnică). Displazia fibromusculară este responsabilă de până la 25% din cazurile totale (și este cea mai obișnuită formă la adultul tânăr). Semnele sugestive pentru stenoze de arteră renală sunt constituite de prezența unui suflu arterial abdominal lateralizat, hipokaliemie, poliglobulie și de scăderea progresivă a funcției

renale. Aceste semne lipsesc la mulți pacienți cu hipertensiune renovasculară. Suflul arterial abdominal este prezent, de pildă, doar la 40% dintre pacienții cu stenoză de arteră renală. Determinarea ecografică a diametrului longitudinal al rinichiului poate fi utilizată ca procedură de screening. O diferență de peste 1,5 cm în lungime între cei doi rinichi, aspect, care, de regulă, pune diagnosticul de stenoză de arteră renală, se întâlnește doar la 60-70% dintre pacienții cu hipertensiune renovasculară. Examinarea Doppler color cu calculul vitezei sistolice maxime și al indicelui de rezistență a arterei renale poate conduce la detectarea stenozelor de arteră renală, îndeosebi a celor localizate aproape de originea vasului¹³⁴. Această tehnică are o înaltă sensibilitate și specificitate atunci când este utilizată de un examinator performant¹³⁵. Există dovezi că investigarea vaselor renale prin tehnica angiografiei RMN tridimensionale de contrast cu gadolinium în apnee ("breath hold") poate deveni procedura diagnostică de elecție pentru diagnosticarea hipertensiunii renovasculare¹³⁶. Unii autori comunică o sensibilitate a acestei metode de peste 95%¹³⁷. O altă procedură imagistică cu sensibilitate similară este tomografia computerizată spirală, care necesită utilizarea unui mediu de contrast care conține iod și expunerea la raze X în doze destul de mari. În cazul unei suspiciuni mari de stenoză de arteră renală confirmarea trebuie obținută prin arteriografie renală digitală cu substrație. Această procedură invazivă rămâne standardul de aur pentru detectarea stenozei de arteră renală. Determinarea raportului de renină la nivelul venelor renale necesită cateterizarea ambelor vene renale și colectarea de probe simultane din fiecare venă renală și din vena cavă. În pofida anumitor opinii exprimate, acest test nu a întrunit o specificitate și o sensibilitate acceptabile și nu poate fi recomandat ca procedeu de screening. Sunt multe date care întăresc valoarea acestei proceduri pentru explorarea semnificației funcționale a unei stenoze de arteră renală detectate arteriografic, dar aspectul este controversat încă.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o formă foarte rară de hipertensiune secundară. Determinarea nivelului de catecolamine (noradrenalina și adrenalina) ca și a metanefrinelor în probe urinare succesive per 24 de ore este o metodă de încredere pentru detectarea bolii. Sensibilitatea metodei

crește semnificativ, peste 95%. La majoritatea pacienților cu feocromocitom excreția urinară de noradrenalină, adrenalină, normetanefrină și metanefrină este atât de crescută, încât nu este necesară o confirmare diagnostică suplimentară. Dacă excreția urinară de catecolamine și a metaboliților acestora este numai ușor crescută sau în limite normale, deși există o mare suspiciune clinică de feocromocitom, poate fi aplicat testul de stimulare glucagonică. Acest test necesită determinarea plasmatică a catecolaminelor și trebuie făcut după ce pacientul a fost tratat eficient cu un alfa-blocant. Acest pretratament previne creșteri marcate ale tensiunii arteriale după injecția de glucagon. Testul lipsei de răspuns la clonidină necesită de asemenea determinarea catecolaminelor plasmaticice. Acest test este utilizat pentru identificarea pacienților cu hipertensiune esențială și cu activitate crescută a sistemului nervos simpatic care determină creșteri ușoare ale eliminărilor urinare de catecolamine și metaboliți ai acestora¹³⁹. După stabilirea diagnosticului de feocromocitom este necesară localizarea tumorii, întrucât feocromocitoamele au deseori dimensiuni mari și sunt localizate în interiorul sau în imediata vecinătate a glandelor suprarenale, diagnosticul se pune deseori ecografic. O procedură imagistică mai sensibilă este tomografia computerizată. Tomografia cu metaiodobenzilguanidină (MIBG) este utilă în localizarea feocromocitoamelor extraglandulare și a metastazelor celor 10% dintre feocromocitoame care sunt de natură malignă.

Aldosteronismul primar

Determinarea nivelului de potasiu seric este considerată test de screening al bolii. Totuși, doar aproximativ 80% dintre pacienți au hipokaliemie într-o fază precoce¹⁴⁰ și anumiți autori consideră că hipokaliemia poate fi absentă chiar în cazuri severe¹⁴¹. În mod particular la pacienții cu hiperplazie suprarenală bilaterală nivelele serice de potasiu pot fi normale sau doar puțin scăzute¹⁴². Diagnosticul este confirmat și după întreruperea medicamentelor care interferă cu producerea reninei, cum ar fi beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, blocanții de receptori ai angiotensinei și diureticele printr-un nivel scăzut de activitate a reninei plasmaticice (<1 ng/ml pe oră) și nivelele crescute de aldosteron plasmatic. Un raport scăzut între aldosteronul plasmatic (ng/dl) și ac-

tivitatea reninei plasmatice (ng/ml pe ora) > 50 este înalt sugestiv de aldosteronism primar¹⁴². Diagnosticul de aldosteronism primar este confirmat de testul de supresie la fludrocortizon: în prezența aldosteronismului primar administrarea de fludrocortizon timp de 4 zile reduce suplimentar activitatea reninei plasmatice fără să scadă aldosteronul plasmatic sub un nivel prag de 95 ng/dl¹⁴³. Procedurile imagistice, cum ar fi tomografia computerizată și rezonanța magnetică sunt utilizate pentru localizarea unei tumori secretante de aldosteron, dar morfologia suprarenalelor se corelează slab cu funcția lor și ca urmare recoltarea de probe venoase, deși metoda invazivă și dificil de realizat este considerată de unii cercetători ca o procedură sigură^{141,144}.

Sindromul Cushing

Hipertensiunea este foarte frecventă în sindromul Cushing, afectând aproximativ 80% dintre pacienți. Sindromul este deseori sugerat de statusul clinic tipic al habitusului pacientului. Determinarea excreției urinare de cortizol este cel mai practic și corect index al secreției de cortizol și orice valoare care depășește 110 mmol (40 μg) este înalt sugestivă pentru existența sindromului. Diagnosticul este confirmat de testul cu durată de 2 zile de răspuns la o doză mică de dexametazonă (0,5 mg la fiecare 6 ore timp de 8 doze) sau de testul nocturn de răspuns la dexametazonă (1 mg administrat la orele 23:00). Dacă la testul cu durată de 2 zile excreția urinară de cortizol în ziua a doua este mai mare de 27 nmol (10 μg) pe zi, diagnosticul de sindrom Cushing este sigur. Același diagnostic este validat dacă concentrația plasmatică de cortizol depășește 140 nmol/l (5 μg/dl) la orele 08:00 în cazul testului nocturn. Un rezultat normal la oricare din cele două teste exclude diagnosticul de sindrom Cushing.¹⁴⁶ Teste și proceduri imagistice suplimentare trebuie folosite pentru a diferenția variatele forme ale sindromului.¹⁴⁶

Coarctația de aortă

Coarctația de aortă este o cauză rară de hipertensiune la copii și adulții tineri. Diagnosticul este de obicei evident din examenul fizic. Un suflu mezosistolic, care poate deveni continuu în timp, este audibil în partea anterioară a peretelui toracic, iradiind și posterior. Pulsul femural este defazat față de pulsul radial. Hipertensiunea este prezentă bilateral la membrele superioare conco-

mitent cu presiuni scăzute sau nedeterminabile la nivelul membrelor inferioare.

Hipertensiunea indusă medicamentos

Substanțele sau medicamentele care pot crește tensiunea arterială includ: licvoriția, contraceptivele orale, steroizii, antiinflamatoarele nesteroidiene, cocaina și amfetaminele, eritropoietina, ciclosporinele. Pacientul trebuie interogat specific în timpul anamnezei despre aceste substanțe, iar utilizarea acestora, dacă este necesară, trebuie monitorizată cu atenție.

Studiul genetic

Studiul genetic nu are încă un rol clar în examinarea de rutină a persoanelor hipertensive. Deși deseori există un istoric familial de hipertensiune la aceste persoane, sugerând contribuția moștenirii genetice la patogeneza acestei condiții, cea mai comună formă de hipertensiune - hipertensiunea esențială - are un caracter puternic heterogen, ceea ce indică o etiologie multifactorială și anomalii poligenice^{147,148}. Variații ale anumitor gene ar putea determina ca o anumită persoană să fie mai mult sau mai puțin sensibilă la un anumit factor din mediul înconjurător¹⁴⁹ sau la medicamente¹⁵⁰. Un număr de mutații la nivelul genelor care codifică sistemele majore ce controlează tensiunea arterială (cum ar fi enzima de conversie a angiotensinei, angiotensinogenul, receptorul de angiotensina II, alfa-aducina și canalul epitelial de sodiu sensibil la amilorid -ENaC-) au fost descrise la om, dar rolul exact al acestora în patogeneza hipertensiunii esențiale este încă neclară^{147,148}. Prin urmare, căutarea genelor candidate la mutații la persoanele hipertensive nu este foarte utilă în momentul de față. În formele monogenice mai rare de hipertensiune moștenită, analiza genetică poate fi utilă pentru a confirma sau pentru a exclude diagnostice specifice. Formele monogenice de hipertensiune sunt sindromul Liddle, cauzat de activarea mutațiilor ENaC¹⁵¹; sindromul de exces aparent de mineralocorticoizi datorat inactivării mutațiilor în gena care codifică enzima 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2 (enzima care convertește cortizolul în cortizon), generând o stimulare crescută a receptorului mineralocorticoid, de către cortizol¹⁵², a aldosteronismului glicocorticoid-dependent reversibil, care rezultă (1) din prezența în zona glomerulară a suprarenalei a unei gene hibride care codifica

atât sintaza de aldosteron, cât și 11 β -hidroxilaza și, deoarece activitatea 11 β -hidroxilazei este ACTH-dependență, și (2) de prezența sintezei crescute de aldosteron.

Abordare terapeutică

Momentul inițierii tratamentului antihipertensiv

Ghidurile pentru inițierea tratamentului antihipertensiv se bazează pe 2 criterii: (1) nivelul riscului cardiovascular global, după cum este indicat în Tabelul 2; și (2) nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice (Tabel 1). Nivelul total de risc cardiovascular reprezintă criteriul principal pentru intervenția terapeutică, în timp ce valori, scăzute sau crescute ale presiunii arteriale reprezintă, mai mult sau mai puțin, criterii pentru inițierea terapiei, care să conducă la scăderea presiunii arteriale. Comparativ cu ghidurile anterioare ale Societăților Europene^{3,4} sau ghidurile WHO/ISH², recomandările rezumate în Figura 1 nu mai sunt limitate doar la subiecți cu hipertensiune de gradele 1 și 2, ci se extind și la subiecți cu valori normal-înalte ale presiunii arteriale. Recomandările actuale detaliază suplimentar modul de abordare al pacienților cu hipertensiune grad 3.

Includerea persoanelor cu tensiune arterială sistolică între 130-139 mmHg și tensiune arterială diastolică de 85-89 mmHg în cadrul subiecților la care este posibilă inițierea de tratament antihipertensiv se bazează pe următoarele dovezi recente:

1. Studiul PROGRESS¹⁵⁴ a demonstrat că pacienții cu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu în antecedente și tensiune arterială < 140/90 mmHg. Dacă nu primesc tratament (placebo), au o incidență a evenimentelor cardiovasculare de aproximativ 17% în 4 ani (risc foarte mare conform ghidărilor), risc care este scăzut cu 24% prin reducerea tensiunii arteriale.

2. Date similare a adus și studiul HOPE¹⁵⁵ pentru pacienți „normotensivi” cu risc coronarian înalt.

3. Studiul ABCD¹⁵⁶ a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială < 140/90 mmHg ar putea de asemenea, beneficia de o scădere agresivă a presiunii arteriale, cel puțin în ceea ce privește prevenirea accidentului vascular cerebral și progresia proteinuriei.

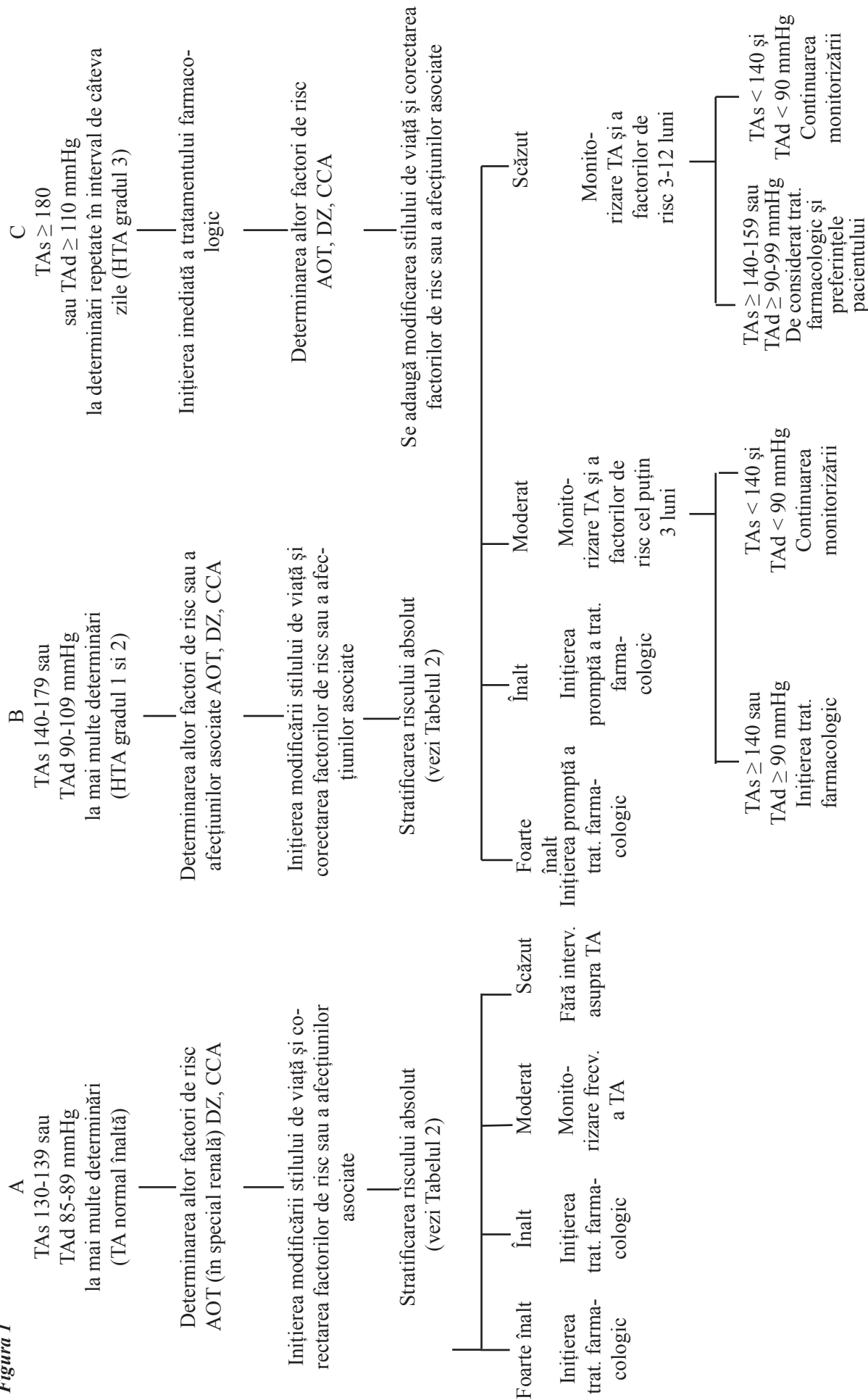
4. Studiul Framingham Heart Study¹⁵⁷ a demonstrat că subiecții de sex masculin cu tensiune arterială normal înaltă au o incidență de boală cardiovasculară la 10 ani de 10%, adică în

intervalul definit de aceste ghiduri ca risc adițional scăzut.

Întrucât dovada beneficiilor scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu tensiune arterială normal înaltă este deocamdată limitată la pacienții cu accident vascular cerebral¹⁵⁴, boală coronariană¹⁵⁵ și diabet¹⁵⁶, tratamentul antihipertensiv în acest interval de valori ale TA poate fi recomandat doar pacienților cu risc înalt. Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale fără intervenție medicamentoasă este recomandată pacienților cu scor de risc moderat sau scăzut, care se considera că beneficiază îndeosebi de pe urma modificării stilului de viață și a corectării altor factori de risc (de ex., renunțarea la fumat).

Prevederile ghidurilor anterioare² se reconfirmă la pacienții cu hipertensiune de gradele 1 și 2 cu recomandarea de a verifica constant valorile tensiunii arteriale, de a iniția măsuri de modificare a stilului de viață și de stratificare a riscului. Tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat prompt la subiecții clasificați ca fiind cu risc mare sau foarte mare, în timp ce subiecții aflați la risc scăzut sau moderat în ceea ce privește tensiunea arterială, ca și la cei cu alți factori de risc cardiovasculari trebuie monitorizați perioade îndelungate (cel puțin 3 ani) numai sub tratament non-farmacologic. Dacă după perioada de monitorizare extinsă valorile sistolice > 140 mmHg sau valorile diastolice \geq 90 mmHg persistă, tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat la pacienții cu risc moderat și luat în considerare la pacienții cu risc scăzut, a căror tensiune arterială se încadrează, prin definiție, în grad 1; vezi (tabelul 2). La acest ultim grup de pacienți se recomandă ca preferințele și/sau resursele pacienților să influențeze decizia terapeutică, mai degrabă decât a aștepta un nivel mai înalt al valorilor tensionale pentru inițierea tratamentului (sistolică > 150 mmHg sau diastolică \geq 95 mm Hg)^{2,4}. Scăderea tensiunii arteriale la subiecții hipertensivi de grad 1 și 2 și cu risc scăzut sau moderat este, pe termen scurt, mai puțin eficientă în raport cu costul, dar pacientul trebuie informat că mai multe studii care au testat medicația antihipertensivă, îndeosebi HDFP¹⁵⁸ și HOT¹⁵⁹, au arătat că, în pofida scăderii intensive a tensiunii arteriale, riscul rezidual cardiovascular rămâne mai mare la pacienții cu risc cardiovascular inițial crescut decât la pacienții cu risc inițial moderat. Acest lucru sugerează că anumite modificări cardiovasculare majore sunt greu re-

Figura 1



Inițierea tratamentului antihipertensiv. Decizie bazată pe nivelul inițial al TA (A, B, C) și pe nivelul riscului global TA – tensiune arterială; TAs – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiune arterială diastolică; AOT – afecțiunea organelor țintă; CCA – condiții clinice asociate.

versibile și că restrânge tratamentul antihipertensiv la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt, deși reprezintă o măsură cost-eficientă pentru casele de sănătate, poate reprezenta o abordare suboptimală pentru pacient.

Figura 1 include de asemenea recomandări despre inițierea tratamentului la pacienții cu hipertensiune de gradul 3. La acești subiecți confirmarea nivelele crescute ale tensiunii arteriale trebuie obținută în câteva zile și tratamentul trebuie instituit prompt, fără a fi nevoie să se determine preliminar riscul absolut (care este crescut chiar și în absența altor factori de risc). Identificarea completă a celorlalți factori de risc, a afectării organelor țintă sau a bolilor asociate poate fi determinată după inițierea tratamentului, iar modificarea stilului de viață poate fi recomandată concomitent cu inițierea tratamentului medicamentos.

Obiective terapeutice

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a obține reducerea maximă a riscului global de morbiditate și mortalitate cardiovasculară pe termen lung. Acest aspect necesită tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia și diabetul, tratamentul adecvat al condițiilor clinice asociate precum și reducerea tensiunii arteriale per se.

În privința tensiunii arteriale țintă, mai multe dovezi există pentru tensiunea diastolică decât pentru cea sistolică. Studiile randomizate care au comparat tratamentul mai puțin intensiv cu tratamentul intensiv sunt puține (HOT¹⁶⁰, UKPDS¹⁶¹, ABCD-HT¹⁶², ABCD-NT¹⁵⁶), majoritatea fiind limitate la pacienți diabetici astfel încât meta-analiza acestor studii, deși sugerează beneficii cu atât mai mari, cu cât reducerea tensiunii arteriale este mai intensă¹⁶³, nu oferă date în privința extinderii acestei observații la persoanele non-diabetice. Singurul studiu care nu cuprinde numai pacienți diabetici, studiul HOT¹⁶⁰, care, din cauza diferențelor mici de tensiune diastolică (2 mm Hg) înregistrate între grupurile de pacienți țintă cu valori presionale adiacente (randomizate la ținta £ 90, £ 85, £ 80 mmHg), a fost incapabil să detecteze diferențe semnificative în ceea ce privește riscul de evenimente cardiovasculare (cu excepția infarctului de miocard) între aceste grupe monitorizate la tensiuni arteriale-țintă. Oricum, rezultatele studiului HOT au confirmat inexistența vreunui risc cardiovascular crescut la pacienții randomizați în grupul tensiunii țintă

minime (valorile tensiunii diastolice medii atinse au fost de 81 mmHg). Deși analizele de subgrup au limitări evidente, o analiza recentă de subgrup a studiului HOT¹⁶⁴ sugerează faptul că o curbă de tip J poate exista doar pentru fumătorii activi. Odată eliminați fumătorii, scăderea tensiunii arteriale diastolice la o medie de 82 comparativ cu 85 mmHg reduce în mod semnificativ evenimentele cardiovasculare majore nu numai la persoanele diabetice dar și la pacienții cu risc mare și foarte mare (50% din totalul pacienților incluși în studiul HOT), ca și la pacienții cu boala cardiacă ischemică, pacienții cu vârstă peste 65 de ani și pacienții de sex feminin. La pacienții cu istoric de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor, studiul PROGRESS¹⁵⁴ a evidențiat beneficii obținute asupra mortalității și morbidității cardiovasculare prin scăderea tensiunii arteriale diastolice la 79 mmHg (grupul de tratament activ) față de 83 mmHg (grupul placebo), iar la pacienții cu boala coronariană studiul HOPE¹⁵⁵ a demonstrat aspecte similare, în pofida faptului că efectul datorat scăderii tensiunii arteriale în acest studiu este subiect de polemică.

În ceea ce privește tensiunea arterială sistolică, în majoritatea studiilor nu a fost posibilă atingerea unor valori medii sub 140 mmHg¹⁶⁵. Oricum, într-o analiză de subgrup a studiului HOT care a arătat beneficii rezultate din scăderea valorilor diastolice la 82 mmHg față de 85 mmHg, tensiunea arterială sistolică atinsă a fost în medie cuprinsă între 142-145 mmHg și respectiv 145-148 mmHg¹⁶⁴. În studiul PROGRESS¹⁵⁴ beneficiile au fost demonstrate pentru valori ale tensiunii arteriale sistolice de 132 mmHg versus 141 mmHg, iar în studiul HOPE¹⁵⁵ la valori de 140 mmHg versus 142 mmHg. În sfârșit, dacă ușoara reducere de accidente vasculare cerebrale recent raportată de studiul ALLHAT prin administrarea clortalidonei versus doxazosin sau clortalidonă versus lisinopril¹⁶⁷ este în principal datorată diferențelor de tensiune arterială sistolică, atunci datele ALLHAT sugerează că valori sistolice de 134 mmHg ar putea fi mai sigure decât valori sistolice de 136 mmHg.

La pacienții diabetici, o revizuire recentă a studiilor de reducere mult mai puțin agresivă a tensiunii arteriale¹⁶⁸ a arătat că o reducere a morbidității cardiovasculare la pacienții diabetici tratați intensiv s-a asociat cu valori ale tensiunii sistolice/diastolice de 144/82 mmHg în studiul UKPDS¹⁶¹, 144/81 mmHg în studiul HOT^{160,164}

și 140/77 mmHg în studiul MICROHOPE¹⁶⁹. Ca urmare, valori diastolice cuprinse între 77 și 82 mmHg pot fi atinse și s-au demonstrat a fi benefice. Oricum, în majoritatea studiilor cu rezultate pozitive valorile tensionale sistolice au rămas peste 140 mmHg. Doar în cele 2 studii ABCD au fost atinse valori joase ale tensiunii arteriale (132/78 mmHg în studiul ABCD-NT¹⁶², respectiv 128/75 în studiul ABCD-NT)¹⁵⁶, dar în ambele studii beneficiile tratamentului mai agresiv asupra bolii cardiovasculare nu au fost impresionante (reducere semnificativă doar a mortalității generale în studiul ABCD-HT¹⁶² și a accidentului vascular cerebral în studiul ABCD-NT)¹⁵⁶. În sfârșit, o analiză observațională prospectivă în cadrul programului UKPDS¹⁷⁰ a demonstrat o legătură semnificativă între tensiunea arterială sistolică monitorizată și incidența complicațiilor micro și macrovasculare la pacienții diabetici, cu o creștere continuă a complicațiilor la valori >120 mmHg.

Pentru pacienții cu boală renală nondiabetică sunt disponibile puține date despre efectele reducerii mai mult sau mai puțin agresive ale tensiunii arteriale: în studiul HOT nu a fost raportată o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare la subsetul de pacienți cu creatinina plasmatică >115 mmol/l (>1,3 mg/dl)¹⁶⁴ sau > 133 mmol/l (>1,5 mg/dl)⁴⁰ la scădere mai intensivă versus mai puțin intensivă a tensiunii arteriale (139/82 versus 143/85). Oricum, nici unul dintre aceste studii nu sugerează o creștere

a riscului cardiovascular la cea mai joasă valoare atinsă a tensiunii arteriale.

În concluzie, pe baza dovezilor actuale din studii, se recomandă ca tensiunea arterială, atât cea sistolică, cât și cea diastolică să fie scăzute agresiv la valori de cel mult sub 140/90 mmHg și chiar mai joase, dacă sunt tolerate, la toți pacienții hipertensivi și la valori de sub 130/80 mmHg la diabetici (vezi mai jos). Nivelul țintă care trebuie atins, ca și nivelul realizat practic, depind de valorile tensionale preexistente, în special valorile sistolice, iar valori tensionale sistolice sub 140 mmHg pot fi dificil de atins, îndeosebi la persoanele vârstnice. Nivelele țintă recomandate nu trebuie considerate ca fiind mai puțin riguroase decât cele din ghidurile anterioare², ci ca o recomandare mai flexibilă, care să-l responsabilizeze suplimentar pe medic pentru o decizie terapeutică individualizată.

Atunci când determinările tensiunii arteriale obținute la domiciliu sau ambulator sunt folosite pentru evaluarea eficienței tratamentului, trebuie avut în vedere că valorile obținute prin astfel de determinări, în comparație cu valorile determinărilor din cabinetul medical, sunt în medie cu cel puțin 5-15 mmHg mai joase în cazul valorilor sistolice și respectiv cu 5-10 mmHg în cazul valorilor diastolice, deși aceste diferențe sunt în mod normal mai mari când tensiunea arterială determinată în cabinet este mare și tind să devină mai mici la valori tensionale mai mici, ca și acelea recomandate ca valori țintă⁶⁵.

Caseta 7. Obiective terapeutice

- Obiectivul principal de tratament al pacientului cu tensiune arterială crescută este acela de a obține reduceri maxime ale riscului cardiovascular coral de morbiditate și mortalitate pe termen lung. Pentru aceasta este necesar tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, incluzând fumatul, dislipidemia sau diabetul, tratamentul corespunzător al afecțiunilor clinice asociate precum și tratamentul hipertensiunii arteriale per se.
- Pe baza dovezilor actuale din studii se recomandă ca tensiunea arterială, atât cea sistolică, cât și cea diastolică să fie scăzute intensiv la valori de cel puțin sub 140/90 mm Hg și chiar mai joase, dacă acest lucru este suportat de pacient, la toți pacienții hipertensivi și la valori de sub 130/80 mm Hg la diabetici, având în vedere că valori tensionale și sistolice sub 140 mmHg pot fi dificil de atins, îndeosebi la persoanele vârstnice.

Modificări ale stilului de viață

Corectarea stilului de viață ar trebui instituită de câte ori este posibil la toți pacienții, inclusiv la persoanele cu TA „normal înaltă” și la pacienți care necesită tratament medicamentos. Obiectivul este de a reduce tensiunea arterială și de a controla alți factori de risc și condițiile clinice asociate. Modificările condițiilor de viață care

sunt larg acceptate ca fiind eficiente în reducerea tensiunii arteriale sau a riscului cardiovascular sunt: încetarea fumatului; scăderea în greutate; scăderea aportului excesiv de alcool; exerciții fizice; reducerea aportului de sare; și creșterea consumului de fructe și legume, precum și evitarea ingestiei de grăsimi saturate. Alimentația sănătoasă ar trebui promovată întotdeauna.

Oricum, nu s-a dovedit că modificarea stilului de viață ar preveni complicațiile cardiovasculare la pacienții hipertensivi și nu ar trebui niciodată amânată inutil inițierea tratamentului medicamentos, în special la pacienții cu nivelele crescute de risc sau complianța terapeutică redusă.

Întreruperea fumatului

Întreruperea fumatului este probabil cea mai puternică măsură care previne bolile cardiovasculare și non-cardiovasculare, incluzând accidentul vascular cerebral și boala cardiacă ischemică¹⁷¹. Aceia care întrerup fumatul înainte de vârsta medie au o speranță de viață care nu diferă ca durată de cea a nefumătorilor. Deși efectul independent și cronic al fumatului asupra tensiunii arteriale este mic¹⁷², iar încetarea fumatului nu reduce presiunea arterială¹⁷³, riscul cardiovascular total este mult crescut de fumat¹⁷¹. De aceea, hipertensivii fumători ar trebui să fie sfătuiți să întrerupă fumatul, în plus, există dovezi că fumatul poate interfera cu efectele benefice ale unor medicamente antihipertensive (de exemplu, betablocantele). Acolo unde este necesar, înlocuirea nicotinei^{176,177} sau terapia cu bupironă^{177,178} ar trebui luată în considerație, deoarece ea pare sigură în HTA și este eficientă în facilitarea încetării fumatului.

Reducerea consumului de alcool

Există o relație directă între consumul de alcool, nivelele tensiunii arteriale și prevalența hipertensiunii în populație¹⁷⁹. Dincolo de acest aspect, nivelele înalte ale consumului de alcool sunt asociate cu risc de accident vascular cerebral¹⁸⁰; această asociere este evidentă mai ales la marii băutori. Alcoolul atenuează efectele terapiei antihipertensive, dar acest efect este cel puțin parțial reversibil la 1-2 săptămâni de diminuare a consumului de alcool cu 80%¹⁸¹. Marii potatori (5 sau mai multe măsuri standard/zi) pot prezenta

o creștere a tensiunii arteriale după întreruperea acută a consumului și sunt mai susceptibili în a fi diagnosticați ca hipertensivi la începutul unei săptămâni dacă ei au un model de comportament de tip băutor de weekend.

Scăderea în greutate și exercițiile fizice

Excesul ponderal predispozează la creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune¹⁸². Scăderea în greutatea corporală conduce la reducerea tensiunii arteriale la pacienți supraponderali și are efecte benefice asupra factorilor de risc asociați, cum ar fi rezistența la insulină, diabetul, hiperlipidemia și hipertrofia de ventricul stâng. Efectul de scădere a tensiunii arteriale prin reducerea greutății corporale poate fi sporit de creșterea simultană a nivelului exercițiilor fizice¹⁸³, moderarea ingestiei de alcool la băutorii supraponderali¹⁸⁴ și reducerea consumului de sodiu¹⁸⁵. Nivelul de antrenament fizic este un puternic predictor de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc¹⁸⁶. Astfel, pacienții sedentari ar trebui sfătuiți să efectueze exerciții aerobice la nivele modeste, în mod regulat, cum ar fi mersul pe jos, alergatul sau înotul pentru 30-40 min., de trei-patru ori pe săptămână¹⁸⁷. Extinderea evaluării înainte de inițierea programului de reabilitare fizică va depinde de întinderea în timp a programului de exerciții și de simptomele, semnele riscului total cardiovascular al pacientului, ca și de prezența condițiilor clinice asociate. Chiar și exercițiile fizice moderate pot reduce tensiunea arterială cu 4-8 mmHg¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Totuși exercițiile izometrice ca ridicatul greutăților pot avea un efect presor și ar trebui evitate. Când hipertensiunea este prost controlată, ca și întotdeauna în hipertensiunea severă, exercițiile fizice intense trebuie descurajate sau amânate până la instituirea unei terapii medicamentoase corespunzătoare și eficiente.

Caseta 8. Modificările stilului de viață

- Măsurile de modificare a stilului de viață ar trebui instituite la toți pacienții, inclusiv la persoane cu tensiunea arterială normal înaltă și pacienți care necesită tratament medicamentos. Scopul este scăderea tensiunii arteriale și controlul altor factori de risc și a condițiilor clinice asociate.
- Modificările stilului de viață care sunt răspunzătoare de scăderea tensiunii arteriale și care ar trebui luate în considerare, sunt:
 1. Întreruperea fumatului.
 2. Scăderea în greutate.
 3. Reducerea consumului de alcool.
 4. Exercițiul Cmc.
 5. Reducerea ingestiei de sodiu.
 6. Creșterea consumului de fructe și legume și reducerea consumului total de grăsimi, și în special a celor saturate.

Reducerea consumului crescut de sare și alte schimbări ale dietei

Studii epidemiologice sugerează că ingestia de sare în dietă contribuie la creșterea tensiunii arteriale și la prevalența hipertensiunii ¹⁹¹. Efectul pare să fie sporit de o dietă săracă în potasiu. Trialuri controlate randomizate la pacienți hipertensivi indică faptul că reducerea consumului de sodiu cu 80-100 mmol/zi (4,7-5,8 g/zi) de la un consum inițial de aproximativ 180 mmol/zi (10,5 g/zi) va contribui la scăderea tensiunii arteriale în medie cu 4-6 mmHg ¹⁹² sau chiar mai mult dacă se combină cu alte măsuri de regim dietetic ¹⁹³ și va spori efectul de reducere a tensiunii arteriale oferit de medicație. Pacienții ar trebui avizați să evite adausul de sare, să evite alimentele sărate, în particular semipreparatele, și să mănânce mai multă mâncare gătită din ingrediente proaspete (neconservate) cu conținut crescut în potasiu. Sfaturile date de dieteticieni pot fi utile. Pacienții hipertensivi ar trebui de asemenea sfătuiți să mănânce mai multe fructe și legume ¹⁹⁴, să consume mai mult pește ¹⁹⁵ și să reducă consumul de grăsimi saturate și colesterol. Recentul studiu DASH a arătat că o astfel de dietă poate influența benefic alți factori de risc și reduce tensiunea arterială.

Terapia farmacologică

Introducere

Recomandările privind terapia farmacologică sunt precedate de analiza dovezilor disponibile (așa cum sunt furnizate de marile trialuri randomizate care au la bază morbiditatea și mortalitatea) privind beneficiile obținute prin terapia antihipertensivă și beneficiile comparative obținute cu diverse clase de agenți. Acesta este cel mai puternic tip de probă disponibilă. Totuși este acceptat faptul că malurile terapeutice randomizate bazate pe evenimente au anumite limitări. Acestea includ criterii speciale de selecție a subiecților randomizați; selecția frecventă a pacienților cu risc înalt pentru a crește puterea trialului, astfel încât majoritatea vastă a hipertensivilor necomplicați sau cu risc scăzut este rar reprezentată. Programele

terapeutice folosite în aceste studii adesea diverg de la practica terapeutică uzuală; programele stricte de monitorizare impun o complianță bună pacienților, dincolo de cea obținută în practica medicală comună. Poate că cea mai importantă limitare este durata scurtă a malurilor controlate (în majoritatea căzuților 4-5 ani), în timp ce speranța de viață și, din acest motiv, durata terapeutică pentru un hipertensiv de vârstă medie, este de 20-30 ani ^{34,197}. Beneficiile terapeutice pe termen lung și diferențele corespunzătoare între variatele clase de medicamente pot fi evaluate, de asemenea, prin folosirea obiectivelor intermediare (de exemplu, afectarea subclinică de organ). Aceste obiective nu constituie dovezi la fel de puternice ca cele „tari” („hard”). cum ar fi infarctul de miocard fatal și non-fatal sau accidentul vascular cerebral, mortalitatea cardiovasculară sau generală, dar câteva dintre trialurile recente disponibile au folosit și obiective „slabe” („soft”), și anume insuficiența cardiacă congestivă (clinic relevantă, dar adesea bazată pe un diagnostic subiectiv), zile de spitalizare, angină pectorală și revascularizare coronariană (aceasta depinzând și de obiceiurile locale și disponibilitățile clinicii) etc. Se admite că regresia sau întârzierea subclinică a bolii de organ este asociată cu reducerea evenimentelor cardiovasculare, dar în mare măsură indirect pentru că multe dintre probele existente conchid că aceste afectări ale organelor au valoare predictivă pentru evenimente fatale și nonfatale ulterioare (vezi mai sus). De aceea, dovezile din majoritatea studiilor randomizate ce urmăresc obiective intermediare au fost rezumate. Tratamentul poate induce alterări ale parametrilor metabolici, cum ar fi LDL-colesterolul sau HDL-colesterolul seric, potasiul seric, toleranța la glucoză, inducerea sindromului metabolic sau, mai rar, a diabetului zaharat, deși cu greu poate fi așteptată o creștere a incidenței evenimentelor cardiovasculare în timpul unui trial pe termen scurt, ele pot avea impact de-a lungul vieții pacientului, și din acest motiv se ține cont de ele atunci când se apreciază riscul cardiovascular.

Caseta 9. Valori și limite ale evenimentelor bazate pe trialuri clinice randomizate

VALORI

- Randomizarea este cea mai sigură metodă care asigură imparțialitatea.
- Numărul mare de pacienți garantează puterea de a detecta diferențe privind obiectivul primar.
- Cele mai multe evenimente folosite ca obiective sunt evenimente bine definite și au relevanță clinică

LIMITE

- Selecția pacienților (adesea pacienți cu risc cardiovascular crescut): extrapolarea la pacienții cu nivele diferite de risc este îndoielnică.
- Cele mai multe trialuri nu au putere statistică în ceea ce privește obiectivele secundare.
- Programele terapeutice din trialuri diverg adesea de la acelea folosite în practica clinică.
- Complanța pacienților în trialuri este mult mai înaltă decât în practica clinică.
- Trialurile randomizate controlate durează 4-5 ani, în timp ce speranța de viață la hipertensivii de vârstă medie este de 20-30 ani.

Studii care au ca obiective finale mortalitatea și morbiditatea prin comparația dintre tratamentul activ și placebo

Cele mai multe dintre aceste studii au fost folosite ca punct de plecare pentru metaanalize, în așa fel încât să se poată ajunge la concluzii mai precise și mai ușor generalizabile sau să se răspundă unor întrebări legate de anumite subgrupe

de pacienți care nu pot fi abordați în studii individuale¹⁹⁸.

Tabelul 6 rezumă rezultatele metaanalizelor care au ca punct de plecare studii bazate pe hipertensiunea sistolo-diastolică^{5,199} și studii efectuate la pacienți vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată²⁰⁰.

Tabelul 6. Reducerea relativă a riscului de evenimente fatale și combinat fatale și non-fatale la pacienți sub tratament antihipertensiv, versus placebo sau fără tratament

	Hipertensiune sistolo-diastolică		Hipertensiune izolată sistolică	
	Reducerea riscului	P	Reducerea riscului	P
Mortalitate				
toate cauzele	-14%	<0,01	- 13%	0,02
cardiovasculară	-21%	<0,001	-18%	0,01
noncardiovasculară	-1%	NS		NS
Evenimente fatale și non-fatale				
Cerebrale	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Coronariene	-14%	<0,01	-23%	<0,001

Tratamentul antihipertensiv a indus reducerea similară și semnificativă a mortalității cardiovasculare și mortalității de toate cauzele la ambele tipuri de pacienți hipertensivi. În ceea ce privește mortalitatea specifică, Collins și colab. 5 observă o reducere semnificativă a AVC fatal (-45%, p<0,001), dar nu și a bolii coronariene fatale (-11%, NS). Acest din urmă rezultat poate fi corelat cu vârsta, pentru că mortalitatea coronariană a fost semnificativ redusă (26%, p<0,01) la pacienți vârstnici cu HTA sistolo-diastolică²⁰¹.

AVC fatal și nonfatal combinate și toate evenimentele coronariene au fost semnificativ reduse în cazul ambelor tipuri de HTA.

The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration¹⁶³ a efectuat metaanalize separate ale studiilor cu control placebo în care tratamentul activ inițiat a fost un calciu-antagonist sau un IETC; reducerile obiectivelor cardiovasculare au fost similare celor demonstrate în studii în care medicația de bază a fost diuretic sau beta-blocant.

Riscul pentru evenimente cardiovasculare, în special pentru boala coronariană, diferă mult între femei și bărbați. Din studii nu reiese clar dacă efectul terapiei antihipertensive asupra scăderii riscului cardiovascular depinde de sex. Acest obiectiv a fost investigat de grupul de lucru INDANA, bazându-se pe o metaanaliză ce include șapte studii randomizate²⁰². Metaanaliza a cuprins 40 777 pacienți, din care 49% erau bărbați.

La bărbați odds-ratio care arată superioritatea tratamentului a fost statistic semnificativ pentru mortalitatea de toate cauzele (-12%, $p=0,01$), AVC fatal (-43%, $p<0,001$) și mortalitatea coronariană (-17%, $p<0,01$); totalul evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale a fost redus cu 22% ($p=0,001$), totalul AVC cu 34% ($p<0,001$), iar totalul evenimentelor coronariene cu 18% ($p<0,001$).

La femei aceste tipuri de evenimente au fost, în general, mai rare decât la bărbați, iar odds-ratio în favoarea tratamentului a fost statistic semnificativ pentru scăderea AVC fatal (-29%, $p=0,05$), pentru evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale (-26%, $p=0,001$) și pentru AVC fatal și non-fatal (-38%, $p<0,001$), dar nesemnificativ în privința celorlalte obiective.

Oricum, reducerea de risc între grupul tratat și grupul de control nu diferă între femei și bărbați, indiferent de obiectiv, și nu există interacțiuni semnificative între tipul de tratament și sex, în așa fel încât scăderea proporțională a riscului este similară la femei și la bărbați.

Informații adiționale au fost aduse de alte studii recente, neincluse în metaanaliză anterior menționată, în SCOPE²⁰³, au fost randomizați 4973 de pacienți hipertensivi vârstnici să primească un ERA, candesartan sau placebo. Toți pacienții puteau primi orice alt tratament antihipertensiv în afara medicației de studiu pentru un mai bun control al tensiunii arteriale. Studiul a fost în final o comparație între grupul tratat cu candesartan și grupul de control, care primea altă medicație antihipertensivă. Reducerea tensiunii arteriale a fost puțin mai bună în grupul cu candesartan (3,2/1,6 mmHg), în care și obiectivul primar compus (AVC, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară) a avut tendința de a fi redus (-11 %, $p=0,19$). Obiectivul secundar, AVC non-fatal, a fost semnificativ redus (-28%, $p=0,04$). Alte studii cu control placebo vizau efectul altor BRA, losartan²⁰⁴ și irbesartan^{205,206} la pacienții cu diabet de tip II și nefropatie. Toate aceste studii

au arătat că medicația are efect renoprotector (a se vedea mai jos), dar nu există evidența beneficiilor pe obiective cardiovasculare secundare (pentru evaluarea cărora aceste studii nu au suficientă putere statistică). Din aceste studii recente, cu control placebo, se poate concluziona că reducerea TA cu ajutorul BRA poate aduce beneficii suplimentare, mai ales în prevenția AVC; la pacienți cu nefropatie diabetică poate încetini progresia bolii renale.

Studii care au ca obiective finale mortalitatea și morbiditatea prin comparația dintre medicamentul studiat și diverse alte clase terapeutice

În ultimii 5 ani mai multe studii randomizate au comparat loturi de pacienți tratați cu diverse clase terapeutice; cel mai adesea au fost comparate antihipertensive mai vechi (diuretice, betablocante) cu agenți mai noi (Ca antagoniști, IEC, BRA, alfablocante); numai ocazional au fost comparate clase terapeutice noi una cu cealaltă. Nouă studii^{100,167,207-213} incluzând 67 435 de pacienți randomizați ce au comparat calciu-antagoniștii cu medicamente mai vechi au fost recent revizuite de Staessen și Wang²¹⁴. Pentru nici unul dintre obiectivele considerate în această analiză (incluzând aici mortalitatea generală, mortalitatea cardiovasculară, evenimentele cardiovasculare, AVC, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă) valorile lui p (de heterogenitate) nu au atins semnificația statistică ($0,1 < p < 0,95$). Odd ratio global ce exprimă potențialul beneficiu al calciu-antagoniștilor vs terapii mai vechi a fost apropiat de 1 și nesemnificativ pe mortalitatea globală (0,98, 95% interval de confidență IC 0,92-1,03; $p=0,42$), mortalitatea cardiovasculară (1,03, 95% IC 0,95-1,11; $p=0,51$), toate evenimentele cardiovasculare (1,03, 95% IC 0,99-1,08; $p=0,15$) și infarct miocardic (1,02, 95% IC 0,95-1,10; $p=0,61$). Calciu-antagonism oferă protecție ușor mai ridicată împotriva AVC fatal și non-fatal comparativ cu medicamentele mai vechi. Pentru cele 9 studii combinate odd ratio pentru AVC a fost 0,92 (95% IC, 0,84-1,01; $p=0,07$). A atins semnificația statistică atunci când a fost exclus studiul CONVINCE²¹³, un mare studiu cu Verapamil. Pentru insuficiența cardiacă calciu-antagoniștii par să asigure o mai mică protecție față de terapia convențională, indiferent dacă studiul CONVINGE a fost (1,33, 95% IC 1,22-1,44; $p<0,0001$) sau nu a fost inclus (1,33, 95% IC 1,22-1,46; $p<0,0001$)

în datele analizate. Staessen și Wang au revăzut de asemenea cinci studii cu 46 553 de pacienți randomizați ce compară IEC cu terapii mai vechi ^{167,209,215-217}. Odd ratio global ce exprimă potențialul beneficiu al IEC vs terapie convențională a fost aproximativ 1 și nesemnificativ pentru mortalitatea generală (1,00, 95% IC 0,94-1,06; p=0,88), mortalitatea cardiovasculară (1,02, 95% IC 0,94-1,11; p=0,62), toate evenimentele cardiovasculare (1,03, 95% IC 0,94-1,12 p=0,59), infarctul miocardic (0,97, 95% IC 0,90-1,04; p=0,39) și insuficiența cardiacă (1,04, 95% IC 0,89-1,22; p=0,64). Comparativ cu terapiile mai vechi, IEC asigură ceva mai puțină protecție în privința AVC (1,10, 95% IC 1,01-1,20; p=0,03). Pentru mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară, AVC și infarct miocardic, valorile lui p au fost nesemnificative (0,16 < p < 0,88). În contrast, pentru totalitatea evenimentelor cardiovasculare (p=0,006) și pentru insuficiența cardiacă (p=0,04) heterogenitatea a fost semnificativă statistic datorită studiului ALLHAT ¹⁶⁷.

În studiul ALLHAT, pacienții care au luat lisinopril, comparativ cu cei care au luat clortalidona, au avut risc mai mare de AVC (1,15, 95% IC 1,02-1,30; p=0,02), insuficiență cardiacă (1,19, 95% IC 1,07-1,31; p<0,001)¹⁶⁷ și astfel de boală cardiovasculară combinată (1,10, 95% IC 1,05-1,16; p<0,001)¹⁶⁷.

Rezultate similare fuseseră anterior raportate în compararea alfablocantului doxazosin cu clortalidonă într-un braț al studiului ALLHAT, care fusese întrerupt prematur ¹⁶⁶. În timp ce ALLHAT se detașează ca fiind cel mai mare studiu dublu orb, ce implică pacienți hipertensivi, rezultatele sale sunt dificil de interpretat din câteva motive ce pot fi responsabile de heterogenitatea rezultatelor sale comparativ cu ale altor studii.

1. În ALLHAT 90% dintre pacienții randomizați erau deja sub terapie antihipertensivă, cel mai adesea diuretic; astfel, ALLHAT a testat continuarea diureticului vs. schimbarea claselor. Pacienților cu insuficiență cardiacă latentă sau compensată care primeau diuretic li s-a întrerupt tratamentul dacă nu erau în lotul cu clortalidonă.

2. Tensiunea arterială obținută a fost mai mare în lotul cu doxazosin (+2 mmHg), Amlodipină (+1,1 mmHg) și Lizinopril (+2,3 mmHg și 4,4 mmHg la pacienții afroamericani) decât în lotul cu clortalidonă. Probabil, acești factori explică de ce curbele Kaplan-Meyer devin divergente imediat după randomizare pentru insuficiența

cardiacă și după aproximativ 6 luni pentru AVC.

3. Agenții simpaticolitici folosiți ca terapie suplimentară (atenolol, clonidină și/sau rezerpină la alegerea medicului) au dus la un tip de tratament oarecum artificial care nu reflectă practica clinică modernă, nu este utilizat în mod obișnuit și care este cunoscut că potențează efectul antihipertensiv al diureticelor mai mult decât efectul IEC sau fablocantelor.

4. ALLHAT nu a inclus o evaluare sistematică a obiectivelor, ceea ce ar fi putut afecta evaluarea obiectivelor mai „slabe” (soft), de ex., insuficiența cardiacă congestivă.

În pofida acestor limitări, ALLHAT ^{166,167} singur sau alături de alte studii susține concluzia că beneficiile terapiei antihipertensive depind în mare măsura de scăderea tensiunii arteriale, ceea ce confirmă rezultatele preliminare ale metaanalizei B.P.L.T.T.C. (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration) ¹⁶³ și opinia exprimată în ghidurile OMS/ISH. Aceste concluzii sunt mai departe confirmate de rezultatele recente ale studiului INVEST (prezentate la întâlnirea ACC Chicago 2003), care compară un calciu antagonist - Verapamil - combinat cu un IEC - Trandolapril, cu un betablocant combinat cu un diuretic la pacienți hipertensivi cu boală coronariană. Nu s-a constatat nici o diferență semnificativă nici pe obiectivul primar (mortalitate de toate cauzele, infarct miocardic non-fatal și AVC), nici pe cele secundare.

Două studii recente au abordat o clasă nouă, BRA. Studiul LIFE ²¹⁸ a comparat losartanul cu atenolol la pacienți hipertensivi cu HVS timp de 4,8 ani (în medie); rezultatul a fost o reducere semnificativă (p=0,021) 13% a evenimentelor vasculare majore, în cea mai mare parte datorată reducerii semnificative p=0,001 cu 25% a AVC. Nu au fost diferențe de tensiune arterială între cele două grupuri tratate. Studiul SCOPE²⁰³ a fost inițiat ca o comparație a două loturi de pacienți vârstnici care primeau Candesartan sau placebo, dar din motive etice 85% dintre pacienții care inițial primeau placebo au primit terapie antihipertensivă (mai ales diuretice, betablocante sau antagoniști de calciu). În final, studiul este o comparație a tratamentelor antihipertensive cu/fără Candesartan. După 3,7 ani de tratament, s-a găsit o reducere de 11% a evenimentelor vasculare majore (fără semnificație statistică) și o reducere semnificativ statistică (p=0,02) de 28% a AVC non-fatal la pacienții tratați cu Candesartan,

în condițiile în care tensiunea arterială atinsă a fost mai mică în grupul cu Candesartan (cu 3,2/1,6 mmHg).

Studii randomizate bazate pe obiective intermediare

Hipertrofia ventriculară stângă

Multe studii au testat efectele diverșilor agenți antihipertensivi asupra hipertensiunii asociate cu HVS. Cele mai multe au evaluat masa ventriculului stâng pe ecocardiogramă, dar puține dintre ele au urmat criteriile suficiente de stricte pentru a oferi informații de încredere, în consecință metaanalizele nu pot furniza dovezi certe^{219,220}. Aceste studii la pacienți hipertensivi cu HVS nu pot avea lot placebo, dar pot compara terapii active; în studii trebuie inclus un număr mare de pacienți pentru a avea puterea statistică să detecteze mici diferențe între terapii și trebuie luate precauții speciale pentru a preveni regresia la medie sau erorile de citire dacă secvența evaluărilor nu este dublu orb.

Există foarte puține studii care respectă aceste criterii stricte și ele încă nu pot oferi rezultate incontestabile; studiul LIVE²²¹ aduce argumente în favoarea superiorității diureticului Indapamidă vs IEC - Enalapril după 12 luni, dar nu după 6 luni. Studiile ELLVERA²²², PRESERVE²²³ și FOAM²²⁴ au arătat regresie egală cu TEC (Lisinopril, Enalapril și respectiv Fosinopril) și cu antagoniști de calciu (Amlodipină, Nifedipină și Amlodipină). Studiul CATCH²²⁵ demonstrează regresie egală cu BRA, Candesartan și cu IEC - Enalapril. Studiul ELSA²²⁶ a raportat regresie egală după un an și patru ani cu un calciu-antagonist - Lacidipină și un betablocant - Atenolol. O serie de comparații între BRA și betablocant - Atenolol au arătat o regresie semnificativ mai mare cu BRA²²⁷⁻²²⁹. Efectul benefic al regresiei HVS a fost documentat de observația că aceasta este însoțită de o îmbunătățire a funcției sistolice²³⁰. Un studiu mare, pe termen lung (5 ani), LIFE²¹⁸, este în mod particular relevant pentru acest fapt, deoarece în același spirit cu datele din studiile Framingham și HOPE o reducere mai mare a HVS (diagnosticată ECG) cu Losartan a fost acompaniată de scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Aceleași rezultate au fost obținute și într-un substudiu din LIFE unde HVS a fost diagnosticată prin ecocardiografie²³³ și care confirmă rezultate obținute anterior pe loturi mai mici de pacienți^{234,235}. Este interesant de menționat că într-un alt studiu recent ce compară

Losartan cu Atenolol (REGAAL)²²⁹ deși diferența între reducerile masei ventriculului stâng a fost nesemnificativă statistic, s-au constatat efecte diferite pe concentrațiile peptidelor natriuretice (scăzute de Losartan, crescute de Atenolol) sugerând efecte opuse asupra complianței ventriculului stâng. Studii ulterioare vor investiga efectele terapiilor asupra indicilor de conținut de colagen și fibroză a peretelui ventricular mai degrabă decât efectele asupra masei ventriculului stâng.

Ateroscleroza peretelui arterial

Câteva studii randomizate compară efectele pe termen lung (2-4 ani) ale diferitelor tipuri de tratamente antihipertensive asupra grosimii intimă-medie în peretele arterei carotide. Dovezile arată în mod constant efectul benefic al antagoniștilor de Ca asupra acestui obiectiv. Un studiu placebo controlat a arătat superioritatea Amlodipinei vs placebo²³⁶; 3 studii au arătat superioritatea antagoniștilor de Ca (Isradipina²⁰⁷, Verapamil⁹⁸, Nifedipină²³⁷) vs terapie diuretică; un alt studiu a arătat superioritatea antagonistului calcic Lacidipină vs betablocant - Atenolol¹⁰⁰. Un studiu recent (ELSA)¹⁰⁰ a arătat un efect mai mare al Lacidipinei nu numai în încetinirea progresiei grosimii intimă-medie pe bifurcația arterei carotide comune, ci și în încetinirea progresiei plăcii, chiar regresia ei. Până de curând dovezile ce vizau IEC păreau contradictorii: un studiu placebo controlat arată lipsa efectului ramiprilului asupra grosimii intimă-medie pe carotida comună²³⁸, în timp ce un alt studiu arată încetinirea semnificativă a progresiei grosimii intimă-medie, măsurată la bifurcația carotidei, pe carotida internă și pe carotida comună²³⁹. Mai recent, rezultatele studiului PHYLLIS reconciliază observațiile din cele două studii anterioare raportând că IEC - fosinopril previne progresia grosimii intimă-medie observată la pacienți cu hidroclorotiazidă, dar acest efect se limitează la bifurcația carotidei, cu efect minor sau fără efect asupra peretelui carotidei comune²⁴⁰.

Funcția renală

Cele mai multe dovezi vizează funcția renală la pacienții diabetici. Acestea au fost recent revăzute¹⁶⁸. Pe scurt analiza studiilor cu scădere tensională mai mult sau mai puțin importantă sau cu adăugare de terapie activă vs terapie placebo arată că la pacienții diabetici cu nefropatie avansată progresia disfuncției renale poate fi încetinită prin adăugarea de BRA (Losartan²⁰⁴ sau Irbesartan²⁰⁵) vs placebo (cu o diferență de 3-4 mmHg

a tensiunii sistolice). Efecte consistente ale scăderii mai intensive a tensiunii arteriale au fost demonstrate asupra excreției proteinelor, deopotrivă asupra proteinuriei și microalbuminuriei. În această reevaluare recentă¹⁶⁸ din cele 6 studii pe pacienți diabetici care compară terapii cu diferiți agenți 4 (unul cu IEC vs betablocant²¹⁵, unul cu Ca antagonist vs diuretic²¹² și două cu IEC vs Ca antagonist^{156,241}) nu au arătat nici o diferență între efectele renoprotective ale medicațiilor comparate; în schimb un studiu cu BRA (irbesartan) vs. Ca antagonist (Amlodipină) a arătat întârzierea dezvoltării insuficienței renale²⁰⁵, iar un altul arată că BRA Losartan reduce incidența proteinuriei nou-apărute mai bine decât betablocantul atenolol²⁴². În studiul ALLHA în care un mare număr de pacienți au fost randomizați să primească clortalidonă, amlodipină sau lisinopril și care a inclus în proporție de 36% pacienți cu diabet, rezultatele au fost neconcludente în detectarea unei diferențe în ceea ce privește funcția renală, iar rezultatele în privința proteinuriei și microalbuminuriei nu sunt încă disponibile; acest rezultat se poate datora și faptului că în toate loturile s-a realizat un foarte bun control al tensiunii arteriale (134-136/75 mmHg)¹⁶⁷. La pacienți cu boală renală nondiabetică, o metaanaliză recentă, include 11 studii randomizate, comparând diverse terapii antihipertensive incluzând și IEC arată o încetinire semnificativă a evoluției bolii la pacienții ce ating tensiunea arterială 139/85 mmHg mai degrabă decât la cei care ating 144/87 mmHg. Oricum nu este clar dacă beneficiul poate fi atribuit IEC, cum sugerează unii autori²⁴³ sau scăderii tensiunii arteriale. Recent încheiatul studiu AASK²⁴⁴ a eșuat în a demonstra o reducere a progresiei disfuncției renale la pacienții afroamericani hipertensivi cu nefroscleroză prin reducerea tensiunii arteriale la 128/78 mmHg mai degrabă decât la 141/85 mmHg; totuși IEC s-au dovedit a fi oarecum eficienți decât betablocantele²⁴⁴ sau calciu-antagonistii²⁴⁵ în încetinirea declinului ratei filtrării glomerulare. Astfel, se pare că la pacienți cu boală renală nondiabetică utilizarea IEC este mai importantă decât scăderea agresivă a tensiunii arteriale, în timp ce la pacienții diabetici controlul agresiv al tensiunii arteriale pare a avea o importanță egală cu blocarea sistemului renină angiotensină. Oricum pare prudent că la pacienții cu boala renală nondiabetică tensiunea arterială să fie de asemenea scăzută.

Diabetul cu debut recent

Studiile care au monitorizat diabetul cu debut recent în timpul perioadei de urmărire au arătat că incidența diabetului zaharat nou descoperit scade când au fost folosiți IEC mai degrabă decât placebo¹⁵⁵, antagoniști de calciu vs diuretic sau betablocant²¹⁶, sau BRA vs betablocant^{218, 246} sau vs terapie uzuală²⁰³. ALLHAT¹⁶⁷ a raportat, de asemenea o mai mică incidență a diabetului nou descoperit la pacienții ce primeau amlodipină sau lisinopril, comparativ cu cei ce luau clortalidonă.

Strategii terapeutice

Principiile tratamentului medicamentos: monoterapie vs terapie combinată. Pentru mulți, dacă nu pentru toți pacienții hipertensivi, terapia trebuie începută gradat, urmărindu-se atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale în câteva săptămâni. Pentru a atinge aceste valori țintă o mare categorie de pacienți vor necesita terapie cu mai mult de un singur agent antihipertensiv. Proporția pacienților care au nevoie de terapie combinată va depinde de valorile de bază ale TA. Astfel, la hipertensivii de grad I monoterapia pare să fie mai frecvent urmată de succes, în ALLHAT, de exemplu, care a recrutat pacienți cu H TA de gradele I și II, cei mai mulți tratați cu monoterapie, 60% din ei au rămas pe monoterapie¹⁶⁷. În studiul HOT¹⁶⁰ pacienții recrutați aveau HTA stadiile II și III, iar după schimbarea medicației de la intrarea în studiu doar 25-40% din ei au atins valorile țintă ale TA diastolică cu monoterapia. În trialurile cu diabetici, majoritatea pacienților aveau cel puțin o schemă cu două medicamente, iar în două trialuri recente privind nefropatia diabetică^{204,205} au fost necesare în medie 2,5 până la 3,0 medicamente din alte clase de antihipertensive care să fie adăugate la inhibitorul de receptor de angiotensină folosit în studiu.

Astfel, în acord cu valorile de bază ale TA și cu prezența sau absența complicațiilor, pare a fi rezonabilă inițierea tratamentului deopotrivă cu o doză redusă dintr-un singur agent sau cu o combinație de doze mici din doi agenți hipotensori diferiți (Figura 2). În acest sens inițierea tratamentului cu terapie combinată a fost testat în trecut în studiul VA^{247,248}, mai recent în studiul PROGRESS¹⁵⁴. Dacă monoterapia cu doză mică nu dă succes în controlul TA, pasul următor trebuie să fie ori schimbarea agentului hipotensor cu altul, tot în doză mică, ori creșterea dozei de

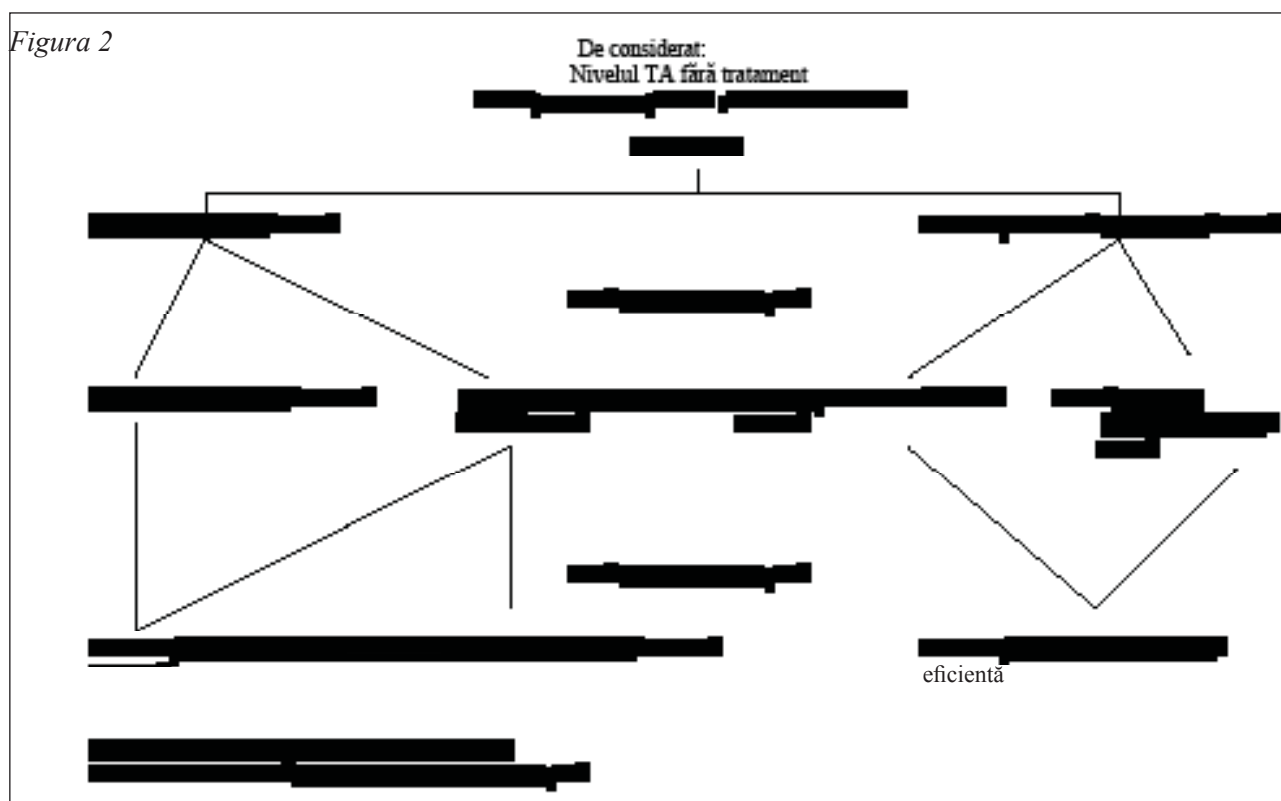
agent hipotensor, de multe ori însoțită de creșterea ratei de reacții adverse, ori trecerea la terapia combinată. Dacă inițierea s-a făcut cu 2 agenți antihipertensivi în doze mici, în caz de eșec fie se cresc dozele folosite, fie se adaugă un al treilea agent hipotensor în doză redusă.

Avantajul inițierii tratamentului cu monoterapie în doze mici este acela că, în cazul în care primul hipotensor nu este bine tolerat se poate trece la un alt agent antihipertensiv, alegându-se în final medicamentul cu cel mai bun răspuns hipotensor pentru fiecare pacient în parte (deopotrivă în termeni de eficacitate și tolerabilitate);

medicația genetică va furniza un suport solid în viitor în cazul unei asemenea proceduri laborioase și uneori frustrante deopotrivă pentru medic și pacient.

Un dezavantaj evident al inițierii tratamentului hipotensor cu 2 medicamente, chiar în doze mici, este acela al potențialei expuneri a pacientului la un agent hipotensor inutil, dar există și avantaje:¹ este de așteptat ca prin 2 medicamente cu mecanisme de acțiune diferite să fie controlate tensiunea arterială și complicațiile sale²; în terapia combinată se pot folosi doze mici din ambii agenți hipotensori, ceea ce poate însemna

Figura 2



Caseta 10. Monoterapie vs terapie combinată

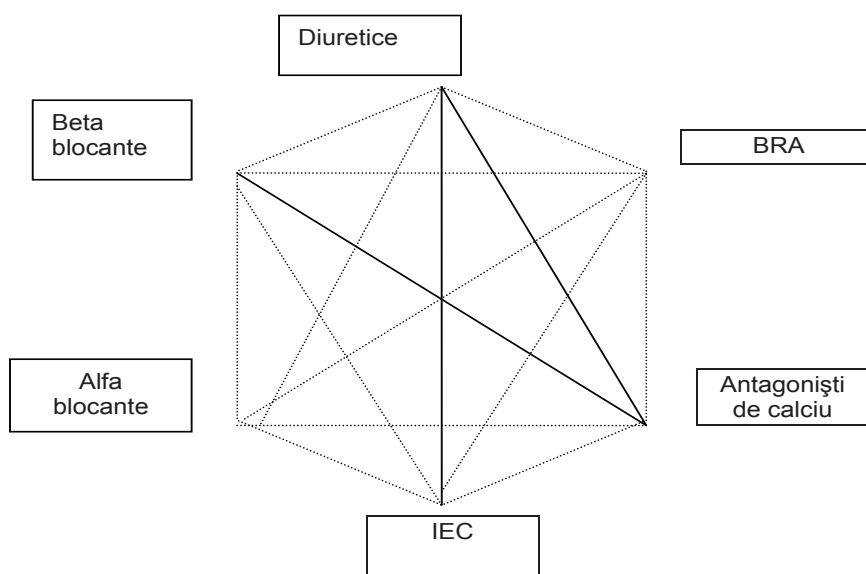
- La mulți, dacă nu la toți hipertensivii, terapia trebuie inițiată gradat, iar valorile țintă ale TA se vor atinge progresiv, în câteva săptămâni.
- Pentru a atinge valorile țintă de TA pentru o largă categorie de pacienți, este preferabil să fie utilizată o combinație de agenți hipotensori.
- În acord cu valorile de bază ale TA și prezența sau absența complicațiilor, pare rezonabilă inițierea tratamentului deopotrivă cu o doză redusă dintr-un singur agent sau combinație de agenți în doză redusă.
- Există avantaje și dezavantaje pentru ambele abordări.

o rată scăzută de reacții adverse și 3 în Europa, ca și pe alte piețe, există combinații de 2 hipotensoare într-o singură tabletă, ceea ce duce la optimizarea complianței. Următoarele combinații de 2 agenți hipotensivi care s-au dovedit a fi eficiente și bine tolerate (Fig. 3):

- diuretic și beta-blocant;
- diuretic și IEC sau antagonist de receptor de angiotensină;
- antagonist de calciu (dihidropiridinice) și betablocant;

- antagonist de calciu și IEC sau antagonist de receptori de angiotensină;
- antagonist de calciu și diuretic;
- alfablocant și betablocant;
- alte combinații (de exemplu, cu agenți hipotensivi cu acțiune centrală, de tipul agoniștilor de receptori alfa 2 sau modulatori de receptori de imidazolină I2 sau IEC și sartani) pot fi folosite dacă este necesar, iar în multe cazuri poate fi nevoie de 3 sau chiar 4 medicamente.

Figura 3



Posibile combinații ale diferitor clase de agenți antihipertensivi. Combinațiile cu cele mai raționale sunt reprezentate cu linie continuă. În casete sunt prezentate clasele de agenți antihipertensivi, care aduc beneficii în trialuri controlate intervenționale. IEC – inhibitori ai enzimei de conversie. BRA – blocanți ai receptorilor de angiotensină 1.

Este de recomandat folosirea preparatelor cu durată lungă de acțiune, care să asigure acoperirea pe 24 de ore și administrarea o dată pe zi. Acest tip de medicație asigură pe de o parte o bună complianță a pacientului la tratament și, pe de altă parte o minimalizare a variabilității valorilor de tensiune arterială, asigurându-se în acest fel o protecție solidă împotriva riscului de evenimente cardiovasculare majore și afectarea organelor țintă^{249,250}

O atenție specială trebuie acordată reacțiilor adverse, chiar și atunci când sunt simptome aparent minore, pentru că ele pot constitui cauze importante de non-complianță. Pacienții trebuie

chestionați despre posibile efecte adverse, iar dozele precum și medicamentele, alese în consecință. Anumite reacții adverse pot fi apanajul clasei respective, cu o incidență similară pentru toți componenții clasei (de exemplu, tusea la IEC), în timp ce, pentru unele reacții adverse există compuși din aceeași clasă care au o probabilitate mai mică de a induce reacții adverse specifice clasei (de exemplu, fatigabilitate mai rar/măi puțin exprimată la unele beta-blocante sau sindrom Raynaud mai rar cu medicamentele vasodilatatoare; dintre antagoniștii de calciu, dihidropiridinele nu induc constipație, iar diltiazemul și verapamilul nu induc tahicardie).

Alegerea medicamentelor antihipertensive.
Un număr mare de trialuri randomizate, deopotrivă cele care compară (medicație activă vs placebo sau două medicații activă diferite confirmă concluziile precedentului ghid european de tratament al hipertensiunii arteriale^{3,4} și ale OMS/ISH² și anume că principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv sunt determinate de scăderea per se a valorilor tensiunii arteriale.

Totuși, există și dovezi ale eficacității diferite ale diverselor clase de medicamente pe anumite grupuri de pacienți. De exemplu, antagoniștii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienți în prevenția accidentelor vascular-cerebrale decât beta blocantele²¹⁸ sau terapia obișnuită²⁰³, în special la cei cu hipertrofie ventriculară stângă²¹⁹ sau la vârstnici²⁰³, de asemenea diureticele tiazidice, singure sau în combinație cu alți compuși, ar

putea fi mai utile decât alți agenți hipotensori în prevenirea insuficienței cardiace congestive^{212,167}; tratamentul cu IEC și antagoniștii de receptori de angiotensină a fost dovedit a întârzia rata de progresie a afectării renale în nefropatia diabetică și non-diabetică^{206,243-245}; antagoniștii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienți decât beta blocantele în regresia hipertrofiei ventriculare stângi^{218,227-229}; antagoniștii de calciu s-au dovedit mai eficienți decât diureticele^{98,207,237} sau beta-blocantele¹⁰⁰, iar IEC sunt mai eficienți decât diureticele²⁰⁴ în încetinirea procesului de ateromatoză carotidiană. Nu în ultimul rând, medicamentele nu sunt egale în ceea ce privește reacțiile adverse pentru fiecare pacient în parte, aspect care va influența și el alegerea medicației în funcție de preferințele pacientului, pentru o mai bună complianță și succesul terapiei.

Caseta II. Alegerea tratamentului antihipertensiv

- Beneficiile principale ale tratamentului antihipertensiv se datorează scăderii în sine a TA.
- De asemenea, există dovezi că anumite clase de droguri ar putea avea efecte diferite în sine sau la grupuri speciale de pacienți.
- Drogurile nu sunt echivalente din punct de vedere al reacțiilor adverse, mai ales la anumiți pacienți.
- Clasele principale de agenți antihipertensivi - diuretice, beta blocante, antagoniștii de calciu, IEC, antagoniștii de receptori de angiotensină - sunt corespunzătoare pentru inițierea și menținerea terapiei.
- A pune accentul pe identificarea clasei de inițiere a terapiei nu mai constituie la ora actuală o necesitate, datorită faptului că pentru a atinge nivelul țintă al TA este necesară folosirea a două sau mai multe droguri în combinație.
- Având în vedere spectrul dovezilor disponibile, alegerea drogurilor va fi influențată de mai mulți factori, inclusiv.
 - Experiența anterioară a pacientului cu droguri antihipertensive.
 - Costul terapiei.
 - Profilul de risc, prezența sau absența afectării de organe țintă, boala cardiovasculară sau renală clinic manifestă sau diabetul.
- Preferințele pacientului.

Așadar, se poate concluziona că principalele clase de hipotensoare - diuretice, betablo-cante, antagoniștii de calciu, IEC și antagoniști de receptori de angiotensină - pot fi folosite la inițierea și menținerea terapiei antihipertensive. Deși întreruperea singurului trial care a testat un alfablocant (brațul cu doxazosin din AILHAT¹⁶⁶) a fost criticată, dovezile în favoarea utilizării unui alfa-blocant sunt mult mai sărace în raport cu cele ale beneficiului obținut prin utilizarea altor agenți hipotensori; totuși alfa-blocantele pot fi luate în considerare mai ales pentru terapia combinata. Hipotensoarele cu acțiune centrală (agoniștii adrenoreceptorilor alfa 2 și modulatorii receptorilor de imidazolină 12) pot fi de asemenea de folos în terapia combinată. Tentativa de a identifica

prima clasă de medicamente cu care să fie inițiat tratamentul este, probabil desuetă, mai ales că în marea majoritate a cazurilor pentru atingerea valorilor ținta ale tensiunii arteriale este nevoie de două sau mai multe medicamente, în special la cei cu tensiune arterială inițială mare și leziuni de organe țintă.

În cadrul paletelor de hipotensoare disponibile pe piață alegerea medicamentelor antihipertensive va fi influențată de o serie de factori, cum ar fi:

1. Experiența anterioară, favorabilă sau nefavorabilă a pacientului cu o anumită clasă de medicamente.

2. Costul medicamentelor, în raport cu posibilitățile fiecărui pacient sau cu sistemul de

asigurări de sănătate, urmărindu-se ca prețul medicației să nu fie disproporționat în raport cu eficacitatea și tolerabilitatea pentru fiecare pacient în parte.

3. Profilul de risc cardiovascular apreciat individual.

4. Prezența de leziuni ale organelor țintă, de boală cardiovasculară evidențiară clinic, boală renală sau diabet zaharat.

5. Prezența patologiei asociate sau a factorilor care favorizează sau limitează utilizarea de medicamente hipotensoare.

6. Riscul interacțiunii medicamentoase cu alte medicamente folosite concomitent de pacient.

Clinicianul trebuie să cântărească individual alegerea medicamentelor pentru fiecare pacient, ținând cont de toți factorii enumerați, ca și

de preferința pacientului. Indicațiile sau contra-indicațiile diverselor clase de medicamente sunt prezentate în tabelul 7, iar alegerea tratamentului în condiții speciale va fi discutată în secțiunea următoare.

Abordări terapeutice în condiții speciale Vârstnici

În urma studiilor randomizate controlate placebo nu mai există decât puține dubii în ceea ce privește reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare la hipertensivi, vârstnici, tratați, indiferent dacă aceștia au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată^{199,200}. În timp ce studiile clinice randomizate cu medicație antihipertensivă la vârstnici includ de regulă pacienți în vârstă

Tabelul 7. Indicații și contraindicații pentru principalele clase de medicamente antihipertensive

Clasa	Condiții în care utilizarea este favorabilă	Contraindicații	
		Absolute	Posibile
Diuretice tiazidice	IC congestivă; hipertensivi vârstnici; HTA sistolică izolată; hipertensivi de origine africană	Guta	Sarcina
Diuretice de ansă	IR; IC congestivă		
Diuretice antialdosteronice	IC congestivă; Stare post im	IR; Hiperkalemie	
Betablocante	Angina pectorală; Post infarct miocardic; IC congestivă; sarcină; tahiaritmii	Astm bronșic; Boală pulmonară cronică obstructivă; Bloc AV grad 2 sau 3	Boală vasculară periferică; Intoleranță la glucoză, Atleți și pacienți fizic activi
Antagonice de calciu (dihidropiridinc)	Vârstnici; HTA sistolică izolată; Angină pectorală; Boală vasculară periferică; Ateroscleroză carotidiană; Sarcină		Tahiaritmii; IC congestivă
Antagoniști de calciu (Verapamil, Diltiazem)	Angină pectorală; Ateroscleroză carotidiană; Tahicardie supraventriculară	Bloc AV grad 2 sau 3;	
Inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IEC)	IC congestivă; Disfuncție VS; Post infarct miocardic; Nefropatie non-diabetică, Nefropatie diabetică tip I; Proteinurie	Sarcină; Hiperkalemie; Stenoză de artere renale bilaterală	
Blocant de receptori de angiotensină II (blocați de AT)	Nefropatie diabetică tip II; Microalbuminurie diabetică; Proteinurie; Hipertrofie ventriculară stângă; Tuse la IEC	Sarcină; Hiperkalemie; Stenoză de artere renale bilaterală	
Alfa-blocante	Hiperplazie prostatică benignă (HPB) Hiperlipidemie	Hipotensiune ortostatică	IC congestivă

AV, atrioventricular; VS, ventricul stâng.

de cel puțin 60 de ani, o recentă metaanaliză arată că evenimentele cardiovasculare combinate fatale și nefatale sunt semnificativ reduse la subiecții de 80 de ani și peste, dar mortalitatea de cauză generală nu a fost redusă²⁵¹. Cele mai mari studii randomizate cu control placebo care au folosit medicație antihipertensivă versus placebo sau nici un tratament, la pacienți vârstnici cu hipertensiune sistolo-diastolică au folosit ca primă linie de tratament un diuretic sau un beta blocant²⁰¹. În studiile de hipertensiune sistolică izolată, prima linie de tratament a cuprins un diuretic¹⁴ sau calciu blocant din clasa dihidropiridinelor¹⁵. Tratamentul a fost inițiat cu ultima clasă de medicamentele în cele 2 studii mai puțin ortodoxe, efectuate în China, unul pe pacienți cu hipertensiune sistolo-diastolică²⁵², celălalt pe pacienți cu hipertensiune sistolică izolată²⁵³. În toate aceste studii, terapia activă a fost superioară celei placebo sau lipsei tratamentului. Alte clase de medicamente au fost folosite în mod frecvent în studii în care medicamente “mai noi” erau comparate cu medicamente “mai vechi”. Studiul STOP-2²⁰⁹ a demonstrat că incidența evenimentelor cardiovasculare este similară la vârstnicii hipertensivi randomizați pentru a primi un antagonist de cal-

ciu, un IEC, sau o terapie convențională cu un diuretic și/sau un beta blocant, sau ALLHAT¹⁶⁷ a arătat că un diuretic, un antagonist de calciu ori un IEC influențează evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură la pacienții vârstnici peste 65 de ani. Studiul LIFE²¹⁸ a demonstrat că la pacienții hipertensivi cu vârste între 55 și 80 de ani și hipertrofie ventriculară obiectivată, antagonistul de receptor de angiotensină II losartan, s-a dovedit a fi mai eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare, în particular, a accidentului vascular cerebral, decât beta blocantul - atenolol; același lucru este de asemenea demonstrat la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată²⁵⁴. SCOPE²⁰³ a arătat o reducere a accidentelor vasculare nefatale la pacienții hipertensivi cu vârste de 70 de ani și peste, tratați cu o schemă antihipertensivă, conținând un antagonist de receptor al angiotensinei candesartan în comparație cu pacienții care primeau un regim antihipertensiv fără candesartan. Este astfel evident faptul că există beneficii la pacienții vârstnici tratați cu cel puțin una dintre următoarele clase medicamentoase: diuretice, betablocante, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie și antagoniști ai receptorului de angiotensină.

Caseta 12. Tratamentul antihipertensiv la vârstnici

- Conform studiilor randomizate placebo-controlate, nu există îndoială că vârstnicii beneficiază de terapia antihipertensivă în ceea ce privește reducerea mortalității și a morbidității cardiovasculare, indiferent dacă aceștia au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată.
- Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să respecte recomandările generale, dar aceasta trebuie să fie făcută în mod gradat, în special la indivizii mai sensibili.
- Măsurarea presiunii arteriale ar trebui de asemenea să fie efectuată în ortostatism, pentru a exclude de la tratament indivizii cu hipotensiune ortostatică marcată.
- Mulți pacienți vârstnici au și alți factori de risc, afectări ale organelor țintă și condiții cardiovasculare asociate, caz, în care alegerea primului medicament antihipertensiv trebuie atent cântărită.
- Mulți pacienți vârstnici necesită două sau mai multe antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale, în special pentru că adesea este dificil să scazi tensiunea arterială diastolică sub 140 mmHg.
- O metaanaliză recentă a concluzionat că la subiecții în vârstă de 80 de ani și peste, evenimentele cardiovasculare fatale și nefatale, dar nu și mortalitatea, sunt reduse sub tratament antihipertensiv.

Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să urmeze recomandările generale ale ghidărilor. Mulți pacienți au și alți factori de risc, afectări ale organelor țintă și condiții cardiovasculare asociate, la care alegerea medicamentului de primă intenție trebuie atent cântărită. Mai mult, numeroși pacienți vor avea nevoie de două sau de mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale, deoarece în mod particular este adesea dificil să cobori nivelul

tensiunii arteriale sistolice sub 140 mmHg^{165,225}. Tensiunea arterială diastolică optimă este mai puțin clar definită. Într-o analiză importantă post-hoc investigatorii SHEP au evaluat rolul tensiunii arteriale diastolice de-a lungul tratamentului la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată²⁵⁶. Ei au ajuns la concluzia că atingerea unei valori a presiunii diastolice de sub 70 mmHg, în special, sub 60 mmHg, identifică un grup la risc mare care are un prognostic mai prost. Acești pacienți

au fost probabil supratratați. Sunt necesare studii ulterioare pentru a determina cât de mult poate fi scăzută presiunea arterială diastolică la pacienții vârstnici care au numai hipertensiune sistolică izolată, la care tensiunea arterială sistolică nu este controlată sub tratament.

Diabetul zaharat

Incidența hipertensiunii arteriale este crescută la pacienții cu diabet zaharat²⁵⁷. Formele principale de tulburări hiperglicemice includ diabetul zaharat de tipul 1 (distrugerea celulelor beta pancreatice conducând de obicei la deficit absolut de insulină) și diabetul zaharat de tipul 2 (situându-se în predominanța rezistenței la insulină cu deficit relativ de insulină și predominanța defectului de secreție cu rezistență la insulină²⁵⁸. Tipul 2 de diabet este de departe forma cea mai des întâlnită, apărând cu o frecvență de 10-20 de ori mai mare decât tipul 1²⁵⁹. Pacienții hipertensivi prezintă adesea o stare cunoscută ca “sindrom metabolic”, care asociază rezistența la insulină (cu hiperinsulinemie concomitentă), obezitate centrală și dislipidemie caracteristică (trigliceride plasmatice crescute HDL colesterol scăzut)^{37,260}. Acești pacienți sunt predispuși la dezvoltarea tipului 2 de diabet²⁶¹.

În tipul 1 de diabet, hipertensiunea reflectă adesea debutul unei nefropatii²⁶², în timp ce o mare parte a pacienților hipertensivi au încă normoalbuminurie în momentul diagnosticării

tipului 2 de diabet²⁶³. Prevalența hipertensiunii (definită ca tensiune arterială > 140/90 mmHg) la pacienții tip 2 de diabet și normoalbuminurie este foarte înaltă (71%), crește încă și mai mult, până la 90% în prezența microalbuminuriei²⁶⁴. Coexistența hipertensiunii și diabetului zaharat (fie tipul 1 sau 2) crește substanțial riscul complicațiilor macrovasculare, inclusiv al accidentului vascular cerebral, bolii ischemice coronariene, insuficienței cardiace bolii vasculare periferice, și este responsabilă de mortalitatea cardiovasculară excesivă^{262,265}. Prezența microalbuminuriei este în egală măsură un marker al afectării renale, cât și un indicator al riscului cardiovascular crescut^{266,267}. Există de asemenea dovezi că hipertensiunea accelerează dezvoltarea retinopatiei diabetice²⁶⁸. Nivelul tensiunii arteriale atins în timpul tratamentului influențează în mare măsură evoluția pacienților diabetici. La pacienții cu nefropatie diabetică, rata progresiei bolii renale este în relație directă cu tensiunea arterială până la valori de 130 mmHg pentru sistolică și 70 mmHg pentru diastolică^{269,270}. Tratamentul agresiv al hipertensiunii protejează pacienții cu tip 2 de diabet împotriva evenimentelor cardiovasculare. După cum s-a menționat mai sus, obiectivul primar al tratamentului antihipertensiv este de a coborî tensiunea arterială sub 130/80 mmHg ori de câte ori este posibil, tensiunea arterială optimă fiind cea mai mică valoare tolerată.

Caseta 13. Tratamentul antihipertensiv al diabeticului

- Măsurile non-farmacologice (în special, scăderea în greutate și reducerea aportului de sare) ar trebui încurajate la toți pacienții cu tip 2 de diabet, independent de existența hipertensiunii arteriale. Aceste măsuri ar putea fi suficiente pentru a normaliza tensiunea arterială la pacienții cu tensiune de graniță sau hipertensiune grad I și este de așteptat să faciliteze controlul tensiunii arteriale de către agenții antihipertensivi.
- Valorile țintă ale tensiunii arteriale care trebuie atinse fie sub terapie comportamentală, fie sub terapie farmacologică sunt de sub 130/80 mmHg.
- Pentru a atinge aceste ținte, cel mai adesea va fi nevoie de o combinație medicamentoasă.
- Este recomandat ca toți agenții antihipertensivi eficace și bine tolerați să fie folosiți în general în asocieră.
- Datele existente arată că renoprotecția beneficiază de includerea în mod regulat a unui IEC în tipul 1 de diabet și a unui blocant de receptor de angiotensină în tipul 2 de diabet.
- La pacienții cu tip 2 de diabet cu tensiune arterială la limită, care pot atinge valorile țintă ale tensiunii arteriale sub monoterapie, medicamentul de inițiere ar trebui să fie un blocant al sistemului renină-angiotensină.
- Depistarea microalbuminuriei la diabeticii de tip 1 sau 2 reprezintă indicație de tratament antihipertensiv, în special cu un blocant al sistemului renină-angiotensină, independent de valorile tensiunii arteriale.

Creșterea în greutate este un factor critic în progresia tipului 2 de diabet²⁷¹. O componentă-cheie a controlului este evitarea supraponderalității prin toate mijloacele indicate mai sus, în special prin restricție calorică, și scăderea aportului de sare, deoarece există o relație puternică între obezitate, hipertensiune, sensibilitatea la sodiu și rezistența la insulină²⁷².

Nici un studiu major nu a fost efectuat pentru a evalua efectul scăderii tensiunii arteriale asupra morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții hipertensivi cu diabet de tip 1. Totuși există dovezi solide că terapia antihipertensivă cu diuretice și betablocante întârzie progresia nefropatiei la acești pacienți²⁷³. La pacienții cu albuminurie și tip 1 de diabet, cea mai bună protecție împotriva deteriorării funcției renale este realizată de inhibiția EC²⁷⁴. Rămâne necunoscut dacă antagoniștii de receptor de angiotensină II sunt la fel de eficace în această indicație.

În tipul 2 de diabet, efectele medicației antihipertensive asupra complicațiilor cardiovasculare au fost comparate în mai multe studii randomizate cu control placebo, care au fost reanalizate recent¹⁶⁸. Dovezile de superioritate sau inferioritate ale diferitelor clase de antihipertensive sunt încă vagi și contradictorii. Din nefericire, cele mai multe comparații au fost făcute în studii relativ mici sau substudii ale studiilor mai mari, fiecare în parte neavând puterea necesară pentru a testa diferențele relativ mici care sunt așteptate. Superioritatea IEC în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore este limitată la două studii, unul cu IEC vs. diuretice sau betablocante²¹⁶, celălalt IEC vs. blocante ale canalelor de calciu¹⁶², sau în analize ale evenimentelor de cauză specifică, pentru care puterea studiului a fost încă și mai mică. ALLLIAT¹⁶⁷ nu a reușit să evidențieze diferențe între rata evenimentelor cardiovasculare la diabeticii de tip 2 incluși în număr mare în acest studiu, randomizați pentru a primi un diuretic, un blocant al canalelor de calciu sau un IEC. Date recente despre antagonism de receptor de angiotensină II au arătat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare, a morții de cauză cardiovasculară și a mortalității globale la diabeticii, când losartanul a fost comparat cu atenololul²⁴². Dacă obiectivele renale sunt, de asemenea luate în considerare (vezi deasupra), beneficiile antagoniștilor de receptor de angiotensină II devin mai evidente. Studiul IDNT²⁰⁵ a arătat o reducere a disfuncției și insuficienței renale prin

folosirea irbesartanului în raport cu amlodipina, iar studiul LIFE²⁴² a arătat că losartanul reduce mai mult decât atenololul incidența proteinuriei nou-diagnosticate.

În concluzie, în virtutea consensului că tensiunea arterială la pacienții diabetici de tip 2 trebuie scăzută, ori de câte ori este posibil, sub 130/80 mmHg, apare ca rezonabilă recomandarea că toți agenții antihipertensivi eficace și bine tolerați pot fi folosiți, de obicei în combinație. Datele disponibile sugerează că renoprotecția se poate realiza prin includerea în mod regulat a antagonistului de receptor de angiotensină II în aceste combinații și că, la pacienții cu tensiune arterială de graniță la care uneori se pot atinge valorile-țintă ale tensiunii arteriale cu monoterapie, primul medicament folosit ar trebui să fie antagonistul de receptor de angiotensină II. În fine, depistarea microalbuminuriei la tipul 1 sau 2 de diabet reprezintă indicație de terapie antihipertensivă, în special cu un blocant al sistemului renină-angiotensină, indiferent de valorile tensiunii arteriale.

Boala cerebrovasculară concomitentă

Datele despre beneficiile terapiei antihipertensive la pacienții care au suferit deja un AVC sau un ATT (prevenție secundară) au fost echivoce și nu se puteau face recomandări clare, până când publicarea studiilor recente care au arătat clar beneficiile scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu manifestări de boală cerebrovasculară în antecedente, chiar dacă tensiunea arterială inițială era în limite normale. Studiul PATS, studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo²⁷⁵ a demonstrat pe 5665 pacienți cu AIT sau istoric de AVC fără sechele severe că scăderea tensiunii arteriale cu 5/2mmHg cu un diuretic (indapamida) a redus incidența accidentului vascular total cu 29% ($P < 0.001$), cu un beneficiu absolut la 3 ani de 29 evenimente la 1000 participanți; rezultatele au fost similare la pacienții hipertensivi și normotensivi. Studiul PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)¹⁵⁴ a avut ca scop determinarea efectelor scăderii tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi și non-hipertensivi cu antecedente de AVC sau AIT (stabilit clinic). Tratamentul activ constând într-un cocktail flexibil, format dintr-un IEC, cu adăugarea indapamidei la discreția medicului curant, a redus incidența AVC cu 28% ($P < 0.0001$) și incidența evenimentelor cardiovasculare totale cu 26% ($P < 0.0001$). S-au înregistrat reduceri similare ale

riscului de AVC și de evenimente cardiovasculare în subgrupurile de hipertensivi și non hipertensivi (în total $P < 0.01$).

Este încă disputat dacă tensiunea arterială crescută în AVC acut ar trebui scăzută, în ce măsură, și cu ce mijloace, și există mai multe întrebări decât răspunsuri, dar se desfășoară încă studii în acest sens. O declarație a unui colectiv al ISH a fost publicată de curând ²⁷⁷.

Boala coronariană ischemică și insuficiența cardiacă asociate

Riscul unui eveniment recurent la pacienții cu boală coronariană ischemică este semnificativ influențat de nivelul tensiunii arteriale ²⁷⁷, iar hipertensiunea este frecvent o stare clinică prezentă sau trecută la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă ²⁷⁸. Totuși doar puține studii au testat efectele scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu boală ischemică coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă. La hipertensivii cu semne de boală cardiacă ischemică în antecedente studiul HOT a evidențiat o reducere semnificativă a AVC cu cât tensiunea arterială țintă a fost mai mică și nu a găsit nici o dovadă a curbei în forma de J.

Recentul studiu INVEST a arătat că pacienții cu boală coronariană cunoscută au o incidență similară a evenimentelor coronariene noi atunci când sunt tratați cu o asociere de verapamil (plus eventual un IEC) sau un betablocant (plus eventual un diuretic).

În afara studiului INVEST, mulți dintre agenții antihipertensivi mai comuni au fost evaluați la pacienții cu boală ischemică coronariană sau insuficiență cardiacă, având obiective altele decât scăderea tensiunii arteriale. Beta blocantele, IEC și compușii antialdosteronici sunt bine integrați în regimurile terapeutice de prevenție a evenimentelor cardiovasculare și în creșterea supraviețuirii pacienților care au suferit un IMA și cu insuficiența cardiacă ²⁷⁹⁻²⁸⁴, dar cât din beneficiu se datorează scăderii concomitente a tensiunii arteriale și cât acțiunii specifice a medicamentului nu a fost încă clarificat ²⁸⁵.

Marea majoritate (80%) a participanților în studiul HOPE aveau boala ischemică coronariană. La acești pacienți, tratamentul cu un IEC în plus față de altă medicație a redus în mod marcat evenimentele cardiovasculare și decesele comparativ cu placebo ¹⁵⁵, dar aici scăderea tensiunii arteriale ar fi putut juca un rol major, argument susținut de datele recente din ALLHAT, care arată o incidență similară a obiectivelor primare

coronariene la pacienții tratați cu tiazidic sau un blocant al canalelor de calciu sau un IEC (mai mult de 50% din participanții în ALLHAT aveau antecedente sau semne de boală cardiovasculară aterosclerotică) ¹⁶⁷. ALLHAT a evidențiat de asemenea superioritatea diureticelor tiazidice față de un blocant al canalelor de calciu din clasa dihidropiridinelor și față de un IEC în prevenirea insuficienței cardiace congestive ¹⁶⁷, dar superioritatea diureticului față de IEC ar putea depinde în mare măsură de controlul mai slab al tensiunii arteriale (în special, la afroamericani) în grupul tratat cu IEC (prescris fără un diuretic în acord cu design-ul studiului). Diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă în ALLHAT a fost, de asemenea îndoielnic ²⁸⁶. Sunt de asemenea date care sprijină folosirea antagoniștilor de receptor de angiotensina II în insuficiența cardiacă congestivă ca alternativă la IEC sau în combinație cu IEC ^{288,289}. Rolul blocanților de canale de calciu în prevenția evenimentelor coronariene a fost dovedit în ALLHAT, care a arătat ca tratamentul cu o dihidropiridină cu durată lungă de acțiune este la fel de eficace ca acela cu alți agenți antihipertensivi ¹⁶⁷. Blocanții canalelor de calciu par a fi mai puțin eficace în prevenirea insuficienței cardiace congestive, însă o dihidropiridină cu durată lungă de acțiune poate fi folosită dacă hipertensiunea este rezistentă la alți agenți ²¹⁹.

Pacienții hipertensivi cu alterarea funcției renale

Vasoconstricția renală este întâlnită în stadiile inițiale ale hipertensiunii arteriale esențiale și este reversibilă după administrarea blocanților canalelor de calciu și a IEC ²⁹². În stadiile mai avansate ale bolii, rezistența vasculară renală este crescută permanent ca o consecință a leziunilor structurale ale vaselor renale (nefroscleroză). Înainte ca terapia antihipertensivă să devină disponibilă, afectarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune primară. În 1955 Pereni a raportat că proteinuria era prezentă în 42% din cazuri și insuficiența renală cronică în 18%, dintr-o serie de 500 pacienți, pe care i-a urmărit până la deces ²⁹³. În această serie, speranța de viață după instalarea disfuncției renale a fost raportată a fi nu mai mare de 5-7 ani. După cum s-a discutat mai sus, protecția renală la diabetici necesită două condiții esențiale: în primul rând obținerea unui control foarte strict al tensiunii arteriale ($< 130/80$ mmHg; și chiar mai mult, $< 125/75$ mmHg, când proteiuria este peste 1g/zi); și în al doilea rând scă-

derea proteinuriei sau albuminuriei (micro- sau macro-) la valori cât mai apropiate de normal. Pentru obținerea celui de-al doilea obiectiv este necesară blocarea efectelor angiotensinei II (fie cu un IEC, fie cu un antagonist de receptor al angiotensinei II). Adăugarea unui diuretic ca a doua linie de tratament este de obicei recomandată (un diuretic de ansă dacă nivelul creatininei este $>2\text{mg/l}$), însă poate fi luată în considerare și altă combinație, în special cu un blocant al canalelor de calciu. Pentru a preveni sau întârzia dezvoltarea nefrosclerozei, cel puțin la pacienții hipertensivi afroamericani, blocada sistemului renină-angiotensină a fost raportată a fi mai importantă decât atingerea unor valori foarte scăzute ale tensiunii arteriale²⁴⁴, însă nu este sigur dacă acest lucru este valabil pentru întârzierea insuficienței renale non-diabetice la alte grupuri etnice. Per total, pare prudentă inițierea terapiei la pacienții cu funcție renală redusă (diabetici sau non-diabetici) în special dacă este însoțită de proteinurie, cu un IEC sau cu un antagonist al receptorului de angiotensină II, și apoi adăugarea altor agenți antihipertensivi pentru a scădea intensitatea tensiunii arteriale. Un studiu recent sugerează că blocada duală a sistemului renină-angioten-

sină (cu un IEC și un antagonist al receptorului de angiotensină II) este foarte eficientă în scăderea tensiunii arteriale și a proteinuriei în stadiile avansate ale afectării renale²⁹⁴. În mod frecvent, o intervenție terapeutică integrată (antihipertensive, statine, antiagregante plachetare etc.) (vezi deasupra) trebuie luată în considerare la pacienții cu disfuncție renală, în special diabetici, datorită creșterii concomitente a riscului cardiovascular total²⁹⁵.

Hipertensiunea în sarcină

Tulburările hipertensive la femeile însărcinate rămân o cauză majoră a morbidității și mortalității maternale, fetale și neonatale, nu numai în țările mai puțin dezvoltate, dar și în cele industrializate, fiziologic, tensiunea arterială scade, în mod normal, în al doilea trimestru, atingând o medie cu 15 mmHg mai mică fără de valorile dinaintea sarcinii, în al treilea trimestru, tensiunea arterială revine sau depășește nivelele din perioada dinaintea sarcinii. Această fluctuație are loc la femeile normotensive, la cele cu antecedente de hipertensiune, dar și la cele care vor dezvolta hipertensiune specifică perioadei de sarcină.

Caseta 14. Tratamentul antihipertensiv la pacienții cu disfuncție renală

- Înainte ca terapia antihipertensivă să devină disponibilă, afectarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune esențială.
- Protecția renală la diabetici are două cerințe principale:
 - controlul strict al tensiunii arteriale ($<130/80$ mmHg și chiar mai puțin dacă proteinuria este >1 g/zi);
 - scăderea proteinuriei la valori cât mai apropiate de normal.
- Scăderea proteinuriei fie cu un IEC, fie cu un antagonist al receptorului de angiotensină U este necesară.
- Pentru atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale, terapia combinată este deseori necesară, prin adăugarea unui diuretic sau a unui blocant al canalelor de calciu.
- Pentru a preveni sau întârzia nefroscleroza la pacienții hipertensivi non-diabetici, blocada sistemului renină-angiotensină pare a fi mai importantă decât atingerea unor valori foarte joase ale tensiunii arteriale, însă datele sunt până acum limitate la pacienții afroamericani, studii adecvate pe alte grupuri etnice fiind necesare. Pare a fi prudentă totuși scăderea agresivă a tensiunii arteriale la toți pacienții hipertensivi cu funcție renală modificată.
- O intervenție terapeutică integrată (antihipertensive, statine, antiagregante plachetare, etc.) constantă trebuie luată în considerare la pacienții cu leziuni renale.

Definirea hipertensiunii în perioada de sarcină nu este uniformă. Definiția hipertensiunii includea o creștere a tensiunii arteriale pe parcursul celui de-al doilea trimestru, de la valoarea de bază din primul trimestru. Acum însă se preferă o definiție bazată pe valori absolute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică mai mare sau egală cu 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică mai mare sau egală cu 90 mmHg).

Este esențial să se confirme tensiunea arte-

rială ridicată în două ocazii diferite. Se recomandă ca sunetele ambelor faze 4 și 5 Korotkoff să fie înregistrate. Faza 4 ar trebui folosită pentru inițierea investigației clinice.

Hipertensiunea în perioada de sarcină nu reprezintă o entitate individuală; ea cuprinde:

- *hipertensiune pre-existentă*, care complică 1-5% din cazurile de sarcină și este definită tensiune arterială mai mare sau egală a 140/90 mmHg și care fie precedă sarcina, fie se dezvoltă

tă în primele 20 săptămâni de gestație și, în mod normal persistă mai mult de 42 de zile postpartum. Se poate asocia cu proteinuria.

- *hipertensiunea gestațională*, care este cauzată chiar de sarcină fără proteinurie. Hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie semnificativă ($> 300 \text{ mg/l}$ sau $> 500 \text{ mg/24 h}$ sau dipstick 2+ sau mai mult), este cunoscută sub numele de preeclampsie. Hipertensiunea se dezvoltă după 20 de săptămâni de gestație, în majoritatea cazurilor, dispare în 42 de zile postpartum. Hipertensiunea gestațională este caracterizată de perfuzia deficitară a fătului.

- *hipertensiune pre-existentă + hipertensiune gestațională supraadăugată cu proteinurie*. Hipertensiunea pre-existentă este asociată cu agravarea tensiunii arteriale și excreția de proteine $> 3 \text{ g/zi}$, în urina colectată în 24 de ore, după 20 de săptămâni de gestație și corespunde terminologiei anterioare „hipertensiune cronică cu pre-eclampsie supraadăugată”.

- *hipertensiune prenatală neclasificabilă*. Hipertensiunea cu sau fără manifestări sistemice, dacă tensiunea arterială a fost prima dată înregistrată după 20 de săptămâni de gestație. Reevaluarea este necesară la 42 de zile postpartum sau după această perioadă. Dacă hipertensiunea dispare până atunci, situația ar trebui reclassificată ca hipertensiune gestațională cu sau fără proteinurie. Dacă hipertensiunea nu dispare până atunci, diagnosticul pacientei va fi de hipertensiune pre-existentă.

Edemul se întâlnește în aproximativ 60% din sarcinile normale și nu mai este folosit în diagnosticarea pre-eclampsiei.

Dereglările hipertensive la femeile însărci-

nate, în special hipertensiunea, cu sau fără proteinurie, pot produce alterări hematologice, renale și hepatice, care pot afecta negativ prognosticul neonatal și matern. Investigațiile de bază, de laborator, recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune în perioada de sarcină, sunt prezentate în tabelul 8.

Majoritatea femeilor cu hipertensiune pre-existentă perioadei de sarcină au hipertensiune ușoară sau moderată (140-179/90-109 mmHg) și au un risc scăzut de complicații cardiovasculare pe perioada scurtă a sarcinii. Femeile cu hipertensiune esențială și funcție renală normală au evoluție maternală și neonatală bună, sunt candidate la terapia fără medicamente pentru că nu există dovezi că tratamentele farmacologice au ca rezultat efecte neonatale favorabile.

Tratamentul non-farmacologic ar trebui folosit la femeile însărcinate cu TAs de 140-149 mmHg sau TAd de 90-99 mmHg sau ambele. Tratamentul depinzând de TA, vârsta gestațională sau prezența factorilor de risc matern în asociere cu factori de risc fetal, presupune supraveghere atentă, limitarea activităților și repaus la pat, păstrarea decubitului lateral stâng. Se recomandă o dietă normală, fără a fi interzisă sarea. Intervenții preventive, care au ca scop reducerea incidenței hipertensiunii gestaționale, în special a pre-eclampsiei, inclusiv surplusul de calciu (2g/zi), surplusul de ulei de pește și terapia cu doze mici de acid acetilsalicilic, nu au reușit să inducă beneficii constante, așa cum se aștepta, în special la fetus. Aspirina, în doze mici, este administrată femeilor cu istoric de pre-eclampsie. Deși scăderea greutății poate ajuta în reducerea

Tabelul 8. Investigații paraclinice uzuale recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune de sarcină

Hemoglobina și hematocritul	Hemoconcentrația susține diagnosticul de hipertensiune gestațională cu sau rară proteinurie. Indică severitatea. Nivele reduse în cazuri foarte severe, datorită hemolizei.
Trombocite	Nivelele $< 100\ 000 \times 10^9/l$ pot sugera consum la nivelul microcirculației. Nivelele corespund severității și sunt predictive pentru rata de recuperare post-partum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP.
ĂST, ALT	Nivelele crescute sugerează afectare hepatică. Nivelele progresive sugerează severitatea agravării.
LDH	Nivelele crescute sunt asociate cu hemoliza și afectarea hepatică. Pot reflecta severitatea și pot fi predictive pentru potențialul de recuperare post-partum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP.

Proteinuria pe 24 de ore	Standard în cuantificarea proteinuriei. Dacă depășește 2g/zi, este indicată monitorizarea foarte atentă. Dacă depășește 3g/zi, se va lua în considerare întreruperea sarcinii.
Sumar de urină	Testul de culoare semicantitativ pentru proteinurie (dipstick) are rate semnificative de teste fals-pozitive și fals-negative. Dacă testul dipstick este pozitiv (≥ 1), colectarea urinei pe 24 de ore este necesară pentru confirmarea proteinuriei. Rezultatul negativ la dipstick nu exclude proteinuria, mai ales dacă TAcl > 90mmHg.
Acid uric	Nivelele crescute sunt utile în diagnosticul diferențial al hipertensiunii gestaționale și pot reflecta severitatea.
Creatinină serică	Nivelele scad în sarcină. Nivele crescute sugerează severitate crescută a HTA; poate fi necesară cuantificarea clearance-ului la creatinină pe 24 de ore.
HELLP, hemoliză, niveluri crescute de transaminaze și trombocitopenie; AST, aspartat amino transferază; ALT, alanin aminotransferază; LDH, lactat dehidrogenază.	

TA la femeile care nu sunt însărcinate, nu se recomandă pe perioada de sarcină la femeile obeze. Scăderea greutății poate fi asociată cu greutatea neonatală redusă și scăderea consecutivă a creșterii la copiii cu mama obeză supusă dietei.

Valoarea administrării continue de medicamente antihipertensive la femeile însărcinate și suferind de hipertensiune cronică continuă să fie un subiect de dezbatere. În timp ce există un consens în faptul că tratamentul pe bază de medicamente al hipertensiunii severe la femeile însărcinate este necesar și benefic, tratarea hipertensiunii mai puțin severe este controversată. Deși ar fi bine pentru mama cu hipertensiune să-și reducă tensiunea, tensiunea mai mică poate slăbi perfuzia utero-placentară și astfel să primejduiască dezvoltarea fetală. Din trialurile publicate, care au o putere statistică redusă pentru a detecta o reducere modestă a complicațiilor obstetricale, există multă incertitudine în privința reducerii tensiunii arteriale la femeile însărcinate, suferind de hipertensiune ușoară, preexistentă.

În timp ce scopul tratării hipertensiunii este de a reduce riscul matern, agenții selectați trebuie să fie eficienți și să ofere siguranță pentru fetus. TAs > 170 mmHg sau TAd > 110 mmHg la o femeie însărcinată, ar trebui să fie considerată o urgență, iar spitalizarea este absolut necesară. Tratamentul farmacologic cu labetalol intravenos sau metildopă, administrat oral sau nifedipin, ar trebui luat în considerare. Hidralazina intravenos nu ar mai trebui gândită ca o alegere de primă intenție, deoarece folosirea acestui tratament este asociată cu mai multe efecte adverse perinatale decât oricare alte medicamente. Astfel, nivelul de la care se începe tratamentul antihipertensiv

este de 140 mmHg pentru TAs și de 90 mmHg pentru TAd la femeile cu hipertensiune gestațională, fără proteinurie sau hipertensiune pre-existentă înainte de 28 de săptămâni de gestație; la cele cu hipertensiune gestațională și proteinurie sau simptome în orice moment pe perioada sarcinii; la cele cu hipertensiune pre-existentă și care prezintă condiții de afectare a organului țintă și la cele cu hipertensiune pre-existentă și hipertensiune gestațională supraadăugată. În alte circumstanțe, aceste valori sunt TAs de 150 mmHg și TAd de 95 mmHg. Pentru hipertensiunea ușoară, metildopa, labetalol, antagonism de calciu și betablocantele reprezintă opțiunile terapeutice. Betablocantele se dovedesc a fi mai puțin eficiente decât antagoniștii de calciu. Oricum, antagoniștii de calciu nu ar trebui administrați concomitent cu sulfat de magneziu (există riscul de hipotensiune datorat sinergismului potențial). Inhibitorii ECA și antagoniștii angiotensinei 2 nu ar trebui administrați la femeile însărcinate. Volumul de plasmă se reduce în pre-eclampsie, de aceea terapia cu diuretice este nepotrivită. Sulfatul de magneziu i.v. s-a dovedit a fi eficient în prevenirea eclampsiei și în tratarea convulsiilor. Provocarea nașterii este necesară în cazul hipertensiunii gestaționale cu proteinurie și condiții adverse cum ar fi: tulburări vizuale, anomalii de coagulare sau afectare fetală.

Alăptarea nu crește TA la mamă. Toți agenții antihipertensivi luați de mamă se excretă în laptele matern. Majoritatea medicamentelor antihipertensive sunt prezente în concentrații foarte scăzute, cu excepția propranololului și nifedipinei ale căror concentrații sunt similare în lapte și în plasma maternă.

Hipertensiunea refractară

Hipertensiunea poate fi clasificată ca rezistentă la tratament sau refractară atunci când după aplicarea unui plan terapeutic care să includă măsuri de modificare a stilului de viață și prescrierea a cel puțin trei medicamente antihipertensive în

doze adecvate nu s-a reușit scăderea suficientă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. În aceste pacienți trebuie îndrumat către un medic specialist, deoarece hipertensiunea refractară se asociază adesea cu afectarea organelor țintă³¹².

Caseta 15. Cauzele hipertensiunii refractare

- Hipertensiune secundară nediagnosticată.
- Aderență slabă la planul de tratament.
- Continuarea folosirii de medicamente care cresc tensiunea arterială.
- Nemodificarea stilului de viață, incluzând:
 - creștere în greutate;
 - consum exagerat de alcool (NB binge drinking);
 - încărcare hidrică datorată;
 - tratamentului diuretic inadecvat;
 - insuficienței renale progresive;
 - aport crescut de sodiu.

Cauzele falsei hipertensiuni refractare:

- Hipertensiunea izolată de cabinet (de halat alb).
- Neutilizarea unor manșoane adecvate în cazul brațelor mai groase.

Se descriu mai multe cauze care determină rezistența la tratament, incluzând cazuri de falsă hipertensiune, cum ar fi hipertensiunea izolată de cabinet (de halat alb) și neutilizarea unor manșete adecvate în cazul pacienților cu brațe mai groase. Una dintre cauzele cele mai importante de hipertensiune refractară este slaba complianță (aderență) la tratament și în aceste cazuri, dacă oricare alte abordări eșuează, poate fi utilă suspendarea oricărui tratament medicamentos sub atentă supraveghere medicală. Introducerea unui nou tratament simplificat poate ajuta la întreruperea cercului vicios.

Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamentele hipolipemiente

Două studii - ALLHAT 313 și ASCOT³¹⁴ - au evaluat recent beneficiile asociate utilizării statinelor în mod special la pacienții hipertensivi, înaintea comunicării rezultatelor acestor studii recente, datele din studii controlate, randomizate proveneau din analiza subgrupurilor de pacienți hipertensivi din studii cu medicație hipolipemiantă în prevenție secundară³¹⁵⁻³¹⁸ și în prevenție primară³¹⁹⁻³²⁰, precum și date din cel mai mare studiu cu statine, Heart Protection Study (HPS)³²¹, care a inclus peste 20000 de pacienți, majoritatea cu boală vasculară manifestă. În studiul HPS 41% dintre pacienți erau hipertensivi, în timp ce 62% dintre pacienții vârstnici din studiul PROSPER

322 erau hipertensivi. Acest studiu, ca și HPS, a inclus predominant bolnavi cu boală vasculară manifestă. Analizele subgrupurilor de hipertensivi din aceste studii demonstrează că beneficiile tratamentului hipolipemiant în mod particular cu statine – în ceea ce privește prevenirea evenimentelor coronariene majore sunt similare la pacienții hipertensivi și normotensivi. Un rezultat mai surprinzător din aceste studii cu statine îl constituie reducerea riscului de accident vascular cerebral în medie cu 15% și 30% în prevenția primară, respectiv secundară³²⁴ – dar fiind asocierea epidemiologică neclară între nivelul de colesterol și riscul de accident vascular cerebral³²³.

Studiul ALLHAT a comparat efectul administrării de pravastatină în doză de 40 mg/zi versus tratament uzual la peste 10000 de subiecți hipertensivi, dintre care 14% prezentau boala vasculară manifestă³¹³. Efectul diferit al pravastatinei asupra colesterolului total și a fracțiunii LDL (reducere de 11%, respectiv 17%) a fost mai mic decât cel așteptat datorită utilizării extensive a statinelor la pacienții din grupul cu tratament uzual și a fost asociat cu o reducere modestă, nesemnificativă de 9% a bolii cardiace ischemice fatale și a infarctului miocardic nonfatal și cu o reducere de 9% a accidentului vascular cerebral fatal și non-fatal. Nu s-a observat nici un efect al tratamentului asupra mortalității de orice cau-

ză – obiectivul primar al studiului³¹³. Din contră, rezultatele studiului ASCOT³¹⁴ care a inclus de asemenea peste 10000 de subiecți hipertensivi, au arătat beneficii cardiovasculare înalt semnificative (reducere de 36% în ceea ce privește obiectivul primar reprezentat de boala cardiacă ischemică și infarctul miocardic non-fatal și reducere de 27% a accidentului vascular cerebral fatal și nonfatal) asociate cu administrarea de atorvastatin 10 mg/zi comparativ cu placebo la subiecți prezentând o valoare a colesterolului total ≥ 6.5 mmol/l³¹⁴ Aparenta diferență de efi-

cacitate observată între studiile ALLHAT și ASCOT reflectă probabil diferența relativă mai mare în ceea ce privește nivelele de colesterol total și LDL- colesterol atinse la grupurile de subiecți cu tratament activ din studiul ASCOT. Acceptând ca un continuum procesul patologic de la prevenția primară la prevenția secundară, pentru simplitate, recomandările privind utilizarea tratamentului hipolipemiant la pacienții hipertensivi pot fi împărțite în recomandări privind prevenția secundară, respectiv primară.

Caseta 16. Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamente hipolipemiante

- Toți subiecții până la vârsta de 80 de ani cu boală coronariană activă, boală arterială periferică, istoric de ischemie, accident vascular cerebral și diabet zaharat de tip 2 constituiți: trebuie să primească o statină dacă au colesterolul total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl), cu obiectivul de a-l reduce cu aproximativ 30%.
- Subiecții fără boala cardiovasculară manifestă sau cu diabet zaharat recent instalat al căror risc cardiovascular estimat la 10 ani este $> 20\%$ (risc înalt în tabelul 2) trebuie de asemenea să primească o statină dacă au colesterolul total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl).

Tratament antiplachetar

- Tratamentul antiplachetar, îndeosebi aspirină în doze mici, trebuie prescrisă subiecților cu antecedente de evenimente cardiovasculare, deoarece a fost demonstrată că reduce riscul de accident vascular cerebral și de infarct de miocard (cu condiția ca subiecții să nu aibă risc de sângerare crescut).
- La subiecții hipertensivi, o doză mică de aspirină a fost demonstrată ca fiind benefică (reducere a infarctului miocardic mai mare decât riscul de sângerare) la subiecții cu vârsta peste 50 de ani cu o creștere chiar moderată a creatininei serice sau al căror risc cardiovascular estimat la 10 ani este $> 20\%$ (risc înalt în tabelul 2).
- La subiecții hipertensivi administrarea de aspirină în doză mică trebuie precedată de controlul atent al tensiunii arteriale.

Prevenția secundară. Pe baza rezultatelor studiului HPS³²¹, toți pacienții cu vârstă de cel puțin 80 de ani, cu un nivel al colesterolului total $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl), cu boală cardiacă ischemică activă, boală arterială periferică, istoric de accident vascular cerebral ischemic trebuie să primească tratament hipolipemiant cu o statină. Luând în considerare rata înaltă a evenimentelor coronariene observată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2²³¹, precum și ratele mari de mortalitate atât pe termen lung cât și pe termen scurt pentru acești subiecți³²⁵, se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat de tip 2 - diagnosticați de cel puțin 10 ani și / sau cu vârsta peste 50 de ani - să fie considerați ca prezentând risc echivalent bolii coronariene³²⁶ în ceea ce privește tratamentul hipolipemiant și în consecință să fie abordați ca prevenție secundară. Ceilalți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 trebuie considerați pentru prevenție primară. Tratamentul trebuie titrat astfel încât

să se obțină scăderea colesterolului total sau a LDL-colesterolului cu 30% și, respectiv, 40%, sau la valori $< 4,0$ mmol/l (155 mg/dl) și, respectiv, $< 2,0$ mmol/l (77 mg/dl), considerând-o pe cea care reprezintă o reducere mai mare.

Prevenția primară. Utilizarea statinelor trebuie să se bazeze pe estimarea riscului global (vezi mai sus). Dovezile din studiile randomizate, placebo controlate evidențiază beneficii semnificative ale tratamentului cu statine la adulții normotensivi sau hipertensivi care prezintă un risc mediu estimat la 10 ani de boală coronariană de cel puțin 6%³²⁰. Cu toate acestea, în multe țări europene majoritatea adulților de peste 40 de ani au risc mediu estimat la 10 ani de boală coronariană de 6% sau peste și în, consecință nu este fezabil din punct de vedere financiar și nici corect conceptual să fie tratate toate persoanele aflate la acest nivel de risc sau peste.

Studiul HPS³²¹ a inclus doar 1% dintre

pacienți care erau hipertensivi dar nu au avut antecedente fie de eveniment cardiovascular, boală vasculară activă și/ sau diabet și ca urmare nu poate constitui o dată de baze robustă pentru recomandările de prevenție primară a bolii cardiovasculare la pacienții hipertensivi. Oricum, în lumina rezultatelor studiului ASCOT³¹⁴ și a altor date recente provenite din studii³²⁰, apare ca rezonabil ca toți subiecții în vârstă de până la 80 de ani, cu un colesterol total $\geq 3,5$ mmol/l (135 mg/dl) care au un risc cardiovascular estimat la 10 ani $\geq 20\%$ sau peste (vezi mai sus) să fie tratați cu statină. Trebuie recunoscut faptul că ghidurile europene anterioare de tratament⁴, care recomandau nivelul superior de colesterol total, la care se începea tratamentul > 5 mmol/l (193 mg/dl), trebuie încă folosite în practica clinică și ca urmare, se poate spune că recomandări de tratament mai agresive sunt oarecum lipsite de sens. Ca o recunoaștere a evoluției aduse de dovezile din studiile mari aceste ghiduri au fixat obiective și ținte lipidice mai mici pentru tratamentul cu statine.

Nivelele țintă trebuie să fie aceleași ca pentru prevenția secundară. Marea majoritate a subiecților obiectivul-țintă recomandat de colesterol total sau de LDL-colesterol în urma tratamentului cu statine în doze corespunzătoare în combinație cu măsuri non-farmacologice³²⁷. Pentru subiecții care nu-și ating obiectivul de tratament, sau al căror nivel de HDL-colesterol sau trigliceride rămân anormale (de ex. $< 1,0$ mmol/l, respectiv $> 2,3$ mmol/l) în pofida atingerii obiectivului LDL-colesterol, trimiterea acestora la specialistul lipidolog este indicată pentru a se lua în considerare adăugarea la tratament a unui fibrat sau a unei alte terapii. Rămâne a se demonstra dacă la acești subiecți, ca și la mulți subiecți cu diabet zaharat de tip II, la care anomalia lipidică principală este reprezentată de HDL-colesterol scăzut și trigliceride crescute, administrarea unui fibrat este preferabilă unei statine. Până la viitoare dovezi, statinele în doze adecvate sunt medicamente de primă alegere și la acești subiecți.

Tratamentul antiplachetar

Tratamentul antiplachetar, în special aspirină în doză mică, a fost demonstrată că reduce riscul de accident vascular cerebral și infarct de miocard administrată subiecților cu antecedente de evenimente cardiovasculare sau cu risc cardiovascular crescut. Dovezile despre beneficiile și posibilele efecte adverse ale aspirinei în doze mici

la subiecți hipertensivi derivă din studiul HOT¹⁶⁰, care a demonstrat o reducere semnificativă de 15% a evenimentelor cardiovasculare majore și o reducere de 36% a infarctului de miocard acut, fără nici un efect asupra accidentelor vasculare cerebrale (dar fără risc crescut de hemoragie intracerebrală). Aceste beneficii au fost acompaniate de o creștere cu 65% a riscului de evenimente hemoragice majore. Analizele de subgrup ale studiului HOT³²⁹ au arătat la care grupe de subiecți hipertensivi este probabil ca beneficiile absolute să fie mai mari decât efectele adverse. Subiecții cu creatinină serică > 115 mmol/l ($> 1,3$ mg/dl) au o reducere semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare și infarct de miocard ($- 13$ și $+ 7$ evenimente/1000 pacienți-ani), în timp ce riscul de sângerare nu a fost semnificativ diferit între subgrupuri (1-2 sângerări/1000 sângerări-ani). În plus față de subiecții cu creatinină mare, un raport favorabil între beneficii și riscuri la administrarea de aspirină a fost observat la subgrupul de subiecți cu risc total la includere mai mare și cu tensiune arterială sistolică sau diastolică mai mare la includere (beneficii cuprinse între $-3,1$ și $-3,3$ evenimente cardiovasculare; efecte adverse între $1,0$ și $1,4$ sângerări /1000 pacienți-ani). Aceste observații coincid cu cele din două metaanalize recente ale unor studii de prevenție primară care au inclus și pacienții nonhipertensivi^{330,331}.

Rezumând, este clar că aspirina în doză mică este indicată la subiecții hipertensivi cu o creștere moderată a creatininei serice și că doze mici de aspirină pot, de asemenea, fi luate în considerare pentru subiecții hipertensivi peste vârsta de 50 de ani cu risc cardiovascular global foarte mare sau cu valori tensionale mai mari la includere. Trebuie subliniat faptul că beneficiile aspirinei au fost evidente la subiecți cu control foarte bun al tensiunii arteriale (practic, toți pacienții din studiul HOT au avut valoarea tensiunii diastolice ≤ 90 mm Hg) și este posibil ca rolul controlului tensional foarte bun să fi fost decisiv în evitarea creșterii riscului hemoragiei intracerebrale. Ca urmare, aspirina trebuie prescrisă numai în momentul obținerii unui control rezonabil al tensiunii arteriale.

Controlul glicemiei

Concentrațiile glicemiei „a jeune” sau ale hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c) doar puțin peste limitele normale sunt asociate cu creșterea riscului cardiovascular³³²⁻³³⁴. Ca urmare o reducere a evenimentelor cardiovasculare poate fi anticipată

ca răspuns la optimizarea controlului glicemic. La subiecții cu diabet zaharat de tip I, deși tratamentul intensiv (demonstrat prin o HbA1c medie de 7%) nu pare superior tratamentului uzual (care conduce la o HbA1c medie de 9%) în prevenirea complicațiilor macrovasculare, are drept rezultat reducerea semnificativă a ratei și a progresiei complicațiilor microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) Subiecții hipertensivi cu diabet zaharat de tip II beneficiază de asemenea de controlul intensiv al glicemiei în mod deosebit în ceea ce privește reducerea complicațiilor microvasculare³³⁴. O asociere directă există între aceste complicații și valoarea medie a HbA1c, fără nici o indicație cu privire la un prag al HbA1c sub care riscul nu mai scade. Obiectivul de tratament este de $\leq 6,0$ mmol/l (100 mg/dl) pentru concentrațiile plasmatiche ale glicemiei a jeune (media mai multor măsurători) și mai puțin decât $\leq 6,5\%$ pentru HbA1c³³⁶.

Monitorizare

Frecvența vizitelor de monitorizare a tratamentului va depinde de categoria de risc global în care se încadrează pacientul ca și de valorile tensiunii arteriale. Odată cu atingerea obiectivelor de tratament, inclusiv controlul celorlalți factori de risc și atingerea valorilor-țintă ale tensiunii arteriale, frecvența vizitelor de monitorizare poate fi redusă considerabil, îndeosebi dacă se încurajează autocontrolul valorilor tensiunii arteriale la domiciliu. Tehnologiile moderne de video-comunicare a valorilor tensionale găsite acasă la cabinetul medicului curant pot fi de folos în asigurarea unei monitorizări mai eficiente. Subiecții cu profil de risc scăzut și creșteri moderate ale tensiunii arteriale (normal înaltă sau grad 1), controlați cu monoterapie, pot fi monitorizați la fiecare 6 luni. Este important ca subiecții care nu sunt pe tratament medicamentos să înțeleagă necesitatea monitorizării și a evaluării periodice pentru a decide momentul de a trece pe tratament medicamentos, în cazuri mai complexe subiecții trebuie monitorizați la intervale mai scurte de timp. Dacă obiectivele terapeutice, inclusiv controlul tensiunii arteriale, nu au fost atinse într-un interval de 6 luni, medicul trebuie să ia în considerare trimiterea la un specialist în tratamentul hipertensiunii.

Tratamentul antihipertensiv este de regulă un tratament pentru întreaga viață, întreruperea tratamentului de subiecți care au fost în mod corect diagnosticați ca hipertensivi este în mod normal urmată, mai devreme sau mai târziu, de

revenirea valorilor tensionale la nivelul pre-terapeutic. Cu toate acestea, după un control corect și prelungit al tensiunii arteriale, poate fi posibilă reducerea progresivă și atentă a dozelor sau a numărului de medicamente utilizate, îndeosebi la acei pacienți care respectă în mod strict un stil de viață (non-medicamentos) adecvat. Asemenea încercări de simplificare a tratamentului trebuie acompaniate de o atentă și continuă monitorizare a tensiunii arteriale.

Implementarea ghidurilor: ștergerea discrepanțelor dintre recomandările experților și controlul deficitar al tensiunii arteriale în practica medicală

În pofida eforturilor majore care se fac pentru diagnosticarea și tratamentul hipertensiunii, această afecțiune rămâne în întreaga lume o cauză principală de morbiditate și mortalitate cardiovasculară³³⁷, iar tensiunile-țintă sunt rareori atinse^{9,255,338-340}. De aceea, este de dorit în cel mai înalt grad ca această situație nesatisfăcătoare să se îmbunătățească. În domeniul hipertensiunii un număr din ce în ce mai mare de studii clinice permit formularea unor ghiduri care să sprijine strategii din ce în ce mai eficiente. Existența ghidurilor trebuie nu numai să-l ajute pe clinician să ia decizii în practica clinică de fiecare zi, dar și să responsabilizeze autoritățile medicale din fiecare țară asupra punctelor critice, care trebuie luate în considerare pentru îmbunătățirea controlului hipertensiunii. Experiența acumulată până acum sugerează că impactul ghidurilor în schimbarea practicii medicale este mai degrabă modest³⁴¹. Sunt necesare intervenții în mai multe direcții pentru a implementa cu succes ghidurile, pornind de la diseminarea recomandărilor până la programe educaționale la nivel de cabinete medicale^{341,342}. Acest lucru necesită participarea tuturor profesioniștilor implicați în managementul sănătății, de la nivel guvernamental la fiecare medic. În consecință, acceptarea pe scară largă a prezentelor ghiduri de către Societățile Naționale de Hipertensiune și de asociații este primul pas în promovarea modificărilor comportamentale în practică și, prin aceasta, în îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților. În acest context, ghidurile prezente au fost pregătite împreună cu al treilea Task Force al Societății Europene și al altor Societăți de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare pentru a fi încorporate în ghidurile generale de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică pe care aceste societăți le pregătesc.

MATERIAL DIDACTIC

PROFILAXIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ȘI A ALTOR COMPLICAȚII TROMBOEMBOLICE ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Aurel Grosu, dr.h. în medicină, prof.univ., Institutul de Cardiologie

Incidența ridicată a emboliilor sistemice și, în special, a accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic în fibrilația atrială (FA) a condus la ideea profilaxiei primare și secundare a acestora. Numeroase studii multicentrice controlate au evaluat eficiența pe termen lung a profilaxiei evenimentelor embolice la aproape 5000 de pacienți cu FA nonvalvulară, fiind folosite diverse scheme terapeutice. Rezultatele acestor cercetări sunt concludente și folosite în prezent pentru stabilirea în bază de evidențe a tratamentului antitrombotic în FA.

Preparatele antitrombotice nu sunt numeroase, cuprinzând substanțe cu diverse mecanisme de acțiune: *anticoagulante directe, indirecte și dezagregante (tab.1)*.

Tabelul I

Preparate anticoagulante și antiplachetare contemporane

I. Anticoagulante directe

1. Inhibitori indirecti ai trombinei:

- heparine nefracționate
- heparine cu masă moleculară mică:
 - Daliteparină (*fragmin*)
 - Nadroparină (*fraxiparină*)
 - Reviparin (*clivarin*)
 - Tinzaparin
 - Enoxaparină (*clexan*)
 - heparinoizi:
 - Danaparoid (*lomoparină*)
 - Sulodexidă (*vessel*)

2. Inhibitori direcți ai trombinei:

- hirudină recombinată (*lepirudină*)
- ghirulog (*bivalirudina*)
- argatroban
- inogatran
- sulotroban
- ximelagatran ș.a.

II. Anticoagulante indirecte

1. Derivați cumarinici:

- acenocumarol (*sincumar, trombostop*)
- bishidroxycumarol (*dicumarin, dicumarol*)
- warfarină (*cumadin, marevan, panwarfin*)
- etilbiscumacetat (*pelentan, neodicumarin*)

2. Derivații indandionici:

- fenendion (*fenilin, dandevan*)
- difenadion (*dipaxin, omefin*)

III. Dezagregante

1. Inhibitori ciclooxigenazei:

- aspirină (*acid acetilsalicilic*)
- indobufen (*ibustrin*)
- sulfinpirazonă (*anturan*)
- trifluzal (*disgren*)

2. Inhibitorii fosfodiesterazei III (modulatorii sistemului adenilatciclazei):

- dipiridamol (*persatin, curantil*)
- cilostazol (*pletal*)
- pentoxifilin (*trental, agapurin*)

3. Blocanții receptorilor ADP trombocitari (*tienopiridine*):

- clopidogrel (*plavix*)
- ticlopidină (*ticlid*)

4. Inhibitorii tromboxansintetazei:

- dazoxiben
- pirmagrel

5. Inhibitori combinați ai tromboxansintetazei și blocanții receptorilor pentru tromboxan A₂:

- ridogrel
- picotamid

6. Blocanții receptorilor glicoproteici IIb/IIIa:

- abciximab (*Reo Pro*)
- tirofiban (*agastat*)
- xemilofiban
- lamifiban
- lefradafiban
- orbofiban
- poxifiban
- sibrafiban
- fradafiban
- eptifibatid

Multe din preparatele antitrombotice efective se administrează parenteral –intravenos sau subcutanat utilizarea lor fiind limitată pentru o perioadă de câteva zile sau săptămâni. În plus, eficacitatea și siguranța terapiei anticoagulante în FA a fost apreciată în studii clinice randomizate doar cu utilizarea unora dintre agenții antitrombotici enumerați.

Anticoagulantele directe, de regulă, se administrează parenteral, de aceea în FA se folosesc în mod obișnuit, în cure scurte, pentru profilaxia tromboemboliilor asociate cardioversiei. Nu este rațional a aplica timp îndelungat anticoagulante directe la pacienții cu FA cronică. În ultimii ani au apărut anticoagulante directe din clasa inhibitorilor direcți ai trombinei (de exemplu, ximelagatranul), care par a fi eficiente la administrarea orală.

Până în prezent profilaxia de durată a complicațiilor tromboembolice la bolnavii cu FA cronică se realizează preponderent prin administrarea anticoagulantelor indirecte.

Din tot spectrul preparatelor antitrombotice, acidul acetilsalicilic (*aspirina*) ocupă un loc central, fiind considerat eficient și inofensiv la administrare orală, în FA. Deși în anii '90 ai secolului trecut au fost efectuate studii, rezultatele cărora demonstrează posibilitatea înlocuirii aspirinei cu alte preparate antitrombotice (indobufen, dipiridamol, ticlopidin și clopidogrel), totuși dovezi certe în favoarea altor agenți, pe termen lung, pentru bolnavii cu FA, în prezent nu sunt.

Recent au fost sintetizați blocanții receptorilor glicoproteici trombocitari IIb/IIIa, care pot fi administrați per os (de exemplu, *xemilofiban* și *roxifiban*). Însă utilizarea largă a blocanților receptorilor trombocitari GP IIb/IIIa este limitată de costul lor înalt. Oricum, se pare că implementarea în perspectivă a acestor remedii antitrombotice nu este pusă la îndoială. În virtutea

proprietăților lor farmacologice, acestea depășesc aspirina după eficiență și, spre deosebire de anticoagulantele indirecte, nu necesită monitorizare de laborator a coagulării.

În ultimul deceniu, ca alternativă a anticoagulantelor indirecte, s-a studiat intens posibilitatea aplicării *heparinelor cu masa moleculară mică (HMMM)*, care, spre deosebire de heparinele nefracționate, pot fi administrate subcutanat. În prezent HMMM sunt prescrise pacienților cu FA nespitalizați, în special până sau după cardioversia electrică programată. Prețul înalt al heparinelor cu masa moleculară mică limitează aplicarea lor largă și de lungă durată în FA.

De subliniat că actualmente alegerea preparatului antitrombotic, pentru profilaxia de durată a ictusului și a altor complicații tromboembolice, la bolnavii cu FA cronică este limitată și, în esență, se reduce la administrarea fie a anticoagulantelor indirecte (în primul rând, warfarina), fie a aspirinei.

Anticoagulantele indirecte

Sunt numite anticoagulante indirecte preparatele antitrombotice care împiedică sinteza hepatică a patru dintre factorii coagulării care fac parte din complexul protrombinic (factorii II, VII, IX și X), precum și a unor anticoagulanți endogeni, care depind de vitamina K pentru a deveni activi (proteina C și proteina S). Vitamina K, provenită din alimente, este redusă prin dehidrogenare în vitamina K-hidrochinonă. Aceasta favorizează gama-carboxilarea hepatică a acidului glutamic, situat la extremitatea amino-terminală a factorilor II, VII, IX și X și a proteinelor C și S. După ce și-a îndeplinit rolul fiziologic, hidrochinona vitaminei K se transformă în vitamina K-epoxid sub acțiunea unei epoxidaze. Într-o reacție următoare, epoxidul vitaminei K este retransformat în vitamină K sub acțiunea unei epoxid reductaze, care este disponibilă pentru un nou ciclu metabolic. Antivitaminele K blochează, pe de o parte, gama-carboxilarea factorilor din complexul protrombinic, iar, pe de altă parte, inhibă epoxid reductaza. Cele două acțiuni au efect sinergic de reducere directă a sintezei factorilor II, VII, IX, X și de blocare a ciclului metabolic al vitaminei K.

După structura chimică, anticoagulantele indirecte orale (AO) sau antivitaminele K se divizează în 2 grupe de bază: derivații **cumarinici** și derivații **indandionici**.

La rândul lor, derivații cumarinici uneori se divizează în monocumarine (*warfarina, acenocumarol* etc.) și dicumarine (*dicumarin, etilbiscumacetat*) și ciclocumarine.

Caracteristica comparativă a unor anticoagulante indirecte este prezentată în *tab. 2*.

Tabelul 2

Caracteristica comparativă a unor anticoagulante indirecte

Preparatele	Denumirea patentată	T ½ ore	Doza mg/24 ore	
			inițială	de întreținere
Monocumarine Acenocumarol (tablete 2 și 4 mg)	Sincumar Acenocumarin Sintrom Trombostop Nicumalon Nicumarol Nitrofarin Warfarină	9	12-20	2-8
	Warfarină (tablete a câte 1, 2, 3, 4, 5 mg)	Cumadin Marevan Panvarfin	42	10-30
Dicumarine Bishidroxicumarol (tablete 100 mg)	Dicumarin Dicumarol	80	200-300	50-100
	Etyl biscoumacetate (tablete 50, 100, 300 mg)	Pelentan Neodicumarin Tromexan	2,5	900-1200

<i>Indandione</i> Fenindion (tablete 30 mg)	Fenilin Dindevan Atrombon	10	90 - 180	60 -90
Difenadion	Daniloi Dipaxin Omefin	5	-	50-100

Anticoagulantele indirecte se foloseau pe larg în tratamentul și profilaxia trombozelor, începând cu anii '60 ai secolului trecut. Experiența clinică a demonstrat superioritatea derivaților cumarinici asupra celor indandionici. Primii asigură un efect anticoagulant mai stabil, provoacă doar rar reacții alergice. Din aceste motive derivații indandionici, de fapt, nu se mai folosesc în practica clinică.

Actualmente doar în unele țări, de exemplu, Rusia, Ucraina, Marea Britanie, mai continuă producerea unui derivat indandionic - fenindion (*fenilin, dindevan* ș.a.).

Dintre derivații cumarinici, cel mai frecvent folosit este *monocumarinul*, denumit *warfarină* (*cumadin, marevan, panvarfin*), mai rar monocumarinul *acenocumarol* (*sincumar, trombostop*), precum și 2 dicumarine – *bishidroxicumarolul* (*dicumarin, dicumarol*) și *etil-biscoumacetat* (*pelentan, neodicumarin*). O caracteristică importantă a anticoagulantelor indirecte este timpul de înjumătățire plasmatic ($T_{1/2}$), care determină durata de acțiune a agentului și, respectiv, frecvența administrării în 24 de ore. Dezavantajul esențial al etil-biscoumacetatului (pelentanului) este $T_{1/2}$ foarte scurtă de 2,5 ore, ce impune administrarea lui de 3-4 ori pe zi. În contrast, bishidroxicumarolul (*dicumarina*) și *marcumarolul* au $T_{1/2}$ foarte lungă, creând dificultăți în controlul acțiunii anticoagulante. *Fenindiona* (*fenilina*), pe lângă toxicitate înaltă, are și un timp de înjumătățire plasmatic scurt, care impune administrarea preparatului în cel puțin 2-3 prize pe zi.

După durata $T_{1/2}$ plasmatică, *warfarina* ocupă un loc intermediar printre agenții anticoagulanți cu acțiune indirectă, accesibili pentru medicina practică. Timpul de înjumătățire al warfarinei este de 36-44 ore, fiind suficient pentru o singură administrare în zi.

În virtutea particularităților farmacologice avantajoase (este mai puțin toxică, are $T_{1/2}$ plasmatic potrivit) *warfarina* a devenit în ultimii ani, în majoritatea țărilor europene și în SUA, preparatul de primă alegere în terapia anticoagulantă orală de durată.

Warfarina (*cumadin, marevan, panvarfin*) se administrează în majoritatea cazurilor oral, deși există și forme parenterale. După administrarea orală, se absoarbe warfarina rapid și complet din tractul gastrointestinal, apoi se depozitează parțial în ficat. La persoanele sănătoase concentrația plasmatică maximă a *warfarinei* se atinge peste 2-6 ore. Acțiunea anticoagulantă a warfarinei se manifestă în 24 de ore după administrare orală și atinge nivelul de vârf, de obicei, peste 72-96 de ore de la inițierea tratamentului. Obișnuit, $T_{1/2}$ plasmatic al warfarinei variază de la 36 la 44 de ore. Prin urmare, un echilibru plasmatic se obține aproximativ la prima săptămână de la începutul folosirii warfarinei. Durata acțiunii anticoagulante la oprirea administrării continuă încă 4-5 zile.

Debutul și durata de acțiune a warfarinei sunt bine determinate, dar pot exista variații individuale ale dozelor de întreținere pentru obținerea aceluiași efect terapeutic. Răspunsul pe parcursul tratamentului este individual, de aceea administrarea trebuie monitorizată strict. Absorbția intestinală este rapidă; vârful concentrației plasmatic se atinge după 90 min de la administrarea orală. Se fixează pe proteinele plasmatic, în proporție mare, și se acumulează rapid în hepatocit. Modificarea efectului terapeutic al warfarinei se poate face prin mecanisme multiple: alterarea absorbției intestinale, clearance-ului medicamentului, interferarea cu fixarea pe proteinele plasmatic sau inhibarea sinergică a factorilor coagulării sintetizați hepatic. Reacțiile adverse de tip hemoragie se pot întâlni în cazul asocierii cu alte medicamente care influențează hemostaza (de ex., antiagregantele plachetare sau heparina).

Influența altor medicamente asupra efectului anticoagulant

Medicamentele care sporesc efectul anticoagulant al warfarinei prin inhibarea metabolizării acestora sunt *fenilbutazona, amiodarona, trimetoprim-sulfametoxa-zolul, cimetidina, omeprazolul, metronidazolul, sulfinpirazona* și *disulfiramul*. Există și alte medicamente care sporesc efectul anti-

coagulant fără a influența concentrația plasmatică: *cefalosporinele de generațiile II și III, eritromicina, fibrații hipoco-lesterolemianți, steroizii anabolizanți și heparina* au acest efect, realizat prin mecanisme incomplet cunoscute. *Sulfamidele și antibioticele* cu spectru larg intensifică efectul anticoagulant la pacienții cu diete sărace în vitamina K, prin creșterea deficitului acestei vitamine.

Medicamentele care inhibă efectul anticoagulant al warfarinei. Unele medicamente, cum este *colestiramina*, împiedică absorbția anticoagulantelor și le scad concentrația plasmatică în acest mod. *Barbituricele, rifampicina și carbamazepina* sporesc metabolizarea *warfarinei* prin inducția microzomală a unor enzime responsabile de clearance-ul medicamentelor; un efect asemănător îl poate avea consumul cronic de alcool în absența insuficienței hepatocitare. Alte medicamente, de exemplu, cele de tipul *nafcilinei* sau *sucralfatului*, inhibă anticoagularea prin mecanisme încă necunoscute.

Există medicamente care potențează efectul *warfarinei* fără a interfera cu acțiunea anticoagulantă a preparatului. Unele influențează hemostaza în sens prohemoragic: aspirina și celelalte antiinflamatorii nesteroidiene, penicilina în doze mari sau moxolactamul au efecte antiagregante plachetare și pot favoriza sângerarea. Utilizarea pe scară largă a aspirinei, care are efect antiplachetar prelungit și acțiune iritantă asupra mucoasei gastroduodenale, poate produce hemoragii digestive superioare severe. Sângerările severe apar, mai ales, după doze de aspirină mai mari de 1 g/zi, asociate cu anticoagulante orale pe termen lung; dozele mici de aspirină (100 mg/zi) pot fi administrate în asociere cu warfarina dacă efectul anticoagulant este monitorizat atent.

Controlul de laborator.

Pentru controlul terapiei cu anticoagulante indirecte se folosesc câteva teste: de exemplu, timpul de protrombină, trombo-testul și timpul tromboplastinei parțial activate (TTPA). Timpul de protrombină reflectă scăderea activității factorilor II, VII și X, dar nu și a factorului IX, trombotestul arată reducerea activității tuturor celor 4 factori de coagulare dependenți de vitamina K. TTPA este un indicator sensibil al scăderii activității factorilor II, IX și X, dar nu și a factorului VII.

Timpul de protrombină este un indice mai răspândit pentru controlul terapiei anticoagulante. Valorile normale ale lui sunt între 11 și 14 secunde. Influența *warfarinei* asupra timpului de protrombină este în funcție de scăderea activității factorilor procoagulanți dependenți de vitamina K – II (trombina), VII și X. Viteza scăderii nivelului plasmatic al diferiților factori de coagulare după administrarea *warfarinei* depinde de $T_{1/2}$ a acestora în plasmă, care variază de la 6 ore pentru factorul VII până la 40-60 ore pentru factorul II (trombina).

La administrarea *warfarinei* în doze de atac (40 mg într-o priză) timpul de protrombină se poate prelungi deja peste 24 de ore, prin scăderea activității factorului VII, dar această acțiune este insuficientă pentru manifestarea deplină a efectului antitrombotic, pentru care este necesară reducerea activității și a altor factori de coagulare, obținută în câteva zile. În plus, la administrarea dozelor de atac a *warfarinei* este posibilă scăderea rapidă a activității proteinei C, factor dependent de vitamina K, cu durată scurtă a $T_{1/2}$ plasmatic.

În condiții normale, proteina C îndeplinește funcție de anticoagulant fiziologic. Din acest motiv, în primele 24-48 de ore de la începutul terapiei cu anticoagulante orale pot apare reacții paradoxale de agravare a fenomenelor trombotice sau tromboze în capilarele și venulele cutanate și subcutanate, manifestate prin necroze ischemice extinse, localizate, mai ales, la nivelul membrilor inferioare. Această reacție se poate evita prin asocierea *warfarinei* cu heparină, pentru 3-5 zile.

Ținta terapiei anticoagulante este prelungirea timpului de protrombină de 1,5 -2,5 ori comparativ cu controlul (aproximativ de la 12 până la 17-19 sec) pentru profilaxia trombozelor venoase și de 2,5-3,5 ori pentru profilaxia trombozelor arteriale. Rezultatele determinării timpului de protrombină pot fi expuse diferit. De exemplu, sub formă de raport protrombinic (raportul dintre timpul de protrombină al pacientului și timpul de protrombină al persoanei sănătoase) sau sub formă de indice protrombinic: raportul dintre timpul de protrombină al donatorului sănătos și timpul de protrombină al bolnavului, înmulțit la 100%.

Monitorizarea frecventă a tratamentului anticoagulant este obligatorie pentru a ști în permanență care este necesarul individual de medicament pentru obținerea efectului terapeutic, influența potențială asupra coagulării a altor factori asociați și care este riscul de hemoragie apreciabil când anticoagularea depășește limitele terapeutice. Cea mai larg utilizată metodă pentru monitorizarea

tratamentului cu anticoagulante orale este *timpul de protrombină (TP sau timpul Quick)*. Pentru determinarea acestuia se adaugă plasmei pacientului recoltată pe citrat un extract tisular (tromboplastina) și calciu și se măsoară timpul scurs până la formarea cheagului de fibrină. TP determină activitatea a trei dintre cei patru factori ai complexului protrombinic (factorii II, VII și X); TP este sensibil și la concentrația factorului V, care nu este dependent de activarea prin intermediul vitaminei K.

La începutul tratamentului anticoagulant prelungirea TP se datorează scăderii concentrației factorului VII, care are timpul de înjumătățire cel mai scurt (5 ore), în această perioadă concentrația celorlalți factori ai complexului protrombinic este normală, iar coagularea intrinsecă nu este încă influențată. Conform viziunilor actuale, timpul de protrombină nu poate fi considerat indice sigur al eficacității terapiei cu anticoagulante indirecte. Este cunoscut faptul că la determinarea timpului de protrombină în calitate de agent de bază este plasată tromboplastina, a cărei activitate biologică depinde, în mare măsură, de substratul biologic și de tehnica extragerii acesteia din țesuturi. Astfel, în țările Americii de Nord, până la 90% din tromboplastine sunt extrase din creierul iepurelui, iar în Marea Britanie și în alte țări europene tromboplastina este extrasă din creierul uman. Diferența în activitatea biologică a tromboplastinelor folosite complică standardizarea determinării timpului de protrombină, ceea ce-i deosebit de important pentru pacienții care sunt la evidență în instituții medicale diferite sau părăsesc țara. Din acest motiv, determinarea TP cu două tromboplastine cu sensibilitate diferită poate da rezultate diferite. De aici a apărut necesitatea standardizării TP în funcție de tromboplastina utilizată. Sistemul utilizat în prezent a fost introdus de OMS în 1982, fiind denumit (în engleză) *International Normalized Ratio (INR)*.

Pentru determinarea INR se constată mai întâi TP al pacientului și al unui ser-martor, utilizându-se aceeași tromboplastină. După calcularea indicelui de protrombină, obținut prin raportarea TP al pacientului la cel al serului-martor, se face o corecție cu o constantă specifică tromboplastinei utilizate și care este unică pentru un anumit producător. Constanta utilizată se numește (în engleză) *International Sensitivity Index (ISI)* și exprimă sensibilitatea unei tromboplastine particulare; cu cât această constantă este mai scăzută, cu atât tromboplastina este mai sensibilă, iar INR-ul va fi mai apropiat ca valoare de indicele de protrombină. INR-ul poate fi definit ca indice de protrombină obținut cu tromboplastina-standard, utilizată de OMS și care are o constantă ISI de 1,0. Toți marii producători de teste pentru TP furnizează utilizatorilor valoarea constantei ISI, pentru ca aceștia să poată da rezultatele TP sub forma INR. Constanta ISI pentru tromboplastina din creierul de iepure este cuprinsă între 2,0 și 2,6.

În practică este cel mai bine să se folosească tromboplastine sensibile, cu un ISI scăzut (1,0-1,2), mai ales în cazul pacienților care iau doze mici de anticoagulante orale. În perioada de încărcare cu anticoagulante, TP sau INR trebuie măsurate zilnic timp de o săptămână; după atingerea obiectivului terapeutic, TP sau INR se măsoară de trei ori pe săptămână în primele două săptămâni, iar ulterior se poate reduce la o singură constatare pe lună. Aprecierea valorilor INR-ului se va face mai frecvent la introducerea medicamentelor noi, care ar putea influența eficiența anticoagularii. INR se determină după formula:

$$INR = [TP \text{ (al pacientului)} / \text{media valorilor normale ale TP}] \times ISI$$
, unde INR = *International Normalized Ratio*; ISI = indicele sensibilității internaționale (sau interne) a tromboplastinei folosite.

Eficiența maximă în prevenirea a AVC ischemice în FA se atinge prin menținerea INR-lui în limitele 2,0-3,0. Terapia anticoagulantă care reduce INR până la 1,6-2,5 asigură o prevenire incompletă a ictusului.

În același timp, o anticoagulare mai intensă (cu un INR în limitele 2,2-3,5) se asociază cu risc sporit de complicații hemoragice importante, față de o terapie mai puțin intensivă (INR – 1,5-2,1). Pentru majoritatea pacienților cu FA nonvalvulară terapia anticoagulantă efectivă și inofensivă este considerată la menținerea INR-ului în limitele 1,6-3,0.

Pentru profilaxia primară a ictusului la bolnavi cu vârsta sub 75 de ani, precum și pentru pro-

filaxia secundară, sunt preferabile valorile-țintă ale INR-lui în limitele 2,0-3,0. Pentru profilaxia primară a ictusului la bolnavii cu vârsta peste 75 de ani sunt recomandate ca valori țintă ale INR – 2,0 (variație între 1,6 și 2,5).

Menținerea valorilor optime ale INR-lui în condiții de ambulatoriu este o problemă complicată, chiar și în cazurile când bolnavii care primesc anticoagulante indirecte se află la evidența medicilor în clinici specializate pe anticoagulare, ca, de exemplu, cei înrolați în cadrul unor studii multicentrice, randomizate.

Conform unor observații, la bolnavii cu FA nonvalvulară, supravegheați în clinici specializate în anticoagulare, valorile INR au fost la nivel subterapeutic, în 48% dintre cazuri, iar în 18% ele depășeau nivelul terapeutic. Doar la 34% din numărul bolnavilor valoarea INR-lui era în limitele terapeutice (2,0-3,0).

Selectarea dozei: Până la prescrierea anticoagulantelor indirecte, este necesar să se stabilească contraindicațiile pentru administrarea acestora și factorii care pot influența intensitatea efectului anticoagulant.

Examinările obligatorii includ: *analiza generală de sânge, numărul trombocitelor, timpul de protrombină, TPTA, analiza generală de urină, teste funcționale hepatice (bilirubina, activitatea aminotransferazelor s.a) și a rinichilor (creatinina).*

Până a iniția tratamentul, bolnavului i se va explica particularitățile terapiei anticoagulante, în special importanța respectării dietei, întrucât consumul alimentelor care conțin vitamina K în cantități mari (cca 250 μkg) poate anihila complet efectul hipoprotrombinic al anticoagulantelor indirecte.

Pe de altă parte, limitarea utilizării legumelor și a altor produse bogate în vitamina K poate favoriza dezvoltarea hemoragiilor la bolnavii aflați sub tratament anticoagulant. Conținutul vitaminei K în unele produse alimentare este prezentată în *tab. 3*.

Tabelul 3

Conținutul vitaminei K în unele produse alimentare

<i>Produsul alimentar</i>	<i>Conținutul vitaminei K, μkg la 100 gr. produs</i>
Ceai verde	712
Ridiche	650
Spanac	415
Conopidă	200
Ulei de soia	193
Broccoli	175
Salată	129
Varză	125
Ficat de vită	93
Cafea	38
Cașcaval	30
Unt de vacă	30
Ouă	11
Cartofi	3
Lapte	1

Pacientul care administrează warfarină trebuie informat și despre pericolul administrării preparatelor medicamentoase, care pot spori sau reduce efectul anticoagulantelor indirecte (*tab.4*).

Factorii care pot influența efectul anticoagulantelor indirecte

<i>Factorii endogeni</i>	<i>Factorii exogeni</i>
<i>Factori ce sporesc efectul anticoagulantelor indirecte</i>	
Hipertermie Hipertireoză Deficitul de vitamină K în organism Diareea /steatoreea Boli difuze de colagen (colagenoze) Patologia ficatului Tumori maligne Insuficiență cardiacă cronică	Alcool (în patologie hepatică) Alopurinol Amiodaron Steroizi anabolici Antibiotice (aminoglicozizi, peniciline, tetraciline, ftorchinolone, cefalosporine, eritromicina) Antiinflamatoarele nesteroidiene, Acetaminofen Vaccină antigripală Heparină și heparinoizii Preparate hipolipemiente Danazol Diazoxid Difenină Metronidazol Omeprazol Pentoxifilin Propafenon Antideabetice orale Streptochinază/urochinază Sulfanilade prolongate Ticlopidină Hormoni tiroidieni Antidepresive triciclice Fenotiazine Chinidină Cimetidină Estrogeni
<i>Factori ce reduc efectul anticoagulantelor indirecte</i>	
Rezistență congenitală Hiperlipidemie Hipotireoza Sindromul edematos Tulburări de absorbție intestinală	Antacizi Preparate antihistaminice Vit. C, K ₁ și K ₂ Barbiturații Haloperidol Grizeofulvin Carbamazepină Colestipol Meproamat Contraceptive orale Rifampicin Sucralifat Clordiazeproxid Colesterolamin Ciclosporină
<i>Factori cu ambele efecte</i>	
Alcool Diuretice Difenină Moricizină Ranitidină	

În primul rând, aceasta se referă la preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (aspirină, diclofenacul, indometacină ș.a) care sunt prescrise foarte frecvent și fără control în sindromul algic, inclusiv în componența diferitelor combinații fixe.

La rândul lor anticoagulantele indirecte pot influența mult efectele farmacologice ale altor preparate, în special pot accentua efectul hipoglicemic al tuturor sulfanilamidelor warfarina și alți derivați cumarinici. La bolnavii cu diabet zaharat și cu nivel stabil al glicemiei poate să apară hipoglicemia marcată, dacă la asocierea cumarinelor nu va fi redusă concomitent doza antidiabeticelor sulfanilamidice.

Terapia cu anticoagulante indirecte se recomandă a fi inițiată în doze de întreținere: 2,5- 5 mg pentru warfarină și 0,75-3 mg pentru acenocumarol. Pacienților cu vârsta sub 60 de ani, celor cu disfuncții hepatice și renale, cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, precum și persoanelor care administrează preparate, capabile să intensifice efectul anticoagulantelor orale, se prescriu doze mai mici (tab.4).

Astfel, anticoagulantele indirecte, warfarina și acenocumarolul, vor fi administrate o dată în zi, după masă, la aceeași oră. Controlul INR se va efectua nu mai devreme de 8-12 ore după administrarea primei doze. Întrucât sângele se colectează, de obicei, dimineața, warfarina și acenocumarolul se recomandă a fi administrate la orele 17⁰⁰ – 19⁰⁰ (sau după cină).

Algoritmul ajustării dozei inițiale a anticoagulantelor indirecte în dependență de valorile INR la administrarea warfarinei este prezentat în tab. 5.

Tabelul 5

Algoritmul de inițiere a tratamentului cu anticoagulante indirecte pe exemplul warfarinei

Ziua	INR (la 9-11 ore)	Doza warfarinei, mg (administrarea la orele 17 ⁰⁰ -19 ⁰⁰)
Ziua I	INR inițial	5,0
Ziua II	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	5,0 2,5 1,0-2,5 0,0
Ziua III	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	5,0-10,0 2,5-5,0 0,0-2,5 0,0
Ziua IV	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	10, 5,0-7,5 0,0-5,0 0,0
Ziua V	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	0,0 7,5-10,0 0,0-5,0 0,0
Ziua VI	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	7,5-12,5 5,0-10,0 0,0-7,5 0,0

Reacțiile adverse

Reacțiile adverse de bază ale warfarinei și ale altor anticoagulante sunt hemoragiile, a căror frecvență variază de la 5 la 10% anual. Se consideră că cca 15% dintre pacienții, care primesc warfarină, suportă cel puțin un episod hemoragic pe parcursul unui an. Aproximativ jumătate din toate hemoragiile sunt importante, inclusiv 1% cu pericol vital. Frecvența hemoragiilor fatale, sub tratament anticoagulant oral, cu menținerea INR-lui în limitele valorilor-țintă (2,0 - 3,0) este de 0,2 -0,8% anual.

Complicațiile fatale sunt legate cel mai frecvent de hemoragiile intracerebrale sau gastrointestinale. La creșterea excesivă a timpului de protrombină (sau $INR > 4,0$), hemoragiile survin spontan, din câteva surse concomitent. Ele se manifestă deosebit de des prin hematurie. Sângerările din rețelele intestinului subțire pot prezenta un tablou clinic de ocluzie intestinală. Hemoragiile în capsula suprarenală pot duce la apariția insuficienței suprarenale acute, cu hipotensiune marcată, rezistentă la administrarea vasopresorilor sau infuziei de volum.

Riscul de sângerare este mai mare la inițierea terapiei anticoagulante. Probabilitatea hemoragiilor importante în prima lună este de 10 ori mai mare decât pe parcursul anului următor de tratament, iar în primele 3 luni – de 2,5 ori mai mare decât în lunile ce urmează.

Intensitatea anticoagulării și vârsta bolnavului sunt doi factori de risc notabili în dezvoltarea hemoragiilor importante. Cu cât efectul anticoagulant este mai pronunțat, cu atât este mai mare riscul de sângerare. Pentru majoritatea bolnavilor cu FA nonvalvulară este considerată inofensivă terapia anticoagulantă, care menține INR-ul sub 3,0.

Vârsta bolnavului (> 75 ani) este un alt factor de risc, care poate cauza ori favoriza hemoragii severe. Într-un studiu a fost demonstrat că la bolnavii cu vârsta de peste 40 de ani, care administrează anticoagulante indirecte, la fiecare 10 ani de viață probabilitatea oricăror hemoragii crește cu 32%, iar a hemoragiilor severe - cu 46%. Astfel, persoanele vârstnice sunt mult mai vulnerabile la acțiunea anticoagulantă a warfarinei. Pentru atingerea valorii-țintă a INR-lui aceste persoane necesită o doză mult mai mică de warfarină. De exemplu, pentru a menține același nivel anticoagulant la bolnavii cu vârsta de peste 75 de ani doza zilnică a warfarinei va constitui mai puțin de jumătate din doza necesară bolnavului cu vârsta sub 35 de ani. Cauza principală a sensibilității sporite față de warfarină a persoanelor în vârstă pare a fi legată de consumul redus de alimente care conțin vitamina K (de exemplu, folosirea insuficientă a legumelor). Alte cauze posibile, inclusiv masa corporală mai mică la bătrâni, încetinirea clearance-ului warfarinei drept rezultat al tulburărilor circulației sangvine, funcției renale și a celei hepatice, scăderea sensibilității receptorilor.

Riscul hemoragiilor, legat de anticoagulantele indirecte, este major la bolnavii cu istoric de hemoragii gastro-intestinale, la cei care au suportat un ictus.

Alți factori de risc pentru hemoragii în tratamentul cu anticoagulante orale sunt anemia pronunțată, hipertensiunea arterială necontrolată și insuficiența renală. Riscul sângerărilor crește mult la administrarea concomitentă a warfarinei și aspirinei sau a altor antiinflamatoare nesteroidice.

Tratamentul supradozajului cu anticoagulante.

Există o legătură strânsă între valoarea INR și riscul complicațiilor hemoragice. Riscul sângerărilor, de obicei, apare când INR-ul este mai mare de 4 și crește brusc la valori > 5 . Există trei căi de reducere a supradozajului cu anticoagulante. Primul pas este oprirea administrării warfarinei; al doilea - administrarea vitaminei K_1 și al treilea, mai rapid și eficient, constă în infuzia de plasmă proaspătă sau a concentratului de complexi protrombinici. Întrucât nu există studii randomizate care ar fi comparat aceste strategii, alegerea abordării se bazează, în mare măsură pe experiența clinică. După întreruperea anticoagulantelor orale, INR-ul scade în câteva zile (de exemplu, un INR între 2,0 -3,0 revine la normal în 4-5 zile după oprirea warfarinei). Pe de altă parte, după administrarea vitaminei K_1 , descreșterea se constată în 24 de ore.

Chiar dacă INR este foarte înalt, riscul absolut zilnic de sângerare la un nivel al INR-lui de 5 – 10 nu este mare, de aceea majoritatea clinicienilor întrerup administrarea warfarinei, acceptând tactica de așteptare și supraveghere. Excepție fac doar bolnavii cu risc înalt pentru hemoragie sau cei cu sângerare activă. Soluția ideală ar fi administrarea vitaminei K în doza care reduce rapid INR-ul la valori inofensive (sigure), însă nu subterapeutice, fără a produce rezistență la warfarină și impune reînceperea tratamentului, expunând bolnavul riscului de anafilaxie. Vitamina K, administrată în doză mare (d.e., 10 mg), poate reduce INR-ul mai jos decât ar fi necesar, producând o rezistență la warfarină pentru aproape o săptămână. Ea poate fi administrată intravenos, subcutanat sau peroral. Efectul este foarte rapid la administrarea intravenoasă, însă în acest caz pot avea loc reacții anafilactice, o complicație destul de severă, care poate fi evitată prin folosirea dozelor mai mici. Răspunsul la administrarea subcutanată este imprevizibil și, de obicei, întârziat. Pe de altă parte, administrarea perorală este eficientă, simplă, sigură și previzibilă.

La bolnavii cu valori înalte ale INR-lui, utilizarea perorală a vitaminei K în doza de 1 – 2,5 mg are un efect mult mai rapid INR (sub < 5, în 24 ore) decât simpla suspendare a administrării anticoagulantelor orale. Într-un studiu prospectiv pe un lot de 64 de bolnavi, care sub tratament anticoagulant aveau INR-ul între 4 și 10, warfarina a fost oprită cu prescrierea perorală a vitaminei K în doza de 1 mg/zi. După 24 de ore, INR-ul s-a redus la 95%, < 4 în 85%, < 1,9 în 35%. Nu a fost depistat nici un caz de rezistență la reluarea warfarinei. Aceste observații demonstrează că vitamina K, administrată oral în doze mici, reduce eficient INR-ul la bolnavii tratați cu anticoagulante orale. Dozele orale de la 1,0 până la 2,5 mg sunt suficiente în cazul în care INR este între 4 și 10, dozele mai mari (până la 5 mg) fiind necesare dacă INR-ul depășește nivelul de 10.

Astfel, vitamina K, administrată oral este considerată ca cel mai potrivit tratament, de primă alegere, cu excepția cazurilor în care se cere o anihilare rapidă a anticoagulării. Vitamina K trebuie infuzată lent i.v. (în doza de 5 – 10 mg în 30 min).

Asociația Americană a Medicilor Toracaliști (*American College of Chest Physicians*) a publicat în anul 2001 următoarele recomandări pentru managementul bolnavilor aflați sub tratament anticoagulant, care necesită reducerea INR-lui pentru un risc potențial de sângerare:

1. Dacă INR este mai înalt de nivelul terapeutic, dar sub 6,0, bolnavul nu are semne clinice de sângerare importantă și nu este necesară anularea efectului de anticoagulare pentru o eventuală intervenție chirurgicală. Este suficientă doar reducerea dozei sau omiterea câtorva administrări de warfarină cu reluarea în continuare (în doze mai mici), la micșorarea INR până la nivel terapeutic.

2. Dacă INR este între 5 și 9 și bolnavul nu are semne de hemoragie sau de risc sporit de sângerare, vor fi omise următoarele 1-2 doze de warfarină, continuându-se administrarea ulterioară în doze mai mici, când INR-ul va ajunge până la limitele terapeutice. Ca alternativă ar putea fi omiterea a 1-2 doze de warfarină și administrarea vitaminei K (1 – 2,5 mg) peroral. Această abordare este cea mai potrivită pentru bolnavii cu risc sporit de sângerare.

3. În cazul în care este necesară anihilarea rapidă a anticoagulării impuse de o intervenție chirurgicală urgentă sau de o extracție dentară, vitamina K poate fi prescrisă peroral în doza de 2 – 5 mg, anticipând reducerea INR în 24 de ore. Suplimentar poate fi administrată o doză de 1 – 2 mg de vitamina K, dacă INR rămâne ridicat după 24 de ore.

4. Dacă INR este > 9, însă nu există semne clinice de hemoragie importantă, vitamina K în doza de 3 – 5 mg va fi administrată peroral, anticipând scăderea INR în 24-48 de ore. INR-ul trebuie monitorizat după fiecare 6 ore și, în funcție de valoarea acestuia, vitamina K se va administra suplimentar la fiecare 12 ore.

5. Când este necesară o anihilare rapidă a anticoagulării pentru hemoragii importante sau supradozaj masiv de warfarină (de exemplu, INR >20,0), se va administra lent în perfuzie 10 mg de vitamină K₁, suplimentată cu trasfuzii de plasmă proaspăt congelată sau cu concentrate de protrombină corespunzător situațiilor de urgență. INR-ul trebuie monitorizat la fiecare 6 ore și, în funcție de valoarea acestuia, vitamina K se va administra suplimentar la fiecare 12 ore.

6. În cazurile de hemoragii cu risc vital sau supradozaj sever de warfarină, este indicată terapia de substituție cu concentrate complexe de protrombină, suplimentate cu infuzie intarvenoasă lentă de vitamina K, în doză de 10 mg, care se va repeta după 12 ore, în funcție de valoarea INR-lui. Dacă warfarina va fi reluată după administrarea dozelor mari de vitamină K, atunci până la obținerea efectului anticoagulant țintă ar putea fi prescrisă heparina.

Printre complicațiile care cer o atenție deosebită sunt necrozele locale cutanate și cele ale țesuturilor moi. Cele dintâi apar mai des în primele zile sau săptămâni de tratament, preponderent la femei. De obicei, ele se localizează în zonele bogate în țesut subcutanat, în deosebi pe glandele mamare, la femei cu obezitate. Mai apar pe coapse, pe fese și pe peretele abdominal anterior. Cauza necrozelor cutanate „warfarinice” este scăderea rapidă a conținutului de proteină C la persoanele cu deficit congenital al acestui factor inhibitor al coagulării. La administrarea warfarinei, nivelul proteinei C scade mult mai rapid decât nivelul protrombinei și cel al factorilor IX și X. În urma deficitului de proteină C apare o stare de hipercoagulare, însoțită de formarea trombilor în rețeaua capilară și,

concomitent, cu hemoragii în țesuturile perivasculare. Necrozele warfarinice apar, de obicei, la ziua a 2-a sau a 3-a de la debutul terapiei, când hipercoagularea este în apogeu.

Hemoragiile minore nu necesită implicări deosebite. Probabilitatea hemoragiei scade considerabil, o dată cu reducerea INR-ului de la 3,0-4,5 la 2,0 – 3,0. Pentru aceasta, de obicei, este suficientă întreruperea warfarinei pentru 1-3 zile sau micșorarea dozei zilnice doar cu 1,0-2,5 mg.

Dacă concentrația de Hb scade mai jos de 70 g/l, sunt indicate transfuzii de masă eritrocitară.

Bolnavilor cu proteze valvulare introducerea vitaminei K le este contraindicată din cauza riscului major de apariție a trombozei valvulare, cu excepția cazurilor de hemoragii intracraniene sau cu risc vital.

La dezvoltarea necrozelor cutanate anticoagulantele indirecte sunt imediat suspendate, se inițiază rapid heparinoterapia, se introduce vitamina K sau plasmă proaspăt congelată.

În tratamentul cu anticoagulante indirecte rar pot fi observate și tulburări gastrointestinale, dermatită și hepatită, sindromul „degete purpurii”, a cărui apariție se explică prin embolii colesteroice și tromboze capilare ale degetelor. În asemenea cazuri anticoagulantele indirecte se întrerup imediat.

Warfarina nu este recomandată în timpul sarcinii. La administrarea în primul trimestru de sarcină este posibilă dezvoltarea unor anomalii ale scheletului osos la făt – *sindromul chondrodysplasia punctata*, care se întâlnește în 10-15% de cazuri. Au fost descrise hemoragii depistate la făt și microcefalie cu cicitate la nou-născuți, ale căror mame au primit warfarină în trimestrele II și III de sarcină. Deosebit de înalt este riscul hemoragiilor sau chiar al decesului fătului la aplicarea warfarinei în timpul nașterii. După naștere warfarina, bishidroxicumarolul (dicumarin) și fenprocumon (marcumar) pătrund în laptele matern în cantități neînsemnate, de aceea mamele care administrează aceste anticoagulante pot alăpta fără pericol pentru copil.

Contraindicații: pare paradoxal, dar în literatura medicală se indică doar rar lista contraindicațiilor pentru administrarea warfarinei și a altor anticoagulante indirecte, pentru tratamentul de durată la pacienții cu FA. Desigur, nu se recomandă inițierea terapiei cu anticoagulante indirecte pacienților cu diateză hemoragică, cu trombocitopenie (100 000 la 1 mm³), cu hemoragii intracraniene, cu hemoragie internă importantă în anamneză, de asemenea, pacienților cu HTA severă (sau necontrolabilă), cu patologie hepatică gravă, cu tumoare malignă, colită ulceroasă sau boală ulceroasă a stomacului și duodenului cu evoluție recidivantă. Bolnavii cu FA permanentă au unele particularități în administrarea anticoagulantelor indirecte. Conform datelor studiului Framingham, cca 50% dintre bolnavii cu FA depășesc vârsta de 75 de ani și deci suportă un risc mai înalt de complcații hemoragice la tratamentul cu anticoagulante indirecte. Mulți bolnavi au patologii hepatice și renale, care predispun la sângerare.

Afecțiunile cerebrovasculare, întâlnite frecvent la persoanele în vârstă, duc la scăderea memoriei și pot influența complianța pacientului, respectarea regimului prescris de către medicul curant. Pacienții în vârstă au tulburări de coordonare, care cauzează căderi și traumatisme, sporind considerabil riscul hemoragiilor severe, inclusiv intracerebrale. Căderile la persoanele în vârstă pot fi, de asemenea, o urmare a reacțiilor ortostatice la antihipertensive sau la alte medicamente. Pacienții în vârstă suferă frecvent de diverse boli concomitente care impun administrarea permanentă sau episodică a multor medicamente, capabile să interacționeze cu anticoagulantele indirecte.

Toate aceste împrejurări impun înțelegerea riscului potențial al administrării anticoagulantelor indirecte la această categorie de bolnavi cu FA, la care de fapt efectul profilactic este cel mai înalt. Astfel, numărul contraindicațiilor pentru anticoagulantele indirecte la persoanele în vârstă cu FA cronică este mai mare decât la persoanele de vârste tânără și medie.

Bolnavii cărora li se prescrie anticoagulante indirecte trebuie să respecte strict recomandările medicului curant referitor la administrarea preparatului, iar dozele necesită a fi corectate în funcție de valoarea INR-lui, de prezența bolilor concomitente și de alte împrejurări.

Demența senilă și alcoolismul cronic sunt considerate contraindicații pentru aplicarea terapiei anticoagulante de durată în condiții de ambulatoriu.

Sincopele și presincopele la care sunt predispuși bătrânii, ce suferă frecvent de tulburări cerebrovasculare sporesc riscul complicațiilor hemoragice în tratamentul cu anticoagulante indirecte.

Prin urmare, sincopelile repetate (2-3 căderi pe parcursul unui an) și chiar o singură cădere, dar care a cauzat o traumă cerebrală sau afectare importantă a organelor interne, de asemenea pot fi considerate contraindicații pentru administrarea anticoagulantelor indirecte. La persoanele care primesc anticoagulante indirecte se cere monitorizarea sistematică a valorii INR. De aceea ei vor vizita instituția medicală (dotată cu un laborator corespunzător) minimum o dată pe lună.

Din mai multe motive (inclusiv, numărul redus de laboratoare pentru monitorizarea anticoagulării), anticoagulantele indirecte nu sunt prescrise multor bolnavi cu FA, care ar beneficia de acest tratament. Experiența demonstrează că administrarea pe termen lung a acestora nu este posibilă la 25-60 % dintre bolnavii cu FA. Rămâne deocamdată nerezolvată problema suspendării terapiei cu anticoagulante indirecte la bolnavii în vârstă, la care progresează demența senilă.

Warfarina: experiența utilizării în FA cronică

Până în anii '90 ai secolului trecut pentru profilaxia tromboemboliilor se recomanda folosirea anticoagulantelor indirecte, deși din motivul riscului înalt al complicațiilor hemoragice, aceste medicamente se indicau preponderent bolnavilor cu valvulopatii reumatismale sau cu proteze valvulare, la care riscul complicațiilor tromboembolice este foarte înalt.

În anii '80-'90 ai secolului trecut au fost efectuate câteva studii randomizate, în care s-a demonstrat eficacitatea înaltă a warfarinei în calitate de remediu pentru profilaxia AVC ischemic și a altor embolii sistemice în FA (tab.6).

Tabelul 6

Influența warfarinei asupra riscului de ictus în FA nonvalvulară

<i>Denumirea studiilor</i>	<i>Incidența ictusului, % pe an</i>		<i>Scăderea riscului comparativ cu grupul de control, %</i>
	<i>control</i>	<i>warfarină</i>	
AFASAK	4,8	1,9	52
SPAF	7,4	2,3	67
BAATAF	3,0	0,4	86
CAFA	5,2	3,5	37
SPINAF	4,3	0,9	79
EAFIT	12,0	4,0	66
În medie			62 (de la 48 până la 72)

În baza analizei datelor din 6 studii randomizate placebo-controlate, utilizarea warfarinei permite scăderea riscului dezvoltării ictusului în medie cu 61%. Ea a fost la fel de eficientă atât pentru profilaxia primară, cât și pentru cea secundară a AVC.

În 1994 au fost analizate rezultatele ale 5 studii randomizate, care au arătat ca eficacitatea warfarinei nu este egală în diferite subgrupe de bolnavi. În general, cu cât riscul AVC este mai mare, cu atât warfarina este mai efektivă (tab.7).

Tabelul 7

Incidența anuală a ictusurilor la bolnavii cu FA nonvalvulară la administrarea placebo versus warfarină

<i>Factorii de risc</i>	<i>Incidența ictusului, % anual</i>	
	<i>Placebo</i>	<i>Warfarină</i>
<i>Factori de risc independenți</i>		
Vârsta <65 ani		
Fără factori de risc	1,0	1,0
>1 factor de risc	4,9	1,7
Vârsta 65-75 ani		
Fără factori de risc	4,3	1,0
>1 factor de risc	5,7	1,7

Vârsta >75 ani		
Fără factori de risc	3,5	1,7
>1 factor de risc	8,1	1,2
HTA în anamneză	5,6	1,9
DZ în anamneză	8,6	2,8
Ictus sau AIT în anamneză	11,7	5,1
<i>Factorii de risc din cele 5 studii</i>		
ICC (insuficiență cardiacă congestivă)	6,8	1,6
Angină pectorală în anamneză	6,7	0,9
IM în anamneză	8,2	3,3
ICC, IM, angină pectorală în anamneză	6,1	1,6
Tabagism	2,5	1,3
<i>Alți factori de risc</i>		
Afectarea arterelor periferice	6,0	1,8
Femei	5,8	0,9
FA paroxistică sau persistentă	5,7	1,7
FA cu durată >de 1 an	4,4	1,7

După cum demonstrează datele din *tab.7*, warfarina depășește mult placebo după eficiența profilactică în toate grupurile de bolnavi cu FA, cu excepția bolnavilor mai tineri de 65 de ani, fără factori de risc pentru dezvoltarea AVC. La femei, warfarina este mai efektivă decât la bărbați – scăderea riscului în medie cu 84%. La bolnavii cu FA terapia anticoagulantă se asociază cu un risc mai înalt pentru hemoragii intra- și extracerebrale.

În studiile controlate frecvența hemoragiilor severe variază de la 1 la 2,5% anual. Printre bolnavii care se află la evidența medicilor în clinici specializate pe anticoagulare, frecvența complicațiilor hemoragice variază de la 0 la 13% (în medie, în 12 clinici – 4,6% anual). În practica generală, printre bolnavii neselectați rata complicațiilor hemoragice importante poate atinge 5 - 8% anual.

Menținerea optimală a intensității anticoagularii la bolnavii cu FA este mai dificilă în clinicele generale decât în cele specializate, pentru că bolnavii supuși tratamentului sunt neselectați, fiind expuși unui risc mai mare pentru hemoragii. În studii randomizate, cu durata medie sub 2-3 ani, suspendarea warfarinei la bolnavii cu FA a variat între 10 - 38%, deși ei erau supravegheați în clinici specializate.

Se pare că în practica clinică obișnuită suspendarea warfarinei la bolnavii cu FA se va face și mai frecvent, pentru că medicii generaliști (de familie) supraveghează pacienți neselectați, care necesită tratament permanent. Prin urmare, este de așteptat că în practica generală eficacitatea profilactică a warfarinei și a altor anticoagulante indirecte nu va fi aceeași ca în studiile randomizate, controlate, iar riscul aparițiilor complicațiilor hemoragice va fi mai înalt.

Așadar, actualmente există argumente convingătoare că warfarina și alte anticoagulante indirecte sunt remedii efective pentru profilaxia primară și secundară a complicațiilor tromboembolice la bolnavii cu FA. Terapia anticoagulantă de durată permite reducerea riscului dezvoltării ictusului și a altor embolii sistemice la bolnavii cu FA în medie cu 62%. Din păcate, terapia cu anticoagulante indirecte nu poate fi considerată îndeajuns de inofensivă. În practica generală frecvența hemoragiilor la bolnavii care primeau anticoagulante indirecte variază între 5% - 10%. Rata sângerărilor severe este de 2,4-8,1% , iar a celor fatale – de 0 -4,8%.

ROLUL INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ÎN TRATAMENTUL BOLILOR CARDIOVASCULARE (Referat)

Valeriu Revenco, dr. h. în medicină, prof. univ., **Romeo Grăjdieru**, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Începând cu anul 1977, când Ondetti și Cushman au descris primul inhibitor al enzimei de conversie (IEC) - captoprilul, această grupă de preparate a devenit piatra de temelie în tratamentul insuficienței cardiace (IC), hipertensiunii arteriale (HTA) și protecției cardiovasculare [2].

Este bine cunoscut rolul sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), care prin excesul de angiotensină II (AII) și aldosteronă influențează patologia cardiovasculară. Rezultatele multor cercetări demonstrează clar că IEC sunt acele remedii care înlătură factorii de risc ce eventual pot influența insuficiența ventriculară stângă (VS). IEC posedă efect cardioprotector primar și secundar. Prevenția primară poate fi explicată prin reducerea hipertensiunii arteriale și a hipertrofiei VS. Acțiunea hipotensivă a IEC indirect stopează remodelarea vaselor sangvine și direct inhibă aterogeneza carotidiană și trombogeneza. În cazul declanșării infarctului miocardial (IM), IEC reduc mortalitatea în grupul bolnavilor cu risc înalt. În stările postinfarct, prin acțiunea antiaritmică, ei previn moartea subită. Reducerea presiunii intraventriculare stopează procesul de remodelare post-IM și scade incidența insuficienței VS [5].

Actualmente pentru aprecierea eficacității metodelor de diagnostic și tratament se utilizează clasificarea indicațiilor și a nivelului de dovezi. În acest articol eficacitatea tratamentului va fi expusă pornind de la această clasificare.

Principalele indicații pentru IEC sunt: IC, clasele I-IV NYHA, hipertensiunea arterială, IM, faza acută și stările postinfarct, protecția cardiovasculară în doze selectate (ramipril și perindopril; trandolaprilul este în proces de studiu), diabetul zaharat, nefropatia nondiabetică și diabetică de tip I [9].

În *tab. 1* sunt prezentate principalele trialuri, unde au fost administrați IEC.

Tabelul 1

Rezultatele trialurilor cu inhibitorii enzimei de conversie

<i>IEC</i>	<i>Protecție cardiovasculară</i>	<i>HTA</i>	<i>ICC</i>	<i>IC în stări postinfarct</i>	<i>IM acut</i>	<i>Nefropatia diabetică</i>	<i>Boală renală cronică</i>
Captopril Enalapril		*CAPP **ANBP2	**SOLVD **V-HeFT **CONSENSUS	**SAVE		** tip 1	* *
Lisinopril Perindopril Ramipril Quinapril Trandolapril	**EUROPA **HOPE *EUREKA **?PEACE neîncheiat	*ALLHAT *INVEST	*ATLAS		**GISSI	*MICROHOPE	**REIN **AASK
				**AIRE **TRACE			

** Strict indicat; * indicat [9]

Sunt cunoscute următoarele efecte adverse: tusea, hipotensiunea (mai frecvent în stenoza arteriilor renale și IC severă), deteriorarea funcției renale (poate fi indusă de hipotensiune), angioedemul (poate fi potențial fatal), insuficiență renală (rar; riscul crește în caz de stenoză bilaterală a arteriilor renale), hiperkaliemia (în caz de insuficiență renală, în special în tratamentul asociat cu spironolactona) și erupții cutanate (mai ales pentru captopril) [5]. Pentru captopril sunt caracteristice și alte efecte adverse: pierderea gustului, neutropenie, proteinurie, leziuni orale.

Contraindicații ale IEC sunt: graviditatea, insuficiența renală severă (creatinina $\geq 2,5-3,0$ mg/dL sau $\geq 220-265$ mmol/L), hiperkaliemia (≥ 6 mmol/L), stenoza bilaterală a arteriilor renale sau leziuni echivalente, hipotensiunea preexistentă, stenoza aortică severă sau cardiomiopatia hipertrofică cu obstrucția tractului de ejeție [2].

IEC sunt mai puțin efectivi la persoanele negroide în absența diureticelor.

Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența cardiacă

Problema de bază a IC este incapacitatea VS de a menține TA și perfuzia normală în organe. Drept rezultat, se activează baroreflexele și crește stimularea adrenergică. Excesul stimulării α -adrenoreceptorilor induce vasoconstricția periferică, iar stimularea excesivă a β -adrenoreceptorilor contribuie la eliberarea reninei, majorarea nivelului de AII și eliberarea aldosteronei. Deci activarea SRAA este indusă de hipotensiune, activarea baroreflexelor, scăderea perfuziei renale și progresarea ischemiei renale, care provoacă creșterea nivelului de renină. Însă în unele cazuri de IC severă nivelul reninei nu crește. Pentru a obține majorarea reninei și respectiv activarea SRAA este necesară terapia simultană cu diuretice [5].

AII influențează vasoconstricția periferică, secreția de aldosteron și eliberarea vasopresinei, fapt ce contribuie la retenția anormală a Na^+ și apei. Acest fenomen provoacă creșterea volumului de sânge circulant, apariția și avansarea edemelor cu majorarea ulterioară a presarcinii. Creșterea postsarcinii poate fi explicată prin formarea exagerată a AII, eliberarea norepinefrinei și a endotelinei din endoteliul vascular disfuncțional. Hormonii vasodilatatori - peptidele natriuretice atriale, cerebrale și prostaglandinele de origine vasculară, de asemenea, sunt activați, însă ei eșuează în obținerea vasodilatației compensatorii. Creșterea postsarcinii și a presarcinii influențează dilatarea și remodelarea ventriculară, scăderea progresivă a fracției de ejeție a VS și agravarea IC.

Administrarea IEC reduce nivelul de AII, de aldosteronă, norepinefrină și/sau epinefrină și vasopresină, astfel crește activitatea sistemului parasimpatic. Deci administrarea permanentă a IEC ameliorează perturbările neuromorale ce se instalează în IC, ceea ce determină reducerea semnificativă a mortalității și îmbunătățirea prognosticului pacienților (tab.2).

Tabelul 2

Studiile mari cu inhibitorii enzimei de conversie la bolnavii cu insuficiență cardiacă

Studiul și medica- mentul	Condiția cli- nică	Nr. de paci- enți	Durata medie a stu- diului	Rezultatele majore
CONSENSUS Enalapril	IC severă	253	6 luni	Reducerea mortalității la 6 luni cu 40% Reducerea mortalității la 1 an cu 31%
SOLVD Enalapril	IC ușoară și moderată	2369	41 luni	Reducerea mortalității cu 18%
SOLVD Enalapril (profilaxie)	Disfuncția asimptomatică a VS	4228	37 luni	Reducerea numărului de spitalizări Reducerea riscului IC congestive cu 37%; Mortalitatea nu s-a schimbat
X-SOLVD	Continuarea SOLVD	5165	12 ani	Reducerea riscului de deces cu 10%
V-HeFT-II Enalapril	IC cronică	804	24 luni	Reducerea mortalității cu 18% vs nitrat – hi- dralazină
SAVE Captopril	Disfuncția VS post-IM	2231	42 luni	Reducerea riscului IC congestive cu 37%; Reducerea mortalității cu 19%
TRACE Trandolapril	Disfuncția VS post-IM	1749	4 ani	Reducerea mortalității cu 22%
AIRE Ramipril	IC simptoma- tică post-IM	1986	15 luni	Reducerea mortalității cu 27%

CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; SOLVD - Studies Of Left Ventricular Dysfunction; X-SOLVD – Extended Studies Of Left Ventricular Dysfunction; V-

HeFT-II – VA Cooperative Vasodilator Heart Failure; *SAVE* - Survival and Ventricular Enlargement trial; *TRACE* – Trandolapril Cardiac Evaluation; *AIRE* - Acute Infarction Ramipril Efficacy. [9]

În *tab. 3* sunt prezentate indicațiile IEC în IC.

Tabelul 3

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie în insuficiența cardiacă

<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivelul de dovezi</i>
Toți bolnavii cu IC simptomatică și FE redusă, clasele NYHA II-IV	I	A
Disfuncție sistolică a VS cu/fără simptomatică, după IM acut	I	A
Disfuncție sistolică a VS (FE VS <40-45%) fără simptomatică, în absența IM	I	A
IC diastolică	Iia	C

[2]

Studiile CHARM și Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial Investigators*) au demonstrat că asocierea IEC cu blocatorii receptorilor angiotensinei II (BRAII) realizează o eficacitate mai înaltă a tratamentului în grupul bolnavilor cu IC severă. Controlul dublu al activității SRAA în cadrul IC severe (FE ≈ 25%) a micșorat numărul spitalizărilor, a îmbunătățit esențial clinica pacienților și a redus riscul decesului cardiovascular. Există dovezi că această combinație realizează controlul hemodinamic și neuromoral mai eficient, de asemenea și prin reducerea nivelului circulant de aldosteronă. Pe de altă parte, studiul VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction trial*), care a inclus pacienți cu FE VS mai mare (FE ≈ 35%), nu a demonstrat beneficiu veridic în cazul asocierii acestor grupe de medicamente [4,5]. Deci, posibil, doar pacienții cu disfuncția severă a VS (FE ≈ 25%) vor beneficia de tratament combinat al IEC cu BRAII.

Inhibitorii enzimei de conversie și hipertensiune arterială

Unul din principalele mecanisme de menținere a TA la pacienții hipertensivi este activitatea SRAA. La bolnavii cu HTA malignă sau cu stenoza arteriilor renale se produce ischemia renală, fapt ce stimulează eliberarea reninei din aparatul iuxtaglomerular și, drept consecință, creșterea TA.

Administrarea IEC la bolnavii cu HTA reduce nivelul de AII, crește nivelul de bradikinină și diminuează formarea endotelinei. Ca urmare se produc vasodilatația arteriolelor periferice și reducerea rezistenței vasculare periferice. Concomitent au loc inhibarea indirectă a activității sistemului simpatic și activarea sistemului parasimpatic. Reducerea indirectă a activității adrenergice suplimentar induce dilatarea arteriolară. În HTA ușoară și moderată IEC pot fi administrați în monoterapie sau în combinație cu alți agenți hipotensivi, chiar și la bolnavii cu nivel redus de renină. În caz de monoterapie cu IEC este foarte important respectarea regimului dietetic cu restricția sării. În cazul în care pacienții cu HTA gr. I și II nu răspund la monoterapia cu IEC, este necesar a lua în considerare consumul crescut al sării de bucătărie sau activitatea redusă a SRAA.

În afară de reducerea TA IEC demonstrează protecția vasculară, în special la diabetici și la bolnavii cu afecțiuni renale. Aceste preparate se combină excelent cu diuretice și antagoniștii canalelor de Ca.

Luând în considerare rezultatele studiilor randomizate încheiate în 2003 (*Blood Pressure Trials*), se poate concluziona că IEC vs placebo reduc semnificativ la pacienții hipertensivi incidența ictusului, cardiopatiei ischemice, IC, evenimentelor cardiovasculare majore și decesul cardiovascular [1]. În *tab.4* sunt prezentate indicațiile IEC în tratamentul bolnavilor hipertensivi.

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie în hipertensiunea arterială

<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivelul de dovezi</i>
Controlul TA	I	A
Pacienți cu IC simptomatică, disfuncția sistolică asimptomatică a VS, diabetici, stări post-IM sau ictus, risc înalt p/u boala coronariană	I	A

[2]

Aceste preparate acționează bine la bolnavii hipertensivi de rasă albă. La pacienții de rasă ne-groidă, în special la vârstnici, IEC sunt mai puțini efectivi, dar eficacitatea tratamentului crește semnificativ în cazul asocierii diureticelor. Aceste preparate nu alterează în sânge nivelul de colesterol, acid uric și toleranța la glucoză. În general, IEC fac parte din preparatele hipotensive bine tolerate, ceea ce contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților [5].

Inhibitorii enzimei de conversie și infarctul miocardic

Administrarea IEC în primele 24 ore de IM acut. Rezultatele metaanalizei a 100000 de pacienți cu IM acut, incluși în studiile randomizate în ultimii ani, au demonstrat că IEC se recomandă tuturor bolnavilor cu risc înalt: diabetici, IM anterior și insuficiența asimptomatică sau simptomatică a VS (tab.5) [5]. Studiul GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*), care a inclus 19000 de pacienți, a constatat că aplicarea lisinoprilului în faza acută de IM și ulterior timp de 6 săptămâni a redus mortalitatea de la 7,1% până la 6,3% vs grupul de control. În baza rezultatelor acestor studii s-a constatat că administrarea IEC în faza acută de IM reduce mortalitatea cu 6-11%. O eficacitate mai mare s-a stabilit în grupul bolnavilor cu IM anterior extins și la pacienții diabetici. Pacienții nondiabetici, de asemenea, beneficiază de tratament cu IEC. Concomitent, aceste cercetări au stabilit că administrarea aspirinei nu influențează eficacitatea IEC în faza acută de IM [6].

Administrarea IEC în stările post-IM. Studiile randomizate din ultimii ani au stabilit că administrarea IEC timp îndelungat reduce cu $\approx 26\%$ mortalitatea bolnavilor cu IM în anamnesic, în special în cazul asocierii insuficienței VS (tab.5). În studiul AIREX (*Acut Infarction Ramipril Efficacy Extension Study*) ramiprilul administrat timp de 42-59 de luni a micșorat nivelul mortalității generale cu 36% și al mortalității absolute cu 11,4% prin mecanismul stopării procesului de remodelare ventriculară și reducerea riscului IM repetat [8].

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie în infarctul miocardic

<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivelul de dovezi</i>
<i>IM acut, primele 24 ore</i>		
Pacienți cu risc înalt (IC, disfuncția VS, absența reperfuziei, IM extins)	I	A
Toți bolnavii	IIa	A
<i>IM diagnosticat > 24 ore, stări post-IM</i>		
IC simptomatică	I	A
Disfuncția asimptomatică VS (FE VS < 45%)	I	A
Diabet zaharat sau alți factori de risc înalt	I	A

[2]

În stările post-IM IEC, în baza acțiunii antiaritmice, scad cu 20-54% incidența morții subite în grupul bolnavilor cu IC asimptomatică și simptomatică (gr. I-IV NYHA) (tab.6) [7].

**Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie
cu scopul prevenirii morții subite**

<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivelul de dovezi</i>
Pacienți cu IC	I	A
Pacienți cu IM în anamnezic	I	A
Pacienți cu cardiomiopatie dilatativă	I	B

[2]

Inhibitorii enzimei de conversie și protecția cardiovasculară

Protecția cardiovasculară sau prevenirea IM la bolnavii cu cardiopatie ischemică a fost stabilită în studiile HOPE (*Heart Outcomes Protection Evaluation Study*) și EUROPA (*European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators*) [3,5]. Ambele cercetări au constatat reducerea incidenței IM, în studiul HOPE și a accidentului vascular cerebral. În prezent continuă studiile PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition trial*), în care se apreciază eficacitatea trandolaprilului la bolnavii cu boală coronariană în lipsa insuficienței VS și ON TARGET (*Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End-Point trial*), unde se evaluează eficacitatea comparativă a telmisartanului, ramiprilului și combinației acestora la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Mecanismele protecției sistemului cardiovascular sunt următoarele:

- reducerea activității inhibitorului-1 al plasminogenului (PAI-1) și respectiv activarea fibrinolizei;
- creșterea nivelului de bradichinină și ameliorarea disfuncției endoteliale prin eliberarea oxidului nitric;
- potențierea preconditionării influențată de activarea receptorilor bradichininei BK₂, fapt demonstrat în experiment pe țesutul atrial uman;
- reducerea TA.

Studiile HOPE și SAVE au stabilit că tratamentul timp îndelungat cu IEC reduce semnificativ necesitatea procedurilor de revascularizare coronariană, posibil, în baza proprietăților antitrombotice. Alt studiu - QUO VADIS (*Quinapril On Vascular Ace and Determinants of Ischemia*) - a demonstrat reducerea cu 15% a evenimentelor ischemice manifestate clinic [9].

IEC nu posedă acțiune antianginală directă deci nu sunt medicamente antianginale. Însă acest grup de medicamente manifestă acțiune antianginală indirectă prin următoarele mecanisme:

- reducerea necesității miocardului în oxigen prin reducerea postsarcinii;
- micșorarea activității adrenergice;
- îmbunătățirea funcției endoteliului vascular [5].

În *tab. 7* sunt prezentate indicațiile pentru IEC cu scopul protecției cardiovasculare.

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie cu scopul protecției cardiovasculare

<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivelul de dovezi</i>
Pacienți cu risc înalt (boală cardiovasculară sau diabet zaharat și prezența unui alt factor de risc cardiovascular)	I	A

[2]

Concluzii

Sistemul renin-angiotensin-aldosteron are un rol important în patologia cardiovasculară. Pe parcursul ultimilor ani activitatea de cercetare s-a axat pe studierea beneficiului potențial al IEC a angiotensinei în diferite situații clinice și, în consecință, au fost obținute dovezi pentru tratamentul și prevenția unor boli cardiovasculare. Scopul acestui articol a fost trecerea în revistă a cunoștințelor și datelor clinice referitor la utilizarea IEC la pacienții cu diferite boli cardiovasculare.

Bibliografie selectivă

1. BP Trialists, *Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*, Lancet, 2003;362:1527-1535.
2. *Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology*. Europ Heart J (2004);25, 1454-1470.
3. Fox K.N., *European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA Study)*, Lancet, 2003;362:782-788.
4. Jong P. et al., *Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study*, Lancet, 2003;361:1843-1848.
5. Opie L.H., Gersh B.J., *Drugs for the Heart*, 2005. Sixth edition, p.437.
6. Pfeffer M.A. et al., *Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med, 2003;349:1893-1906.
7. Priori S.G. et al., *For the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Updates on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology*, Eur Heart J., 2003;24:13-5.
8. Van de Werf et al., *For the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation*, Eur Heart J., 2003;24:28-66.
9. *What's What. A guide to acronyms for cardiovascular trials*. CD edition. Astra Zeneca, 2005. www.incirculation.net

Rezumat

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) a angiotensinei sunt o grupă de medicamente care în ultimii ani se utilizează pe larg în tratamentul bolilor cardiovasculare. În lucrare sunt prezentate indicațiile IEC în tratamentul bolnavilor cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, infarct miocardic și protecției cardiovasculare.

Summary

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are group of the drugs which are used lately in the treatment of the cardiovascular diseases. This article presents the particularities of ACE inhibitors use in the treatment of heart failure, hypertension, myocardial infarction and cardiovascular protection.

PREGĂTIREA CADRELOR ȘTIINȚIFICE

SUSȚINEREA tezelor de doctor habilitat și de doctor în medicină (2000-2005)

TEZE DE DOCTOR HABILITAT ÎN MEDICINĂ

Oleg Calenici **Tema:** *Tratamentul de durată al miocarditelor cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II și imunosupresoare.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 26 mai 2000.
Consultant științific: Mihail Popovici, membru corespondent, dr. hab. în medicină, prof. universitar.

Alexandru Carauș **Tema:** *Rolul independent al blocadei beta-adrenergice și în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II în tratamentul de durată al insuficienței cardiace cronice de origine nonischemică și nonreumatică.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 04 mai 2001.
Consultant științific: Eleonora Vataman, dr. hab. în medicină, prof. universitar.

TEZE DE DOCTOR ÎN MEDICINĂ

Dorin Lîsîi **Tema:** *Aprecierea tratamentului de durată cu antagoniști de calciu – nisoldipină și diltiazem la pacienții cu disfuncție postinfarct a ventriculului stâng.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 30 iunie 2000.
Conducător științific: Eleonora Vataman, dr. hab. în medicină, prof. universitar.

- Adela Stamati** **Tema:** *Particularitățile de diagnostic etiologic și tratament antiviral imunomodulator în miocarditele nonreumatice acute virale la copii.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 24 aprilie 2002.
Conducător științific: Mihail Popovici, membru coresp. al A.Ș.M., dr. hab. în medicină, prof. universitar.
Consultant științific: Constantin Spânu, dr. hab. în medicină, prof. universitar
- Victoria Grosu** **Tema:** *Aspectele clinico-biochimice de diagnostic și tratament al miocarditelor nonreumatice la copii.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 04 noiembrie 2003.
Conducător științific: Mihail Popovici, membru coresp. al, dr. hab. în medicină, prof. universitar.
- Mohammed Hashim** **Tema:** *Particularitățile hipertensiunii arteriale și*
Mohammed Al-Hamzi *factorilor de risc în populația din Republica Yemen.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 14 noiembrie 2003.
Conducător științific: Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. universitar.
- Ion Popovici** **Tema:** *Supraviețuirea pacienților cu miocardită acută și cronică în supravegherea de durată.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 29 decembrie 2003.
Conducător științific: Oleg Calenici, dr. hab. în medicină.
Consultant științific: Sava Costin, dr. în medicină.
- Ion Stati** **Tema:** *Aspecte clinico-epidemiologice ale infarctului miocardic acut și accidentelor vasculare cerebrale în populația rurală.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 29 decembrie 2003.
Conducător științific: Alexandru Izvoreanu, dr. în medicină, prof. universitar.

- Larisa Sclearov** **Tema:** *Studierea evoluției fibrilației atriale după cardioversie și aprecierea efectului tratamentului cu amiodaronă și inhibitor al enzimei de conversie în prevenirea recurențelor.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 16 iunie 2004.
Conducător științific: Aurel Gosu, dr. hab. în medicină, prof. universitar.
- Viorica Ochișor** **Tema:** *Aspecte clinico-hemodinamice și biochimice la pacienții cu hipertensiune arterială și obezitate și influența β-adrenoblocantului selectiv Nebivolol.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 10 iunie 2005.
Conducător științific: Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. universitar.
- Dhiya Abdo Nagi**
Mokbel Al-Sanawi **Tema:** *Prevalența cardiopatiei ischemice și a unor factori de risc în populația din orașul Taiz (Republica Yemen).*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie și reumatologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 21 decembrie 2005.
Conducător științific: Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. universitar.
- Osman Halawi** **Tema:** *Aspecte clinico-genetice ale artritei reumatoide.*
Specialitatea: 14.00.06 – Cardiologie și reumatologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH 14.93.36 de pe lângă Institutul de Cardiologie din 21 decembrie 2005.
Conducător științific: Liliana Groppa, dr. hab. în medicină, prof. universitar.

IN MEMORIAM



(27.04.1931- 1.06.2004)

REPERELE UNEI VIETI EXEMPLARE

Chiril Draganiuc – 75 de ani de la naștere

S-a născut la 27 aprilie 1931 în satul Podoima, r-nul Camenca, într-o familie de țărani. A avut de parcurs o viață adumbrită de pierderea timpurie a mamei. Pentru participare activă la săpatul liniilor de fortificare, când avea doar 14 ani, a fost distins cu medalia „Pentru vitejie în muncă în anii Marelui Război pentru Apărarea Patriei 1941–1945”.

Absolvește școala primară din Podoima, apoi școala medie din s.Sănătăuca și în același an, 1950, este înmatriculat la Facultatea Curativă a Institutului de Medicină din Chișinău, pe care a absolvit-o în 1956. C.Draganiuc a hotărât să facă studii la medicină și, cu certitudine, aceasta a fost o alegere în consonanță cu esența sa umană, marcată de clarviziune, profunzime analitică și rafinament spiritual, ce caracterizează și înnobilează adevărații medici.

După absolvirea Institutului, este angajat ca medic ftiziatru la Spitalul de Circumscripție Sculeni, r-nul Fălești, unde la numai un an este desemnat în funcția de medic-șef interimar. Se manifestă ca un bun gospodar și un iscusit organizator, reușind să aducă în perfectă ordine de calitate și ritmicitate activitatea acestei instituții medico-sanitare.

Facultățile lui manageriale neordinare au fost remarcate de conducerea serviciului ftiziatric republican, care îl solicită pentru funcția de medic-șef al Sanatoriului Vorniceni.

În această funcție se antrenează cu multă abilitate în consolidarea, în special, în regândirea de configurație funcțională a Sanatoriului, pe care în scurt timp îl va transforma într-un centru performant de asistare a celor mai dificile cazuri de ftizie, iar laboratoarele biochimic și bacteriologic create aici devin de referință în plan republican. Cabinetele curative de asistare a formelor de tuberculoză extrapulmonară, inhalatoriul, oficiul de administrare intravenoasă a preparatelor antituberculoase, secția de intervenții ftiziochirurgicale – toate aceste servicii moderne s-au dovedit a fi absolut oportune și au contribuit esențial la ameliorarea indicatorilor funcționali ai Serviciului Antituberculos Republican. A fost consolidată magistral baza tehnico-materială a stabilimentului de asistare complexă a bolnavilor cu forme dificile de tuberculoză. Este înălțat un bloc curativ pentru 250 de locuri spitalicești, astfel fiind atinsă capacitatea de cca 500 de paturi spitalicești. În paralel se construiește un set complet de edificii accesorii, pentru colaboratori este înălțat un bloc locativ cu 48 de apartamente. La Vorniceni s-a construit o grădiniță, un oficiu poștal.

Colaboratorii acestui stabiliment curativ au fost antrenați în munca de cercetare, mulți dintre

ei ajungând să se modeleze în ipostaza de cercetători și experimenatori prolifici. Dr. Draganiuc și-a concentrat eforturile asupra unei branșe de pionierat pentru Republica Moldova de atunci - chirurgia ftiziatică, care opera soluții radicale pentru focarele de destrucție tuberculoasă pulmonară. A realizat personal peste 500 de intervenții pe plămânul afectat de tuberculoză, rata de efect ajungând la 96% reușită.

Aici Dr. Draganiuc își concepe și elaborează teza de doctor în medicină, intitulată „Eficiența terapiei complexe a bolnavilor de tuberculoză cavernoasă în condiții sanatoriale”. Formarea intereselor investigaționale ale savantului C. Draganiuc s-a produs tot la Vorniceni, când medita asupra modalităților de terapie și prevenire a recidivelor tuberculoase. Aici au fost zămislite ideile ce s-au transpus apoi în tematica unor cercetări perpetuate ani în șir de colaboratorii Institutului Moldovenesc de Ftiziopulmonologie. De pe suportul acestor concepții dl Draganiuc își va contura și realiza pentru a fi susținută în 1980 și teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Metodologia și eficiența curelor complexe de terapie a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară de diferită gravitate evolutivă”. Sub patronajul savantului au fost elaborate și susținute 4 teze de doctor habilitat și 12 de doctor în medicină. Era un îndrăgostit de cercetare, de știință și nu obosea să repete că nu există o medicină solidă și competentă să rezolve situațiile dificile impuse de lumea în continuă schimbare fără investigație și fără ajustarea serviciilor medicale la progresele curente ale științei medicale.

La 11 iulie 1972 Sovietul Miniștrilor al RSS Moldovenești decide comasarea Institutului Moldovenesc de Cercetări Științifice în Domeniul Tuberculozei cu Sanatoriul Vorniceni într-o instituție științifico-practică unitară, în fruntea căreia este desemnat Dr. C. Draganiuc. În numai doi ani acest centru plenipotent de luptă antituberculoasă se impune pe firmamentul științei medicale prin elaborări și implementări de mare valoare, multe dintre care au fost preluate ca modele de programe curative supraeficiente de o serie de alte centre din republicile unionale.

Prin eforturile de ordonare a diagnosticului oportun și a tratamentelor adecvate cazurilor dificile, dirijate în flux continuu spre stabilimentele antituberculoase din țară, în perioada 1970-1990 indicatorii de morbiditate prin tuberculoză s-au redus de la 128 până la 39,6 cazuri la 100 000 de locuitori, iar decesele definite de această infecție - de la 18% până la 3,8%, în același interval de timp.

La 16 iulie 1974 ministrul Sănătății al URSS B. Petrovski anunță investirea dlui C. Draganiuc în funcția de ministru al Sănătății din RSSM și consemnează producerea unui eveniment firesc, care a plasat omul potrivit la locul potrivit, căci cei care l-au cunoscut și au activat alături de el au putut să se convingă de faptul că era dăruit cu intelect și aptitudini adecvate perfect unui ministru de stat: gândea global și era conștient de fiecare gest, act și chiar frază emisă, inclusiv în discuții aparent private, iar longevitatea lui ministerială a devenit proba supremă pentru performanța sa remarcabilă.

Activitatea sa în acest post a fost o etapă de mare randament și angajament social, marcată de realizări care aveau să-l înscrie printre marii făuritori ai serviciului medico-sanitar de factură modernă. A fost printre puținii medici și manageri cu har, care și-au asumat cu responsabilitate sarcina de a transpune în fapt cele trasate prin actele și deciziile de program lansate și promovate cu atâta vervă și convingere de ideologii făuririi unui serviciu sanitar de valoare completă, și mai ales, accesibil pentru toată populația.

Nu există nici un serviciu urban, republican, rural, nici un centru științific care s-a configurat ca instituție de resort anume în perioada celor 16 ani de activitate a dlui Draganiuc ca ministru al Sănătății, care să nu fi beneficiat de susținerea lui necondiționată. La această etapă sunt edificate numeroase ambulatorii și puncte medicale rurale, zeci de spitale raionale și de circumscripție, toate fiind dotate și utilizate la exigența timpului. Este redefinită și rețeaua de spitale municipale, care se completează cu o serie de complexe spitaliere la Chișinău, Bălți, Tighina și în alte orașe din țară, fără a ne referi la numeroasele construcții de anvergură națională, amplasate la Chișinău.

Astfel, a promovat cu toată puterea proiectul de edificare a Spitalului Clinic Republican - una din realizările istorice ale echipei conduse de un alt mare organizator al sistemului de sănătate din țara noastră - dr. T. Moșneaga. Dar acesta a fost doar unul din șantierele de pondere epocală, căci concomitent s-a edificat complexul de clădiri ce au configurat Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, care a fost dimensionat ca institut de valoare națio-

nală. Au fost înălțate blocuri de ținută europeană, definitivată configurația de serviciu sanitar suprem Centrul Național de Medicină Preventivă (Sanepidul Republican), au crescut și s-au fortificat servicii integrale de factură nouă, cum este sistemul cardiologic republican.

Posteritatea va aprecia faptul că anume ministrul Draganiuc a fost cel care, în consonanță cu exigențele impuse de creșterea impetuoasă a maladiilor cardiovasculare, s-a antrenat cu responsabilitate în organizarea unui serviciu cardiologic de prestație și siluetă europeană, reprezentat de Institutul Cardiologic, fondat la 1984. S-a implicat cu toată autoritatea sa de conducător neîntrecut în pregătirea cadrelor științifice și a celor de dirijare a rețelei cardiologice, ce includea secții cardiologice în spitale, dispensare și cabinete cardiologice în policlinici. Astfel, republica s-a aliniat puținelor pe acel timp republici unionale care și-au consolidat asemenea serviciu medical la scară națională.

Ministrul Draganiuc a muncit intens pentru a definitiva un întreg sistem de așezăminte medicale republicane și rurale, centre științifice de valoare națională și internațională, printre acestea înscriindu-se, în cele din urmă, Centrul de Diagnosticare Medicală și Institutul Național de Ftizio-pneumologie, la edificarea cărora a contribuit cu toată forța și spiritul său deosebit.

La 1990 se retrage în funcția de director al Centrului de Diagnosticare Medicală, pentru a se concentra asupra dotării perfecte a acestui mare complex de cercetare. Acum va urmări cu migală amenajarea fiecărui cabinet, fiecărui serviciu, selectând cele mai durabile materiale, amplasând în perfectă cunoștință de cauză sisteme de investigare diagnostică de înaltă performanță curativ diagnostică. Este meritul indiscutabil al dlui Draganiuc faptul că astăzi avem la Chișinău un Centru Diagnostic (cel care îi poartă cu demnitate numele), dotat la cel mai înalt nivel, unde se pot face până și cele mai sofisticate examene clinice și studii de gen fundamental.

Meritele și calitățile remarcabile ale acestui mare bărbat al medicinei moldovenești au fost consemnate și răsplătite cu cele mai înalte distincții de stat: medalia „Pentru muncă vitejească” (1967), titlul de „Medic emerit” (1968), Erou al Muncii Socialiste (1969), ordenul Drapelul Roșu de muncă (1986), dar cel mai de preț au rămas pentru el și pentru noi care îl urmăm - recunoștința posterității.

Colegiul de redacție

Cerințe pentru autorii revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”

1. Revista “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care vor fi 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 mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, în două exemplare (unul din ele cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă); versiunea electronică pe o dischetă 3.5 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, Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57, 21-05-40.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. 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) lucrarea va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele vor fi în limbile română și engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice 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.

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

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, realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Lista fondatorilor
publicației periodice “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei
Științe Medicale”

1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe Medicale.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1.

Ghidirim Gheorghe, academician,
coordonator al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”. Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Ababii Ion, academician, rector

3. Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Sănătății Mamei și Copilului. Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Ețco Ludmila, profesor universitar, director

4. IMSP Institutul de Cardiologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 20.

Popovici Mihail, membru corespondent, director

5. IMSP Institutul Oncologic. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 30.

Sofroni Mircea, profesor universitar, director

6. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vârnab, 13.

Sofronie Silviu, profesor universitar, director

7. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Bahnarel Ion, doctor în medicină, director

8. Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.

Ciubotaru Anatol, doctor în medicină, director

9. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Ciocanu Mihai, doctor în medicină, director

10. Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie. Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2.

Rusu Ozea, director

11. Institutul Național de Farmacie. Adresa juridică: 2028, Chișinău, str. Corolenco, 2.

Parii Boris, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

“Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei în scopul popularizării activității lor, 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
Format 60x84/8
Coli de tipar 26,75
Comanda nr. 25

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8