

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

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

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

Fondată în anul 2005  
Apare de 4 ori pe an

2(25)/2010

**CHIȘINĂU**

**2010**

**REDACTOR-ŞEF****Gheorghe Țîbîrnă**, academician**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT****Ion Ababii**, academician**SECRETAR RESPONSABIL****Stanislav Groppa**, membru corespondent**COLEGIUL DE REDACȚIE****Gheorghe Ghidirim**, academician**Teodor Furdui**, academician**Gheorghe Paladi**, academician**Eva Gudumac**, academician**Mihail Davîdov**, academician, Moskova, Rusia**Robert Piet van Oort**, profesor, doctor, Groningen, Olanda**Mihai Popovici**, academician**Ion Corcimar**, membru corespondent**Nicolae Opopol**, membru corespondent**Constantin Eţco**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat, profesor**Irinel Popescu**, profesor, doctor, Bucureşti, România**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România**Viorel Prisacari**, doctor habilitat, profesor**Victor Ghicavâi**, doctor habilitat, profesor**Victor Botnaru**, doctor habilitat, profesor**Anatol Cernâi**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Poleakov**, membru corespondent AŞMR, profesor, Moskova, Rusia**Alexandr Paces**, profesor, Moskova, Rusia**Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, conferenţiar**Aurel Grosu**, doctor habilitat, profesor**Boris Parii** doctor habilitat, profesor**Constantin Spânu**, doctor habilitat, profesor**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat, conferenţiar**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat, profesor**Natalia Jubîrca**, cercetător ştiinţific stagiar**Redactor:** *Svetlana Korolevski***Copertă:** *Ion Timotin*

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

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

Adresa redacţiei:

Bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chişinău, Republica Moldova; Tel./Fax

(+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: [sectiamed@asm.md](mailto:sectiamed@asm.md)

© Secţia de Ştiinţe Medicale a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2010

## S U M A R

### SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

*M. Popovici, E. Vataman.* Alinierea necesităților de combatere a bolilor cronice la prioritățile serviciului de sănătate și dezvoltare din Republica Moldova.

*A. Grosu.* Aspecte medico-sociale ale fibrilației atriale.

*M. Popovici, V. Rudi, V. Cobeț, Uliana Jalbă, Victoria Ivanov, Lucia Ciobanu, C. Jucovschi.* Factorii de risc ai bolilor cardiovasculare – Proiectul „Lăpușna”.

### STUDII ȘI SINTEZE

*A. Cărăuș, Angela Bîtca.* Antagoniștii aldosteronului – perspective noi în tratamentul hipertensiunii arteriale severe.

*Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac, Luminița Suveică.* Factorii de risc și impactul clinico-metabolic la copiii hipertensivi obezi și supraponderali.

*V. Revenco, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache, L. Grib, R. Grăjdieru.* Particularități hemodinamice, antropometrice și metabolice la pacienții cu hipertensiune arterială în funcție de obezitate și influența agonistului receptorilor imidazolinici  $i_1$  – moxonidine asupra unor indici ai hemodinamicii și insulinoresistenței.

*Angela Marina, Rodica Negru-Cemortan, A. Cărăuș.* Corin-ul, peptidul natriuretic atrial și hipertensiunea.

*Rodica Negru-Cemortan, A. Cărăuș, Angela Marina, Liuba Popescu.* Hipertrofia ventriculară stângă – generalități fiziopatologice.

### CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ȘI ATEROSCLEROZA

*A. Grosu, Viorica Țurcanu, Lilia David.* Particularitățile sindromului coronarian acut în diabetul zaharat.

*V. Cobeț.* Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială.

## S U M M A R Y

### PUBLIC HEALTH AND SANITARY MANAGEMENT

*M. Popovici, E. Vataman.* Connecting the necessity of fighting chronic affections with the health and development aims of the Republic of Moldova.

*A. Grosu.* Medico-social aspects of atrial fibrillation.

*M. Popovici, V. Rudi, V. Cobeț, Uliana Jalbă, Victoria Ivanov, Lucia Ciobanu, C. Jucovschi.* The risk factors in cardio-vascular affections-Lapusna Project.

### STUDIES AND SYNTHESIS

*A. Cărăuș, Angela Bîtca.* Aldosterone antagonists - a new opportunity in a treatment of a severe forms of hypertension.

*Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac, Luminița Suveică.* Risk factors and clinical-metabolic disorder at children with arterial hypertension overweight and obesity.

*V. Revenco, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache, L. Grib, R. Grăjdieru.* Hemodynamic, antropometric and metabolic peculiarities in obese patients with arterial pressure.

*Angela Marina, Rodica Negru-Cemortan, A. Cărăuș.* Corin, atrial natriuretic peptide and hypertension.

*Rodica Negru-Cemortan, A. Cărăuș, Angela Marina, Liuba Popescu.* Left ventricular hypertrophy - General physiopathology.

### CORONARY HEART DISEASE AND ATHEROSCLEROSIS

*A. Grosu, Viorica Țurcanu, Lilia David.* Peculiarities of acute coronary syndrome in diabetes mellitus.

*V. Cobeț.* Regulating coronary tone by hiperpolarization: compensatory mechanism in endothelial dysfunction.

- Lilia David.** Hiperglicemia în sindromul coronarian acut. **73** **Lilia David.** Hyperglycaemia in acute coronary syndrome.
- Lilia David, Aurel Grosu.** Nivelul glicemiei la internare și evoluția infarctului miocardic acut în spital și pe termen lung la pacienții cu și fără diabet zaharat. **80** **Lilia David, Aurel Grosu.** Glucose level at admission and development of myocardial in hospital and long term in patients with and without diabetes.
- I. Popovici.** Opțiunile cardiologiei intervenționale analizate prin prisma realizărilor actuale. **85** **I. Popovici.** Interventional cardiology options considered in the light of present results.
- I. Popovici.** Celulele endoteliale progenitoare și restenoza intrastent. **95** **I. Popovici.** Intrastent endothelial progenitor cells and restenosis.
- Elena Anton, Ion Popovici, Victoria Ivanov, M. Popovici.** Evaluarea riscului: syntax versus euroscore. **104** **Elena Anton, Ion Popovici, Victoria Ivanov, M. Popovici.** Risk evaluation: syntax versus euroscore.
- Lucia Ciobanu.** Noi oportunități în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut. **111** **Lucia Ciobanu.** New opportunities in early diagnosis of acute myocardial.
- Tatiana Cuzor, A. Grosu.** Evaluarea dimensiunilor aortei în calitatea de predictor al riscului de dezvoltare a disecției de aortă. **121** **Tatiana Cuzor, A. Grosu.** Evaluation of aortic dimensions as predictors of risk of developing aortic dissection.
- Natalia Caproș.** Evaluarea multimarker a pacienților coronarieni vulnerabili. **126** **Natalia Caproș.** Multimarker evaluation of patients with coronary vulnerability.
- Elena Panfile, Victoria Ivanov, Ana Știrbul.** Ateroscleroza și procesul inflamator imun. **132** **Elena Panfile, Victoria Ivanov, Ana Știrbul.** Atherosclerosis and inflammatory immune process.
- Nelea Ghicavii, A. Batrînac.** Evaluarea efectului cardioprotector al carmetadinei la pacienții supuși revascularizării chirurgicale a inimii. **136** **Nelea Ghicavii, A. Batrînac.** Cardioprotective effect of carmetadinei assessment in patients undergoing surgical revascularization of the heart.
- Iea Grosul, I. Popovici.** Rolul inflamației în dezvoltarea restenozei intrastent. **140** **Iea Grosul, I. Popovici.** The role of inflammation in restenosis development intrastent.

#### CARDIOMIOPATII, MIOCARDITE ȘI VALVULOPATII

#### CARDIOMYOPATHIES, MYOCARDITIS AND VALVULOPATHIES

- V. Moscalu, Nelea Ghicavii, Gh. Manolache, Iu. Guzman, V. Morozan, A. Batrînac.** Insuficiența mitrală degenerativă – considerații chirurgicale și ecocardiografice în efectuarea operațiilor plastice reconstructive. **147** **V. Moscalu, Nelea Ghicavii, Gh. Manolache, Iu. Guzman, V. Morozan, A. Batrînac.** Degenerative mitral insufficiency - surgical considerations and echocardiography in performing reconstructive plastic operations.
- V. Corcea, A. Ciubotaru, O. Repin, L. Maniuc, A. Mogâldea, Oxana Maľiga, V. Gura, Ilona Cucu, E. Cheptanaru, Nelea Ghicavii, E. Vârlan, P. Strîmbopol.** Evaluarea particularităților de vârstă și a modificărilor hemodinamice la pacienții cu defect septal atrial conform parametrilor cateterismului cardiac. **158** **V. Corcea, A. Ciubotaru, O. Repin, L. Maniuc, A. Mogâldea, Oxana Maľiga, V. Gura, Ilona Cucu, E. Cheptanaru, Nelea Ghicavii, E. Vârlan, P. Strîmbopol.** Evaluation of peculiarities of age and hemodynamic changes in patients with atrial septal defect with cardiac catheterization the parameters.

- O. Repin.** Хирургическое лечение больных с функционально единственным желудочком сердца. 164 **O. Repin.** Surgical treatment of patients with functional single ventricle heart disease.
- L. Maniuc.** Algoritmul chirurgical în tratamentul defectului septal ventricular, asociat cu defectul septal atrial. 174 **L. Maniuc.** Surgical treatment algorithm in ventricular septal defect, associated with atrial septal defect.
- Oxana Malîga, Natalia Rotaru, A. Ciubotaru, I. Zatuşevski, O. Repin, V. Corcea, Nelea Ghicavâi, L. Maniuc.** Particularitățile diagnosticului ecocardiografic al defectului septal ventricular. 185 **Oxana Malîga, Natalia Rotaru, A. Ciubotaru, I. Zatuşevski, O. Repin, V. Corcea, Nelea Ghicavâi, L. Maniuc.** Peculiarities of echocardiographic diagnosis of ventricular septal defect.
- A. Mogâldea, Ilona Cucu.** Metodele intervenționale în tratamentul malformațiilor cardiace congenitale. 189 **A. Mogâldea, Ilona Cucu.** Interventional methods in the treatment of congenital heart diseases.
- P. Cepoia, A. Batrînac, A. Ureche, V. Moscalu, Elena Cepoia, Gh. Manolache.** Variantele de nefropatie la pacienții cu endocardită infecțioasă. 197 **P. Cepoia, A. Batrînac, A. Ureche, V. Moscalu, Elena Cepoia, Gh. Manolache.** Variants of nephropathy in patients with infective endocarditis.

## INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

- Eleonora Vataman, D. Lîsîi, Silvia Filimon, Oxana Priscu, Aliona Grivenco, Larisa Morcov, Snejana Cucuță.** Rolul tratamentului medicamentos de modulare neurohormonală în prognoza îndepărtată a pacienților cu disfuncție sistolică ischemică a ventriculului stâng. 202 **Eleonora Vataman, D. Lîsîi, Silvia Filimon, Oxana Priscu, Aliona Grivenco, Larisa Morcov, Snejana Cucuță.** The role of drug therapy on neurohormonal modulation remote prognosis of patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction.
- V. Cobeț.** Efectul taurinei și al magneziului asupra insuficienței cardiace experimentale. 212 **V. Cobeț.** The effect of taurine and magnesium on experimental heart failure.
- Eleonora Vataman, Oxana Priscu, Silvia Filimon, D. Lîsîi, Aliona Grivenco, Silvia Aprodu.** Rolul factorilor de risc al insuficienței cardiace la pacienții cu diferit grad al hipertensiunii pulmonare. 217 **Eleonora Vataman, Oxana Priscu, Silvia Filimon, D. Lîsîi, Aliona Grivenco, Silvia Aprodu.** The role of risk factors of heart failure in patients with various degrees of pulmonary hypertension.
- Eleonora Vataman, Silvia Filimon, Raisa Hotineanu, D. Lîsîi, Oxana Priscu, Aliona Grivenco, Silvia Sasu.** Influența diabetului zaharat tip 2 asupra unor factori de risc la pacienții cu insuficiență cardiacă postinfarctică. 222 **Eleonora Vataman, Silvia Filimon, Raisa Hotineanu, D. Lîsîi, Oxana Priscu, Aliona Grivenco, Silvia Sasu.** Influence of type 2 diabetes on risk factors in patients with heart failure postinfarction.
- N. Ciobanu.** Reactivitatea arterială a pacienților cu insuficiență cardiacă: aspecte aplicative. 228 **N. Ciobanu.** Arterial reactivity in patients with heart failure: Application aspects.

## ARITMIILE CARDIACE

- A. Grosu, Aurica Răducan.** Concentrația serică a catecolaminelor la pacienții cu stări sincopale și presincopale recidivante în raport cu rezultatele testului tilt. 237 **A. Grosu, Aurica Răducan.** Serum concentration of catecholamines in patients with syncope and presyncopal recurrent states in relation to tilt test results.

**Cristina Gratii, A. Grosu.** Fibrilația atrială în hipertiroidie: complicații cardiovasculare și mortalitate la supraveghere de durată.

## DIVERSE

**N. Ciobanu.** Evaluarea proprietăților mecanice arteriale: aspecte clinice, experimentale și terapeutice.

**Angela Peltec, Victoria Ivanov, M. Popovici, Vlada-Tatiana Dumbrava.** Disfuncția endotelială – conexiunea între patologia hepatică și cardiacă.

**Iu. Guzgan, E. Vârlan, I. Matcovschi, Svetlana Cociaș, Maria Iakovenko, M. Dogot, Irina Grosu, Mariana Vivat.** Considerații pentru utilizarea pompei centrifugale în circulația extracorporală.

**E. Vârlan.** Protecția cerebrală pentru prevenirea dereglărilor neurocognitive după operațiile cardiocirurgicale cu circulație extracorporală.

**Ala Slobozeanu.** Opțiuni moderne în diagnosticul sindromului Q-T alungit.

**A. Cazacu, A. Ciubotaru.** Rezonanța magnetică cardiovasculară în patologia cardiacă.

**Lilia Romanciuc, Nina Revenco.** Importanța variabilității ritmului cardiac în cardiologia pediatrică.

**Snejana Vetrilă, Lucia Mazur-Nicorici, Minodora Mazur, Ana Știrbu, Ala Grosu, Elena Samohvalov.** Particularitățile afectării sistemului cardiovascular la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

## ANIVERSĂRI

**Constantin Spînu  
Ludmila Ețco**

**Cristina Gratii, A. Grosu.** Atrial fibrillation in hyperthyroidism: cardiovascular complications and mortality in long-term surveillance.

## MISCELLANEOUS

**N. Ciobanu.** Assessment of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic.

**Angela Peltec, Victoria Ivanov, M. Popovici, Vlada-Tatiana Dumbrava.** Dysfunction of endothelial - the connection between heart and liver pathology.

**Iu. Guzgan, E. Vârlan, I. Matcovschi, Svetlana Cociaș, Maria Iakovenko, M. Dogot, Irina Grosu, Mariana Vivat.** Considerations for using centrifugal pump in extracorporeal circulation.

**E. Vârlan.** Cerebral protection to prevent neurocognitive disorders after extracorporeal circulation cardiocirurgicale operations.

**Ala Slobozeanu.** Modern options in the diagnosis of elongated QT syndrome.

**A. Cazacu, A. Ciubotaru.** Cardiovascular magnetic resonance in cardiac pathology.

**Lilia Romanciuc, Nina Revenco.** Importance of heart rate variability in pediatric cardilogia.

**Snejana Vetrilă, Lucia Mazur-Nicorici, Minodora Mazur, Ana Știrbu, Ala Grosu, Elena Samohvalov.** Particularities of cardiovascular involvement in idiopathic inflammatory myopathies patients.

## ANNIVERSARIES

**300 Constantin Spînu  
302 Ludmila Ețco**

# SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

## ALINIAREA NECESITĂȚILOR DE COMBATERE A BOLILOR CRONICE LA PRIORITĂȚILE SERVICIULUI DE SĂNĂTATE ȘI DEZVOLTARE DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Mihail Popovici**, acad., prof. univ., Directorul Programului CINDY Moldova, coordonator național în problemele strategiei europene de combatere a bolilor cronice necontagioase pe lângă OMS, **Eleonora Vataman**, prof. univ., specialist principal cardiolog  
Ministerul Sănătății

Prezența majoră a maladiilor noncontagioase în lume și, în special, în țara noastră reprezintă o amenințare frontală pentru starea de sănătate a națiunii, iar pierderile umane și economice definite de acestea au atins cote fără precedent. Potrivit statisticilor internaționale, dar și realităților apreciate în Republica Moldova (tabelele 1 și 2), bolile cronice necontagioase (BCN) determină în statele din Europa cca 80%, iar la noi în țară – până la 88% din mortalitatea generală, partea leului în acest aranjament cauzal revenind bolilor cardiovasculare [3].

*Tabelul 1*

### Mortalitatea prin boli cronice necontagioase în Republica Moldova (0-99 de ani), anii 1999-2009

	Indicator la 100 mii populație										
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Decedați total	1133,0	1132,8	1103,8	1155,4	1192,6	1156,4	1243,2	1203,2	1203,6	1172,6	1181,8
Afecțiuni ale aparatului circulator	623,4	632,0	618,2	654,8	679,6	653,7	700,1	671,7	676	656,3	663,2
Tumori maligne	125,7	125,0	128,2	132,5	136,7	139,8	144,2	151,7	150,6	154,9	158,7
Pneumonii nespecifice cronice	46,2	43,6	40,9	50,2	52,4	43,3	48,3	44,1	43,0	83,3	36,0
Ciroze și hepatite	78,0	83,3	89,0	84,4	90,9	92,2	98,3	92,9	96,3	88,0	88,3
Diabet zaharat	12,1	10,1	9,4	9,3	10,2	8,7	10,3	10,9	10,2	9,4	9,1
Cauze externe de deces	95,5	92,9	98,4	98,4	103,1	101,6	108,4	105,0	101,9	99,0	97,0
Tulburări psihice și de comportament	3,0	2,8	2,9	3,8	2,4	0	0,4	5,1	5,7	4,4	5,4

*Tabelul 2*

### Mortalitatea prin cardiopatie ischemică și infarct miocardic acut la 100 mii populație din Republica Moldova (0-99 de ani)

	2006	2007	2008	2009
Cardiopatie ischemică	407,5	402,6	382,5	396,3
Infarct miocardic acut	35,2	36,5	42,4	39,8

BCN în ansamblu și cele cardiovasculare în special au devenit o enormă povară pentru sistemele de sănătate comunitare, datorită costurilor ridicate ce le solicită diagnosticul și tratamentul acestor maladii. În plus, afecțiunile vasculare afectează în special adulții, care sunt tot mai mulți, datorită procesului de îmbătrânire a populației. Costurile de asistență se multiplică și prin faptul că vârstnicii au și multe alte afecțiuni grave asociate, care necesită cercetări diagnostice și intervenții costisitoare, toate acestea impun cheltuieli pe care le suportă greu inclusiv statele cu economii potente.

Cele relatate invocă acțiuni prompte și ferme pentru a aborda de pe poziții sigure prevenirea și controlul cât mai eficient al bolilor cronice nontransmisibile și în primul rând al bolilor cardiovasculare, acestea fiind majoritare și constituind astfel o prioritate de necontestat. Pentru realizarea acestui deziderat există atât cunoștințe cât și instrumente eficiente prin care s-au reușit efecte remarcabile. Ne referim la exemplul SUA [4], care prin măsuri programate de prevenire și curative au reușit, în curs de 20 de ani, reducerea dublă a evenimentelor fatale prin maladii cardiovasculare (tabelul 3).

*Tabelul 3*

**Măsurile curative și activitățile de modificare a factorilor de risc, care au asigurat în perioada 1980 – 2000 reducerea cu 50% a mortalității cardiovasculare în SUA**

<b>Ponderea diferitor factori de diminuare a riscului de deces cardiovascular, %</b>	
Activitățile profilactice (modificarea factorilor de risc) în ansamblu	<b>44</b>
Diminuarea colesterolului total din sânge	24
Reducerea presiunii arteriale sistolice	20
Abandonarea fumatului	12
Intensificarea activității fizice	5
Activitățile curative în ansamblu	<b>47</b>
Profilaxia secundară și revascularizarea miocardului postinfarctic	11
Tratamentul sindromului coronarian acut	10
Tratamentul insuficienței cardiace cronice	9
Revascularizarea miocardului în formele cronice de ischemie cardiacă	5
Alte tratamente	12
<b>Factorii care amplifică riscul de deces de cauză vasculară</b>	
Creșterea indicelui de masă corporală	8
Majorarea de incidență a diabetului zaharat	10

Am prezentat acest tabel pentru a sublinia o idee esențială: în desfășurarea acțiunilor de combatere a BCV sunt de importanță egală atât măsurile ce țin de medicina preventivă, cât și de cea curativă.

Există și experiența multor altor state care au demonstrat, că o condiție de bază a prevenirii primare este implementarea modului sănătos de viață pentru întreaga populație. În Republica Moldova, activitățile ghidate de asemenea mesaje s-au început de mai mult timp, însă fundamentarea pozițiilor de suport ale medicinei profilactice în raport cu maladiile neinfecțioase s-a inițiat prin anii 1990-1995.

Astfel, în anul 1994, sub egida MS și a Institutului de Medicină Preventivă și Clinică, a fost organizat primul congres consacrat prevenirii maladiilor noncontagioase. Mesajele lansate de la tribuna acestui for au fost transpuse în luări de poziții mult mai ferme, între care și decizia de aliniere a Moldovei în șirul statelor care au aderat la derularea Proiectului CINDI, care a sesizat comunitatea mondială despre necesitatea prevenirii BCN prin combaterea factorilor de risc pe care-i comportă populația [7].

Implementarea la scara unei comunități a prevenirii primare a început prin Proiectul „Lăpușna”, au urmat și o serie de alte proiecte, cum ar fi „Health Promotion” și campaniile de investigare pe teren și instruire a populației care s-au desfășurat în contextul acestuia.

În ritmul reformelor care s-au derulat în cadrul sistemului de sănătate din RM au fost elaborate, argumentate ca necesitate și eficiență economică cca 18 programe de nivel național în vederea combaterii diferitor maladii noncontagioase. Majoritatea dintre acestea, însă, nu au fost susținute cu resursele necesare implementării lor.



Se pot invoca și multe alte acțiuni care denotă că medicina preventivă a început să fie tratată de pe poziții modernizate, inclusiv diverse inițiative și campanii de combatere a factorilor de risc, cum ar fi tabagismul, care, în definitiv, a fost exclus din instituțiile școlare, medicale, din incintele aglomerate și locurile de agrement public; medicația cu preparate compensate a hipertensiunii arteriale (HTA) - un alt factor potent de risc; susținerea proiectelor de protejare a sănătății mamelor, copiilor și adolescenților și cea mai elocventă probă care se poate invoca este adoptarea Politicii Naționale de Sănătate [8] și trasarea Strategiei de dezvoltare a Sistemului de Sănătate în perioada 2008-2017. [9].

Toate inițiativele, programele de implementare a prevenirii primare și de fortificare a prevenirii secundare au parvenit, în principal, din partea serviciului de asistență medicală, dar această problemă nu poate fi rezolvată numai de către sistemul ocrotirii sănătății, deoarece este o problemă a întregii societăți, este o problemă multisectorială.

*Ce poate face medicina (medicii)?*

- Să evalueze situația reală cu referire la răspândirea acestor maladii și a factorilor de risc care le determină, să ducă evidența statistică a persoanelor afectate și a celor care comportă riscul de a dezvolta afecte cardiovasculare sau alte BCN. De notat importanța de primă linie a creării registrelor infarctului miocardic și ale ictusului cerebral, a căror incidența reală este aproape necunoscută, în condiția când 80% din decese survin la domiciliu, iar autopsiile se efectuează doar în cazurile de deces în vârstă aptă de muncă.

- Constatările sub aspect statistic ce au rezultat în urma investigațiilor aplicate populației din com. Lăpușna sunt alarmante: indicii HTA apreciați sunt de 7 ori mai înalți decât cifrele raportate oficial, iar incidența cardiopatiei ischemice depășește de 2,5 ori indicii fixați în documentația medicală. Sugestivă sub acest aspect este situația atestată cu referire la decesele survenite prin infarct miocardic acut (IMA): conform statisticilor oficiale, în Republica Moldova mortalitatea prin IMA este de câteva ori mai mică decât în majoritatea țărilor europene și SUA, și asta în condițiile unei mortalități cardiovasculare mai înalte. Studiile efectuate în Federația Rusă, situația căreia se poate compara în multe privințe cu cea din RM, confirmă, că indicatorul mortalității prin infarct miocardic este diminuat de cel puțin cu 1/3.

În rapoartele OMS, în ghidurile internaționale și în documentele de consens ale grupurilor de lucru în domeniul prevenirii primare se constată, că „maladiile cardiovasculare pot fi prevenite” și la etapa actuală sunt aprobate strategiile prevenirii, acordând prioritate strategiei riscului înalt [1, 2, 5, 6]. Un pas important pentru evidențierea timpurie prin screening a persoanelor cu risc cardiovascular global înalt constituie implementarea diagramei SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – proiect al Societății Europene de Cardiologie [10, 11]. Cuantificarea riscului individual constituie argumentul de bază în aplicarea măsurilor de stopare, sau reversibilitate a bolii înainte ca ea să devină simptomatică, și totodată permite monitorizarea efectului lor în dinamică. Este important, ca toate persoanele, ce au vizitat medicul de familie sau medicii specialiști să fie examinate în vederea determinării riscului individual. Măsurile profilactice recomandate persoanelor practic sănătoase, dar cu risc global înalt (de deces cardiovascular), sunt identice celor aplicate în cazul maladiilor desfășurate.

Rolul prioritar revine *medicilor de familie*, care realizează o asistență medicală continuă, cunosc mai bine decât oricare alt specialist situația sănătății și pot desfășura acțiuni de profilaxie la nivel individual și de grup, monitoriza și evalua factorii de risc comportamental. Informarea pacientului și a familiei despre obiceiurile nesănătoase și despre posibilitățile acestora de a le modifica în bine este un pas decisiv în asigurarea unei prevenirii primare operante. Ca specialist de primă linie, medicul de familie va identifica pacienții care au nevoie și de prevenire secundară, adică de terapie care să-l ajute să evite complicațiile unei afecțiuni cardiovasculare existente, sau să evite apariția BCV.

Așadar, avem nevoie de medici de familie care fac în permanență educație pentru sănătate, descoperă, monitorizează și ajută persoanele cu riscuri clare să adopte un stil de viață sănătos, să urmeze terapia indicată și, foarte important, – să îi ghideze fără nici o rezervă spre serviciile specializate pe toți cei care au nevoie de servicii specializate.

În comun cu medicina curativă, se preocupă de profilaxia antimorbidă preponderent la nivel populațional – securitatea alimentară, igiena și protecția muncii, supravegherea componentelor ce

reprezintă mediul ambiant. *Direcțiile de Sănătate* din teritoriu și *Centrele de Medicină Preventivă*, care, pe lângă monitorizarea îmbolnăvirilor și a factorilor de risc ce le determină, informarea și alertarea populației și a structurilor responsabile, trebuie și pot să se includă activ în trasarea și implementarea strategiilor de profilaxie, în soluționarea problemelor de ordin social din anumite grupuri sociale, cererea și ordonarea unor programe preventive pentru acestea.

**Guvernul**, prin intermediul **Ministerului Sănătății**, este forul suprem în trasarea Programului multifactorial și multisectorial de profilaxie a bolilor noninfecțioase și a celor cardiovasculare în particular, este cel care coordonează, supraveghează modul de realizare a programului și evaluează eficiența măsurilor întreprinse la scară națională, instituțională, locală. Dar pentru coordonarea acțiunilor, a măsurilor de prevenire în toate sferele vieții sociale, economice, pentru asigurarea suportului legislativ, pentru acoperirea financiară adecvată a celor promovate, ministerul are nevoie de concursul activ și real al diferitor parteneri din economia națională, deoarece costurile și suportul logistic al acestor acțiuni depășesc cu mult potențialul disponibil la moment al sectorului medical din țara noastră.

**Parlamentul** coordonează elaborarea cadrului legislativ pentru dezvoltarea succesivă a tuturor etapelor de acțiuni prevăzute de programele de prevenire primară a morbidității populației. Suportul legislativ astfel ordonat trebuie să includă și mecanisme de acoperire financiară a costurilor medicinei preventive de amploare națională, inclusiv prin impozitarea mai drastică a articolelor de tutungerie și a băuturilor alcoolice, care, de altfel, se practică în mai multe țări.

**Ministerul Sănătății** în colaborare perseverentă cu **Ministerul Educației** organizează, coordonează și realizează procesul de instruire a tuturor contingentelor de populație (la nivel de familie, instituții preșcolare, școlare, medii speciale și superioare și în populația generală) în vederea ordonării unui mod sănătos de viață; elaborează și popularizează programe și principii de alimentație rațională, activitate fizică regulată, sugestii de abandonare și diminuare de efect a deprinderilor vicioase – tabagismul, excesul alcoolic și consumul de stupefiante.

Parteneri potențiali, dar și responsabili pentru implementarea pledoariilor de prevenire a maladiilor și de fortificare a sănătății populației sunt reprezentanții autorităților locale – urbane, raionale, care gestionează resursele materiale de pe teren și supraveghează fluxul financiar al agențiilor de asigurări medicale; este esențială antrenarea corpului medical, a centrelor de medicină preventivă; instruirea pentru sănătate este imposibil de conceput fără contribuția cadrelor didactice din instituțiile preșcolare, din colegii, licee și din învățământul superior; parteneri pot deveni antreprenorii, organizațiile nonguvernamentale, serviciile pentru asistență de voluntariat, mijloacele de comunicare cu masele – teleradiodifuziunea, presa și, desigur, populația, care se face astfel mult mai interesată și responsabilă de propria condiție de sănătate.

Revenind la obiectivele pe care trebuie să și le propună pe ordine de primă prioritate sistemele moderne de sănătate, trebuie să menționăm că OMS, în temeiul evaluărilor și monitoringului continuu asupra situației ce reflectă maladiile noncontagioase și, în special, BCV, au elaborat, aprobat și recomandat spre implementare în anul 2008 Strategia Globală de Prevenire a Bolilor Cronice Noncontagioase (World Health Organization. Prevention and control of noncommunicable diseases: implementation of the global strategy), iar realizarea planului de acțiuni trasate prin această strategie este analizată anual. La sesiunea 62-a OMS, din 1 aprilie 2010, s-au analizat diferite aspecte privind modalitatea de implementare a planului de acțiuni în diferite spații ale lumii, experții sugerând sarcini racordate la nivelul de dezvoltare economică și caracteristicile particulare ale diferitor sisteme de sănătate.

Obiectivele de suport în prevenirea maladiilor neinfecțioase și combaterea acestora sunt clar trasate în Strategia Globală:

- monitorizarea maladiilor neinfecțioase și a determinantelor acestora prin intermediul unor mecanisme eficiente de supraveghere epidemiologică, încadrate în sistemele naționale de informare medicală;
- desfășurarea activităților de atenuare a impactului factorilor de risc și determinantelor, având susținerea unor mecanisme eficiente de colaborare intersectorială;
- fortificarea serviciilor de asistență medicală a persoanelor cu maladii noncontagioase prin

consolidarea sistemelor de ocrotire a sănătății și în Planul ei de Acțiuni care sub acest aspect include 6 sarcini:

1. Prioritizarea continuă a maladiilor neinfecțioase în planul dezvoltării la nivel comunitar și local și integrarea măsurilor de prevenire și combatere în politicile tuturor departamentelor de stat.

2. Crearea și consolidarea politicii naționale și a programelor de prevenire a maladiilor neinfecțioase și de eradicare a acestora.

3. Susținerea pe toate căile a activităților care pot reuși reducerea principalilor factori modificabili de risc pentru maladiile neinfecțioase: consumul tabagic, alimentarea nesănătoasă, sedentarismul și abuzul de băuturi alcoolice.

4. Susținerea cercetărilor științifice în domeniul prevenirii și combaterii bolilor neinfecțioase.

5. Stimularea și susținerea parteneriatelor în prevenirea și combaterea bolilor cronice noncontagioase.

6. Monitorizarea maladiilor neinfecțioase și a determinantelor acestora și evaluarea regulată a progreselor atinse la nivel național și local.

Realizarea acestor obiective suscită intensificarea aderenței politice a factorilor de decizie din RM, care trebuie să accepte prevenirea acestor maladii ca fiind de valoare prioritară și să acorde surse *suplimentare* pentru elaborarea și dezvoltarea proiectelor naționale.

Dacă coroborăm pozițiile-cheie stipulate de aceste obiective cu cele realizate în țara noastră, putem rezuma că, în linii mari, ne ghidăm în acțiunile inițiate de toate aceste prevederi și toate converg spre ideea că am pornit cu dreptul, dar ce urmează?

La prima vedere, situația apare clară: entitățile care definesc în principal mortalitatea de cauze vasculare sunt cardiopatia ischemică, ictusul cerebral vascular și moartea subită. Vorbind în linii mari, eforturile economice, logistice, medicale propriu-zise ale comunității cer a fi dirijate preferențial spre diagnosticul oportun, remedierea adecvată și combaterea factorilor de risc care generează bolile cardiovasculare.

Studiile clinice largi, efectuate pe parcursul ultimului deceniu, au furnizat dovezi de scădere a mortalității și morbidității cardiovasculare, ca urmare a implementării metodelor moderne de diagnostic și tratament de revascularizare farmacologică (cu trombolitice), intervențională (coronarografia urmată de efectuarea angioplastiei coronariene) și chirurgicală (*by-pass* aorto-coronarian) la pacienții cu diferite forme de cardiopatie ischemică, inclusiv infarct miocardic.

*Succesul prevenirii secundare* în mare măsură mizează justificat pe administrarea tratamentului medicamentos pentru corecția principalilor factori de risc cardiovascular: hipertensiunea arterială, dislipidemia (în prezent fiind interpretată drept boală cu consecințe grave), a disglucemiei și a sindromului metabolic. Tot mai insistent se abordează noțiunea de „paradox al prevenirii” care ne îndeamnă să luăm în calcul nu doar factorii de risc cu pondere majoră, dar și cazurile de manifestări moderate ale mai multor factori de risc, care în sumă se răsfrâng asupra unui număr foarte mare de persoane și, în final, determină prognoza la nivel populațional.

În responsabilitatea prevenirii secundare se includ și toate cazurile de boli cronice cardiovasculare de origine aterosclerotică: cardiopatia ischemică, inclusiv infarctul miocardic vechi, consecințele ictusului vascular cerebral, arteriopatia periferică, hipertensiunea arterială cu afectarea organelor-țintă, tulburările de ritm și conducere cardiacă, pacienții după intervenții invazive și chirurgicale pe cord și pe vase, insuficiența cardiacă, persoanele cu tromboză a venelor periferice, cei cu hipertensiune pulmonară severă etc.

Pentru aceste categorii de pacienți s-au selectat grupuri de medicamente, cu efecte demonstrate de scădere a mortalității și morbidității cardiovasculare, inclusiv: antiagregantele plachetare (acidul acetilsalicilic sau/și clopidogrel), hipolipemianțele (statine sau fibrați), inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei II sau antagoniștii receptorilor angiotenzinei, betaadrenoblocantele, anticoagulanțele orale.

În Republica Moldova se implementează principiile de profilaxie secundară pe parcursul ultimilor 5 ani, prin intermediul compensării parțiale a prețului unor grupuri de medicamente din rândul celor expuse.

*Medicul specialist cardiolog* este persoana, care pe lângă obligațiunile de consultant la nivel lo-

cal, are și misiunea de a consilia instituțiile medicale din aria de activitate în probleme de specialitate și a contribui la implementarea standardelor și protocoalelor pe specialitate. Conform regulamentelor în vigoare, medicul cardiolog raional este responsabil de integrarea cu instituțiile medicale de nivel republican, de supravegherea temporară a unor pacienți după evenimente cardiovasculare acute, după intervenții invazive și chirurgicale pe cord și pe vase, a persoanelor cu dispozitive intracardiace, cât și de recuperarea bolnavului cu BCV, și nu doar în raport cu persoanele apte de muncă, ci și a persoanelor vârstnice care cel mai frecvent au nevoie de curele încadrate la capitolul recuperare. Toate acestea ar fi posibile cu condiția asigurării satisfăcătoare cu cadre specializate.

Care ar fi pozițiile-cheie de pe care pot acționa *specialiștii* de resort în cardiologia clinică, cardiologia intervențională, cardiochirurgicală?

1. Diagnosticul specializat oportun, complet și bazat pe investigațiile clinice și paraclinice care validează enunțul diagnostic definitiv.

2. Tratamentul adecvat și bazat pe dovezi, care include asistența specifică de urgență, ghidarea la necesitate a bolnavului spre servicii specializate sau solicitarea consultațiilor la distanță sau a echipei cardiologice mobile.

3. Ordonarea programelor de conduită curativă complexă, care să prevadă atât îngrijiri igienodietetice, cât și remedierea farmacologică, eventual intervențională sau chiar chirurgicală a maladiei.

4. Monitorizarea strictă a eficienței curelor indicate, care să reperate evoluțiile pozitive și negative, să revadă dozele de întreținere și să anticipe complicațiile prin suplimentarea medicamentelor protective.

Desigur, pentru a acționa de pe poziții cât mai ferme și conținând pe o rată mai mare de efect, medicii cardiologi au nevoie de instrumente cât mai sigure de diagnostic rapid, de evaluare prognostică și de sugestii curative care iau în calcul realizările științei medicale și ale farmacologiei. Acestui scop servesc **standardele naționale, ghidurile de diagnostic și tratament, protocoalele clinice care funcționează peste tot în lume, fiind adoptate și în sistemul de servicii cardiologice din republica noastră.**

Un moment foarte dificil, la care avem încă multe reticente, dar care, în cele din urmă, înseamnă mii de vieți în pericol, este **managementul urgențelor cardiace în teritoriu, cardiologia intervențională, cardiochirurgia.**

Printre problemele imporatnte apărute în calea realizării la scară largă a prevederilor ghidurilor de profilaxie primară și secundară a maladiilor cardiovasculare sunt înzestrarea precară cu utilaj de diagnostic a tuturor instituțiilor medicale de nivel comunitar și raional: pentru ecocardiografie, testele electrocardiografice de efort fizic dozat, înregistrare îndelungată a electrocardiograamei în condiții obișnuite de viață (monitoring după metoda Holter), monitoring 24 de ore al tensiunii arteriale, ultrasonografia vaselor periferice. A devenit obligatorie implementarea metodelor biochimice de determinare a markerilor necrozei miocardului (troponine și creatinfosfokinaza fracția MB) pentru diagnosticul de infarct miocardic acut, markerilor insuficienței cardiace (peptidele natriuretice), determinarea standardizată a nivelului lipidelor plasmaticice, a centrelor de control al hemocoagulării. Este evidentă necesitatea creării școlilor pacienților aflați sub tratament cu anticoagulante orale, a celor cu hipertensiune arterială, cu insuficiență cardiacă, celor de combatere a factorilor de risc (fumat, obezitate) etc.

Nivelul scăzut de informare a populației în domeniul sănătății constituie o piedică importantă în realizarea principiilor medicinei bazate pe dovezi, care impune necesitatea controlului riguros al tuturor factorilor de risc concomitent cu tratamentul medicamentos permanent și neîntrerupt în majoritatea cazurilor de boli cronice cardiovasculare.

**Rezumând** cele expuse mai sus, constatăm că maladiile cardiovasculare pot fi ținute sub control, dacă prin eforturile conjugate ale tuturor partenerilor sociali, economici și prin voința politică a cercurilor guvernante am reuși ordonarea unor programe de măsuri de profilaxie primară și secundară care să vizeze toate zonele, contingentele specifice de populație. Doar astfel se poate conta pe:

❖ depistarea mai operativă a persoanelor predispuse să dezvolte diferite maladii sau cu riscuri iminente de îmbolnăvire;

❖ reducerea termenelor de restabilire funcțională prin implementarea în practică a metodelor moderne de prevenire, diagnostic și reabilitare postmorbida;

- ❖ diminuarea cheltuielilor pentru tratamentele de staționar pe seama transpunerii activităților principale de acordare a asistenței medicale către bolnavi și persoanele cu sechele postmaladive la nivelul serviciilor de asistență medico-sanitară primară;
- ❖ descreșterea sesizabilă a morbidității populației, a invalidizărilor și frustrărilor prin cronicizarea suferințelor dificile și a deceselor din cauza maladiilor generate preponderent de modul de viață incanogen;
- ❖ prelungirea perioadei de activism socio-productiv al populației de ansamblu din Republica Moldova.

### **Referințe bibliografice**

1. World Health Organization. Prevention and control of noncommunicable diseases: implementation of the global strategy.
2. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. WHO. Department of Chronic Diseases and Health Promotion. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/).
3. World Health Statistics 2008. Future Trends in Global Mortality: major shifts in cause of death patterns. WHO.
4. Donald Lloyd-Jones et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update. A Report From the American Heart Association. AHA Statistical Update. *Circulation*. 2010;121: e1-e170.
5. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. V. Fuster, B. B. Kelly, editors. <http://www.nap.edu/catalog/12815.html>.
6. D.M.Lloyd-Jones et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation*. 2010; 121: 586-613.
7. M Popovici. Bolile cronice necontagioase – o problemă vitală a sănătății publice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2006; 1(5): 7-11.
8. Hotărâre de Guvern Republica Moldova Nr. 886 din 06.08.2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate.
9. Strategia de dezvoltare a Sistemului de Sănătate în perioada 2008-2017. Aprobata prin Hotărârea Guvernului Republica Moldova nr. 1471 din 24 decembrie 2007.
10. European Heart Health Charter. Aprobata de Parlamentul European 2007.
11. Prevention cardiovascular disease Fourth Joint European Guidelines on Cardiovascular diseases Societies' Task Force on prevention in clinical practice. *European Journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. September 2007.

### **Rezumat**

Prezența majoră a maladiilor noncontagioase în lume și, în special, în țara noastră constituie o amenințare frontală pentru starea de sănătate a națiunii, iar pierderile umane și economice definite de acestea au atins cote fără precedent. Potrivit statisticilor internaționale, dar și realităților apreciate în Republica Moldova, bolile cronice noncontagioase (BCN) determină în statele din Europa cca 80%, iar la noi în țară – până la 88% din mortalitatea generală, partea leului în acest aranjament cauzal revenind bolilor cardiovasculare, care în anul 2009 au înregistrat în RM o pondere de 56,7%. Sunt prezentate principalele aspecte ale prevenirii primare și secundare a maladiilor cardiovasculare, ce determină mortalitatea și morbiditatea.

### **Summary**

The major presence of non-contagious diseases, in the world and especially the Republic of Moldova, is a threat to the health of the nation; furthermore the human and economic losses caused by non-contagious diseases reached unprecedented levels. According to international statistics, but also to the situation in the Republic of Moldova, non-contagious chronic diseases (NCB) determine up to 80% of deaths in Europe and up to 88%—in the Republic of Moldova. The main cause are cardio-vascular affections, which in 2009 registered a share of 56.7% in the Republic of Moldova. The paper presents the main aspects of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, which cause both mortality and morbidity.

## Резюме

Широкое развитие хронических неинфекционных заболеваний в мире и особенно в нашей стране представляет настоящую угрозу для состояния здоровья населения, а связанные с этим людские и экономические потери достигли невероятных высот. Согласно международных статистических данных, а также данных статистики Республики Молдова хронические неинфекционные заболевания занимают соответственно 80% и 88% от общей смертности населения. Наибольшая доля показателя смертности принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям, которые в 2009 году определили 56,7% от общей смертности.

Представлены основные принципы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которые в основном определяют уровень общей смертности.

## ASPECTE MEDICO-SOCIALE ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE

**Aurel Grosu**, prof. univ.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Prevalența fibrilației atriale (FA) în populația adultă variază între 1 și 6% [1]. Deoarece morbiditatea crește rapid în raport cu vârsta, estimarea indicilor de prevalență a FA trebuie realizată în cadrul grupelor de vârstă (tabelul 1). Majoritatea studiilor indică o prevalență generală a FA mai mare de 5% printre persoanele în vârstă de peste 70 de ani.

Incidența anuală rezultată din cercetările de la Framingham a fost apreciată cu 1% la bărbați și 0,8% la femei, dar și aici factorul vârstei a fost hotărâtor [2]. În același studiu Framingham, după o urmărire de 38 de ani, s-a constatat că 21,5% dintre bărbați și 17,1% dintre femei au dezvoltat FA. Deoarece participanții incluși în studiu au fost examinați la fiecare 2 ani, rata de apariție a cazurilor de FA a fost raportată bienal. Incidența bienală a variat la bărbați de la 6 la 1000 de persoane examinate în vârstă de 55-64 de ani (aproximativ 0,3% anual) până la 76 la 1000 de persoane examinate în vârstă de 85-94 de ani (aproximativ 3,8% pe an). La femei incidența a alcătuit respectiv 4 la 1000 de persoane examinate (aproximativ 0,2% pe an) și 63 la 1000 de persoane examinate (aproximativ 3,2% pe an). Incidența FA s-a dublat în fiecare deceniu succesiv de vârstă atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Chiar după ajustarea pentru alți factori de risc ai FA, incidența ei a fost aproximativ cu 50% mai mare la bărbați decât la femei.

*Tabelul 1*

### Prevalența FA în populație

Studiul	Cadrul în care s-a realizat	Identificarea cazului	Vârsta	Prevalența
ATRIA	Studiul observațional	Date clinice și ECG	> 20 de ani	1,0%
Studiul Framingham	Studiu de cohortă într-o comunitate	Examinări bienale	> 50 de ani	2,1%
Proiectul Epidemiologic Rochester	Sudiul populațional	Datele din fișa de observație	> 35 de ani	2,8%
Studiul „Cardiovascular Health Study”	Studiu de cohortă în 4 comunități	ECG și autoevaluarea personală	> 65 de ani	5,4%

Cardiovascular Health Study (CHS) este o cercetare de cohortă, longitudinală a vârstnicilor (peste 65 de ani) înrolați în 4 centre din SUA, inițiată în anul 1990. Incidența FA în cadrul acestui studiu a fost mai înaltă decât cea raportată în Framingham chiar și după calculul diferențelor de vârstă din lotul de studiu. Valorile incidenței au variat de la 1,2% pe an la bărbații în vârstă de 65 – 69 de ani până la 5,9% la bărbații în vârstă de 80 de ani și mai mult. Printre femei, indicii incidenței au variat respectiv de la 1,1% până la 2,5%. Includerea cazurilor de FA raportate la prezentare, examinarea electrocardiografică anuală și perioada mai recentă de realizare a cercetării ar putea explica cifrele mai înalte ale incidenței din studiul CHS [3].

**Modificarea incidenței și prevalenței.** Actualmente se recunoaște că indicii privind preva-

lența și incidența FA s-au schimbat în timp, în relație cu modificările factorilor etiologici, vârsta, caracteristicile populației examinate. În SUA numărul vizitelor la medic pentru FA s-au majorat de la 1,3 la 3,1 milioane în perioada 1980 - 1992. Între anii 1980 și 1999 numărul spitalizărilor din cauza FA a crescut cu 80% în cazul pacienților în vârstă de 45-64 de ani și s-a dublat în cazul celor de peste 65 de ani [4]. Se preconizează că îmbătrânirea populației va spori numărul persoanelor cu FA de la 2 milioane în 1995 la peste 3 milioane în 2020 și 5,6 milioane în 2050. În studiul Framingham, în lotul persoanelor de 65-84 de ani, prevalența FA, ajustată pe vârstă, a crescut la bărbați de la 3,2% în perioada 1968-70 până la 9,1% în anii 1987-1989. La femei majorarea prevalenței a fost mai puțin evidentă: de la 2,8% la 4,7% respectiv. Date similare au fost înregistrate și la urmărirea locuitorilor din Rochester, Minnesota, SUA, la care prevalența FA ajustată pe vârstă a crescut de 2-3 ori în perioada anilor 1980-1989, comparativ cu datele din 1960-1969. Prevalența FA a crescut nu numai printre persoanele care au suportat accidente cerebrale, dar și în populația de control, fără diferențe semnificative dintre bărbați și femei [5].

Prevalența FA, estimată în studiile din Europa și țările scandinave, variază de la 0,6 la 5,4%, situație cauzată de diferențele de vârstă a populației examinate și de metodele diferite de identificare a FA [1, 6-7].

Aceste cifre arată că suntem în pragul unei creșteri marcante a prevalenței FA, care ar putea fi ușor atribuită doar vârstei. Totuși, unele informații mai recente sugerează că posibil și alți factori, deocamdată mai puțin cunoscuți, joacă un rol important în creșterea marcantă a acestei disritmii. Deși depistarea și analiza multitudinii de factori concurenți care favorizează apariția și dezvoltarea FA este un proces complex și extrem de dificil, actualmente se depun eforturi pentru o înțelegere mai clară a cauzelor creșterii rapide a numărului pacienților cu FA. Se presupune că sunt mai multe cauze importante, deocamdată subestimate, care ar influența creșterea prevalenței FA.

**Epidemiologia FA paroxistice.** Incidența FA paroxistice este mai puțin studiată din motivul lipsei până nu demult a unei definiții clare, precum și din cauza dificultăților de identificare a FA tranzitorii, care poate fi și asimptomatică.

În studiul SPAF (1995), consacrat prevenției AVC în FA, circa 28% din pacienți aveau FA intermitentă, stabilită prin înregistrarea cel puțin a unei ECG cu ritm sinusal pe parcursul a 3 luni de supraveghere după înrolare [8]. Persoanele cu FA intermitentă erau mai tinere, predominau femeile, mai rar aveau hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, dilatarea atriului stâng sau disfuncție ventriculară stângă. Într-un alt studiu spitalicesc, N. Takahashi și coaut. (1981) au identificat forma paroxistică de FA, cu revenire spontană la ritm sinusal la 94 (sau 40%) din 234 de pacienți internați pentru această tahiaritmie [9]. Frecvența depistării FA paroxistice a fost diferită și în studiile populaționale. De exemplu, la Framingham s-a constatat că din lotul celor cu FA, înrolați în cercetare, la examinarea bienală ulterioară 41% aveau ritm sinusal [10]. Studiul din Rochester, Minnesota (2003) a demonstrat o prevalență a FA paroxistice mai înaltă – 62% [6].

În clasificarea clinică recentă, FA paroxistică este definită ca un episod care de obicei durează mai puțin de 48 de ore, rar până la 7 zile, și se termină spontan. În această schemă FA persistentă se consideră cea care nu se termină spontan, însă poate fi convertită la ritm sinusal prin aplicarea mijloacelor antiaritmice. FA cronică sau permanentă nu se termină spontan, iar la aplicarea terapiei antiaritmice se obține ritmul sinusal doar pentru câteva ore. Utilizând această clasificare, S. Levy și coaut. (1999) au studiat în condiții de ambulatoriu 756 de pacienți cu FA, stabilind că forma paroxistică a fost prezentă la 22% dintre ei [11].

Un domeniu captivant, mai puțin studiat, este variabilitatea în timp a crizelor de FA. La înregistrarea transtelefonică a 9989 de episoade de FA s-a observat că crizele tahiaritmice survineau mai frecvent dimineața și seara. Duminica numărul episoadelor de FA era mai mic decât în alte zile ale săptămânii și mai frecvent au fost observate în ultimele luni ale anului. Autorii au tras concluzia că există variații circadiene și sezoniere ale FA paroxistice, similare celor notate în cazul altor afecțiuni cardiovasculare.

Există și anumite date, limitate, privitor la istoricul natural al FA paroxistice. Se remarcă astfel că probabilitatea recurenței FA este înaltă, fiind cuprinsă între 49% și 90%. Aceste date susțin expresia metaforică că „FA își memorizează locul și, de obicei, se reîntoarce”. Autorii studiului SPAF

(1995) au evidențiat dilatarea atriului stâng și istoricul de infarct miocardic ca factori prognostici independenți pentru recurențele de FA [8]. Anumite studii clinice au arătat că la 18%-33% din pacienți, FA paroxistică se transformă cu timpul în permanentă. Se pare că o astfel de evoluție este favorizată de prezența FA la prezentare și de avansarea în vârstă.

**FA asimptomatică.** Multe episoade de FA rămân nediagnosticate din motivul lipsei simptomelor. De exemplu, FA a fost diagnosticată întâmplător, prin examen ECG la 30% din persoanele din cadrul studiului Cardiovascular Health Study (1994) și la 45% din pacienții încadrați în studiul Stroke Prevention AF Trials (1995). 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% din pacienți au prezentat simptome tipice, 29% au avut FA „nemanifestată clinic”, 38% au prezentat simptome atipice, iar restul au avut manifestări clinice neclasificate. O examinare a bolnavilor cu FA paroxistică a stabilit că raportul dintre episoadele asimptomatice și cele simptomatice a fost de 12:1 [12]. Într-un alt studiu, mai recent, s-au arătat a fi simptomatici doar 38% din pacienții care au suportat un episod de FA cu o durată > 48 de ore, documentat de cardiostimulatoare implantate permanent și având capacitatea de detectare și de stocare a electrocardiografelei [13].

**Epidemiologia flutter-ului atrial.** Prevalența și incidența flutter-ului atrial nu sunt complet elucidate. Majoritatea studiilor epidemiologice includ flutter-ul în categoria pacienților cu FA, în special din cauza transformării frecvente a flutter-ului în FA. Cu toate acestea, în cazul acestor două aritmii, există divergențe referitor la riscul accidentului cerebral și al altor consecințe nefaste. Spre deosebire de FA, flutter-ul mai frecvent poate fi tratat cu succes prin metoda de ablație. Aceste circumstanțe au generat un interes sporit față de epidemiologia și corelările clinice ale flutter-ului atrial.

În unul dintre puținele studii dedicate acestui subiect, realizat de J. Granada și coaut. în 2000 (Marshfield Epidemiologic Study Area) au fost identificate 181 de cazuri de flutter atrial într-un teritoriu cu o populație de 58 820 de rezidenți. În baza acestor date, s-a estimat că incidența generală a flutter-ului atrial este de 0,88 la 1000 de persoane pe an. Nu a fost surprinzător că incidența flutter-ului atrial era dependentă de vârstă, variind între 0,05 la 1000 de persoane pe an pentru indivizii sub 50 de ani și 5,9 la 1000 de persoane pe an pentru cei în vârstă de peste 80 de ani. Se pare că flutter-ul atrial mai frecvent afectează bărbații și se asociază mai des cu insuficiență cardiacă și afecțiuni pulmonare obstructive cronice. La urmărirea de durată în circa 30% din cazuri flutter-ul atrial trece în FA cronică. Nu au fost evidențiate diferențe semnificative printre bolnavii cu flutter atrial și FA privitor la riscul de accident cerebral și de deces [14].

**Factorii de risc ai FA.** Un spectru larg de afecțiuni cardiovasculare și non-cardiovasculare se asociază cu FA. În timp ce studiile clinice sunt importante pentru stabilirea bolilor care conduc la FA, datele epidemiologice oferă posibilități de cunoaștere în esență a condițiilor care predispun frecvent persoanele non-selectate către FA și care par să influențeze ponderea FA în populația generală.

Multiple studii epidemiologice accentuează faptul că FA apare, de obicei, la persoanele cu afecțiuni cardiovasculare sau la cele cu factori de risc cardiovasculari. Vârsta avansată, diabetul zaharat, hipertrofia ventriculară stângă la ECG, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic suportat, anamnezic de insuficiență cardiacă și afecțiunile valvulare s-au asociat cu o incidență înaltă a FA [2]. Infarctul miocardic la femei și hipertrofia ventriculară stângă pe ECG la ambele sexe nu sunt factori prognostici importanți, probabil din cauza prevalenței lor reduse și asocierii cu alte condiții. Sexul masculin însă este un factor prognostic semnificativ al evenimentelor de FA.

Caracteristici similare au fost constatate și în studiul Cardiovascular Health Study (1994) [3]. Mai mult de jumătate dintre cei cu FA aveau anamnezic de boală cardiovasculară cunoscută, inclusiv: infarct miocardic suportat, angină pectorală, AVC, accident vascular cerebral tranzitoriu, insuficiență cardiacă, claudicație intermitentă, revascularizare coronariană sau periferică în antecedente, iar la aproximativ o treime au fost depistate boli cardiovasculare subclinice (valvulopatii, disfuncție ventriculară, leziuni aterosclerotice). Circa 10% din populația cu FA de vârstă de peste 65 de ani nu au avut nici un fel de manifestări de boală cardiovasculară evidentă sau subclinică. Autorii studiului au scos în evidență 7 variabile clinice independente, care s-au asociat cu prevalența înaltă a FA inclusiv: vârsta avansată, insuficiența cardiacă, valvulopatiile, stenoza mitra-



lă, 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 sunt în creștere, ultimele devin o cauză tot mai frecventă a FA. Același studiu a constatat că anamnestical de valvulopatie, lărgirea atriilor, utilizarea diureticelor, istoricul de cardiopatie ischemică, tensiunea arterială sistolică ridicată (10 mmHg), glicemia serică (mmol/l), avansarea în vârstă (la interval de 7 ani), înălțimea (cm) – toate acestea 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 atunci când alți factori de risc sunt sub control.

Într-o măsură mai modestă a fost influențat riscul dezvoltării FA de către consumul de alcool, de nivelul înalt al colesterolului total, de volumul expirator forțat înalt în prima secundă, de utilizarea beta-blocantelor.

Concepția despre riscul la nivel de populație ne furnizează o informație suplimentară referitor la impactul factorilor de risc asupra ponderii afecțiunilor în societate, întrucât acest indice integrează prevalența factorilor de risc și intensitatea asocierii lor cu patologia. Riscurile FA în populație evidențiate în studiul Framingham sunt prezentate în tabelul 2.

Deși consumul de alcool poate fi un factor predispozant important în cazuri individuale („holiday heart”), la nivel de populație nu a avut o contribuție substanțială asupra riscului dezvoltării FA. Mai mult, în mod paradoxal, consumul de alcool s-a asociat cu un risc scăzut de FA, fapt explicat prin folosirea alcoolului în cantități mai reduse la vârstnici. O analiză a datelor de lungă durată referitor la consumul de alcool în cohorta Framingham a evidențiat că alcoolul în doze moderate nu s-a asociat cu riscul FA, independent de vârstă. Cu toate acestea, consumul exagerat (peste 3 pahare de vin/zi) pare să majoreze riscul FA la bărbați. Un alt factor predispozant stabilit al FA, deși nu atât de frecvent, este tireotoxicoza. Chiar și la pacienții cu eutireoidie, nivelul redus al tireotropinei serice se asociază cu un risc înalt al FA [27].

**Predictorii ecocardiografici.** Examinarea relației dintre caracteristicile ecocardiografice și dezvoltarea FA a arătat că dimensiunea atriului stâng este cel mai important factor prognostic al FA [16]. În studiul Framingham, după ajustarea pe vârstă și sex, s-a dovedit că persoanele cu diametrul mare al atriului stâng (> 44 mm) au fost supuse riscului dezvoltării FA de aproximativ 2,5 ori mai mult, comparativ cu cele care aveau diametrul atriului stâng mai mic (< 35 mm). S-a stabilit o creștere a riscului dezvoltării fibrilației atriale de 1,4 ori pentru fiecare 5 mm de majorare a diametrului atriului stâng. Se consideră că volumul atriului stâng, apreciat prin metoda bidimensională, este un indice superior față de diametrul atriului stâng în prognozarea apariției FA. Deși aceste studii au confirmat importanța faptului că dilatarea atriului stâng precedă apariția FA, însăși FA conduce la dilatarea atriului stâng. Deocamdată nu este clar dacă intervențiile care reduc dimensiunea atriului stâng reduc și riscul FA.

Deși FA este o aritmie de origine atrială, modificările ecocardiografice ale ventriculului stâng, de asemenea, s-au asociat cu riscul înalt de FA. Aceste modificări corelează cu presiuni mai înalte de umplere a atriului stâng, care pot predispuce către FA, independent de dilatarea structurală a atriilor. Se relatează că atât hipertrofia ventriculului stâng, cât și fracția de scurtare corelează cu dezvoltarea FA. Aceste asocieri persistă chiar și după ajustarea la dimensiunea atriului stâng și la factorii clinici de risc. S-a stabilit că tulburările de umplere diastolică, apreciate prin Doppler ecocardiografie, se asociază independent cu evenimentul de FA [17].

**FA și insuficiența cardiacă.** FA și insuficiența cardiacă congestivă sunt condiții patologice care coexistă frecvent și sunt intercorelate atât epidemiologic, cât și patofiziologic. E. Braunwald [18] le-a numit „două noi epidemii de afecțiuni cardiovasculare”, accentuând tendințele de creștere a indicilor prevalenței FA și IC și importanța lor pentru sănătatea publică. Ambele patologii afectează preponderent populația vârstnică cu afecțiuni cardiovasculare preexistente, caracteristicile lor epidemiologice fiind foarte asemănătoare. Astfel, tendințele demografice care conduc la creșterea prevalenței FA par să afecteze în egală măsură și prevalența IC. Riscurile de viață de asemenea sunt similare.

**Factorii de risc populaționali pentru FA**  
(citată după E. Benjamin și al., JAMA, 1994;271; 840-844)

Indicele	Bărbați	Femei
Tabagism	2%	8%
Diabet zaharat	4%	4%
Hipertrofie ventriculară stângă la ECG	2%	1%
Hipertensiune arterială	14%	14%
Infarct miocardic	5%	1%
Insuficiență cardiacă	10%	12%
Afecțiuni valvulare	5%	18%

Asocierea FA și IC reflectă mai mult decât aceleași caracteristici demografice. Ele împart aceiași factori de risc, inclusiv vârsta avansată, hipertensiunea, infarctul miocardic și afecțiunile valvulare [19]. În plus, fiecare dintre aceste condiții clinice poate condiționa în mod direct apariția celeilalte. IC poate precipita FA prin majorarea bruscă a presiunilor de umplere a atriului stâng, prin cauzarea cronică a fibrozei atriale și prin activarea simpatică excesivă. În contrast, FA poate cauza o reducere a debitului cardiac prin pierderea sistolei atriale, iar tahiaritmia cronică necontrolată este o cauză, deși nu prea frecventă, a cardiomiopatiei dilatative.

S-a stabilit că incidența FA este mai înaltă în populația cu IC diagnosticată și viceversa. Rata apariției FA la pacienții cu IC este de 54 la 1000 de persoane pe an, iar indicele de dezvoltare a IC la bolnavii cu FA este de 33 la 1000 de persoane pe an. În acest sens, prezintă interes rezultatele unei analize retrospective din studiul SOLVD, care sugerează că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (enalaprilul) par să reducă incidența FA la pacienții cu IC [20].

**FA idiopatică.** Un număr mic de persoane au FA în absența oricăror afecțiuni cardiovasculare cunoscute. Prevalența acestei entități („FA idiopatică”) în cohorte bazate pe comunitate variază de la 2% la 11%, în dependență de definiție și de vârsta lotului studiat [21]. Odată cu aprofundarea cunoștințelor în domeniu, se pare că FA idiopatică nu prezintă o creștere semnificativă în totalul pacienților cu FA. Probabil, în etiologia unor cazuri de FA idiopatică, în special la tineri, sunt implicați factorii genetici.

**Factorii genetici ai FA.** Despre transmiterea genetică a FA a vorbit pentru prima dată L. Wolff, în 1943. Iar R. Brugada și coaut. [22] au stimulat interesul renăscut al geneticii aritmiei. Ei au descris trei familii cu o transmitere aparent autosomal dominantă a FA și au demonstrat, în cazul acestor trei familii, o legătură cu locusul cromosomului 10q22-24. Prin studii ulterioare au fost identificate și alte familii, alcătuiindu-se harta genetică a FA cu locusurile cromosomilor 6q14-16 și 11 p15. În familiile înlănțuite cu cromosomul 11p15 a fost identificată o mutație cauzală câștigătoare de funcție în gena KCNQ1 care codifică o subunitate de câteva tipuri de canale de potasiu prezente în cord.

În pofida existenței FA familiale, contribuția factorilor genetici la FA în cadrul populației generale nu este cunoscută. Un studiu recent a stabilit existența anamnesticului familial pozitiv la 5% din pacienții cu FA dintr-un departament de aritmologie, inclusiv la 15% de pacienți cu FA idiopatică, ceea ce sugerează că FA familială poate fi mai frecventă decât se credea anterior (D. Darbar și coaut., 2003). Și în studiul Framingham persoanele cu anamnesic familial de FA au avut un risc crescut de dezvoltare a FA. Aceste date confirmă predispoziția genetică către FA chiar și la persoanele neselectate, cu toate că factorii genetici responsabili rămân a fi elucidați.

### Complicațiile și pronosticul fibrilației atriale

**Accidentul vascular cerebral și FA.** Una dintre cele mai severe complicații ale FA este embolismul sistemic, în special accidentul vascular cerebral. Asocierea FA și accidentul cerebral din cadrul afecțiunilor reumatismale a fost stabilită acum 70 de ani. Conceptul că FA nonvalvulară este de asemenea un factor de risc major pentru accidentul cerebral a fost acceptat doar în ultimul deceniu. În studiul Framingham s-a observat o creștere de 5,6 ori a incidenței accidentului cerebral la participanții cu FA nonvalvulară, după ajustarea pe vârstă, sex și statutul hipertensiv [23]. Ulterior,

mai multe studii realizate în diferite țări au confirmat asocierea independentă dintre FA nonvalvulară și riscul accidentului vascular cerebral [24].

Supravegherea timp de 34 de ani a populației cercetate în studiul Framingham a evidențiat riscul populațional al accidentului cerebral asociat cu FA și alte condiții. Pentru FA, riscul la nivel de populație variază de la 1,5% la persoanele de 50-59 de ani până la 24% pentru cei de 80-89 de ani (tabelul 3). Riscul atribuit populației pentru hipertensiune, afecțiuni coronariene și insuficiență cardiacă nu a evidențiat majorări semnificative în raport cu vârsta. În același studiu riscul relativ, ajustat pe mai multe variabile ale accidentului cerebral la persoanele de 80-89 de ani cu FA vs celor fără FA a fost 4,5. Riscul relativ față de alți factori de risc pentru accident cerebral a fost substanțial mai mic (hipertensiune –1,7, afecțiuni coronariene – 0,7 și insuficiență cardiacă –1,7). Riscul populațional este mai mare pentru hipertensiunea arterială din cauza prevalenței ei mai înalte, dar aceste date sugerează că FA este al doilea factor ca importanță, ce contribuie la accidentul cerebral la o vârstă avansată [25].

Tabelul 3

### Riscurile accidentului vascular cerebral la nivel de populație

Starea clinică	Grupele de vârstă (de ani)			
	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89
Hipertensiune arterială	48,8%	53,2%	48,6%	33,4%
Afecțiuni coronariene	11,1%	12,4%	12,6%	0,00%
Insuficiență cardiacă	2,3%	3,1%	5,6%	6,0%
FA	1,5%	2,8%	9,9%	23,5%

O majorare semnificativă a riscului în funcție de vârstă a fost observată pentru FA ( $p < 0,01$ ), dar nu și în alte afecțiuni

Paralel cu creșterea riscului de accident vascular cerebral, FA se asociază cu o evoluție mai severă a acestuia. Se relatează că pacienții cu AVC cauzat de FA aveau o mortalitate mai înaltă, o durată mai mare de spitalizare și o dizabilitate neurologică și funcțională mai pronunțată decât pacienții cu accident cerebral fără FA [26].

Influența importantă și independentă a FA asupra riscului AVC este confirmată prin numeroase studii randomizate, care demonstrează o reducere de aproximativ 60% a cazurilor de accident cerebral la efectuarea profilaxiei cu warfarină.

**Alte complicații embolice ale FA.** FA este asociată, de asemenea, cu embolismul în alte paturi vasculare. Riscul relativ al tromboembolismului periferic se estimează la 4,0 pentru bărbați și 5,7 pentru femei cu FA, comparativ cu grupele de control marcate conform vârstei. Locurile cele mai caracteristice ale embolismului sunt extremitățile superioare și cele inferioare (61%), urmate de arterele mezenterice (29%), arterele pelviene (9%), aortă (7%) și arterele renale (2%).

**FA și demența.** În câteva studii recente se afirmă că FA poate fi un factor de risc al demenței. S-a notat că demența a fost aproximativ de 2 ori mai frecventă la persoanele cu FA comparativ cu cei fără FA [27]. Această asociere nu pare a fi cauzată de diferențele de vârstă, de factorii de risc cardiovasculari sau de accidentul cerebral anterior. Mai mult, într-un studiu asupra bărbaților în vârstă de 69-75 de ani, punctajul testelor cognitive a fost mai redus la cei cu FA decât la cei fără FA (după ajustarea pe vârstă, diabetul zaharat, tensiunea arterială diastolică și nivelul de educație).

Una din explicațiile acestor caracteristici este dezvoltarea în FA a infarctelor cerebrale „silenzioase”. Examinarea prin tomografie computerizată a creierului a demonstrat că în pofida unui statut neurologic normal, aproximativ 15% din pacienții cu FA prezintă indici de infarct cerebral „suportat”. În alt studiu, cu utilizarea metodei tomografice cu rezonanță magnetică, s-a constatat o asociere dintre FA și hiperintensitatea substanței albe, care este un marker posibil al hipoperfuziei cerebrale [28].

**FA și mortalitatea.** Mai multe studii au documentat creșterea mortalității la persoanele cu FA dezvoltată [29-31]. Se acceptă că FA este un factor prognostic al mortalității pentru ambele sexe, chiar după ajustarea pe vârstă și factori de risc cardiovascular. Este de menționat că impactul FA este mai pronunțat la femei decât la bărbați, astfel încât FA pare să diminueze avantajul de supraviețuire

al femeilor. Riscul majorat de deces nu a fost limitat la cei cu afecțiuni cardiovasculare; FA s-a asociat cu o creștere dublă a riscului de deces și printre persoanele fără afecțiuni cardiovasculare răspândite.

Concomitent, IC la persoanele cu FA se asociază cu un pronostic nefast evident. Anamnezicul de IC a sporit riscul mortalității de 2,2 ori la bărbați și de 1,8 ori la femeile cu FA comparativ cu persoanele cu FA și fără istoric de IC. La cei cu FA și cu lipsa IC în anamneză dezvoltarea ulterioară a IC a fost asociată cu un indice relativ de risc al mortalității evident majorat (bărbați -2,7, femei -3,1).

**FA și calitatea vieții.** Deoarece FA este asociată cu o morbiditate și mortalitate substanțială, impactul ei asupra calității vieții este de asemenea o problemă importantă, în special pentru selectarea tratamentului care are drept scop reducerea episoadelor de FA paroxistică. Majoritatea studiilor din acest domeniu sunt concentrate asupra pacienților supuși ablației nodului atrioventricular. În baza simptomelor parțial relatate sau a metodelor-standard de apreciere a calității vieții, majoritatea acestor studii au demonstrat ameliorarea calității vieții asociată ablației nodului atrioventricular [32-34]. Limitările acestor studii sunt determinate de caracterul strict selectat al pacienților și de dimensiunile mici ale loturilor.

Recent, P. Dorian și coaut. [35] au comunicat despre 152 de cazuri consecutive de FA referite la departamentele de aritmie din 4 țări. Comparativ cu grupele de control, alcătuite din persoane sănătoase, pacienții cu FA au avut un punctaj mai redus al calității vieții la toate scările SF-36, care este un instrument utilizat pe larg. De exemplu, scorul general de sănătate a fost mai redus decât deviația completă standard în grupul cu FA, comparativ cu grupul sănătos folosit pentru control. În alt studiu, evaluarea subiectivă a bunăstării globale printre participanții fără recurențe de FA sub tratament antiaritmie, comparativ cu cei cu recurențe, în pofida terapiei, a fost mai înaltă [36].

**Costurile îngrijirii bolnavilor cu FA.** Există doar câteva studii referitor la costurile asistenței pacienților cu FA. Spitalizările din cauza aritmiilor cardiace au costat Asistența Medicală din SUA în 1998 – 2,1 bilioane \$. Deoarece FA înregistrează mai mult de jumătate din spitalizările cauzate de aritmii, costurile de îngrijire a pacienților internați cu FA par să fie substanțiale. Un studiu care a utilizat datele reclamațiilor Asistenței Medicale a estimat că după ajustare, conform altor afecțiuni coexistente, cheltuielile totale au fost cu 9-23% mai mari (în dependență de vârstă și de sex) la pacienții cu FA, comparativ cu persoanele fără FA [37]. Creșterea numărului de spitalizări din cauza FA pare să majoreze în viitor ponderea economică a acestei stări patologice.

#### Referințe bibliografice

1. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *AmJCardiol*, 1999; 84:131R-138R.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
3. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
4. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-795.
5. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, 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.
6. Wheeldon NM, Tayler DI, Anagnostou E, Cook D, Wales C, Oakley GD. Screening for atrial fibrillation in primary care. *Heart* 1998; 79: 50-55.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521.
8. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Am J Cardiol* 1995; 76: 355-358.
9. Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 1981; 22: 143-149.
10. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.

11. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, 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: 3028-3035.
12. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-1145.
13. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR 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.
14. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2242-2246.
15. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 963-967.
16. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 467-75.
17. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed non-valvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-1644.
18. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
19. Kannel WB, D’Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1197-1204.
20. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. 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.
21. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453.
22. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
23. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
24. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation; The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769.
25. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
26. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D’Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-1056.
27. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387-390.
28. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2178-2182.
29. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-364.
31. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-1463. Erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1997 Dec; 30(7): 1902.
32. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160:1749-1757.
33. Engelmann MD, Pehrson S. Quality of life in nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24: 1387-1400.
34. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et al. The Australian Inter-

vention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1697-1702.

35. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1303-1309.

36. Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2002; 143: 984-990.

37. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. Circulation 2003; 108: 711-716.

#### **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, tromboembolismul și hemoragiile, hipertensiunea arterială, disfuncția de ventricul stâng. Cunoașterea epidemiologiei, a 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.

#### **Резюме**

Мерцание предсердий самая распространенная форма тахикардии которая оказывает значительное влияние на общую смертность и заболеваемость населения. За последние два десятилетия наблюдается рост заболеваемости этой аритмией. В статье представлены современные данные об эпидемиологии различных вариантов мерцательной аритмии, о факторах которые определяют рост заболеваемости, о прогнозе и рациональном использовании современных методов профилактики и лечения этой аритмии.

## **FACTORII DE RISC AI BOLILOR CARDIOVASCULARE – PROIECTUL „LĂPUȘNA”**

**Mihail Popovici**, acad. al AȘM, **Victor Rudi**, dr. în medicină, **Valeriu Cobeț**, dr. în medicină, **Uliana Jalbă**, dr. în medicină, **Victoria Ivanov**, dr. hab. în medicină, **Lucia Ciobanu**, dr. în medicină, **Constantin Jucovschi**.

IMSP Institutul de Cardiologie

„Ameliorarea sănătății populației din Europa este un obiectiv realizabil, iar investițiile în prevenirea și combaterea mai eficientă a maladiilor neinfecțioase vor eleva indicii de calitate a vieții, vor prelungi speranța de viață a populației și vor crește efectiv bunăstarea economică și spirituală a societății”.

[Citat din „Strategia europeană de profilaxie și combatere a maladiilor cronice neinfecțioase – Cursul spre consolidare a sănătății” – 2007]

Maladiile cronice neinfecțioase au cunoscut în ultimele decenii o ascensiune fără precedent, practic în toate spațiile geografice, iar impactul lor distructiv asupra indicatorilor esențiali de sănătate, mortalitatea în creștere, inclusiv a persoanelor tinere de maxim randament social au făcut ca problema

să fie abordată ca una de primă valență socială, medicală, etică și economică, și nu doar de către organismele naționale și transnaționale de salvagardare a sănătății, ci aproape de toate guvernele lumii.

Experții internaționali apreciază această situație ca fiind o epidemie de boli cronice neinfecțioase, determinată, în primul rând, de modificările esențiale ale stilului de viață, acceptate de comunitatea umană modernă și de intervențiile abuzive asupra constantelor mediului ambiant. Factorii legați de stilul de viață contribuie ponderal la formarea sănătății și asta au dovedit-o multiple cercetări în diferite contingente, unde se aplică programe dirijate spre combaterea factorilor de risc mai răspândiți în comunitățile studiate.

Strategia europeană de ofensivă asupra maladiilor neinfecțioase (2007) s-a fundamentat pe câteva proiecte de rezonanță elaborate în acest sens, cel mai ponderal și mai argumentat în toate aspectele de material probatoriu se poate considera Proiectul Strategic de Intervenții Dirijate spre Reducerea Incidenței BCN în țările din spațiul european, care a fost propus de partenerii Programului CINDI - *The Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*, și care a promulgat drept obiectiv de prim atac *4 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 tabagic, alimentația, activitatea fizică și etilismul. Acestea, la rândul-le, urmează să amelioreze caracteristicile riscurilor individuale ce le determină *cei 4 factori de risc biologic* – excesul de greutate corporală, hipertensiunea, dereglările metabolismului lipidic și cele ale metabolismului de glucide.

Una dintre preocupările noastre de valență medico-socială se consemnează prin încadrarea în noua viziune conceptuală asupra medicinei, care se repune pe principiile de consolidare a sănătății prin anticiparea maladiilor, ne-a dirijat spre opțiunea sigură de a alinia țara noastră în șirul statelor care au răspuns apelului lansat acum câteva decenii de savanți și experți ai O.M.S. care au adus probe certe în favoarea principiilor de salvagardare a sănătății prin combaterea și diminuarea pe toate căile a factorilor habituali, sociali și comportamentali ce favorizează și întrețin apariția maladiilor noncontagioase și, în primul rând, a afecțiunilor cardiovasculare.

Astfel, am adoptat și am dezvoltat ideologia factorilor de risc, concepând o serie de principii de abordare a acestei vaste problematici, care în spațiul republicii noastre s-a impus acut datorită indicatorilor majorați de morbiditate și mortalitate (figura 1). prin maladii noncontagioase și în special prin afecțiuni cardiovasculare.

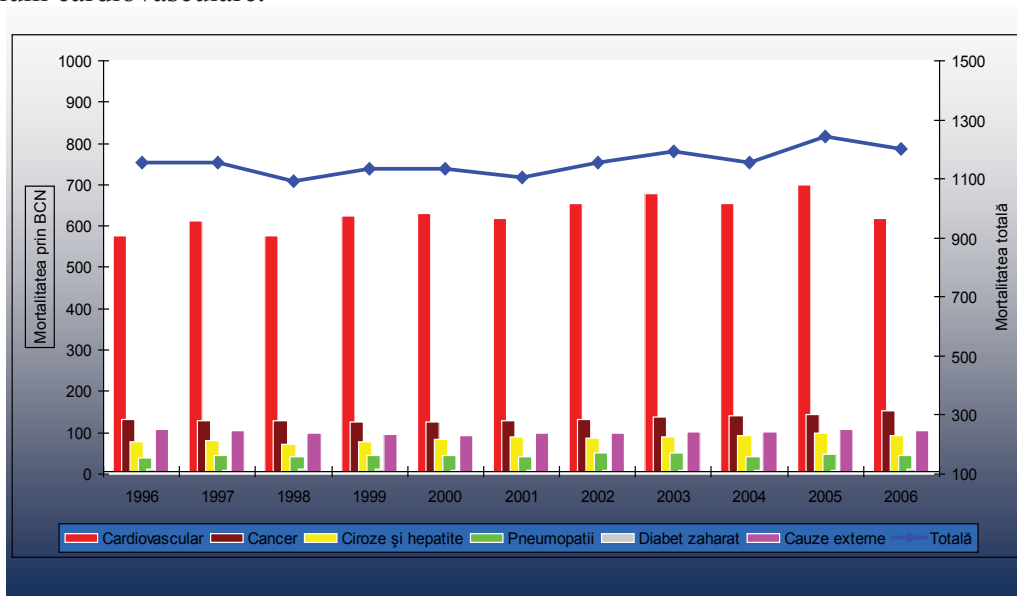


Figura 1. Mortalitatea prin boli cronice noncontagioase la 100.000 populație din RM (0-99 ani)

Pentru a sonda mai profund acest fenomen, urmând argumentarea și proiectarea exactă a acțiunilor ce se impun în acest sens, acum 10 ani a fost inițiat și desfășurat sub auspiciile Programului CINDI în Moldova Proiectul-pilot „Lăpușna”. Astfel, în aria unei comune definite ca având parametri reprezentativi pentru o comunitate rurală din Republica Moldova, au fost cercetate atât incidența și

prevalența factorilor de risc cardiovascular cât și efectul intervenției diverselor activități de prevenire primară și secundară.

A fost constituită o echipă de lucrători medicali, care au mers în teritoriu și care, în colaborare cu angajații serviciilor medicale primare de la fața locului, au realizat un examen de screening populațional. Acesta a fost inițiat în anul 2001, când din totalul de 7080 de locuitori ai com. Lăpușna, jud. Hâncești, au fost cercetate conform unui protocol de studiu direcționat 2453 de persoane (47,3% bărbați și 52,7% femei, cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani).

La interval de 5 ani, în anul 2006, setul de cercetări s-a reluat, examenelor respective fiind supuse 2072 de persoane (46,9% bărbați și 53,1% femei cu vârsta de la 25 de ani și peste, considerând faptul că unii dintre cei cercetați primar au depășit vârsta de 65 de ani).

Conform protocolului de studiu s-a procedat 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  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;

înregistrări ECG în 12 derivații standard, cu analiza ulterioară conform codului Minnesota;

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

procesarea statistică a materialelor de anchetare și cercetare clinico-instrumentală pentru calcule 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  $-\chi^2$ ,  $U$ -criteriul Fischer);

determinarea riscului cardiovascular global al persoanelor încadrate în studiu conform *SCORE - European High Risk Chart, 2003*;

*Activități de intervenție:*

• Persoanele hipertensive din aria de demonstrație CINDI, pe parcursul acestor ani, au fost supravegheate, fiindu-le completată fișa de control special a hipertensivului și beneficiind de recomandări individualizate privind tratamentul medicamentos și de modificare a stilului de viață. Pacienții cu HTA de grad avansat au primit gratis medicamente hipotensive (inhibitori ai enzimei de conversie). Toate persoanele la care au fost depistați factori de risc au beneficiat de recomandări individualizate.

• S-a insistat pentru instruirea de sănătate, scop pentru care au fost organizate conferințe locale dedicate problemelor de profilaxie și combatere a hipertensiunii arteriale și afecțiunilor aterosclerotice. Au fost elaborate și publicate indicații metodice, numeroase agende, buclete și buletine sanitare privind profilaxia maladiilor și principiile modului sănătos de viață difuzate populației din comuna Lăpușna. Au fost realizate și un șir de activități care au chemat la masa de discuție administrația publică locală, corpul profesoral, reprezentanții ai bisericii – mese rotunde cu genericul: „Modul sănătos de viață”, au fost de asemenea organizate lecții în colective de muncă.

• Persoanele cu dislipidemii au beneficiat atât de sugestii individuale privind regimurile speciale de alimentație hipolipemiantă, cât și de tratament medicamentos gratis (mevacor), dacă valorile sporite ale lipidelor serice se asociau cu prezența altor factori de risc sau dacă aceștia au dezvoltat complicații vasculare.

• În scopul depistării și profilaxiei primare și secundare a bolilor cronice noncontagioase și a factorilor de risc, au fost organizate deplasări în comun cu diverși specialiști: medici oncologi, hepatologi, endocrinologi, epidemiologi,.

• S-a colaborat continuu cu ONG „Agenda 21” sub aspectul combaterii factorilor de risc și a bolilor cronice noncontagioase.

**Notă: Acest bloc de examene, studii, evaluări a fost realizat inițial și apoi după 5 ani de intervenție, pentru a constata tendințele reale ce se prefigurează în ameliorarea factorilor de risc**



*apreciați și pentru a verifica în ce măsură avertismentele, recomandările de revedere a stilului de viață și acțiunile medicale farmacologice și igieno-dietetice de ținere sub control a hipertensiunii și colesterolului au influențat parametrii de sănătate ai populației din această localitate.*

**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 ce 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 în anul 2001 s-au prezentat 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% din femeile eșantionate). În anul 2006, hipertensiunea arterială a fost constatată la 30,7% persoane (28% bărbați și 33% femei) cu vârstele cuprinse între 25 și peste 65 de ani.

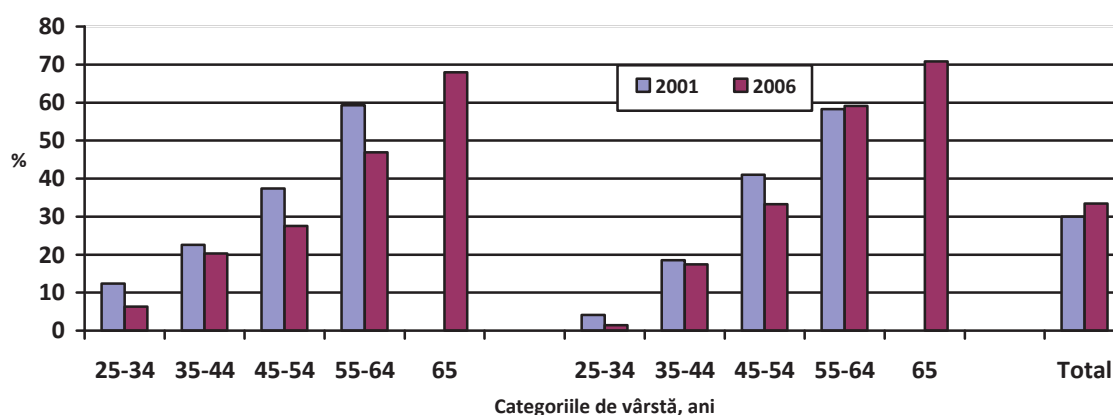


Figura 2. Hipertensiunea arterială analizată comparativ pe grupe de vârstă în populația rurală

Pentru anul 2001 s-a constatat ca fiind relevantă incidența hipertensiunii la etape timpurii de viață, ea fiind atestată destul de frecvent la bărbații tineri: 12,4% din totalul de bărbați de vârsta 25-34 de ani, care în majoritate ignoră faptul că sunt bolnavi și nu se prezervă prin tratament sau măsuri igieno-dietetice de riscurile severe ce le implică boala. Dacă pentru categoria de vârstă cuprinsă între 35 și 44 de ani bărbații dețin prioritatea printre hipertensivi, atunci pentru categoria de vârstă de 45-54 de ani au fost determinați ca hipertensivi un procent mai mare printre respondenții de sex feminin (41,5% pentru femei și 37,4% pentru bărbați). Analiza rezultatelor obținute în anul 2006 a determinat o micșorare a cazurilor de hipertensiune printre bărbații de toate categoriile de vârstă (excluzând grupul de peste 65 de ani). Astfel, printre bărbații investigați, de vârsta 25-34 de ani, hipertensiunea a fost determinată la 6,3% din respondenți, prin urmare a avut loc o reducere de 49% a cazurilor de hipertensiune arterială în aria de vârstă cercetată. O reducere a cazurilor de hipertensiune arterială a fost determinată și pentru grupurile de vârstă de 35-44 de ani (cu 10%); de 45-54 de ani (cu 26%) și de 55-64 de ani (cu 21%). Printre bărbații din categoria de vârstă de peste 65 de ani hipertensiunea arterială a fost constatată la 68%, iar pentru femeile de această vârstă – la 70%. Un tablou similar s-a înregistrat și printre respondenții de sex feminin, unde procentul hipertensiunii arteriale s-a redus cu 66% în grupul de vârstă de 25-34 de ani și cu 20% în grupul de vârstă de 45-54 de ani. În grupul care corespunde vârstei de 35-44 de ani a fost înregistrată o scădere de doar 6% a cazurilor de hipertensiune, iar în grupul de 55-64 de ani incidența hipertensiunii a rămas la nivelul anului 2001 (figura 2 și tabelul 1).

**Prevalența celor mai importanți factori de risc pe grupe  
de vârstă și sexe (%)**

Factorii de risc dominanți		Bărbați					Femei					Total
		Grupe de vârstă (ani)					Grupe de vârstă (ani)					
		25-34	35-44	45-54	55-64	> 65	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65	
Hipertensivi	2001	12,4	22,6	37,4	59,3		4,1	18,5	41,0	58,3		30,0
	2006	6,3	20,3	27,5	46,9	68,0	1,4	17,4	33,3	59,1	70,8	33,4
Consum tabagic	2001	66,7	69,5	64,4	46,4		0,7	0,7	-	1,0		22,0
	2006	64,3	74,7	67,2	63,4	44,0	-	0,9	0,9	0,4	-	21,8
Hiper colesterolemie	2001	18,9	28,6	40,0	33,9		18	17,5	42,6	56,5		32,5
	2006	57,1	34,9	48,1	39,0	25,0	14,3	34,8	56,1	57,5	54,3	45,9
Obezitate	2001	5,8	11,5	13,8	19,1		7,7	20,9	31,5	26,6		17,7
	2006	10,7	13,6	16,7	24,4	21,3	11,6	18,3	34,8	39,8	34	23,7
Stres	2001	12,0	12,2	11,2	12,9		10,3	180	13,5	12,0		27,9
	2006	14,3	32,4	37,0	32,4	26,6	25,0	31,7	39,9	49,4	51,8	34,1

Efectul scăderii incidenței hipertensiunii arteriale se datorează intervenției medicamentoase la persoanele de vârstă aptă de muncă. În anul 2001, prin compararea prevalenței hipertensiunii arteriale depistate pe întreg teritoriul RM conform datelor statisticii oficiale, aceasta a fost de 7 ori mai mică decât în teritoriul supus screening-ului epidemiologic. De remarcat că pe parcurs de 5 ani acest indicator s-a micșorat, devenind de cca 1,5 ori, rezultatele indicând și asupra unui grad calitativ mai înalt în activitatea medicilor de familie care depistează mai activ persoanele cu HTA.

Opinăm 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.

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

La etapa tranșei a II a proiectului (anul 2006) s-au apreciat următorii parametri ai acestei deprinderi distructive:

- nu au fumat niciodată 68,7% din lotul intervievat (34,0% bărbați și 99,5% femei), comparativ cu anul 2001, când s-a atestat proporția de 69,7% (36,5% bărbați și 99,5% femei);
- fumează zilnic 31,3% (66,0% bărbați și 0,5% femei) comparativ cu rezultatele pentru anul 2001 – 30,3% (63,5% bărbați și 0,5% femei).

S-a constatat că prevalența consumului tabagic la bărbați nu diferă de cea înregistrată în anul 2001 – 46,5% față de 46,1% în 2006 (figura 3).

În funcție de vârstă, s-a observat o creștere a numărului de fumători printre bărbații cu vârsta între 55 și 64 de ani, care a constituit 63,4% comparativ cu anul 2001, unde procentul fumătorilor de această vârstă a fost de până la 46,4% (tabelul 1). Printre femei, s-au declarat fumătoare – 0,4-0,9%, în dependență de vârstă, date care nu au suferit schimbări comparativ cu anul 2001 (0,7-1,0%).

**Alimentația.** Am pornit de la premisa că alimentația este un element esențial în prevenirea și ținerea sub control a masei corporale, a valorilor presionale și a nivelelor de lipide serice, care se regăsesc la originea mai multor grave maladii cardiovasculare. Astfel că în cadrul populației eșantionate s-au cercetat caracterele de ingredientă a rațiilor alimentare, proporționarea unor nutrienți obligative, s-a estimat consumul salin, consumul etilic, care s-au coroborat apoi cu exponenții reali ai comportamentului alimentar și ai erorilor de nutriție – masa corporală și valorile colesterolemiei.

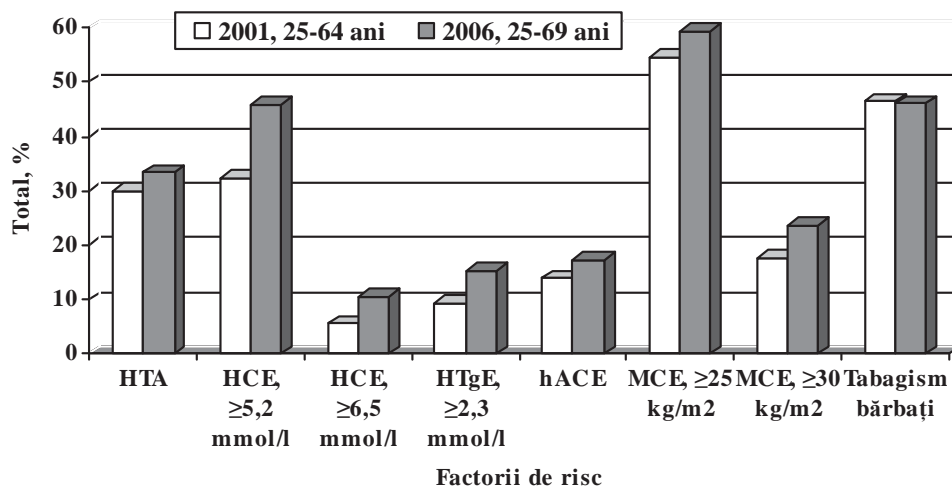


Figura 3. Prevalența (total, %) principalilor factori de risc în aria de demonstrație a com. Lăpușna. 2001, 25-64 de ani; 2006, 25-69 de ani

În temeiul răspunsurilor colectate și procesate statistic în detaliu, am dedus că în populația rurală examinată s-au profilat o serie de modificări în alimentația respondenților, comparativ cu situația din anul 2001. Așadar, la investigația repetată (în anul 2006) procentul celor care dejunează regulat a crescut de la 86,3 la 95,5%; s-a micșorat numărul celor care nu consumă pâine neagră (de la 98,7 la 72,1%); mai des sunt incluse în alimentație brânzeturile (72,8% versus 52,1%); a crescut procentul consumatorilor de carne (1-2 ori pe săptămână) de la 49,6% la 58,2% cât și al celor ce preferă peștele – de la 53,9 la 80,8%. Dintre modificările care s-au stabilit și care nu se conformă rigorilor de nutriție sanogenă ar fi: majorarea consumului de bomboane (ciocolată) de la 44,3 la 64,2%; mai multe persoane, decât anterior, suplimentează bucatele cu sare – 68,6%, în anul 2001 și 88,7%, în 2006.

**Excesul ponderal.** Măsurările antropometrice și calculele pentru Indicele masei corporale apreciat în eșantionul de studiu au determinat următoarele:

În anul 2006 s-a înregistrat un exces de masă corporală ( $IMG \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) mai mare decât în anul 2001 cu circa 9% (de la 54,6% la 59,3%). Cazurile de obezitate ( $IMG \geq 30\%$ ) de asemenea au sporit de la 17,7% la 23,7%, mai ales din contul obezității de gradul III, care practic s-a dublat, respectiv de la 0,9% (0,4% bărbați și 1,3% femei) la 1,9% (0,8% bărbați și 2,6% femei) (figura 3).

**Colesterolul sanguin** este un factor de risc sensibil al afecțiunilor ce au la origine un proces aterosclerotic (în primul rând, boala ischemică a inimii, accidentele cerebrale și desigur hipertensiunea arterială). Nivelele elevate ale colesterolului seric pot fi influențate prin utilizarea suplimentelor nutritive (antioxidanți, acizi grași polinesaturați din pește, preparate din fosfolipide, fibre vegetale solubile, preparate cu usturoi), inclusiv prin remedii de terapie hipolipemiantă (statine, secheștrani ai acizilor biliari, derivați ai acidului nicotinic, fibrați, mai recent și o serie de preparate extrase din produse vegetale).

Examenle de laborator asupra spectrului de lipide în sângele populației rurale încadrate în cercetare au constatat că:

- titre normale de colesterol circulant până la 5,2 mmol/l s-au înregistrat în 67,4% cazuri (67,6% bărbați și 67,3% femei) în anul 2001 și la 54,2% cazuri (59,5% bărbați și 51,4% femei) – în anul 2006;

- în anul 2001 32,5% persoane (32,3% bărbați și 32,7% femei;  $P > 0,05$ ) prezentau hipercolesterolemie, 9,4% persoane (10,9% bărbați și 8,5% femei;  $P > 0,05$ ) – hipertrigliceridemie și 13,9% persoane (18,3% bărbați și 11,4% femei;  $P < 0,01$ ) – hipoalfacolesterolemie;

- în anul 2006 hipercolesterolemia a fost constatată la 45,9% din cei chestionați (40,6% bărbați și 48,6% femei); 15,4% persoane au prezentat hipertrigliceridemie (17,1% bărbați și 14,4% femei) și 17,3% persoane (17,7% bărbați și 17,1% femei) – hipoalfacolesterolemie (fig. 3).

De menționat că în anul 2006 s-au înrăutățit toți indicatorii, care caracterizează metabolismul lipidic – factor de risc foarte important pentru patologia cardiovasculară.

**Abuzurile etilice.** Intervievații, circa 70% în anul 2001 și 77,7% în anul 2006, au declarat că obișnuiesc să consume vin, inclusiv de 2-3 ori pe săptămână ori zilnic.

Confruntând datele culese la cele două runde de cercetări, am desprins că procentul celor care consumă vin de 2-3 ori pe săptămână a rămas neschimbat: 40,5% în 2001 și 39,8% în 2006. A crescut numărul celor care consumă alcool zilnic de la 29,1% (42,4% bărbați și 17,1% femei,  $P < 0,001$ ) în 2001 la 37,9% (53,6% bărbați și 24,1% femei) în 2006. Procentul maxim al celor ce consumă zilnic vin revine grupului de vârstă de peste 65 de ani (66,7% bărbați și 25,5% femei). În 2006 au declarat că nu consumă vin niciodată 9,6% (6,4% bărbați și 12,5% femei), comparativ cu anul 2001 – 6,3%.

**Stresul psihic (și social).** Stresul psihosocial este demult recunoscut drept un factor de risc care acționează independent sau prin revendicările depresive, când poate determina angajamentul altor factori de risc, cum ar fi fumatul, drogurile, alcoolismul, extremele obișnuințelor alimentare etc. Cel mai important impact al factorului de stres este capacitatea acestuia de a dezamorsa funcționalitatea sistemelor de control al mecanismelor genetice, conducând la apariția „maladiilor bipolare” (hipertensiunea arterială, diabetul insulinorezistent, cancerul etc.).

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. 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.

Nu există instrumente de cuantificare a intensității stresului parcurs ca eveniment și nici a ponderii patogenetice a acestuia, în special la conotația evoluțiilor diferitor afecțiuni induse sau stimulate de acesta, de aceea am procedat în cadrul studiului la simpla analiză cantitativă asupra stărilor de stres și de tensiune nervoasă invocate de respondenți ca fiind prezente pe parcursul lunii precedente interviului. Vom examina aceste răspunsuri de asemenea în secțiune pe ani.

Astfel, am constatat că în 2006 numărul respondenților care nu au parcurs recent stări de stres a constituit 64,1% (68,5% bărbați și 60,3% femei), adică o proporție similară cu anul 2001 – 63,6% (70,1% bărbați și 57,8% femei). În 2006 au avut diferite tensiuni obișnuite – 34,1% (29,7% bărbați și 37,9% femei) din cei chestionați, comparativ cu anul 2001 – 27,9% (24,4% bărbați și 31,0% femei). Tensiune mai mult decât obișnuită a fost anunțată de 1,5% (1,5% bărbați și 1,5% femei) în 2006, comparativ cu 6,6% (5,1% bărbați și 8,0% femei) în anul 2001, iar tensiune cronică permanentă au avut 0,2% (0,2% bărbați și 0,3% femei), în comparație cu 1,9% (0,4% bărbați și 3,2% femei) din cei chestionați în 2001.

Rezumăm cu referire la procedura de estimare în populația rurală anchetată a stresului ca parametru de risc, anunțând că am analizat răspunsurile 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).

Menționăm în mod special că în situația precară din țara noastră cei mai proeminenți factori de stres sunt lipsa unui suport social adecvat, depresia și nesiguranța zilei de mâine, adică asociații de câțiva factori psihosociali. O ilustrare a celor afirmate este tabelul 2 în care se analizează comparat ponderea hipertensivilor în funcție de expunerea la stresuri cronice.

*Tabelul 2*

**Stresul psihic și social comparat cu răspândirea hipertensiunii arteriale în diferite contingente de vârstă (%)**

Factori de risc		Grupe de vârstă (ani)				
		Bărbați				
		25-34	35-44	45-54	55-64	> 65
Stres	2001	28,4	28,0	29,3	36,6	
	2006	14,3	32,4	37,0	32,4	26,6
Hipertensivi	2001	12,4	22,6	37,4	59,3	
	2006	6,3	20,3	27,5	46,9	68

<i>Femei</i>						
Stres	2001	33,9	36,4	49,6	49,0	
	2006	25,0	31,7	39,9	49,4	51,8
Hipertensivi	2001	4,1	18,5	41,0	58,3	
	2006	1,4	17,4	33,3	59,1	70,8

Așadar, din cele prezentate realizăm că populația rurală din RM comportă în continuare o serie de factori de risc ce țin de stilul de viață: tabagismul, hiperlipidemia, excesul ponderal, consumul excesiv de alcool, erorile alimentare, stresul psihic.

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 psihofizice cronice ar fi suficiente, în condiția că s-ar respecta rigorile sanogene impuse pentru acești factori de risc.

Populația anchetată consideră drept cele mai importante cauze de morbiditate: condițiile grele de viață – 23,9% (24,4% bărbați și 23,5% femei), comparativ cu anul 2001 – 35,1% (32,8% bărbați și 37,3% femei); stresul – 18,4% (16,9% bărbați și 19,7% femei), comparativ cu anul 2001 – 13,0% (12,0% bărbați și 14,0% femei); fumatul – 16,5% (16,7% bărbați și 16,4% femei), comparativ cu anul 2001 – 7,7% (9,8% bărbați și 5,9% femei); alte cauze – 11,6% (10,3% bărbați și 12,8% femei), comparativ cu anul 2001 – 1,5% (1,7% bărbați și 1,4% femei); consumul de alcool – 9,2% (10,5% bărbați și 8,0% femei), comparativ cu anul 2001 – 5,0% (6,3% bărbați și 3,9% femei); erorile alimentare – 5,1% (3,9% bărbați și 6,1% femei), comparativ cu anul 2001 – 7,1% (6,5% bărbați și 7,7% femei); supragreutatea – 4,5% (5,6% bărbați și 3,6% femei), comparativ cu anul 2001 – 1,8% (1,9% bărbați și 1,6% femei); muncă extenuantă – 3,1% (2,7% bărbați și 3,5% femei), comparativ cu anul 2001 – 4,3% (4,0% bărbați și 4,6% femei); factorii ereditari – 2,8% (2,4% bărbați și 3,1% femei), comparativ cu anul 2001 – 1,7% (1,6% bărbați și 1,9% femei); puține exerciții fizice – 2,2% (3,6% bărbați și 1,0% femei), comparativ cu anul 2001 – 0,8% (1,1% bărbați și 0,5% femei); lipsa de vitamine, minerale – 2,1% (2,5% bărbați și 1,8% femei), comparativ cu anul 2001 – 5,7% (5,2% bărbați și 6,1% femei); deficitul de servicii medicale – 0,6% (0,7% bărbați și 0,5% femei), comparativ cu anul 2001 – 16,2% (17,2% bărbați și 15,2% femei).

Tot la acest capitol (redresarea în planul conștientizării) pot fi atribuite datele din tabelul 3.

*Tabelul 3*

#### **Gradul de conștientizare a riscurilor morbide de către populația interviuată**

<b>Factorii</b>	<b>2001</b>	<b>2006</b>
Stresul	13,0%	18,4%
Condițiile grele de viață	35,1%	23,9%
Fumatul	7,7%	16,5%
Excesul ponderal	1,8%	4,5%
Deficitul de servicii medicale	16,2%	0,6%

Sunt semnificative rezultatele interviuării ce țin de cele mai importante cauze ale morbidității înalte, după părerea respondenților. Spre exemplu, cel mai des îmbolnăvirile sunt asociate cu stresul psiho-social care s-a majorat față de 2001, fumatul, consumul de alcool, alimentația, supragreutatea. O dovadă a succesului informatizării populației servește și schimbarea salutară pentru aprecierea în care respondenții se expun vizavi de relația morbidității cu deficitul de servicii medicale: o evoluție de la 16,2% în 2001 până la 0,6% cazuri în 2006.

Alt efect remarcabil al derulării acestui proiect ar fi și faptul că în consonanță cu ideologia programului CINDI se derulează și multe alte programe naționale de prevenire sau eradicare a unor maladii cronice ca neoplasmale maligne, diabetul zaharat etc.

Continuă activitatea de reformare a sistemului sanitar, prin care, odată cu fortificarea medicinei curative, adică de reacționare la afectul produs, se direcționează tot mai insistent spre acțiuni preventive programate, care antrenează și responsabilizează atât diverse sectoare sociale, cât și pe fiecare individ în parte. Un moment foarte important în ordonarea și eficientizarea actului medical în sine îl constituie implementarea standardelor de acordare a asistenței medicale și a protocoalelor clinice de boală.

În Europa este recunoscută și se aplică la scară largă practica determinării riscului de complicații fatale cardiovasculare în următorii 10 ani – SCORE (Sistemul de evaluare a riscului individual), cercetare care s-a practicat și în raport cu populația com. Lăpușna.

Tabelul 4

**Riscul evenimentelor fatale cardiovasculare în următorii 10 ani  
(estimări conform sistemului SCORE)**

Indicele SCORE	Grupe de vârstă											
	Sexul masculin										Total	
	25-34		35-44		45-54		55-64		> 65			
	2001	2006	2001	2006	2001	2006	2001	2006	2001	2006	2001	2006
<1%	31,3	71,4	21,0	55,8	12,0	23,4					15,7	22,4
1%	52,1	28,6	56,2	44,2	38,0	40,3					39,1	24,8
2%	16,7		21,0		24,0	22,1	28,8	16,9			22,8	12,9
3-4%			1,9		18,0	13,0	28,8	54,2		16,7	11,9	21,9
5-9%					7,0	1,3	22,0	27,1		62,5	6,4	15,2
10-14%					1,0		20,3	1,7		16,7	4,2	2,4
15% >										4,2		0,5
	Sexul feminin										Total	
<1%	100,0	100,0	100,0	100,0	73,3	82,1					77,8	55,2
1%					26,7	17,9	52,2	74,2			16,2	28,1
2%							20,3	19,2		37,1	2,5	9,1
3-4%							26,1	6,7		40	3,2	5,6
5-9%							1,4			22,9	0,2	2
10-14%												
15% >												

Din examinarea riscului evenimentelor cardiovasculare fatale în următorii 10 ani se pot desprinde niște certitudini care demonstrează sporirea riscului în raport cu vârsta. De menționat și evidența unui risc mai elevat la persoanele de sex masculin, fiind evident mai expuși riscurilor fatale prin impactul factorilor de risc determinați (tabelul 4).

În continuare (figura 4) prezentăm indicatorii mortalității generale și ai celei cauzate de bolile cardiovasculare, de alte boli cronice necontagioase în comuna Lăpușna în ultimii 10 ani, din care desprindem, că deși s-au profilat o serie de tendințe de ameliorare a unor factori de risc, nivelul mortalității cardiovasculare a rămas în principiu nemodificat. Așadar, studiul efectuat demonstrează că intervențiile efectuate nu decid în totalitate indicatorii de sănătate ai populației în raport cu bolile cardiovasculare, deoarece intervin mult mai categoric factorii de ordin socio-economic.

Constatările făcute asupra prevalenței reale a unor factori de risc ca HTA, care s-a dovedit de 7 ori mai mare decât cea apreciată de statistica oficială (anul 2001), au fost raportate forurilor de resort, pe lângă care s-a intervenit cu sugestia de a iniția acțiuni cât mai eficiente privind depistarea hipertensivilor și medicarea lor cu preparate hipotensive. Astfel a fost implementat Programul cu privire la medicamentele compensate care a însemnat creșterea ratei de depistare a hipertensivilor și a complicațiilor acestora la tratamentele indicate.

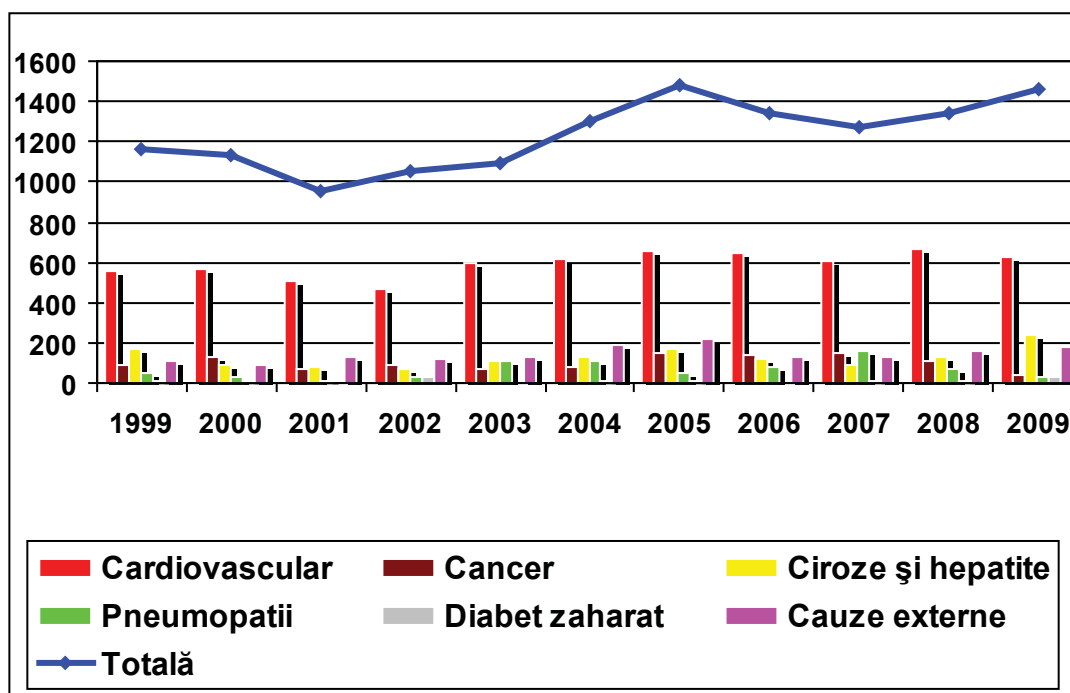


Figura 4. Dinamica indicatorilor de mortalitate prin diferite BCN în com. Lăpușna, în intervalul 1999-2009 (raportat la 100 mii populație, 0-99 ani)

Efectul acestei acțiuni la scară națională s-a făcut resimțit prin reducerea complicațiilor fatale printre hipertensivii de vârstă de adult tânăr, raportată la finele anului 2008 de către experții Ministerului Sănătății pe teritoriul RM (vezi figura 5; în anul 2008 mortalitatea cardiovasculară a continuat să se reducă, ajungând la 656 de cazuri la 100 mii populație).

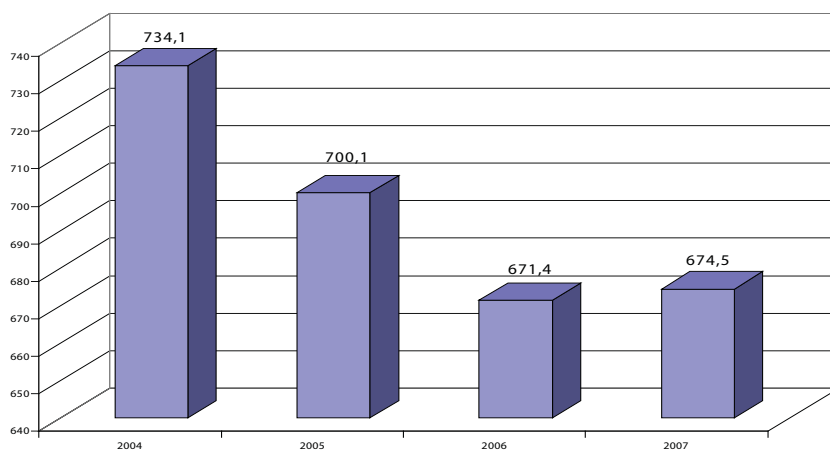


Figura 5. Mortalitatea cardiovasculară la 100 000 populație a RM (0-99 ani). (Raportul anual al MS, 2008)

Revenind la subiect, consemnăm faptul că politica de sănătate care a fost adoptată în raport cu maladiile cronice neinfecțioase și îndeosebi cele cardiovasculare în țara noastră, mai exact premisele ce au pregătit această turnură de esență, își au rădăcinile și în proiectul CINDI.

Proiectul „Lăpușna” a realizat verificarea de efect a acțiunilor de prevenire a maladiilor prin măsuri de stabilire și evidențiere a riscurilor, de cuantificare a impactului acestora și de ordonare a unor prime programe de monitoring asupra sănătății comunitare.

## Concluzii:

1. S-a înregistrat o stabilitate în incidența hipertensiunii arteriale. Materialul factologic acumulat poate servi drept temei real pentru a promova ideea de menținere a controlului asupra HTA.
2. Factori de risc ca: hipercolesterolemia, masa corporală excesivă, obezitatea, stresul, riscul conform sistemului SCORE – s-au înrăutățit comparativ cu valorile studiului din anul 2001.
3. Studiul efectuat demonstrează că intervențiile efectuate nu decid în totalitate indicatorii de sănătate ai populației în raport cu bolile cronice noncontagioase, deoarece intervin mult mai categoric factorii de ordin socio-economic.
4. Argumentele și ideile de principiu elaborate pe parcursul acestui studiu au fost analizate și transpuse sub formă de recomandări care au servit ca mesaj în elaborarea diverselor documente de stat ca Politica de Sănătate și Strategia de Dezvoltare a Sistemului Sănătății în RM.

## Referințe bibliografice

1. *Active Ageing*. 1999: WHA 52.7.
2. *Ahlbom A. et al.* Introduction to Modern Epidemiology. // Resours Inc. 1984, 25-26, 103-105.
3. *Bruntdland G. H.* 55<sup>th</sup> World Health Assembly, Geneva, 13 May 2002.
4. *Cohen J.D., Grimm R.H., Mc.Fate Smith W.* Multiple Risk Factor Intervention Trial Intervention on Blood Pressure. //Prevent. Med., 1981,10, 4, 501-518.
5. *Diet, Phisical Activity and Health*. 2002: WHA 55.23.
6. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. //European journal of cardiovascular prevention and rahabilitation, 2007, 14 (suppl 2): 1-113.
7. *Evidence-Based Chronic Disease Prevention*. A course for Practitioners. San Diego, California, March, 14-17, 2000.
8. *Framework Convention on Tobacco Control*. 2003:WHA 56.
9. *Health Promotion*.1998: WHA 51.12.
10. *Geoffrey Rose*. The startegy of preventive medicine. Oxford University Press, 1982.
11. *Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. 2000: WHA 53/14.
12. *Genest J., Kuchel O. L*”hypertentoin chez les persones agee et son traitment. *Ann. Cardiol.Angeiol.*, 1979, 28, 19.
13. *Ross C. Brownson, Patric Remington, James R.Davis*. Cronic Disease Epidemiology and Control. Second edition. American Public Health Association.1998.
14. *Noncommunicable Disease Prevention*. 1998: WHA 51.18.
15. *Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. 2000:WHA 53.17.
16. Popovici M., Victoria Ivanov, V.Rudi, N.Ciobanu, I.Jalbă. Prevalența și impactul morbid al celor mai potenți factori de risc în populația rurală a Republicii Moldova. „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2006, nr.1 (5), p.12-20.
17. Popovici M., Victoria Ivanov, V.Rudi, Uliana Jalbă, N.Ciobanu. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în contingentele de populație rurală a RM Curierul medical, nr.4, 2005, p.5-10.
18. Popovici M., Victoria Ivanov. Ghidul medicului de familie în combaterea hipertensiunii arteriale Chișinău, 2003.-88 p.
19. Popovici M., Victoria Ivanov. Politica și principiile strategice de combatere a hipertensiunii arteriale în Republica Moldova Chișinău, 2003. – 69 p.
20. Popovici M., Victoria Ivanov. Politica și strategia de combatere a maladiilor cronice necontagioase Chișinău, 2003. – 63 p.
21. Popovici M., Uliana Jalbă, Victoria Ivanov. Ghidul alimentației sănătoase Chișinău. – 2001. 44p.
22. Popovici M., Ivanov Victoria, Jalbă Uliana. Combaterea bolilor cardiovasculare în populație. Ghid practic. Chișinău, 2000, 65 p.
23. Botnaru V., A.Carauș. Hipertensiunea arterială (recomandări practice) Chișinău, 1999.
24. Popovici. M. Argumentarea necesității de elaborare a sistemului de profilaxie în Moldova. Conferința Internațională „Strategiile de dezvoltare și reforme ale sistemului sănătății din Moldova în condițiile economiei noi”, 29.II-I. 12. 1995, Chișinău, p. 42.
25. Popovici M. Bolile cronice necontagioase – o problemă vitală a sănătății publice. „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2006, nr.1 (5), p.7-11.



26. Popovici M., Vataman E. Hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cronică: determinarea riscului, evaluarea diagnostică și tratamentul Chișinău, 2005, 40 p.
27. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, World Health Organization, 2005.
28. Wilkinson R, Marmot M, eds. *Social determinants of health: the solid facts. 2nd edition*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
29. Mackenbach JP. *Health inequalities: Europe in profile*. Brussels, European Commission, 2006 Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines for CVD Prevention. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2003, (Suppl.1),10.
30. *National cancer control guidelines: policies and managerial guidelines. 2nd edition*. Geneva, World Health Organization, 2002.
31. Rechel B, Shapo L, McKee M. *Millennium Development Goals for health in Europe and central Asia: relevance and policy implications*. Washington DC, World Bank, 2004 (World Bank Working Paper no. 33).
32. *The Health/for All policy framework for the WHO European Region: 2005 update*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (European Health for All Series, No. 7).
33. *A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004.
34. *The Mexico Statement on Health Research. Knowledge for better health: strengthening health systems*. Geneva, World Health Organization, 2005 (annex to World Health Assembly document A58/22).
35. *Preparing a health care workforce for the 21st century. The challenge of chronic conditions*. Geneva, World Health Organization, 2005.
36. Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries. 2nd edition*. Washington DC, IBRD/ World Bank and Oxford University Press, 2006.
37. *Gaining Health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. Copenhagen, World Health Organization, 2006, 46 p.
38. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Summary*. Copenhagen, World Health Organization, 2007, 60 p.
39. *Health Promotion and Prevention of Noncommunicable Disease in Russia and Canada. Experience and recommendations*. Edited by I.S.Glasunov and S.Stachenko. CINDI Russia, 2006, 144 p.
40. Gunnar Agren. *Sweden's new public health policy. National public health objectives for Sweden*. Swedish National Institute of Public Health 2003, 24 p.
41. *European heart health charter. Carta europeană a sănătății cardiovasculare*.
42. *Politica Națională a Sănătății. Republica Moldova*. Chișinău 2006.
43. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package*. Geneva, World Health Organization, 2008.

### **Rezumat**

Studiul face o analiză retrospectivă și prospectivă asupra rezultatelor de etapă în realizarea unui proiect-pilot de implementare a Programului CINDI (*The Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*) în Republica Moldova, care a sondat parametrii de sănătate și factorii de risc cărora se expune populația unei localități rurale reprezentative – comuna Lăpușna. Datele acumulate la cele 2 etape de realizare a acestui, de fapt, program de monitoring și prevenire a factorilor de risc pentru cele mai incidente maladii noncontagioase, au fost procesate sub diferite aspecte, iar concluziile și sugestiile elaborate pe marginea acestora servesc drept temei pentru promovarea unor indicații de ordonare a unor programe comunitare proprii de prevenire mai eficientă a maladiilor neinfecțioase. Unele idei și concepții ce au reieșit din experiența acumulată în aria de demonstrare s-au încadrat în mesajul mai multor materiale informative, instructive și în documentele de program ale statului nostru ca Politica de Sănătate și Strategia de dezvoltare pe termen lung a sănătății în țara noastră.

### **Summary**

The study performs a retrospective and prospective analysis on stage results in the realization of a pilot project of the CINDI Program implementation. The Country Integrated Non-communicable Diseases Intervention in the Republic of Moldova. This explored the health parameters and population risk factors of a representative rural locality Lapusna commune. The accumulated data of the 2 stages realization of the project, actually, of the monitoring program and risk factors prevention for the most frequent non-communicable

diseases have been analyzed from different aspects and the elaborated suggestion and conclusions can serve as a basis for the promotion of some indications for the elaboration of some own programs for a more efficient non-communicable diseases prevention. Some ideas and conceptions resulting from the accumulated experience in the demonstration area have been placed in the country state documents as a long term Health Policy and Strategy for the Health development in our country.

### **Резюме**

Данное исследование выполняет ретроспективный и текущий анализ результатов полученных в ходе внедрения пилотного проекта Программы CINDI (*The Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*) в Республике Молдова. Исследование проэкзаменировало параметры здоровья и факторы риска населения в одном из репрезентативных сельских населённых пунктов Республики Молдова – село Лэпушна. Полученные результаты в ходе 2 этапов реализации этого проекта были протестированы под разными видами аспектов, а заключение и выводы могут быть использованы для внедрения собственных программ и проведения более успешной профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Некоторые идеи и концепции из полученного опыта в ходе выполнения проекта нашли отражение в программе нашего государства - Политика здоровья и стратегия развития здоровья населения на более продолжительный период времени.

## ANTAGONIȘTII ALDOSTERONULUI – PERSPECTIVE NOI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE SEVERE

**Alexandru Cărăuș**, dr.hab. în medicină, **Angela Bîtea**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Aplicarea în practică a inhibitorilor aldosteronului – este o abordare relativ nouă în terapia hipertensiunii arteriale (HTA). E cunoscut faptul că în cazul cardiopatiei ischemice (CPI) o majorare nesemnificativă a indicilor tensiunii arteriale (TA) reprezintă un factor complementar în riscul cardiovascular. Este documentată corelația directă între indicii majorați ai TA sistolice și mortalitate în CPI (cu cât TA sistolică este mai mare, cu atât mortalitatea din CPI este mai înaltă). Această regularitate este inerentă pentru toate țările și naționalitățile.

Controlul indicilor TA lasă de dorit atât în țara noastră, cât și peste hotare. La marea majoritate a pacienților cu HTA nu se ating indicii-țintă ai TA. De ce totuși e atât de complicat să controlezi TA, doar la dispoziția medicilor sunt suficiente grupe de preparate pentru atingerea scopului primordial – normalizarea valorilor TA.

Printre multitudinea factorilor ce influențează asupra nivelului TA, în special în cazul unei evoluții grave și multianuale a TA, riscul controlului prost al TA crește substanțial în cazul unui nivel scăzut al reninei în plasma sanguină, hiperaldosteronismului primar și secundar, la administrarea permanentă a terapiei antihipertensive care include și Inhibitorii Enzimei de Conversie a AngiotensineiII(IECAII).

Deși, grație unui șir de cauze, hiperaldosteronismul este rar diagnosticat la pacienții cu HTA ca o cauză probabilă a controlului prost al TA, în asemenea situații este binevenită indicarea blocanților aldosteronului, în particular a spironolactonului sau eplerenonului.

Incidența hiperaldosteronismului crește odată cu agravarea evoluției HTA. În afară de aceasta, prezența lui trebuie suspectată în cazul unei HTA rezistente în care terapia antihipertensivă standard cu aplicarea preparatelor din grupele de bază, nu are efectul scontat.

În studiul efectuat de L. Mosso și coaut. (2003) a fost demonstrat – incidența hiperdosteronismului la indici normali ai TA constituie 1,6%, pe când în HTA gr.I – 2%; gr.II – 8%; gr.III -13%. [1].

În alt studiu executat de D.A. Calhaun și coautori [2], s-a documentat faptul că în cazul unei HTA rezistente (neatingerea valorilor-țintă ale TA în pofida administrării a trei remedii de bază – IEC a AII, beta-adrenoblocante, diuretice) hiperaldosteronismul este detectat la 20% din pacienți.

**Aldosteronul – de la sinteză la efecte în organism.** Reglarea sintezei și secreției aldosteronului se realizează de către Angiotensina II. În acest proces participă hormonii natriuretici, sistemul nervos simpatic, nivelul potasiului seric, hormonul adrenocorticotrop și dopamina. Sinteza aldosteronului este un proces lent, totodată stoparea elevării concentrației de aldosteron este mai dificilă decât cea a reninei. Acest fapt poartă o conotație clinică importantă, deoarece în HTA e posibilă creșterea nivelului atât de renină, cât și de aldosteron.

Sinteza aldosteronului are loc primordial în zona corticală a suprarenalelor, dar și în cord, patul vascular, creier. Receptorii mineralocorticoizi sunt identificați în rinichi, intestine, glande salivare, creier, cord, vase. Aldosteronul activează receptorii mineralocorticoizi care se află în citoplasma celulelor-țintă. Acționând asupra părții distale a nefronului, induce retenție hidrosalină, excreție de potasiu, mărirea volumului sângelui circulant și, drept consecință, a nivelului TA.

În tratamentul bolilor cardiovasculare se recomandă dieta bogată în potasiu, care mărește secreția de aldosteron și concomitent scade activitatea reninei plasmatică. Foarte frecvent aceasta se întâmplă în cazul administrării de durată și nejustificate a diferitor suplimente biologice active (SBA) și a preparatelor de potasiu. Cum s-a punctat la sesiunea finală a Societății Europene de Cardiologie din 2009, repercusiunile dietetice asupra morbidității și mortalității au fost reprezentative numai în

cazul modificării nivelului de sodiu seric și reducerii consumului de alcool în prezența HTA. Chiar și la oamenii sănătoși creșterea potasiului cu doar 2 mekv/l mărește semnificativ nivelul aldosteronului în plasmă, fără a influența nivelul reninei și al hormonului adrenocorticotrop. Angiotensina II,  $\beta$ -endorfinele, serotonina, vasopresina și endotelina cresc nivelul aldosteronului, însă hormonul adrenocorticotrop și alți hormoni ai hipofizei, împreună cu ionii de calciu, stabilizează concentrația lui, pe când dopamina și peptidele natriuretice influențează negativ secreția de aldosteron.

Aldosteronul influențează direct asupra endoteliului patului coronarian de calibru mic și mediu, posedând acțiuni protrombogene și potențial aritmogene. Concomitent, reprezintă un factor major în inflamația locală vasculară și ulterior în fibroza perivasculară a miocardului, augmentează producerea și micșorează dezintegrarea colagenului, măbind semnificativ rigiditatea lui. Aceasta a fost demonstrat în studiul lui T. Tsutamoto și R. Weber [3]. Un alt studiu experimental, dat publicității în 2002 de către R. Rocha și coautorii, a constatat administrarea de A II și NaCl la animale care au suportat adrenalectomie nu a produs schimbări vasculare. În același timp, suplimentarea Aldosteronului a indus inflamație și fibroză în peretele vascular. Totodată, la administrarea concomitentă a Eplerenonului afectarea vasculară diminuează [4, 5, 6, 7].

Efectele patologice ale aldosteronului:

- retenție hidrosalină, creșterea volumului sangvin circulant, elevarea TA;
- scade elasticitatea peretelui vascular;
- augmentează disfuncția endotelială;
- potențează acțiunea presorie a A II;
- mărește concentrația de sodiu în celulele musculaturii netede a vaselor;
- induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor și contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi și patul vascular;
- stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului – 1(PAI-1);
- activează TNF –  $\beta$ 1;
- determină producerea formelor active de oxigen;
- mărește nivelul lipidelor;
- favorizează hipokaliemia, hipomagnemia și dezvoltarea aritmiilor;
- generează dereglarea toleranței la glucoză și insulinorezistența.

**Locul Aldosteronului în dezvoltarea HTA.** Rolul aldosteronului în dezvoltarea HTA este demonstrat în multiple studii experimentale. Acest hormon induce pierderea de K și  $Mg$ , reținere hidrosalină și crește sinteza catecolaminelor. În anul 1995 E.P. Gomez–Sanchez a demonstrat că în urma infuzării permanente a unei cantități mici de aldosteron în creierul șobolanului nu s-au produs efecte sistemice, însă s-a dezvoltat HTA [8, 9]. În studiul experimental, Ji. Largogh și Ji. Sealey au demonstrat dependența de doză în efectele catecolaminelor și aldosteronului în cazul măririi de durată a indicilor TA. La administrarea i/v a A II s-a documentat mărirea nivelului aldosteronului și sodiului plasmatic, ceea ce a condus la dezvoltarea HTA. Pentru menținerea indicilor majorați ai TA peste 5 zile era necesară o administrare a 1/5-1/10 de la doza inițială de A II. Prin administrarea de noradrenalină era necesară o mărire zilnică a dozei, deoarece noradrenalina inducea o natriureză paroxismală cu normalizarea ulterioară a indicilor TA. Putem concluziona că HTA, provocată de creșterea aldosteronului duce la mărirea progresivă a TA care cedează greu corecției, atât din cauza mecanismelor reglatoare a TA, cât și în urma implicării medicamentoase. Efectul nefast al excesului de aldosteron se manifestă prin modificarea patului vascular, hipertrofia ventriculului stâng și hiperplazia bilaterală a suprarenalelor. Organul țintă primordial al aldosteronului sunt rinichii, organele-țintă alternative – creierul, patul vascular și cordul.

**Intervenții farmacologice asupra sintezei aldosteronului și receptorilor mineralocorticoizi (MCR).** Actualmente sunt accesibile preparate ce acționează asupra nivelului plasmatic al aldosteronului și asupra receptorilor MCR (Spironolacton), la fel există preparate medicamentoase care acționează concomitent asupra aldosteronului și receptorilor mineralocorticoizi (Eplerenon).

Deci, care grupe de preparate acționează asupra sistemului renin–angiotenzin–aldosteron? Înainte de toate sunt IEC, însă ei nu acționează asupra activării secundare a receptorilor mineralocorticoizi, în cazul concentrației crescute a aldosteronului în urma reținerii potasiului, ceea ce duce la apariția

fenomenului „de evadare”, care e greu de anihilat pe cale medicamentoasă. Sartanele sau antagoniștii receptorilor angiotensinici de tipul 1 induc o blocare mai eficientă a efectelor A II în comparație cu IEC. Ei pot fi aplicați în HTA, CPI, diabet zaharat, insuficiență renală. În urma studiului ONTARGET s-a dedus – sartanele nu se recomandă de combinat cu IEC în cazul CPI fără insuficiență cardiacă, patologie cerebrovasculară sau insuficiență renală.

O nouă grupă de preparate sunt inhibitorii direcți ai reninei. Mecanismul acțiunii lor constă în blocarea reninei, grație cărui fapt ei inhibă SRAA în punctul critic. Printre proprietățile pozitive ale acestei grupe de preparate trebuie menționat faptul posibilității combinării lor cu IEC și sartane. Spectrul reacțiilor adverse ale acestor preparate este similar cu cele al IEC, însă ele mai rar și într-o măsură mai mică contribuie la dezvoltarea hiperkaliemiei. Blocanții reninei au un efect antihipertensiv pozitiv, însă după 8 săptămâni de monoterapie nivelul reninei în plasmă crește contregulatoriu. Ca o grupă nouă de preparate ele necesită o studiere multilaterală a efectelor lor în cazul administrării de lungă durată.

Antagoniștii aldosteronului acționează blocând aldosteronul propriu-zis (Spironolacton) sau selectiv receptorii mineralocorticoizi plasmatici, împiedicând interacțiunea acestui hormon cu receptorii mineralocorticoizi (Eplerenon) în mod credibil, anihilând efectul tisular al aldosteronului. Sunt stabilite acțiunile caordio, vaso, și -nefroprotectoare ale Eplerenonului [10, 11]. Trebuie menționat că tripla combinație: IEC, sartane și Eplerenon la moment nu e recomandabilă.

În stadiul experimental de studiere se află o nouă clasă de preparate – blocanții aldosteron – sintetazei. Se presupune că ei vor bloca efectul tisular al aldosteronului și vor avea efect antihipertensiv. Datele experimentale arată efectele organoprotectoare (cardiovasculare) în urma acțiunii blocanților aldosteron – sintetazei. Posibil, ei vor putea fi combinați cu IEC și sartane.

**Eplerenonul în tratamentul pacienților cu HTA: prestații demonstrate.** Cum să alegi din numărul imens de pacienți cu HTA, pe acei care au nevoie de Eplerenon?

Preparatul este în special indicat celor la care s-a dezvoltat fenomenul „de evadare” în tratamentul cu IEC. Deși eplerenonul nu este un preparat de primă linie în terapia HTA, aplicarea lui este recomandată în cazul evoluției grave și rezistente a maladiei. S-a demonstrat că Eplerenonul este similar eficient atât în tratamentul reprezentanților rasei europene, cât și al celei negroide [12, 13].

Într-un șir de studii clinice s-a demonstrat că eplerenonul încetinește dezvoltarea și progresarea hipertofiei ventriculului stâng, în special în asociere cu IEC. În afară de aceasta, eplerenonul îmbunătățește funcția diastolică a ventriculului sânge, grație acțiunii antifibrotice marcate.

Studiul 4E, ale cărui rezultate au fost publicate în revista „Circulation” (anul 1999), s-a derulat pe parcursul a 9 luni. Au participat pacienți cu HTA și hipertrofie VS, documentată ecocardiografic. După o perioadă de 14 zile „wash-out” toți pacienții au fost divizați aleatoriu în trei grupe: eplerenon în doză de 200 mg/24 de ore (64 de pacienți); enalapril 40 mg/24 de ore (71 de pacienți) și o combinație între aceste preparate – eplerenon 200 mg/24 de ore + enalapril 10 mg/24 de ore (67 de pacienți). Punctele de reper în determinarea eficacității terapiei au fost: masa miocardului VS, dinamica TA sistolice și diastolice, dinamica funcției renale (albumina și creatinina în urină) și indicii inofensivității. În consecință, administrarea separată a eplerenonului și enalaprilului a condus la micșorarea valorilor TA sistolice și diastolice, însă combinarea între aceste preparate s-a dovedit a fi mai eficientă. La terapia cu eplerenon masa miocardului VS s-a micșorat cu 14,5 gr, cu enalapril – cu 19,7gr, în urma combinării lor efectul s-a potențat și a condus la micșorarea masei VS cu 27,2 gr.

Aceeași tendință s-a observat și în ceea ce privește indicii albuminei în urină: în urma administrării eplerenonului, el s-a micșorat cu 24,9 mg/mmol, a enalaprilului – cu 37,4 mg/mmol, în combinație – cu 52,6 mg/mmol. Concomitent, s-a constatat – terapia cu eplerenon provoacă mai rar hiperkaliemie: 4% versus 11% în grupa enalaprilului. În toate subgrupele au fost indentificate suspendări ale tratamentului din varii motive cu o frecvență comparabilă.

În studiul EPHEBUS, au fost incluși 6642 de pacienți cu HTA și HVS severă, care au suportat IM. Lotul de bază administra β – blocante, IECaII, diuretice. Lotul II suplimentar Eplerenon. Rezultatele certifică – mortalitatea generală a pacienților care au beneficiat de terapie antihipertensivă standard a constituit 16,7%, persoanele care au administrat și eplerenon – 14,4% (p=0,008). Deci, utilizarea Eplerenonului a asigurat îmbunătățirea supraviețuirii acestei categorii de pacienți cu 15% [14, 15].

O bază amplă de dovezi la administrarea Eplerenonului până în anul 2009, constituită din 14 studii clinice randomizate, demonstrează eficacitatea și inofensivitatea acestui preparat în tratamentul HTA. În ele s-a comparat eplerenonul cu enalapril, hidroclortiazid, spironolacton, losartan, amlodipin și alte preparate. În aceste studii au participat 4908 pacienți, dintre care 3103 bolnavi cu HTA au administrat Eplerenon.

În studiul efectuat de H. Rrum și al. (2002), Eplerenonul se complimenta la terapia antihipertensivă cu IEC sau sartane. S-a demonstrat: combinația IEC sau sartane cu Eplerenon a avut o acțiune antihipertensivă credibil mai semnificativă versus placebo. Astfel, TA sistolică, în cazul administrării sartanelor cu placebo, s-a redus cu 9,2 mmHg; Eplerenon – cu 16 mm Hg. Analogic, și în cazul administrării IECAII: combinație cu placebo – reduce cu 7,5 mmHg, Eplerenon – 13,4 mm Hg. TA diastolică a avut o dinamică similară: sartane + placebo – a scăzut TA diastolică cu 9,3mm Hg, sartane + Eplerenon cu 12,7 mmHg; IECAII + placebo- cu 8,0 mm Hg, IECAII + Eplerenon – cu 9,9 mm Hg.

Astfel, aplicarea eplerenonului în calitate de preparat antihipertensiv reprezintă o strategie electivă, dar eficientă în cazul unei HTA rezistente, salinodependente și în cazul concentrației scăzute a reninei în plasma sanguină.

Deci, care va fi doza optimală a preparatului în asemenea cazuri?

Problema dozării Eplerenonului la bolnavi cu HTA de la 50 până la 200 mg/24 de ore a fost abordată într-un șir de studii clinice. S-a constatat – mărirea dozei nictemerale până la 200 mg/24 de ore nu are un efect antipertensiv adițional, doza optimală constituind 50-100 mg/24 de ore (50 mg de 2 ori pe zi).

W.B.White și coaut., în 2003, au studiat acțiunea antihipertensivă a Eplerenonului cu ajutorul monitorizării nictemerale a TA într-un studiu de 12 săptămâni în diapazonul dozelor nictemerale 25, 50, 100 și 200 mg/24 de ore. S-a documentat că doza de 200 mg nu asigură un efect antipertensiv suplimentar. Ceea ce ține de TA sistolică, cea mai eficientă doză s-a dovedit a fi 100 mg/24 de ore. TA s-a micșorat cu 10,4 mmHg versus 6,7mmHg la doza 50 mg/24 de ore și 5,7 mmHg la 25 mg/24 de ore. Aceeași regularitate s-a observat și în dinamica TA diastolice- Eplerenon în doza de 100 mg/24 de ore a micșorat TA diastolică cu 6,3 mmHg, 50 mg – cu 4,6 mmHg, 25mg – cu 3,7 mmHg.

Un șir de studii au confirmat efectul organoprotector al Eplerenonului în HTA. Preparatul a indus o regresie semnificativă a hipertrofiei VS, în special fiind asociat cu IECAII (B.Pett et al.). Regresia medie a masei miocardului VS a constituit: Eplerenon – 14,5gr., Enalapril – 19,7gr., Enalapril + Eplerenon – 27,2gr. [16].

Efect benefic nefroprotector a fost menționat și la pacienții cu HTA și diabet zaharat tipII (M. Epstein și coaut.) [17]. Terapia cu eplerenon în doza de 200 mg/24 de ore a avut drept consecință reducerea proteinuriei cu 62% versus 45% Enalapril în doză maximă de 40 mg/24 de ore. În același timp, combinația Enalapril 10 mg/24 de ore și Eplerenon 200mg/24 de ore a micșorat proteinuria cu 74%.

Luând în considerare importanța fenomenului „de evadare” în cazul terapiei de bază a HTA, a fost studiat și riscul tahifilaxiei, care se dezvoltă destul de frecvent în cazul tratamentului cu preparate antihipertensive.

E. Burgess și coaut., în urma unui studiu de lungă durată a dezvoltării tahifilaxiei la administrarea eplerenonului în HTA, au demonstrat că, pe parcursul întregui studiu, nu are loc scăderea efectului antihipertensiv al Eplerenonului. Doza de 50 mg/24 de ore a Eplerenonului are un efect antihipertensiv semnificativ și stabil, reduce TA sistolică după 16 luni cu 15,9 mm Hg, diastolică cu 10,6 mm Hg. În cazul administrării a 100 mg/24 de ore – 18,1 mm Hg și 12,2 mm Hg respectiv [18].

În toate studiile a fost menționată tolerabilitatea bună a eplerenonului. În tabelul 1 e prezentată incidența dezvoltării reacțiilor adverse în cazul administrării eplerenonului într-un diapazon larg al dozelor.

*Tabelul 1*

<b>Incidența dezvoltării reacțiilor adverse în cazul administrării Insprei</b>	
<b>Reacții adverse</b>	<b>%</b>
Hipercolesterolemie	1%
Hipertrigliceridemie	1%

Diaree	2%
Dureri abdominale	1%
Albuminurie	1%
Tuse	2%
Vertije	3%
Fatigabilitate	2%
Simptomatică pseudogripală	2%
Hormonii sexuali	%
Ginecomastie	0,5%
Hemoragii uterine patologice	0,6%
Hiperkaliemie	%
50 mg.	0%
100 mg.	1%

Incidența dezvoltării ginecomastiei în cazul administrării Eplerenonului e comparabilă cu placebo. Cazuri de hiperkaliemie în cazul administrării eplerenonului în doză de 50 mg/24 de ore nu s-au identificat, la 100mg/24 de ore constituie 1%.

Concomitent, eplerenonul posedă un șir de proprietăți organoprotectoare complementare importante în prezența HTA: reduce riscul AVC (R.Rocha și coaut., 2001), micșorează fibroza glomerulară (C.T. Stick și coaut., 2005).

**Eplerenon și Spironolacton: pro și contra.** Problema înlocuirii eplerenonului cu spironolactonul trebuie luată în considerare separat. Se cunoaște că spironolactonul, de sine stătător, și în combinație cu IEC, normalizează disfuncția endotelială. Concomitent, spironolactonul se ia în considerare, ca și eplerenonul, practic în toate recomandările internaționale pentru HTA și insuficiență cardiacă. Incidența celei mai frecvente reacții adverse, atât a spironolactonului, cât și a eplerenonului – hiperkaliemia, este similară. În afară de aceasta, spironolactonul influențează pozitiv asupra nivelului magneziului. Deci, cu ce este mai bun eplerenonul?

În primul rând, a fost demonstrat efectul tumorogen al spironolactonului în experimente pe animale. În al doilea rând, în urma comparării efectelor spironolactonului și eplerenonului, s-a demonstrat că: efectele genomice tardive ale aldosteronului pot fi blocate numai de eplerenon, pe când cele rapide negenomice atât de spironolacton, cât și de eplerenon. Compararea proprietăților farmacodinamice ale eplerenonului și spironolactonului sunt prezentate în tabelul 2.

*Tabelul 2*

<b>Compararea proprietăților farmacodinamice ale eplerenonului și spironolactonului</b>		
	<b>Eplerenon</b>	<b>Spironolacton</b>
Selectivitatea	++	-
Metaboliți activi	-	2
T <sub>1/2</sub> (oră)	4-6	>12
Conjugarea cu proteine	+	+++
Substanță activă /Promedicament	Substanță activă, acțiunea debutează instantaneu	Promedicament, 8 ore până la începerea acțiunii
Profilul blocării receptorilor aldosteronici	De lungă durată	Cu ondulări semnificative

În comparație cu spironolactonul, eplerenonul este un preparat cu o selectivitate mai înaltă care nu are în componența sa metaboliți activi, posedă o perioadă mai scurtă de înjumătățire și parțial se leagă cu proteine. Eplerenonul este o substanță activă, grație cărui fapt acțiunea ei debutează instantaneu, iar acțiunea spironolactonului începe după 8 ore de la administrare.

*Tabelul 3*

<b>Reacțiile adverse eplerenon vs spironolacton</b>		
	<b>Eplerenon 100-300 mg., n = 70</b>	<b>Spironolacton 75-225 mg., n = 71</b>
Ginecomastie, %	4,5	21,2
Impotență, %	0	6
Dereglarea ciclului menstrual, %	0	10,5

Comparând eplerenonul și spironalactonul în hiperaldosteronismul primar s-a observat că, nivelul K după 12 săptămâni, în cazul terapiei cu spironalacton, a constituit în medie  $0,48 \pm 0,05$  mmol/l, iar cu eplerenon  $0,73 \pm 0,08$  mmol/l ( $p > 0,001$ ). Nivelul creatininei în plasmă la administrarea spironolactonului se mărea în medie cu  $4,3 \pm 1,1$  mmol/l, a eplerenonului cu  $13,4 \pm 1,8$  mmol/l ( $p < 0,001$ ).

Merită atenție și faptul că spironilactonul, în comparație cu eplerenonul interacționează cu digoxina. Respectiv, se deosebesc și recomandările pentru administrarea spironalactonului și eplerenonului. Astfel, eplerenonul se recomandă în tratamentul HTA în calitate de monoterapie sau în combinație cu alte preparate antihipertensive, întru ameliorarea prognozei cardiovasculare la pacienții cu disfuncție sistolică a VS (fracția de ejeție mai mică de 40%), pacienților care au suportat IM. Spironalactonul se indică în hiperaldosteronismul primar, edeme periferice cauzate de insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, HTA esențială și hipokaliemie.

Conform rezultatelor studiilor clinice, doza de inițiere recomandată a Eplerenonului în HTA constituie 50 mg/24 de ore, în cazul controlului insuficient doza se dublează – 0 mg, 2 ori/zi. Preparatul este contraindicat în cazul: hiperkaliemiei, vitezei de filtrare glomerulară  $< 50$  ml/min și în cazul administrării diureticelor economizatoare de potasiu.

### Referințe bibliografice

1. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al., *Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease*. *Hypertension*, March 24, 2003; 55(3): 1126-1132.
2. Calhaun D.A, Jones D, Textor S, et al., *Resistant Hypertension: Diagnosis, Evolution, and Treatment: A Scientific Statement From the AHAPEC of the Council for HBP Reseach*. *Circulation*, June 24, 2008, 117 (25): e510-e526.
3. Tsutamoto T, Weber R, et al., *Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure*. *American College of Cardiology Foundation*, 2000; 36: 838-844.
4. Rocha R, Chander P, Zuckerman A, et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 598.
5. Blasi ER, Rocha R, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-800.
6. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder JW. *Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis*. *J Clin Invest*. 1994; 92: 2578–2583.
7. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, et al. *Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats*. *Hypertens*. 1995; 26: 971–978.
8. Gomez-Sanchez E.P, Plonczynski M. *Aldosterone synthesis in the brain contributes to Dahl salt-sensitive rat hypertension*. *Exp. Physiol.*, Jan 2010; 95(1). 120-30. Epub 2009 oct. 16.
9. Gomez-Sanchez E.P, Gomez-Sanchez C.M, Plonczynski M. *ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension*. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 258: E649. E 653, 1990.
10. Morita T. *Eplerenone, new mineral corticoid receptor antagonist, exerts its cytoprotective effects against cardiovascular disease*. *Endocrinology and Diabetology*, 2005, vol. 21; NUMB 3, p. 299-304.
11. McMachon E. *Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist*. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 190-96.
12. Burla AK, Neves MF, Oigman W, et al. *Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats*. *Int J Cardiol* 2007; 114(1): 64-70.
13. Weinberger MH, White WB, Ruilope L-M, et al. *Effects of Eplerenone Versus Losartan in Patients With Low-Renin Hypertension*. *Am Heart J* 2005; 150(3): 423-33.
14. B.Pitt et al. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. *N Engl Med J* 2003; 348: 1309-1321.
15. Epstein M, Buckalew V, et al. *Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria*. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 24A.
16. Burgess E, Lacourciere Y, Puopolo A et al. *The selective aldosterone blocker eplerenone is safe and efficacious for the long-term treatment of mild-to-moderate hypertension*. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 57A.

### Rezumat

A fost elucidată posibilitatea unei noi oportunități a terapiei combinate în formele evolutive grave ale hipertensiunii arteriale. Experiența clinică mondială în aplicarea preparatului Eplerenon, ca și rezultatele multor studii clinice, evidențiază un loc aparte al acestui preparat în tratamentul hipertensiunii arteriale. Oricum, până în prezent, antagoniștii aldosteronului nu sunt evidențiați într-o grupă separată de remedii (cu



excepția hiperaldosteronismului primar) recomandate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Acest lucru va fi efectuat, probabil, în viitorul apropiat.

### Summary

The possibility of a new opportunity of combined therapy in progressive and severe forms of hypertension was elucidated. Worldwide clinical experience in application of drug Eplerenon, as the results of several clinical trials - shows the special place of this drug in the treatment of hypertension. Anyway, the aldosterone antagonists are not revealed in a separated group of remedies (exception: primary hiperaldosteroism) recommended for hypertension treatment. This will be achieved in the nearest future.

### Резюме

Были проанализированы новые подходы к комбинированной терапии тяжелых форм артериальной гипертензии. Мировой опыт в использовании нового антагониста альдостерона Эплеренон и результаты многих клинических исследований отвели отдельное место этому препарату. Как бы то ни было, до сих пор антагонисты альдостерона не выделены (за исключением симптоматической формы артериальной гипертензии – первичного альдостеронизма) в отдельную группу для лечения тяжелой гипертензии. Это, скорее всего, будет сделано в ближайшем будущем.

## FACTORII DE RISC ȘI IMPACTUL CLINICO-METABOLIC LA COPIII HIPERTENSIVI OBEZI ȘI SUPRAPONDERALI

**Nelea Mătrăgună**, dr. în medicină, **Svetlana Cojocari**, cerc. șt.,  
**Lilia Bichir-Thoreac**, cerc. șt., **Luminița Suveică**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Hipertensiunea arterială (HTA) constituie o problemă de sănătate publică pe plan mondial atât prin gradul de morbiditate și mortalitate înalt, cât și prin consecințele pe care le implică o boală cronică, cu o evoluție îndelungată, uneori rapid și precoce invalidizantă.

În dezvoltarea hipertensiunii arteriale sunt implicați numeroși factori de risc, inclusiv: obezitatea, stresul, consumul de alcool, hipodinamia, fumatul, aportul alimentar crescut de sare, diabetul zaharat, dislipidemiile, istoricul familial de boli cardiovasculare cu decese la vârste tinere.

Prevalența obezității la copii și adolescenți este în continuă creștere, fiind raportată de OMS ca stare epidemică la nivel mondial. Totodată, escaladarea obezității contribuie la majorarea prevalenței unor boli pentru care obezitatea reprezintă factor de risc: hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat tip II etc. Corelația între obezitate, dereglarea metabolismului lipidic, glucidic, hipersulinemiei și supravaleii tensionale, a căpătat denumirea de sindrom metabolic, care poate să se contureze încă din perioada copilăriei și adolescenței. Manifestările precoce ale acestui sindrom la copii sunt obezitatea, dislipidemia și majorarea tensiunii arteriale.

Impactul dezvoltării hipertensiunii arteriale și obezității la copii, denotă o rată înaltă de morbiditate și mortalitate la contingentul tânăr al populației, ceea ce argumentează necesitatea măsurilor direcționate pentru profilaxia precoce a maladiilor cardiovasculare.

Scopul studiului nostru a fost cuantificarea factorilor de risc și analiza simptomatologiei clinice în corelație cu modificările metabolice prezente la copiii hipertensivi, obezi și supraponderali.

**Materiale și metode.** Studiul a inclus 60 de copii cu vârsta medie 12,76 ani, divizați în 2 loturi de studiu: lotul I – 27 de copii supraponderali, obezi și hipertensivi: 12 fete; 15 băieți;

lotul II – 33 de copii supraponderali, obezi și normotensivi: 13 fete; 20 de băieți;

În studiu nu s-au inclus formele secundare de hipertensiune arterială și obezitate.

Diagnosticul a fost confirmat în baza acuzelor, datelor anamnestice, examenului obiectiv, explorărilor paraclinice, cu accent la lipidogramă (colesterol cu fracțiile HDL, LDL, trigliceride), glicemia *a jeun* și testul toleranței la glucoză.

Hipertensiunea arterială s-a determinat prin metoda percentilică ( $TA \geq$  percentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie [Diagnosis, evaluation and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, revised May, 2005].

Gradul de obezitate a fost apreciat prin indicele Ketle (IMC) adaptat vârstei [Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. BMJ. 2000; 320: 1-6].

**Rezultate.** Modalitatea depistării hipertensiunii arteriale a fost următoarea: la 5 copii (18,5 %) valori majorate ale tensiunii arteriale au fost înregistrate în timpul controlului profilactic, în 13 cazuri (48, 1 %) – în urma adresării la medic cu alte patologii, iar 9 copii (33,3%) s-au internat prin intermediul serviciului de urgență, acuzând valori majorate ale tensiunii arteriale.

Simptomatologia clinică în lotul I de studiu a fost predominantă de acuze ca: cefalee – 92,6 %, vertijuri – 81,5 %, cardialgii – 59,2 %, grețuri – 22,2 %, lipotemii – 18,5 %, transpirații și bufeuri de căldură a câte 14, 8 %, epistaxis – 11%; lotul II a prezentat mult mai puține simptome: cefalee – 25%, vertijuri – 22,2 %, transpirații – 18 %, bufeuri de căldură – 15 %, cardialgii – 10 %, epistaxis – 6 %, grețuri și lipotemii a câte 3 %.

Dintre factorii de risc pentru realizarea HTA au fost remarcați: sedentarismul, și anume: nu se efectuează gimnastica matinală în ambele loturi de studiu: I lot – 77,8 %, II lot – 63,64% ( $p>0,05$ ), preferându-se utilizarea timpului liber în fața calculatorului, televizorului: I lot – 85,19 %, lotul II – 90,91 % ( $p>0,05$ ) (tabelul 1).

Tabelul 1

Gradul de activitate fizică						
	Lotul I (27 de copii)		Lotul II (33 de copii)		X2	p
	N	%	N	%		
Gimnastica matinală:						
Da:	6	22,2	12	36,36	1,414	$>0,05$
Nu:	21	77,8	21	63,64		
Utilizarea timpului liber:						
Frecvențează secții sportive sau sport neprofesional	4	14,81	3	9,09	0,472	$>0,05$
Nu practică sportul, în fața televizorului >2 ore, calculatorul >2 ore/zi	23	85,19	30	90,91		

Cultura de alimentație în familie în ambele loturi de studiu este joasă: se încalcă regimul alimentar corespunzător vârstei copilului și se dau preferință produselor de fast-food în ambele loturi, lotul I în 66,67 %, lotul II – 57, 58 % ( $p>0,05$ ). În 41, 86 % în lotul I, și în 75, 76 % în lotul II se dă preferință în alimentație grăsimilor de origine animalieră versus celor vegetale ( $p>0,05$ ). Zilnic se consumă glucide ușor asimilabile în lotul I în 40, 74%, iar în lotul II – 30,30 % ( $p>0,05$ ). Se utilizează în alimentație sare în exces în I lot – 25, 93 %, lotul II – 33,33 % ( $p>0,05$ ) (tabelul 2).

Tabelul 2

Cultura alimentației la copiii din loturile de studiu						
	Lotul I (27 copii)		Lotul II (33 copii)		X2	p
	N	%	N	%		
Nerespectarea regimului alimentar	3	11,11	7	21,21	1,115	$>0,05$
Preferă fast-fooduri, cipsuri	6	22,23	7	21,21		
Încalcă regimul alimentar, preferă fast-fooduri, cipsuri	18	66,67	19	57,58		
Consumul de sare:						
Puțin sărat	3	11,11	4	12,12	0,465	$>0,05$
Moderat sărat	17	62,96	18	54,55		
Sărat	7	25,93	11	33,33		

Consumul de grăsimi: Preferă grăsimi vegetale	9	33,33	8	24,24	0,604	>0,05
Preferă grăsimi animaliere	18	41,86	25	75,76		
Consumul de glucide: Consumul de glucide ușor asimilabile–1-2 ori pe săptămână	14	51,85	23	69,70	3,674	>0,05
Consum excesiv în fiecare zi	11	40,74	10	30,30		

Stresul cronic determinat de climatul psihologic în familie, școală este prezent în ambele loturi. Astfel, conflicte familiare au fost înregistrate în lotul I în 51,85 % , comparativ cu lotul II –36,4 % ( $p < 0,05$ ). În 14,81 % în I lot, și în 18,2 % în lotul II, stresul cronic a fost determinat de conflicte în societate (colegii, profesorii) ( $p > 0,05$ ).

Abuz de alcool în familie a fost înregistrat în I lot în 3,70%, comparativ cu lotul II–21,21% ( $p < 0,05$ ) (tabelul 3).

Tabelul 3

### Nivelul stresului familial și social la copiii din studiu

	Lotul I (27 de copii)		Lotul II (33 de copii)		X2	p
	N	%	N	%		
Climatul psihologic în familie: satisfăcător:	12	44,4	12	36,4	6,014	<0,05
conflicte familiare:	14	51,85	12	36,4		
Climatul psihologic în școală: Satisfăcător:	14	51,85	15	45,5	0,266	>0,05
Conflicte cu colegii, profesorii:	4	14,81	6	18,2		
Abuz de alcool: Părinții	1	3,70	7	21,21	3,939	<0,05

Deprinderi tabagice (copil fumător) în I lot au fost înregistrate în 14,81 % , comparativ cu lotul II–6,06 % . Părinți fumători (fumatul pasiv al copilului), în 51, 85 % lotul I și 57,85 % lotul II de studiu ( $p > 0,05$ ) (figura 1).

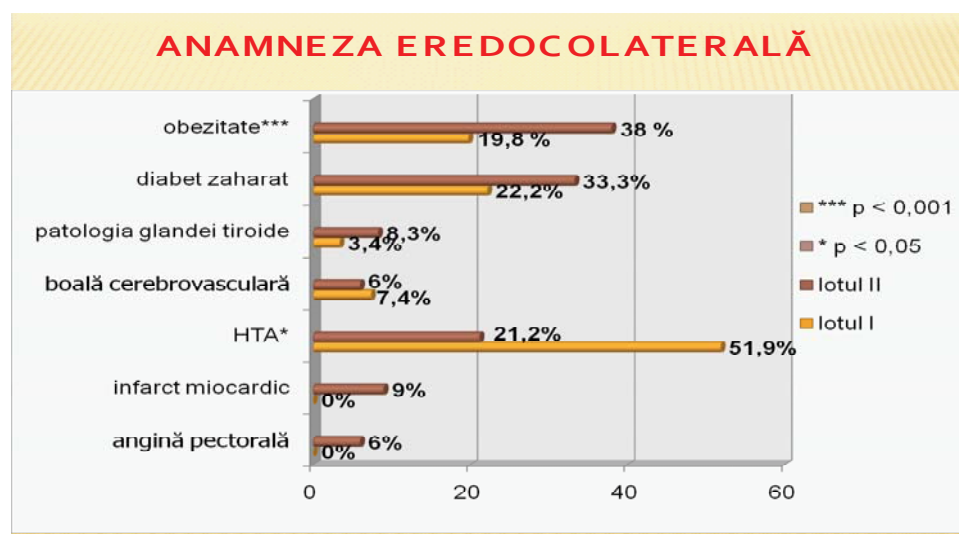


Figura 1. Anamneza eredocolaterală

În lotul I de studiu anamneza eredocolaterală în generația I și II a fost agravată în 51,9% prin HTA, 22,2% – diabet zaharat, 19,8% – obezitate, 7,4% – boală cerebrovasculară și 3,4% – patologia glandei tiroide; iar în lotul II de studiu 38% i-au revenit obezității, 33,3% – diabetului zaharat, 21,2% – HTA, infarctului miocardic – 9%, patologiei cerebrovasculare și anginei pectorale – câte 6%.

Determinarea profilului lipidic prin aprecierea colesterolului total și fracțiilor HDL, LDL, trigliceridelor; profilul glucidic: glicemia *a jeun* și testul toleranței la glucoză nu au suferit schimbări semnificative, în ambele loturi de studiu.

**Concluzii.** Simptomatologia clinică a fost predominantă de acuze sub aspect de cefalee, vertijuri, cardialgii, grețuri, lipotimii, bufeuri de căldură, transpirații, epistaxis, majoritatea preponderente în lotul I, lotul II invocând mult mai puține simptome.

Analiza factorilor de risc în grupul general de studiu a apreciat că majoritatea acestora sunt sedentari, au o cultură alimentară deficientă, este important și impactul stresului cronic familial și social, după care urmează într-un procentaj mai mic consumul de alcool în familie, fumatul activ și pasiv. Cele apreciate confirmă necesitatea instruirii perseverente în vederea adoptării comportamentului de viață sănătos.

Antecedente eredocolaterale de hipertensiune arterială la rudele de generația I și II fost înregistrate în lotul I de studiu, în 51,8 %, iar în lotul II, ereditatea era marcată de obezitate (38 %) și diabet zaharat (33,3%).

Indiferent de circumstanțele predispozante cărora se expun, copiii examinați nu prezintă schimbări semnificative ale metabolismului glucidic și lipidic, ceea ce nu exclude inițierea dismetaboliilor în etape imediat următoare vârstei de copil și adolescent.

#### Referințe bibliografice

1. Araki S, Dobashi K, Kubo K et al. Prevalence of obesity disease and metabolic syndrome in obese pediatric outpatients at the University Hospital of Occupational and Environmental Health, Japan. *J. UOEH*. 2008; 30 (3): 309-319.
2. Burke V, Beilin LJ, Simmer K, et al. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. //*Int J Obes* 2005; 29: 15-23.
3. Ford ES, Li C, Zhao G et al. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the IDF. *Diabetes Care*. 2008; 31 (3): 587—589.
4. Бородина ОЛ., Одуд ЕЛ., Тимофеев А.В., Касаткина Э.П. Особенности секреции лептина у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*, 2003; 49 (5): 20-23.
5. Миняйлова Н. Н, Сундукова Е. Л. Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков. *Педиатрия* /2009/ том 88/№ 6.
6. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков: рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. 2007.

#### Rezumat

Hipertensiunea arterială este considerată o pandemie neinfecțioasă în istoria omenirii, care poziționează maladiile sistemului cardiovascular la limita de vârf în structura maladiilor prin morbiditate și mortalitate. Studiul a inclus 60 de copii supraponderali, obezi și hipertensivi, cu vârsta medie 12,76 ani, demonstrând importanța primordială a predispoziției ereditare, obezității, precum și a altor factori de risc în realizarea hipertensiunii arteriale cu debut primar în copilărie.

#### Summary

Hypertension is considered a non-infectious pandemic in human history, where cardiovascular diseases positioned to limit the peak structure of diseases in morbidity and mortality. The study included 60 overweight children, obese and hypertensive, with average age of 12.76 years, showing the vital importance of hereditary predisposition, obesity and other risk factors in suffering from hypertension in childhood-onset primary.

#### Резюме

Интерес к проблеме артериальной гипертензии(АГ) у детей особенно возрос в настоящее время, когда количество детей с избыточной массой тела и ожирением приобрела пандемический характер.

В исследовании были включены 60 детей, средний возраст – 12,76 лет, с избыточной массой тела, ожирением и гипертонией, где определяется роль наследственной предрасположенности, ожирении и других факторов риска и их прогностическое значение в развитии артериальной гипертензии.

# PARTICULARITĂȚI HEMODINAMICE, ANTROPOMETRICE ȘI METABOLICE LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN FUNCȚIE DE OBEZITATE ȘI INFLUENȚA AGONISTULUI RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI I<sub>1</sub> – MOXONIDINE ASUPRA UNOR INDICI AI HEMODINAMICII ȘI INSULINOREZISTENȚEI

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., Viorica Ochișor, dr. în medicină, conf. univ., Georgeta Mihalache, asist. univ., Liviu Grib, dr. în medicină, conf. univ., Romeo Grăjdieru, dr. în medicină, conf. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Cardiologie,  
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic

**Introducere.** Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) este în creștere; în țările economic dezvoltate maladia afectează 15-37 % din populația adultă și 50% din populația de peste 60 de ani [9]. În Republica Moldova (studiul CINDI) prevalența HTA la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani constituie cca 30% [15]. Obezitatea este recunoscută ca unul dintre cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea HTA. În ultimii zece ani prevalența supraponderii și a obezității este într-o creștere dramatică, 65% din adulții SUA fiind supraponderali și 31% – obezi [16]. În Europa, prevalența obezității oscilează între 15% și 20% și, dacă tendința actuală continuă, aproape jumătate din populația adultă europeană va fi obeză în următorii 30 de ani [11]. Actualmente, problema asocierii HTA cu obezitatea se află în atenția medicinei contemporane, cauză fiind invalidizarea precoce, majorarea riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, mortalitatea precoce. Agoniștii receptorilor imidazolinici I<sub>1</sub> (simpatolitice de generația a III-a) reduc activitatea simpatică periferică, micșorând astfel rezistența vasculară periferică. O particularitate de bază a agoniștilor receptorilor imidazolinici I<sub>1</sub>, în special a moxonidine, este diminuarea insulinorezistenței (IR), ca urmare a creșterii sensibilității țesuturilor periferice la insulină [17, 5].

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu clinic comparativ; fără lot martor (subiectul–propriul său martor). În studiu au fost incluși 121 de pacienți cu HTA esențială, diagnosticată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (2007). Criteriul de includere în studiu – HTA gr. I-II. Criterii de excludere: HTA gr. III, insuficiența cardiacă cronică (III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boala cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic și diabet zaharat (DZ) tip 2, tratat cu insulină. Astfel, 80 de pacienți au corespuns criteriilor respective, care ulterior au fost evaluați conform unor metode selective. *Antropometria* a constat în aprecierea indicelui masei corporale (IMC-kg/m<sup>2</sup>), astfel hipertensivii cu IMC ≥18,5 și <30,0 au constituit lotul pacienților nonobezi, pacienții cu IMC ≥30,0 – obezi. *Monitorizarea hemodinamică* a valorilor TA a fost efectuată de 8 ori/zi, cu interval de 1 oră (8<sup>oo</sup>-16<sup>oo</sup>). DZ tip 2 a fost diagnosticat prin *glicemia bazală* (GB) ≥7,0 mmol/l. Pacienților cu GB <7,0 mmol/l li s-a efectuat testul de toleranță la glucoza orală (TTGO). În funcție de rezultatele TTGO, pacienții au fost divizați în trei grupuri: 1) DZ tip 2; 2) toleranță alterată la glucoză (TAG); 3) glicemie bazală modificată (GBM). *Hemoglobina glicozilată* (HbA<sub>1c</sub>) a fost evaluată pacienților cu DZ tip 2, valoarea de referință fiind ≤6,5% (Ghid diabet, pre-diabet, maladii cardiovasculare, 2007). *Insulina ultrasensitivă* s-a evaluat prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS. Ulterior s-a calculat *indicele HOMA<sub>IR</sub>* (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence). Pacienții s-au considerat insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale >12,2 μIU/ml sau a indicelui HOMA<sub>IR</sub> >2,5. În etapa de tratament a studiului pacienții au administrat moxonidine (0,4 mg/24 ore), fiind evaluați inițial și la 8 săptămâni prin aprecierea eficacității tratamentului administrat, precum și influența acestuia asupra indicilor IR.

**Rezultatele studiului.** Lotul pacienților nonobezi l-au constituit 34 (42,5%) de hipertensivi, iar lotul pacienților obezi l-au constituit 46 (57,5%) de hipertensivi. În lotul pacienților nonobezi – 25 (73,5%) au manifestat HTA gr. I vs 21 (45,6%) de pacienți din lotul celor obezi (p<0,05) și 9 (26,5%) pacienți nonobezi vs 25 (54,4%) de pacienți obezi au manifestat HTA gr. II (p<0,05). Estimând

indicii metabolismului glucidic: 50 (62,4%) de pacienți hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei, la 30 (37,5%) de pacienți hipertensivi s-a constatat un grad diferit de modificări ale spectrului glucidic: astfel 15 pacienți (18,8%) au prezentat DZ tip 2, 13 (16,3%) pacienți au manifestat TAG, 2 (2,5%) pacienți-GBM. Analizând pe loturi rezultatele modificărilor spectrului glucidic, s-a constatat la 4 (11,8%) pacienți DZ tip 2 în lotul I vs 11 (23,9%) pacienți în lotul II ( $p < 0,05$ ). Prezența TAG s-a atestat la 5 (14,7%) pacienți nonobezi vs 8 (17,4%) pacienți obezi ( $p > 0,05$ ). Analizând indicii IR, valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienții nonobezi a constituit  $7,43 \pm 0,66$   $\mu\text{IU/ml}$  vs  $10,55 \pm 0,80$   $\mu\text{IU/ml}$  obezi ( $p < 0,01$ ). În lotul pacienților obezi vs nonobezi mai frecvent s-a atestat valoarea insulinei ultrasenzitive  $\geq 12,2$   $\mu\text{IU/ml}$ : 13 (37,1%) vs 4 (13,3%) ( $p < 0,05$ ). Calculând indicele  $\text{IR-HOMA}_{\text{IR}}$ , s-a constatat pentru pacienții nonobezi valoarea medie a acestuia de  $1,55 \pm 0,15$  vs  $2,26 \pm 0,18$  pentru pacienții obezi ( $p < 0,01$ ). Mai frecvent s-a atestat depășirea valorii 2,5 în lotul pacienților obezi vs pacienții nonobezi: 14 (40,0%) vs 5 (16,7%) ( $p < 0,05$ ).

Monitorizarea valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), ca urmare a administrării tratamentului cu moxonidine (0,4 mg/24 ore) pe parcursul unei perioade de 2 luni la pacienții lotului general, a demonstrat reducerea valorilor medii ale TAS de la  $152,8 \pm 1,0$  mmHg la  $133,7 \pm 1,4$  mmHg, diferența fiind de  $18,3 \pm 1,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Monitorizarea valorilor medii ale tensiunii arteriale diastolice (TAD), ca urmare a administrării tratamentului cu moxonidine pe parcursul unei perioade de 2 luni la pacienții lotului general, a demonstrat reducerea valorilor medii ale TAD de la  $91,5 \pm 0,4$  mmHg la  $84,5 \pm 0,6$  mmHg, diferența constituind  $6,6 \pm 0,5$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Monitorizarea FCC după două luni de tratament cu moxonidine, administrat pacienților hipertensivi, a constatat pentru pacienții lotului general diminuarea valorii medii a FCC de la  $76,7 \pm 0,8$  c/min. la  $75,1 \pm 0,9$  c/min., diferența fiind de  $-2,0 \pm 0,5$  c/min ( $p > 0,05$ ). În urma administrării tratamentului cu moxonidine pe o perioadă de 2 luni pacienților hipertensivi, s-a studiat dinamica valorii medii a insulinei ultrasenzitive în lotul general de pacienți la etapa inițială de tratament vs etapa finală:  $9,16 \pm 0,56$   $\mu\text{IU/ml}$  vs  $8,09 \pm 0,56$   $\mu\text{IU/ml}$ , ( $p < 0,05$ ). Comparând valoarea medie a  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  pentru pacienții lotului general la etapa inițială vs etapa finală, s-a constatat o diminuare a indicelui IR:  $1,94 \pm 0,13$  vs  $1,69 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ). Valoarea medie a glucozei bazale pentru pacienții lotului general s-a modificat nesemnificativ:  $5,29 \pm 0,18$  mmol/l (etapa inițială) vs  $5,03 \pm 0,13$  mmol/l (etapa finală) ( $p > 0,05$ ). Valoarea medie a  $\text{Hb A}_{1\text{C}}$  pentru pacienții lotului general s-a modificat nesemnificativ la aceste etape de tratament:  $7,35 \pm 0,34\%$  (etapa inițială) vs  $7,26 \pm 0,36\%$  (etapa finală) ( $p > 0,05$ ).

**Discuții.** Relevanța HTA în cadrul obezității este o importantă provocare în contextul sănătății publice. HTA se întâlnește aproape de 6 ori mai frecvent la obezi vs nonobezi. Adăugarea în masa corporală este aproape invariabil asociată cu majorarea TA și constituie un factor de risc pentru o ulterioară dezvoltare a HTA [13]. Datele studiului NHANES au constatat că odată cu majorarea IMC crește și prevalența HTA, indicând o remarcabilă relație liniară între majorarea IMC și TAS, TAD [1]. Faptul că HTA crește odată cu adăugarea în pondere a fost raportat și de către studiul Framingham: majorarea cu 10% a ponderii la bărbați induce creșterea TAS cu 6,5 mmHg [13, 14]. Studii populaționale au constatat că prevalența HTA la normoponderali este de circa 20%, iar la obezi – de cca 50% [3]. Reieșind din datele studiului actual, aproximativ fiecare al treilea pacient a prezentat alterarea homeostazei glucozei, manifestată fie prin DZ tip 2, TAG sau GBM. HTA se asociază frecvent cu DZ tip 2, pacienții hipertensivi diabetici prezentând o creștere marcantă a riscului cardiovascular total. Mai mult, HTA în sine se asociază cu un risc dublu de dezvoltare a DZ tip 2, la pacienții diabetici prevalența HTA fiind de 70-80% [3]. Factorii ce participă la dezvoltarea HTA la persoanele cu țesut adipos excesiv, se prezintă prin majorarea debitului cardiac precum și prin majorarea rezistenței vasculare periferice sistemice. Obezitatea influențează direct hemodinamica la nivel central și periferic, inducând disfuncția endotelială, intensificarea activității sistemului nervos simpatic, apariția IR, sindromului de sleep apnoe, intensificarea elaborării adipocitokinelor. Asocierea IR și hiperinsulinemiei (HI) cu HTA rămâne a fi controversată. Feranninni și al. au raportat că o cohortă de hipertensivi nonobezi a prezentat IR mai frecvent decât participanții nonhipertensivi [10]. Și alte studii prospective au constatat că HI (utilizată în calitate de marker surogat pentru IR) indică IR/HI compensatorie drept verigă cauzală în dezvoltarea HTA [7]. A fost înaintată ipoteza că HI și/sau IR poate juca un rol important în etiologia HTA, prin stimularea sistemului nervos simpatic și

eliberarea sporită a noradrenalinei, majorarea retenției renale de sodiu, prin stimularea reabsorbției la nivel distal al nefronului, modularea transportului de cationi, inducerea hipertrofiei celulelor musculare netede ale vaselor, crescând expresia angiotenzinogenului de către țesutul adipos și tonusul vascular, prin reducerea biovalabilității NO, ca urmare a stresului oxidativ majorat [2]. Evaluarea indirectă a IR prin utilizarea markerilor-surogat, a fost de o necesitate imperativă. M. Laakso și al., precum și R.L. Hanson și al. au raportat că insulina bazală corelează semnificativ cu IR, sugerând utilizarea acesteia drept marker-surogat al IR. Astfel, insulina bazală se prezintă drept un marker-surogat calitativ, simplu, ieftin și de încredere al insulinorezistenței [7]. În această ordine de idei, a fost cercetat și un alt indice indirect al IR, calculat printr-o formulă simplificată sau printr-un program pe calculator  $-HOMA_{IR}$  [12]. Lansang și al. au demonstrat o corelare semnificativă între „glucose clamp” și  $HOMA_{IR}$  la pacienții hipertensivi și a sugerat utilizarea indexului  $HOMA_{IR}$  în calitate de marker-surogat al IR.

În contextul administrării tratamentului antihipertensiv cu moxonidine sunt de remarcat unele studii clinice, efectuate pe parcursul anilor. În studiul CAMUS, efectuat pe un lot de 4005 pacienți hipertensivi obezi și/sau cu SM, s-a studiat eficacitatea moxonidine 0,4-0,6 mg/24 ore, administrată pe o perioadă de 8 săptămâni. TAS a diminuat cu 26 mmHg, iar TAD cu 13 mmHg [18]. Un studiu clinic, placebo controlat, orb, în care moxonidine a fost administrat în doză unică de 0,25 mg, arată că valorile medii ale TAS și TAD s-au redus cu 23,1 mmHg și 17,5 mmHg respectiv [17]. În studiul CAMUS, studiind eficacitatea antihipertensivă a moxonidine la pacienții hipertensivi obezi și/sau cu SM, s-a constatat o reducere modestă a FCC, în medie cu  $-5,2+8,2$  c/min [18]. Într-un alt studiu larg, dublu-orb, placebo controlat, moxonidine a fost administrat în doză  $0,2mg \times 2ori/24$  ore vs  $0,4mg$  o dată/24 ore vs placebo la 49 de pacienți, timp de 6 săptămâni. Ca urmare, s-a redus semnificativ TAS și TAD pentru 24 de ore, și ambele regimuri de dozaj au fost efective identic. Nu s-au evidențiat modificări semnificative ale FCC [6]. Pacienților hipertensivi în asociere cu modificări metabolice (DZ tip 2, dislipidemie), e importantă administrarea tratamentului care ar îmbunătăți sau, cel puțin, n-ar influența statutul metabolic. Capacitatea moxonidine de a crește sensibilitatea la insulină a fost demonstrată în numeroase studii clinice [4, 17]. Astfel, studiul clinic, efectuat pe 77 de pacienți hipertensivi obezi, indică majorarea semnificativă a sensibilității la insulină cu 11% (clamp-testul euglicemic), cu 21 % la pacienții din subgrupul glucozo-rezistent, precum și a glicemiei bazale. Rezultatele unui alt studiu, cu durata de 6 luni (moxonidine vs amlodipină), efectuat pe pacienți hipertensivi obezi, indică 23% reducerea nivelului plasmatic al insulinei bazale, precum și ameliorarea indicelui  $HOMA_{IR}$  cu 18 %, aceste dovezi demonstrând că moxonidine majorează sensibilitatea la insulină [18, 8]. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb a inclus 200 de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2, tratați cu moxonidine 0,2-0,6 mg/24ore vs metoprolol 50-150 mg/24ore, pe parcursul a 12 săptămâni. Rezultatele studiului au indicat în grupul pacienților care au administrat moxonidine diminuarea nivelului glicemiei bazale, diminuarea indicelui  $HOMA_{IR}$ , iar modificarea nivelului Hb glicozilate a fost neesențială [8].

### Concluzii

1. În lotul pacienților hipertensivi obezi mai frecvent s-a constatat HTA gr. II, diabetul zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței.
2. Moxonidine (0,4 mg/24 ore), administrat pacienților cu HTA gr. I-II, a redus TAS cu  $18,3 \pm 1,1$  mmHg, TAD cu  $6,6 \pm 0,5$  mmHg și nu a influențat semnificativ FCC.
3. La pacienții cu HTA gr. I-II moxonidine în tratament de durată (8 săptămâni) a îmbunătățit indicii insulinorezistenței, manifestată prin reducerea insulinei ultrasensitive bazale și diminuarea indicelui  $HOMA_{IR}$ .

### Referințe bibliografice

1. Aneja A., *Hypertension and obesity*. Recent Progress in Hormone Research., 2004; 59: 169-205.
2. Årnlöv J., *Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking: variations with baseline age, body mass index, and blood pressure*. Circulation., 2005; 112: 1719-1727.

3. Bo S., *High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study.* Journal of Hypertension., 2009; 27: 102-108.
4. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E., *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin.* Diabetes, Obesity & Metabolism., 2006; 8 (4): 456-465.
5. Derosa G., *Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: A sequential, randomized, double-blind clinical trial.* Clinical Therapeutics., 2007; 29 (4): 602-610.
6. Doggrell S., *Moxonidine: some controversy.* Expert Opinion on Pharmacotherapy., 2001; 2 (2): 337-350.
7. Hwu C., *Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now?* Journal of Human Hypertension., 2007; 21: 693-696.
8. Jacob S., *Effects of Moxonidine vs. Metoprolol on Blood Pressure and Metabolic Control in Hypertensive Subjects with Type 2 Diabetes.* Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes., 2004; 112: 315-322.
9. Kearney P., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data.* The Lancet., 2005; 365: 217-223.
10. Korhonen P., *Glucose homeostasis in hypertensive subjects.* Hypertension., 2008; 51: 945-949.
11. Mc Tighe K., *Obesity in Older Adults: A Systematic Review of the Evidence for Diagnosis and Treatment.* Obesity., 2006; 14 (9): 1485-1497.
12. McAuley K., *Diagnosing Insulin Resistance in the General Population.* Diabetes Care., 2001; 24 (3): 460-464.
13. Narkiewicz K., *Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought.* Nephrology Dialysis Transplantation., 2006; 21 (2): 264-267.
14. Pi-Sunyer F., *Obesity and hypertension.* Obesity Management., 2009; 5 (2): 57-61.
15. Popovici M., *Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova.* Curierul medical., 2005; 4: 5-10.
16. Ruhm C., *Current and Future Prevalence of Obesity and Severe Obesity in the United States.* Forum for Health Economics & Policy, Berkeley Electronic Press., 2007; 10 (2): 1086-1086.
17. Sanjuliani A., De Abreu V., Francischetti E., *Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients.* The International Journal of Clinical Practice., 2006; 60 (5): 621-629.
18. Sharma A., Wagner T., Marsalek P., *Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study.* Journal of Human Hypertension., 2004; 18: 669-675.

### Rezumat

Au fost evaluați 121 de pacienți cu HTA gr. I-II, în funcție de obezitate. Studiul a demonstrat că la pacienții hipertensivi obezi mai frecvent a fost constatată HTA gr. II, diabetul zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței. Moxonidine a redus TAS cu  $18,3 \pm 1,1$  mmHg, TAD cu  $6,6 \pm 0,5$  mmHg și nu a influențat semnificativ FCC. La pacienții cu HTA gr. I-II moxonidine (0,4 mg/24 ore), administrat în tratament de durată timp de 8 săptămâni, a îmbunătățit indicii insulinorezistenței prin reducerea insulinei ultrasenzitive bazale și diminuarea indicelui  $HOMA_{IR}$ .

### Summary

During the study 121 patients were evaluated with hypertension I-II degree in relation with obesity. The study showed that patients with hypertension and obesity have more frequently II degree hypertension, diabetes mellitus type 2, and increased values of insulin resistance indexes. Moxonidine decreased systolic blood pressure with  $18,3 \pm 1,1$  mmHg, diastolic blood pressure with  $6,6 \pm 0,5$  mmHg and did not influence significantly heart rate. For the patients with I-II degree hypertension, moxonidine (0,4 mg/24 hours), administered for 8 weeks, improved the insulin resistance indexes by decreasing the ultrasensitive basal insulin and decreasing the  $HOMA_{IR}$  index.

### Резюме

Были исследованы 121 пациентов с гипертонической болезнью I-II ст., в зависимости от ожирения. У пациентов с гипертонической болезнью с ожирением чаще была выявлена ГБ II-й ст., чаще был выявлен сахарный диабет 2-го типа, повышенные показатели инсулинорезистентности. Моксонидин снизил САД на  $18,3 \pm 1,1$  mmHg, ДАД на  $6,6 \pm 0,5$  mmHg, незначительно повлиял на ЧСС. У пациентов с ГБ I-II ст. в зависимости ожирения, моксонидин (0,4 мг/день - 8 недель) улучшил некоторые показатели инсулинорезистентности (базальный инсулин, индекс  $HOMA_{IR}$ ).



## CORIN-UL, PEPTIDUL NATRIURETIC ATRIAL ȘI HIPERTENSIUNEA

**Angela Marina**, medic cardiolog, cerc. șt. stagiar, **Rodica Negru-Cemortan**, medic cardiolog, cerc. șt. stagiar, **Carauș Alexandru**, dr. hab. în medicină, șef laborator Institutul de Cardiologie, Laboratorul de hipertensiune arterială

**Introducere.** Menținerea tensiunii arteriale normale este esențială pentru o viață sănătoasă, dar se pare că acest lucru nu este o sarcină ușoară pentru realizare. Aproape 30% dintre adulții din întreaga lume dezvoltă hipertensiune [1], o boală care crește riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic și insuficiență renală.

Din aceste rațiuni, recunoașterea precoce, nuanțarea adecvată a atitudinii *vis-à-vis* de pacient rămân deziderate de actualitate. Implicațiile pentru practică nu sunt însă tocmai ușoare, pentru că se ridică problema stabilirii unei baterii de teste capabile să definească în mod adecvat categoriile cu risc, să asigure un diagnostic precoce și recunoașterea în condiții de urgență, să posede valoare prognostică, să permită ameliorarea strategiei terapeutice sau chiar dezvoltarea unor direcții noi de tratament.

Aprofundarea fiziopatologiei aduce în discuție intervenția complexă, alături de mecanismele hemodinamice clasice, a factorilor genetici, a modificărilor neuromorale, biochimice și a inflamației. La ora actuală este sugerată sau dovedită importanța a numeroase substanțe (hormoni, enzime, molecule active biologic, markeri ai injuriei miocardice, ai afectării funcției cardiace etc.) pentru evoluția clinică și managementul afecțiunilor. Termenul utilizat în mod generic pentru aceste categorii de molecule este de biomarker.

Prezenta lucrare va face referire la biomarkeri noi, cu accent pe moleculele potențial utile pentru care există niște date privind rolul clinic.

Cauzele care stau la baza hipertensiunii arteriale sunt complexe și pot implica mai mulți factori, inclusiv volumul de sânge, răspunsul vascular, reglarea neuromorală, variațiile genetice. Fundamental, cu toate acestea, boala reflectă eșecul organismului de răspuns adecvat, de reglare a echilibrului hidro-salin și fluidelor corpului [2, 3]. În mod constant, cele mai multe mutații genetice sau variante asociate cu hipertensiunea arterială au fost găsite în genele implicate, cum ar fi canalele epiteliale de sodiu, sodiu/potasiu transportatoare și proteinele sistemului de renină-angiotensină-aldosteron [4, 5]. Mutații genetice suplimentare sau variante se regăsesc în genele reglatoare ale funcției renale, cum ar fi  $\alpha$ -adducin și endotelina2 [4, 5]. Cu toate acestea, până în prezent, numărul de hipertensivi cu mutații genetice cunoscute reprezintă doar o mică parte din populația totală de pacienți.

Astfel, mai multe gene care pot contribui la homeostaza electrolitică și presiunea sanguină rămân neidentificate.

**Peptidul natriuretic atrial în hipertensiune.** Ca și rinichii, inima joacă un rol important în reglarea balanței hidro-saline [6-8]. Această funcție este mediată de hormonul cardiac, peptidul natriuretic atrial sau Factorul (ANP sau ANF). Atunci când nivelurile de sodiu din sânge și presiunea sunt crescute, ANP este secretat de inimă. Acesta se leagă de receptorul din rinichi și vasele sanguine promovează excreția de electroliți, scade volumul de sânge și relaxează vasele. Acest mecanism endocrin cooperează inima și rinichii în menținerea unui echilibru fin de electroliți și a fluidelor corpului. Importanța fiziologică a căii ANP a fost demonstrată de către studiile făcute pe animale. La șoareci, de exemplu, deficitul de ANP cauzează hipertensiune [9], în timp ce excesul de ANP conduce la hipotensiune arterială [10]. În hipertensiunea arterială la șoarecii nuli, ANP-ul este sensibil la săruri dietetice ridicate, indicând faptul că ANP este importantă în reglementarea răspunsului la sare în vivo. Inima produce, de asemenea, o alta peptidă, cerebrală sau peptida natriuretică tip B (BNP), care are activitate natriuretică și diuretică similară cu cea al ANP.

Cu toate acestea, șoarecii care au avut tensiune arterială normală, au dezvoltat o fibroză cardiacă [11], sugerând că funcțiile fiziologice ale BNP diferă de cele ale ANP.

La om, mai multe polimorfisme nucleotidice unice (SNPs) au fost găsite în gena ANP. Unul

dintre ele este, de exemplu, C664G. Studiile genetice au arătat că alelele C664G-a au fost asociate cu un nivel scăzut în plasmă de ANP, tensiune arterială crescută și hipertrofie ventriculară stângă [12, 13].

Cel mai recent, o mutație în gena ANP a fost raportată la familii de europeni [14]. Această mutație a stopat codonii, creând o moleculă mutantă cu 12 extra aminoacizi la terminalul C al ANP-ului. Membrii acestei familii cu gena mutantă au dezvoltat fibrilație atrială.

Unii dintre ei au avut hipertensiune arterială și li se cerea intervenția medicală obligatorie. Într-un model animal, mutantul ANP a fost demonstrat pentru a scurta potențialul de acțiune monofazic în cardiomiocite, fapt care ar putea explica fenotipul de fibrilație atrială la acești pacienți.

În plus față de gena ANP, mutațiile au fost, de asemenea, raportate la gena receptorului ANP. De exemplu, un 8-BP eliminat a fost identificat în regiunea 5 – însoțitoarea de ANP a genei receptorului [15]. Această mutație afectează atunci când este testată în vitro și a fost asociată cu hipertensiunea arterială și hipertrofia cardiacă într-un grup de pacienți japonezi. Datele respective sugerează că mutațiile genetice afectează calea ANP care poate contribui la hipertensiune arterială și boli cardiovasculare la om.

**Proteaza cardiacă Corin.** În cardiomiocite ANP-ul este produs ca un precursor pro-ANP. Îndepărtarea proteolitică din propeptide N-terminal se convertește în pro-ANP ca să activeze ANP-ul. Timp de mulți ani, enzima responsabilă pentru acest clivaj de activare a rămas neidentificată. Cu câțiva ani în urmă, o nouă protează definită Corin, a fost izolată din inima umană [16, 17]. Corin este o proteină mare cu 1042 de aminoacizi și puternic glicozilată [17-19]. Topologic este un tip transmembranar II de protează, urmată de un domeniu transmembranar. Prin domeniul transmembranar, Corin este legată de suprafața celulară. Această caracteristică distinge Corin de majoritatea tripsin-like proteaze, care sunt secretate de proteine.

Corin este prezentă în cardiomiocitele atriale și ventriculare.

În mod normal, pro-ANP este stocată în granulele dense ale miocitelor. Activarea pro-ANP intervine la momentul secreției acestuia. Corin mediază eliberarea pro-ANP-ului ce a apărut pe suprafața celulei, dar nu în interiorul ei. Inhibarea Corinului a fost blocată de către pro-ANP în cardiomiocite [23], indicând faptul că Corin este o pro-ANP convertază. Această concluzie a fost susținută de studiile efectuate pe șoareci nuli-Corin [24].

Ca o enzimă recent identificată, Corin poate avea și alte substraturi adiționale care sunt implicate și în alte căi biologice. De exemplu, Corin este prezent în rinichi, dar funcția lui în rinichi este neclară [17]. Într-un studiu recent, Corin mRNA și proteina au fost detectate în papila dermică [25]. Șoarecii nuli-Corin păreau să aibă o culoare a părului mai palidă decât a celor de control-sălbatici [25]. Această funcție a Corin în piele poate sau nu poate fi mediată de pro-ANP procesând activitatea, dar semnificația sa biologică rămâne să nu fie stabilită la moment.

**Deficitul de Corin și hipertensiunea arterială.** Importanța Corin în reglarea tensiunii arteriale a fost evaluată la șoarecii nuli-Corin cu tensiunea arterială sistolică, diastolică și medie scăzută comparativ cu cea normală la grupul de control [24]. Când șoarecii nuli-Corin au fost hrăniți cu o dietă bogată în sare de mare (8%), tensiunea arterială a crescut la un nivel mai ridicat decât la cei de control, ceea ce sugerează că capacitatea de adaptare a acestor șoareci la diete îmbogățite cu sare de mare a fost compromisă. Interesant este, că atunci când șoarecii de sex feminin nuli-Corin au rămas însărcinați, tensiunea arterială a crescut dramatic [24]. Prin urmare, se pare, că în timpul sarcinii, atunci când volumul de sânge crește, cantitatea de Corin devine importantă în prevenirea tensiunii arteriale crescute în prezența situației speciale. Studiile suplimentare vor fi importante pentru a determina dacă deficiența de Corin joacă, de asemenea, un rol în hipertensiunea indusă de sarcină la om.

În plus, în hipertensiunea arterială, șoarecii nuli-Corin au avut hipertrofie cardiacă [24]. Acest fenotip cardiac a fost confirmat într-un mod natural de apariție a mutației KitW la șoarecii în care gena Corin a fost întreruptă de o inversiune genetică [26]. Nu este clar dacă acest lucru este fenotipul secundar al tensiunii arteriale crescute la acești șoareci sau o urmare a pierderii unei funcții necunoscute a Corin-ului, modificând morfologia și structura cardiomiocitelor.

Corin-gena umană este situată pe cromozomul 4p12-13, care include 22 de exoni și se întinde în 200 Kb lungime [27]. În principiu, variațiile genetice și mutațiile apar mai frecvent în genele mari.

Până în prezent, au fost identificate un număr de SNPs în gena umană Corin. Două non-sinonime SNPs (T555I/Q568P) într-o Corin alelă minoră au fost găsite mai frecvente la afro-americi decât la caucazieni [28]. În studiile epidemiologice, această alelă, Corin minoră a fost asociată cu un risc crescut de hipertensiune arterială și un răspuns cardiac hipertrofic la presiune înaltă [28, 29]. Pacienții cu această alelă au avut o masă a ventriculului stâng mai mare decât la pacienții din grupul de control cu alele de tip sălbatic, dar cu presiune arterială sistolică similară. Într-un studiu mai recent, varianta combinată Corin T555I/Q568P a fost găsită ca având o activitate mai mică în procesarea peptidelor natriuretice [30]. Reducerea activității a apărut ca urmare a activării zimogen. Aceste date indică faptul că deficitul de Corin poate contribui la hipertensiune la om, în special la afro-americi, care au o prevalență crescută a bolii hipertensive. Va fi interesant de aflat dacă aceste variante Corin modifică și răspunsul pacienților la tratamentul antihipertensiv.

**Concluzie.** Sistemul de peptid natriuretic este important în controlarea tensiunii arteriale și a balanței hido-saline. Descoperirea Corin ca convertază pro-ANP extinde înțelegerea noastră a căilor ANP. Studiile efectuate la șoarecii nuli demonstrează că gena Corin este importantă pentru menținerea normală a presiunii sângelui.

Găsirea de variante Corin la afro-americi sugerează un rol marcat al Corin-ului în hipertensiunea arterială la oameni și se cer mai multe cercetări pentru a identifica noile mutații Corin care pot cauza, cu siguranță, diverse maladii.

#### Referințe bibliografice

1. AHA. *Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update*. Dallas, TX: American Heart Association.
2. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-1816.
3. Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ. Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. *Physiol Rev* 2006; 86: 709-746.
4. Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 829-840.
5. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
6. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 131-142.
7. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 469-477.
8. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
9. John SW, Krege JH, Oliver PM *et al*. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267: 679-681.
10. Steinhilber ME, Cochrane KL, Field LJ. Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes. *Hypertension* 1990; 16: 301-307.
11. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H *et al*. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-4244.
12. Kato N, Sugiyama T, Morita H *et al*. Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 251-258.
13. Rubattu S, Bigatti G, Evangelista A *et al*. Association of atrial natriuretic peptide and type A natriuretic peptide receptor gene polymorphisms with left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 499-505.
14. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV *et al*. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158-165.
15. Nakayama T, Soma M, Takahashi Y *et al*. Functional deletion mutation of the 5-flanking region of type A human natriuretic peptidoreceptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. *Circ Res* 2000; 86: 841-845.
16. Wu Q. The serine protease corin in cardiovascular biology and disease. *Front Biosci* 2007; 12: 4179-4190.

17. Yan W, Sheng N, Seto *et al.* Corin, a mosaic transmembrane serine protease encoded by a novel cDNA from human heart. *J Biol Chem* 1999; 274: 14926-14935.
18. Gladysheva IP, Robinson BR, Houg AK *et al.* Corin is co-expressed with pro-ANP and localized on the cardiomyocyte surface in both zymogen and catalytically active forms. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 131-142.
19. Liao X, Wang W, Chen S *et al.* Role of glycosylation in corin zymogen activation. *J Biol Chem* 2007; 282: 27728-27735.
20. Knappe S, Wu F, Madlansacay MR *et al.* Identification of domain structures in the propeptide of corin essential for the processing of proatrial natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2004; 279: 34464-34471.
21. Knappe S, Wu F, Masikat MR *et al.* Functional analysis of the transmembrane domain and activation cleavage of human corin. *J Biol Chem* 2003; 278: 52363-52370.
22. Yan W, Wu F, Morser J *et al.* Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8525-8529.
23. Wu F, Yan W, Pan J *et al.* Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 16900-16905.
24. Chan JC, Knudson O, Wu F *et al.* Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 785-790.
25. Enshell-Seijffers D, Lindon C, Morgan BA. The serine protease Corin is a novel modifier of the angiotensin pathway. *Development* 2008; 135: 217-225.
26. Nigrovic PA, Gray DH, Jones T *et al.* Genetic inversion in mast cell deficient (W<sup>sh</sup>) mice interrupts corin and manifests as hematopoietic and cardiac aberrancy. *Am J Pathol* 2008; 173: 1693-1701.
27. Pan J, Hinzmann B, Yan W *et al.* Genomic structures of the human and murine corin genes and functional GATA elements in their promoters. *J Biol Chem* 2002; 277: 38390-38398.
28. Dries DL, Victor RG, Rame JE *et al.* Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation* 2005; 112: 2403-2410.
29. Rame JE, Drazner MH, Post W *et al.* Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007; 49: 857-864.
30. Wang W, Liao X, Fukuda K *et al.* Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 2008; 103: 502.

### **Rezumat**

La ora actuală este sugerată sau dovedită importanța a numeroase substanțe (hormoni, enzime, molecule active biologic, markeri ai injuriei miocardice, ai afectării funcției cardiace etc.) pentru evoluția clinică și managementul afecțiunilor. Prezenta lucrare face referire la biomarkeri noi, cu accent pe moleculele potențial utile pentru care există niște date privind rolul clinic.

### **Summary**

Nowadays many chemicals (hormones, enzymes, molecules active biological markers of myocardial injury, impairment of cardiac function etc.) are proven to be important for the evolution of clinical and management disease. This paper refers to biomarkers, with an emphasis on potentially useful molecules about which there is data regarding the clinical role.

### **Резюме**

Сегодня предложили или доказали важность многих химических веществ (гормонов, ферментов, молекул, биологических маркеров повреждения миокарда, нарушения сердечного ритма, функции и т.д.) для развития клинических симптомов и лечения болезни. Эта статья относится к биомаркерам, с акцентом на потенциально полезные молекулы, для которых есть некоторые данные о клиническом значении.

## HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ – GENERALITĂȚI FIZIOPATOLOGICE

**Rodica Negru-Cemortan**, cerc. șt. stagiar, **Alexandru Cărăuș**, dr. hab. în medicină, șef laborator, **Angela Marina**, cerc. șt. stagiar, **Liuba Popescu**, dr. în medicină  
Institutul de Cardiologie, Laboratorul de hipertensiune arterială

*Hipertrofia miocardului reprezintă un proces fiziologic ce se dezvoltă ca răspuns la provocările aduse de modificările condițiilor de funcționare ale sistemului cardiovascular și ale organismului în general. Hipertensiunea arterială, stenoza aortică sunt cauzele principale ale apariției hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), de rând cu afecțiunile genetice, precum e cardiomiopatia hipertrofică. Inițial, creșterea cantitativă și calitativă a unităților funcționale ale mușchiului cardiac este în stare să compenseze cerințele crescute față de cord. Dar, după cum orice proces adaptiv, în anumite condiții, poate evolua spre etapa de maladaptare, și HVS poate să se transforme într-un factor patologic. Aceasta se întâmplă atunci când sistemele menite să asigure buna funcționare a acestei mase crescute de miocard nu mai sunt capabile de a o face.*

Hipertrofia ventriculară se caracterizează prin creșterea masei miocitare (hipertrofie) și a conținutului matricei extracelulare (fibroză). În cadrul acestor procese au loc hipertrofia cardiomiocitelor, proliferarea fibroblaștilor, a celulelor endoteliale, a celulelor netede vasculare, acumularea excesivă de colagen în spațiul interstițial, fibroza perivasculară, dar și includerea apoptozei cu pierderea miocitelor. Numărul de arteriole și capilare, însă, rămâne neschimbat. Densitatea capilarelor în miocardul hipertrofiat fiind redusă, distanța de difuzie a oxigenului, a substanțelor nutritive, a metaboliților crește și se produce un dezechilibru între aportul și consumul de energie în miocard. În celula contractilă are loc o creștere disproporțională a organelor față de volumul celulei. Din cauza creșterii forțelor de presiune asupra pereților arteriolarilor de către un miocard hipertrofiat, în condițiile creșterii tensiunii arteriale, se mărește compresia vaselor mici în timpul sistolei, în special în regiunea subendocardială, sunt restricționate posibilitățile de vasodilatare. Ca rezultat, miocardul hipertrofiat suferă din ce în ce mai des de episoade scurte de ischemie, ceea ce favorizează trecerea treptată spre metabolismul anaerob. Dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi rezultă în creșterea presiunii parietale, a necesarului de oxigen, în apariția disfuncției endoteliale a mușchiului cardiac și a arterelor coronariene, reducerea rezervei coronariene și apariția angorului pectoral, indiferent de prezența aterosclerozei coronariene. La fel, acestea sunt și condiții pentru dereglarea proceselor electrofiziologice, cu apariția diverselor forme de disritmii și tulburări de conducere. Evoluția acestor procese maladaptive este disfuncția diastolică și, în final, disfuncția sistolică a miocardului ventriculului stâng.

Există un număr impresionant de studii ce se referă la problema hipertrofiei miocardului, ele demonstrând relația strânsă a HVS cu evenimentele cardiovasculare fatale și non-fatale: moartea subită, infarctul miocardic, ictusul, insuficiența cardiacă cronică – sistolică și diastolică, cardiopatia ischemică, apariția disritmiilor cardiace. La ora actuală, HVS este considerată un factor potent și independent de risc cardiovascular, alături de hipertensiunea arterială, nivelul colesterolului ș.a. Conform expresiei plastice a unor cercetători americani, Julius M. Gardin și Michael S. Lauer [1] **hipertrofia ventriculară stângă trebuie considerată un „ucigaș silențios, pe deplin controlabil și tratabil”**. Hipertrofia ventriculară stângă necesită a fi evaluată prin examene seriate ECG și, probabil, examen ecocardiografic de rutină, iar terapia antihipertensivă trebuie să fie „croită” în conformitate cu capacitatea ei de a reduce severitatea hipertrofiei VS [2, 3, 4].

Incidența HVS crește odată cu vârsta, indiferent de nivelul TA și de masa corporală. Se estimează că la bărbații de peste 65 de ani ea reprezintă circa 25%, iar la femeile de aceeași vârstă – 33%. Printre pacienții cu HTA gr. I incidența HVS e de 10%, iar printre cei cu HTA gr. III – de 90%.

**Dovezi statistice.** Primele dovezi statistice referitor la rolul predictor al HVS demonstrate electrocardiografic (ECG – HVS) pentru mortalitatea de toate cauzele vin din binecunoscutul Framingham Heart Study, apoi – din Bronx Longitudinal Aging Study, care au demonstrat că ECG – HVS mărește riscul ajustat vârstei de cardiopatie ischemică (CPI) de >3 ori, de evenimente

cardiovasculare de 4-7 ori, de moarte subită de 3-5 ori. Analiza unui alt studiu, NHANES II, ce a inclus aprecierea a 28 000 de persoane, cu vârsta de 6 luni-74 de ani, înrolați în anii 1976 -1980 și urmăriți pe o perioadă de aproximativ 18 ani, confirmă concluziile precedente: după excluderea setului de factori de risc tradiționali, s-a demonstrat că prezența HVS dublează riscul morții de CPI și de alte patologii cardiovasculare. Pe parcursul primilor 5 ani de la apariția hipertrofiei ventriculare stângi, rata mortalității la bărbați va atinge 33%, iar la femei – 21%. Studiul NHANES II a demonstrat că persoanele normotensive cu HVS au un risc egal sau chiar mai mare de mortalitate din CPI sau din alte boli cardiovasculare decât cel al persoanelor hipertensive cu HVS. La fel, aceste persoane au o rată mai mică de supraviețuire pentru decese din CPI decât hipertensivii fără HVS [5, figura 1, 2].

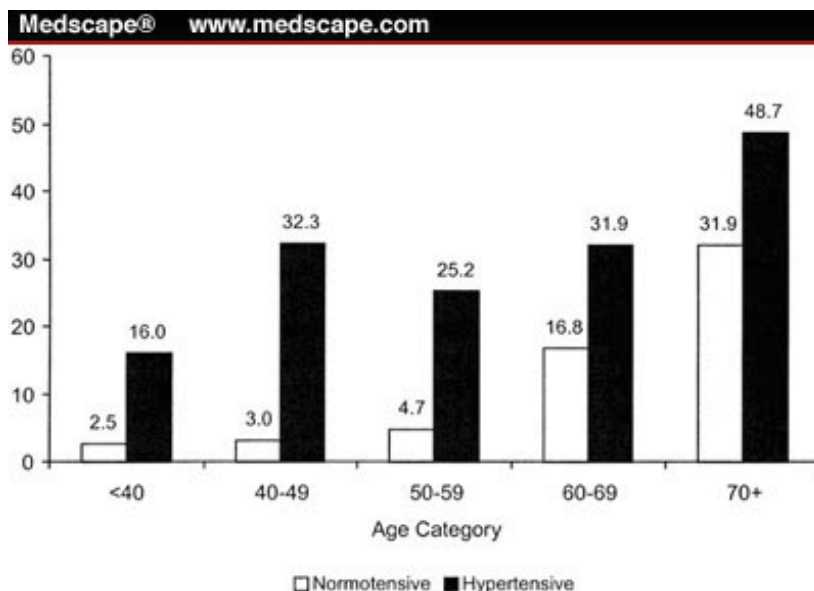


Figura 1. Prevalența HVS la 1000 populație după vârstă și statutul de hipertensiv

Statutul de normotensiv e definit drept TAS< 140 și TAD<90 mm Hg și în lipsa medicației antihipertensive (studiul NHANES II).

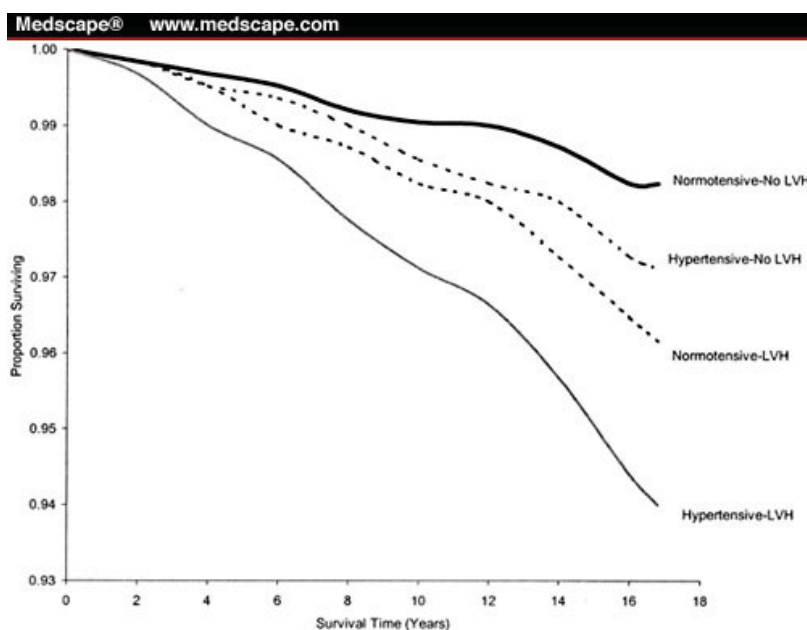


Figura 2. Probabilitatea supraviețuirii, ajustată după vârstă (studiul NHANES II), la normotensivii fără HVS, la hipertensivii fără HVS, la normotensivii cu HVS și la hipertensivii cu HVS

Hipertrofia ventriculară stângă se dezvoltă de la o vârstă precoce și este în relație cu hipertensiunea arterială primară, cu masa corporală, cu rasa (predomină la copiii de rasa neagră), cu nivelul înalt de

colesterol. Conform rezultatelor studiului PAS 2009, în care au fost înrolați 139 de copii cu vârste de 3-21 de ani, diagnosticați cu HTA primară, HVS era prezentă la 60% din cei 35 de copii negri incluși în studiu și la 37% din ceilalți, de alte rase [6].

Într-o relatare recentă pentru *Heartwire*, Solomon ș.a. prezintă rezultatele unei metaanalize a mai multor trialuri, din care reiese că HVS e depistată la aproximativ 30% din pacienții cu hipertensiune arterială. Fiind asociată unui risc sporit de mortalitate și morbiditate cardiovasculară, HVS este un predictor fidel al evenimenrelor cardiovasculare. În acest context, valoarea predictivă a HVS e depășită doar de factorul de vârstă. Regresia HVS (conform studiilor, observată deja la 3 luni de tratament) duce la scăderea riscului cardiovascular global, indiferent de reducerea nivelului tensiunii arteriale *per se* [7].

### **Criterii de diagnostic, patogenie, mecanisme genetice**

#### **Criterii de diagnostic ECG**

- Indicele Sokolov-Lyon ( $SV1+RV5/RV6 > 35$  mm), pentru persoane de peste 40 de ani;
- Criteriul Cornell ( $RaVL+SV3 > 28$  mm la bărbați și  $> 20$  mm la femei);
- Criteriul Gubner-Underleider ( $R1+SIII > 25$ mm);
- $RaVL > 11$ mm ș.a.

Obezitatea se asociază cu apariția hipertrofiei anatomice VS, și reduce sensibilitatea criteriilor de voltaj. În această situație, e mai veridic criteriul Cornell.

**Criterii ecocardiografice.** Ecocardiografia e o metodă de 5-10 ori mai sensibilă în detectarea HVS, în comparație cu electrocardiografia. Conform datelor EcoCG, HVS e prezentă la 20-60% din hipertensivi și la 0-10% din normotensivii fără afectare cardiovasculară. Pentru aprecierea hipertrofiei miocardului sunt utilizate diverse formule – R. Devreux și N. Reichek, 1977; Levy, G. de Simone ș.a. În raport cu suprafața corporală, se consideră hipertrofie VS un indice al masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS)  $> 125$ g/m<sup>2</sup> la bărbați și  $> 110$  g/m<sup>2</sup> la femei, iar în raport cu înălțimea,  $> 143$ g/m și  $> 102$  g/m, respectiv.

HVS, tradițional, e divizată în două tipuri: concentrică și excentrică. Hipertrofia concentrică se dezvoltă ca răspuns la o solicitare de presiune asupra peretelui ventricular, iar substratul anatomic e reprezentat de îngroșarea filamentelor miofibrilelor. Hipertrofia excentrică e prezentă în solicitarea cu volum și e cauzată de alungirea cardiomiocitelor și de adăugarea unor sarcomere noi la miofibrilele existente, fără îngroșarea miofibrilelor. Examenul ecocardiografic, în baza calculului MMVS (masa miocardului ventriculului stâng) și a grosimii relative a pereților VS, estimate după formula  $2 \times PP / DTDVS$  (PP – grosimea peretelui posterior, DTVS – diametrul telediastolic VS), permite divizarea în 4 variante de geometrie VS:

- *varianta normală* - IMMVS normal și grosimea relativă  $< 0,45$ ;
- *remodelare concentrică* – IMMVS normal, grosimea relativă  $> 0,45$ ;
- *HVS concentrică* – IMMVS majorat, DTDVS normal, grosimea relativă  $> 0,45$ ;
- *HVS excentrică* – IMMVS majorat, DTDVS majorat, grosimea relativă  $< 0,45$ .

*Hipertrofia concentrică VS* e prezentă la pacienții cu rezistența vasculară periferică crescută, cu debit cardiac subnormal, presiune pulsatilă crescută cauzată de rigiditatea peretelui vascular. Rezerva coronariană e redusă la astfel de pacienți.

*Hipertrofia excentrică VS* se asociază dilatării cavității VS, creșterii debitului cardiac, rezistenței vasculare periferice reduse, presiunii pulsatile relativ reduse, cauzate de o compleanță arterială relativ păstrată și de absența unor reacții vasospastice pronunțate [8].

E binecunoscut faptul că pronosticul pacienților cu HVS concentrică e mai rezervat, ei având o probabilitate de 30% de complicații cardiovasculare în următorii 10 ani.

### **Mecanisme patogenetice**

**Nivelul tensiunii arteriale** este factorul hemodinamic determinant al dezvoltării hipertrofiei ventriculare stângi, iar corelația între valorile medii ale tensiunii arteriale, determinate la monitorizarea ambulatorie 24 de ore, și gradul de hipertrofie e mai strânsă decât cu valorile obținute la măsurări întâmplătoare. Valorile nocturne TA, cât și cele determinate imediat post-efort fizic au o importanță mai mare asupra creșterii masei miocardului VS, spre deosebire de valorile diurne ale TA. Din punct

de vedere fiziologic, **TA centrală** (TA în aortă) reflectă mai bine interacțiunea ventriculului stâng cu sistemul circulator, decât TA periferică. Cu toate că acest subiect necesită prezentări detaliate, ne vom limita doar la câteva momente:

1. Valoarea prognostică a nivelului TA periferice (sistolice, diastolice, pulsatile) diferă de la o categorie de vârstă la alta. Persoanele tinere, cu artere foarte elastice, pot avea valori mari ale TA periferice, datorită fenomenului de amplificare (amplificarea este rezultatul numeroaselor reflectări și amplificări ale undei pulsatile la propagarea ei de-a lungul vaselor, de la centru spre periferie, astfel încât TA sistolică și TA pulsatile sunt mai mari în artera humerală decât în artera carotidă și în aortă). **Rigiditatea arterială**, determinată de raportul colagenului și elastinului, cât și de modificarea organizării spațiale, în special a primului, crește în primul rând cu vârsta. De aceea TA sistolică periferică a unei persoane sub 50 de ani nu are o valoare prognostică de risc atât de înaltă, precum cea a unei persoane de peste 60 de ani.

2. Rigiditatea arterială crește, indiferent de vârstă și de valorile TA, în prezența obezitității, fumăturii, dislipidemiei, alterării toleranței la glucoză, a diabetului zaharat tip I și II, a sindromului metabolic, a diversilor factori genetici, cât și în cadrul altor afecțiuni: insuficiență renală terminală, disfuncție renală moderată, artrită reumatoidă, vasulită sistemică, lupus eritematos, hiperparatiroidism. În aceste situații, are loc creșterea preponderentă a TA centrale, favorizându-se astfel apariția hipertrofiei miocardului.

3. Rigiditatea arterială, deci și posibilitatea apariției precoce a HVS, e mai mare la femeile în menopauză, la persoanele sedentare, la cei născuți hipoponderali.

Mai multe studii au arătat o incidență mai mare a HVS la **bărbați** și la persoanele de **rasă neagră**, indiferent de nivelul TA. **Obezitatea** cauzează o creștere a tonusului simpatic, dereglări ale hemodinamicii sistemice, modificări de structură ale cordului și ale vaselor, care duc la dezvoltarea HVS, în special la femei.

**Consumul sporit de sare**, posibil prin mecanismul de creștere a volumului intravascular, induce creșterea presarcinii și apariția HVS. **Alcoolul**, în cantități mari, poate fi implicat în dezvoltarea HVS prin mărirea tonusului simpatic și prin influențe toxice directe asupra celulelor musculare netede ale peretelui vascular.

Toate situațiile ce provoacă **activarea sistemului renin-angiotensină** au un rol important în dezvoltarea HVS. Stimularea receptorilor AT 1 de către angiotensina II mărește expresia factorilor de proliferare, inducerea endotelinei, a factorului de creștere insulin-like. Angiotensina II provoacă eliberarea norepinefrinei, creând vasoconstricție și măbind în felul acesta rezistența periferică vasculară.

**Rezistența la insulină** este un factor independent al dezvoltării hipertrofiei ventriculare stângi. În ultimii ani a apărut conceptul de *cardiomiopatie insulin-rezistentă*, una din manifestările căreia este și HVS [9]. Posibilele căi fiziopatologice ar fi, în acest caz, dereglările transportului transmembranar ionic, cu creșterea sensibilității celulelor musculare netede vasculare la efectele norepinefrinei, angiotensinei II, creșterea concentrației intracelulare de sodium și reducerea celei de potasiu. Ulterior, are loc expresia genelor responsabile de proliferarea celulară, provocând astfel hipertrofia pereților arteriolari, creșterea secundară a rezistenței periferice și întărirea reacțiilor hipertensive.

**Concentrația crescută a hormonului paratiroidean, a hormonului de creștere** s-au dovedit a fi factori ce provoacă HVS. Posibil, stimularea hormonului glandei paratiroide, de rând cu dereglarea metabolismului calciului și fosforului, ce apar precoce în evoluția bolii renale cronice, sunt explicații ale dezvoltării unei hipertrofii marcate VS la persoanele cu astfel de afecțiuni [10, 11]. Calcifierea este un component tipic al aterosclerozei, dar, la persoanele cu disfuncție renală cronică, calciul se depozitează în abundență în lamina elastică internă a pereților arteriali, provocând eventual scleroză la nivelul aortei, în sistemul circulator și în arterele coronare. În același timp, multe afecțiuni renale se asociază cu HTA propriu-zisă, astfel adăugându-se și mecanismul cel mai important de declanșare a hipertrofiei ventriculare.

**Inflamația** este un mecanism intens studiat în ultimul timp, iar relația sa cu dezvoltarea HVS ar putea fi explicată prin influența leucocitelor ce elimină în țesuturi metaboliți activi ai oxigenului capabili să distrugă factorul endothelial de relaxare – NO.



Toate mecanismele relatate mai sus indică nu doar la căile de apariție și progresare a hipertrofiei ventriculare, dar și la posibilele metode de tratament ale ei, și, în special, devine evident rolul substanțelor capabile să influențeze sistemul renin - angiotensină, funcția endotelială, insulinorezistența, metabolismul ionilor ș.a. [12].

**Aspecte genetice ale HVS.** Este cunoscut și bine studiat mecanismul genetic al hipertrofiei ventriculare stângi în cardiomiopatia hipertrofică. La moment, au fost identificate 9 gene responsabile pentru modificările proteinelor contractile ale sarcomerilor, și anume ale lanțurilor grele de beta-miozină, troponina cardiacă T, troponina I, alfa-tropomiozina, proteina-ligand C.

În același timp, devine tot mai clar că există o *predispoziție genetică și pentru dezvoltarea hipertrofiei VS în cazul hipertensiunii arteriale*. Severitatea hipertrofiei ventriculare stângi nu corespunde mereu duratei și nivelului hipertensiunii arteriale, prezenței altor factori. Mai mult, unele persoane cu HTA au modificări histologice, similare celor din CMPH, iar, în mod aparent paradoxal, cardiomiopatia hipertrofică poate exista și fără hipertrofie VS.

În prezent sunt studiate o serie de *gene-candidate pentru HVS în hipertensiunea arterială*:

- gene ce reglează hemodinamica – receptorii adrenergici, sistemul renin-angiotensină, sensibilitatea la sodium;
- gene ce reglează structura miocardului: proteinele sarcomerilor- miozina, actina, troponina, colagenul;
- gene ce reglează hormonii și factorii de creștere: sistemul renin-angiotensină, peptide natriuretice, factorul de creștere al fibroblaștilor;
- gene ce reglează transportul de calciu: calmodulina, fosfolamban, calcineurin.

Dintre genele enumerate, cele mai studiate sunt genele proteinelor sistemului renin-angiotensină. Anume acest sistem deține rolul-cheie în apariția și progresarea HVS. Este cunoscut polimorfismul acestor gene, diversele variante de mutații, unele aspecte ale răspândirii geografice, relația de asociere în anumite situații cu dezvoltarea precoce a aterosclerozei aortei, cu frecvența infarctului miocardic, cu dislipidemiile. De exemplu, genotipul DD al genei fermentului de conversie al angiotensinei se asociază cu o dezvoltare mai frecventă a HVS și a bolilor cardiovasculare în general, în comparație cu genotipul I/D.

O cunoaștere profundă a mecanismelor de dezvoltare și progresare a unui proces patologic ajută la găsirea căilor de influență asupra sa, orice verigă din acest lanț de evenimente fiind o eventuală țintă de acțiune terapeutică. Hipertrofia ventriculară rămâne a fi un domeniu în care mai există loc pentru studiu și pentru noi descoperiri.

#### Referințe bibliografice

1. 4. Gardin JM, Lauer MS. Left ventricular hypertrophy: The next treatable, silent killer? *JAMA* 2004; 292: 2396-2398.
2. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al for the LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-2349.
3. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) Study in Hypertension. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
5. David W. Brown, MSc, Wayne H. Giles, MD, MSc, Janet B. Croft, PhD; Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University; Cardiovascular Health Branch, Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. Left Ventricular Hypertrophy as a Predictor of Coronary Heart Disease Mortality and the Effect of Hypertension. *American Heart Journal* 2000; 140(6 2000).
6. PAS 2009: Annual Meeting. May 7, 2009. Black Children With Primary Hypertension Have High Risk for Ventricular Hypertrophy - Martha Kerr.
7. Laboratory Investigation. 2010; 90(4): 520-530. 2010 Nature Group, 04/23/2010.
8. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. Ж. Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. Москва, 2007, 111-112.

9. Ronald M Witteles, MD; Michael B. Fowler, D, FACC. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. J AM Coll Cardiol. 2008; 51(2):93-102. 2008).
10. Anne Le, PharmD, RPH. Tackling the Myths and Realities of Calcium Supplementation in CKD: An Expert Interview With Sophie A. Jamal, MD, PhD. 11/14/2008.
11. Serum Phosphorous, Kidney Function Predict CAC - Reed Miller, from Clinical Journal of the American Society of Nephrology, November 5, 2009.
12. George W. Booz. Putting the Brakes on Cardiac Hypertrophy Exploiting the NO-cGMP Counter-Regulatory System. Hypertension 2005; 45:341-346.

#### **Rezumat**

Articolul prezintă o trecere în revistă a literaturii de ultimă oră în problema hipertrofiei ventriculare stângi și a abordării acesteia în calitate de factor de risc cardiovascular, cu oferirea datelor statistice, descrierea succintă a metodelor de bază de diagnostic, a mecanismelor fiziopatologice și genetice de evoluare a acestui proces din unul adaptiv spre unul maladativ.

#### **Summary**

The article presents a review of the most recent data on the topic of the left ventricular hypertrophy as a potent cardiovascular risk factor, with the presentation of the statistical data, the brief description of diagnostic methods, of physiopathological and genetic mechanisms in the evolution of an adaptive process into a maladaptive one.

#### **Резюме**

Статья является обзором последних данных литературы о гипертрофии левого желудочка в качестве фактора риска сердечно-сосудистой патологии, с представлением статистических данных, описанием основных методов диагностики, физиопатологических и генетических механизмов превращения адаптивного процесса в патологический.

# CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ȘI ATEROSCLEROZA

---

## PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI CORONARIAN ACUT ÎN DIABETUL ZAHARAT

**Aurel Grosu**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Viorica Țurcanu**,  
**Lilia David**, dr. în medicină, conf. cerc.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Sindromul coronarian acut este o problemă majoră de sănătate publică și determină un mare număr de spitalizări anuale atât în țările europene, cât și la nivel mondial. În pofida tratamentului modern, rata mortalității, a infarctului miocardic repetat, a recurenței anginoase și a spitalizărilor frecvente se menține foarte înaltă [1].

Rolul impunător al diabetului zaharat în dezvoltarea bolii ischemice a cordului a fost stabilit în anul 1974 în studiul Framingham și confirmat ulterior de alte studii. Datele literaturii de specialitate arată că diabetul crește riscul apariției complicațiilor cardiovasculare de 2-4 ori, determinând dezvoltarea precoce a cardiopatiei ischemice și deseori a morții subite [2, 3, 4, 5].

Deși DZ se asociază frecvent cu alți factori de risc cardiovascular, cum ar fi vârsta, obezitatea abdominală, hipertensiunea arterială și dislipidemia, el reprezintă un factor ce acționează chiar și în absența sau după controlul celorlalți factori de risc. Astfel, 55% din persoanele diabetice suferă de boala ischemică a cordului, în timp ce în populația generală doar 2-4% [6]. În acest context, DZ reprezintă un factor de risc important în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și este considerat un predictor pentru dezvoltarea SCA [7].

Actualmente, diabetul a atins proporții epidemice, devenind o problemă importantă de sănătate publică. În anul 2000, la nivel mondial erau înregistrați 150 de milioane pacienți diabetici, presupunându-se creșterea acestei cifre la 330 milioane sau poate chiar la 500 milioane în 2030 [8]. Acest fenomen poate fi explicat prin procesul de îmbătrânire a populației, urbanizarea în ascensiune în țările în curs de dezvoltare, creșterea ratei obezității și a sedentarismului [9].

Importanța care se acordă evenimentelor coronariene acute la diabetici este determinată de faptul că prezența DZ echivalează cu riscul cardiovascular al unui pacient nondiabetic care a suportat deja un infarct miocardic (IM) în antecedente [10].

**Particularitățile fiziopatologice ale SCA în DZ.** SCA include angina instabilă, infarctul miocardic acut fără unda Q și infarctul miocardic acut cu unda Q. Toate formele SCA au elemente fiziopatologice comune: un proces de eroziune sau o ruptură a plăcii aterosclerotice cu formarea unui trombus intravascular la nivelul leziunii aterosclerotice coronariene și apariția ischemiei acute sau/și a necrozei miocardice [11].

La pacienții diabetici se cunosc câteva trăsături fiziopatologice distinctive ale fenomenului de ateroscleroză. Unul dintre acești factori este hiperglicemia. Ea determină disfuncția endotelială, element de bază în constituirea și evoluția leziunii ateromatoase. În DZ, ca rezultat al rezistenței periferice la insulină, se constată hiperinsulinemie. Insulina în exces are efect de remodelare vasculară cu hipertrofie parietală (prin stimularea formării de endotelină) și de formare a celulelor spumoase, determinând o activitate simpatică crescută. Efectul vasodilatator insulinic (prin creșterea sintezei de NO) apare în mod preferențial afectat în stările de rezistență la insulină, în timp ce efectul proliferativ și simpaticostimulant nu sunt afectate [12]. Efectul cardiotoxic al valorilor înalte ale glicemiei în DZ pare să fie mediat prin câteva mecanisme diferite, inclusiv glicozilarea și oxidarea proteinelor implicate în homeostaza metabolismului lipidic și a coagulării.

O trăsătură importantă a fenomenului de ateroscleroză la diabetici este componenta preponderent lipidică, ceea ce le predispune la fisurare. Această particularitate este determinată de o dislipidemie mixtă, denumită și **triadă diabetică** (hipertrigliceridemia, micșorarea HDL colesterolului,

nivelul mărit sau normal al LDL colesterolului, cu modificarea structurii particulelor), care produce disfuncția endotelială și favorizează depunerea colesterolului în peretele arterial [13].

Dislipidemia „diabetică” este foarte aterogenă prin prezența LDL colesterolului, format din particule mici și dense, chiar în condițiile unor valori normale ale acestuia și ale colesterolului seric total. Anormalitatea subiacentă, ce determină formarea de LDL cu densitate mică, este nivelul crescut al trigliceridelor, în momentul în care nivelul lor în plasmă depășește 1,5 mmol/l [14].

Scăderea HDL colesterolului, la pacienții cu DZ, sporește riscul dezvoltării evenimentelor coronariene acute. Ea este considerată adesea ca fiind secundară creșterii trigliceridelor și condiționată de mărirea activității trigliceridlipazei hepatice [15]. Astfel, scăderea cu 0,1 mmol/l a HDL colesterolului amplifică riscul dezvoltării infarctului miocardic și a anginei pectorale de 1,5 ori.

Statutul diabetic se caracterizează printr-o stare procoagulantă, la care contribuie nu doar anomaliiile din cascada coagulării, ci și o alterare concomitentă a proceselor de fibrinoliză. Diabeticii prezintă și o hiperagregabilitate plachetară datorită următoarelor mecanisme: modificări ale permeabilității membranare, modificări ale homeostazei Ca și Mg (crește mobilizarea intracelulară a Ca și scade concentrația intracelulară a Mg), sporirea formării acidului arahidonic, creșterea sintezei tromboxanului A<sub>2</sub>, micșorarea formării prostacilinei, scăderea sintezei NO, creșterea formării factorului activator plachetar și a trombinei.

În SCA hiperglicemia este asociată cu o localizare mai extinsă a infarctului, creșterea probabilității dezvoltării insuficienței cardiace congestive, șoc cardiogen și o rată crescută de deces atât în staționar cât și la supravegherea de durată [16].

Dezvoltarea frecventă a insuficienței cardiace la pacienții cu evenimente coronariene acute este determinată de prezența cardiomiopatiei diabetice (CMDZ). Ea se dezvoltă în rezultatul sumării efectelor nefaste ale hiperglicemiei și disfuncției endoteliale [17]. Cuprinde afectarea miocardică difuză, evoluează subclinic timp îndelungat, fiind diagnosticată prin depistarea disfuncției ventriculare stângi diastolice și/sau sistolice. În stadiul subclinic al CMDZ, diagnosticul este sugerat de existența unei disfuncții diastolice – ușoare sau medii, la persoane diabetice normotensive și fără alte cauze de reducere a complianței VS. Cardiomiopatia diabetică avansată se manifestă prin semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Din punct de vedere hemodinamic, CMDZ relevă o disfuncție diastolică predominantă, dar aceasta coexistă și cu funcția sistolică anormală. Sub aspect clinic, cardiomiopatia diabetică are mai frecvent aspect dilatativ și, foarte rar, restrictiv [12].

În SCA la diabetici s-a constatat apariția frecventă a tulburărilor de ritm. Acestea pot fi atât supraventriculare ( produse mai ales prin mecanism de reintrare), cât și ventriculare (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară), fiind manifestări ale dezechilibrului simpato-parasimpatic în contextul **neuropatiei autonome cardiace diabetice**. În producerea tulburărilor de ritm ventriculare un rol important îl are dispersia intervalului QT, frecvent constatată la diabetici. De ce intervalul QT? Se consideră că alungirea acestui interval reflectă neomogenitatea electrică ce apare ca urmare a ischemiei, hipertrofiei și a dilatării ventricolului stâng, fibrozei cardiace și neuropatiei autonome [18].

Conform datelor literaturii, coronarografiile postinfarct miocardic efectuate la diabetici au evidențiat o afectare multivasculară mai severă și implicarea mai multor segmente coronariene decât la nondiabetici, cu o prevalență mai mare a calcificărilor coronariene. Trebuie menționat faptul că ocluzia arterelor coronare în diabet se întâlnește de 2 ori mai frecvent la bărbați și de 6 ori mai des, la femei, comparativ cu subiecții nondiabetici [19].

Pacientul diabetic este predispus spre dezvoltarea evenimentelor coronariene acute și poate fi considerat conform conceptului propus de M. Naghavi și coautorii (2003)– pacient vulnerabil. Acesta este pacientul la care se întâlnesc placa vulnerabilă, „sângele vulnerabil” (cu concentrații crescute de factori protrombotici și proinflamatori) și „miocardul vulnerabil” (cu un risc înalt pentru dezvoltarea aritmiilor fatale) [20].

**Particularitățile clinice ale sindromului coronarian acut asociat cu diabetul zaharat.** Tabloul clinic al pacientului diabetic cu SCA îmbracă aspecte particulare. Ca regulă, durerea este simptomul major, de durată, care apare la 80% dintre pacienții cu evenimente coronariene acute. Rezultatele studiilor Euro Heart Survey ACS I și Euro Heart Survey ACS II au semnalat prezența durerii anginoase tipice respectiv la 86,8% și 80,8% pacienți cu SCA [21]. Este bine cunoscut că ischemia

miocardică la diabetici se manifestă mai frecvent printr-o simptomatologie atipică sau chiar poate fi silențioasă la debut și în evoluție. Unii autori au remarcat că prevalența episoadelor de ischemie atipică sau silențioasă este de 10% și 15%, la diabetici, versus 1% și 4%, la nondiabetici [22]. Este important de atenționat asupra caracterului silențios, deoarece studiile subliniază o rată de mortalitate mai înaltă și un prognostic nefavorabil în infarctul miocardic nedureros (riscul de deces în ischemie silențioasă vs simptomatică – 3:1). Această discreție a manifestărilor clinice în SCA și diabet nu poate fi atribuită unor cazuri de excepție, deoarece este deseori întâlnită.

Conform datelor literaturii, uneori durerea se asociază cu alte simptome (dispnee, palpitații, fatigabilitate) sau acestea pot apărea izolat, creând un sindrom ischemic acut atipic. De altfel, orice simptom raportabil la cord trebuie să atenționeze și să trezească suspiciune, recurgându-se la o examinare mai detaliată.

Rezultatele cercetărilor efectuate au demonstrat că insuficiența cardiacă se dezvoltă de două ori mai des la diabeticii cu evenimente coronariene acute, comparativ cu nondiabeticii [22]. Manifestările clinice de insuficiență cardiacă apar la scăderi mai mici ale fracției de ejecție din cauza unei disfuncții diastolice preexistente la pacienții diabetici, iar șocul cardiogen este mai frecvent și mai sever decât l-ar prezice extinderea infarctului miocardic [23].

S-a constatat că datorită incapacității dezvoltării unei circulații colaterale, afectării coronariene difuze, dismetabolismului cu utilizare deficitară a substratului energetic în ischemie și reperfuzie la diabetici, angina postinfarct și extensia infarctului miocardic reprezintă evenimente mult mai frecvente decât la nondiabetici. O serie de studii efectuate: PRESTO, PRISM-PLUS, DANTE, BARI au avut concluzii convergente privind evoluția clinică și angiografică la diabetici și nondiabetici, în sensul rezultatelor net inferioare la pacienții diabetici, cu o supraviețuire mai mică și o rată mai mare a evenimentelor recurente [23].

Este important de menționat faptul că rata mortalității pacienților diabetici cu SCA e mai înaltă decât la nondiabetici. Factorii ce contribuie la creșterea ei sunt dezvoltarea frecventă a insuficienței cardiace congestive, apariția adeseori a ischemiei recurente, a tulburărilor de ritm și extinderea infarctului miocardic. De asemenea, la pacienții cu DZ și evenimente coronariene acute se înregistrează mai frecvent moartea subită decât la nondiabetici [24].

**Particularitățile tratamentului sindromului coronarian acut la diabetici.** În stabilirea atitudinii față de un pacient cu diabet și SCA, trebuie pornit de la constatarea că și în absența unei simptomatologii majore ne referim la o persoană cu risc vital foarte mare. Construirea strategiei cu mai multe obiective terapeutice impune o selecție judicioasă a medicamentelor celor mai active, eventual cu acțiuni pe mai multe obiective (date fiind interrelațiile patogenice), fără interferențe nocive.

**Controlul glicemic.** Echilibrarea riguroasă a glicemiei la pacienții diabetici cu SCA constituie o strategie terapeutică benefică datorită exercitării unei influențe favorabile asupra anomaliilor metabolismului glucidic și acizilor grași. Controlul glicemic influențează impactul statutului procoagulant caracteristic pacienților diabetici cu boală ischemică a cordului [25].

Conform consensului elaborat în 2008 de AHA este obligatorie verificarea glicemiei la spitalizarea pacienților cu SCA. De asemenea, este de dorit verificarea repetată, pe parcursul spitalizării, a glicemiei la subiecții cu infarct miocardic acut. În cazul când pacientul este spitalizat în bloc de terapie intensivă (BTI) și glicemia depășește 180 mg/dl, se recomandă corecția acesteia, de preferință cu infuzie de insulină pentru atingerea unor valori de 90-140 mg/dl. Dacă este omis BTI și nivelul glicemiei < 180 mg/dl, se recurge la corecția glicemiei apelând atât la hipoglicemiantele orale cât și la administrarea subcutană a insulinei. Acest consens nu poate fi interpretat ca un ghid, ci ca propunere a unui algoritm terapeutic în SCA [26].

Insulinoterapia în faza acută a SCA contribuie la îmbunătățirea funcției plachetare, exercită o acțiune antiinflamatorie, corectează anomaliile profilului lipoproteinic și ameliorează fibrinoliza spontană. Studiul suedez DIGAMI se pronunță în favoarea acestui concept, luând sub supraveghere 620 de pacienți diabetici, cu infarct miocardic acut (IMA), cărora li s-a administrat tratament intensiv cu insulină (perfuzie glucoză-insulină) în primele 24 de ore după debutul IMA. Rata mortalității la un an a fost redusă cu 30% la grupul tratat intensiv cu insulină, fiind diminuată rata mortalității car-

diovasculare pe termen scurt și pe termen lung. După o perioadă în medie de 3-4 ani, s-a constatat o reducere a mortalității cu 11%, implicând salvarea unei vieți la fiecare 9 pacienți tratați [12].

Abordarea practică a farmacoterapiei antihyperglicemice în diabetul zaharat este extrem de complexă, motiv pentru care, până la ora actuală, nu există o părere unică a liderilor de opinie din diabetologie referitor la acest aspect. De aceea, interpretarea recomandărilor și algoritmurilor terapeutice în vigoare trebuie să fie adaptată la specificul loco-regional al fiecărei țări, individualizată în funcție de caracteristicile clinico-metabolice ale fiecărui pacient și integrată în contextul anomaliilor fiziopatologice prezentate în diferite momente evolutive ale DZ [27].

**Tratamentul antitrombotic.** Statutul pacientului diabetic se caracterizează printr-o stare procoagulantă, la care contribuie atât anomaliile din cascada coagulării, cât și hiperagregabilitatea plachetară. Terapia antiplachetară are o importanță patogenetică deosebită, având în vedere rolul plăcii aterosclerotice complicate, rupte, și al agregării plachetare.

Aspirina inactivează ireversibil ciclooxigenaza și previne producerea tromboxanului A2 plachetar pe toată perioada de viață a plachetelor. Rezultatele studiilor ISIS-2 și RISC au demonstrat o reducere a incidenței IMA și a mortalității cu 70%, în administrarea aspirinei pacienților cu SCA [12].

Este bine cunoscut faptul că tratamentul cu aspirină, datorită reducerii agregării plachetare, este asociat cu scăderea mortalității și a morbidității la toți pacienții cu manifestări ale afectării coronariene și în special, cu IMA. Conform datelor literaturii de specialitate, doza optimă cu efect antitrombotic a aspirinei este de 75-150 mg în zi, cu mărirea acesteia la 150-300 mg, în cazul când e nevoie de un efect imediat [2].

**Beta-blocantele.** Există evidențe certe că tratamentul cu beta-blocante și controlul metabolic riguros cu insulină îmbunătățesc prognosticul pacienților diabetici cu IM [23].

Beta-blocantele, conform datelor literaturii de specialitate, micșorează incidența IM repetat cu 20% la diabeticii cu SCA. În același timp, mortalitatea postinfarct o reduc cu 37% la pacienții diabetici versus 13%, la nondiabetici. Trialul Gothenburg cu metoprolol a arătat că această scădere este mult mai importantă la pacienții diabetici față de nondiabetici [23]. Efectul benefic al terapiei beta-blocante în SCA, asociat cu DZ, poate fi explicat prin micșorarea consumului miocardic de oxigen, modificarea metabolismului miocardic cu mărirea utilizării glucozei și reducerea beta-oxidării acizilor grași liberi, ameliorarea disfuncției autonome cardiace prin scăderea tonusului simpatic, reducerea tahicardiei, cu micșorarea ratei infarctului miocardic (IM) repetat, scăderea incidenței aritmiilor maligne și prevenirea morții subite [2,12].

În cazul insulinoterapiei se dă prioritate beta-1 antagoniștilor selectivi, iar în insulinorezistența substanțială sau angiopatia arterială periferică alfa-1-beta antagoniștilor adrenergici, asemeni carvedilolului [2].

Tratamentul cu beta-blocante ameliorează prognosticul pacienților diabetici cu SCA. Efectul antiischemic al beta-blocantelor este datorat reducerii ritmului, contractilității cordului și valorilor tensiunii arteriale. Beneficiile utilizării acestor preparate la pacienții cu SCA a fost confirmată de rezultatele studiilor MIAMI și ISIS-1 [12].

**Inhibitorii enzimei de conversie (IEC).** Rezultatele studiilor efectuate au pus în evidență faptul că utilizarea IEC duce la atenuarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce influențează morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Studiul GISSI-3 a demonstrat că administrarea IEC în infarctul miocardic acut reduce mortalitatea pacienților diabetici la 6 luni cu 16,1% versus 12,9% la pacienții randomizați cu placebo [29].

Acțiunea cardioprotectoare a IEC se manifestă prin ameliorarea rezervei coronare, reducerea evoluției către insuficiență cardiacă, reducerea mortalității postinfarct, scăderea hipertrofiei și a fibrozei miocardice, prevenirea toleranței la nitrați, scăderea activității inhibitorului plasminogenului (PAI-1). Se presupune că IEC ar avea și o acțiune antiischemică, gena careia este complexă. Ea poate fi explicată prin micșorarea pre- și postsarcinii, ca urmare a dilatării vasculare sistemice, prin modularea activității neuroendocrine (catecolaminele, angiotensina, vasopresina, serotonina) și prin vasodilatarea coronariană nemijlocit. IEC, acționând asupra celulelor musculare netede și celulelor endoteliale, influențează diametrul arterelor magistrale. S-a determinat acțiunea benefică a inhibitorilor asupra elasticității vaselor. Micșorând rigiditatea arterelor, aceștia duc la scăderea rezistenței

vasculare periferice. IEC condiționează regresia hipertrofiei VS, ameliorând funcția sistolică a cordului. Prin urmare, efectele inhibitorilor ameliorează perfuzia miocardului și micșorează necesitățile miocardului în oxigen, ceea ce influențează favorabil prognosticul acestor pacienți [30].

În plus, IEC oferă beneficii în ceea ce privește ameliorarea metabolismului glucozei, diminuând rezistența la insulină. Această afirmație este confirmată de rezultatele studiului HOPE, în care a fost obținută reducerea incidenței diabetului zaharat la administrarea ramiprilului [12]. Reacții secundare sau intoleranța la medicament pot, fără îndoială, să impună evitarea unor droguri, dar un IEC ar fi de dorit să nu lipsească din schema de tratament, cu excepția cazului în care provoacă angioedem.

**Tratamentul hipolipemiant.** Rezultatele studiilor 4S, CARE și LIPID au demonstrat micșorarea cu 70% a riscului mortalității cardiovasculare și a evenimentelor coronariene recurente la administrarea tratamentului hipolipemiant cu normalizarea spectrului lipidic. Pentru corijarea modificărilor profilului lipidic se recomandă adoptarea unei strategii terapeutice ce va include utilizarea statinelor și fibratilor în raport cu tipul dislipidemiei, uneori fiind utilă asocierea lor [28].

**Revascularizarea și reperfuzia în SCA și DZ.** Deoarece prevalența DZ este în creștere, problemele privind modalitățile de revascularizare și reperfuzie la diabeticii coronarieni sunt amplu comentate în literatura de specialitate. La pacienții cu SCA, cu supradenivelarea segmentului ST și diabet, tromboliza s-a dovedit a fi mai puțin eficientă. Analiza datelor a 11 studii randomizate a demonstrat o rată mai înaltă a supraviețuirii la pacienții diabetici cu angioplastie primară comparativ cu tratamentul trombolitic [2].

Conform datelor literaturii de specialitate, aplicarea stenturilor farmacologic active la diabeticii cu evenimente coronariene acute ameliorează evident prognosticul. Revascularizarea precoce în SCA protejează miocardul viabil și previne progresia spre infarct miocardic sau deces.

Rezultatele obținute de A. Norhammar și coautorii (2004) au demonstrat o reducere postintervențională a incidenței complicațiilor cardiovasculare la diabetici de la 29,9% la 20,6% versus 12,% la 8,9% la nondiabetici [31].

Deși un număr crescut de pacienți cu diabet zaharat sunt supuși procedurilor de revascularizare coronariană, există o serie de factori ce limitează beneficiile revascularizării în DZ: prevalența crescută a afectării coronariene difuze, evoluția nefastă după efectuarea angioplastiei, datorită restenozei frecvente și evoluției accelerate a aterosclerozei, rata înaltă a mortalității la diabetici în timpul intervențiilor și postintervenției [32].

Studiul BARI, unul dintre cele mai vaste studii, care a înrolat 15 809 pacienți (19% diabetici), a avut ca obiectiv primar să compare rezultatele obținute prin două modalități diferite de revascularizare la supravegherea de durată. Acest studiu a demonstrat că mortalitatea la 5 ani a pacienților diabetici cu afectare bi- și tricoronariană a fost de 35% după angioplastie și semnificativ mai mică, respectiv 19%, după bypass aortocoronarian. Supraviețuirea la 10 ani a fost corespunzător de 46%, după angioplastie, și de 60%, după bypass aortocoronarian [19].

Conform datelor literaturii, pacienții diabetici supuși revascularizării miocardului prezintă un risc crescut pentru apariția ulterioară a complicațiilor, cu înrăutățirea prognosticului. DZ crește riscul letalității perioperatorii de 1,4 ori. De asemenea, s-a determinat o mortalitate precoce postoperatorie, după bypass aortocoronarian de 5% la diabetici comparativ cu 2,5%, la nondiabetici [19]. În același timp, DZ rămâne a fi un important factor de risc al infarctului miocardic repetat și al decesului la pacienții coronarieni, inclusiv la cei tratați intervențional [31].

Deoarece atât incidența cât și prevalența diabetului la nivel mondial crește rapid, evenimentele coronariene acute la diabetici au devenit o problemă importantă de sănătate publică, care este și rămâne actuală, pentru a elucida toate problemele controversate în ameliorarea ulterioară a prognosticului acestor pacienți.

#### Referințe bibliografice

1. Rastan A., Thiele H., Schuler G. et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Herz* 2010, 35(2): 70-8.
2. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.*, 2007, Vol. 28, Nr. 1, p. 88-136.

3. Haffner S.M. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur. Heart J. Suppl.*, 2006, Nr. 8, p. 20-25.
4. Howard B., Best L.G., Galoway J.M. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care*, 2006, Nr. 29, p. 391-397.
5. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K. et al. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*, 2006, Nr. 29, p. 32-37.
6. Hammoud T., Tanguay J., Bourassa M. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, Nr. 36, p. 355-365.
7. Berry C., Tardif J., Borassa M. et al. Coronary heart disease in patients with diabetes-part I: recent advances in prevention and non-invasive management. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007; 49(6): 631-642.
8. Bagwe S., Sachdeva R., Mehta J. High-risc acute coronary syndrome patient and cardiac biomarkers in the emergency department: where do we stand? *Eur. Heart J.*, 2007, Nr. 28, p. 1043-1044.
9. J.Philippe, D.Raccah Treating type 2 diabetes: how save are current therapeutic agents? *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63(2): 321-332.
10. Carmen G., Cioviță D. Sindroamele coronariene acute la diabetici. *Medicina Internă*, 2006, Nr. 4, p. 2-3.
11. Bassand J., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur. Heart J.*, 2007, Nr. 28, p.1598-1660.
12. Gingină C., Marinescu M., Băcanu GH. Cordul diabetic. București. 2001, p. 26-60.
13. Wierzbiki A. Diabetic dyslipidaemia: the triad. *Eur. Heart J.*, 2006, 8 (Suppl F), p.30-33.
14. Matikainen N., Taskinen M. Postprandial triglyceride-rich lipoproteins in insulin resistance and type 2 diabetes *Futur Lipidology.* 2008; 3(5): 531-543.
15. Tang E., Wong C., Herbison P. Global registry of acute coronary events(GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am. Heart J.*, 2007, Nr. 151(1), p. 29-35.
16. Cid-Alvarez B., Gude F., Cardoso-Suarez C. et al. Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome *American Heart Journal*, 2009; 158(6): 989-97.
17. Bertoni A.G., Goff D.C., D'Agostino R.B. et al. Diabetic Cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease. The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA), *Diabetes*, 2006, Nr. 29, p. 588-594.
18. Rana B., Lim P., NAAS A. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart*, 2005, Nr. 91, p. 5- 44.
19. МОНОГАРОВА Ю., ШОНБИН А., МИРОЛЮБОВА О. Сравнительная оценка результатов коронарного шунтирования у больных с сахарным диабетом. *Хирургия сердца и сосудов* 2006, № 2, с. 29-32.
20. NAGHAVI M., LIBBY P., FALK E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation*, 2003, Nr. 108 p.1664-1672.
21. MANDEZWEILG L., BATTLER A., BOYCO V. et al. The Second Euro Heart Survey on acute coronary syndrome: characteristics, treatments and outcomes of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.*, 2006, Vol. 27, Nr. 9, p. 2285-2293.
22. WILSON W.H., MAROO A., YOUNG J.B. Ischemic heart disease and congestive heart failure in diabetic patients. *Medical Clinics of North America*, 2004, Vol. 88, Nr. 4, p. 241-250.
23. Gingham C., Iliescu C., Ciovița D. Particularități ale sindroamelor coronariene acute în diabetul zaharat *Medicina Modernă* 2006(5) 241-242.
24. Mccallum R. Fischer M. Comparing cardiovascular outcomes in diabetes studies *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2006; 6(3), p.111-118.
25. Fonseca V., Desouza C., Asnani S. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Review*, 2004, Nr. 25 (1), p. 153-175.
26. Deedwania P., Kasiborod M., Barrett E. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. *Circulation* 2008, V.117, P. 1610-19.
27. Hîncu N., Niță C. Abordarea practică a controlului glicemic în diabetul zaharat tip 2. *Hipocrate* 2009, Nr.34, p.62-66.
28. Chaiperson F., Bax J., Betriu A. Et al Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation *Eur. Heart J.*, 2008, 29, 2909-2945.
29. Jouven X., Lemaitre R., Rea T. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death *Eur. Heart J.*, 2005, Nr. 24, p. 56-61.



30. Чилкина Н., Хасаев А., Абусуеева З. Клинико-метаболические и антиишемические эффекты ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и его роль в процессе ремоделирования левого желудочка у больных с диабетическим сердцем. *Кардиология*, 2006, № 9, с.15-18.

31. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E. et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, Nr.43 (4), p. 585-591.

32. Sanches J., Gonzalez V., Bodi V. Invasive strategy in patients with advanced diabetes and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Angiographics findings and clinical PREDICAR study results. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2006, Nr. 59, p. 321-328.

### Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) se asociază cu un risc sporit pentru dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare și o rată crescută a mortalității. S-a constatat că o pătrime din pacienții cu evenimente coronariene acute suferă de diabet. DZ influențează nefavorabil prognosticul acestor pacienți. Din aceste considerente este necesară aplicarea unui tratament mai intens la această categorie de pacienți cu risc înalt, în special al celor cu SCA.

### Summary

Diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular complications and a high mortality in patients with ACS. About one-quarter of patients who present an acute coronary syndrome have DM. Diabetes affects the prognosis of these patients. This suggests the importance of a more aggressive treatment in this high-risk population of patients, particularly during the ACS.

### Резюме

Сахарный диабет у пациентов ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и большой смертностью. Выяснилось что четверть пациентов с острым коронарным синдромом страдают диабетом. Сахарный диабет влияет на прогноз этих пациентов в худшую сторону. Поэтому лечение больных из этой группы с высоким риском, особенно с острым коронарным синдромом, должно быть более интенсивным.

## REGLAREA TONUSULUI CORONARIAN PRIN HIPERPOLARIZARE: MECANISM COMPENSATOR ÎN DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ

**Valeriu Cobeț**, dr. în biologie, conf. univ.

Institutul de Cardiologie, Laboratorul Cardiomiopatii și miocardite

Factorii metabolici locali joacă un rol primordial în reglarea perfuziei coronariene, mediatorul de bază în acest sens fiind factorul derivat de endotelium, cu efect vasodilatator pronunțat, evidențiat circa 3 decenii în urmă de către R. Furchgott și J. Zawadzki [1] și identificat ulterior de S. Moncada [2] drept oxid nitric (NO). Acesta promovează acțiunea coronarodilatatoare a agonistului parasimpatic, a bradikininei și adenozei, eliberarea căruia poate urma și la stimularea receptorilor endoteliali  $\alpha$ -2-adrenergici, precum și a receptorilor endotelinei-1 (ET-1) de tip B. Răspunsul coronarian mediat prin NO este definit, astfel, drept răspuns dependent de endotelium. Disfuncția endotelială determinată predilect de ateroscleroză, este, de regulă, asociată de expresia „în jos” a enzimei de sinteză a NO în manieră constitutivă (NO<sub>Sec</sub>) și/sau de receptivitatea ei redusă la acțiunea stimulilor relevanți (fenomenul de internalizare în complexul proteic al caveolinei-1) [3] și conduce la tulburarea reactivității coronariene și, respectiv, la micșorarea rezervei funcționale coronariene. De menționat că NO este mediatorul principal al relaxării arterelor coronariene de calibr mare și mediu (cantonate preponderent în zona epicardială a miocardului), iar controlul vasomotricității arterelor mici (arteriolele de calibr >100  $\mu$ m), care formează rețeaua vasculară a epicardului, este realizat nu numai prin NO, dar și prin prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), derivat al acidului arahidonic în cascada declanșată de ciclooxigenaza-2 (figura 1).

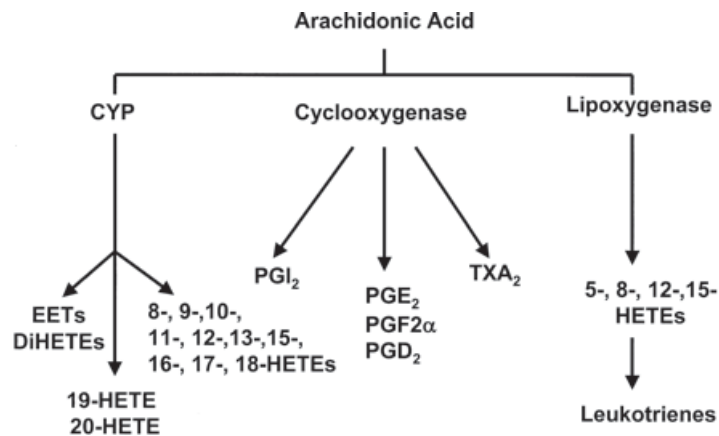


Figura 1. Derivații acidului arahidonic, formați prin participarea a 3 enzime: citocrom P450, ciclooxigenaza și lipooxigenaza [4]

De menționat că o altă familie de derivați finali ai acidului arahidonic, metabolizat prin intermediul citocromului P450 din endoteliocit, acizii epoxieicosatrienoici (EETs), de asemenea relaxează vasele, inclusiv cele coronariene, dar independent de NO, grație cărui fapt au nimerit în priza atenției la conotația posibilității reglării perfuziei coronariene în cazul disfuncției endoteliale. Mai mult decât atât, anume EETs au fost recunoscuți drept factorul derivat de endoteliu, cu acțiune hiperpolarizantă asupra miocitului neted coronarian, existența căruia a fost demonstrată inițial pe plan funcțional. Efectul vasorelaxant este mediat prin canalele de potasiu din membrana miocitului, deschise de către EETs și care rezultă în blocarea influxului de calciu în sarcoplasmă. L. Borbouse și colab. (2009, 2010) relatează într-o serie de comunicări recente, că afectarea acestui mecanism în sindromul metabolic este o cauză oportună a deprecierii rezervei coronariene și a limitării coronarodilatării postischemice [5, 6, 7], iar N. Rusch (2009) sugerează că disfuncția canalelor de potasiu și a pompei  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza compromise funcționalitatea atât a miocitului neted coronarian, cât și a cardiomiocitului [7].

B. Larsen și colab. (2006) au demonstrat pe artere izolate umane că EETs realizează un efect dilatator al mostrelor endoteliu-denudate, în manieră dependentă de doză, similar celui atestat pe coronarele cu endoteliu intact (figura 2) [8].

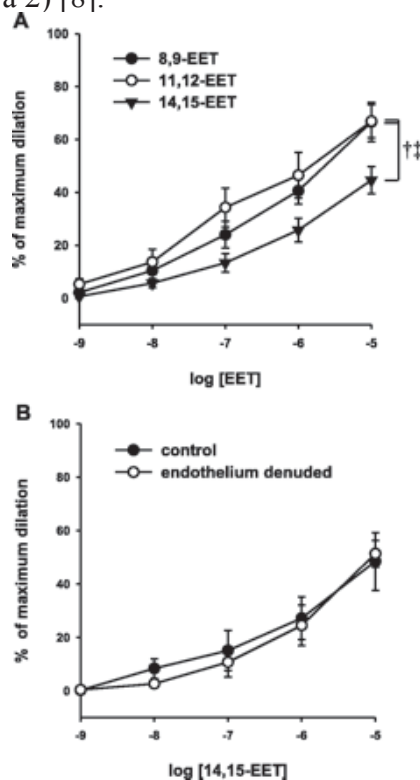


Figura 2. Efectul EETs pe artere coronare umane izolate: denudarea lor nu modifică efectul coronarodilatator atestat pe vase cu endoteliu intact (control) [8]

Remarcabil, că EETs exercită și *in vivo* efect coronarodilatator la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, în raport direct cu doza aplicată, iar expresia citocromului P450 în arterele coronariene și, în special, în miocard, este crescută. În cazul blocării enzimei de sinteză a EETs, efectul coronarodilatator al acestora, mediat prin mecanismul de hiperpolarizare indispensabil de canalele de potasiu  $K_{Ca}$ , este abolit.

De îndată ce au apărut evidențe asupra posibilității relaxării arterelor coronariene printr-un mecanism independent de NO și de vitalitatea endoteliului, aranjamentele ce vizează contribuția canalelor de potasiu în acest fenomen au fost supuse unui studiu direcționat și aprofundat.

Entitatea mecanismului de hiperpolarizare se reduce la faptul că activarea canalelor de potasiu produce creșterea potențialului negativ din interiorul miocitului (în baza efluxului pasiv al cationului) până la valori de peste -80 mV, ceea ce rezultă în închiderea canalelor lente de calciu și relaxarea vasului coronarian. Inhibiția canalelor de  $K^+$  prin tetraetilamoniu (blocator neselectiv) conduce la creșterea influxului de calciu în sarcoplasmă la acțiunea stimulilor ce determină un diapazon de voltaj cuprins în limitele -60-40 mV [10]. Acțiunea 4-aminopiridinei (blocant al canalelor de  $K^+$  voltaj dependente,  $K_V$ ) de asemenea se manifestă prin contracția arterelor coronariene izolate [11].

Actualmente sunt individualizate mai multe tipuri de canale de potasiu în membrana miocitului neted coronarian, care sub acțiunea diferitor stimuli facilitează hiperpolarizarea acestuia, tradusă funcțional prin fenomenul de relaxare. În cadrul atestării eficienței fiecărui canal asupra gradului de relaxare a vasului coronarian au fost demarcate 3 tipuri mai importante: 1)  $K_{Ca}$  – canalele activate prin intermediul ionilor de calciu; 2)  $K_V$  – canalele voltaj dependente și 3)  $K_{ATP}$  – canalele dependente de *pool*-ul ATP [12].

Derivații EETs ai acidului arahidonic activează predilect canalele  $K_{Ca}$ . S. Zhu și colab. (2002) aduc dovezi și asupra capacității prostaglandinelor  $E_2$  de a relaxa arterele coronariene umane prin intermediul activării acestui tip de canale de  $K^+$  [13].

Chiar și în cazul creșterii expresiei miocardice a citocromului P450 rata de sinteză a EETs este relativ joasă, fapt ce limitează rezerva funcțională coronariană pe fundalul disfuncției endoteliale. H. Miura și colab. (2003) relatează în acest context că reactivitatea arterelor coronariene umane mediată prin flux poate fi afectată nu numai prin inhibiția citocromului P450, dar și prin inhibiția catalazei, fapt ce sugerează implicația peroxidului de hidrogen ( $H_2O_2$ ) în dilatarea vaselor inimii [14]. Mai mult decât atât, blocarea canalelor de potasiu  $K_{Ca}$  din miocitele netede coronariene bruiază efectul coronarodilatator al peroxidului de hidrogen, fapt ce indică că acesta din urmă poate fi acceptat drept un factor ce dilată arterele coronariene prin mecanismul de hiperpolarizare. Cel puțin 2 oportunități oferă avantaje certe radicalului liber de oxigen față de EETs în planul reglării perfuziei coronariene, în primul rând, pe fondalul disfuncției endoteliale: 1) peroxidul de hidrogen inhibă activitatea citocromului P450 [15]; 2)  $H_2O_2$  este sintetizat în cantități mult mai mari decât EETs în cardiomiocite, în cadrul stresului oxidativ, intensitatea căruia este mult crescută în afecțiunile cardiace.

Astfel, peroxidul de hidrogen, după cum menționează Wolfgang Graier și Markus Hecker (2008), „se resemnează din inamic al celulelor cardiace în aliat, pe motivul capacității lui superioare de a dilata arterele coronariene independent de funcționalitatea endoteliului” [16].

Așadar, conceptul expus inițial în anii '90 ai secolului XX, privind existența unui factor endotelial hiperpolarizant [17], este nu numai confirmat, dar și lărgit la conotația utilității și altor celule (*e.g.* cardiomiocitul și miocitul neted coronarian) de a elibera factori cu efect coronarodilatator promovat prin fenomenul de hiperpolarizare: EETs și  $H_2O_2$ .

Peroxidul de hidrogen stimulează efluxul de potasiu din miocitul neted coronarian nu numai prin activarea canalelor  $K_{Ca}$  *per se*, dar și prin intermediul sechestrării calciului din rezervele intracelulare ale endoteliocitului (*i.e.* reticulul endoplasmatic), în urma activării receptorilor  $InsP_3$  (inozitolfosfați), care prin mecanismul electrogenic facilitează ulterior deschiderea canalelor de potasiu ale miocitului [18]. De observat, că efectul coronarodilatator al antioxidanților tiolici estimat anterior nu a putut fi explicat până când nu s-a identificat acțiunea acestora de a stimula expresia receptorilor  $InsP_3$ , precum și a reacției de transformare a anionului superoxid în peroxid de hidrogen în endoteliocitul coronarian.

T. Griffith (2004) susține vizavi de mecanismul electrogen al fenomenului de hiperpolarizare și

rolul joncțiunilor miocito-endoteliale și miocito-miocitare în promovarea și diseminarea efectului coronarodilatator [19]. Respectiv, remodelarea peretelui arterelor coronariene se anunță în detrimentul relaxării adecvate a acestora și a realizării fenomenului coronarian Gregg.

H. Tomioka și colab. (2001) aduc la apel date care demonstrează că blocarea joncțiunilor intercelulare și/sau a canalelor de potasiu  $K_{Ca}$  din membrana miocitului neted coronarian reduc substanțial efectul coronarodilatator mediat prin activarea receptorilor  $InsP_3$  și superfluul de calciu în endotelio-cit, deci prin mecanismul hiperpolarizant electrogen [20] și confirmă, în fond, ipoteza lui T. Griffith [18].

H. Shimokawa și colab. (2005) au detectat pe diferite tipuri de artere efectul vasodilatator al peroxidului de hidrogen exogen mediat, prin activarea canalelor miocitare  $K_{Ca}$ , care s-a asociat cu activarea catalazei și deprecierea mecanismului electrogen de hiperpolarizare inițiat de endotelium [21].

Astfel, reglarea (cel puțin în condiții normale) a stocului de  $H_2O_2$  eliberat de endotelio-cit, cât și de alte celule cardiace, se efectuează printr-un sistem de comunicare intercelulară, molecula de semnalizare a căruia fiind însuși peroxidul de hidrogen. Această inerență este oportună în controlul gradului și a timpului de dilatare a diferitor segmente arteriale ale bazinului coronarian prin mecanismul de hiperpolarizare, precum și în prevenirea acumulării excesive a radicalului liber în endotelium, unde acesta facilitează oxidarea LDL și traficul lor transendotelial, expresia citokinelor și chemokinelor, a moleculelor de adeziune etc.

Y. Hayabuchi și colab. (1998) au decelat în cadrul estimării efectului peroxidului de hidrogen asupra reactivității coronariene porcine proprietatea acestuia de a stimula direct guanilat ciclaza ciclă, ce rezultă în generarea de GMPc, care, în felul acesta, reprezintă încă un mecanism important al relaxării miocitului neted coronarian [22]. Ulterior D. Dong și colab. (2008) au stabilit că peroxidul de hidrogen poate stimula canalele de potasiu activate de calciu în endotelio-cit uman din cultura de celule, prin mecanismul dependent de GMPc [23]. Inhibiția NOsec nu a abolit acest efect, fapt ce poate sugera capacitatea peroxidului de hidrogen de a induce hiperpolarizarea miocitului neted coronarian prin mecanismul electrogen, fără a solicita oxidul nitric, ceea ce este oportun în disfuncția endoteliumului coronarian. Cu toate acestea, potrivit datelor obținute de către N. Trengchaisri și L. Kuo (2003), efectul coronarodilatator al  $H_2O_2$  este parțial redus atât în denudarea endoteliumului, cât și în blocarea sintezei  $PGE_2$  prin inhibiția ciclooxigenazei-1 [24]. Blocarea sintezei prostacilinei nu a influențat, însă, relaxarea arterei coronariene izolate perfuzate cu peroxid de hidrogen. Prin urmare, acesta din urmă stimulează sinteza endotelială a prostaglandinei  $E_2$ , care activează *per se* canale  $K_{Ca}$  și provoacă hiperpolarizarea miocitului neted coronarian, determinând dilatarea coronariană.

Peroxidul de hidrogen se anunță a fi implicat și în protecția miocardului în sindromul de ischemie-reperfuzie, asociat de acumularea excesivă a anionului superoxid, care prin dismutare este metabolizat în  $H_2O_2$ . J. Zweier și colab. (2008) au demonstrat *in vivo* că infuzia supeoxid-dismutazei conduce relevant la majorarea concentrației de  $H_2O_2$  în sinusul coronarian al cordului murin expus ischemiei regionale, fapt ce s-a manifestat printr-un set de beneficii: 1) creșterea fluxului coronarian reactiv (postischemic); 2) perfuzia mai bună a zonelor subendocardice; 3) restabilirea mai concludentă a contractilității și a funcției lusitrope a miocardului; 4) consumul sporit al oxigenului de către cardiomiocite [25]. Ultimele 2 iminente sunt plauzibil legate de activarea canalelor  $K_{ATP}$  ale sarcolemei cardiomiocitului.

G. He și C. Yang au publicat încă în 1997 [26] rezultatele superioare ale cardioplegiei prin hiperpolarizare *versus* depolarizare, sub aspectul protecției antischemice a miocardului și a endoteliumului, mecanismele autentice ale acestui fenomen rămânând atunci neelucidate.

Producția peroxidului de hidrogen în miocard este strâns dependentă de rata consumului de oxigen. În medie 23 nmol/L de  $H_2O_2$  se formează la consumul unui  $\mu\text{mol/L}$  de  $O_2$ .

S. Saitoh și colab. (2006) au stabilit la această conotație o corelare concludentă între consumul de oxigen, stimulat prin tahicardie sau norepinefrină, și stocul miocardic de peroxid de hidrogen, iar acesta din urmă se corelează, de asemenea, semnificativ cu valoarea fluxului coronarian al cordului de șobolan (figura 3) [27].

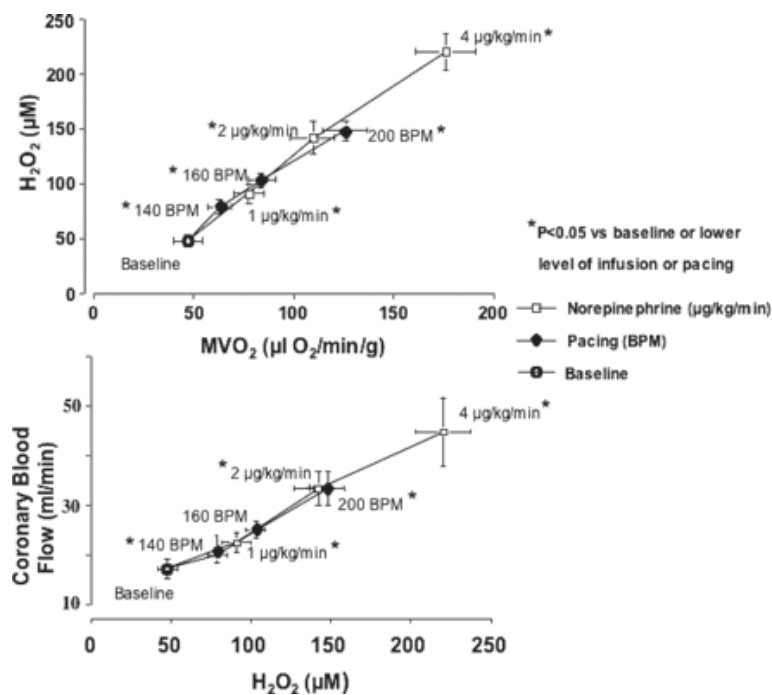


Figura 3. Fluxul coronarian se corelează autentic cu concentrația de  $H_2O_2$ , care depinde direct de gradul de consum al oxigenului

Infuzia intracoronariană a catalazei, asociată cu deprecierea cantitativă a peroxidului de hidrogen, nu a modificat indicii circulației sistemice, dar a redus viteza volumetrică a perfuziei coronariene cu circa 27%. De menționat, că infuzia intracoronariană a antagonistului canalelor  $K_V$  (4-aminopiridina) a micșorat substanțial atât fluxul coronarian, cât și consumul de oxigen, fapt ce sugerează că protecția miocardului prin hiperpolarizare cu peroxidul de hidrogen este mediată prin canalele de potasiu voltaj dependente.

Astfel, peroxidul de hidrogen reprezintă un factor metabolic important de acordare a fluxului coronarian de efort la necesitățile metabolice (*i.e.* consumul de oxigen) ale miocardului, sursa principală de sinteză fiind cardiomiocitul și anume aparatul mitocondrial (lanțul de transport al electronilor). Dacă în cardiomiocit stimulul de sinteză a  $H_2O_2$  este intensitatea metabolismului oxidativ, atunci în endoteliocitul coronarian – intensitatea stresului hemodinamic local laminar (*shear-stress*), care deformează citoscheletonul peretelui vascular, rezultând în activarea unor receptori mecanici speciali ce declanșează prin molecule de semnalizare, neidentificate până în prezent, formarea de peroxid (figura 4) [28]. Odată eliberat,  $H_2O_2$  difuzează de la endoteliocit și de la cardiomiocit spre miocitul neted coronarian, unde activează canalele de potasiu ( $K_{Ca}$  și  $K_V$ ), provoacă hiperpolarizarea acestuia și, respectiv, relaxarea arterei coronariene (figura 4) [28].

Merită o atenție deosebită faptul că peroxidul de hidrogen este factorul principal de relaxare a arteriolelor de rezistență de calibr mic ( $<100 \mu m$ ) în cadrul reactivității coronariene mediate prin flux [29], care sunt mult mai intensiv expuse acțiunii detrimentală a stresului miocardic, determinat de indicele rigidității diastolice a miocardului.

Studii recente demonstrează că peroxidul de hidrogen este și unul din mediatorii efectului coronarodilatator al bradikininei, o nonapeptidă cu rol important în reglarea tonusului bazal al microcirculației coronariene, inclusiv în stările de ischemie a miocardului [30, 31], fapt ce confirmă, de altfel, evidențele unor studii anterioare cu privire la mecanismul de hiperpolarizare inerent acestui factor metabolic [32, 33]. Cu toate acestea, bradikinina prin activarea receptorilor endoteliali  $B_2$ , induce eliberarea oxidului nitric și a prostaciclinei. Deci, în cadrul afecțiunilor endoteliale și disfuncției sau expresiei „în jos” a receptorilor  $B_2$ , efectele bradikininei asupra sistemului coronarian sunt mediate prin receptorii  $B_1$ , cantonați pe miocitele netede coronariene, expresia cărora este majorată în afecțiunile cardiace, iar activarea lor induce hiperpolarizarea miocitului prin intermediul  $H_2O_2$  [34, 35, 36].

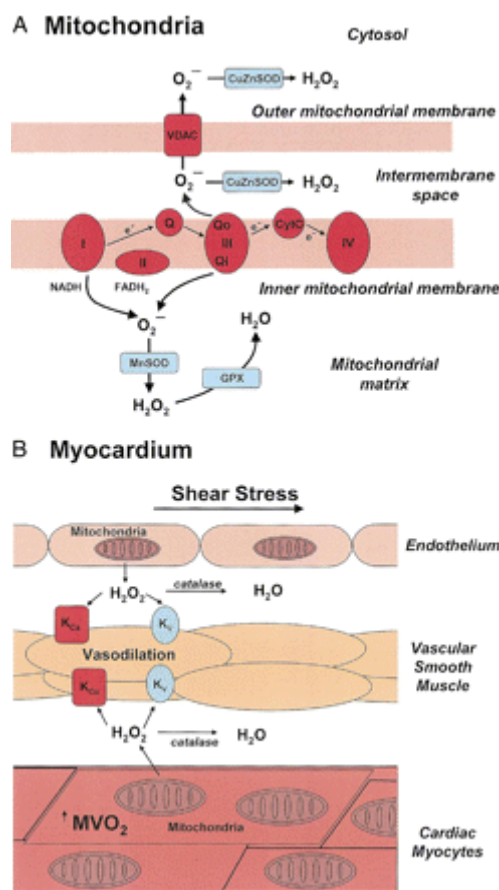


Figura 4. A – Schema formării  $H_2O_2$  în aparatul mitocondrial al celulelor cardiace. B –  $H_2O_2$  de origine endotelială și cardiomiocitară induce hiperpolarizarea miocitului neted coronarian

Deosebit de important se estimează rolul peroxidului de hidrogen în prezervarea marjei coronariene vizavi de impactul contondent al diabetului zaharat asupra endoteliului coronarian, acesta fiind recunoscută drept factorul metabolic cheie de realizare a fenomenului coronarian Gregg [37], mai ales, că  $H_2O_2$  ameliorează *per se* și transportul glucozei în celulă [38].

Al treilea tip de canale de potasiu ( $K_{ATP}$ ) sunt activate de adenzină, prin intermediul receptorilor  $A_1$ , dar aceasta nu este implicată concludent în reglarea tonusului bazal al arterelor coronariene, efectul ei coronarodilatator fiind, totodată, strâns dependent de capacitatea endoteliului privind eliberarea oxidului nitric.

Așadar, disfuncția endoteliului coronarian compromite efectul vasodilatator mediat prin oxidul nitric al mediatorului parasimpatic, precum și al unor factori metabolici, cum ar fi bradikinina și adenzina. Totodată, mecanismul de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian, amorțat în cadrul activării canalelor de potasiu ( $K_{Ca}$ ,  $K_{ATP}$  și  $K_V$ ), provoacă relaxarea eficientă a arterelor coronariene și previne declinul rezervei funcționale coronariene. Fenomenul de hiperpolarizare poate fi indus prin acțiunea derivaților acidului arahidonic (acizii epoxieicosatrienoici, prostaglandinele  $I_2$  și  $E_2$ ), a adenzinei și, în special, a peroxidului de hidrogen. Acesta din urmă câștigă cele mai multe sufragii pentru a fi estimat drept factorul metabolic cheie în reglarea fenomenului coronarian Gregg, întrucât activează numărul superior de canale de potasiu; sursa lui principală de sinteză este cardiomiocitul și, astfel, acțiunea sa coronarodilatatoare nu poate fi subjucată de leziunile endoteliului coronarian. Periclitarea mecanismului de hiperpolarizare se asociază cu augmentarea semnificativă a efectului coronarocnstrictor al endotelinei-1.

#### Referințe bibliografice

1. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288: 373-376.
2. Moncada S. Biosynthesis of nitric oxide from L-Arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol.*, 1989; 38: 1709-1715.

3. Maniatis N., Brovkovich V., Allen S., et al. Novel mechanism of endothelial nitric oxide synthase activation mediated by caveolae internalization in endothelial cells. *Circulation Research*, 2006; 99(8): 870-877.
4. Roman R. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol. Rev.*, 2002; 82: 131-185.
5. Barbouse L., Dick G., Asano S., et al. Impaired function of coronary BK<sub>Ca</sub> channels in metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 297: H1629-H1637.
6. Borbouse L., Dick G., Payne G., et al. Metabolic syndrome reduces the contribution of K<sup>+</sup> channels to ischemic coronary vasodilation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010, 298(4): H1182-H1189.
7. Borbouse L., Dick G., Payne G., et al. Contribution of BKCa channels to local metabolic coronary vasodilation: effects of metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010; 298(3): H966-H973.
8. Larsen B., Miura H., Hatouma O., et al. Epoxyeicosatrienoic and dihydroxyeicosatrienoic acids dilate human coronary arterioles via BK<sub>Ca</sub> channels: implications for soluble epoxide hydrolase inhibition. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 290: H491-H499.
9. Rusch N. BK-channels in cardiovascular disease: a complex story of channel dysregulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 297(5): H1580-H1582.
10. Iwaki M., Mizobuchi S., Nakaya Y., et al. Tetraethylammonium induced coronary spasm in isolated perfused rabbit heart: a hypothesis for the mechanism of coronary spasm. *Cardiovasc. Res.*, 1987; 21: 130-139.
11. Nakazawa M., Mustafa S. Effects of adenosine and calcium entry blockers on 3,4-diaminopyridine-induced rhythmic contractions in dog coronary artery. *Eur. J. Pharmacol.*, 1988; 149: 345-349.
12. Dick G., Tune J. Role of potassium channels in coronary vasodilation. *Exp. Biol. Med.*, 2010; 235: 10-22.
13. Zhu S., Han G., White R. PGE<sub>2</sub> action in human coronary artery smooth muscle: role of potassium channels and signaling cross-talk. *J. Vasc. Res.*, 2002; 39: 477-88.
14. Miura H., Bosnjak J., Ning G., et al. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circ. Res.*, 2003; 92: e31-e40.
15. Larsen B., Gutterman D., Sato A., et al. Hydrogen peroxide inhibits cytochrome P450 epoxygenases: interaction between two endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circulation Research*, 2008; 102: 59-67.
16. Graier W., Hecker M. Endothelial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: a bad guy turning good? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28(10): 1691-1693.
17. Vanhoutte P. Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history. *Pharmacol. Res.*, 2004; 49: 503-508.
18. Edwards D., Li Y., Griffith T. Hydrogen peroxide potentiates the EDHF phenomenon by promoting endothelial Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28: 1774-1781.
19. Griffith T. Endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: do gap junctions provide a unifying hypothesis? *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 141: 881-903.
20. Tomioka H., Hattori Y., Fukao M., et al. Role of endothelial Ni<sup>2+</sup>-sensitive Ca<sup>2+</sup> entry pathway in regulation of EDHF in porcine coronary artery. *Am. J. Physiol.*, 2001; 280: H730-H737.
21. Shimokawa H., Morikawa K. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2005; 39: 725-732.
22. Hayabuchi Y., Nakaya Y., Matsuoka S., Kuroda Y. Hydrogen peroxide induced vascular relaxation in porcine coronary arteries is mediated by Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Heart Vessels*, 1998; 13(1): 9-17.
23. Dong D., Yue P., Yang B., Wang W. Hydrogen peroxide stimulates the Ca<sup>2+</sup>-activated big-conductance K channels (BK) through cGMP signaling pathway in cultured human endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.*, 2008; 22(1-4): 119-126.
24. Trengchaisri N., Kuo L. Hydrogen peroxide induces endothelium-dependent and -independent coronary arteriolar dilation: role of cyclooxygenase and potassium channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003; 285(6): H2255-H2263.
25. Zweier J., Liu B., Xu Y., He G. Formation of hydrogen peroxide and reduction of peroxynitrite via dismutation of superoxide at reperfusion enhances myocardial blood flow and oxygen consumption in postischemic mouse heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 327(2): 402-10.
26. He G., Yang C. Superiority of hyperpolarizing to depolarizing cardioplegia in protection of coronary endothelial function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1997, 114: 643-650.

27. Saitoh S., Zhang C., Tune J., et al. Hydrogen peroxide: a feed-flow dilator that couples myocardial metabolism to coronary blood flow. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2614-2633.
28. Canty J., Iyer V. Hydrogen peroxide and metabolic coronary flow regulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50(13): 1279-1281.
29. Otake A., Saitoh S., Takeishi Y. Hydrogen peroxide generated from cardiac myocytes impacts metabolic dilation in coronary arterioles. *Internat. Heart J.*, 2010, 2: 125-128.
30. Larsen B., Bubolz A., Mendoza S., et al. Bradykinin-induced dilation of human coronary arterioles requires NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29(5): 739-745.
31. Liu Y., Guttermann D. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation. *Basic Res. Cardiol.*, 2009; 104(3): 211-227.
32. Miura H., Liu Y., Guuterman D. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization. *Circulation*, 1999; 99: 3132-3138.
33. Honing M., Smits P., Morrison P., Rabelink T. Bradykinin-induced vasodilation of human forearm resistance vessels is primarily mediated by endothelium-dependent hyperpolarization. *Hypertension*, 2000; 35(6): 1314-1318.
34. Xu J., Carretero O., Sun Y, et al. Role of the B<sub>1</sub> kinin receptor in the regulation of cardiac function and remodeling after myocardial infarction. *Hypertension*, 2005; 45(4): 747-753.
35. Duka I., Duka A., Kintsurashvili E., et al. Mechanisms mediating the vasoactive effects of the B<sub>1</sub> receptors of bradykinin. *Hypertension*, 2003; 42(5): 1021-1025.
36. Su J., Houel R., Heloïre F., et al. Stimulation of bradykinin B<sub>1</sub> receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circulation*, 2000; 101: 1848-1853.
37. Bagi Z., Feher A., Beleznaï T. Preserved coronary arteriolar dilation in patients with type 2 diabetes mellitus: implications for reactive oxygen species. *Pharmacol. Reports.*, 2009; 61: 99-104.
38. Prasad R. Mechanism of stimulation of glucose transport by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: role of phospholipase C. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999; 236(1): 113-122.
39. Lynch F., Austin C., Heagerty A. Adenosine and hypoxic dilation of coronary small arteries: roles of the ATP-sensitive potassium channel, endothelium, and nitric oxide. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 290(3): H1145-H1150.

### **Rezumat**

Sunt elucidate oportunitățile conceptuale ce vizează mecanismul de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian în reglarea perfuziei coronariene. Este evidențiat rolul factorilor metabolici locali, în special a peroxidului de hidrogen, care prin activarea canalelor de potasiu, induce fenomenul de hiperpolarizare și, respectiv, relaxarea arterelor coronariene drept o alternativă a rezervei funcționale coronariene compromise în disfuncția endotelială.

### **Summary**

The article covers the conceptual opportunities concerning the hyperpolarizing mechanism of smooth coronary myocyte in coronary perfusion regulation. The role of some local metabolic factors is stressed, especially of the peroxide hydrogen, which thereby potassium channels activation induce the phenomenon of hyperpolarization and coronary arteries relaxation, respectively, as an alternative of the compromised functional coronary reserve in the endothelial dysfunction.

### **Резюме**

Обсуждены концептуальные особенности механизма гиперполяризации гладкого коронарного миоцита в регуляции коронарной перфузии. Выделена роль локальных метаболитических факторов, в особенности перекиси водорода, которые посредством активации каналов калия индуцируют феномен гиперполяризации и, соответственно, расслабление коронарных артерий, как альтернативу нарушения функционального коронарного резерва при эндотелиальной дисфункции.



# HIPERGLICEMIA ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT

Lilia David, dr. în medicină, conf. cerc.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Hiperglicemia (HG) la internare este întâlnită frecvent la bolnavii cu sindrom coronarian acut (SCA), indiferent de statutul lor diabetic și s-a dovedit a fi un indicator de prognostic nefast și de risc sporit pentru complicații, inclusiv fatale, în special la subiecții fără diabet zaharat (DZ).

Primele constatări privind frecvența înaltă a HG la bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA) au fost făcute acum 40 de ani. Numeroase studii au confirmat ulterior prevalența înaltă a HG și au arătat relația strânsă a acesteia cu riscul crescut de deces și de complicații în spital la pacienții cu IMA. Totuși, mai există un șir de controverse privind definiția HG, mecanismele prin care se dezvoltă reacțiile adverse, metodele optime de dozare și monitorizare ale glicemiei (Gl) pe parcursul spitalizării pentru IMA, rolul și impactul tratamentului hipoglicemic asupra evoluției bolii.

Actualmente lipsește o definiție univoc acceptată a HG în IMA. În analizele publicate au fost considerate diverse nivele de prag pentru HG. Câteva dinte cele mai mari cercetări observaționale și epidemiologice care au inclus pacienți cu IMA cu și fără DZ au stabilit că valoarea Gl la admitere, cât și pe parcursul spitalizării  $> 6.7-8.0$  mm/l a corelat cel mai strâns cu riscul de deces pe termen scurt [1, 2, 3]. Declarația Asociației Americane a Inimii, lansată recent, a recomandat de a considera drept HG nivelul Gl apreciate ocazional  $>8$  mm/l [4]. Deși legătura dintre nivelul Gl și prognosticul IMA este incontestabilă, mai multe studii au evidențiat aspectul nesimilar al acestei relații la diabetici și nediabetici, fapt care presupune că definiția HG ar putea fi diferită în funcție de statutul diabetic al subiectului. La pacienții fără DZ riscul de mortalitate crește treptat, odată ce valoarea Gl depășește  $6,1-6,6$  mm/l, pe când la diabetici riscul sporește peste nivelul de  $11,0$  mm/l [1,5].

**Prevalența.** Rata pacienților cu SCA și HG raportată în literatura mondială variază larg (25% - 58%), fiind determinată de definiția utilizată [1, 4, 6]. Cele mai mari studii observaționale au concluzionat că acest fenomen este unul comun și se constată la 51-58% din pacienții cu IMA [1, 5]. G. Oswald (1987) observă că 20% din bolnavii cu IMA s-au prezentat cu Gl  $>11.0$  mm/l, doar fiecare al cincilea având o hemoglobină glicozilată sugestivă pentru diabet [7]. În studiul suedez recent 25% din pacienți au avut la internare Gl  $>9,4$  mm/l, 22% fiind cunoscuți cu DZ [8]. Registrul american care a inclus 141 680 de pacienți cu IMA și vârsta peste 65 de ani a raportat 15,1% indivizi cu Gl la internare sub  $6,1$  mm/l, 37,6% – în limitele  $7,9-13,3$  mm/l și 20,5% – peste  $13,3$  mm/l. Doar printre ultimii 74% erau diabetici, în celelalte supgrupuri aceștea fiind în minoritate [1]. HG rămâne să fie înregistrată foarte frecvent și în cohortele bolnavilor cu SCA, din care au fost excluși diabeticii. Din 38 864 de pacienți cu IMA fără DZ, spitalizați în clinicile din Marea Britanie, 9,9% subiecți s-au prezentat cu Gl  $>11,1$  mm/l [9]. Conform datelor Registrului francezUSIC 2000 la 16,4% din subiecții nediabetici Gl la internare a constituit  $7,9-9,3$  mm/l, iar la alții 16,7% a depășit acest nivel [10].

La unii bolnavi HG se rezolvă pe parcursul spitalizării, totuși în un număr considerabil de cazuri persistă și la externare. Analiza recentă pe o cohortă de 17 000 de pacienți cu IMA a demonstrat prezența HG persistente [media Gl  $>7,7$  mm/l] la 41% dintre ei, inclusiv la 14% – cu un nivel mediu  $>11,0$  mm/l [5]. De remarcat că HG persistentă severă este raportată semnificativ mai frecvent la bolnavii cu DZ cunoscut (78% vs 26% la cei fără DZ) [11].

**Relația dintre hiperglicemia la internare și mortalitate.** Corelația dintre nivelul crescut al Gl la internare și riscul sporit de mortalitate și complicații la pacienții cu IMA a fost evidențiată și raportată de mai mulți autori [1, 12]. Capes S. și colab. în meta-analiza a 15 studii au constatat că riscul relativ de deces în spital la pacienții nediabetici cu IMA și Gl la internare  $>6,1$  mm/l a fost 3,9 comparativ cu cei normoglicemici. La diabetici riscul a crescut cu 70% la subiecții cu Gl peste  $10,0$  mm/l [13]. Majoritatea studiilor recente au confirmat aceste constatări, înregistrând o creștere semnificativă a riscului de insuficiență cardiacă și de mortalitate pe termen scurt și pe termen lung la bolnavii cu IMA și HG cu și fără DZ cunoscut [6, 14]. Relația respectivă a fost urmărită la bolnavii supuși tratamentului trombolitic [6], angiocoronaroplastiei primare [15] și pe tot spectrul de SCA: IMA cu și

fără elevație de segment ST, angorul pectoral instabil. K. Foo și colab. au demonstrat o relație practic liniară dintre nivelul sporit al Gl la internare și rata de apariție a insuficienței ventriculare stângi sau a decesului pe un lot de 2127 de pacienți cu SCA [16].

La pacienții nediabetici nivelul Gl la internare s-a dovedit un indicator de morbiditate pe termen lung (re-înfarct, remodelare ventriculară, spitalizări pentru insuficiență cardiacă) și de mortalitate [1, 10, 17, 18]. Pe un lot de 737 de subiecți nediabetici, urmăriți în medie timp de 50 de luni, după IMA suportat s-a atestat creșterea riscului de deces cu 4% o dată cu majorarea nivelului Gl la internare cu 1 mm/l [14].

Una dintre cele mai ample analize privind raportul dintre Gl la internare și mortalitate a avut la bază studiul epidemiologic Cooperative Cardiovascular Project efectuat pe 141 680 de pacienți vârstnici cu IMA [1]. A fost demonstrată relația liniară dintre Gl la internare și mortalitatea la 30 de zile și la un an pentru întregul lot, fiind evidențiată și o diferență marcată a acestei corelații la bolnavii cu și fără DZ. Astfel, mortalitatea pe termen scurt și pe termen lung a avut o creștere liniară la nediabetici, pe când la persoanele cu DZ cunoscut aceasta a crescut statistic semnificativ doar la subiecții cu HG severă (>13,2 mm/l). Confruntarea ratelor de mortalitate ajustate după risc la pacienții cu și fără DZ a demonstrat că deși decesul la 30 de zile la nediabeticii cu normoglicemie la internare a fost mai redus față de diabeticii cu nivel similar al Gl, la primii riscul avansează concomitent cu creșterea Gl și îl depășește pe cel al bolnavilor cu diabet la valoarea de 8,0 mm/l.

Analiza retrospectivă a câtorva trialuri clinice randomizate a confirmat corelația strânsă dintre nivelul crescut al Gl și mortalitate la pacienții cu IMA. În studiul CREAT-ECLA, rata de deces la 30 de zile a constituit 6,6% în terțila cu nivelul cel mai mic al Gl și 14% – în terțila cu HG marcată [19]. În studiul HI-5 mortalitatea la 6 luni post IMA a fost semnificativ mai înaltă la pacienții cu media Gl la 24 ore de după spitalizare > 8,0 mm/l [20].

**Relația dintre hiperglicemia persistentă și mortalitate.** În majoritatea studiilor anterioare autorii s-au axat pe valoarea prognostică a Gl la internare, una din cauze fiind disponibilitatea acestui parametru în analiza retrospectivă a bazelor de date. Totodată, valoarea Gl la admitere reprezintă doar o singură măsurătoare în timp și nu poate reflecta expunerea medie la HG. Câteva studii observaționale mici au sugerat importanța prognostică a HG persistente [21-24]. Conceptul privind importanța prognostică a HG persistente a fost confirmat foarte clar de M. Kossiborod și coautorii, pe o cohortă impunătoare de 17 000 de pacienți cu IMA [5]. Rezultatele acestui studiu au demonstrat convingător relația strânsă dintre valoarea medie a Gl în spital și mortalitatea intraspitalicească. A fost urmărită o creștere gradată statistic semnificativă a riscului de deces în spital de la valoarea medie a Gl pe durata spitalizării >6,6 mm/l. Autorii au accentuat diferența marcată în caracterul acestei corelații la pacienții cu și fără DZ cunoscut. Astfel, riscul de deces la nediabetici a prezentat o creștere abruptă de la nivelul Gl de 6,6 mm/l, atunci când la diabetici curba a urcat lent și doar subiecții cu HG susținută marcată (>11,0 mm/l) au avut un risc de deces semnificativ mai înalt față de subiecții cu Gl sub 6,1 mm/l. Media Gl pe durata spitalizării s-a dovedit a discrimina mai clar riscul de deces în spital comparativ cu Gl la internare (C statistic 0,70 vs 0,62,  $p < 0,0001$ ).

A. Svenson a atestat creșterea riscului relativ de deces la 30 de zile cu 46% la bolnavii cu SCA și Gl peste 6,6 mm/l pe parcursul spitalizării față de subiecții la care acest parametru a variat între 3,1 și 6,6 mm/l [21]. A. Goyal, analizând relația dintre modificarea nivelului Gl în primele 24 de ore după spitalizare și mortalitatea la 30 și 180 de zile în IMA, a constatat că creșterea Gl a corelat cu rate mai înalte de deces, iar reducerea – cu ameliorarea supraviețuirii; această corelație a fost urmărită doar la bolnavii nediabetici și a lipsit la cei cu DZ. Autorii studiului nu au reușit să specifice cazurile cu reducere spontană și insulin-mediată a Gl [23].

Analiza epidemiologică din trialurile randomizate care au utilizat tratamentul cu soluție de glucoză, insulină și potasiu (CREAT-ECLA) și din studiul cu control intensiv al glicemiei în IMA (HI-5) a confirmat clar interrelația dintre HG persistentă și riscul sporit de mortalitate [19, 20].

**Glicemia bazală în timpul spitalizării pentru IMA și mortalitatea.** Asocierea nivelului crescut al Gl bazale cu un risc sporit de mortalitate în IMA a fost evidențiată în mai multe studii [22, 25, 26]. Spre deosebire de Gl aleatorie la internare, nivelul crescut al Gl bazale ar reflecta mai obiectiv existența abnormalităților metabolismului glucidic și ar fi un predictor mai bun de evoluție a bolii, atât

pe termen scurt, cât și lung. În acest context, Suleiman și colab. au demonstrat că Gl la internare și Gl *a jeun* au corelat cu mortalitatea la 30 de zile la pacienții nediabetici cu IMA, ultima demonstrând o putere de discriminare mai mare [22]. Același grup de autori pe un lot mai mare și la o supraveghere mai îndelungată a constatat că Gl bazală este un predictor puternic de mortalitate pe termen lung și corelează cu funcția sistolică a ventriculului stâng postinfarct. Gl bazală, ca element component al scorului GRACE a sporit capacitatea acestui instrument în stratificarea riscului la pacienții cu SCA [25]. Asemănător Gl la internare și valorii ei medii în spital, influența nefastă a HG bazale asupra mortalității s-a dovedit a fi mai accentuată la pacienții fără DZ.

**Efectele cardiovasculare ale hiperglicemiei acute în SCA.** HG acută are impact nefavorabil pe prognostic în evenimentele coronariene acute prin numeroase efecte adverse. HG acută declanșează un șir de tulburări metabolice, contribuind la producerea în exces a speciilor reactive de oxigen (SRO), activarea căii polioliol, cu acumulare de sorbitol și fructoză, glicozilarea neenzimatică a proteinelor, cu formarea produșilor finali de glicozilare avansată, activarea proteinkinazei C și a factorului nuclear  $\kappa\beta$ , activarea căii hexozaminei [27]. Multiple studii fiziologice au demonstrat în experiment efectul detrimental direct al HG pe miocardul ischemiat, manifestat prin o varietate de mecanisme care includ promovarea stresului oxidativ, afectarea funcției endoteliale, intensificarea coagulării, glicarea non-enzimatică a glicoproteinelor plachetare cu sporirea agregabilității acestora, amplificarea inflamației, supresia sistemului imun, efectul toxic direct pe miocit, cu inducerea apoptozei [28, 29].

A fost stabilită corelația dintre HG și accelerarea stresului oxidativ cu formarea SRO care pot induce injurie tisulară [27, 30]. Datele studiilor clinice recente arată că fluctuațiile acute ale Gl sanguine și nu HG cronică promovează și susțin dezvoltarea stresului oxidativ la bolnavii cu DZ. Stresul oxidativ sporit are impact pe vasodilatația mediată de oxidul nitric și contribuie la reducerea fluxului coronarian la nivel de microcirculație [31]. Kersten și colegii au constatat asocierea HG severe cu o diminuare a fluxului sanguin colateral în regiunea afectată ce contribuia la creșterea ariei de necroză și formarea unui focar de infarct de dimensiuni mari [32, 33]. În diferite studii HG a fost asociată cu o incidență sporită a ocluziilor coronariene și menținerea unui flux TIMI 0-2 după dezobstrucție, prin apariția și persistența fenomenului „no-reflow” [34]. Utilizând echocardiografia miocardică cu contrast, K. Iwakura a depistat rate mai înalte ale fenomenului „no reflow” după o reperfuzie reușită la pacienții cu HG [35]. Ishihara și col. [36] au stabilit o incidență mai mare a acestui fenomen la pacienții diabetici, dar și la cei fără DZ, care aveau Gl >11,1mm/l. În același studiu, HG se asociază și cu valori mai reduse ale FE, confirmate și de Timmer și colegii [34]. Corelațiile stabilite sunt extrem de importante, dată fiind asocierea fenomenului „no-reflow” cu mortalitatea sporită, iar valoarea FE fiind cunoscută și ca determinant prognostic pe termen lung la pacienții cu IMA. HG favorizează creșterea concentrației moleculelor de adezie tip 1 și a P-selectinei în spațiul intercelular și repartizarea leucocitelor în capilarele și venulele coronare imediat după reperfuzia coronariană promovând fenomenul de „no-reflow” [27,29,30].

Studii pe animale au demonstrat că HG acută abolește mecanismul de precondiționare ischemică, prin reducerea activării canalelor de potasiu ATP-dependente în mitocondrii și susținerea apoptozei [28, 33]. R. Scogmaniglio a urmărit asocierea HG postprandiale la diabetici, cu dezvoltarea defectelor de perfuzie a miocardului determinate de disfuncție microvasculară, care au regresat sub un control adecvat al Gl [4]. În studii clinice a fost stabilită legătura dintre nivelul crescut al Gl în ser și prezența disfuncției endoteliale evaluată prin vasodilatația arterei brahiale endotelium-mediată.

HG s-a asociat cu majorarea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice și cu alungirea intervalului QT, care s-au dovedit a fi reversibile după corecția nivelului Gl [4].

Mai multe studii au stabilit asocierea HG cu o stare protrombotică. În experiment HG acută s-a asociat cu o activitate redusă a activatorului tisular al plasminogenului și un nivel crescut al inhibitorului acestuia [37]. La pacienții cu DZ, în condiții de clampă hiperglicemică dar nu euglicemică, a fost constatată creșterea agregării plachetare, a activității tromboxanului A2 și a factorului von Willebrand [4]. HG acută induce reducerea timpului de înjumătățire a fibrinogenului, stimulează agregarea plachetară, se asociază cu creșterea concentrațiilor de fibrinopeptid A, factor VII, a fragmentelor de protrombină – toate semnalând activitate crescută protrombotică [28]. Aceste modificări facilitează dezvoltarea fenomenelor de tromboză intravasculară caracteristice SCA. HG a corelat cu rate mai

reduse de reperfuție spontană în IMA cu elevație de segment ST [4], cu o evoluție incompletă a segmentului ST elevat [38], cu persistarea ocluziei coronariene după tratamentul trombolitic [39] și cu reperfuție miocardică insuficientă după o angioplastie primară reușită [35, 36].

A fost demonstrată relația pozitivă dintre nivelul crescut al Gl și concentrația markerilor de inflamație vasculară. Studii *in vitro* cât și *in vivo* au raportat corelația dintre HG și elevația nivelului proteinei C-reactive, interleukinei-6 și a factorului de necroză tumorală  $\alpha$ . Ultimul a promovat extinderea zonei de infarct și a indus apoptoza cardiomiocitelor în experiment [40]. În cercetări experimentale a fost demonstrată modificarea transcripțională a factorului intranuclear  $\kappa\beta$ , cu acumulare de metaloproteaze în prezența HG [4, 28].

HG la internare, la bolnavii cu IMA, reflectă frecvent abnormalități glicemice preexistente și nediagnosticsate, dar totodată constituie și un răspuns tranzitor de stres mediat de sistemul nervos autonom, cu eliberare de catecolamine și corticosteroizi. Teoretic, cu cât extinderea necrozei miocardice este mai mare, cu atât este mai crescută și eliberarea de catecolamine și cortizol, având ca efect agravarea fenomenului de insulinorezistență. Deficitul de insulină și excesul de catecolamine reduc utilizarea Gl de către miocardul ischemic, promovând glicogenoliza și recaptarea glucozei prin translocarea receptorilor GLUT-4 de la nivelul sarcolemei [27, 30]. Rezultatul imediat al acestei perturbări metabolice este stimularea lipolizei cu creșterea concentrației de acizi grași liberi circulanți, care în contextul insulinorezistenței și al utilizării reduse a glucozei de către miocard, devin principala sursă energetică care necesită totodată un consum mai mare de oxigen și, astfel, agravează potențial ischemia. Acizii grași liberi sunt toxici pentru miocardul ischemic, promovând fenomenele de distrucție a membranelor celulare și pierderea proprietăților contractile, favorizează apariția unui substrat aritmogen și explică astfel excesul de mortalitate asociat HG [28, 30].

Făcând totalul multiplelor efecte detrimentală ale HG asupra sistemului cardiovascular, se poate presupune, cu multă certitudine, că un control insuficient al Gl pe parcursul spitalizării ar avea impact direct pe evoluția și prognosticul bolii în SCA. Mai mulți investigatori au remarcat atenuarea efectelor nocive ale HG sub tratament cu insulină și corecția nivelului Gl. Este recunoscut un șir de efecte cardiovasculare benefice ale insulinei: profibrinolitice, antiapoptotice, antiinflamatoare, vasodilatatoare, inhibarea generării speciilor reactive de oxigen, ameliorarea funcției endoteliului [4, 30, 41]. De la un timp se discută intens cauza efectului benefic al unui control adecvat al Gl în IMA: normalizarea nivelului Gl, administrarea insulinei sau asocierea acestor două opțiuni. Există evidențe privind lipsa ameliorării prognosticului la insulinoterapie, fără a fi atinsă normoglicemia. Rămâne să fie stabilit dacă corecția HG mediată de insulină îmbunătățește supraviețuirea și reduce complicațiile la pacienții cu SCA.

*Tratamentul intensiv cu insulină, controlul glicemiei și evoluția bolii la pacienții cu sindrom coronarian acut și hiperglicemie*

Corecția Gl în timpul spitalizării ar fi potențial benefică la pacienții cu IMA, ținând cont de efectele nefaste ale HG asupra aparatului cardiovascular și eventualele complicații ale bolii.

Studiile DIGAMI (Diabetes, Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) 1 și 2 sunt cele mai relevante privind controlul Gl la pacienții cu IMA. Studiul DIGAMI 1 (1995) a cercetat efectele terapiei intensive cu insulină în spital (infuzie soluție insulină-glucoză, pentru cel puțin 24 de ore, urmată de insulină în regim multidoze subcutanat) versus strategie antidiabetică opțională la 620 de pacienți cu IMA și DZ sau cu HG >11,0 mm/l. Un control mai bun al Gl a fost obținut sub tratament intensiv (9,6 mm/l vs 11,7 mm/l în grupul de control). În brațul de intervenție a fost urmărit efectul benefic semnificativ pe mortalitate atât la 1 an cât și la 3, 4 ani de urmărire [42]. DIGAMI 1 este la moment unicul studiu randomizat care a avut ca scop corecția HG în IMA și a obținut un nivel mai redus al Gl sub tratament intensiv, demonstrând beneficiul unui control mai bun al Gl pe supraviețuire. Studiul DIGAMI 2 a fost lansat pentru confirmarea rezultatelor anterioare și a evaluat 3 regimuri de tratament: a) infuzie, 24 de ore, de soluție insulină-glucoză, urmată de corecție de durată a Gl cu insulină; b) aceeași strategie în faza acută – urmată de un control standard al Gl; c) tratamentul opțional al HG [43]. Dat fiind faptul obținerii unui control similar al Gl în spital și pe termen lung au lipsit și diferențe semnificative în evoluția bolii în cele 3 grupuri de tratament. Important de remarcat, că în grupul cu tratament intensiv nu a fost atinsă ținta prestabilită a Gl bazale (5,0-7,0 mm/l). Astfel,

DIGAMI 2 a comparat câteva strategii de tratament cu insulină și nu o intensitate diferită de control al Gl. Ambele studii DIGAMI au inclus un număr extrem de mic de pacienți nediabetici cu HG, care, de fapt, au un risc înalt de deces asociat Gl crescute.

Trialul HI-5 a încercat să rezolve unele limitări ale studiilor Digami, fiind primul studiu randomizat care a înrolat și pacienți nediabetici cu HG [20]. Au fost înrolați 244 de pacienți cu IMA și DZ sau Gl >7,8 mm/l supuși tratamentului intensiv cu insulină în infuzie pentru  $\geq 24$  ore cu ținta Gl 4,0-10,0 mm/l sau terapiei antidiabetice uzuale (inclusiv cu insulină subcutanat). Trialul nu a evidențiat nici o diferență de mortalitate în spital, la 3 și la 6 luni, între grupuri. Valoarea medie a Gl la 24 de ore de la internare a fost similară în grupul activ (7,8 mm/l) și cel tratat conservator (8,3 mm/l). De remarcat că protocolul de studiu nu a prevăzut controlul și urmărirea Gl după primele 24 de ore și în studiu nu s-a reușit includerea numărului prestabilit de pacienți pentru veridicitate statistică. Astfel, asemănător cu DIGAMI 2, au fost comparate două regimuri de insulinoterapie și nu diferite intensități de control ale Gl. Totodată, a fost stabilit că în grupul cu tratament intensiv s-a atins o reducere importantă cu 10% a riscului absolut de insuficiență cardiacă și cu 3,7% a celui de reinfarctizare la 3 luni. Autorii au evidențiat o scădere semnificativă a nivelului proteinei C reactive la pacienții insulinoțrați intensiv, lipsind corelația cu dozele de insulină.

Informația privind abordarea HG la pacienții cu SCA în diferite clinici este puțin reflectată în literatură. M. Kossiborod a relatat că printre subiecții cu IMA și glicemie >13,3 mm/l la internare, 78% din cei fără și 27% din cei cu DZ nu au fost supuși tratamentului cu insulină [1]. Studiile anterioare nu ne oferă date despre numărul bolnavilor care rămân în HG și după internare pe parcursul spitalizării. Este posibil că o bună parte dintre pacienții cu HG nu sunt supuși tratamentului cu insulină din motiv că aceasta se rezolvă spontan. Din cauza limitărilor studiilor, nu se cunoaște numărul pacienților cu HG care sunt supuși insulinterapiei, inclusiv tratamentului intensiv. Ținând cont de lipsa de cunoștințe la acest capitol, va fi importantă evaluarea existenței diferitor regimuri de control al glicemiei în spitale și impactul acestora asupra evoluției SCA.

**Implicații clinice.** Deoarece HG exercită în mod direct multiple efecte și acțiuni detrimentale asupra aparatului cardiovascular, toate capabile să agraveze prognosticul pacienților după SCA, importanța măsurilor de corecție a acesteia este indiscutabilă. Majoritatea strategiilor terapeutice ale SCA și IMA au fost recent standardizate, cu excepția măsurilor de control al Gl. Gidurile curente oferă recomandări limitate la acest subiect. Comitetul pe diabet al Asociației Americane a Inimii a elaborat recent Declarația științifică, cu următorul set de recomandări de referință pentru practica clinică [4]:

La internarea pacientului cu SCA suspiciat, aprecierea nivelului Gl este considerată obligatorie. În unitățile de terapie intensivă și pe durata spitalizării, acești bolnavi necesită o monitorizare strictă a Gl. Insulinoterapia intensivă va fi considerată la subiecții internați în unitățile coronariene cu Gl >9.9mm/l. Deși ținta terapeutică nu este unanim acceptată, se recomandă atingerea și menținerea normoglicemiei (5,0-7,8 mm/l) evitând hipoglicemia. Tratamentul trebuie inițiat cât mai devreme, însă fără a compromite aplicarea strategiilor terapeutice ale SCA bazate pe evidențe. La bolnavii spitalizați în secțiile clinice, se va considera aplicarea insulinei subcutanat, cu menținerea Gl sub 9.9 mm/l.

Indivizii nondiabetici cu HG la internare sau în timpul spitalizării pentru SCA, înainte de externare, vor fi supuși examinării (testul oral de toleranță la glucoză, hemoglobină glicozilată), în scopul determinării severității tulburărilor glicemice prezente. Recomandările terapeutice la externare din spital vor include măsurile optime de control adecvat al Gl pentru toți bolnavii cu DZ cunoscut sau nou diagnosticat și cu tulburări glicemice evidențiate.

#### Referințe bibliografice

1. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, *et al.* Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111: 3078–86.
2. Bhadriaraju S, Ray KK, DeFranco AC, *et al.* Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 Trial. *Am J Cardiol* 2006;97: 1573–7.

3. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, *et al.* Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298: 2399–405.
4. Deedwania P, Kasiborod M, Barrett E. *et al.* Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A Scientific Statement from the AHA diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-1619.
5. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, *et al.* Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1018–27.
6. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, *et al.* Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1748–54.
7. Oswald GA, Yudkin JS. Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabetes Med* 1987;4: 68–70.
8. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, *et al.* Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007;116: 315–20.
9. Weston C, Walker L, Birkhead J. Early impact of insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93: 1542–6.
10. Kadri Z, Danchin N, Vaur L, *et al.* Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006; 92: 910–5.
11. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, *et al.* National patterns of glucose control among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1018-23.
12. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, *et al.* Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2551–3.
13. Capes S, Hunt D, Malmberg K, *et al.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–8.
14. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, *et al.* Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Arch Intern Med* 2004; 164: 982–8.
15. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, *et al.* Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 375–9.
16. Foo K, Cooper J, Deaner A, *et al.* A single glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512–6.
17. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827–31.
18. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, *et al.* Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 546–52.
19. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R *et al.* The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 437–46.
20. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 765–70.
21. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, *et al.* Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255–61.
22. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M. *et al.* Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111: 754-760.
23. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1289–97.
24. Van der Horst IC, Nijsten MN, Vogelzang M, *et al.* Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 2.
25. Aronson D, Hammerman H, kapeliovich MR *et al.* Fasting glucose in acute myocardial infarction: incremental value for long-term mortality. *Diabetes Care* 2007; 30: 960-6.
26. Verges B, Zeller M, Dentan G *et al.* Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2136-40.

27. Popa A. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Târgu Mureș, 2008, p.145-253.
28. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 328–31.
29. Ray K, Cannon C, Morrow D, *et al.* Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation in clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 806–13.
30. Ionescu-Târgoviște C. *Tratat de diabet Paulescu*. Editura Academiei Române, București, 2004, 1444 p.
31. Monnier L, Mas E, Ginet C, *et al.* Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-87.
32. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, *et al.* Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H2097–104.
33. Kersten J.R., Schemeling T.J., Orth K.G. *et al.* Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 1998; 275: H721-H725.
34. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, *et al.* Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 399–404.
35. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, *et al.* Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1–7.
36. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, *et al.* Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005; 150: 814–20.
37. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C *et al.* Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor in rat. *Acta Diabetol.* 2001; 38: 71-6.
38. L'Huillier I, Zeller M, Mock L, *et al.* Level of glycemia predicts efficacy of myocardial reperfusion after STEMI. *Am J Cardiol* 2006; 98: 167–71.
39. Pinto D, Kirtane A, Pride Y, *et al.* Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 303–7.
40. Li D, Zhao L, Liu M, *et al.* Kinetics of tumor necrosis factor  $\alpha$  in plasma and the protective effect of a monoclonal antibody in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999; 137: 1145-52.
41. Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e436-39.
42. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, *et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57–65.
43. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, *et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–61.

### **Rezumat**

Hiperglicemia la internare este întâlnită frecvent la bolnavii cu sindrom coronarian acut, indiferent de statutul lor diabetic și s-a dovedit a fi un indicator de prognostic nefast și de risc sporit pentru complicații, inclusiv fatale, în special la subiecții fără diabet zaharat. Corelația dintre nivelul crescut al glicemiei la internare, pe parcursul spitalizării, și prognosticul infarctului miocardic acut a fost evidențiată de mai mulți autori. În articol sunt prezentate efectele cardiovasculare adverse ale hiperglicemiei care afectează evoluția evenimentului coronarian acut și recomandările recente privind corecția tulburărilor glicemice.

### **Summary**

Patients with acute coronary syndrome often, when admitted to hospital, have raised blood glucose concentrations; a marker for poorer prognosis in diabetic and non-diabetic subjects. Interventions to rapidly normalize blood glucose inconsistently are applied and with uncertain utility. Here we review the association of hyperglycaemia with outcome, present evidence that this hyperglycaemia reflects more than a pre-existing diabetic state and discuss mechanisms by which glucose may adversely affect the course of acute myocardial infarction. Finally, we seek evidence that intensive insulin treatment improves outcome.

### **Резюме**

Гипергликемия при поступлении наблюдается часто у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), независимо от наличия в анамнезе сахарного диабета и является неблагоприятным

прогностическим признаком который коррелирует с высоким риском осложнений, включая фатальные, особенно у недиабетиков. Взаимосвязь уровня глюкозы крови с течением и исходом ОКС отмечена многими авторами. В обзоре представлены некоторые механизмы неблагоприятного влияния гипергликемии на клиническое течение ОКС и современные рекомендации коррекции гликемических нарушений у этой категории больных.

## NIVELUL GLICEMIEI LA INTERNARE ȘI EVOLUȚIA INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT ÎN SPITAL ȘI PE TERMEN LUNG LA PACIENȚII CU ȘI FĂRĂ DIABET ZAHARAT

Lilia David, dr. în medicină, conf. cerc.,  
Aurel Grosu, dr. hab. în medicină, prof.univ.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Diabetul zaharat (DZ) este asociat cu un risc sporit de boală coronariană, iar diabeticii cu infarct miocardic acut (IMA) au un prognostic dezavantajos, inclusiv fatal, al bolii, comparativ cu nediabeticii de aceeași vârstă [1, 2, 3]. Hiperglicemia la internare este un fenomen comun în IMA la pacienții cu și fără diabet cunoscut și constituie un indicator de evoluție complicată și mortalitate sporită în spital [4-8]. În mai multe studii a fost remarcată interacțiunea dintre nivelul înalt al glicemiei (Gl) la internare și riscul de deces pe termen scurt, în unele analize fiind menționat aspectul nesimilar al acestei corelații la diabetici și nediabetici. Unii autori au demonstrat că riscul de mortalitate în IMA asociat hiperglicemiei este semnificativ mai accentuat la subiecții fără DZ, comparativ cu diabeticii [5-8].

Studiul realizat a avut ca scop analiza evoluției IMA pe termen scurt și la supraveghere de durată în raport cu nivelul Gl la internare la pacienții cu și fără DZ.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 300 de pacienți cu IMA, internați consecutiv în Clinica Institutului de Cardiologie în perioada ianuarie 2007 – aprilie 2008, vârsta medie  $63 \pm 11,5$  ani (între 30 și 89 de ani), 68% bărbați, 18,5% – cu DZ cunoscut.

Diagnosticul de IMA a fost stabilit într-un context clinic sugestiv pentru ischemia miocardică, susținut de dovada necrozei miocardice bazată pe dinamica enzimatică a biomarkerilor cardiaci (troponina sau CK MB), modificările ECG sugestive pentru ischemie recentă. DZ a fost constatat în prezența diagnosticului cunoscut și/sau în cazul utilizării de remedii antidiabetice anterior spitalizării și în situația depistării glicemiei bazale  $>7,0$  mm/l sau postprandiale  $> 11,0$  mm/l la examinări repetate pe parcursul spitalizării.

Protocolul de studiu a inclus examenul ECG repetat, aprecierea glicemiei la internare, determinarea glucozei bazale și postprandiale pe parcursul spitalizării, evaluarea lipidogramei pe o probă de sânge colectată după 12 ore de post alimentar la 5-6 zile de spitalizare, investigarea echocardiografică; o parte dintre pacienți au fost supuși angiocoronarografiei. După externare din spital, pacienții au fost urmăriți pentru cel puțin 12 luni, în medie  $18 \pm 6$  luni.

Au fost analizate: datele demografice, istoricul medical (antecedente de angor pectoral, infarct miocardic suportat, proceduri de revascularizare, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, afectare a arterelor membrelor inferioare), fumatul curent, particularitățile de prezentare clinică la internare (tablou clinic, ECG, tulburări de ritm cardiac și conducere, insuficiență cardiacă acută) și de evoluție a infarctului miocardic în spital și la distanță.

Pentru a evalua influența glicemiei la internare asupra evoluției IMA, pacienții au fost divizați în patru grupuri în raport cu nivelul glucozei: grup I (Gr1)  $<5,0$  mm/l, grup II (Gr 2) –  $5,0 - 6,99$  mm/l, grup III (Gr 3) –  $7,0-10,99$  mm/l și grup IV (Gr 4)  $>11$  mm/l.

**Rezultate.** La internare în spital 51,3% dintre pacienții cu IMA au fost în normoglicemie ( $<7,0$  mm/l), 23,3% au prezentat un nivel moderat crescut al glucozei sanguine ( $7,0 - 10,99$  mm/l) și 25,3% au avut hiperglicemie marcată ( $>11$  mm/l). Caracteristica clinică a pacienților este prezentată în ta-



belul 1. Subiecții cu valori sporite ale glicemiei erau mai frecvent cu DZ cunoscut. Vârsta medie a pacienților în grupurile analizate nu s-a deosebit. În grupul cu glicemie <5 mm/l rata bolnavilor sub 50 de ani a fost comparativ mai mare. Proporția femeilor a crescut paralel cu valoarea glicemiei, astfel în Gr 1 raportul bărbați: femei a fost 2:1, iar în Gr 4 – 1:1 (p<0,05). Pacienții din Gr 3 și Gr 4 au fost mai frecvent supraponderali sau obezi, hipertensivi, cu antecedente de insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, afectarea arterelor membrelor inferioare, afectare renală. Printre indivizii cu glicemie la internare > 11mm/l au fost semnificativ mai puțini fumători (p<0,05) (tabelul 1).

Tabelul 1

**Caracteristica clinică a pacienților în raport cu nivelul glicemiei la internare**

	Grup I n=51	Grup II n=103	Grup III n=76	Grup IV n=70	p
Vârsta medie, ani	62,5±12	61,5±11,7	64,0±12	64,8±9,7	ns
< 50 de ani %	19,6	13,6	11,8	5,7	ns
50-65 de ani	29,4	41	36,8	46	ns
> 65 de ani	50	45,4	51,4	48,3	ns
bărbați / femei %	66,7/33,32	79,6/20,4	64,5/35,5	54/46	ns
Fumător %	29,4	39,8	27,6	20	p<0,05
Indicele masei corpului	28,2±0,6	28,7±0,3	29,0±0,4	30,5±0,5	p<0,05
Hipertensiune arterială %	57	55	71	70	p<0,05
Infarct miocardic vechi	25,5	15,5	14,5	8,6	ns
Diabet zaharat	2	2,9	18,4	54,3	p<0,01
Ictus	5,9	5,8	9,2	9,0	ns
Insuficiență cardiacă	41,1	34	42,1	45,5	ns
Afectarea arterelor membrelor inferioare	3,8	4,8	5,3	7,2	ns

În grupurile cu hiperglicemie la internare (Gr 3 și Gr 4) a fost mai frecvent urmărit un tablou clinic atipic sau lipsa durerii anginoase clasice la prezentare, edem pulmonar, șoc cardiogen, bloc AV, tahiaritmii ventriculare, insuficiență cardiacă Killip clasa >2. Acești subiecți au suportat mai frecvent IMA cu elevație de segment ST și au dezvoltat predominant leziune miocardică cu unda Q (p<0,001). Localizarea focarului de necroză miocardică nu s-a deosebit în grupurile analizate. Evoluția IMA, în spital de asemenea, s-a dovedit a fi mai des complicată cu angor pectoral periinfarctiv, avansarea insuficienței cardiace, fibrilație atrială persistentă, bloc AV, sindrom Dressler la bolnavii din ultimele două grupuri. Pacienții cu hiperglicemie la internare au avut mai frecvent fracție de ejeție redusă (p<0,05), regurgitație mitrală grad sever, semne de disfuncție diastolică. Printre subiecții cu glicemie peste 7 mm/l la internare rata indivizilor cu insuficiență cardiacă congestivă la externare a fost semnificativ mai înaltă (p<0,05) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Parametrii evoluției clinice a IMA în raport cu nivelul glicemiei la internare**

	Grup I n=51	Grup II n=103	Grup III n=76	Grup IV n=70	P
Tablou atipic la internare (%)	5	5,8	13	14,5	ns
<i>La internare:</i>					
FCC (bătăi/minut)	81,7±14	85±19	84,3±18	89,6±24	ns
TAS (mm Hg)	143±27	128±28	140±37	124±32	ns
Edem pulmonar %	0	0	4	8,6	p<0,05
Șoc cardiogen	2	6,8	5,3	14,3	p=0,05
Killip clasa >2	9,8	10,6	27,5	35,7	p<0,005
Tahiaritmii ventriculare	0	0,9	0	4,3	ns

Infarct miocardic	%					
- cu unda Q		39	67	68	73	ns
- fără unda Q		61	33	32	27	P<0,01
- anterior		66,7	68	54	60	
- inferior		29,3	27	31,5	28,5	
- circular		4	5	14,5	11,5	
<i>Evoluție în spital:</i>						
Bloc AV		0	0	2,6	7,2	p<0,05
Fibrilație atrială persistentă		0	0,9	2,6	2,9	
Avansarea insuficienței cardiace		23,5	33	52	63	P<0,005
Angor pectoral periinfarct		16	22	19	31,3	ns
NYHA clasa III		8,5	15,8	28,3	26	p<0,005
Ventricolul stâng (cm)		5,4±0,7	5,4±0,6	5,5±0,7	5,4±0,7	
FE (%)		46,6±9	46,1±9	43,8±8	42,7±9	p<0,05
Regurgitație mitrală gr.III-IV		22	17	29,7	36,5	ns

**Legendă:** fcc- frecvența contracțiilor cardiace, FE – fracția de ejeție, ns – ne semnificativ,  
TAS – tensiune arterială sistolică

Atât nivelul glicemiei la internare, cât și glicemia bazală a 2-a zi și la externare s-au deosebit statistic semnificativ între grupuri (p<0,001) (tabelul 3).

Tabelul 3

#### Nivelul mediu al glicemiei pe parcursul spitalizării

	Grup I n=51	Grup II n=103	Grup III n=76	Grup IV n=70	P
Glucosa internare (mm/l)	4,3±0,5	5,8±0,6	8,7±1	15,5±3,5	p=0,0001
Glucosa bazală a 2-a zi	4,6±0,6	4,9±0,8	6,3±2	10,1±3	p=0,0001
Glucosa bazală la externare	4,5±0,6	4,9±0,9	5,4±1	7±1,6	p=0,0001

Afectare severă triconariană și leziuni ocluzive sau subocluzive au fost diagnosticate cel mai frecvent la subiecții cu hiperglicemie peste 11 mm/l la internare (81,25% vs 54,5%, 50%, 33% în Gr 1, Gr 2, Gr 3, Gr 4, respectiv) (figura 1).

Datele coronarografiei in raport cu nivelul glicemiei la internare

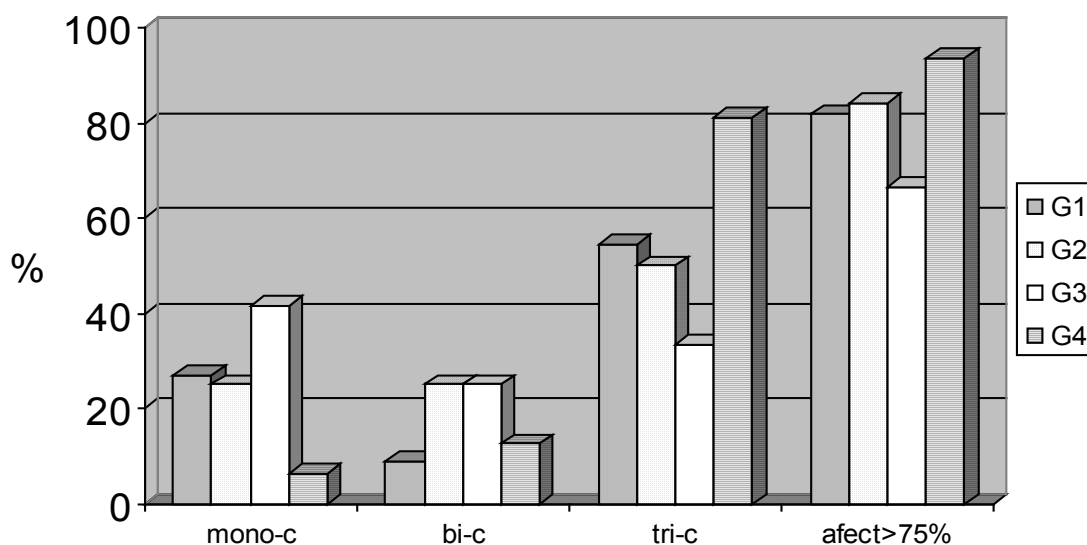


Figura 1. Legendă: -c – coronariene

Rata de deces în spital a fost semnificativ mai înaltă printre persoanele cu hiperglicemie la internare și a constituit 7,8%, 7,8%, 21% și 18,6%, respectiv în grupurile analizate ( $p < 0,05$ ). Mortalitatea la supraveghere de durată ( $18 \pm 6$  luni în medie) nu s-a deosebit autentic în grupurile cu diferit nivel al glicemiei la internare (8,5%, 12,8%, 13,8% și 10,7%, respectiv pe grupuri), posibil datorită tratamentului hipoglicemic administrat persoanelor cu diabet zaharat care au constituit marea majoritate din componența Gr 3 și Gr 4.

Durata medie de supraviețuire a fost totodată cea mai mică la subiecții cu hiperglicemie la internare ( $15,5 \pm 7,5$  vs  $8,3 \pm 7$  luni, în Gr 1 vs Gr 4). Insuficiență cardiacă clasa NYHA III la supraveghere de durată a fost apreciată mult mai frecvent la persoanele care au avut glicemie  $> 11$  mm/l la internare ( $p < 0,05$ ).

Atunci când pacienții cu și fără DZ au fost separat divizați în cele 4 grupuri după nivelul glicemiei la internare, s-a dovedit că nediabeticii cu glucoza peste 11 mm/l au avut cel mai înalt risc de evoluție intraspitalicească fatală a IMA. Ei au decedat în spital statistic semnificativ mai frecvent, comparativ cu pacienții din celelalte grupuri fără diabet ( $p < 0,0001$ ) și față de diabeticii cu glicemie  $> 11,0$  la internare.

**Discuții.** Abnormalitățile glicemice sunt un fenomen comun în faza acută a IMA, hiperglicemia la internare fiind raportată în literatură între 25% și 58%. Mai mulți autori au relatat asocierea hiperglicemiei la internare cu mortalitate sporită pe termen scurt la bolnavii cu SCA [5, 6, 8-12].

Din 300 de bolnavi consecutivi cu IMA în lotul studiat, 18,5% – cu DZ cunoscut, 48,6% au prezentat la internare hiperglicemie, inclusiv 25,3% – marcată.

Se pot presupune mai multe cauze posibile ale hiperglicemiei la pacienții cu SCA. La subiecții nediabetici valorile sporite ale glicemiei la internare ar putea reflecta diabet zaharat anterior nediagnosticat și netratat, cu persistarea unei hiperglicemii necorectate care contribuie la afectare endotelială, risc înalt de morbiditate macro- și microvasculară [7]. Totodată, s-a constatat că o proporție considerabilă de indivizi cu IMA fără diabet au toleranță alterată la glucoză care, de asemenea, are impact negativ pe prognostic [13]. În lotul de studiu 54,3% dintre indivizii cu glicemie  $> 11,0$  mm/l la admitere erau cu DZ cunoscut, la alți 22,9% diabetul a fost depistat primar în cadrul IMA.

Hiperglicemia la internare în IMA ar putea fi și un răspuns acut la stres, asociat cu nivel crescut de catecolamine, reducerea secreției de insulină și agravarea insulinorezistenței. În studiul CARDINAL [10] nivele mai înalte ale glicemiei bazale au corelat cu focare mai extinse de infarct, iar în trialul Zwolle [14] – cu reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng, ambele fiind indicatori recunoscuți de prognostic nefavorabil. În studiul realizat la pacienții cu hiperglicemie au fost urmărite mai frecvent IMA cu unda Q însoțit de FE redusă și complicat cu insuficiență cardiacă, iar tabloul angiocoronarografic a prezentat preponderent afectare trivasculară.

Rezultatele studiului au demonstrat că pacienții cu IMA și hiperglicemie la internare reprezintă categoria de persoane cu risc înalt, inclusiv în lipsa diabetului zaharat cunoscut. Asemănător datelor literaturii, acești subiecți au avut mai des un istoric medical agravat, s-au prezentat cu tablou clinic atipic, preponderent cu IMA și elevație de segment ST, în Killip clasa  $> 2$ , cu edem pulmonar, șoc cardiogen, tahiaritmii ventriculare, iar evoluția bolii în spital s-a complicat în cazul lor cu ischemie miocardică recurentă, progresie a insuficienței cardiace, deces [5-9]. Nesimilaritatea ratei de mortalitate în spital, urmărită în grupurile cu diferit nivel al glicemiei la internare, corespunde datelor relatate de alți autori [7, 8, 12] și a fost cea mai înaltă la subiecții cu glucoza  $> 11,0$  mm/l (18,6%), în special la persoanele fără diabet cunoscut (50%). Printre persoanele cu DZ rata de deces a fost, de asemenea, mai mare în grupul cu glicemie marcată, dar aceasta a fost statistic semnificativ inferioară mortalității la nediabeticii cu același nivel al glicemiei (0,001). Astfel, corelația constatată permite în practica clinică stratificarea primară sugestivă a bolnavilor suspecți cu IMA, utilizând nivelul glicemiei la internare.

Mortalitatea pe termen lung în lotul urmărit nu s-a deosebit semnificativ la subiecții cu nivel diferit al glicemiei la internare.

**Concluzie.** Rezultatele acestui studiu demonstrează că bolnavii cu IMA și hiperglicemie la adresare fac parte din categoria persoanelor cu risc înalt, inclusiv în lipsa diabetului zaharat cunoscut anterior. Nivelul crescut al glicemiei este întâlnit frecvent în faza acută a infarctului de miocard și se asociază cu mortalitate sporită pe termen scurt, atât la diabetici cât și la nediabetici. De remarcat că

la ultimii această corelație s-a dovedit a fi mai strânsă. Astfel, hiperglicemia la internare în IMA este un parametru biochimic de considerat, sugestiv pentru prognosticul bolii în spital și care necesită monitorizare și corecție.

#### Referințe bibliografice

1. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
2. Ionescu-Târgoviște C. *Tratat de diabet Paulescu*. Editura Academiei Române, București, 2004, 1444 p.
3. Popa A. *Complicațiile cronice ale diabetului zaharat*. Târgu Mureș, 2008, p.145-253.
4. Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e436-39.
5. Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
6. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Arch Intern Med* 2004; 164: 982-8.
7. Wahab N, Cowden E, Pearce N, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-54.
8. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111: 3078-86.
9. Foo K, Cooper J, Deaner A, et al. A single glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512-6.
10. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1289-97.
11. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005; 150: 814-20.
12. Mudespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 346-52.
13. Norhamar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
14. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 148: 399-404.
15. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 148: 399-404.

#### Rezumat

Hiperglicemia (HG) la internare este un fenomen comun în infarctul miocardic acut (IMA) la pacienții cu și fără diabet (DZ) și constituie un marker de prognostic nefast și mortalitate sporită.

**Scopul** studiului a fost analiza evoluției IMA pe termen scurt și la supraveghere de durată în raport cu nivelul glicemiei la internare la pacienții cu și fără DZ.

**Material și rezultate.** În studiu au fost incluși 300 de pacienți, vârsta medie  $63 \pm 11,5$  ani, 18,5% – cu diabet zaharat cunoscut. Pentru a evalua relația dintre glicemia la internare și evoluția IMA au fost formate 4 grupuri (Gr) în raport cu nivelul glucozei: Gr1 -  $<5,0$  mm/l, Gr 2 –  $5,0 - 6,99$  mm/l, Gr 3 –  $7,0-10,99$  mm/l și Gr 4 –  $>11$  mm/l. Durata de supraveghere a constituit  $18 \pm 6$  luni în medie.

La internare în spital 48,6% din pacienți cu IMA au avut HG ( $>7,0$  mm/l). Pacienții din Gr 3 și Gr 4 au fost mai frecvent femei, supraponderali sau obezi, hipertensivi, cu antecedente de insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, afectarea arterelor periferice, s-au prezentat cu tablou clinic atipic, edem pulmonar, șoc cardiogen, tahiaritmii ventriculare, insuficiență cardiacă Killip clasa  $>2$ . Ei au suportat mai frecvent IMA cu elevație de segment ST, au dezvoltat predominant infarct cu unda Q ( $p < 0,001$ ), fracție de ejeție redusă ( $p < 0,05$ ). Subiecții cu HG au avut mai des în spital evoluție complicată a IMA și mortalitate semnificativ mai înaltă ( $p < 0,05$ ), în mod special nondiabeticii. Mortalitatea la supraveghere de durată nu s-a deosebit autentic în grupurile cu nivel diferit al glicemiei la internare, dar durata medie de supraviețuire a fost cea mai mică la subiecții cu HG la internare ( $15,5 \pm 7,5$  vs  $8,3 \pm 7$  luni, în Gr 1 vs Gr 4).

**Concluzie.** Pacienții cu IMA și HG la adresare fac parte din categoria persoanelor cu risc înalt, inclusiv în lipsa DZ cunoscut anterior. HG la internare se asociază cu mortalitate sporită pe termen scurt atât la diabetici cât și la nediabetici, la ultimii această corelație fiind mai strânsă.

### Summary

**Purpose.** Hyperglycemia (HG) is common among patients with acute myocardial infarction (AMI) and is associated with high risk of mortality and morbidity. The aim of this study was to investigate the relationship between admission plasma glucose level and AMI outcomes in patients with and without diabetes (DM).

**Materials and results.** 300 consecutive AMI patients, average age  $63 \pm 11,5$  years, 18,5% - with known DM were included in the study. Patients were stratified into 4 groups (Gr) defined by admission plasma glucose: Gr1 -  $<5,0$  mm/l, Gr 2 -  $5,0 - 6,99$  mm/l, Gr 3 -  $7,0-10,99$  mm/l și Gr 4-  $>11$  mm/l. The average follow-up was  $18 \pm 6$  months. Patients with HG were often female, overweight, hypertensive, with a history of heart failure, stroke, peripheral vascular disease. They presented more frequently with atypical symptoms, ventricular arrhythmias, in Killip class  $>2$ , developed more often Q wave AMI ( $p < 0,001$ ), with reduced EF % ( $p < 0,05$ ). HG was associated with increased in-hospital morbidity and mortality ( $p < 0,05$ ), with a stronger relation in nondiabetics. Long-term mortality didn't differ among the groups, but survival term was lower in subjects with HG on admission.

**Conclusion.** Hiperglycaemia on admission could identify high risk AMI patients and is associated with high risk of mortality and morbidity among subjects with or without diabetes, non-diabetics being at a higher risk than patients with a known history of DM.

### Резюме

**Цель** исследования: изучение взаимосвязи уровня глюкозы при поступлении (УГП) и исходов острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с и без сахарного диабета (СД).

**Материал и методы.** В исследование включили 300 больных ОИМ, средний возраст  $63 \pm 11,5$  лет, 18,5% - с СД. В зависимости от УГП больных разделили на 4 группы: I гр.  $<5,0$  мм/л, II гр. -  $5,0 - 6,99$  мм/л, III гр. -  $7,0-10,99$  мм/л, IV гр. -  $>11$  мм/л. Длительность наблюдения составила  $18 \pm 6$  месяцев. Гипергликемию (ГГ) чаще наблюдали у женщин, у гипертоников, при избыточном весе, при наличии в анамнезе сердечной недостаточности, инсульта. Пациенты с повышенным УГП чаще имели атипичную клинику, Killip  $>2$  класса, ОИМ с зубцом Q ( $p < 0,001$ ), сниженную ФВ% ( $p < 0,05$ ). Была установлена взаимосвязь ГГ со смертностью в больнице, более тесная у недиабетиков. Смертность при длительном наблюдении не отличалась в изучаемых группах, но срок выживания был короче у лиц с ГГ.

**Выводы.** Гипергликемия при поступлении ассоциируется с высоким риском осложненного течения и смертельного исхода ОИМ у больных с и без СД, прогноз будучи более тяжелым для недиабетиков.

## OPȚIUNILE CARDIOLOGIEI INTERVENȚIONALE ANALIZATE PRIN PRISMA REALIZĂRILOR ACTUALE

**Ion Popovici, dr. în medicină**  
IMSP Institutul de Cardiologie

Pe parcursul mai multor decenii s-au elaborat diverse remedii și scheme de tratament medicamentos, menite să amelioreze suferințele pacientului ischemic, precum și să-i crească durata și calitatea vieții. Apariția și dezvoltarea în ultimii peste 30 de ani a unei noi metode de cardiologie intervențională – angioplastia coronariană – a revoluționat atitudinea față de tratamentul maladiei respective.

**Definiție.** Angioplastia coronariană (PTCA – *percutaneous transluminal coronary angyoplasty*) este o metodă contemporană de restabilire mecanică miniinvasivă a lumenului unei artere coronare îngustate sau închise în urma creșterii sau rupturii unei plăci aterosclerotice din interiorul arterei, esența manevrei constând în dilatarea porțiunii afectate cu ajutorul unui balonaș de polietilenă umflat la presiuni mari, transportat la locul destinației pe un fir metalic, ghidat la distanță (prin artera femurală, brahială sau radială) cu sau fără implantarea ulterioară a unei „carcase” metalice, numită *stent*.

Anul apariției cardiologiei intervenționale îl putem considera 1929. Tocmai atunci, un student-intern al Universității din Eberswald (Germania) W. Foressman, într-un experiment pe sine în premieră, a introdus un cateter uretral din cauciuc prin vena cubitală în cavitatea atriului drept [33], demonstrând inofensivitatea introducerii cateterului în cavitățile inimii. Peste un an el a descris prima în lume angiografie, efectuată pe sine, motiv pentru care a fost imediat exmatriculat, cu interdicția de a se ocupa vreodată cu medicina. Comunitatea medicală a privit cu neîncredere ideile lui și încă mult timp nu le-a luat în considerare. Abia după 27 de ani, în 1956, savanților americani A. Cournand și D. Richards li s-a decernat Premiul Nobel pentru „Invenții în explorarea patologiei circulatorii prin cateterism”. Ei au insistat ca în lista nominanților să fie introdus și colegul lor german, explicând că în lucrarea lor au fost inspirați de experimentele lui W. Foressman. Propunerea a fost acceptată unanim, iar după moartea lui, în 1979, spitalul din Eberswald, din apropierea Berlinului, a fost numit în memoria lui – „Foressman hospital”. La ceremonia solemnă de înmânare a premiului, D. Richards a spus: „Cateterul cardiac a fost cheia de la lacăt” [1].

În 1953, S. Seldinger propune în premieră accesul miniinvasiv în cavitățile cordului prin puncția a. femurale comune și instalarea unui tubuleț cu valvă hemostatică (introducer), metodă folosită până în prezent [2].

În 1958, M. Sones pentru prima dată a efectuat aortografia cu înregistrarea imaginilor statice ale arterelor coronare pe o peliculă Roentgen. Ulterior, tot el perfectează cateterul cardiac în vederea contrastării selective a coronarelor umane [3].

În 1964, Ch. Dotter și M. Judkins experimentează pe animale un tip nou de dilatare a segmentelor sclerozate ale arterelor, cu ajutorul unui balonaș de cauciuc transportat spre locul abordării prin cateter [4]. Iar în 1974, A. Gruentzig (Elveția) reușește asamblarea unui balon cu profil foarte mic, pretabil pentru dilatare coronariană, ca apoi, în 1977, după multiple experimente pe câini, să realizeze prima angioplastie coronariană (se înlătură stenoza arterei descendente anterioare) la un pacient cu angor pectoral de efort. Peste o lună după intervenție a fost confirmat efectul pozitiv care s-a păstrat pe parcursul a 9 ani [5, 6].

Acest început a determinat dezvoltarea vertiginoasă a cardiologiei invazive. Deja în 1983 în SUA s-au efectuat peste 30 000 de angioplastii coronariene, iar în 1986 – 159 000. Însă reușita coronaro-angioplastiilor în mare măsură depindea de tipul și localizarea stenozei [32, 33, 34].

Recanalizarea coronarelor ocluzate sau de lungime mare, calcinate, trombozate cât și stenozele localizate la bifurcații, ostiumuri, precum și în arterele de calibru mic – se efectuau mai dificil și cu reușite mai modeste și riscuri crescute.

Considerând utilizarea masivă a procedurii de angioplastie, evaluând riscurile de complicații inerente procedurii de angioplastie dar și șansele de reușită ale acesteia și pentru a sistematiza indicațiile, Asociația Americană a Inimii (AHA) a propus prin anii '80 clasificarea afectării vaselor coronare (tabelul 1).

*Tabelul 1*

#### **Clasificarea leziunilor coronariene propusă de AHA**

<b>Tipul A de leziuni (rata mare de succes - &gt;85%: risc minim)</b>	<b>Tipul B succes moderat, 60-85%: risc moderat)</b>	<b>Tipul C (succes redus, &lt;60%: risc înalt)</b>
Discrete (< 10 mm lungime)	Tubulară (10-20 mm lungime)	Difuze (> 20 mm lungime)
Concentrice		Excesiv contorsionate
Ușor accesibile	Excentric	Segmentul extrem angulat (> 90°)
Segment non-angulat	Sinuozitate moderată	
Contur regulat	Segment moderat angulat (45-90°)	Ocluzie
Calcificații lejere sau lipsă		> 3 luni durată
Fără ramificații adiacente	Contur neregulat	Bifurcație cu ramificație neprotejată

	Moderat sau pronunțat	
Trombus absent	Calcificare	Degenerarea graftului venos
	Ocluzie	
	< 3 luni durată	Trombusuri multiple
	Sediu ostial	
	Bifurcație cu ramuri protejate	
	Trombusuri prezente	

Însă, odată cu creșterea numărului de pacienți tratați prin cateter s-au profilat o serie de grave complicații aparente, în special după angioplastie cu balon: disecțiile și rupturile de arteră coronară, care sunt greu de recuperat, pot provoca infarcte, tamponade de cord și decese chiar în sala de operații sau în perioada imediat postprocedurală. O altă complicație importantă – restenoza, fenomen provocat de traumatizarea mecanică a arterei cu balonul umflat la presiuni mari (până la 20 atm.). În consecință, se produce formarea trombusului, spasmul, remodelarea peretelui vascular, proliferarea celulelor musculare netede și fomarea neointimei. Aceste procese, după apariția lor, cât și ca durată, nu coincid. În primele studii (ARTS, SINTAX) rata restenozei după angioplastie cu balon se estimează la 28-45%, fenomen care defavorizează grav rezultatul de durată al angioplastiei [32].

Aceste complicații au condiționat necesitatea fortificării peretelui coronarian, ceea ce a și determinat elaborarea protezelor endovasculare.

În 1986, Jaques Puel la Tuluse (Franța) și Ulrich Sigwart în Suedia [7] efectuează o procedură conceptual nouă – implantarea unei „carcase” metalice, ulterior numită *stent*, peste segmentul anterior dilatat cu balon, pentru a asigura o stabilitate geometrică mai bună în segmental de vas abordat și a preveni cele trei complicații majore – disecția vasului, ruptura și restenoza. În 1987, Asociația Americană de Control asupra Alimentelor și Medicamentelor – FDA (*Food and Drug Administration*) permite utilizarea stenturilor tip *Gianturco-Roubin* și *Palmaz-Schats*, fabricate de compania „COOK” [8].

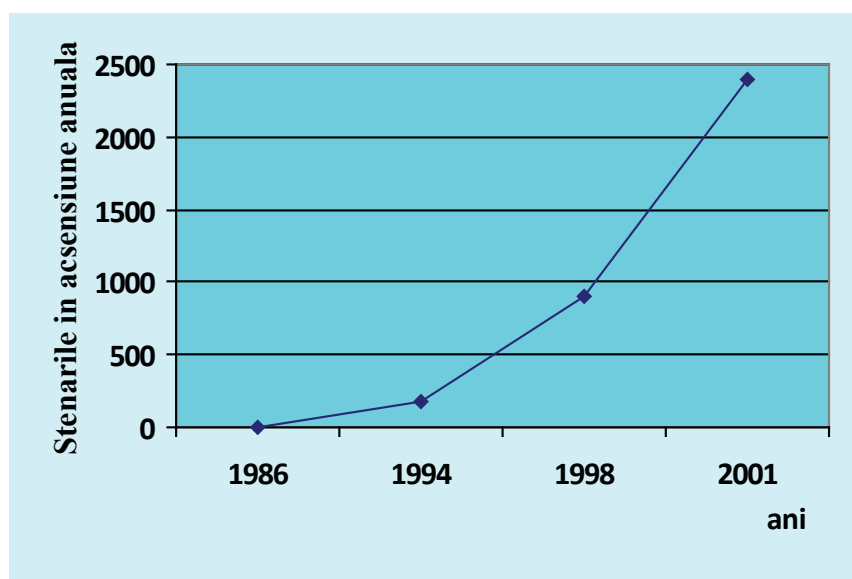


Figura 1. Dinamicul PCI în SUA

În scurt timp după ce s-au publicat rezultatele studiilor randomizate care au apreciat superioritatea clară a stenturilor în raport cu dilatarea cu balon, numărul intervențiilor cu implant de stent a crescut în progresie geometrică, astfel, la 1993, în SUA, acestea s-au egalat ca frecvență de executare cu by-pass-ul aorto-coronarian, pentru ca numai în 5 ani să crească de 12 ori (figura 1). În Europa s-au fixat aceleași tendințe, pentru ca în 2004 să se realizeze de 2-3 ori mai multe stentări decât operații pe cord deschis [34].

Și industria medicală a reacționat prompt în perfectarea acestei tehnologii prin investiții ponderale în modernizarea pieselor și dispozitivelor dedicate cardiologiei invazive, cu scopul fabricării

dispozitivelor foarte mici ca profil, inofensive și atraumatice, cu o siguranță maximă pentru pacient și care oferă un confort în utilizare pentru operator [15,16, 17, 18].

Impactul acestei noi metode a fost unul remarcabil – disecțiile coronariene protejate cu stent nu mai prezentau pericol trombotic, rupturile arteriale rezolvate prin stent-graft (un stent, ale cărui celule sunt acoperite cu un strat de polietilenă pentru a nu permite extravazarea sângelui prin peretele vascular deteriorat) au minimalizat riscul IM acut, cel al rupturii vasculare cu tamponadă cardiacă ulterioară, iar incidența restenozei s-a redus cu circa 50%. Toate acestea au schimbat radical atitudinea medicilor (adesea foarte sceptici) vizavi de tratamentul cardiopatiei ischemice prin angioplastie. Astfel a crescut spectaculos numărul de pacienți tratați prin cateter în toate țările europene, evident cu un decalaj mare între țări, în funcție de capacitatea economică, nivelul de organizare și cultura sanitară a medicilor și pacienților, cel mai mare număr de intervenții percutante fiind înregistrat în Germania (cca 3100 la 1 mln. locuitori) și cel mai mic în România (cca 250 la 1 mln. locuitori). Situația este și mai gravă în Republica Moldova, unde în anul 2009 s-au realizat doar 330 de stentări, deci cca 100 de intervenții la 1 mln. populație (figura 2) [19].

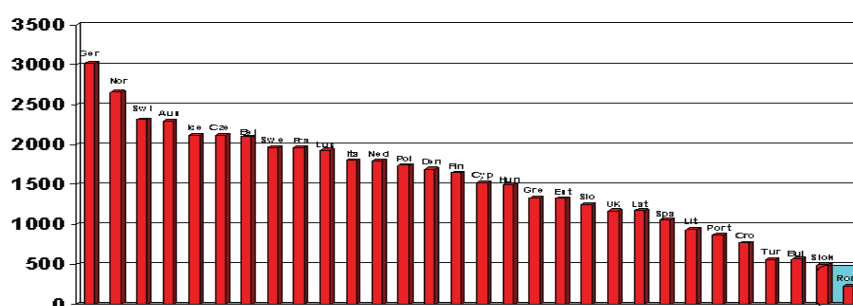


Figura 2. Angioplastii realizate la 1 mln. populație în țările din Europa în anul 2009

Astfel, angioplastia coronariană a schimbat radical viziunea și strategia tratamentului pacientului ischemic, efectul curativ fiind relevant prin diminuarea considerabilă a acceselor de durere, prin reducerea necesarului de medicație antiischemică, anularea nitraților, greu suportați de majoritatea pacienților, care în sumă rezultă cu îmbunătățirea evidentă a calității și duratei vieții (în special, revascularizare prin PCI în IMA). Avantajele angioplastiei versus by-passul aorto-coronarian sunt cele ce urmează:

1. Este ușor suportată de bolnavi;
2. Durează puțin (30-90 min.);
3. Se poate efectua în ultimul timp chiar în condiții de ambulatoriu;
4. Realizează o revascularizare miocardică similară cu metoda chirurgicală;
5. Nu necesită anestezie generală și intubație oro-traheală;
6. Nu necesită circulație extracorporală;
7. Este mult mai puțin dureroasă;
8. Evită complicații operatorii inerente oricărei intervenții chirurgicale;
9. Nu lasă urme sau cicatrice;
10. Are rată mare de succes primar (<90%);
11. Mortalitatea și rata complicațiilor sunt mici;
12. Durata spitalizării este redusă (2-3 zile);
13. Costul intervenției de dilatare este net mai mic decât bypasul aorto-coronarian;
14. Este mult mai puțin traumatizantă fizic și psihic.

Un capitol de valoare aparte îl constituie implementarea în ultimii ani a metodei de angioplastie în infarctul miocardic acut. Multiple trialuri de observație asupra pacienților supuși angioplastiei primare în IMA au demonstrat superioritatea incontestabilă a reperfuziei mecanice vs orice altă metodă de terapie. Diagrama de mai jos prezintă o metanaliză a 23 dintre cele mai importante trialuri rando-



mizate ce au comparat eficiența PCI versus procedura de tromboliză (considerată până atunci cea mai eficientă metodă de revascularizare) (n=7739, figura 3) în intervalul 4-6 săptămâni după eveniment [9].

### PTCA aplicat în infarctul miocardic acut

- permite o restabilire completă, rapidă și durabilă a permeabilității coronariene;
- rata de succes primar – 92% au flux TIMI III postprocedural;
- mortalitate și morbiditate net scăzută în comparație cu tromboliza;
- poate fi utilizată practic la toți pacienții, nu are numeroase limite și riscuri precum tromboliza (hemoragii gastrointestinale, cerebrale etc. adesea catastrofale).

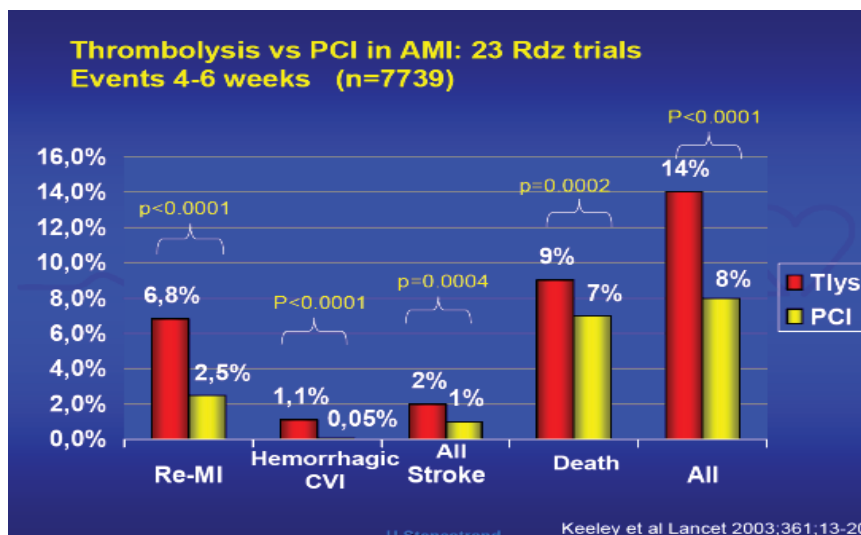


Figura 3. Tromboliza vs PTCA în IMA: sumarul pe 23 de trialuri (evaluare 4-6 săptămâni)

Prin urmare, este de necontestat faptul că angioplastia primară în IMA, în comparație cu terapia trombolitică, salvează vieți, reduce incidența recurenței infarctului și a accidentului vascular cerebral.

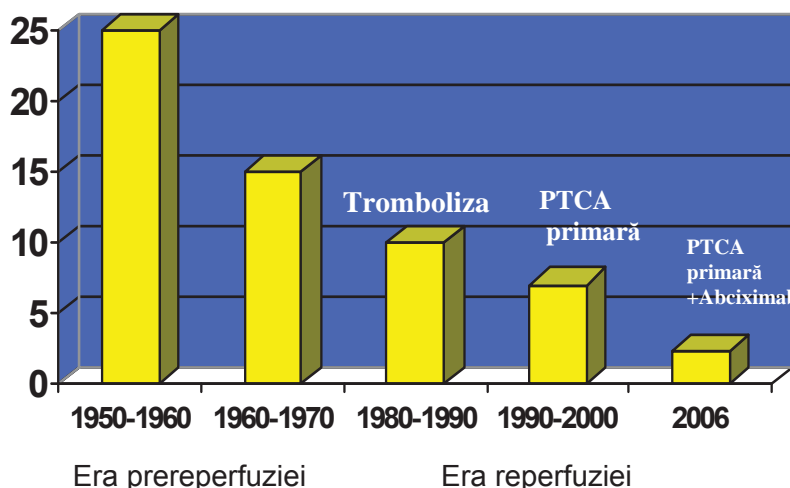


Figura 4. Mortalitatea prin IMA (%)

Figura 4 exemplifică modificarea indicatorilor de mortalitate prin IMA, de când s-a inaugurat era reperfuziei (CCU) miocardului compromis prin diverse tehnologii [13, 14].

Pentru a reglementa indicații clare de aplicare a stentului, savanții americani și europeni au elaborat, în 2005, în baza studiilor randomizate și a observațiilor clinice, indicațiile de suport pentru stentare (tabelele 2-3).

## Recomandările SEC, 2005

Procedura	Indicații	Clasa de recomandare și nivelul de evidență	Studii randomizate pentru nivelele A și B
PCI precoce (< 48 h)	Risc elevat NSTE-ACS	I a	FRISC-II, TACTICS-TIMI 18, RITA-3
PCI imediat (<2,5 H)	Risc elevat NSTE-ACS	II a B	ISAR-COOL
Stentare de rutină în leziuni <i>de novo</i>	ALL NSTE-ACS	I C	-

## Recomandările de aplicare a PCI în angina cardiacă stabilă

Indicații	Clase de recomandări și nivele de evidență	Studii randomizate p/u nivelul A și B
Ischemie obiectiv pronunțată	I A	ACME <sup>a</sup> ACIP <sup>b</sup>
Ocluzie cronică totală	IIa C	-
Risc chirurgical înalt, inclusiv FE a VS de <35%	IIa B	AWESOME
Afestare multivasculară diabetică	IIb C	-
Trunchi comun neprotejat în absența altor opțiuni de revascularizare	IIb C	-
Stentare de rutină pentru leziuni de novo pe artere native	I A	BENESTENT-I STRESS
Stentare de rutină pentru leziuni de novo în grafturile venoase	I A	SAVED VENESTENT
Presupunând că leziunile principale se pretează tehnic pentru dilatare sau stentare, nivelul de recomandare se referă la stenturile din inox.		
<sup>a</sup> Beneficiul se limitează la ameliorarea simptomelor și a capacității fizice.		
<sup>b</sup> ACIP nu este un trial ce vizează exclusiv PCI în comparație cu tratamentul medical, deoarece jumătate din pacienții nevascularizați au fost operați prin by pass aorto-coronarian.		

Concomitent cu majorarea volumului de intervenții, s-au perfectat și programele de farmacoterapie adiacentă revascularizării transcutane. Rând pe rând au fost testate și apoi abandonate ca fiind subeficiente în prevenirea complicațiilor severe: mai întâi, anticoagulantele perorale, la care s-a renunțat din cauza incidenței hemoragiilor, a urmat combinația dintre aspirină și tienopiridină, aspirină cu varfarină, și în cele din urmă, s-a ajuns la standardul aplicat în prezent – aspirină+clopidogrel [12, 13]. Cercetările la acest subiect au argumentat dozele operante de clopidogrel – 300 mg administrate cu 6 ore sau 600 mg – cu 2 ore înainte de procedură și 75 mg (1 pastilă) ulterior zilnic, timp de 3-24 de luni, în funcție de tipul stentului utilizat [34].

Terapia antitrombotică a contribuit în mare măsură la diminuarea complicațiilor acute și subacute ale angioplastiilor, însă implantarea de stent a diminuat doar complicațiile legate de mecanismul ce duce la pierderea rapidă a elasticității vasului stentat – reacția elastică imediată a vasului la intervenția asupra sa. Or, stentul metalic nu poate evita complet proliferarea celulară, proces care în timp, la unii pacienți, poate genera obturarea intrastent, adică restenozarea vasului.

Actualmente restenoza se consideră cel mai redutabil dușman al cardiologiei intervenționale și toate eforturile savanților și ale industriei medicale interesate se concentrează pe această problemă. Astfel s-au făcut numeroase tentative de a combate acest fenomen:

- *modificări de tot felul în designul stentului* – cu celule mai mari și mai mici, celule tip „închis” (asigură o rezistență radială mai mare) și „deschis” (asigură o flexibilitate la expandare pe segmente angulate de vas, însă cu o rezistență radială mai mică);

- *testarea unei game mari de aliaje metalice* utilizate la fabricarea stentului – magneu, cobalt, crom, tantal, aur, argint, platină etc;

- *prelucrarea cu preparate hormonale*, substanțe antiinflamatoare etc., care nu au efecte apreciabile.

O nouă soluție radicală vine în 2002, cu primul stent farmacologic activ, acoperit cu un polimer de rapamicină ce dezvoltă un efect imunosupresor și o acțiune antiproliferativă directă, apoi se lansează un stent acoperit cu o substanță citostatică – aceste două proteze endovasculare schimbă conceptual evoluția lucrurilor [15, 16, 17, 32]. Studiile randomizate realizate asupra oportunităților oferite de noua tehnologie au apreciat o reducere de până la 1-3% a ratei de restenoză, ceea ce a permis specialiștilor intervenționiști să abordeze zone accesibile anterior doar cardiocirurgilor – leziunile de trunchi coronarian principal, leziunile de bifurcații, pacienți multivasculari, diabetici ș.a.:

- Se rezolvă ocluziile cronice la majoritatea pacienților, prin aplicarea de noi tehnologii și apariția sculelor pentru ocluziile cronice totale;

- Stenozele de trunchi se rezolvă tot mai des prin implantarea de stenturi farmacologice, la care răspund foarte bine inclusiv diabeticii, iar pentru leziunile bifurcaționale se aplică tehnici de abordare speciale, cum ar fi „kissing-balloon”, „crash – stenting”, stenturi pentru bifurcații tip ”Y” etc.;

- Pacienții multivasculari se tratează prin implante masive–DES-uri, care reușesc rezultate perfecte comparabile cu by-pasul AC.

Practic sunt rezolvate mai multe aspecte tehnice în tratamentul unui pacient ischemic și grație celor menționate procedurile intervenționale au devenit în ultimul timp o soluție accesibilă și eficientă în majoritatea centrelor contemporane de cardiologie. Rezultatele imediate acestei intervenții sunt impresionante și, indiferent de costurile înalte, sunt mereu extinse indicațiile stenturilor active farmacologice.

Au fost realizate multe studii, unele sunt încă în curs de desfășurare, pentru a compara stenturile active cu cele tradiționale. Studiul RESEARCH a evidențiat reducerea mortalității la un an în cazul stentului cu sirolimus față de cele clasice (9,7% versus 14,8%, P=0,008). Avantajul de suport al acestor stenturi este faptul că ele mențin liber lumenul vascular (datele studiului SIRIUS) și reduc important necesitatea de reintervenție (3,7 vs 10,9%, P<0,001) [16, 17]. La 6 luni de la inițiere și trialul BASKET sublinia superioritatea stenturilor active față de cele clasice la șase luni [17, 18].

Un studiu interesant „dublu-orb” pe un lot de 1809 pacienți (ARTS II, 2005) a comparat rezultatele la distanță (până la 5 ani) la pacienții multivasculari împărțiți în 3 grupe, în funcție de metoda de revascularizare – stentare cu stent metalic, stentare cu stent farmacologic sau *by-pass* AC. La toate capitolele (IMA, ACV, deces, necesitatea reintervenției la distanță, ameliorarea clinică) rezultatele cele mai bune (statistic veridice) s-au obținut în lotul pacienților cu stent farmacologic [32].

Concluziile acestui studiu au pornit avalanșa utilizării DES-urilor în toată lumea (în special SUA – de la 19% din totalul de plastii efectuate în 2003 la peste 90% realizate în 2006 (figura 5).

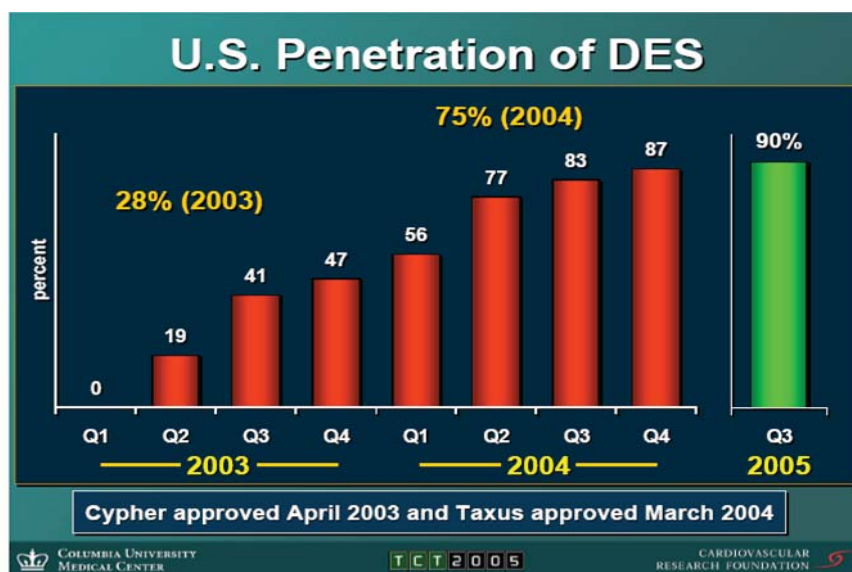


Figura 5. Creșterea utilizării stenturilor farmacologice în SUA (% de la totalul de angioplastii)

Totodată, s-au profilat noi probleme care cer un răspuns prompt: implantarea stenturilor farmacologice necesită un tratament antiplachetar de durată, dar există pacienți care nu tolerează remediile antiplachetare sau au contraindicații la acest tratament – vârstnicii, pacienții oncologici, pacienți cu ulcere active etc. [36, 38, 40].

O altă problemă importantă este tromboza intrastent farmacologic, aparent (conform unor studii) mai frecventă, decât în stent „simplu”. În acest context, din nou se încearcă a găsi „stentul ideal”, care nu provoacă restenoză, tromboză, nu necesită antiplachetare de durată. Se revine din nou la problema restenozei. Pentru aceasta s-ar cere precizarea în detaliu a mecanismului apariției, delimitarea predictorilor care ne-ar putea sugera categoriile de risc pentru apariția restenozei și calea optimă de combatere a acesteia [13, 19], precum și polimerul ideal, cu care trebuie acoperit stentul.

Revenind la mecanismul patofiziologic al restenozei, care este o reacție a musculaturii netede vasculare la traumă sau la un corp străin. Conform studiilor histologice, proliferarea celulelor endoteliale și a celulelor musculare netede de diferit grad de severitate are loc în 40-45% cazuri [29, 34], când se poate observa migrarea și concentrarea, în locul implantării stentului, a macrofagilor, B-limfocitelor. Concomitent, crește matricea extracelulară, cu acumularea în ea a proteoglicanilor. Se fac, însă, și multe alte tentative de a evidenția factorii de risc pentru apariția restenozei: studierea factorilor ce incită proliferarea intrastent, precizarea factorilor ce determină raportul dintre miocitele netede vasculare cu fenotip contractil și cele cu fenotip secretor, și, deci, rata de migrațiune a celulelor musculare care își pierd fenotipul contractil. Fenomenele de modificare a fenotipului miocitar și migrațiunea sunt, de regulă, declanșate de ostilitățile care se produc în zona de alterare a peretelui arterei coronariene: activarea proteinazelor matricei extracelulare și a stresului oxidativ, expresia citokinelor și a moleculelor de adeziune [20, 31].

O atenție deosebită se acordă, de asemenea, disfuncției endoteliale, deoarece s-a observat că răspunsul prin restenoza vasului se corelează cu gradul disfuncției endoteliale [20, 29, 31]. Studiarea corelării marcherilor disfuncției endoteliale rămâne pe agenda preocupărilor de primă linie. La această conotație se poate evidenția valoarea predictivă a nivelelor circulante ale celulelor progenitoare derivate din celulele medulare, care asigură redresarea numerică a endotelicitelor, ele fiind capabile să se diferențieze chiar și în miocite netede coronariene. Într-un studiu realizat recent în Republica Moldova [Victoria Ivanov. Revista română de cardiologie, 2010, nr. 6] s-a demonstrat, că reducerea numărului de celule progenitoare endoteliale în sânge se corelează autentic cu numărul de artere coronariene alterate [20, 31, 34, 32].

În ultimul timp se acordă spații largi studiilor ce vizează impactul inflamației cronice asupra proceselor de dezvoltare și progresiune a aterosclerozei și restenozei [21, 22, 23, 24]. Studiarea marcherilor inflamației în corelație cu procesele proliferării endoteliale este o pistă promițătoare și de mare actualitate. Aportul marcherilor de origine lipidică și al proteinelor fazei acute a inflamației a fost investigat mai aprofundat, în schimb rolul marcherilor ce anunță implicarea macrofagilor în procesul patologic (hitotriozidaza, metaloproteazele matriceale și cistatina C) este încă insuficient studiat [25, 26, 27, 28].

În această ordine de idei, pare a fi de perspectivă tratamentul cu statine, care, pe lângă efectul hipolipemiant recunoscut, posedă și proprietăți pleiotrope. Se presupune că acestea pot diminua procesul inflamator și, respectiv, probabilitatea restenozei [26, 28, 30].

Sub aspectul abordării clinice, tratamentul restenozei este foarte discutat, dar în arsenalul intervenționistului există câteva opțiuni, eficacitatea cărora diferă mult în funcție de sursa consultată: tratamentul proliferării endoteliale prin brahiterapie; metoda de stent în stent; stent farmacologic aplicat peste stentul „simplu” restenozat (pare a fi efectiv, însă costisitor din punct de vedere economic și cu rezultate incerte la distanță); metoda „cutting-baloon” – supradilatarea segmentului restenozat cu un balonaș prevăzut cu microlamele metalice pentru a „tăia” substratul proliferativ și a preveni alunecarea balonului spre segmentele neacoperite de stent pentru a nu provoca disecții pe aceste porțiuni (complicație frecventă în abordarea cu balon simplu). O altă metodă prevede aplicarea unui balon farmacologic peste segmentul restenozat (efectul este în curs de observare); administrarea *per os* a remediilor imunosupresoare și citostatice – cu efecte la fel în curs de observare [33, 34, 39, 40].

Deși sunt evidente avantajele stenturilor farmacologic active, securitatea lor rămâne o problemă

pentru care nu s-a găsit încă soluția perfectă, și asta pentru că peste jumătate din stenturile farmacologic active nu sunt implantate după niște indicații verificate în studii randomizate. Ignorate, aceste criterii clinice și angiografice în practica curentă majorează frecvența complicațiilor severe și, în primul rând, a trombozei, deoarece, încercând să evităm restenoizarea vasului remediat, ne-am trezit confruntându-ne cu o problemă și mai gravă – tromboza tardivă. Până în prezent nu a fost găsită modalitatea de a evalua la modul real riscul individual al acestui eveniment extrem de periculos pentru pacient [47, 48, 49].

Se cunosc factorii care cresc în populație riscul relativ al trombozei, iar pentru controlul acestora se aplică terapia dublă antiplachetară, cu aspirină și cloridogrel, care se administrează pe un termen lung de până la 12 luni [13, 14].

Rezumăm prin a constata că prin valorificarea la scară globală a metodei de revascularizare PTCI s-a reușit salvarea a milioane de bolnavi. Trebuie să recunoaștem, însă, că la acest capitol sunt încă la fel de multe de făcut până a găsi, de exemplu, sculele perfecte, programul ubiacceptabil de suport farmacologic etc.

Cele consemnate asupra situației privind cunoașterea cauzelor și patogeniei restenozei, a implementărilor practice în domeniul tratamentului intervențional al complicațiilor obstructive atestă existența mai multor divergențe de ordin conceptual, tactic și aplicativ, care lasă spațiu liber multor viitoare căutări și, de ce nu, elaborări novatoare sub aspectul ameliorării programelor de cardiologie intervențională.

*P.S.* Ne-am referit doar tangențial la viziunile adoptate de specialiști în raport cu modalitatea de soluționare a problemelor extrem de complexe și numeroase ce țin de revascularizarea inimii prin angioplastie, am atins doar în treacăt aspectul practic al manevrei, de aceea considerăm oportun să facem trimitere la ghidurile Societății Europene de Cardiologie care, prin aplicarea Medicinii Bazate pe Dovezi, și-a propus elaborarea unor ghiduri de practică clinică pentru ca medicii clinicieni să se poată ghida în luarea celor mai potrivite decizii privind managementul pacientului și alegerea celor mai indicate proceduri diagnostice și terapeutice.

#### Referințe bibliografice

1. Cournand A., Richards D. *Hemodynamic studies in rheumatic heart disease*. Circulation., 1952; 6: 688.
2. Seldinger SI. *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique*. Acta radiologica, 1953; 39 (5): 368–76.
3. Sones F.M. *Cine coronary arteriography*. Circulation., 1959; 20: 773.
4. Dotter Ch.T., Melvin P., Judkins M. *Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application*. Circulation., 1964; 30: 654.
5. Gruentzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty*. N Engl J Med, 1979; 301: 61-68.
6. Gruentzig A., Turina M., Schneider J. *Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis*. Circulation., 1976; 54: Suppl: 81.
7. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V. et al. *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987; 316: 701-706.
8. Serruys P. W., de Jaegere P., Kiemeneij F. et al. *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group*. N Engl J Med, 1994; 331: 489-495.
9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials*. Lancet, 2003; 361: 13-20.
10. Holmes D.R. Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D. et al. *ACC Expert Consensus Document on Coronary Artery Stents*. J Am Coll Cardiol, 1998; 32:1471-1482.
11. Silber S., Brokchhoff C., Dorr R. et al. *The German IST-registry: need of one year of clopidogrel to avoid late stent thrombosis*. J Am Coll Cardiol, 2001; 37: 82A.
12. Eisenstein L.E., Anstrom K.J., Kong D.F. et al. *Clopidogrel Use and Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation*. JAMA, 2007; 297: 159-168.
13. Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. *Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis*. Eur Heart J, 2006; 27: 2784-2814.
14. De Luca G., Dudek D., Sardella G et al. *Adjunctive manual thrombectomy improves myo-*

- cardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.*, 2008, 29(24): 3002-10.
15. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. *Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry.* *Circulation*, 2004; 109: 190-195.
  16. Ong AT, van Domburg RT, Aoki J, Sonnenschein K, Lemos PA, Serruys PW. *Sirolimus-eluting stents remain superior to bare metal stents at 2 years in the real world, long term results from the RESEARCH Registry.* *J Am Coll Cardiol* (in press).
  17. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. *Incremental costeffectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET).* *Lancet*, 2005; 366: 921-929.
  18. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. *Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease.* *N Engl J Med.*, 2001; 344: 1117-1124.
  19. Sidhu S., N Shafiq, S Malhotra, P Pandhi, and A Grover. *A meta-analysis of trials comparing Cypher and Taxus stents in patients with obstructive coronary artery disease.* *Br J Clin . Pharmacol.*, 2006 June; 61(6): 720–726.
  20. Ivanov Victoria. *Revista Română de Cardiologie*, 2010, 6.
  21. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis.* *Circulation.*, 2002; 105: 1135-1143.
  22. Libby P. and P. M. Ridker. *Inflammation and Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, October 27, 2006; 48(9 Suppl A): A33 - A46.
  23. Suzuki M., M. Saito, T. Nagai, H. Saeki, and Y. Kazatani. *Prevention of Positive Coronary Artery Remodeling with Statin Therapy in Patients with Coronary Artery Diseases.* *Angiology*, May 1, 2006; 57(3): 259 - 265.
  24. Saleh N., B. Svane, L.-O. Hansson, J. Jensen, T. Nilsson, O. Danielsson, and P. Tornvall. *Response of Serum C-Reactive Protein to Percutaneous Coronary Intervention Has Prognostic Value.* *Clin. Chem.*, November 1, 2005; 51(11): 2124-2130.
  25. Schwartz R. S., N. A. Chronos, and R. Virmani. *Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: Still important, still much to learn.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, October 6, 2004; 44(7): 1373-1385.
  26. Toutouzias K., A. Colombo, and C. Stefanadis. *Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions.* *Eur. Heart J.*, October 1, 2004; 25(19): 1679-1687.
  27. Schomig, J. Mehilli, H. Holle, K. Hosl, D. Kastrati, J.u. Pache, M. Seyfarth, F.-J. Neumann, J. Dirschinger, and A. Kastrati. *Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, September 4, 2002; 40(5): 854 - 861.
  28. Patel T. N., Shishehbor M. H., and Bhatt D. L. *a review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis.* *Eur. Heart J.*, March 2, 2007; 28(6): 664-672.
  29. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. *Role of the endothelium in modulating neointimal formation vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions.* *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 733-739.
  30. Schwartz RS, Henry TD. *Pathophysiology of coronary artery restenosis.* *Rev Cardiovasc Med*, 2002; 3(Suppl 5): S4-S9.
  31. Lerman A. *Restenosis, another "dysfunction" of the endothelium.* *Circulation.*, 2005; 111: 8-10.
  32. Zarma L. *Impactul stenturilor active farmacologic asupra strategiei de revascularizare în boala coronariană.* *Progrese în cardiologie*, 2009, 133 -145.
  33. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. *Эндопротезирование (стензирование) венечных артерий сердца.* Издательство: М.: Russian Chess House 2000, 704 с.
  34. Беленков Ю.Н., Самко А.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. *Коронарная ангиопластика: взгляд через 30 лет.* *Кардиология*, 2007; 9: 4-14.
  35. *Compendium of abridged ESC Guidelines. Recommendations for PCI indications in NSTEMI-ACS (UA or NSTEMI)*, 2008.
  36. Vintilă V., Dragoi R., Enescu O., Macovei M., Florescu N., Pirvu O., Vinereanu D., Cinteza M. *Incidența restenozei la pacienții cu angină pectorală după angioplastie cu stent.* *Rev Romana de Cardiol.*, 2004; XIX(3): 34
  37. Boden W, O'Rourke R, Teo K, et al. *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.* *N Engl J Med.*, 2007; 356: 1503-16.
  38. Hochman J, Lamas G, Buller C, et al. *Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction.* *N Engl J Med.*, 2006; 355: 2395-407.
  39. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos

C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. *Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies*. J Am Coll Cardiol., 2005; Mar 15; 45(6): 954-9.

40. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R, *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. J Am Coll Cardiol., 2006 Jul 4; 48(1): 193-202. Epub 2006 May 5.

41. WWW.ESARDIO.ORG

### Rezumat

Angioplastia coronariană percutanată (PCI) a devenit principala metodă de revascularizare a miocardului în cardiomiopatia ischemică, cu dezvoltare explozivă în ultimul deceniu în defavoarea by-pass-ului aorto-coronarian. Numărul procedurilor de revascularizare prin PCI crește constant grație mai multor avantaje ca: realizarea în sala de cateterism numai sub anestezie locală, posibilitatea revascularizării arteriale multiple în timpul aceleiași proceduri sau prin proceduri succesive, lipsa traumatismului operator, indicii de morbiditate și durata redusă de spitalizare, care reprezintă principalele avantaje ale PCI. Restenoza, complicația mai frecventă a angioplastiei coronariene cu implantare de stent, a fost în bună parte (deși incomplet) rezolvată de utilizarea stenturilor farmacologic active

### Summary

Percutaneous coronary intervention has become a main method of myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy, with a burst development in the last decade and a disfavor for by-pass surgery.

The number of PCI procedures is in growth due to obvious advantages such as: the execution of the procedure under local anesthesia, the possibility of multiple vessel revascularization in a procedure or sequential procedures, the lack of intra-operative traumatism, the lower the rate of morbidity and reduced duration of hospitalization, these are the main advantages of PCI.

Restenosis, as the main complication of coronary angioplasty with stent implantation, was mainly solved (though incompletely) by the use of Drug Eluting Stents.

### Резюме:

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) стала основным методом реvascularизации миокарда при лечении ишемической кардиомиопатии, сопровождаемая резким ростом количества процедур в течение последнего десятилетия в сторону, от аорто-коронарного шунтирования к ЧТКА. Количество процедур реvascularизации методом ЧТКА постоянно растет, что связано с многочисленными превосходствами данного метода: проведение процедуры под местной анестезией, возможность вмешательства на нескольких сосудах в один или два последовательных этапа, отсутствие интраоператорного травматизма, снижение показателей заболеваемости и длительности госпитализации. Частота рестеноза, как основного осложнения ЧТКА с имплантацией стента, в большей степени (хотя и не всегда), снижена внедрением фармакологически активных стентов.

## CELULELE ENDOTELIALE PROGENITOARE ȘI RESTENOZA INTRASTENT

**Ion Popovici**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Intervențiile coronariene percutate (PCI) au revoluționat abordarea cardiopatiei ischemice (CPI), care este cauza principală de moarte de pe glob, iar implantarea de stent în a. coronariene a devenit metoda cea mai practică în tratamentul simptomatic al CPI.

Punctul slab al stenturilor este restenoza intrastent, complicație cu o rată ce se estimează ca fiind de 15-25%. Printre cauzele de fond care generează acest fenomen se consideră alterarea mecanică a endoteliului ce asociază manevra de PCI. Astfel, în urma barotraumei provocate de angioplastia cu balon, celulele endoteliale sunt disfuncționate, astfel că re-endotelizarea devine esențială pentru restabilirea homeostaziei vasculare normale și pentru reglarea hiperplaziei neointimale [1].

Homeostazia vasculară, la rândul-i, este indispensabilă de funcția și integritatea structurală a endoteliului, a cărui regenerare și reconstrucție adecvată se impune drept un mecanism natural de prevenire și modulare a aterosclerozei. Investigațiile asupra celulelor stem au identificat o populație de celule derivate din măduva osoasă, numite celule endoteliale progenitoare circulante, care răspund de neovascularizarea ariilor de endoteliu denudat, contribuind astfel la menținerea homeostaziei vasculare [2]. 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. O surpriză a devenit și documentarea faptului sechestrării în sânge a acestor celule de către peretele arterial intact [3], ceea ce confirmă valoarea celui din urmă nu numai ca o destinație a unor celule circulante cu rol regenerativ, 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) [4]. CEP se caracterizează prin expresia celulelor stem (CD133, CD34) și a markerilor celulari endoteliali (*vascular endothelial growth factor* VEGF) receptor 2, CD31, factorul Willebrand și abilitatea lor de a forma colonii.

O serie de chemochine cu acțiune atractantă pentru monocite, expresia cărora sporește esențial în leziunile aterosclerotice, pot avea implicație directă în mobilizarea CEP [82], fapt ce poate potența influențele stimulatorii ale VEGF, care, de asemenea, este supraexpresat în aceste condiții patologice [83]. Posibil, chiar și chemochina derivată din cheratinocite participă la controlul activității proceselor de reendotelizare, proliferație și creștere a structurilor vasculare prin intermediul stimulării sistemului de celule progenitoare derivate de MO, inclusiv CEP.

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 endotelii-dependență), este amorțită și exacerbarea injuriei aterosclerotice (cu predilecție destabilizarea plăcii aterogene și crește astfel riscul accidentelor vasculare prin activarea metaloproteinazelor, care facilitează în același timp sechestrarea celulelor hematogene în sânge [5]), prin mobilizarea CEP, reparația vasului, iar în caz de alterare tisulară ireversibilă (e.g. infarctul acut) se declanșează angiogeneza și neovascularizarea.

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 diferitor 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 contrastante în favoarea acestei entități conceptuale.

La subiecții cu factori de risc cardiovascular cum ar fi hipertensiunea, diabetul zaharat, atât numărul CEP este redus, cât și funcționalitatea acestora. Dar la pacienții cu infarct miocardic acut numărul acestora este majorat, la fel și la pacienții supuși PCI.

S-au acumulat mai multe evidențe, că numărul redus al CEP este asociat cu apariția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu CPI angiografic documentată.

M. Vasa și colab. (2001) au relatat despre o reducere concludentă a CEP circulante și a capacității lor proliferative la 45 de pacienți cu insemne de CPI, versus indicii documentați la 15 voluntari sănătoși de aceeași vârstă [6]. 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 [7]. Analiza multifactorială a evidențiat că numărul CEP poate fi un predictor independent de mare considerație în prognosticul maladiei.



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

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 [8]. 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 [9-10].

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 [11]. Este cert, că reducerea numărului și 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 de vârstă similară, în asocierie cu creșterea multiplă a numărului de celule endoteliale apoptotice [12].

Numărul de CEP circulante derivate din celula hematopoietică stem (CD34+) la pacienții cu CPI s-a definit în medie de  $35,76 \pm 24,13$ , ceea ce semnifică o reducere concludentă (de peste 2 ori,  $p < 0,006$ ) vs persoanele sănătoase, la care se determinau  $86,67 \pm 21,72$  de CEP (tabelul 1, figura 1).

Tabelul 1

**Valorile medii ( $\pm$ DS) de celule endoteliale progenitoare (CEP) determinate în ser și în cultură la pacienții cu CPI**

Indicii apreciați	Voluntari (n=15)	Pacienți (n=24)	Diferența statistică
Numărul celulelor endoteliale progenitoare (CD34+/VEGFR2+)/1ml în ser	$86,67 \pm 21,72$ (variații în diapazonul Min/Max: 47 – 122)	$35,76 \pm 24,13$ (variații în diapazonul Min/Max: 0 – 105)	$P < 0,006$
Procentul celulelor endoteliale progenitoare atașate de substratul cultural	$92,07 \pm 8,1$ (76 – 100)	$52,72 \pm 25,8$ (18 – 90)	$P < 0,00142$
Numărul celulelor endoteliale progenitoare de pe 1mm <sup>2</sup> la ziua a 7-a de cultivare	$496,66 \pm 146,99$ (44 – 651)	$94,88 \pm 35,53$ (189 – 713)	$P < 0,0009$

Analiza comparativă a numărului și funcționalității CEP și CEA la pacienții cu CPI (n=24) și în grupul de control (n=15) care demonstrează valorile medii ale CEP circulante (A), CEA circulante (B), numărul CEP ce au supraviețuit către a 7-a zi în cultură (C) și numărul CEP atașate substratului cultural (D).

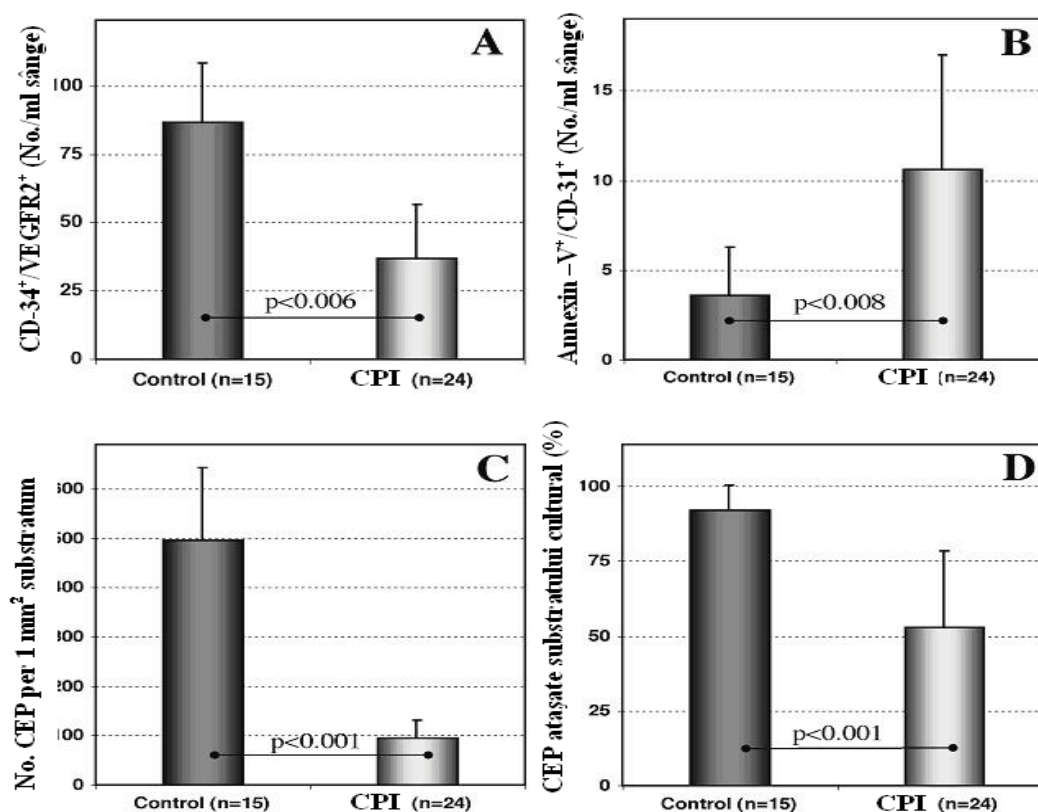


Figura 1

Declinul cantitativ s-a corelat semnificativ cu numărul de artere coronariene alterate la examenul coronarografic ( $r = -0,602$ ) (figura 2), cu prezența diabetului zaharat ( $r = -0,6665$ ), cu statutul de fumător ( $r = -0,686$ ) și cu numărul total de factori de risc ( $r = -0,693$ ) (tabelul 2). Hipertensiunea arterială ( $r = +0,117$ ) și colesterolemia ( $r = +0,130$ ) nu au influențat acest parametru (tabelul 2).

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 (figura 2).

Tabelul 2

### Valorile coeficientului de corelație

Indicii evaluați	Numărul factorilor de risc	Diabetul	Fumatul	HTA	Colesterolul total	Numărul a.coronariene afectate
Numărul celulelor endoteliale progenitoare în ser	-0,693*	-0,6665*	-0,686*	+0,117	+0,130	-0,602*
Aderarea celulelor endoteliale progenitoare în cultură	-0,737*	-0,749*	-0,729*	+0,223	-0,211	-0,695*
Numărul celulelor endoteliale progenitoare în cultura de 7 zile	-0,725*	-0,817*	-0,782*	+0,206	-0,181	-0,716*

Notă: \* -  $p < 0,05$

Numărul CEP atașate substratului cultural, preluate de la pacienții cu CPI era de  $52,72 \pm 25,8$ , față de  $92,07 \pm 8,1$  la voluntarii sănătoși (tabelul 1, figura 1). Astfel, capacitatea de adeziune a CEP din serul pacienților cu CPI este diminuată cu 43% versus valorile lotului de referință ( $p < 0,001$ ).

Această inerență s-a corelat de asemenea autentic cu numărul de artere coronariene afectate ( $r = -0,695$ ;  $p < 0,05$ ) (figura 2), cu prezența diabetului zaharat ( $r = -0,749$ ;  $p < 0,05$ ), cu statutul de fumător ( $r = -0,729$ ) și cu numărul total al factorilor de risc pe care îi comportă fiecare bolnav ( $r = -0,739$ ;  $p < 0,05$ ) (tabelul 2). Prezența HTA și nivelele colesterolemiei nu au corelat cu numărul CEP atașate de substratul cultural (tabelul 2).

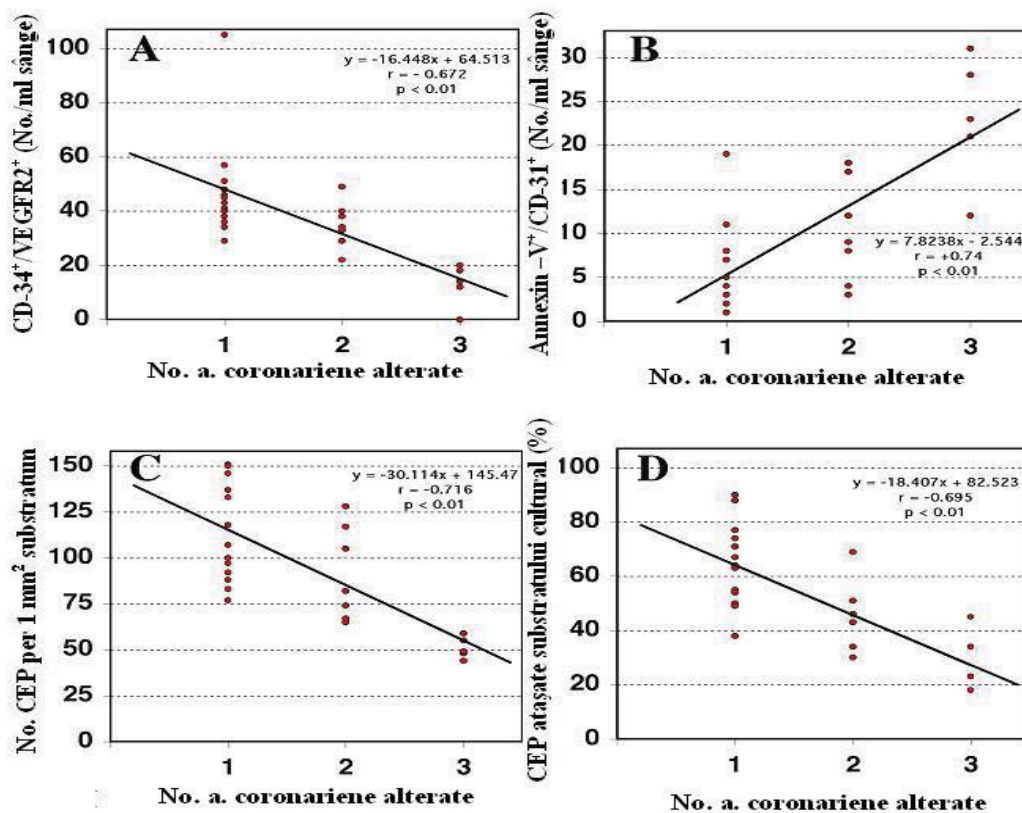


Figura 2. Corelarea între nivelele CEP circulante (A), CEA (B), numărul CEP ce au supraviețuit către a 7-a zi în cultură (C) și CEP atașate către substratul cultural (D) și numărul arterelor coronariene afectate

Numărul de CEP ce au supraviețuit în cultură către ziua 7-a a constituit  $94,88 \pm 35,53$ , pe când valoarea estimată în lotul de referință a fost de  $496,66 \pm 146,99$  (tabelul 2, figura 1). Astfel s-a urmărit o reducere multiplă ( $\approx$ de 5 ori) a numărului de CEP ce au supraviețuit în cultură, în raport cu valoarea estimată în lotul de sănătoși, fapt ce se corelează cu numărul vaselor coronariene afectate ( $r = -0,716$ ;  $p < 0,05$ ) (figura 2); cu prezența diabetului zaharat ( $r = -0,817$ ;  $p < 0,05$ ); cu statutul de fumător ( $r = -0,782$ ;  $p < 0,05$ ) și cu numărul total de factori de risc ( $r = -0,725$ ;  $p < 0,05$ ) (tabelul 2). Și iarăși nu s-a determinat vreo corelație semnificativă cu prezența HTA și nivelul colesterolului sanguin (tabelul 2).

Numărul celulelor endoteliale apoptotice (CEA) circulante în serul pacienților cu CPI a fost  $10,81 \pm 4,24$ , față de doar  $3,75 \pm 2,51$  la persoanele sănătoase, ceea ce reflectă o creștere de 2,5 ori ( $p < 0,008$ ) (figura 1). Valorile CEA circulante se corelează cu numărul arterelor coronariene afectate ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ) (figura 2), cu prezența diabetului zaharat ( $r = -0,721$ ;  $p < 0,02$ ), cu statutul de fumător ( $r = -0,713$ ;  $p < 0,01$ ) și cu numărul total de factori de risc ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,01$ ). Nu au fost depistate corelații statistic semnificative cu nivelul colesterolului seric, precum și cu prezența HTA.

Diminuarea raportului CEP/CEA demonstrează incompetența sistemului natural de reparație a defectelor endoteliale și, în același timp, indică activitatea procesului de alterare ireversibilă a endoteliocitelor acompaniată de funcționarea perturbată a acestora.

O premisă importantă care interesează funcționarea normală a sistemului de celule progenitoare derivate de MO este vârsta, cu avansarea căreia se diminuează eficiența reendotelizării și neovascularizării [13,14]. 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 [15].

Într-un studiu experimental, J. Edelberg și colab. (2002) au evaluat stimularea procesului de

neovascularizare la șoricicii bătrâni, cărora le erau transplantate CEP derivate din MO șoricicilor tineri [16]. Totodată, modificările exhaustive ale CEP induse de vârstă pot fi amplificate și accelerate sub acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular (dislipidemii, fumat, hipertensiune arterială, hipodinamie etc.).

Micșorarea numărului de CEP circulante a fost caracteristică și pentru insuficiența cardiacă, în proporție directă cu severitatea disfuncției cardiace [17,18], precum și pentru vasculopatii [19] și pentru restenoza intrastent [20].

Fiziopatologia hiperplaziei neointimale în restenoza intrastent cuprinde un complex de interacțiuni între elementele celulare și acelulare ale peretelui vascular și ale sângelui. S-a demonstrat, că endoteliul intact posedă proprietatea de a inhiba creșterea neointimală după PCI. CEP apar din depoul periferic al celulelor mononucleare. Contribuția CEP în procesul de reendotelizare după injuriile vasculare au fost bine demonstrate. De exemplu, infuzia de CEP după alterarea vasculară, mobilizarea și încorporarea acestora după tratamentul cu statine a redus semnificativ creșterea neointimală.

Mecanismul prin care CEP se localizează anume în locurile afectate ale endoteliului nu este încă elucidat.

Rolul-cheie al alterațiilor în funcționarea CEP în dezvoltarea aterosclerozei este confirmat în mai multe studii. Dar, încă nu este clar dacă extinderea și severitatea afecțiunilor coronariene depinde de numărul scăzut sau numărul crescut al CEP.

Actualmente există incertitudinea privind efectele favorabile sau nefavorabile ale acestor celule în restenoza intrastent la pacienții cu PCI.

Multe rămân a fi clarificate, inclusiv cum se caracterizează aceste celule. Într-un mare studiu populațional recent [21] hipertensiunea arterială, hemoglobina glicozilată și trigliceridele plasmatice au corelat pozitiv cu numărul CEP. Autorii au presupus că acest lucru reprezintă un răspuns compensator și protector.

Pelliccia și alții [22] au demonstrat într-un studiu efectuat pe un lot de 155 de pacienți cu angor pectoral de efort stabil supuși PCI cu BMS, că pacienții care au dezvoltat restenoze au avut un număr inițial de subpopulații de CEP mai mare în comparație cu grupul de control și pacienții cu progresarea aterosclerozei coronariene stem faza stabilă a maladiei.

Investigatorii au presupus că încorporarea anormală a CEP CD34+ și CD 133+ a cauzat o proliferare intimală excesivă și că restenoza intrastent poate apărea în special la pacienții care au nivele majorate de CEP în timpul angioplastiei. Rezultatele obținute de Pelliccia și al. contrastează cu unele raportate anterior la pacienții tratați cu stenturile CEP-atractive tip Genous.

Duckers și al. [23] au observat, că reducerea lumenului intern intrastent a fost asociată cu nivele sporite de CEP circulante.

Această diferență a rezultatelor între studii poate fi explicată prin diversitatea *design*-ului sau metodele de măsurare ale populațiilor de CEP.

Indicele numeric al CEP, de regulă, se estimează prin analiza citofluorimetrică și tehnicile standardizate pentru detecția expresiei markerilor superficiali. Pentru aprecierea parametrilor funcționali ai CEP se studiază capacitatea lor de a forma colonii *in vitro*, care depinde de capacitatea de aderență la substratul cultural și capacitatea de proliferare a acestora. Posibilitățile de a crește numărul și capacitățile funcționale ale CEP pot fi promițătoare în tratamentul maladiilor aterosclerotice.

Considerând cele menționate, am putea concluziona, că în pofida multiplelor investigații efectuate până în prezent, biologia și semnificația clinică a CEP în patologia cardiovasculară rămâne încă neclară. Este posibil, de exemplu, că populația CD 34+ poate fi compusă atât din precursorii fenotipului endotelial, cât și ai fibroblaștilor.

Demonstrativ este că nu există o unitate de măsură uniformă în vederea numărului CEP circulante.

În diferite studii numărul CEP este prezentat ca numărul celulelor la 1000 de leucocite, procentajul la 100 de celule mononucleare periferice, numărul celulelor la 1 μl sau CEP viabile la 100 μl.

Evaluarea nivelului circulant al CEP consemnează primele experiențe diagnostice în cadrul diferitor maladii cardiovasculare și noncardiace, iar semnificația valorii informative a acestei probe,

cât și gradul de corelație a ei cu simptomele clinice inerente unui proces de ateroscleroză necesită în continuare noi dovezi și evidențe.

Studiile de viitor vor preciza caracteristicile CEP circulante, derivate din măduva osoasă și subpopulațiile acestora, vor determina factorii care influențează numărul, funcționalitatea și semnificația biologică a acestora, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu patologii cardiovasculare, la fel vor fi standardizate metodele și unitățile de măsură pentru a interpreta datele ce parvin din diverse laboratoare.

Instalarea unui endoteliu sănătos nu doar ameliorează homeostazia vasculară, dar prin secreția intraluminală a factorilor antiinflamatori și antiproliferativi poate reduce formarea neointimei în urma instalării unui stent.

Recent, un nou produs al bioingineriei *Genous Endothelial Progenitor Cell Capturing Stent*, acoperit cu anticorpi anti umani CD34+, care atrag CEP, a fost lansat în mai multe țări pentru pacienții cu CPI clinic importantă [23].

În studiu pe animale s-a demonstrat că doar după 60 de minute de incubare un strat monocelular de CD34+ aderente se formează pe părțile proeminente ale stentului.

În 2 studii mici nerandomizate (HEALING-FIM) [*Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth First In Man*] și HEALING II, au fost demonstrate securitatea și eficacitatea stenturilor captivante de CEP la pacienții cu leziuni coronariene noncomplexe [23].

Așadar, CEP reprezintă o pârghe apreciazabilă în remodelarea benefică a disfuncției și alterărilor endoteliale, dar activitatea lor este compromisă în patologia cardiovasculară și impactul diferitor 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.

Au fost deja realizate câteva mici trialuri care au demonstrat eficiența și perspectiva acestor opțiuni terapeutice. 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 [24].

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 [25] sau la 20 de pacienți cu infarct de 4 zile [26]. 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, 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 [27].

Date similare s-au raportat și la sfârșitul trialului BOOST [28], precum și în studiul clino-experimental realizat de F. Fernandez-Aviles, J.A. San Roman, J. Garcia-Frade și al., 2004 [29]. 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. 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 autologe, iar celulele utilizate au fost purificate, fapt apreciazabil, întrucât utilizarea celulelor medulare integrale a dus la calcificații miocardice profunde [30].

Exercițiul fizic, administrarea eritrocitelor sau citochinelor (VEGF, SCDGF-1, G-CSF) [31-34], precum și tratamentul cu statine s-au dovedit a fi benefice în ceea ce privește majorarea atât a numărului cât și a funcționalității CEP. De menționat în acest context, că estrogenii, reprezentând un factor natural de mobilizare a CEP, de asemenea pot fi antrenați cu scop terapeutic [35].

În pofida investigațiilor intense efectuate în ultimii ani asupra CEP, încă nu este clar dacă micșorarea sau majorarea acestora se asociază cu expansiunea și severitatea afecțiunilor aterosclerotice, nu se știe nici ce efecte benefice sau negative dezvoltă acestea în locurile alterate ale endoteliului în urma procedurilor de revascularizare [36]. Următoarele cercetări, probabil, ne vor răspunde la aceste întrebări.

#### Referințe bibliografice

1. Shantsila E, Timothy Watson, and Gregory Y.H. Lip. *Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disorders*. J Am Coll Cardiol, 2007; 49:741-752.
2. Hristov M, Zernecke A, Liehn EA, Weber C. *Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury*. Thromb Haemost., 2007; 98: 274-277.
3. Lagaagi E.L., Cramer-Knijnenburg G.F., Van Kemenade F. et al. *Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection*. Lancet, 2001;357:33-37.
4. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science, 1997;275:964-967.
5. 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.
6. 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.
7. Schmidt-Lucke C., Rossig L., Fichtlscherer S. et al. *Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events*. Circulation., 2005;111:2981-2987.
8. 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.
9. Lambiase P., Edwards R., Anthopoulos P. et al. *Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support*. Circulation., 2004;109:2986-2992.
10. Shintai S., Murohara T., Ikeda H. et al. *Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation*. Circulation., 2001;103:897-903.
11. Werner N., Bohm M. *Vascular progenitor cells and atherosclerosis*. E-Journal., 2005;13 (36):1-4.
12. Ivanov Victoria, Popovici I., 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, Stockholm, Sweden.
13. 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;107:230-233.
14. 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.A.M. Col. Cardiol., 2003; 42:2073-2080.
15. 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.A.M. Col. Cardiol., 2003; 42:2073-2080.
16. 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.
17. 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;109:1615-1622.
18. Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A. et al. *CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure*. Circulation., 110:1209-1212.
19. 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;107:143-149.
20. 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.
21. Tilling I, Chiwienzyk P, Clapp B. *Progenitor in motion: mechanisms of mobilization of endothelial progenitor cells*. Br J Clin Pharmacol, 2009;68:482-92.
22. Francesco Pelliccia, Cinzia Cianfrocca, Giuseppe Rosano et al. *Role of Endothelial Progenitor Cells in Restenosis and Progression of Coronary Atherosclerosis After Percutaneous Coronary Intervention*. Am Coll Cardiol. Intv, 2010;3:78-86.

23. Duckers HJ, Silber S, de Winter R et al. *Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent*. Eurointervention, 2007;3:67-75.
24. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D. et al. *Autologous bone-marrow transplantation for myocardial regeneration*. Lancet., 2003;361:45-46.
25. Assmus B., Schachlinger V., Teupe C. et al. *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI)*. Circulation, 2002;106:3009-3017.
26. 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;108:2212-2218.
27. 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;44:1690-1699.
28. 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; 364:141-148.
29. 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;95:742-748.
30. 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; 361:47-49.
31. 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;105:3017-3024.
32. 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.
33. 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; 109:2454-2461.
34. 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; 104:3348-3372.
35. Strehlow K., Werner N., Berweiler J. et al. *Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell*.
36. Robbert J.DeWinter and, Margo Klomp. *Understanding the Role of Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease, Coronary Artery Lesion Progression, and In-Stent Restenosis*. Am. Coll. Cardiol. Intv., 2010;3:87-89.

### **Rezumat**

Intervențiile coronariene percutane (PCI) sunt asociate cu alterarea mecanică endovasculară și dezgolirea endoteliului. Denudarea endoteliului cu hiperplazia neointimală ulterioară este unul din mecanismele principale ce contribuie la restenoza intrastent. Re-endotelizarea este esențială pentru restabilirea homeostaziei vasculare normale și regularea hiperplaziei neointimale. Celulele endoteliale progenitoare (CEP) derivate din celulele stem ale măduvei osoase dețin un rol-cheie în repararea rapidă a continuității endoteliale. Multiplele investigații efectuate nu au descifrat plauzibil biologia și semnificația clinică a CEP în patologia cardiovasculară. Este discutabil și faptul că extinderea și severitatea afecțiunilor aterosclerotice ar depinde de creșterea sau scăderea CEP, precum nu sunt elucidate efectele pozitive sau negative ale acestora în PCI.

### **Summary**

Percutaneous coronary intervention (PCI) is associated with mechanical endovascular injury. Endothelial denudation and neointimal proliferation through the stent struts is one of most important mechanisms contributing to restenosis. Bone marrow-derived, circulating endothelial progenitor cells (EPCs) recently emerged as an important component of the response to vascular injury, having the potential to accelerate vascular repair though rapid re-endotelization. Although extensive work has been conducted to verify if EPCs impairment plays a key role in coronary atherogenesis, it is still matter of debate if the extension and severity of coronary artery disease are associated with reduced or increased numbers of EPCs, as it remains unclear if these cells exert favorable or unfavorable effects at sites of PCI.

## Резюме

Чрезкожные коронарные вмешательства (*PCI*) сопровождаются механическим повреждением с элементами оголения эндотелия. В свою очередь, оголение эндотелия с последующей неоинтимальной гиперплазией способствует возникновению рестеноза внутри стента. Реэндотелизация сосудов имеет первостепенное значение для восстановления нарушенного гомеостаза и регуляции процессами неоинтимальной гиперплазии. Циркулирующим в крови клеткам предшественникам эндотелиоцитов (КПЭ), отводится важная роль в быстром восстановлении нарушенной целостности эндотелия. Проведенные до настоящего времени исследования не проявили биологическую и клиническую значимость КПЭ в сердечно-сосудистой патологии. На данный момент не получено однозначного ответа о снижении или повышении количества циркулирующих КПЭ в зависимости от выраженности и распространенности атеросклеротического процесса. Неясны так же, положительные или отрицательные эффекты КПЭ при *PCI*.

## EVALUAREA RISCULUI: SYNTAX VERSUS EUROSORE

**Elena Anton**, dr. în medicină, cerc. șt. superior, **Ion Popovici**, dr. în medicină, cerc. șt. superior, **Victoria Ivanov**, dr. hab. în medicină, conf. cerc.,  
**Mihail Popovici**, acad. al AȘM, prof. univ.

**Introducere.** Concomitent dezvoltării fulgerătoare a terapiei de revascularizare miocardică: medicamentoasă, chirurgicală (by-pass aorto-coronarian, CABG) și intervențională percutană (*PCI*: angioplastie cu balon, implantare de stent metalic simplu, implantare de stent farmacologic activ), apar diverse opțiuni și criterii de abordare a pacientului coronarian, în funcție de o multitudine de factori, care se impun a fi luați în considerare în momentul selectării individuale a tacticii optime de tratament, având ca scop ameliorarea simptomatologiei clinice, a calității vieții și a prognosticului, dar și evitarea la maximum a evenimentelor adverse majore, precum sunt decesul, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, necesitatea revascularizărilor repetate, reinstalarea simptomatologiei.

La etapele inițiale de evoluție a cardiologiei intervenționale, revascularizarea chirurgicală era apreciată drept o metodă net superioară angioplastiei cu balon. Apariția stenturilor simple a determinat o reevaluare a oportunității strategiilor de revascularizare miocardică, însă rata înaltă de restenoze și supraviețuirea pe termen lung au fost criteriile principale, care au compromis modificarea scontată în abordarea invazivă a pacientului coronarian. Apariția stenturilor farmacologic active, cu o rată de restenoze și de revascularizări repetate semnificativ diminuată (cu circa 50% versus stenturile simple) a condus din nou la relevarea problemei de selectare a metodei optime de revascularizare în afectarea multicoronariană, leziunea de trunchi principal și afectarea coronariană la pacientul diabetic. Deși a crescut siguranța și s-au ameliorat consecințele postprocedurale imediate și cele de durată, există totuși un risc mic, dar definit, de mortalitate periprocedurală. Estimarea acestui risc poate fi utilă în aprecierea deciziei clinice, obținerea acordului pacientului, creșterea calității serviciilor prestate și facilitarea analizei comparative a eficacității. La modul tradițional, consecințele *PCI* sunt clasificate în felul următor: decesul, infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal, necesitatea revascularizărilor repetate (*PCI* sau bypass), succesul procedural angiografic și clinic. Perioada de evaluare a consecințelor poate fi periprocedurală (imediată, intraspitalicească), precoce (la 30 de zile) și tardivă (la 1 an și mai mult) [1].

Aceleași obiective sunt trasate în cadrul strategiei de revascularizare chirurgicală. În acest context, evaluarea riscului chirurgical cardiac este important pentru pacient, cardiolog și cardiochirurg și trebuie să devină o parte componentă indispensabilă în procesul de luare a deciziei și de perfectare a acordului informat. Bypass-ul coronarian este menționat printre cele mai investigate proceduri chirurgicale, având drept punct final de studiere a consecințelor intervenționale mortalitatea operatorie. Mortalitatea operatorie este un indicator important în aprecierea calității asistenței chirurgicale cardiace. Riscul individual pentru un anumit pacient de a nu supraviețui chirurgiei depinde de mai mulți factori, unii dintre care pot fi identificați și cuantificați, și stau la baza sistemelor de punctaj al riscului respectiv.



Recent au fost elaborate mai multe sisteme de stratificare a riscului la pacienții supuși revascularizării prin PCI sau bypass, cu grad diferit de complexitate, de la modele simple aditive, până la algoritme complexe bazate pe regresie logistică. Modelul ideal ar fi caracterizat prin acuratețe predictivă înaltă (proprietate de a presupune proporția de pacienți care vor avea consecințe nedorite), potență discriminatorie suficientă (proprietate de a aprecia categoria de pacienți care eventual vor avea consecințe nedorite), simplitate și accesibilitate pentru utilizatori.

**Importanța estimării riscului.** Importanța estimării riscului de complicații intra- și postintervenționale constă în avantajul oferit de posibilitatea utilizării acestor cunoștințe în determinarea indicațiilor pentru o anumită atitudine de revascularizare – intervenție percutană sau chirurgicală. În consecința stratificării riscului, se elaborează acordul informat, necesar intervenționistului sau chirurgului în aprecierea prezenței indicațiilor pentru PCI sau intervenție chirurgicală, și pacientului, pentru acceptarea acesteia. Un al doilea beneficiu este furnizat de posibilitatea evaluării standardizate a calității acordării asistenței medicale la orice nivel (clinică, secție, chirurg, intervenționist), fiind corelată cu gravitatea situațiilor intervenționale cu care se confruntă unitatea respectivă.

**Rolul studiului SYNTAX în crearea unui sistem nou de evaluare a riscului intervențional.** SYNTAX Score reprezintă un sistem de estimare prin punctaj a riscului intervențiilor chirurgicale pe cord și a intervențiilor coronariene percutane (PCI). Scorul este bazat pe rezultatele unui studiu amplu randomizat SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) [2], dedicat comparării eficacității și siguranței bypass-ului coronarian (CABG, *coronary artery bypass graft*) și angioplastiei percutane transluminale coronariene, cu implantare de stenturi farmacologic active (DES) (TAXUS, paclitaxel) la pacienții cu leziuni trivascularare (3VD, *three-vessel disease*) sau leziuni de trunchi principal al arterei coronariene stângi (LM, *left main*). Studiul SYNTAX a inclus datele despre 3075 de pacienți din 62 de centre europene și 23 de centre din SUA, cu afectare izolată de trunchi coronarian stâng, sau asocierea leziunii de trunchi cu leziuni mono-, bi-, trivascularare sau cu afectare izolată trivasculară. Pacienții cu anamneză de revascularizări (PCI sau bypass), infarct miocardic acut și pacienții cu afectare valvulară „chirurgicală” nu au fost incluși în studiu.

#### **Concluziile SYNTAX:**

1. Bypass-ul coronarian rămâne drept metodă standard de revascularizare la pacienții cu afectare coronariană trivasculară sau de trunchi principal al arterei coronariene stângi, deoarece, comparativ cu PCI, este însoțit de o incidență mai mică a evenimentelor adverse majore cardiace și cerebrovasculare (EAMCC: deces de orice cauză, infarct miocardic, accident cerebro-vascular, revascularizare chirurgicală sau intervențională repetată) la 1 an (12,1% vs 17,8%), din contul prevalării elocvente a ratei de revascularizări repetate la pacienții din grupul PCI (13,7% vs 5,9%). Merită a fi menționat faptul prevalării semnificative a ratei AVC în grupul CABG (2,2% vs 0,6%).

2. Scorul SYNTAX poate fi utilizat pentru stratificarea pacienților, în scopul aprecierii tacticii de revascularizare. Aplicarea scorului de risc SYNTAX la pacienții din grupul CABG nu a arătat diferențe de evenimente adverse majore între grupul de risc mic, moderat și înalt. În grupul PCI evenimentele adverse au fost semnificativ crescute la pacienții cu scor SYNTAX înalt față de pacienții cu risc mic și moderat.

**Mesajul studiului SYNTAX.** Metoda revascularizare miocardică trebuie individualizată, ținând cont de anatomia coronariană, de comorbiditățile asociate și de preferința personală a pacientului, un rol important având stratificarea riscului pacientului prin calcularea scorului SYNTAX. Astfel, în cazul unei anatomii coronariene complexe și a unui scor SYNTAX înalt, rezultatele sunt favorabile revascularizării miocardice chirurgicale, rata evenimentelor adverse majore fiind dublu crescută după PCI comparativ cu CABG (23,4% vs 10,9%) iar în cazul unui scor de risc scăzut și intermediar, rezultatele sunt comparabile prin ambele tactici de revascularizare.

Rezultatele studiului SYNTAX la doi ani au fost prezentate în 2009 în cadrul Societății Europene de Cardiologie [3], principalele constatări fiind similare rezultatelor apreciate la un an.

- După 2 ani, în grupurile randomizate de pacienți rata EAMCC a rămas semnificativ mai înaltă pentru PCI comparativ cu CABG, predominant din contul revascularizărilor repetate în brațul PCI;
- Rata EAMCC la 2 ani nu diferă în mod semnificativ la pacienții cu risc SYNTAX inițial scăzut (0-22 puncte) sau risc moderat (23-32 puncte) tratați cu PCI sau cu bypass. Pentru pacienții cu

scoruri SYNTAX înalte ( $\geq 33$  puncte) EAMCC a continuat să fie crescută la 2 ani la pacienții tratați cu PCI comparativ cu CABG;

- În subgrupurile predefinite de pacienți fie cu 3VD, fie cu afectare de LM:

- Indicii de siguranță (deces / AVC / IM) în grupul 3VD au fost similari pentru PCI și CABG, dar revascularizarea la 2 ani și ratele de EAMCC au favorizat CABG;

- În grupul LM, indicii de siguranță și ratele EAMCC au fost similari pentru PCI și CABG, dar rata de revascularizare la 2 ani a fost mai mică în grupul CABG.

**Concluzii SYNTAX la doi ani.** Rezultatele la 2 ani ale studiului SYNTAX sugerează că bypass-ul rămâne standardul de abordare pentru pacienții cu afectări complexe (scor SYNTAX înalt), cu toate acestea, PCI poate fi o metodă alternativă acceptabilă de revascularizare, atunci când se tratează pacienții cu afectări mai puțin complexe (scor SYNTAX scăzut sau intermediar).

**Estimarea riscului intervențional folosind sistemul SYNTAX.** Scorul SYNTAX a fost conceput pentru o mai bună anticipare a riscurilor de revascularizare percutanată sau chirurgicală, luând în considerare impactul funcțional al circulației coronariene, cu toate componentele sale anatomice, inclusiv prezența bifurcațiilor, ocluziilor totale, trombusului, calcifierilor, vaselor mici și este calculat în baza aprecierii vizuale a particularităților circulației coronariene estimate prin coronaroangiografie [3]. S-a apreciat existența corelației dintre scorul SYNTAX și consecințele revascularizării prin PCI la 1 an, pe când conexiuni cu rezultatele ulterioare revascularizării chirurgicale nu au fost depistate.

Scorul SYNTAX reflectă rezultatul evaluării multilaterale a particularităților anatomice ale leziunilor coronariene, punctajul mai înalt fiind caracteristic leziunilor coronariene mai complexe și mai severe (tabelul 1) [2]. Scorul final  $\leq 22$  de puncte corespunde unui risc scăzut, 23-32 de puncte - unui risc moderat, iar punctajul  $\geq 33$  apreciază un risc înalt pentru complicații cardiace sau cerebrovasculare (deces de orice cauză, infarct miocardic, ictus cerebral, revascularizare repetată). Programul desfășurat de calculare a scorului SYNTAX poate fi accesat online pe [www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com).

Tabelul 1

#### Aprecierea riscului în baza scorului SYNTAX

SYNTAX Score	Categoria de risc
$\leq 22$ puncte	Scăzut
23-32 puncte	Moderat
$\geq 33$ puncte	Înalt

Sistemul SYNTAX de calculare a riscului, alături de totalitatea informației clinice aflate la dispoziția medicului, poate fi un instrument util în selectarea strategiei individualizate de tratament (tabelul 2) [4].

Tabelul 2

#### Factorii ce influențează decizia asupra tacticii de revascularizare

Factor	Favorizează PCI	Favorizează CABG	
Complexitatea leziunii / Circumstanțe anatomice	Scor SYNTAX mic	Scor SYNTAX înalt	
	Afectare focală a 1-2 vase	Afectare trivasculară difuză	
	Lipsa IMA	Ocluzie totală	
Vârsta pacientului	Foarte tânără (pentru limitarea reintervențiilor)	-	
	Foarte avansată (speranță de viață diminuată)	-	
Comorbidități	Patologie pulmonară severă	Disfuncție sistolică VS	
	Demență	Diabet zaharat	
	SCA	Hemoragii gastrointestinale	
	Risc înalt pentru AVC		Contraindicații pentru Clopidogrel
			Altă indicație pentru chirurgie cardiotoracală

Particularități psihosociale	Refuz de a accepta transfuzii de sânge	Acces limitat la asistența de supraveghere
	Refuz de a accepta reabilitare îndelungată sau riscul de AVC	Refuz de a accepta riscul de revascularizare repetată

### Estimarea riscului operativ folosind sistemul EuroSCORE

**EuroSCORE** (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) – Sistemul European pentru evaluarea riscului operativ cardiac reprezintă un program de calculare preventivă, în baza factorilor de risc, a mortalității operatorii pentru pacienții care ar suporta intervenție chirurgicală cardiacă. Acest sistem de punctaje a fost elaborat după evaluarea și prelucrarea datelor despre 97 de factori de risc preoperator și rezultatelor postoperatorii (supraviețuire sau deces) la circa 20 mii de pacienți din 128 de centre în 8 state europene. Au fost apreciați factorii asociați creșterii mortalității operatorii, aceștia sunt: vârsta, sexul feminin, creatinina serică majorată, afectarea arterelor extracardiace, patologii pulmonare cronice, dereglări neurologice severe, antecedente cardiocirurgicale, infarct miocardic suportat, disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune pulmonară, endocardită activă, angină pectorală instabilă, intervenție urgentă, statut critic preoperator, cardiocirurgie suplimentară bypassului, ruptură postinfarct de sept interventricular, intervenție la nivelul aortei toracice. EuroSCORE a fost acceptat spre utilizare în practica chirurgicală după prezentarea la ședința Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracală la Bruxelles (1998).

Utilizarea scorului este simplă, rapidă și disponibilă în 2 variante – EuroSCORE simplu (standard, aditiv) [5] și EuroSCORE desfășurat (logistic) [6]. De obicei, sistemul poate fi accesat în versiunea „calculator interactiv” în rețeaua Internet pe [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org) sau „calculator offline” pentru utilizare în regim autonom.

Modelul prescurtat aditiv poate fi memorizat și folosit inclusiv la patul bolnavului, este valoros în aprecierea rapidă a riscului operator la anumiți pacienți. Însă, la pacienții cu risc foarte înalt, versiunea simplă poate subestima riscul chirurgical în prezența anumitor combinații complicate de factori de risc.

Modelul complex se caracterizează printr-o acuratețe predictivă semnificativă, utilizarea acestuia fiind indispensabilă evaluării preoperatorii a pacienților cu risc înalt. Aplicarea în practica chirurgicală a modelului logistic EuroSCORE a evidențiat o oarecare supraestimare a riscului de deces. Dezavantajele principale ale scorului desfășurat sunt metoda complicată și dificultatea evaluării rapide a riscului în lipsa accesului la programul de calcul.

Factorii de risc implicați în calcularea EuroSCORE sunt divizați în 3 categorii (tabelul 3) [5]:

1. *Factori ce țin de pacient*: vârstă, sex, patologie pulmonară cronică, arteriopatie extracardiacă, disfuncție neurologică, antecedente de chirurgie cardiacă, creatinină, endocardită activă, statut preoperator critic;

2. *Factori cardiaci*: angină instabilă, funcția vs, infarct miocardic recent, hipertensiune pulmonară;

3. *Factori operatori*: urgență, bypass plus alte intervenții cardiotoracale, chirurgie pe aorta toracală, ruptură de sept postinfarct.

Tabelul 3

#### Factorii de risc pentru calcularea punctajului EuroSCORE standard

Factori de risc	Definiții	Punctaj
<b>I. Factori ce țin de pacient</b>		
Vârstă	câte 1 punct la fiecare 5 ani după 60 de ani	
	<60	0
	60-64	1
	65-69	2
	70-74	3
	75-79	4
	80-84	5
	85-89	6

	90-94	7
	95-99	8
	100-104	9
	≥105	10
Sex	feminin	1
Patologii pulmonare cronice	utilizare îndelungată de bronhodilatatoare sau steroizi	1
Afectarea arterelor extracardiace	una sau câteva dintre următoarele – claudicație, ocluzie sau stenoză carotidiană >50%, antecedente sau preconizare de intervenții pe aorta abdominală, arterele membrelor sau carotide	2
Dereglări neurologice severe	patologie cu afectarea gravă a mersului sau activității zilnice	2
Antecedente cardiochirurgicale	care a necesitat deschiderea pericardului	3
Creatinina serică majorată	> 200 μmol/l preoperator	2
Endocardită activă	pacient aflat pe antibioticoterapie pentru endocardită la momentul intervenției chirurgicale	3
Statut critic preoperator	tahicardie ventriculară / fibrilație ventriculară sau moarte subită stopată, masaj cardiac preoperatoriu, ventilație preoperatorie preanestezică, inotrope preoperator sau contrapulsatie aortică, insuficiență renală acută preoperatorie (anurie sau oligurie <10 ml/oră)	3
<b>II. Factori cardiaci</b>		
Angină pectorală instabilă	angină pectorală de repaos care necesită infuzie i/v de nitrați până la sosirea în sala de operație	2
Disfuncție ventriculară stângă		
	moderată (FE 30-50%)	1
	severă (FE < 30%)	3
Infarct miocardic recent	<90 zile	2
Hipertensiune pulmonară	PSAP >60 mmHg	2
<b>III. Factori operatori</b>		
Intervenție urgentă	intervenție înainte de începerea următoarei zile lucrătoare	2
Cardiochirurgie suplimentară bypass-ului		2
Intervenție la aorta toracică		3
Ruptură postinfarct de sept interventricular		4

În baza punctajului sumar se apreciază riscul mortalității operatorii după cum urmează: 0-2 puncte – risc scăzut, 3-5 puncte – risc moderat, ≥ 6 puncte – risc înalt (determină dublarea ratei de deces versus media) (tabelul 4) [5].

Tabelul 4

#### Aprecierea categoriei de risc în baza scorului EuroSCORE

EuroSCORE	Categoria de risc	Rata decesului
0-2	Scăzut	0,8%
3-5	Moderat	3%
≥6	Înalt	11,2%
Total (media)		4,7%

**EuroSCORE în PCI.** Deși EuroSCORE este un sistem de evaluare a riscului operativ cu o siguranță elocventă în determinarea probabilității de deces ulterior by-passului aorto-coronarian, există dovezi de utilizare reușită și cu acuratețe elocventă a acestui scor în aprecierea riscului pentru EAMCC în cadrul revascularizării prin PCI în leziunile de trunchi principal al arterei coronariene stângi sau stentare coronariană multivasculară [7, 8]. Într-un alt studiu, EuroSCORE a prezentat o eficacitate predictorie remarcabilă pentru deces prin cauză cardiacă sau infarct miocardic nonfatal

după stentarea trunchiului coronarian principal, demonstrând creșterea puterii de predicție odată cu creșterea numărului de stenturi implantate [9].

**Noile sisteme de evaluare a riscului EuroSCORE în 2010.** EuroSCORE clasic rămâne una dintre cele mai potente metode de stratificare a pacienților în categoriile de risc scăzut și înalt. Totuși, nu este de neglijat faptul, că sistemul original EuroSCORE se bazează pe datele anilor '90, din care motiv poate fi considerat a fi mai puțin contemporan și este aplicabil îndeosebi intervențiilor pe cord deschis. Acest fapt a determinat continuarea cercetărilor în domeniul elaborării unor sisteme cu acuratețe mai mare în stratificarea riscului, spre exemplu, modele EuroSCORE-corectate sau recalibrate [10]. La începutul anului curent, grupul de autori ai sistemului EuroSCORE clasic (S. Nashef și al.) a anunțat inițierea procesului de acumulare a noilor date pentru completarea și perfectarea acestui scor, denumit preventiv „Noul EuroSCORE-2010” [11]. Aceste tentative servesc scopului principal de a majora precizia prognostică și de a facilita procesul de luare a deciziei în alegerea tacticii optime de revascularizare miocardică.

**Abordare complexă în evaluarea riscului intervențional.** Unul dintre subiectele actuale de dezbateri abordate în cardiologia intervențională este reliefaarea de atitudini vizavi de problema evaluării riscului intervențional al pacientului coronarian multivascular și/sau cu afectare de trunchi principal: ar trebui oare scorul angiografic SYNTAX să fie folosit drept un instrument de sine stătător sau performanța acestuia ar putea fi îmbunătățită prin utilizarea în paralel a scorurilor clinice concentrându-se asupra comorbidităților, cum ar fi, spre exemplu, EuroSCORE?

În contextul acestor dezbateri, recent a fost elaborat un sistem performant de clasificare globală a riscului prin combinația scorurilor SYNTAX și EuroSCORE, deci bazat pe asocierea datelor clinice și a celor angiografice [12]. Noul sistem (**GRC - Global Risk Classification** sau **GRS - Global Risk Score**) a fost testat pe 255 de pacienți, cu afectare de trunchi coronarian principal supuși PCI, manifestând o ameliorare semnificativă a capacității de predicție cu circa 26%, fiind net superior comparativ cu ambele scoruri de bază. Cum ar fi fost de așteptat, combinarea informațiilor clinice și angiografice poate fi deosebit de valoroasă în scopul estimării riscului individual al fiecărui pacient preconizat a fi supus revascularizării percutane.

**Concluzii.** Considerând importanța principală de evaluare a riscului în cadrul diferitor strategii de revascularizare miocardică, actualmente sunt utilizate câteva scoruri pentru a facilita decizia optimă.

### **1. Scorul SYNTAX:**

- Este bazat pe rezultatele angiografice, astfel că, riscul apreciat este dependent de particularitățile anatomice individuale ale circulației coronariene;
- Este aplicabil doar metodelor de revascularizare percutană, demonstrând ineficacitate predictorie pentru bypassul aorto-coronarian;
- Scorul SYNTAX mic ( $\leq 22$  puncte) favorizează decizia spre o abordare percutană a leziunilor coronariene, pe când scorul înalt ( $\geq 33$  puncte) determină un risc important de complicații majore și pledează pentru intervenție chirurgicală;
- Pentru calcularea riscului este indispensabil accesul la programul de calcul.

### **2. EuroSCORE:**

- La baza modelului se află un șir de factori de risc esențiali în predicția mortalității la pacienții revascularizați prin intervenție chirurgicală;
- Poate fi aplicat și în cardiologia intervențională pentru aprecierea riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiace și cerebrovasculare majore în leziunile de trunchi principal sau stentări coronariene multivasculare, cu creșterea acurateței odată cu creșterea numărului de stenturi implantate;
- Varianta simplă poate subestima riscul chirurgical la pacienții cu risc înalt, ceea ce impune utilizarea variantei logice pentru evaluarea preoperatorie a pacienților cu risc înalt. Varianta logică determină o oarecare supraestimare a riscului de deces și necesită acces la programul de calcul;
- Combinarea scorului angiografic SYNTAX cu scorul clinic EuroSCORE într-un sistem nou performant de clasificare globală a riscului (GRC sau GRS) a demonstrat o ameliorare semnificativă a acurateței de predicție cu circa 26%, ultimul fiind net superior comparativ cu ambele scoruri de bază.

• Următorul efort în direcția perfecționării stratificării riscului pacienților coronarieni ar fi realizarea studiilor clinice pentru confirmarea eficacității pe scară largă și aprecierea limitelor noilor sisteme de evaluare în prognosticul de durată, pentru diverse categorii de pacienți (de ex. risc SYNTAX moderat), inclusiv pentru pacienții cu patologii asociate (diabet zaharat, patologie renală etc.).

#### Referințe bibliografice

1. Kereiakes D. Cultivating prognosis following percutaneous coronary intervention: the ACC/NCDRR score. *JACC*. 2010; 55(18): online version.
2. Serruys P., Morice M., Kappetein A. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 961-972.
3. Kappetein A. Optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease and/or left main disease: the 2-year outcomes of the SYNTAX trial. *ESC Congres 2009, Barcelona*.
4. May S., Wilson J. The comparative efficacy of percutaneous and surgical coronary revascularization in 2009: a review. *Tex Heart Inst J*. 2009; 36(5): 375-386.
5. Roques F., Nashef S., Michel P., Gauducheau E. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15(6): 816-822.
6. Roques F., Michel P., Goldstone A., Nashef S. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003; 24(9): 882-883.
7. Rodes-Cabau J., De Blois J., Bertrand O. et al. Nonrandomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Disease in Octogenarians. *Circulation*. 2008; 118: 2374-2381.
8. Romagnoli E., Burzotta F., Trani C. et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2009; 95: 43-48.
9. Kim Y., Ahn J., Park D. et al. EuroSCORE as a predictor of death and myocardial infarction after unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1567-1570.
10. Ranucci M., Castelvechio S., Menicanti L., Scolletta S. et al. An adjusted EuroSCORE model for high-risk cardiac patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36: 791-797.
11. N Nashef S. NEW euroSCORE 2010. [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org).
12. Capodanno D., Miano M., Cincotta G., Caggegi A. et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J*. 2010; 159: 103-109.

#### Rezumat

Importanța evaluării riscului de complicații intra- și postintervenționale la pacienții cu cardiopatie ischemică este incontestabilă în procesul de apreciere a indicațiilor pentru o anumită atitudine de revascularizare, precum și în cadrul elaborării acordului informat al pacientului. Scorurile de evaluare a riscului SYNTAX și EuroSCORE își au propriile avantaje, dezavantaje, limitări și domenii de aplicare. Combinarea acestor scoruri, deci sumarea particularităților angiografice și ale celor clinice, determină o creștere elocventă a preciziei de predicție a consecințelor adverse majore la pacienții supuși revascularizării miocardice prin intervenții coronariene percutane.

#### Summary

The importance of the risk assessment of intra- and postinterventional complications in patients with coronary heart disease is undeniable in the revascularization approaches evaluating and in the patient's informed consent formulation. SYNTAX and EuroSCORE risk assessment scores have their own advantages, disadvantages, limitations and scope. Combining these scores, so summing the clinical and angiographic features, increases the accuracy of prediction of major adverse events in patients undergoing myocardial revascularization by percutaneous coronary interventions.

#### Резюме

Оценка риска развития интервенционных и постинтервенционных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца является неотъемлемой частью в процессе выбора оптимального метода ревазуляризации миокарда, а также при разработке информированного согласия пациента. Обе рассматриваемые шкалы - SYNTAX и EuroSCORE – имеют свои преимущества, недостатки, ограничения и области применения. Путем их комбинирования, то есть совмещения ангиографических и клинических особенностей, может быть достигнуто достоверное увеличение точности определения риска развития мажорных осложнений у пациентов подверженных чрескожным коронарным вмешательствам.

# NOI OPORTUNITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

**Lucia Ciobanu**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

În ultimele trei decenii IMA persistă printre problemele de valență majoră ale tuturor sistemelor sanitare din lume, dată fiind cota înaltă de mortalitate și potențialul său invalidizant marcant.

Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (SEC) din 2000, diagnosticul de IMA se poate întocmi în baza existenței a 2 parametri dintre cei 3 prezentați mai jos:

- anamnezic de durere toracică retrosternală;
- modificări ale ECG (supradenivelarea segmentului ST, inversarea undei T);
- creșterea în ser a conținutului unor enzime specifice IMA.

Conform ultimului ghid de domeniu (2007), importanța determinării biomarkerilor de liză miocardică a crescut, iar diagnosticul de IMA se poate stabili în baza prezenței obligatorii a biomarkerului + unul din cele 2 manifestări (ECG, clinica pacientului). De menționat, că odată cu elaborarea unor metode tot mai sensibile și mai specifice, identificarea biomarkerilor a devenit posibilă inclusiv la pacienții cu IMA minor. Mai mult, SEC anticipă că definiția de IMA va suferi și în continuare modificări dictate de progresul științific. Conform ultimului ghid (anul 2007) termenul IMA reflectă moartea cardiomiocitelor cauzată de ischemie, care reprezintă un dezechilibru de perfuzie a țesutului cardiac (aprovizionare versus necesitate). Și atunci IMA se poate confirma ca fiind prezent dacă:

- sunt depistate elevări în ser ale biomarkerilor cardiaci (preferențial troponina) cu cel puțin o valoare a percentilei 99 a limitei superioare de referință împreună cu semnele de ischemie miocardică exprimate prin cel puțin una din cele ce urmează:

- simptom generat de ischemie sau ischemie;
- modificări ECG, care indică o nouă ischemie (noi schimbări ale segmentului ST sau un nou bloc de ram stâng al fasc. Hiss);
- afișarea undelor Q patologice pe ECG;
- semne imagistice de noi pierderi de miocard viabil sau de noi anomalii de motilitate parietală;

- deces cardiac subit, implicit prin stop cardiac asociat deseori cu simptome ce sugerează ischemia miocardului și acompaniat de noi exaltări ale segmentului ST sau de bloc de ram stâng și/sau semne de tromb nou evidențiat prin angiografie coronariană și/sau la autopsie, dar și cu condiția ca decesul să fi survenit înaintea colectării probelor de sânge sau înaintea apariției biomarkerilor în sânge;

- în caz de intervenții coronariene transcutanate la pacienții cu valori inițiale normale ale troponinei, deoarece creșterea ei ulterioară definește IM cauzat de intervenții coronariene. Se recunoaște și un subtip legat de tromboză documentată a unui stent.

În 2001, grupul de lucru pentru biomarkeri de la Bethesda standardizează noțiunea, pentru a elimina confuziile legate de termenul în sine: „biomarkerul este o caracteristică determinată și evaluată în mod obiectiv ca un indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patologice sau al răspunsurilor farmacologice la o intervenție terapeutică”.

Odată cu necrozarea miocitelor, integritatea membranei sarcolemale este compromisă, iar macromoleculele intracelulare încep să difuzeze în interstițiul cardiac, apoi în sistemul microvascular și limfatic din regiunea infarctului. Rata aprecierii acestor macromolecule în circulația periferică depinde de mai mulți factori, cum ar fi localizarea lor intracelulară, gradul de liză prin enzimele proteolitice, greutatea moleculară, viteza fluxului sanguin și limfatic local, rata eliminării din sânge ș.a. [5, 6, 7].

Să punctăm în succesiunea cronologiei utilizarea rezultatelor determinării în sânge a biomarkerilor mai frecvent utilizați în vederea diagnosticului IMA.

**CK (creatinkinaza).** Activitatea acestei enzime ajunge să depășească valorile normale la 4-8 ore

după debutul IMA și se normalizează peste 2-3 zile, valorile maxime sunt atinse la 24 de ore. Nivelele de vârf apar mai devreme la pacienții cu reperfuzie sau ca rezultat al administrării tratamentului trombolitic, uneori în urma recanalizării mecanice [5, 8]. Deși CK este un marker sensibil al IMA și este disponibil în majoritatea spitalelor, dezavantajele mai importante ce le comportă acesta ar fi rezultatele fals-pozitive la pacienții cu traume musculare, cu DZ, intoxicații alcoolice, în efort fizic intens și pe fond de tromboembolism pulmonar [5].

**Izoenzimele CK.** Prin metoda de electroforeză au fost identificate trei izoenzime ale CK (MM, BB, MB). Extractele din creier și rinichi conțin izoenzima BB, mușchii scheletici conțin izoenzima MM, dar și izoenzima MB. Ambele izoenzime sunt prezente și în miocard – MM, MB [9]. Izoenzima MM a CK în cantități mici poate fi prezentă la nivelul intestinului subțire, în limbă, diafragmă, uter, prostată [10]. Efortul fizic intens poate determina creșterea CK totale și a CK-MB. Metoda de dozare folosită inițial pentru CK-MB a fost analiza radioimună, tehnică recent substituită cu analiza imunoenzimatică, care utilizează anticorpi monoclonali anti CK-MB cu specificitate și sensibilitate înaltă [10].

Clinicienii sunt avertizați să nu se bazeze pe o unică determinare a CK-MB, ci să realizeze cel puțin 6 determinări, la fiecare 3 ore după instalarea IMA.

Valorile CK-MB pozitive pentru IMA trebuie să depășească de minimum 2 ori fondul fiziologic al acesteia.

**Mioglobina.** Este o proteină eliberată în circulație din celulele miocardului alterat și se poate găsi elevată în ser în primele ore de la debutul IMA. Nivelul maxim este atins la 1-4 ore. În comparație cu CK, mioglobina are o greutate moleculară de doar 17800 și este eliminată rapid prin rinichi. După o nouă reperfuzie se evidențiază o creștere mai mare a mioglobinei serice, de aceea determinarea ei poate fi un indice util pentru verificarea unei reperfuzii eficiente. Totuși, valoarea clinică a determinărilor mioglobinei are unele inconveniente, cauza fiind fereastra diagnostică mică, precum și specificitatea joasă pentru diagnosticul IMA, mioglobina fiind și un constituent al mușchiului scheletal. Putem conchide, că determinarea izolată a mioglobinei nu permite diagnosticul de certitudine al IMA, de aceea se impune determinarea prezenței în sânge și a altor biomarkeri mai specifici.

La pacienții care se prezintă la mai puțin de 6 ore de la debutul durerilor retrosternale și la care diagnosticul de IMA este cert, valorile mari ale mioglobinei asociază un risc crescut de mortalitate, pericol confirmat și de diverse studii clinice. Studiile TIMI11B [21] și TACTIS-TIMI18 au arătat, că pacienții cu SCA și cu o creștere a mioglobinei de peste 110 μg/l au o mortalitate la 6 luni de aproximativ 3 ori mai înaltă decât pacienții cu valorile mioglobinei sub această limită. Creșterea rapidă a mioglobinei în sânge după terapia de reperfuzie consemnează eficiența terapiei aplicate.

**Troponinele specifice cordului.** Complexul troponinic cuprinde 3 subunități structurale, care reglează procesul contractil al mușchiului striat mediat de  $Ca^{2+}$  [14]. Subunitățile acestui complex sunt: troponina C (care leagă Ca), troponina I (care se leagă de actină și inhibă interacțiunea Q activă – miozina și troponina T (care se leagă de tropomiozină, realizând atașarea complexului troponină de filamentele subțiri). TrT și TnI sunt prezente în mușchiul cardiac și cel scheletic, dar sunt codate de gene diferite și au o diferită structură primară. Acest fapt permite producerea anticorpilor specifici pentru formele cardiace (cTnT, cTnI) și determinarea lor cantitativă [15, 16, 17].

Numeroase studii au adus noi probe întru confirmarea valorii diagnostice a determinărilor cantitative pentru detectarea necrozei miocardului, iar măsurarea TnT și TnI a fost propusă ca fiind standardul de aur pentru diagnosticul IMA. De asemenea, pentru IMA a fost elaborată și aprobată o metodă calitativă rapidă de apreciere a TnT. În același timp, troponinele T și TnI nu sunt detectate în circulația periferică, astfel valoarea lor nu poate fi apreciată în cazul unei creșteri minore (micronecroze).

La pacienții cu IMA TnT și TnI se determină elevate în sânge după cca 3-4 ore de la debutul bolii. Nivelele elevate de TnI pot persista 7-10 zile, de TnT – 10-14 zile. La pacienții cu IMA, cu recanalizarea eficientă a arterei responsabile pentru infarct, se produce o eliberare rapidă a TnT, care ne poate servi drept indicator de reperfuzie reușită [15, 19, 20]. Comparativ cu CK-MB, care revine la normal în 72 de ore, TnT și TnI revin la nivele normale în cca 10-14 zile de la debutul IMA [7,



17], permițând astfel diagnosticarea unui eveniment mai vechi de IMA. În acest context, valoarea diagnostică a determinării CK-MB în caz de reinfarct este mai importantă.

Actualmente dispunem de numeroase studii, observații, lucrări care confirmă că determinarea troponinelor în diagnosticul IMA este un test sensibil, dar tot mai mulți autori anunță despre rezultate fals-pozitive, inclusiv în diferite situații patologice cum ar fi:

- Traumatismul cardiac (contuzie, ablație, cardioversie), când este prezentă și durerea toracică, pot fi prezente și schimbările caracteristice pe ECG;

- Atingerile toxice ale cordului;

- Post PTCA;

- Arsuri;

- Efort fizic exagerat;

- Boli neurologice acute;

- Insuficiență cardiacă congestivă;

- HTA (inclusiv gestație);

- Hipotensiune;

- Chirurgie noncardiacă;

- Insuficiență renală cronică;

- Pacienți în stare critică, în special cu diabet zaharat, hipotiroidism, miocardită, cardiopatii reumatismale;

- Pericardită;

- Embolism pulmonar;

- Septicemie;

- Amiloidoză;

- Boli cu depozit de colagen II;

- Hemoglobinopatii, hemosideroză de transfuzie [44].

Elevarea serică a troponinei este și un predictor puternic pentru stratificarea riscului, pentru evoluția și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute cu/sau fără supradenivelare de segment ST.

Confirmările expuse mai sus au fost bazate pe studiile efectuate pe loturi mari de pacienți, cum ar fi în trialul FIRSE (Framing during instability in coronary artery disease), când s-a observat o corelare strânsă între nivelul crescut de troponina T și mortalitatea în intervalul de 30 de zile – 5 luni [22]. Datele publicate ulterior [N Engl J Med, 2000] au confirmat aceleași rezultate după o urmărire de până la 4 ani a pacienților din studiul FIRSC. Pentru troponina I confirmarea a venit în studiul TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarctions), care a evidențiat creșterea mortalității la 42 de zile a pacienților cu angină instabilă și troponina I pozitivă la internare. De altfel, creșterea riscului s-a definit ca fiind proporțională cu nivelul troponinei I inițiale [23].

O metaanaliză prezentată de Ottani și al. [24] (anul 2000) efectuată în baza a 12 trialuri realizate pe parcursul a 8 ani a arătat, că majorarea troponinei determină un risc relativ de IM sau de deces la 30 de zile la 2,86% din pacienții cu supradenivelarea ST și de 4,93% – la pacienții fără denivelarea ST. Această analiză a demonstrat capacitatea troponinelor de a detecta necroza cardiomiocitară în absența supradenivelării segmentului ST și de a ajuta selectarea pacienților cu risc înalt din ambele categorii.

**Lactatdehidrogenaza (LDG).** Valorile sanguine ale acestei enzime depășesc cadrul normativ la 24-48 de ore după debutul IMA, ating limita maximă la 3-6 zile după debutul durerii și revin la normal peste 8-14 zile [5]. Metoda determinării LDH, deși este sensibilă, nu este specifică, deoarece elevări fals pozitive ale acesteia se determină și la pacienții cu hemoliză, anemie megaloblastică, leucemie, cu afecțiuni hepatice, renale, neoplasme, tromboembolie pulmonară, miocardite [45]. La moment, importanța diagnostică a LDG este depășită.

Rezultă că nu avem încă un marker sigur, care să ne furnizeze informații clare cu referire la prezența și patogenia afectării ischemice. Nu a fost încă elaborat un marker, care să ne răspundă la multiplele probleme ce țin de alterarea miocardică, de aceea pentru a descifra mecanismele dezvoltării

IMA se impune determinarea mai multor biomarkeri cum ar fi: markerii de stres hemodinamic; ai disfuncției endoteliale și markerii inflamației.

La originea sindroamelor coronariene acute mai frecvent se regăsește o leziune aterosclerotică inițiată de o disfuncție endotelială, dar oricare ar fi procesul incitant, fiecare leziune aterosclerotică caracteristică reprezintă un anumit stadiu de proces inflamator arterial [25]. Dovezile clinice ale prezenței procesului inflamator sunt reprezentate de creșterea nivelurilor circulante de markeri ai inflamației în cadrul diferitor boli aterosclerotice (ex. fibrinogenul, PCR; amiloidul seric [18], interleuchinele – 6 [26], 18 [27], proteina plasmatică asociată sarcinii [23], moleculele de adeziune leucocitară, selectinele) [28].

Din totalitatea markerilor inflamației, cele mai multe probe de ordin experimental și clinic s-au obținut pentru PCR [29].

Numeroase studii epidemiologice mari efectuate atât pe persoane sănătoase cât și pe pacienții cu SCA, au demonstrat că PCR este un predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare adverse [30, 31, 32].

Proteina C reactiva a fost cea mai larg studiată dintre toți posibii markeri inflamatorii, ea fiind produsă în ficat ca răspuns la interleukina 6, CRP se consideră reactantul fazei acute al inflamației vasculare. Studiile ultimilor ani au arătat și demonstrat rolul activ al acesteia în aterogeneză. Astfel, CRP exercită asupra endoteliului o multitudine de efecte ce favorizează fenotipul proinflamator și proaritmogen. CRP scade expresia endotelială NO, sinteza eNO și destabilizează ARNm pentru eNOS, rezultând astfel diminuarea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial. De asemenea, CRP stimulează sinteza de endotelina-1 și interleuchina-6 stimulează sinteza de molecule de adeziune, astfel stimulând aderența la endoteliu a monocitelor și diferențierea lor în macrofage. La fel sunt cunoscute date privind rolul CRP în apoptoza celulelor endoteliale și inhibiția angiogenezei.

La această conotație studiul TIMI (1999) a demonstrat, că elevarea PCR, urmată de creșterea ulterioară a riscului cardiovascular, este prezentă deja la 14 zile de la debutul SCA [33]. Acest studiu ne-a adus informații despre valoarea predictivă sumativă a PCR+troponină.

Studiul CAPTURE a relevat și alte subtilități, observând că deși măsurarea troponinei este sugestivă pentru pronosticul evoluției din următoarele 72 de ore, PCR are și valoarea de factor de pronostic independent pentru evenimentele cardiovasculare din următoarele 6 luni.

Utilitatea și valoarea prognostică a PCR la pacienții cu SCA au fost remarcate și de Studiul FIRSE, care a apreciat că valorile elevate ale acestei proteine persistă încă câțiva ani posteveniment. Același studiu a relevat creșteri ale PCR la femeile în postmenopauză, fiind de fapt un predictor pentru apariția SCA [34]. PCR, însă, se poate considera și pe poziția de predictor al evenimentelor cerebrovasculare, al bolilor vasculare periferice, al morții subite [35].

În ultimii ani au fost elaborate teste biologice capabile să detecteze inclusiv cantități infime de PCR (sub 10mg/l), de exemplu, metoda „*high sensitive immunoassay*”, dar, invariabil, elevate se consideră valorile ce depășesc 3 mg/l [36].

La moment se fac cercetări atente asupra markerilor disfuncției endoteliale, deoarece endoteliul vascular este principalul reglator al tonusului vascular, al activității plachetare și al celei de coagulare, precum și o barieră de suport în fața inflamației vasculare și a migrației celulare [37].

Astfel, printre markerii afectării endoteliale *clearance*-ul creatininei și microalbuminuria au un rol important în completarea profilului de risc cardiovascular al pacienților cu SCA. Date recente au demonstrat că pacienții cu SCA și funcție renală alterată au un prognostic mai sever pe termen scurt și mediu, *clearance*-ul creatininei fiind un factor independent de predicție a mobilității ateromului și a mortalității cardiovasculare la pacienții cu SCA. Pe de altă parte, microalbuminuria (la valori cuprinse între 30 și 2300 mg/dl/zi) se consideră drept un marker de afectare endotelială extinsă care se poate asocia și cu un risc major de evenimente cardiovasculare (deces/reinfarct).

Printre markerii de stres hemodinamic se impune, în primul rând, peptida natriuretică sau hormonii natriuretici. Însă peptidele cardiace natriuretice includ peptida natriuretică atrială și peptida natriuretică cerebrală, prima fiind sintetizată în principal de cardiomiocite.

BNP (brain natriuretic peptide) este un neurohormon peptidic alcătuit din 32 de aminoacizi, sintetizați la nivelul miocardului ventricular și eliberat în circulație ca răspuns la dilatarea ventriculară

și la supraîncărcarea de presiune a cordului. Acțiunea BNP constă în natriureză, vasodilatație, inhibiția sistemului renin-angiotensină-aldosteron. Este cunoscut faptul că valori crescute ale BNP se întâlnesc în insuficiența cardiacă, de aceea măsurarea ei a fost introdusă în ghidul de management al insuficienței cardiace ca unealtă diagnostică.

Pe lângă studiile asupra BNP, în insuficiența cardiacă, s-au realizat mai multe studii ce s-au axat asupra creșterii acestei enzime în SCA. Astfel, s-a observat că în SCA peptida natriuretică crește în primele 24 de ore pentru ca apoi să tindă spre stabilizare [38]. Pacienții cu IM extins pot prezenta un al doilea apogeu de creștere a enzimei respective în a 4-5 zi a IMA, relatând probabil despre un proces de remodelare în curs [39]. Recent acest marker a fost aplicat ca pe punctul de marker pronostic în SCA. Astfel un substudiu care a inclus 2525 de pacienți din trialul OPUS-TIMI 16 a măsurat nivelul BNP în medie la 40 de ore după SCA [40]. Rata de deces și insuficiență cardiacă la 10 luni după primul episod de SCA fără supradenivelarea ST a fost crescută proporțional cu nivelele BNP.

O observație interesantă a fost adusă prin studiul realizat de Omland și al. [41] (2002) care a răspuns la întrebarea corelării nivelului de BNP cu mortalitatea în SCA prin intermediul disfuncției ventriculare.

Spre deosebire de troponine, CFK-MB – BNP este un hormon de contrareglare care joacă un rol activ în răspunsul cordului la injuria ischemică. Ea poate crește în absența necrozei miocardice, reflectând astfel mărimea și severitatea injuriei ischemice. Nivelele BNP cresc tranzitor după angioplastia coronariană, la care nu au avut loc modificări hemodinamice din partea presiunii telediastolice în ventriculul stâng [42].

Au fost publicate și date privind creșterea rapidă a BNP după efort fizic, aceasta fiind proporțională cu teritoriul ischemizat. Toate aceste observații sugerează că ischemia tranzitorie conduce la creșterea stresului parietal și induce sinteza de BNP și eliberarea ei proporțională cu severitatea ischemiei [43].

**Proteina ce leagă acizii grași cardiaci.** Pentru prima dată această proteină a fost propusă în calitate de marker al injuriilor ischemice de către I. Clatz acum 10 ani. ELEVAREA proteinei ce leagă acizii grași miocardici se observă deja la 3 ore de la debutul bolii și dispare după 12-24 de ore.

Cel mai mare studiu multicentric asupra proteinei ce leagă acizii grași miocardici a fost realizat de A. Wu și coaut. (2007), care a efectuat un studiu comparativ între diferiți biomarkeri – mioglobina, CFK-MB, Tn versus proteina ce leagă acizii grași cardiaci. Rezultatul studiului a relevat o specificitate relativ înaltă pentru proteina ce leagă acizii grași cardiaci comparativ cu mioglobina, dar pentru prognosticul la distanță al pacienților s-a evidențiat superioritatea troponinei.

Putem rezuma pentru valoarea de marker a proteinei ce leagă acizii grași cardiaci, că aceasta se poate utiliza pentru diagnosticul precoce al IMA, dar la moment, din cauza studierii ei insuficiente, aceasta nu se poate recomanda ca fiind un test ce poate fi folosit la scară largă în vederea detecției IMA.

**Complexul de semnalizare CD40/CD40L** a fost primar identificat la nivelul limfocitelor T și B și de atunci multiple dovezi au implicat sistemul CD40/CD40L în procesele inflamatorii cronice severe, inclusiv ateroscleroza [46, 47]. Astfel, CD40 reprezintă o proteină membranară de 50 kDa, membră a familiei de receptori membranari pentru TNF, iar CD40L este o proteină de 39 kDa din familia TNF. Ambele proteine sunt coexprimate de către toate celulele implicate în ateroscleroză, cum ar fi limfocitele T activate, macrofagele, celulele endoteliale, celulele musculare netede. Prin studii imunohistochimice, prezența diadei de semnalizare CD40/CD40L a fost evidențiată în plăcile aterosclerotice atât de tip „fatty streak“, cât și în stadiile avansate, precum și în plăcile cu caractere de vulnerabilitate [48, 49]. Din studii recente rezultă că unul dintre triggerii principali ai expresiei complexului CD40/CD40L este reprezentat de către LDL oxidat. La nivelul celulelor endoteliale, semnalizarea CD40 stimulează producția de radicali liberi de oxigen și, astfel, antagonizează sinteza endotelială de NO, promovând disfuncția endotelială [50]. Atât la nivelul celulelor endoteliale, cât și al celulelor musculare netede vasculare, stimularea CD40 induce expresia moleculelor de adeziune de tipul selectinelor, ICAM-1 sau VCAM-1, stimulând, după cum s-a descris anterior, recrutarea monocitelor și diferențierea macrofagelor la nivelul plăcii aterosclerotice. Legarea CD40L la receptorul CD40 are, pe lângă toate aceste efecte complexe, și rolul de a stimula sinteza de către celulele din

placa de aterom a matrixmetaloproteinazelor (clasele 1, 8 și 13) care provoacă degradarea acoperișului fibros al plăcii, precum și creșterea expresiei factorului tisular de către celulele endoteliale și celulele musculare netede, crescând astfel potențialul trombogen al plăcii de aterom [51]. Este foarte interesant de menționat că sCD40L conține o secvență KGD, cunoscută ca fiind un locus specific de legare a integrinei plachetare GPIIb/IIIa. Astfel, există studii care demonstrează că CD40L este un ligand GPIIb/IIIa și un agonist plachetar necesar pentru stabilitatea trombilor arteriali [52]. Importanța acestei observații constă, evident, în implicațiile sale terapeutice pentru utilizarea inhibitorilor de GPIIb/IIIa.

Importanța prognostică a determinării serice a activității acestui complex de semnalizare se bazează pe evidențierea existenței unei forme circulante, numită sCD40L (fracțiune solubilă a CD40L), derivată primar din trombocitele activate, cu activitate biologică prezentă. Astfel, studiul lui Heeschen și al., publicat în 2003, a arătat că sCD40L este un marker biochimic important la pacienții cu sindroame coronariene acute, și că nivele crescute ale acestei proteine circumscriu un subgrup de pacienți cu risc înalt de evenimente cardiovasculare adverse [53]. În studiul citat, care a inclus aproape 2000 de pacienți, sCD40L s-a dovedit un marker prognostic puternic și independent de valoarea troponinei, a CRP, TNF alfa și sICAM-1. În același studiu, pe un model Cox de regresie multivariată, troponina T, CRP și sCD40L au oferit informații prognostice independente și incrementale, o nouă dovadă a utilității unui model de risc care să includă mai mulți markeri de risc.

Un alt posibil marker este reprezentat de reducerea capacității de legare a cobaltului moleculei de albumina (... 11). Testul se bazează pe observația că afinitatea capătului NH<sub>2</sub> terminal al albuminei pentru legarea cobaltului este scăzută în ischemia miocardică. Aceste modificări apar încă din primele minute după o ocluzie coronariană incompletă și revin la normal în aproximativ 6 ore. Mecanismul lor nu este pe deplin elucidat, dar probabil că este în legătură cu producerea de radicali liberi de oxigen care interferează cu legarea cobaltului de albumină. Rămâne de stabilit în viitor dacă aceste modificări ale unei proteine circulante unicitare, cum este albumina, au specificitate corespunzătoare pentru identificarea ischemiei miocardice severe precoce.

Căutarea unor biomarkeri ai necrozei miocardice care să poată indica cu o mai mare precizie și în termeni clinici utili atât existența, cât și proporțiile, severitatea, și, eventual, patogenia procesului necrotic este o preocupare de mare interes. Ne-a interesat și pe noi problema diagnosticului imunoenzimatic al IMA și astfel ne-am propus să realizăm un studiu care să ne ghideze spre elaborarea unui test diagnostic de titrare a Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS pe poziția de biomarker al IMA. Am pornit de la premisa că Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS este strâns legată de structura membranei RS și atunci, în condiția necrozei cardiomiocitare, aceasta este sechestrată și lansată în sânge. Pe parcurs, am remarcat faptul că Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza apare doar în alterările necrotice ale cardiomiocitelor și nu poate fi detectată în ischemia miocardică ușoară datorită solubilității joase sau greutatei moleculare mari, ceea ce nu se poate afirma despre troponină sau CFK-MB.

Pentru detectarea acestei enzime în sânge se puteau utiliza mai multe metode cum ar fi metoda imunofluorescentă, radioimună cât și ELISA, care operează doar prin intermediul anticorpilor monoclonali specifici [S. Sîrbu, D. Levițchii și al., 1986]. Având la dispoziție vezicule de RS cu conținut înalt de Ca<sup>2+</sup>-ATP-ază și utilizând metoda clasică de hibridizare (inducerea sintezei de anticorpi specifici la administrarea Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS canine, fuzionarea limfocitelor specifice producătoare de anticorpi specifici cu celule de mielom, administrarea lor intraperitoneală la șoareci pentru a obține sinteza unor cantități mai mari de anticorpi monoclonali specifici), am obținut anticorpi monoclonali față de Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS.

Am obținut anticorpi monoclonali specifici din categoria a 2 clase de Ig (Ig M și Ig G) și prin utilizarea metodei enzimatice ELISA am modelat procedeul de determinare a Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS. Criteriul operațional al acestui procedeu constă în faptul, că pe godeurile planșetelor experimentale se aplică anticorpii monoclonali către proteina Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS. Mostrele de cercetare care conțin Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS se incubează și această proteină se leagă cu anticorpul monoclonal, rezultând complexul Ac-antigen - Ac Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS.

În continuare toate proteinele neconjurate se extrag și se adaugă conjugatul Ac-peroxidază de

hrean-enzimă care în rezultatul asocierii Ac și Ag induce apariția culorii, iar intensitatea acesteia, estimată în unități de densitate optică, se corelează cantitativ pozitiv.

Am semnalat și trei factori care limitează calitatea test-sistemului: genul și concentrația anticorpilor monoclonali față de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS de pe planșetă, diluția mostrelor cercetate, genul și diluțiile conjugatului.

Am cercetat apoi detaliat aceste aranjamente. Având acces la două tipuri de anticorpi monoclonali către  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS, care aparțin la diferite clase de Ig, a trebuit ca la prima etapă să determinăm care din combinația acestor anticorpi cu proteina pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic va rezulta cu o maximă sensibilitate la depistarea  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-azei RS.

Pentru acest scop s-au preparat, după metoda standard, două conjugate Ac- $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS-peroxidază de hrean. Unul ce conținea Ac din clasa IgG și altul – anticorpi din clasa IgM.

S-au preparat și alte două planșete cu godeuri ce conțin Ac sensibilizați, de asemeni din două clase de imunoglobuline.

Am studiat apoi care dintre concentrațiile minime de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS se poate detecta folosind perechile de anticorpi prezentate mai jos:

1. Planșeta Ac/IgG – conjugat Ac/IgG-peroxidază de hrean
2. Planșeta Ac/IgG – conjugat Ac/IgM-peroxidază de hrean
3. Planșeta Ac/IgM – conjugat Ac/IgG-peroxidază de hrean
4. Planșeta Ac/IgM – conjugat Ac/IgM-peroxidază de hrean

Astfel s-a relevat că perechea de anticorpi monoclonali din clasa IgM absorbiți pe perețele godeurilor și conjugatul IgG-peroxidază de hrean au dat cel mai bun rezultat pentru diapazonul de concentrații maxime ale  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-azei RS și deci au demonstrat o sensibilitate maximă. Acest fenomen se poate explica prin faptul, că anticorpii analizați sunt orientați împotriva diferitor epitopi de pe suprafața moleculei de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RSC și că aceștia nu concură între ei, ca atunci când se utilizează anticorpi de o singură clasă de imunoglobuline.

În continuarea cercetării s-a selectat următoarea pereche, iar pe godeurile planșetei s-au absorbit anticorpi monoclonali din clasa IgM și în calitate de conjugat s-a utilizat Ac (IgG)-peroxidază de hrean.

La următoarea etapă am studiat care ar fi diluțiile optime ale conjugatului Ac/IgG cu peroxidază de hrean? Pentru aceasta am selectat diluția minimă, prin care se atinge fondul acceptabil.

La o a treia etapă investigațională am determinat concentrația optimă de anticorpi monoclonali IgM, necesară pentru sensibilizarea godeurilor de pe stripuri.

Am preparat pentru aceasta o serie de diluții de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS și Ac/IgM. Godeurile de pe bande (stripuri) se sensibilizau cu soluții de Ac/IgM de diverse concentrații, care ulterior se utilizau pentru determinarea concentrației optime de Ac/IgM în soluția sensibilizată.

Reieșind din datele obținute, a fost selectată concentrația de 25  $\mu\text{g/ml}$  Ac/IgM pentru a sensibiliza godeurile de pe strip.

Astfel s-a trasat rezumativ scenariul operațional și etapele principale de elaborare a test-sistemului propus:

Se prepară soluția de anticorpi monoclonali de clasa M (25  $\mu\text{g/ml}$ ), obținuți de noi, pe tampon fosfat (pH=7,4);

Se toarnă în stripuri curate (Costar) soluția de anticorpi de clasa M (a câte 0,1ml în fiecare godeu). Se incubează timp de 24 de ore la  $4^{\circ}\text{C}$ ;

Se spală godeurile de surplusul de anticorpi monoclonali de clasa M (se folosește soluția de lavaj, repetând procedura de 5 ori);

Se picură în godeuri câte 0,15ml soluție de 1% BSA pe tampon de lavaj. Se incubează curs de 1oră la  $37^{\circ}\text{C}$ ;

Se extrage surplusul de soluție de 1% BSA și se usucă godeurile. Stripurile sunt acum gata de lucru.

În componența test-sistemului de IEA intră:

- Conjugatul anticorp monoclonal către  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS (IgG) - peroxidaza;
- Stripurile sensibilizate cu anticorpi monoclonali (IgM) către  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza RS;

- Soluție de lavaj – concentrat de 10x soluție lavaj;
- Substrat și colorant (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> și TMB);
- Soluție tampon (0,1 M HCl).

Pentru validarea test-sistemului elaborat am inclus în studiu 56 de pacienți cu Q IMA, al căror diagnostic se confirmase și în baza modificărilor biomarkerilor recunoscuți de necroză miocardică (CFK-MB și troponina), după schimbările ECG caracteristice și semnele clinice specifice.

Inițial am determinat prezența Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS în sângele pacienților cu IMA – estimând pentru aceasta testul sub aspect semicantitativ.

Am reușit să perfectăm metoda și să găsim corelații între mărimea IMA și cantitatea Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS prezentă în circuitul sanguin, testul respectiv fiind apreciat sub aspect cantitativ.

Am detectat elevarea Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS la toți pacienții incluși în studiu. Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS își face apariția la aproximativ 4-6 ore posteveniment și dispare la 144 de ore (i.e. după 5-6 zile). În paralel au fost determinați și markerii consacrați ai necrozei miocardice ca CFK-MB și troponinele (test calitativ). La toți cei 56 de pacienți s-a apreciat corelarea fidelă a elevărilor CFK-MB cu cele ale Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS. Concomitent au fost cercetați pacienți cu traumatisme musculare acute și pacienți supuși hemodializei din cauza insuficienței renale în vederea determinării la aceștia a Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS. Doar la un pacient din grupul pacienților supuși hemodializei s-a determinat prezența Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS.

Prezența Ca<sup>2+</sup>-ATP-azei RS a fost căutată și în serul sanguin al pacienților cu sindrom coronarian acut (20 de pacienți), dar și la aceștia ea a lipsit definitiv.

Se cere menționat și un inconvenient al metodei propuse de noi – ea durează relativ mult – aproximativ 2 ore, astfel că în viitor se impune perfectarea acestui moment, eventual prin elaborarea unor teste rapide (stripuri îmbibate cu anticorpi monoclonali față de Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza RS), cât și verificarea suplimentară a rezultatelor la un număr mai mare de pacienți cu IMA și în alte patologii.

#### Referințe bibliografice

1. Stair TO, Hansen PA. *Litigation against the emergency physician: common features on cases of missed myocardial infarction*. Ann Emerg Med, 1989; 18: 1029-1034.
2. Meinerty T, Hamm CW. *Rapid testing for cardiac troponins in patients with acute chest pain in the emergency room (Hotline Editorial)*. European Heart Journal, 1998; 19: 973-974.
3. *The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction*. European Heart Journal, 2000; 21: 1502-1513.
4. Plebani M, Zaninotto M. *Diagnostical strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement*. Eur J Cardiol, Suppl N, 1998; 19: 12-15.
5. Adams J, Abendschein D. and Jaffe A. *Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?* Circulation, 1993; 88: 750.
6. Ellis AK. *Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction*. Circulation, 1991; 83: 1107.
7. Mair J, Dienstl F. and Puschendorf B. *Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury*. Crit Rev Clin Lab Sci, 1992; 29: 31.
8. Roberts R. *Enzymatic estimation of infarct size: Thrombolysis induced its demise: Will it now rekindle its renaissance?* Circulation, 1990; 81: 707.
9. Tsung JS. and Tsung SS. *Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles*. Clin Chem, 1986; 32: 1568.
10. Robert R. and Sobel BE. *Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction*. Ann Intern Med, 1973; 79: 741.
11. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR et. al. *Early detection of acute myocardial infarction: Additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation*. Br Heart J, 1990; 63: 335.
12. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W. et. al. *Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis*. Circulation, 1993; 87: 1542.

13. Abendschein DR, Ellis AK, Eisenberg PR. et. al. *Prompt detection of coronary recanalization by analysis rates of change of concentration of macromolecular markers in plasma.* *Coro Artery Dis*, 1991; 2: 201.
14. Katus H, Schefold T, Remppis A. et. al. *Proteins of the troponin complex.* *La. Med*, 1994; 23: 311.
15. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y. et. al. *Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I.* *Clin Chem*, 1994; 40: 1291.
16. Katus HA, Looser S, Hallermayer K. et. al. *Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T.* *Clin Chem*, 1992; 38: 386.
17. Adams JE, Sicard GA, Allen BT. et. al. *Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I.* *N Engl J Med*, 1994; 330: 670.
18. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG. et. al. *Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury.* *Circulation*, 1993;88:101.
19. Remppis A, Scheffold T, Karrer O. et. al. *Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin T measurements in serum.* *Br Heart J*, 1994; 71: 242.
20. Abe S, Arima S, Yamashita T. et. al. *Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T.* *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1382.
21. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ. et al. *The TIMI risk score for unstable angina/non/ST elevation MI: method for prognostication and decision making.* *JAM*, 2000; 284: 835-842.
22. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. *Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease.* *Circulation*, 1996; 93: 1651-1657.
23. Antman EM, Tansijevic MJ, Thompson B. et al. *Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.* *N Engl J Med*, 1996; 335: 1342-1349.
24. Ottani F, Galani M, Nicolini FA. et al. *Elevated cardiac troponin levels predict risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes.* *Am Heart J*, 2000; 140: 917-927.
25. Ross R. *Atherosclerosis – an inflammatory disease.* *N Engl J Med*, 1999; 340: 115-126.
26. Ikeda U, Ito T, Shimada K. *Interleukin-6 and acute coronary syndrome.* *Clin Cardiol*, 2001; 24: 701-704.
27. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C. et al. *Interleukin-18 Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death in Stable and Unstable Angina.* *Circulation*, 2002; 106: 24-30.
28. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR. et al. *Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.* *Circulation*, 1997; 96: 4219-4225.
29. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD. et al. *New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation.* *Circulation*, 2003; 108: 1917-1923.
30. Blake GJ, Ridker PM. *C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes.* *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 37S-42S.
31. Danesh J, Whincup P, Walker M. et al. *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses.* *BMJ*, 2000; 321: 199-204.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. et al. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina.* *N Engl J Med*, 1994; 331: 417-424.
33. Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI IIA substudy. Thrombolysis In Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1460-1465.
34. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of coronary artery disease in women.* *N Engl J Med*, 2000; 342: 836-843.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease.* *Circulation*, 1998; 97: 425-428.
36. Yeh ETH, Willerson JT. *Coming of Age of C-Reactive Protein. Using Inflammation Markers in Cardiology.* *Circulation*, 2003; 107: 370-375.
37. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. *Endothelial function and inflammation in coronary artery disease.* *Heart*, 2006; 92: 441-444.
38. Morita E, Yasue H, Yoshimura M. et al. *Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction.* *Circulation*, 1993; 88: 82-91.
39. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG. et al. *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and*

*adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction.* Circulation, 1998; 97: 1921-1929.

40. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. et al. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med, 2001; 345: 1014-1021.

41. Omland T, Persson A, Ng L. et al. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes.* Circulation, 2002; 106: 2913-2918.

42. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M. et al. *Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty.* Clin Cardiol, 2000; 23: 776-780.

43. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. *Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris.* Clin Sci (Colch), 1995; 88: 551-556.

44. Jaffe AS et al. *Serum TN con be elevated in absence of ischemia.* J Am Cardiol Coll, 2006; 48: 1-11.

45. Marshall T, Williams J. and Williams KM. *Electrophoresis of serum enzymes and proteins following acute myocardial infarction.* J. Chromatogr, 1991; 569: 323.

46. Schonbeck U, Lippy P. *CD40 signaling and plaque instability.* Circ Res., 2001; 89: 1092-1103.

47. Phipps Rp. *Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and tje CD40/CD40 ligand system.* Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97: 6930-6932.

48. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK et al. *Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis.* Proc Natl Acad Sci USA, 1997; 94: 1931-1936.

49. Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J et al. *Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions.* Am J Cardiol, 2001; 87: 21-27.

50. Urbich C, Dernbach E, Aicher A et al. *CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species.* Circulation, 2002; 106: 981-986.

51. Henn V, Slupsky JR, Grafe M et al. *CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells.* Nature, 1998; 391: 591-594.

52. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK et al. *CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells.* Am J Pathol, 2000; 156: 7-14.

53. Andre P, Prasad KS, Denis CV et al. *CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism.* Nat Med, 2002; 8: 247-252.

54. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. *Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes.* N Engl J Med, 2003; 348: 1104-1111.

### Rezumat

Studiul a analizat informațiile despre valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de liză miocardică în diagnosticul IMA, apreciind că încă nu există un marker de certitudine și informativitate valabilă în toate situațiile. Spre informarea publicului interesat autorii au prezentat o elaborare proprie, adică un nou marker specific de liză miocardică. Metoda presupune determinarea imunobiochimică serică (utilizând Ac monoclonali specifici) a CaATP-azei RS miocardic.

Pentru a argumenta specificitatea testului, în paralel cu determinarea Ca<sup>2+</sup>ATP-azei RS la pacienții cu infarct miocardic, enzima respectivă s-a testat și la pacienții cu insuficiență renală cronică (supuși hemodializei), apoi și la pacienții cu traume musculare, la care nu au fost determinate valori pozitive ale Ca<sup>2+</sup>ATPazei, inclusiv pe fundal de patologii musculare severe.

Din observațiile relatate se pot emite câteva certitudini: CaATP-aza, testată conform procedurii propus, apare în ser la aproximativ 4-6 ore postinfarct și dispare la 5-6 zile; evaluarea dinamică a Ca<sup>2+</sup>ATP-azei, în sânge, comparată cu CFK-MB, indică modificări ce se corelează. Probele aduse atestă că Ca<sup>2+</sup>ATP-aza poate servi în ipostaza de marker sugestiv al IMA.

### Summary

The study analyzes the information about the diagnostic value of different biomarkers of the myocardial lysis in the MI, showing that there is no reliable and valuable marker for all the situation yet. The author presents a new specific marker for the myocardial lysis. The method proposes the serum immune-biochemical determination (using specific monoclonal Ac) of CaATP-RS myocardial.

In order to explain the test distinctiveness parallel to Ca<sup>2+</sup>ATP RS for the patients with MI, the respective



enzyme has been tested at the patients with chronic renal insufficiency (who have been passed hemodialize) then at the patients with muscles alterations.

### Резюме

В исследовании были проанализированы данные о диагностической ценности различных биомаркеров кардиомиоцитарного некроза при остром инфаркте миокарда, определяя, что на данный момент не существует маркера с абсолютной достоверностью во всех случаях. Авторы разработали собственную методику выявления нового специфического маркера кардиомиоцитарного лизиса –  $\text{Ca}^{2+}$ АТФ-азы саркоплазматического ретикулула кардиомиоцита, путем иммунобиохимического определения в плазме пациента.

С целью аргументации специфичности теста,  $\text{Ca}^{2+}$ АТФ-аза была определена параллельно у пациентов с инфарктом миокарда и у пациентов с хронической почечной недостаточностью (на гемодиализе), с мышечными травмами, у которых не были выявлены диагностически значимые уровни  $\text{Ca}^{2+}$ АТФ-азы, в том числе на фоне тяжелых мышечных патологий.

## EVALUAREA DIMENSIUNILOR AORTEI ÎN CALITATEA DE PREDICTOR AL RISCULUI DE DEZVOLTARE A DISECȚIEI DE AORTĂ

**Tatiana Cuzor**, cerc. șt., dr. în medicină,  
**Aurel Grosu**, dr. hab. în medicină, prof. univ.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Disecția de aortă (DA) este o entitate destul de rară printre alte boli cardiovasculare, dar se specifică prin o mortalitate precoce înaltă și rămâne mereu actuală în ceea ce privește prevenirea complicațiilor fatale. Disecția de aortă este o adevărată catastrofă, majoritatea pacienților prezentând durere toracică violentă evoluând rapid spre complicații majore ca insuficiența aortică acută, insuficiența cardiacă congestivă, ocluzia acută a arterei coronariene, pericardita acută cu tamponada cordului, accidentul vascular cerebral acut, insuficiența renală acută, șocul cardiogen, ruptura aortei și moartea subită.

În pofida faptului că imagistica aortei beneficiază astăzi de progrese tehnologice frapante și de tratamente chirurgicale moderne, mortalitatea prin DA tip A rămâne destul de înaltă (în medie 25%).

Identificarea pacienților cu risc crescut de DA acută este dificilă. În plus, dilatarea anevrismală a aortei la pacienți cu hipertensiune arterială, valva aortică bicuspidă, anomaliile caracteristice pentru sindromul Marfan, Ehlers-Danlos, recunoscute ca fiind predictori nefavorabili pentru disecție de aortă de multe ori nu sunt recunoscute până la apariția sindromului aortic acut.

Numeroase studii de referință demonstrează o corelație directă dintre diametrul aortei (Ao), rata de expansiune anuală a aortei și riscul dezvoltării disecției și/sau a rupturii. Au fost trasate chiar dimensiunile critice care predispun spre apariția complicațiilor: 60 mm – pentru aorta ascendentă și 70 mm - pentru cea descendentă. Riscul pentru ruptură, disecție și moarte subită se consideră de 6 –11,8% în dilatarea Ao de până la 60 mm, și de peste 15%, când diametrul depășește 60 mm. Există un consens vizavi de valoarea corecției chirurgicale pentru prevenirea rupturii sau DA toracice, care trebuie să fie recomandată când diametrul aortei ascendente atinge 5,5cm la pacienții fără sindrom Marfan și 4,5 cm – la cei cu semne tipice de sindrom Marfan.

Datele despre relațiile dintre diametrul Ao ascendente și complicațiile fatale survenite în perioada de supraveghere sunt prezentate în figura 1.

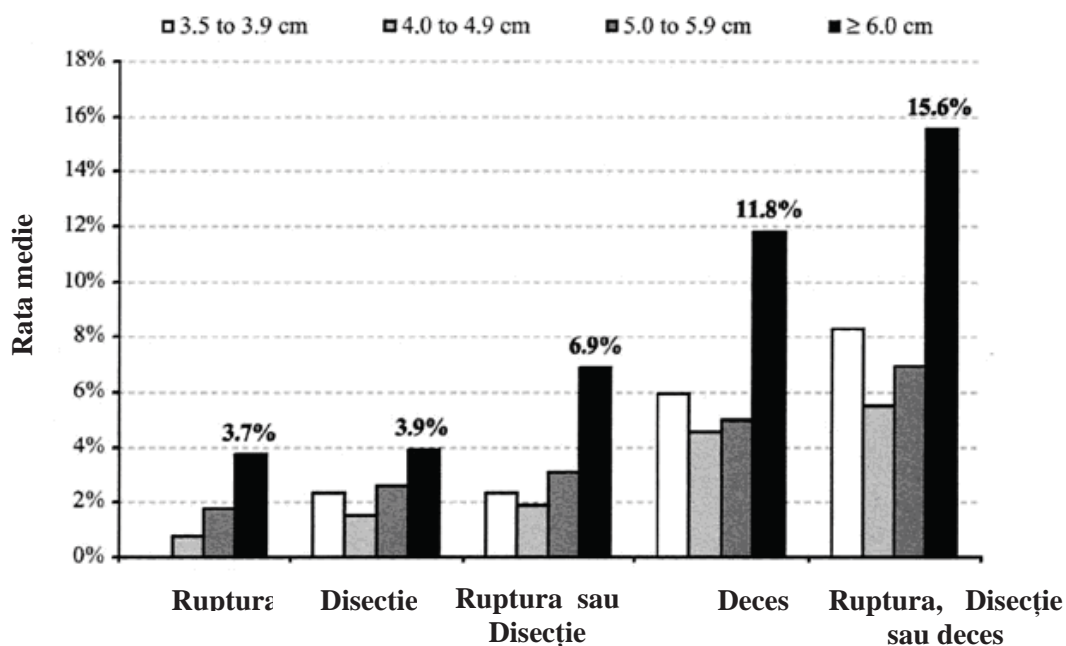


Figura 1. Relațiile dintre dimensiunile aortei și complicațiile vitale  
[Davies, Ann Thorac Surg 2002;73:12-28]

Studiul nostru a încercat să examineze dimensiunile aortei ascendente în calitate de indicator al riscului pentru disecție sau ruptura de aortă în vederea adoptării unei tactici adecvate de tratament preventiv.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 84 de pacienți, dintre care 42 – cu diagnosticul definitiv de DA (**lotul I**) și 42 – cu dilatare anevrismală a aortei toracice (**lotul II**), selectați în baza fișelor de internare în secția de terapie intensivă a Institutului de Cardiologie a pacienților cu durere toracică acută, și retrospectiv – în baza fișelor de observație după intervenție chirurgicală și a fișelor pacienților examinați incidental cu dureri toracice de origine neclară. Au fost incluse și cazurile cu divergență de diagnostic clinic și patomorfologic, precum și datele celor decedați cu diagnostic final de DA sau ruptură de aortă survenită pe parcursul anilor 2000-2006.

Pacienții cu DA au fost catalogați în baza clasificărilor clasice: Stanford (tip A, tip B) și De Bakey (tip I, II, III), cât și în funcție de vechimea DA (forma acută sau cronică). Astfel, 35 (83,3%) de pacienți au fost depistați cu DA tip, formă acută au prezentat 50% și cea cronică – alți 50% din bolnavi. Media de vârstă a pacienților cu DA tip A a fost  $57,8 \pm 2,6$  ani, a celor cu AA –  $54,8 \pm 3,3$  ani.

Diagnosticul DA și AA a fost suspectat în baza evidențelor clinice și confirmat prin diferite tehnici imagistice (ETT, CT, RMN, aortoangiografie).

**Rezultate.** Majoritatea pacienților cu debut de DA în 48 de ore au relatat durere toracică insuportabilă, instalată brusc, de o intensitate mare, cu putere maximă la început. Durerea toracică violentă s-a dovedit a fi cel mai caracteristic sindrom enunțat de 27 de pacienți cu DA acută de tip A (77,1%), durere în spate au prezentat 31 (73,8%) de pacienți.

Hipertensiune arterială în anamneză au indicat 29 (69%) de bolnavi. Dintre manifestările clinice sugestive au fost menționate sincopile (38,1%) și diferite tulburări neurologice (28,6%). Asimetria pulsului s-a observat la 4 (9,6%) pacienți.

Stare de șoc cardiogen cu TA sistolică  $< 80$  mmHg s-a fixat la 23 (54,8%) de pacienți, deficit de puls – la 4 (9,5%) pacienți cu DA acută.

În primele 48 de ore, pe fond de terapie intensivă, au decedat 6 bolnavi, toți prin ruptură acută de aortă. După analiza protocoalelor patomorfologice au fost selectați 6 pacienți cu divergențe între diagnosticul clinic și cel patomorfologic de DA. Durata aflării în staționar a pacienților cu formă acută a constituit în medie 24 de ore (de la 2 ore până la 3 zile).

Din totalul de 35 de pacienți cu diagnostic confirmat de DA tip A 17(40%) au fost supuși tratamentului chirurgical. Intervenția s-a realizat în primele 48 de ore la 8 (47%) pacienți, în primele

două săptămâni – la 5 (29,4%), ceilalți au fost operați pe parcursul intervalului de supraveghere. În perioada postoperatorie precoce (1-30 de zile) au decedat 4 (30,8%) pacienți cu DA acută tip A.

La 38 de pacienți diametrul aortei (valori medii) s-a măsurat ecocardiografic (ETT), fiind apreciate următoarele valori: Ao ascendentă –  $54,5 \pm 1,8$  mm (30 - 80); arcul aortei –  $37,7 \pm 0,9$  mm (28 – 55); Ao descendentă –  $36,8 \pm 1,77$  mm (22-65); Ao abdominală –  $28,9 \pm 1,63$  mm (20-65).

În funcție de valorile dimensionale ale aortei ascendente bolnavii cu DA au fost repartizați în 2 grupe: I - cu diametrul aortic de  $< 60$  mm – 20 (54,5%) și II – cu diametrul de  $\geq 60$  mm – 17 (46,7%) pacienți. La pacienții cu sindrom Marfan cea mai mare valoare a diametrului a fost determinată la nivelul sinusului Valsalva – 30-74 mm ( $53,7 \pm 5,6$ ).

Cele mai frecvente manifestări clinice prezentate de pacienții din **lotul II**, au fost: dureri nesemnificative în regiunea cutiei toracice de caracter nespecific, constrictive – în 64,3%, dureri cu sediu predominant retrosternal – 71,4% de cazuri. Sindromul algic a lipsit completamente la 28,9% din bolnavi. Stare sincopală au semnalat 8 (19%) persoane, dispnee – 33 (78,6%), palpitații cardiace au invocat 30 (71,4%) de bolnavi.

ETT s-a realizat la toți pacienții din **lotul II**, cu aprecierea valorilor dimensionale medii ale aortei: pentru Ao ascendentă –  $57,6 \pm 1,6$  mm (35,0-90,0), arcul aortei –  $35,8 \pm 1,1$  mm (18,0-50,0), Ao descendentă –  $26,7 \pm 0,7$  mm (15,0-55,0), Ao abdominală –  $22,0 \pm 0,6$  mm (15,0-32,0).

În funcție de dimensiunile aortei ascendente pacienții cu AA s-au repartizat în două grupe: I - cu diametrul Ao de  $< 60$  mm – 24 (57,1%) și II – cu diametrul de  $\geq 60$  mm – 18 (43,8%).

După examinarea clinică și imagistică, tratament chirurgical s-a recomandat la 28 de pacienți cu AA, toți aceștia având diametrul aortei de  $> 55$  mm. La 4 bolnavi operația a fost efectuată în primele 30 de zile după apariția diferitor complicații cardiovasculare, la 16 – pe parcursul supravegherii. Indicațiile tratamentului chirurgical în perioada de urmărire au fost: apariția sau progresarea simptomatologiei clinice (dureri toracice, semne de compresie a organelor învecinate) – 3 (18,8%) cazuri; dilatarea progresivă a aortei, cu creșterea diametrului de  $> 5$  mm în an – 5 (31,3%); pentru corecția MCC – 2 (12,5%); progresiunea insuficienței sau creșterea gradului de stenoză a VAo – 6 (37,5%) cazuri.

În timpul intervenției chirurgicale au decedat 3 pacienți: unul prin hemoragie masivă cu dezvoltarea insuficienței cardiovasculare acute, al doilea – prin stop cardiac, al treilea – din cauza edemului pulmonar avansat. În total, în perioada de urmărire, au decedat 4 (17,4%) persoane din grupul celor neoperați. În primele 12 luni au decedat 3 bolnavi: 1 pacient de 51 de ani, cu diametrul Ao ascendente de 58 mm, cu valvulopatie reumatismală, stenoză severă a orificiului VAo prin insuficiență cardiovasculară și respiratorie progresivă. Al doilea, de 48 de ani, cu diametrul Ao ascendente de 50 mm, a decedat după dezvoltarea ACV. Al treilea, de 72 de ani, cu diametrul Ao ascendente de 52 mm și cu stenoză severă a orificiului aortic a decedat prin moarte subită.

#### **Evaluarea prognostică a pacienților cu DA și AA în dependență de dimensiunile aortei.**

Așadar, în **lotul I** au fost 17 (45,9%) cazuri de disecție cu dimensiuni marcante ( $\geq 60$  mm) ale aortei, printre care majoritatea au constituit-o persoanele supuse tratamentului chirurgical – 9 (52,9%), 7 (41,3%) au decedat și numai unul a rămas sub tratament medicamentos. Dimensiuni ale Ao de  $< 60$  mm s-au înregistra la 20 (54,1%) de pacienți cu DA, inclusiv la 14 (70%) dintre decedați, la 4 (20%) din cei tratați chirurgical și la 2 (10 %) rămași sub tratament medicamentos.

De remarcat, că la 18 (42,8%) pacienți din **lotul II** s-a demonstrat o legătură directă a evenimentului cu dimensiunile de  $\geq 60$  mm ale diametrului aortei. Majoritatea persoanelor cu acest predictor nefavorabil l-au constituit bolnavii tratați chirurgical – 10 (55,6%), 4 (22,2%) din grupul celor decedați și 4 (22,2%) din cei tratați medicamentos. Dimensiuni ale Ao de  $< 60$  mm s-au înregistrat la 24 de pacienți cu AA (57,1%), dintre care 4 (16,7%) au fost din grupul celor decedați, 6 (25%) din cei cu tratament chirurgical și 14 (66,7%) tratați medicamentos.

Astfel am dedus, că în ambele loturi majoritatea au format-o pacienții cu diametrul Ao de  $< 60$  mm. Repartiția lor pe subgrupe a fost, însă, neuniformă: au decedat mai mulți în lotul I – 70%, în lotul II – 66,7%. Diametrul  $\geq 60$  mm a predominat printre cei tratați chirurgical din ambele loturi: 52,9% (lotul I) și 55,6% (lotul II). Observarea comparativă a pacienților cu DA și AA, în dependență de diametrul aortei și de variantele evolutive ale bolii, sunt prezentate în tabelul 2.

**Relațiile dintre diametrul Ao și variantele de evoluție a bolii**

Diametrul Ao (mm)	Lotul I 37 de pacienți	Lotul II 42 de pacienți
≥ 60	45,9%, inclusiv tratați chirurgical - 52,9% decedați - 41,3% tratați medicamentos - 5,8%	42,9% - 55,6% - 22,2% - 22,2%
< 60	54,1%, inclusiv tratați chirurgical - 20% decedați - 70% tratați medicamentos - 10%	57,2% - 25,6% - 17,7% - 58,3%

Analiza comparată a rezultatelor de supraveghere a pacienților a relevat că nu doar dimensiunile marcate ale aortei se asociază cu complicații vitale. De consemnat că în studiu majoritatea bolnavilor cu diametrul Ao de ≥60 mm au fost supuși corecției chirurgicale înainte să se producă orice complicații.

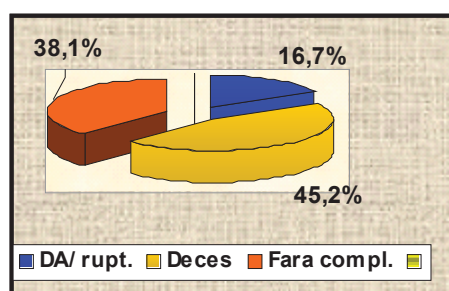
Generalizând rezultatele studiului, am analizat relația dintre diametrul aortei în segmentul dilatat și complicațiile sub aspect de disecție, ruptură, deces, survenite la etapa de urgență sau în perioada de urmărire.

În lotul general de studiu disecția/ruptura Ao non-fatală s-a detectat mai des printre pacienții cu diametrul aortei de ≥ 60 mm (29,7%). Mai frecvent decesul din diferite cauze (ruptura aortei, ACV, progresarea disecției cu dezvoltarea insuficienței poliorganice) s-a relevat la persoane cu diametrul de <60 mm (45,2%). Lipsa complicațiilor fatale a fost mai caracteristică pentru grupul cu diametrul Ao de ≥60 mm (25,4%), majoritatea cărora au fost operați înainte de apariția complicațiilor. Rezultatele analizei riscului de apariție a diferitor complicații, în dependența de gradul dilatării Ao, sunt prezentate în tabelul 3 și figurile 1 și 2.

Tabelul 3

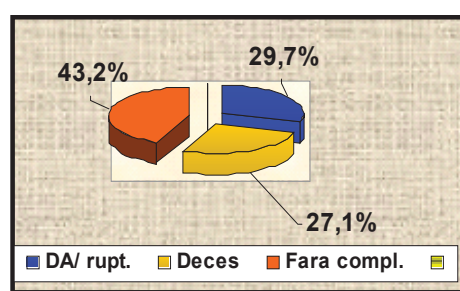
**Raportul dintre diametrul aortei și complicațiile posibile**

Diametrul Ao Complicațiile	< 60 mm n= 42 de pacienți	≥ 60 mm n= 37 de pacienți
Disecție/ruptură non-fatală	7 (16,7%)	11 (29,7%)
Deces	19 (45,2%)	10 (27,1%)
Fără complicații fatale	16 (38,1%)	16 (43,2%)



< 60mm

Figura 1 Raportul dintre diametrul Ao de <60 mm și complicațiile posibile



≥ 60mm

Figura 2 Raportul dintre diametrul Ao de ≥60 mm și complicațiile posibile

Așadar, pentru estimarea riscului complicațiilor nefaste și selectarea condițiilor optime de corecție chirurgicală urmează a fi luate în considerare nu numai dimensiunile marcate ale Ao, dar și

dilatarea de  $< 60$  mm, dacă se asociază cu alți factori de risc clinici și paraclinici nefavorabili. Pornind de la premisa că în **lotul I** valorile medii ale aortei ascendente au constituit  $54,5 \pm 1,8$  mm, atunci corecția chirurgicală poate fi recomandată pacienților începând cu dilatarea Ao  $> 55$  mm pentru a evita complicații vitale.

Prin urmare, în studiul realizat s-a confirmat faptul, că nu doar dimensiunile marcate ale aortei, care sunt consemnate de multe studii de referință, asociază complicații vitale, acestea fiind rezultatul sumat al diferitor altor riscuri. Astfel, ne-am convins de importanța altor caractere și circumstanțe ca apartenența la sexul feminin, vârsta avansată, tamponada cordului, hipotensiunea arterială la internare, HTA în anamneză, deficitul de puls, unda T negativă la ECG, prezența semnelor de ateroscleroză și insuficiență renală.

### Concluzii

1. Considerând riscul major de complicații vitale în evoluția AA și DA, se recomandă supravegherea tuturor bolnavilor (indiferent de tratamentul ce li se aplică – medicamentos sau chirurgical), ei urmând a fi reexaminați la fiecare 6-12 luni prin intermediul diferitor tehnici imagistice în dependență de potențialul tehnico-material disponibil.

2. Pentru diminuarea riscului de apariție a complicațiilor fatale, corecția chirurgicală a AA și a DA trebuie să fie efectuată la toate persoanele cu dimensiunile aortei de  $>55$  mm și în asociere cu alți factori de risc clinic și paraclinic.

### Referințe bibliografice

1. Erbel R., Eggebrecht H. et al. *Aortic dimensions and the risk of dissection*. Heart, 2006; 92: 137-14.
2. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Task force on aortic dissection of the European Society of Cardiology. *Diagnosis and management of aortic dissection*. Eur Heart J 2001; 22:1642–813.
3. Elefteriades JA. et al. *Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus non surgical risks*. // Ann Thorac Surg 2002; 74: S1877–80.
4. Linda A. Pape, MD; Thomas T. Tsai et al. *Aortic Diameter  $>5.5$  cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection*. Observations From the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). //Circulation, 2007; 116: 1120-27.
5. Centofanti P, Flocco R, Ceresa F, et al. *Is surgery always mandatory for type A aortic dissection?* // Ann Thorac Surg 2006;82:1658-63.
6. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. *Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. // Circulation, 2006;114:1350-56.
7. Davies T. et al. *Timing of Surgery for the Ascending Aortic Aneurysm*. //Ann Thorac Surg. 2002;73:12-28.
8. Kallenbach K, Oelze T, Salcher R, et al. *Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A*. //Circulation, 2004;110:II243-II249.
9. Khaladj N., Haverich A., Hagl C. *Should a Patient With Acute Aortic Dissection Type A Go to the Intensive Care Unit or Operating Room?* //Ann Thorac Surg 2007; 84: 1069.

### Rezumat

Studiul și-a propus demonstrarea relației de corelare dintre diametrul aortei în segmentul dilatat ( $<60$  mm și  $\geq 60$  mm) și complicațiile posibile sub aspect de disecție, ruptură, deces, survenite la etapa de urgență sau în perioada de urmărire. S-a stabilit că pentru estimarea riscului complicațiilor nefaste și selectarea condițiilor optime de corecție chirurgicală urmează a fi luate în considerație nu numai dimensiunile marcate ale aortei, dar și dilatarea de  $< 60$  mm, dacă se asociază cu alți factori de risc clinici și paraclinici nefavorabili.

### Summary

This study shows an analysis of the relationship between aortic diameter in the enlarged segment ( $< 60$ mm and  $\geq 60$ mm) and possible complications such as dissection, rupture, death occurred in the emergency period or during the following up time. It was decided that for estimating the risk of complications and

adverse selection of optimal conditions for surgical correction to be taken into account not only marked aortic dimensions, but an enlargement of  $< 60$ mm associated with other clinical and para-clinical risk factors.

### Резюме

В данном исследовании предоставлен анализ взаимосвязи между диаметром аорты в расширенном сегменте ( $< 60$  мм и  $\geq 60$  мм) и возможными осложнениями, такими как расслоение, разрыв, смерть, возникшие внезапно или на протяжении периода наблюдения. Было установлено, что для оценки риска возможных осложнений и при выборе оптимальных условий для хирургической коррекции должны быть приняты во внимание не только значительные размеры аорты, но и расширение  $< 60$  мм в совокупности с другими клиническими и параклиническими факторами риска.

## EVALUAREA MULTIMARKER A PACIENȚILOR CORONARIENI VULNERABILI

**Natalia Caproș**, dr. în medicină, conf. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Medicină Internă nr. 5

**Actualitatea temei.** Alegerea deciziei adecvate de tratament la pacienții coronarieni se axează pe evaluarea prognosticului sau a unor markeri de risc. Identificarea pacienților cu risc de apariție a evenimentelor coronariene acute include considerarea instabilității miocardului și statutului procoagulant seric. Astfel, Naghavi și al.[18] au propus conceptul de pacient coronarian vulnerabil, ca fiind pacientul la care se întâlnesc placa vulnerabilă, „sângele vulnerabil” cu concentrații crescute de factori protrombotici, proinflamatori și „miocardul vulnerabil” susceptibil de a dezvolta aritmii fatale. Acești pacienți prezintă un risc de peste 5% la 1 an de dezvoltare a unui sindrom coronarian acut (SCA) sau a unei morți subite coronariene.

**Scopul studiului** a fost studierea markerilor, importanți din punct de vedere patogenetic în evaluarea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut.

**Materiale și metode.** A fost selectată literatura din 2000 până în februarie 2009 în MEDLINE, folosind termenii: Evaluarea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut. Au fost luate în calcul și studii adiționale, articole originale, care au ca scop aprecierea prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut.

**Rezultate și discuții.** După diagnosticarea sindromului coronarian acut, următorul pas este încadrarea într-o clasă de risc, cu scopul final de a alege strategia terapeutică optimă încă de la internarea pacientului, pe datele clinice, electrocardiografice și biochimice disponibile [5, 13, 14]. Este însă recomandată și reevaluarea pacienților în mai multe etape, în funcție de datele disponibile în momentele ulterioare. Formele mai severe de boală coronariană se asociază cu vârsta înaintată și sexul masculin, precum și cu o evoluție mai defavorabilă și alți factori de risc tradiționali, cum ar fi tabagismul, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat ce corelează cu o evoluție încărcată de evenimente cardiovasculare adverse. Un factor important care grevează riscul ulterior al pacientului cu sindrom coronarian acut este reprezentat chiar de evoluția lui clinică. Repetiția manifestărilor ischemice, prezența anginei de repaus sau durata episoadelor anginoase, prezența fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă sunt toate elemente de prognostic nefavorabil. Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care prezintă inversarea undei T, care, la rândul lor, au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare.

Un rol foarte important, conform rezultatelor studiilor ultimilor ani [20], îl au markerii biochimici care reflectă diverse procese fiziopatologice din cadrul sindroamelor coronariene acute, ca: markerii de leziune miocardică, inflamatori, de disfuncție endotelială sau markerii protrombotici. Ecocardiografia poate și ea aduce date prognostice importante, ținând cont că funcția ventriculului

stâng este un element important de pronostic la pacienții cu boală coronariană. După stabilizarea pacientului și înainte de externare, este utilă efectuarea unui test de efort, care aduce date suplimentare în evaluarea prognosticului pe termen mediu și lung. Cele mai directe informații asupra extensiei bolii coronariene le aduce însă coronarografia. Pacienții cu afectare multivasculară, la fel ca și cei cu stenoze multiple seriate sau stenoze ale trunchiului comun al arterei coronare stângi au un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse. Evaluarea coronarografiei este cu atât mai importantă în contextul în care se preconizează un tratament prin revascularizare.

În urma unui bilanț complet, care se efectuează în mai mulți timpi, individualizat, după internarea pacienților cu sindroame coronariene acute, Ghidul European de Management al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST [14] a stabilit recomanările de evaluare a pacienților vulnerabili. Scorurile TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, 2), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, 11) sunt din ce în ce mai utilizate pentru stratificarea riscului. Aceste scoruri de risc pot prezice riscul pe termen scurt și lung, putând, de asemenea, identifica pacienții cu beneficiu optim al unui tratament cu inhibitori de GPIIb/IIIa sau al unui tratament invaziv precoce.

Evoluția impresionantă a paradigmatelor legate de sindroamele coronariene acute, dar mai ales evoluțiile tehnice privind măsurarea markerilor cardiaci din ultimele decade, au condus nu numai la o redefinire a infarctului miocardic (IM) acut [1, 12], dar și la extinderea rolului markerilor cardiaci în stratificarea riscului și deciziile de tratament. Standardul de aur al diagnosticului IM a fost pentru mai mulți ani dozarea CK-MB, izoforma cardiospecifică a CK. Totuși, dozarea CK-MB nu detectează toate necrozele miocardice. Rolul CK-MB este în ultimii ani preluat de markeri biochimici cu specificitate și sensibilitate superioare pentru leziunea miocardică. Utilizarea troponinelor (T,I) poate identifica micronecrozele miocardice chiar atunci când diagnosticul de IM este exclus pe baza definiției clasice. Consecința firească a acestei evoluții a constituit-o adoptarea unei noi definiții a IM, prin consens, a Societăților Europene și Americane de Cardiologie, în septembrie 2000, definiție care subliniază utilitatea troponinelor cardiace ca marker preferat de necroză miocardică în contextul simptomelor de ischemie coronariană [1].

Recomandările actuale [26] includ o măsurare a troponinei la prezentarea pacientului, urmată de măsurări seriate la 8-12 ore după debutul simptomelor. Ambele forme de troponină prezintă nivele serice crescute câteva zile după evenimentul coronarian acut, cu observația că troponina I are un clearance mai rapid decât troponina T. Pe de altă parte, datorită timpului de înjumătățire relativ lung, nici unul dintre acești doi markeri nu sunt ideali pentru detectarea reinfarctizării. În cazul troponinelor, TnI nu este exprimată fetal în țesuturi extracardiace, în timp ce izoforma cardiacă a TnT este exprimată fetal și în mușchiul scheletic, ceea ce poate conduce la o scădere a specificității determinării. În această situație intervine importanța celorlalți markeri de injurie miocardică și a tabloului clinic.

Evidențele clinice legate de acest proces sunt reprezentate de creșterea nivelurilor circulante ale markerilor inflamatori în cadrul bolii vasculare aterosclerotice, cu precădere în condiții de instabilitate: fibrinogen, proteina C reactivă, amiloid seric A, interleukina-6, TNF- $\alpha$ , moleculele de adeziune leucocitară ca ICAM-1 și VCAM, selectine [17,22,23]. Rolul fiecăreia dintre aceste molecule este extrem de complex în cascada de evenimente de la nivelul plăcii de aterom.

Proteina C reactivă (CRP) a fost cea mai extensiv studiată dintre toți posibii markeri inflamatori. Produsă în ficat, ca răspuns la interleukina-6, CRP este un reactant de fază acută, inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv” al inflamației vasculare. Studiile ultimilor ani au adus însă dovezi bogate în sprijinul ideii că CRP joacă, de fapt, un rol activ în aterogeneză. Astfel, CRP exercită asupra endoteliului o multitudine de efecte care favorizează fenotipul proinflamator și proaterogen. CRP scade expresia endotelială a NO sintetazei (eNOS) și destabilizează ARNm pentru eNOS, având astfel ca rezultat scăderea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial [23,27].

Numeroase studii epidemiologice mari efectuate atât la indivizi sănătoși, cât și la pacienți cu sindroame coronariene acute au dovedit rolul CRP ca predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare adverse.

Legătura dintre CRP și patogenia sindroamelor coronariene acute este studiată deja de 2 decenii. Investigatorii studiului TIMI au arătat că creșterea riscului cardiovascular prezisă de valori ridicate ale CRP este prezentă încă de la 14 zile de la debutul sindromului coronarian acut. Același

studiu a adus informații despre valoarea predictivă însumată a CRP și a troponinei, fiind practic primul studiu care se înscrie în ideea unei strategii multimarker de predicție în sindroamele coronariene acute. Rezultatele studiului au arătat că, deși doar măsurarea troponinei are valoare pentru stabilirea prognosticului la 72 de ore, CRP este și el alături de troponină un factor de prognostic independent pentru evenimentele cardiovasculare la 6 luni.

Un studiu efectuat în clinica noastră a arătat o creștere a nivelului proteinei C reactive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. De asemenea, am putut dovedi utilitatea proteinei C reactive ca marker de prognostic în evoluția pacienților vulnerabili sub tratamentul cu statine timp de 6 luni [8]. Valoarea prognostică a creșterii CRP la pacienții cu sindroame coronariene acute se menține însă până la câțiva ani de urmărire.

Declarația AHA/CDC susține utilizarea testării hs-CRP în sindroamele coronariene acute sau după intervențiile percutane coronariene, atât pentru stratificarea riscului pacienților, cât și pentru stabilirea intervențiilor optime de prevenție secundară. Totuși, se precizează că rolul CRP în acest domeniu rămâne limitat, deoarece terapia de prevenție secundară a evenimentelor cardiovasculare este clar stabilită. Recomandarea de determinare a hs-CRP la pacienții cu SCA este de clasa II a, cu nivel de evidență B [14].

După descrierea impactului creșterii BNP (brain natriuretic peptide) la pacienții cu insuficiență cardiacă, mai multe studii s-au focalizat asupra implicațiilor clinice ale activării neurohormonale în sindroamele coronariene acute. Începând cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST, s-a observat că nivelul seric al BNP crește rapid în primele 24 de ore după infarct, pentru ca apoi să aibă tendința la stabilizare [23]. Pacienții cu infarcte mari pot prezenta un al doilea vârf al concentrației de BNP în a 5-a zi după IMA, reflectând probabil procesul de remodelare care are loc. Mai recent, aplicația ca marker de prognostic a BNP a fost extinsă și la sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST. În urma efectuării de analize multivariate, s-a arătat că asocierea BNP cu mortalitatea este independentă de vârstă, funcție renală, insuficiență cardiacă, subdenivelarea ST, troponina I și nivelul de CRP. Aceleași observații s-au făcut și în legătura cu NT-proBNP, ale cărui valori măsurate la internare se corelează puternic cu mortalitatea pe termen lung în mod independent față de aceiași factori.

Deși are sensibilitate și specificitate modeste pentru diagnosticul de infarct miocardic, testarea BNP poate orienta diagnosticul către originea cardiacă a durerii, putând și să prezică riscul de mortalitate cardiovasculară la această categorie de pacienți. Este însă suficient dovedită necesitatea unei măsurări de rutină a BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute? Rămâne de studiat care sunt valorile limită optime pentru interpretare clinică, precum și care sunt implicațiile terapeutice la subgrupul de pacienți cu sindroame coronariene acute și creștere a BNP seric.

**Strategia multimarker.** Fiecare dintre acești 3 markeri de prognostic în sindroamele coronariene acute – troponina, CRP și BNP – oferă informație prognostică semnificativă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Studii recente se concentrează pe găsirea unei strategii care să îmbine utilitatea acestor parametri. Folosind o strategie multimarker simplu de efectuat încă de la internare, prin care pacienții pot fi clasificați pe baza numărului de markeri crescuți, se poate stratifica riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [6]. Alți markeri, cum ar fi sCD40L, metaloproteinazele, mieloperoxidazele, markerii de coagulare sau de disfuncție endotelială, ar putea fi adăugați biomarkerii existenți în această paradigmă, dacă se dovedește că aduc informații suplimentare independente. Trebuie însă amintite și limitele acestei strategii.

Riscul relativ conferit de fiecare biomarker diferă, de asemenea, și tipul de eveniment advers cu care se asociază. Pentru BNP sau NT-proBNP există dovezi solide care le asociază cu mortalitatea, dar mai puțin cu recurența evenimentelor ischemice. În al doilea rând, valoarea practică esențială a markerilor în această strategie constă în rolul lor în luarea unei decizii terapeutice. Nu există suficiente date în acest sens pentru a lega cu precizie fiecare dintre acești markeri de un anumit tip de tratament, cu excepția troponinelor. Această abordare a stratificării riscului va fi cu siguranță perfecționată de strategii de genomică [25] pentru stabilirea și validarea a noi markeri de risc.

În ultimul deceniu a fost descoperit un întreg lanț de mutații genetice, care duc la dezvoltarea precoce a infarctului miocardic. În prezent sunt selectate 75 de gene candidate de bază, care au roluri



diferite în biologia vasculară și apreciate a fi implicate în patogenia CPI, mai importante din care sunt genele ce codifică: apolipoproteinele A, B, C, E (apo A,B,C,E), enzima de conversie a angiotensinei (ACE), receptorii pentru angiotensina II tip1 (**AT1R**), sintaza endotelială a oxidului de azot și receptorii PLA1/PLA2 IIIa glicoproteinici (GPIIIa) a trombocitelor [21]. Ele au fost investigate în populația europeană separat sau asociate, grație implicării potențiale, frecvenței înalte, gradului de asociere cu leziunile aterosclerotice și evenimentele cardiovasculare majore ale pacienților. Însă până azi nu este precizat care dintre gene este cea mai frecvent asociată pacienților coronarieni vulnerabili.

Conform conceptelor de ultimă oră, la baza aterosclerozei se postează disfuncția endotelială, caracterizată prin scăderea biodisponibilității oxidului nitric, care nu numai că poate explica apariția aterosclerozei și a diverselor stări patologice emergente din aceasta, dar și trecerea lor ulterioară în stadii mai avansate [3]. Rolul patofiziologic al polimorfismului genetic al eNOS la pacienții cu sindrom coronarian acut a fost elucidat cel puțin în 31 de studii, efectuate pe 9925 de pacienți coronarieni și 9407 subiecți sănătoși [9]. Majoritatea autorilor (Agema WR, 2004, Dosenko V., 2005) acestor studii clinice, inclusiv cel efectuat în Moldova [16], afirmă că purtătorii homozigoți, în special fumătorii, cu alelele Asp298 și intron-4a se asociază cu risc crescut de boală coronariană, deși au fost editate și studii cu date neconcludente [25].

**Meta-analizele** acestora au evidențiat o mare eterogenitate a rezultatelor genetice, care se explică prin caracteristici etnice, rasiale, metode diferite de genotipare și numărul de pacienți investigați. Un grup de cercetători japonezi au arătat în studiu pe 96 de pacienți cu diabet zaharat tip II că alelele eNOS4a sunt un factor independent în reducerea dilatării flux-mediată la fumători.

Studii ale endoteliului vascular [15] au confirmat că sistemul renin-angiotensin-aldosteron este implicat în patogeniza aterosclerozei, unele studii fiind focalizate pe asocierea dintre polimorfismul genetic al acestui sistem și diferite aspecte ale boii arterelor coronare. Rolul enzimei de conversie a angiotensinei a fost și mai bine înțeles odată cu studiile legate de activitatea inhibitorilor enzimei de conversie în remodelarea vasculară și miocardică. Conceptul asocierii dintre gena ce codează componența sistemului renină-angiotensină și boala arterelor coronare este în mod particular atractivă, având în vedere rezultatele studiilor care demonstrează că inhibitorii de ACE reduc morbiditatea și mortalitatea când sunt administrați la pacienții cu infarct miocardic. Inhibitorii de ACE sunt implicați nu numai în prevenirea remodelării ventriculului stâng ci și în reducerea evenimentelor ischemice miocardice. Polimorfismul genetic prin inserție/deleție (I/D) al enzimei de conversie a angiotensinei II se asociază cu nivelul plasmatic crescut al enzimei de conversie implicată în formele severe de hipertensiune arterială cu răsunet pe miocard, dar și în aterogeneză și evoluția rapidă a acesteia spre sindroame coronariene acute. Asocierea dintre polimorfismul genetic DD al ACE și severitatea bolii coronariene, apariția infarctului de miocard și restenoză intrastent [4], este susținută în meta-analiza lui E. Zintzaras și coautorii [15], care estimează rezultatele a 118 studii și 43733 de subiecți. Aceste date sunt afirmate în studii și în R. Moldova [16].

Rolul potențial al variabilității genetice a genei ACE poate deveni un factor de risc identificabil pentru măsurile de prevenție primară și secundară a sindroamelor coronariene acute, ca și pentru alegerea tipului de terapie. Unele studii restrânse sugerează că ACE, purtătoare de genotipul DD, poate crește riscul complicațiilor în infarctul de miocard, moarte subită sau restenoză intrastent, date neconfirmate prin studii mai mari.

Rămâne controversat rolul potențial al variantelor polimorfe ale genei AT1R ca factor patogenic în decesul cardiovascular după infarct miocardic și în vederea utilizării blocanților de receptori de AgII. Implicațiile clinice pentru asocierea genotipului AT1R cu decesul după IM sunt de mare importanță, deoarece el devine un factor de risc identificabil util în prevenția secundară.

**Polimorfismul genetic** al apolipoproteinelor A, B, E care transportă lipidele și au funcții enzimatică a fost elucidat în multe studii realizate pe eșantioane reprezentative de populație [10]. Autorii au raportat că deficiența Apo A-I și polimorfismul inserțional-delețional SpIns/Del al genei B100 poate duce la ateroscleroză prematură, în asociere cu factori cardiovasculari de risc adițional. Rezultatele studiilor recente (AMORIS, 2001) efectuate pe 175553 de indivizi cu IM și deces au evidențiat importanța predictivă pentru viitoarele evenimente coronariene a raportului concentrației plasmatice a ApoB/ApoA-I superioară celei obținute prin evaluarea profilului lipidic convențional.

Rezultatele a 48 de studii (Helsinki Sudden Death Study, Monica, ARIC, CARDIA, MRFI, Oklahoma Angiography Cohort și al.) au constatat o asociație între polimorfismul genei apolipoproteinei E, variația interindividuală a lipidelor plasmatică și prezența bolii coronare, grație evidențelor recente de implicare a apoE în transportul de colesterol macrofagal, agregarea plachetară și sistemele antioxidante [10].

Este bine cunoscut, că infarctul miocardic (IM) rezultă din agregarea plachetară la nivelul plăcii vulnerabile de aterom. Formarea trombului necesită legarea fibrinogenului și factorului Willenbrand pe receptorul glicoproteinic IIb/IIIa pe suprafața plachetară.

Studii mari [7, 24] au demonstrat, că frecvența înaltă a homozigoților pentru polimorfismul P1A2 GPIIIa între membrii familiei, se asociază cu o prevalență mare a evenimentelor coronare acute la pacienții tineri. Deși majoritatea celor 34 de studii, efectuate pe 9095 de cazuri cu IM, au publicat beneficiul din administrarea inhibitorilor GPIIIa, rezultate divergente, discrepante și inconsistente ale acestui polimorfism și riscul cardiovascular, la fel, au fost citate. Prezintă interes detecția asocierii între polimorfismul P1A2 GPIIIa și evoluția rapidă a CPI spre sindroame coronariene acute în respectul terapiei antiplachetare complexe.

**Concluzii.** Markerii cardiaci sunt un instrument util și neinvaziv de înțelegere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de indici, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită, se consideră binevenită stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziilor terapeutice la acești pacienți.

#### Referințe bibliografice

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al, The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-842.
3. Agema WR, de Maat MP, Zwinderman AH, et al. An integrated evaluation of endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphisms and coronary artery disease in men. *Clin Sci* 2004;107:255–61.
4. Bonnici François, Bernard Keavney, Rory Collins. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analysis of 16 studies. *BMJ* 2002;325:517-520.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
6. Blake GJ, Ridker PM, C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37S-42S.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA 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; 344:1879-1887.
8. Caproș N., Matcovschi S., Dumitraș T., Pușcaș S., V. Ceaicișciuc. Mivastin în tratamentul complex al pacienților cu sindrom coronarian acut. Materialele conferinței științifice consacrate aniversării SCM Arhanghelul Mihail, Chișinău, 2005, p. 76-78.
9. Dosenko VIe, Zahorii VIu, Lutai IaM, et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase (T(-786)→C) promoter gene as risk factor of acute coronary syndrome. *Fiziol Zh* 2005; 51:72–6.
10. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: aHuGE review. *Am.J Epidemiol.*2002,155,487-95.
11. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141:190-199.
12. Gingină C., Marinescu M., Dragomir D. Infarctul miocardic acut. Editura InfoMedica, 2002.
13. Grosu A., David L., Căldare L. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
14. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1498-1660.

15. Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., et al., Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphic Variant as a Marker of Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 26, 2008; 168(10): 1077 – 1089.
16. Istrati V, Manea D, Iachim A. și al. O variantă alelică a genei enzimei de conversie a angiotensinei (genotipul DD) în infarctul miocardic. *Anale științifice. Probleme clinico-terapeutice în Medicina Internă, Zi-lele Universității consacrate Anului Ștefan cel Mare și Sfânt*, 2, V:219-220, 2004.
17. Ikeda U, Ito T, Shimada K, Interleukin-6 and acute coronary syndrome, *Clin Cardiol* 2001, 24: 701-4.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E et al, From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies, *Circulation* 2003; 108:1664-1672.
19. Newby KL, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk stratification tool in non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:31S-36S.
20. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical Practice and Public Health Practice. A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
21. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология*, 7, 2007, 29 – 34 с.
22. Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001; 89: 1092-1103.
23. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD et al, New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation*, 2003; 108: 1917-1923.
24. Stig E. Bojesen, Klaus Juul, Peter Schnohr, et al, CLINICAL RESEARCH: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1A2/P1A2 homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men. The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:661-667.
25. Thomas M. Morgan, MD; Harlan M. Krumholz, MD, MS; Richard P. Lifton, MD, PhD; John A. Spertus, MD, MPH Nonvalidation of Reported Genetic Risk Factors for Acute Coronary Syndrome in a Large-Scale Replication Study. *JAMA*. 2007; 297: 1551-1561.
26. The Joint European Society/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36:959-969.
27. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A selfful filling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002; 106: 913-919.
28. Walldius G, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *The Lancet*. December 15, 2001. 358: 2026-2033.

### **Rezumat**

A fost efectuată sinteza literară a tipurilor de markeri cardiaci la pacienții coronarieni vulnerabili. Se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziei terapeutice.

### **Summary**

Literature data on cardiac markers types in coronary vulnerable patients are reviewed. A multimarker strategy of risk evaluation of acute coronary syndrome patients is logical to establish because that reflect different pathogenetic mechanism and therapeutic decision.

### **Резюме**

Проведен обзор литературы сердечных маркеров различных типов у уязвимых коронарных больных. Считается логичным употребление мультимаркерной стратегии для определения риска, а также выбор тактики лечения у больных с острым коронарным синдромом.

## ATEROSCLEROZA ȘI PROCESUL INFLAMATOR IMUN

**Elena Panfile**, medic cardiolog, **Victoria Ivanov**, dr. hab. în medicină,  
conf. cerc., **Ana Știrbul**, medic cardiolog  
IMSP Institutul de Cardiologie

Ateroscleroza este un proces inflamator complex declanșat de prezența lipidelor la nivelul peretelui vascular. Ea implică interacțiunea dintre componentele peretelui vascular al celulei inflamatorii și lipoproteine, prin eliberarea mai multor molecule de adeziune și citokine. Ateroscleroza reprezintă cauza principală a afecțiunilor cardiovasculare, inclusiv a cardiopatiei ischemice, accidentelor cardiovasculare, afectarea arterelor membrelor inferioare sau altor organe. Cunoașterea naturii biologice a aterosclerozei este esențială în dezvoltarea noilor terapii care tind să stopeze progresia procesului ateromatosis, să stabilizeze placa și, eventual, să inducă regresia acesteia [1].

Apariția caracteristicilor clinice ale aterosclerozei depinde de localizarea afecțiunii în arborele vascular (pat, sistem). Procesul de dezvoltare al aterosclerozei începe încă din copilărie și sunt necesare câteva decade până la formarea plăcii de aterom, responsabilă de apariția simptomelor ischemice. Proliferarea celulelor musculare netede, sinteza matricei și acumularea de lipide fac parte din complexul proces de ateroscleroză, placa de aterom necomplicată fiind o formă benignă de boală. În evoluție ea poate deveni instabilă, se poate rupe cu expunerea miezului lipidic și duce la formarea trombului intravascular, ce perturbă fluxul sanguin [2].

Fondatorul teoriei despre aterogeneză se consideră N. Anicicov (1933). Conform acestuia, „celulele spumoase” ce formează nucleul plăcilor se constituie din monocitele sanguine ce pătrund în pereții vasculari și înglobează lipidele. Aceste date au fost confirmate mai târziu de G. Duff, G. McMillan (1951), J. Poole, H. Floreg (1958). Totodată, a fost stabilită importanța monocitelor/macrofagelor în ateroscleroză la iepurii de muscă. Aceste cercetări devin secundare în anii '60 ai secolului trecut, deoarece aici au prioritate celulele musculare netede, care participă la producerea colagenului, ce formează stroma conjunctivă a plăcilor și concomitent se transformă în „celule spumoase”.

În anul 1979, R.G. Gersity, folosind microscopia electronică de scanare și transmisie, a observat migrarea monocitelor din intima arterelor spre zona de depunere a lipidelor. Folosirea anticorpilor monoclonali la suprafața antigenelor macrofagelor marcați a demonstrat că petele lipidice și plăcile aterosclerotice la om și animale, că sursa de bază de formare a „celulelor spumoase”, sunt monocitele/macrofagele [19-21].

Un alt aspect, ce dovedește natura inflamatorie a procesului de ateroscleroza în celulele peretelui vaselor sanguine, este acumularea celulelor inflamate cu prevalarea limfocitelor în adventiția vaselor atacate. În 1962, C. Schwartz și al., au demonstrat că circa 80% din afecțiunile aterosclerotice comportă în adventice infiltrați limfocitari. Folosirea anticorpilor monoclonali a demonstrat că în petele lipidice și în plăcile aterosclerotice din aortă și arterele coronare la om se află o cantitate mare de T-limfocite [22, 23]. În 1990, Q. Xu și al. au demonstrat că la tineri, în fâșiile de lipide, T-helperii constituie o proporție de până la 28,6%, T-supresorii – de cca 17,7% din toată cantitatea celulelor. Circularea activă a leucocitelor și adeziunea lor la endoteliul vascular, ca răspuns la diferiți mediatori antiinflamatori, este etapa inițială a oricărui proces inflamator de acest gen (M. P. Bevilacqua, 1995). Adeziunea leucocitelor pe diferite segmente ale arborelui arterial este privită ca etapă de bază a aterosclerozei, însă numai în unele zone se dezvoltă ateroscleroza vaselor. Leucocitele ce migrează în pereții arterei secretă substanțe toxice, ca citokine și factori de creștere, care mai apoi provoacă schimbări funcționale și structurale. Ulterior ele sunt urmate de poligregarea celulelor și procesul trece într-o formă cronică. Ateroscleroza este o reacție cronică inflamatorie asemeni reacției de sensibilizare hiperlentă (P. Libbz, 1992). Placa aterosclerotică are multe în comun cu dezvoltarea inflamației imune: formarea neoantigenilor; acumularea în focare a monocitelor /macrofagelor și a T-limfocitelor; apariția granulocitelor și mastocitelor; proliferarea în focar a țesutului conjunctiv.

Conceptul de „placă vulnerabilă” a fost descris inițial în 1991 și ulterior pe deplin acceptat. Cercetările efectuate în ultimii 20 de ani au identificat un număr mare de factori aflați în corelație

cu progresia și ruperea plăcii de aterom. În momentul de față este dovedit că inflamația deține un rol-cheie în inițierea patogenei la toate nivelele de evoluție a aterosclerozei, în special în faza de destabilizare a plăcii de aterom [4]. În lucrarea lor A. Klimov și B. Nagornev (1983) menționează, că ateroscleroza este determinată de interacțiunea lipoproteidelor cu pereții arteriali. Impermeabilitatea sporită a peretelui arterial pentru lipoproteidele aterogene este factorul de bază ce cauzează dezvoltarea aterosclerozei. Factorii genetici, alimentari, hipertensiunea, acțiunea complexelor autoimuni, fumatul, toxinele bacteriologice, infecțiile virale joacă un rol primordial în dezvoltarea dislipoproteinemiei cu caracter aterogen.

Acțiunea colesterolului asupra aterogenezei, asocierea dintre hiperlipidemie și ateroscleroză sunt bine cunoscute. Colesterolul joacă un rol principal în aterogeneză. În experimente pe iepuri a fost demonstrat că o dietă bogată în colesterol determină apariția procesului inflamator. Odată ajuns la nivelul intimei, LDL este oxidat și induce atât activarea celulelor endoteliale și musculare, secreția mediatorilor inflamatori cât și expresia moleculelor de adeziune. Totul culminează cu acumularea leucocitelor în spațiul subendotelial. Leucocitele provoacă oxidarea LDL și creează un cerc vicios. Monocitele ajunse la nivelul intimei devin macrofage, fagocitează LDL-ul oxidat și devin celule spumoase caracteristice plăcii de aterom. Lipidele oxidate pot modifica funcția celulelor musculare, accentuând adeziunea celulară. Macrofagele de la nivelul intimei determină modificări distructive ale vaselor, prin secreția de mediatori sau prin inducerea apoptozei celulare. Totodată macrofagele pot prezenta limfocitelor T-fragmente de LDL oxidat cu generarea răspunsului imun. Conform datelor experimentale și clinice, ateroscleroza este un proces inflamator. La examinarea plăcilor de aterom a fost depistată creșterea citokinelor ce reprezintă marcherii serici ai inflamației sistemice [6]. Acestea sunt fibrinogenul, amiloidul-A, proteina C reactivă. Corelația dintre nivelul crescut al amiloidului-A și al proteinei C reactive (PCR) cu evenimentele coronariene recurente este descrisă în literatură [15]. La indivizii sănătoși creșterea riscului cardiovascular este corelată cu creșterea nivelului PCR [9]. Pacienții prezintă un risc sporit al nivelului seric crescut de : IL-6, homocisteină, apolipoproteina-B100, colesterol total și LDL-colesterol. Fosfataza A2, mieloperoxidaza, ligandul solubil CD-40 sunt alți potențiali predicatori ai riscului coronarian.

Produsă de hepatocite, PCR este o proteină de fază acută, sinteza căreia este indusă de citokine (IL-6). Proteina C-reactivă este un pentamer, constituită din 5 subunități identice legate noncovalent, având o greutate moleculară de aproximativ 110-140 kDa. Studiile recente sugerează că PCR este produsă la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuroni, rinichi și de macrofagele alveolare. Studiile recente au demonstrat o relație invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. PCR este considerat cel mai important marker al inflamației, și cel mai major predictor al riscului de infarct miocardic. Determinarea cantitativă PCR se efectuează prin mai multe metode, dar cea mai utilă este măsurarea cu teste de înaltă sensibilitate (*High sensitive CRP*) [10-12]. În câteva studii a fost demonstrată asocierea PCR cu infarctul miocardic acut. Nivelele crescute de PCR la pacienții cu angină anunță un risc crescut de infarct miocardic acut și de moarte subită [13]. De asemenea, la pacienții asimptomatici, o valoare elevată de PCR este predictivă pentru un risc cardiovascular crescut. Ridker a arătat că nivelul de bază al PCR, la bărbații aparent sănătoși, predispun riscul de a dezvolta boli arteriale simptomatice [24]. PCR induce fagocitoză, chemotaxie, activarea cascadei complementului și a trombocitelor circulante.

Mediatorii inflamației reprezintă un grup de peptide care include factorii de creștere (PDGF, FGF, EGF, IGF, VEGH), chemokine (MCP, MIP, IL-8), factori proinflamatori (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-13, IFN, TNF) și antiinflamatori (TGF, IL-4, IL-10, IL-12) [16]. Studiile, folosind modelele animale, au arătat date diferite în procesul aterogenetic decât în cazul studiilor in vivo. De exemplu: IL-10 a redus adeziunea celulară și proliferarea celulelor musculare netede la animale. Pe când in vivo au demonstrat reducerea hiperplaziei intinale [25]. Totuși, extrapolarea acestor date în practica clinică nu și-a dovedit eficiența.

Homocisteina este un aminoacid rezultat din catabolismul metioninei. Nivelul homocisteinei poate fi crescut în anumite condiții genetice, ea fiind rapid oxidată în țesuturi și plasmă de către macrofage, cu eliberarea de radicali liberi. Hiperhomocisteinemia este asociată cu creșterea agregării

plachetare, a anomaliilor de fibrinoliză, cu disfuncția celulelor endoteliale, oxidarea LDH și proliferarea celulelor musculare netede, ceea ce o leagă de ateroscleroză [18]. Studiile recente au consemnat, că reducerea nivelului seric al homocisteinei în trialurile clinice nu a adus beneficii de reducere a riscului cardiovascular.

Metaloproteinazele matriceale sunt responsabile de destabilizarea plăcii aterosclerotice. Macrofagele controlează o parte a proceselor inflamatorii din interiorul plăcii de aterom. Ele sunt responsabile de producerea enzimelor proteolitice, capabile să degradeze matricea extracelulară [4]. Cele mai importante enzime proteolitice sunt metaloproteinazele matriciale (MMPs), divizate în 4 subclase [26]. Aceste enzime sunt parte componentă a unor afecțiuni vasculare, printre care formarea anevrismelor și ruperea plăcilor de aterom [26]. Activitatea MMP este verificată la mai multe nivele. În primul rând, valoarea MMP este verificată la nivel transcripțional cu ajutorul citokinelor și factorilor de creștere. TNF- $\alpha$  și PDGF sunt factori ce stimulează expresia MMP, în timp ce TGF- $\beta$  o inhibă [27]. Se cunoaște și faptul că steroizii și heparina reduc expresia MMP. MMP sunt secretate ca proenzime inactive. Activatorul cel mai important este plasmina, dar mai sunt și alții cum ar fi radicalii liberi de oxigen [28]. Retinoizii și steroizii reduc transcripția MMP, dar sunt insuficienți în reducerea restenozei coronariene post-angioplastie. A devenit clar că degradarea matricială în placa de aterom instabilă este mult mai complexă, implicând și alți factori, nu doar MMP.

Rolul agenților infecțioși în aterogeneză rămâne în continuare controversat. Date care să certifice implicarea lor sunt încă lipsă, dar este stabilită asocierea între dezvoltarea plăcii de aterom și prezența infecției cu Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter pylori, Citomegalovirus [29-30], germeni care induc modificări celulare și moleculare cu rol distinct în patogeneza aterosclerozei. Chlamydia, de exemplu, operează cu monocitele, interacțiune din care rezultă producerea de TNF- $\alpha$  și IL- $\beta$ , implicate, la rândul-le, în dezvoltarea plăcii de aterom. Chlamydia activează endoteliul vascular prin producerea antigenului HSP 60, creșterea nivelului de TNF- $\alpha$  și expresiei de MMP la nivelul macrofagelor. Studiile actuale au prezentat puține dovezi care să confirme legătura cauzală directă între agenții infecțioși și aterogeneză.

#### Referințe bibliografice

1. Loftus I, Thomson M. Plague Biologiy: Interesting science of Pharmacological Treasure Trore? // Eur J Vasc Endovasc Surg 2008 36, 507-516.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. // Nature 1993; 362: 801-9.
3. Pauriah M, Struthers AD, Lang CC. Biomarkers and surrogate endpoints in cardiovascular therapeutics research: under scrutiny following results of the ENHANCE study. // Cardiovasc Ther 2008; 26: 85-8.
4. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. // Circulation 1994; 89: 503-5.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. // Circulation 1995; 92: 657-71.
6. Kolodjie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. // Curr Opin Cardiol 2001; 16: 285-92.
7. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. // Atheroscler Thromb Vasc Biol 2007, 27: 15-26.
8. Ridker PM, Rifai N, Pffefer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the coronary events after myocardial infarction in patients with cholesterol levels. Colesterol and recurrent events (CARE) investigators. // Circulation 1998; 98: 839e44.
9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. // N Engl J Med 2002; 347: 1557-65.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // N Engl J Med 2000; 342: 836-43.
11. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High sensitivity CRP in high grade carotid plaque. // J Vasc Surg 2003; 38: 1018-24.
12. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. CRP in ischaemic stroke. // Stroke 2001; 32: 917.
13. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina. // Lancet 1997; 349: 462-6.

14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MG, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. // *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
15. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of CRP for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. // *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-65.
16. Selman CH. Mechanistic approaches to therapy for vascular injury. In: Clark LV, editor. Trends in atherosclerosis research. // Nova Science Publications; 2004.p.1-34.
17. Ferns GA, Forster L, Stewart-Lee A, et al. Probucol inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit. // *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11312-6.
18. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. // *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
19. Schffner T., Taylor K. Et al. Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages // *Am. J Pathol.*-1980-V.100- P. 57-80.
20. Vedeler C. Nyland H, et al. In situ characterization of the foam cells in early human atherosclerotic lesions // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* [c] – 1984. – V. 72. – P.133-137.
21. Agel N. M. Ball R. Y, et al. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies // *J. Pathol.* – 1985.-V.146.-P. 197-204.
22. Gownb A. M., Tsukada T., et al. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions // *Am. J Pathol.*- 1986- V. 125.-P.191-207
23. Emeson E.E., Robertson A.L. T-lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis // *Am. J. Pathol.* – 1988.- V. 130.- P.369 -376.
24. Ridker P. M., Cushman M, et al. Plasma concentration of CRP and risk of developing peripheral vascular disease. // *Circulation* 1998; 97: 425-8.
25. Selzman C H, Shames B D, et al. Therapeutic implications of IL-10 in surgical disease. // *Shock* 1998; 10: 309-18.
26. Loftus I. M., Naylor A P, et al. MMPs and atherosclerotic plaque instability. // *Br J. Surg* 2002; 89: 680-94.
27. Muviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. // *J Cell Biochem* 1993; 53: 288-95.
28. Lijnen H. R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodelling. // *Thromb Haemost* 2001; 86: 324-33.
29. Muhlestein J. B Anderson J. L., et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. // *Circulation*, 1998; 97: 633-6.

### **Rezumat**

Cercetările contemporane presupun că răspunsul imunitar la acțiunea antigenelor endogene (lipoproteidele cu densitate scăzută) și extragene (adenovirusii ș.a.) are o importanță primordială în apariția aterosclerozei arterelor. La etapa primară a aterogenezei în stratul subendotelial al intimei se depun lipoproteidele cu densitate joasă, care devin astfel de caracter autoantigen și stimulează formarea moleculelor hemoadezive cu moleculele endoteliale. Acestea, la rândul lor, se leagă cu liganzii leucocitelor agranulate. Monocitele/macrofagele și T-celulele activate, pătrunse în intimă, inițiază procesul de inflamare a „fazei acute” la etapa primară a aterogenezei. Participarea celulelor intimei în procesele de inflamare (macrofagele, celulele musculare netede și celulele endoteliale produc antigeni de gradul II) transformă procesul acut în unul cronic.

Până nu demult se considera că ateroscleroza este legată numai de dezvoltarea hipercolesterinomie și de depunerea în surplus a lipoproteidelor pe pereții vaselor sanguine, ceea ce cauzează formarea plăcilor aterosclerotice. Însă, răspunsul molecular al pereților vaselor determină evoluția procesului, care poate regresa sau progresa spre formarea plăcilor aterosclerotice. Citokinele, produse din moleculele intimei locale sau de proveniență hematogenă, pot avea un rol determinant în procesele patologice din pereții vasculari, indiferent de nivelul lipidelor în sânge.

### **Summary**

Nowadays researches suggest that immunitary response to the action of endogenous antigenous (low density lipoproteids) and to exogenous (adenoviruses etc.) has primary importance in the emergence of arteries' atherosclerosis. At the initial stage of atherogenesis low density lipoproteids settle in the subendotelial strata of the heart, thus acquiring an auto-antigenous character which stimulates the formation of hemoagdezie and endotelial molecules. These, in turn, link with the ligands of a-granulated leucocytes. Monocytes/macrophages and activated T-cells, which entered the heart, initiate the inflammation process of “acute stage” at the initial

stage of atherogenesis. The participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of Nowadays researches suggest that immunity response to the action of endogenous (low density lipoproteids) and to exogenous (adenoviruses etc.) has primary importance in the emergence of arteries' atherosclerosis. At the initial stage of atherogenesis low density lipoproteids settle in the subendothelial strata of the heart, thus acquiring an auto-antigenous character which stimulates the formation of hemoagdezcic and endothelial molecules. These, in turn, link with ligands of a-granulated leucocytes. Monocytes/macrophages and activated T-cells, which entered the heart, initiate the inflammation process of "acute stage" at the initial stage of atherogenesis. Participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of hipercolesterinomy and exceeded sediments of lipoproteids on the walls of blood sanguiferous vessels, which cause the formation of sclerotic plates. However, the molecular response of the vessels walls determine the process unfolding, which can either regress or progress the formation of atherosclerotic plates. Cytokines, produced from local heart molecules or from hematogenic, can have a determinant role in the pathologic processes which unfold on the walls of sanguiferous vessels, despite the level of lipids in the blood.

### Резюме

Данные современных исследований не дают основания утверждать, что иммунный ответ на эндогенные (мЛПНП) или экзогенные (аденовирусы) антигены могут играть первичную роль в формировании начальных атеросклеротических поражений артерий. В то же время нет оснований утверждать что такой процесс не происходит. В начальной стадии атерогенеза отложения и образование в субэндотелиальном слое интимы мЛПНП, приобретающих аутоантигенные свойства, является тем пусковым фактором, который стимулирует экспрессию эндотелиальными клетками хемоадгезивных молекул, связывающихся с лигандами негранулярных лейкоцитов. Активированные моноциты / макрофаги и Т-клетки, проникающие в интиму, в ранних стадиях атерогенеза запускают каскад реакций, обеспечивающий развитие «острой фазы» воспаления. Включение клеток интимы в воспалительные реакции (макрофаги, ГМК и эндотелиальные клетки начинают продуцировать антигены II класса) переводят острую фазу воспаления в хроническую по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Еще недавно считалось, что атеросклероз и развитие гиперхолестеринемии, отложение в сосудистой стенке липопротеидов, обогащенных холестерином является основным условием образования атеросклеротических бляшек. Однако, клеточный ответ сосудистой стенки определяет по какому пути будет развиваться процесс: подвергаться регрессии или прогрессировать в сторону образования осложненных атеросклеротических бляшек. Цитокины продуцируемые клетками интимы местного и гематогенного происхождения, могут играть определяющую роль в патологических процессах, протекающих в сосудистой стенке, независимо от уровня липидов в крови.

## EVALUAREA EFECTULUI CARDIOPROTECTOR AL CARMETADINEI LA PACIENȚII SUPUȘI REVASCULARIZĂRII CHIRURGICALE A INIMII

Nelea Ghicavîi, medic cardiolog,  
Aureliu Batrînac, dr. în medicină, medic cardiochirurg  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Problema cardioprotecției preocupă cercetătorii de mai mult timp. Prin cardioprotecție se subînțelege prevenirea sau limitarea deteriorării miocardului și a vaselor coronariene prin mecanisme endogene sau acțiunea medicamentelor. Până în prezent, au fost publicate rezultatele, în care cercetătorii încearcă să răspundă la întrebarea – care este cel mai bun mod de protecție a cardiomiocitelor de ischemie, reperfuzie sau de factori inflamatorii [1].

Studiile efectuate au permis clarificarea unor procese neașteptate care au loc în inimă. De exemplu, s-a constatat că, după restabilirea fluxului coronarian sangvin, activitatea sistolică a cardi-



omiocitelor se reîntoarce în zonele ischemice anterioare mult mai încet. Astfel, asigurarea perfuziei și oxigenării adecvate a celulelor cardiace, în pofida viabilității lor, nu este o condiție *sine qua non* pentru asigurarea contractilității cardiace. Acest proces al „siderării” miocardului după un episod ischemic a permis cardiocirurgilor să determine cauza disfuncției hemodinamice a mușchiului cardiac la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe inimă în condiții de circulație extracorporală [2]. Surpriza cea mare a fost descoperirea faptului că reperfuzia, adică restabilirea fluxului de sânge în zona ischemică, în loc să protejeze celule încă viabile ale miocardului, poate să agraveze dramatic procesul de lezare a lor. Cercetarea procesului de leziune ischemică-reperfuzională a fost și este scopul numeroaselor studii efectuate și în prezent, cele mai interesante dintre ele referindu-se la rolul apoptozei cardiomiocitelor în apariția acestui fenomen. Numeroasele studii ale bazelor biochimice ale acestui fenomen, definit ca precondiționare, este obiectul pentru elaborarea metodelor terapeutice noi, care ar permite restabilirea sau aprofundarea proceselor de protecție naturală a organismului legat de ischemie [3]. Mult mai importantă a fost descoperirea fenomenului de miocard hibernant, care a influențat cel mai puternic practica clinică actuală. De mai mult timp îngrijorarea clinicienilor este axată asupra monitorizării pacienților ce au suportat infarct miocardic și au fost supuși revascularizării inimii. Clinicienii nu au reușit să explice definitiv de ce la unii pacienți, după intervenția pentru revascularizare, a avut loc o îmbunătățire vizibilă și creșterea fracției de ejeție (EF – fracția de ejeție), în timp ce la alții nu a survenit nici o schimbare. Aceste îndoieli au fost excluse odată cu descoperirea fenomenului de hibernare, care constă în supraviețuirea cardiomiocitelor neoxigenate din cauza excluderii lor pe termen lung din activitatea sistolică [4]. În timpul reperfuziei, ca urmare a restabilirii fluxului de sânge la zonele anterior ischemizate ale mușchiului cardiac, crește rapid procesul de b-oxidare a acizilor grași și scade în mod paradoxal procesul de oxidare a piruvatului. Ca urmare a acestor fenomene, are loc inhibarea oxidării glucozei în mitocondrii, ceea ce duce la creșterea producției de ioni de H<sup>+</sup> și majorarea leziunii celulelor cardiace ischemizate. Astfel, se poate presupune că depresia ulterioară a lucrului miocardului în perioada de reperfuzie, în mare măsură, este influențată de oxidarea acizilor grași [1, 5].

Carmetadina aparține grupului de inhibitori ai b-oxidării, substanța activă fiind – trimetazidina; ea modifică favorabil metabolismul compușilor energetici și are proprietăți antiischemice, acționând la nivel celular, ceea ce se manifestă clinic printr-un efect antianginos și crește toleranța la efort fizic fără nici o modificare a ritmului cardiac sau a presiunii sistolice. Aceasta acționează prin inhibarea oxidării acizilor grași în miocite, ducând astfel la o creștere în paralel a oxidării glucozei. În al doilea rând, acționează asupra creșterii activității dehidrogenazei piruvatului, făcând posibilă restabilirea, afectată din cauza ischemiei, a oxidării glucozei. Ulterior, scade producerea ionilor de H<sup>+</sup>, reduce acidoza intracelulară și acumularea de calciu, de asemenea micșorează conținutul de radicali liberi după ischemie sau reperfuzie.

Astfel, trimetazidina limitează hotarele și durata siderării miocardului și reduce, de asemenea, fenomenul de hibernare a miocardului supus ischemiei cronice [6-8].

Carmetadina, se știe, are efecte benefice asupra miocardului ischemic la pacienții după angioplastie coronariană (PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) și by-pass coronarian (CABG - Coronary Artery Bypass Grafting).

**Scopul studiului.** Evaluarea efectului cardioprotector al Carmetadinei la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian, în timpul căruia are loc un dezechilibru semnificativ dintre oxidarea glucozei și acizilor grași în favoarea ultimilor, precum și creșterea concentrației acestora în zona ischemică, ceea ce constituie factorul de bază al leziunii de reperfuzie și al disfuncției miocardului, urmată ulterior de dereglări severe de ritm.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu diagnosticul de: Cardiopatie ischemică. Angor pectoral de efort CF II-III. Cardioscleroză postinfarct. Leziuni aterosclerotice bicoronariene sau tricornariene. IC II NYHA, pentru a fi evaluat efectul Carmetadinei asupra parametrilor hemodinamici ai inimii. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: bolnavi care au administrat doar terapia antiischemică de bază, și bolnavi care au administrat, pe lângă terapia antiischemică de bază, și Carmetadină 35mg de două ori pe zi. Vârsta în ambele grupuri a fost identică – vârsta medie în grupul de studiu și în grupul de control a fost, respectiv, 58,1 ± 8,7 și 57,6 ± 4,59 ani. În fiecare grup au

existat bărbați și femei. Toți pacienții au fost supuși intervenției chirurgicale pe cord: revascularizarea miocardului prin by-pass aorto-coronarian cu sau fără plastie de valvă mitrală. Carmetadina a fost administrată, la bolnavii din grupul de studiu, timp de 10-14 zile preoperatoriu și a continuat timp de 2 luni în perioada postoperatorie.

La pacienți au fost evaluați parametrii obiectivi, ecocardiografici (în special fracția de ejeție a ventriculului stâng) și frecvența apariției aritmiilor postoperatorii. Examenul ecocardiografic s-a efectuat la începutul tratamentului, în perioada postoperatorie precoce, la a treia, la a zecea zi, și la două luni postoperatoriu. În perioada preoperatorie la bolnavii din ambele grupuri nu au fost înregistrate diferențe semnificative.

**Rezultate.** Numărul mediu de grefe efectuate în ambele grupe a fost identic  $-3,03 \pm 0,82$  în grupul de studiu și  $3,36 \pm 0,64$ , respectiv, în grupul de control. La evaluarea episoadelor de aritmii în perioada postoperatorie (extrasistolii supraventriculare și ventriculare, pusee de fibrilație atrială, tahicardii), s-a constatat că, în pofida lipsei de diferențe semnificative statistic între grupuri, se atrage atenția asupra faptului, că frecvența apariției aritmiilor la pacienții tratați cu Carmetadină a fost mai mică decât în grupul de control. În grupul pacienților tratați cu Carmetadină au fost înregistrate 4 cazuri de aritmii cardiace, ceea ce constituie 20%, iar în grupul de control au fost înregistrate 7 cazuri de aritmii cardiace, ceea ce constituie 35% din numărul total de bolnavi. Ambele grupuri de pacienți nu se deosebeau semnificativ în ceea ce privește fracția de ejeție (FE) în perioada preoperatorie. Dar în perioada postoperatorie (la evaluarea ecocardiografică în a 10-a și 60-a zi), a fost observată o creștere semnificativă a fracției de ejeție la pacienții din grupul de studiu ( $7.2\% \pm 0.79$ ), în comparație cu grupul de control ( $3.5\% \pm 0.43$ ).

**Discuții.** Rezultatele publicate în literatura de specialitate asupra efectului curativ al trimetazidinei denotă existența unor opinii controversate. Unii cercetători sunt departe de dovezi clare ale unui efect cardioprotector direct al trimetazidinei, din cauza ignorării mecanismelor de acțiune a preparatului la nivel celular. Cu toate acestea, există o majoritate de cercetători care, prin studiile lor, confirmă efectul protector al trimetazidinei asupra inimii și rolul său deosebit în tratamentul anginei pectorale [10]. În literatura de specialitate există puține rapoarte, și adesea contradictorii, cu privire la efectul cardioprotector al trimetazidinei la pacienții ce au suportat revascularizarea chirurgicală a miocardului.

În lucrările lui Fabiani și al. a fost investigat un grup din 19 pacienți, inclusiv supuși intervenției chirurgicale pentru revascularizare chirurgicală – 10 pacienți, care au administrat trimetazidina în perioada preoperatorie și în timpul operației ca un aditiv la soluția cardioplegică, și alte 9 persoane care au fost grupul de control.

Studiul a arătat că la pacienții cărora li s-a administrat trimetazidină în perioada postoperatorie, activitatea ventriculului stâng, care a fost estimată utilizând indicatorul SWI (Stroke Work Index), s-a manifestat mai bine decât la pacienții din grupul placebo. Pe baza acestor rezultate, autorii sugerează că utilizarea trimetazidinei limitează riscul de leziune ischemică-reperfuzională și, de asemenea, îmbunătățește funcția ventriculului stâng în perioada postoperatorie [9, 11, 12].

Studiul efectuat la Clinica de Chirurgie Cardiaca a Universității de Medicină din Lodz, este unul dintre cele câteva studii de evaluare a efectului trimetazidinei privind îmbunătățirea parametrilor postoperatorii la pacienți după revascularizare chirurgicală. Rezultatele acestui studiu arată că utilizarea trimetazidinei la pacienții operați pentru boli coronariene este eficient și sigur, dar trebuie să fie efectuate studiile clinice randomizate multicentrice pentru a confirma în mod neechivoc eficiența sa și, în cazul rezultatelor pozitive, de a introduce preparatul în tratamentul standard pentru pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord [13].

**Concluzii.** Acest studiu ne-a sugerat că Carmetadina, administrată în doză de 70 mg/zi, în perioada pre- și postoperatorie, are un efect cardioprotector asupra mușchiului inimii, protejând cordul de leziunea ischemică-reperfuzională, accelerând astfel restabilirea proprietăților hemodinamice ale inimii în perioada postoperatorie, care duce, ulterior, la micșorarea complicației sub formă de episoade de aritmii, precum majorarea funcției de pompă a ventriculului stâng.

Astfel, obținând o restabilire mai rapidă a pacienților și o durată mai scurtă de spitalizare, aducem un beneficiu economic și social destul de evident.

#### Referințe bibliografice

1. Wysocki H. *Cardioprotection – promise or disappointment*. *Terapia*, 2004; 9: 23–9.
2. Kubler W., Haas M. *Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles*. *Heart* 1996; 75: 330–3.
3. Okonski P., Szram S., Banach M., et al. *Wpływ L-argininy na wydzielanie tlenku azotu i funkcje hemodynamiczna izolowanego miesnia sercowego szczura poddanego zimmemu kardioplegicznemu niedokrwieniu i reperfuzji*. *Przegl Lek*, 2004; 61: 789–93.
4. Dobson G.P. *Organ arrest, protection and preservation: natural hibernation to cardiac surgery*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2004; 139: 469–85.
5. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., et al. *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions*. *Cardiovasc Res.*, 1997; 33: 243–57.
6. Williams F.M., Tanda K., Williams T.J. *Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits*. *J. Cardiovasc Pharmacol*, 1993; 22: 826–33.
7. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H., et al. *Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography*. *Am J Cardiol.*, 1998; 82, 5A: 42K–49K.
8. Grynberg A. *Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents*. *Curr Pharm Des.*, 2005; 11: 489–509.
9. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I., et al. *Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery*. *J Cardiovasc Surg. (Torino)*, 1992; 33: 486–91.
10. Okonski P., Szram S., Mussur M., et al. *Effect of L-arginine on oxygen consumption and haemodynamic function of rats heart exposed to cold cardioplegic ischaemia and reperfusion*. *Ann Transplant*, 2002; 7 (2): 28–31.
11. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A., et al. *Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart*. *Eur Heart J.*, 1993; 14 (suppl G): 12–7.
12. Belardinelli R. *Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy*. *Rev Port Cardiol.*, 2000; 19 (suppl 5): V35–9.
13. Banach M., Fila M., Gruda J. i wsp. *Cytoprotekcyjny wpływ podawania trimetazydiny na miesien sercowy u pacjentow w okresie srodoperacyjnym i pooperacyjnym*. *Materiały konferencyjne*, Gdansk, 1999; 29.

#### Rezumat

Până în prezent, au fost publicate rezultatele care ne arată ca trimetazidina are un efect cardioprotector pe modelele experimentale de leziune ischemică-reperfuzională. Acest studiu demonstrează că, adăugând trimetazidina la tratamentul de bază, putem îmbunătăți funcția de pompă a ventriculului stâng la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian în condiții de circulație extracorporală.

Trimetazidina este un medicament antiischemic ce se utilizează în tratamentul anginei pectorale, posedând efecte cardioprotectoare fără a provoca dereglări hemodinamice semnificative. Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului cardioprotector al Carmetadinei la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian, prin reducerea stresului oxidativ și descreșterea episoadelor disritmiilor cardiace.

Concluzia noastră este că administrarea Carmetadinei în perioada pre- și postoperatorie la pacienții operați prin by-pass aortocoronarian, are un efect cardioprotector asupra mușchiului inimii, protejând cordul de leziunea ischemică-reperfuzională, accelerând astfel restabilirea proprietăților hemodinamice ale inimii în perioada postoperatorie, care duce, ulterior, la micșorarea complicației sub formă de episoade de aritmii, și la majorarea funcției de pompă a ventriculului stâng.

#### Summary

Previous investigations have consistently shown that the piperazine derivative trimetazidine (TMZ, 1-[2,3,4-trimethoxybenzyl] piperazine, dihydrochloride) has cardioprotective effects in the experimental ischemia-reperfusion model. This study sought to assess whether the long-term addition of trimetazidine to conventional treatment could improve left ventricular function in patients with coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB).

Trimetazidine is an anti-ischemic agent that is used to treat angina and it has cardioprotective effects without inducing any significant hemodynamic changes. The aim of this study was to investigate the effect of preoperative and postoperative use of carmetadine on the reduction of oxidative stress during coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB) and decreases the episodes of postoperative cardiac dysrhythmia.

We conclude that pre- and post-treatment with trimetazidine has some beneficial effects in protecting the myocardium and decreasing myocardial injury during the cardioplegic arrest period in open heart surgery without affecting postoperative hemodynamics. The addition of trimetazidine to standard treatment has been shown to improve left ventricular (LV) function and decreases the frequency of cardiac dysrhythmia in patients with CABG with CPB and cardioplegic arrest.

### Резюме

Ранее были опубликованы результаты которые указывают, что триметазидин имеет кардиопротекторный эффект на экспериментальных моделях ишемических-реперфузионных повреждений. Данное исследование показывает что, добавляя триметазидин к основному лечению, можно улучшить насосную функцию левого желудочка у пациентов подверженным реперфузии миокарда, при помощи аортокоронарного шунтирования в условиях экстракорпорального кровообращения.

Триметазидин является противоишемическим препаратом и используется для лечения стенокардии, обладая кардиопротекторными эффектами без вызывания серьезных гемодинамических нарушений. Целью данного исследования была оценка кардиопротекторного влияния карметадина у пациентов подвершихся реперфузии миокарда при помощи аортокоронарного шунтирования путем уменьшения оксидативного стресса и сокращения эпизодов сердечных дисритмий.

Наш вывод состоит в том, что прием карметадина в до- и послеоперационном периоде пациентами, оперированными по поводу аортокоронарного шунтирования, оказывает кардиопротекторный эффект на мышцу сердца, защищая сердце от ишемических-реперфузионных повреждений, ускоряя тем самым восстановление гемодинамических свойств сердца после операций, что приводит впоследствии к уменьшению осложнений в виде эпизодов аритмий и к увеличению насосной функции левого желудочка.

## ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN DEZVOLTAREA RESTENOZEI INTRASTENT

Iea Grosul, dr. în medicină, Ion Popovici, dr. în medicină

IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** De la introducerea procedurilor coronariene percutane (PCI), în 1977, de către Andreas Grüntzig, această procedură a devenit pe larg utilizată în tratamentul anginei pectorale. La începuturile utilizării acestei metode se efectua dilatarea simplă cu balon a stenozelor coronariene. Un dezavantaj esențial al acestei metode, pe termen lung, era restenoza, proces ce determină îngustări arteriale recurente la nivelul intervenției, cauzat în mare parte de remodelarea negativă arterială ce se dezvoltă preponderent în primele 4-6 luni post-PCI și afectează 25-50% din pacienți. Folosirea stenturilor previne remodelarea arterială negativă și reduce rata restenozei: la 15-30% în cazul stenturilor metalice simple (BMS) și 3-8% în cazul folosirii stenturilor farmacologic active (DES). Această reducere în cazul DES se datorează eliberării substanței farmacoactive care inhibă răspunsul inflamator, proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede, împiedicând reendotelizarea stentului și diminuând riscul de restenoză.

Denudarea endoteliului vascular pe care o presupune această manevră expune la riscuri, principalul fiind tromboza acută ce survine după anularea tratamentului antiagregant. De asemenea, sunt o serie de pacienți care nu tolerează remediile antiplachetare sau au contraindicații la acest tratament [1]. În aceste circumstanțe, aproximativ 13,3% dintre pacienții cu DES vor necesita intervenții de revascularizare coronariană (la nivelul vasului-țintă sau altui vas coronarian) pe parcursul primului an după implantarea stentului [2]. S-au reușit progrese semnificative în prevenirea și tratamentul restenozei, dar ea rămâne o problemă a cardiologiei intervenționale. Unele studii au relevat că restenoza reprezintă un predictor independent de mortalitate la 4 ani după stentare [3].

Triggerii și mecanismele patofiziologice ale restenozei intrastent (RIS) nu sunt pe deplin elucidate, dar atât studiile experimentale, cât și cele clinice au demonstrat o activare marcată a răspunsului inflamator local și sistemic după implantarea stentului, sugerând că inflamația joacă un rol important în dezvoltarea proliferării neointimale și ulterior a RIS. Proliferarea neointimală se poate considera un proces de regenerare al peretelui arterial, ca răspuns la leziunea mecanică acută provocată de implantarea stentului. Această fază acută a RIS este caracterizată de activarea plachetară și tromboza ulterioară, asociate de recrutarea la nivelul ariei intinale a monocitelor, neutrofilelor și limfocitelor, care produc o serie de factori mitogeni și chemotactici. Astfel se inițiază răspunsul inflamator cronic ce determină ulterior proliferarea aberantă a celulelor musculare netede localizate din tunica medie și migrarea lor spre leziunea neointimală. Suplimentar, aceste celule musculare netede manifestă un fenotip secretor și sintetizează din abundență matrice extracelulară, spre deosebire de celulele musculare netede din arterele normale, caracterizate printr-un fenotip contractil manifestat prin expresia proteinelor contractile și o activitate proliferativă și migratorie redusă. Răspunsul sistemic la inflamația locală cauzată de implantarea stentului este strict individual și poate fi considerat un predictor al restenozei [4-7].

### **1. Factorii genetici**

A fost demonstrat că polimorfismul genelor ce reglează răspunsul inflamator este implicat în procesul de restenoză. Spre exemplu, IL-1 reglează mitogeneza celulelor musculare netede, răspunsul trombogenic al celulelor endoteliale, aderența leucocitară și permeabilitatea vasculară. În cazul anumitor polimorfisme genetice, producerea antagonistului ei natural (IL-1ra) este crescută și aceasta determină un risc mai mic pentru restenoză, în special la pacienții tineri [8].

### **2. Studii patologice**

Cele mai convingătoare dovezi referitor la rolul inflamației în procesul de restenoză au fost obținute prin analiza segmentelor de artere umane. Recrutarea leucocitelor la nivelul segmentului de vas stentat poate fi observată din primele 10-15 min. după stentare. Infiltratele inflamatorii conțineau predominant macrofagi, un număr mic de limfocite T și rar limfocite B. Densitatea celulelor inflamatorii la nivelul neointimei s-a corelat proporțional cu volumul neointimal, iar numărul mediu al acestora a fost de 2,4 ori mai mare și procentajul neointimei ocupate de macrofagi a fost de 3 ori mai mare în cazul dezvoltării restenozei. Volumul neointimal și numărul celulelor inflamatorii este mai mare în jurul firelor stentului care pătrund în nucleul lipidic al plăcii aterosclerotice, comparativ cu cele ce se găsesc în contact cu placa fibroasă sau vasul intact [1, 9].

### **3. Mecanisme inflamatorii implicate în răspunsul vascular la leziune**

După lezarea vasului, celulele endoteliale mobilizează molecule de adeziune. Selectinele inițial mediază adeziunea trombocitelor și leucocitelor la nivelul endoteliului, iar integrinele determină migrarea transendotelială a celulelor inflamatorii. Integrina Mac-1 (CD11b/CD18) este prezentă pe monocite și neutrofile și pare să joace un rol central în recrutarea leucocitelor după lezarea vasculară. Mac-1, de asemenea, amplifică răspunsul inflamator prin inducerea activării neutrofilelor, sintezei moleculelor de adeziune și chemokinelor. Citokinele proinflamatorii reprezintă stimuli chemotactici pentru migrarea leucocitelor la nivelul intimei. De exemplu, proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1) pare să fie responsabilă direct de migrarea monocitelor la nivelul leziunii. Suplimentar la MCP-1, factorul de stimulare al coloniilor monocitare (M-CSF) contribuie la diferențierea monocitelor în macrofage și multiplicarea acestora la nivelul intimei. Celulele T, care se găsesc la nivelul leziunii intinale, de asemenea elaborează citokine inflamatorii, de ex. interferonul- $\gamma$  și limfotoxina (factorul de necroză tumorală [TNF]- $\beta$ ) care, la rândul lor, stimulează macrofagii, celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare. Ultimele secretă enzime speciale care degradează elastina și colagenul ca răspuns la stimulii proinflamatori, aceasta permițând migrarea celulelor musculare netede spre intima vasului lezat [1].

#### **a) Monocitele circulante**

D. Fukuda și al. au determinat la 107 pacienți numărul de monocite circulante în sângele periferic, imediat înaintea implantării stentului și pe parcursul a 7 zile după intervenție. Ei au stabilit că numărul monocitelor circulante a crescut în dinamică și a atins un maximum la a 2-a zi după stentare. Și numărul maximal de monocite a demonstrat o corelație semnificativă cu volumul neointimal la

nivelul stentului după 6 luni de monitorizare. Restenoza a fost stabilită angiografic la 22 de pacienți, iar în cazul lor numărul de monocite circulante a fost semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții fără restenoză [10]. Navarro-Lopez și al. au demonstrat că, la 6 luni după PCI, pacienții cu stenoză intrastent prezentau o activitate inflamatorie crescută, manifestată prin creșterea numărului limfocitelor CD3+/CD56+ citotoxice și cel al monocitelor CD11b activate [11].

#### **b) Receptorul Mac-1**

Adeziunea leucocitelor la nivelul arterelor lezate se efectuează printr-o varietate de mecanisme selectin- și integrin dependente. În special, recrutarea leucocitelor la nivelul zonelor de inflamație extravasculară este mediată de subfamilia b2 a integrinelor. Dintre acești receptori, Mac-1 (CD11b/CD18/aLb2) se asociază cel mai frecvent cu restenoza. El reglează procesele de adeziune și inflamații; este capabil să fixeze fibrinogenul, molecula-1 de adeziune intercelulară și factorul X – liganzi care se află din abundență la nivelul vasului lezat. Mac-1 este, de fapt, principalul receptor al fibrinogenului pe leucocite, facilitând adeziunea și transmigrarea neutrofilelor și monocitelor la nivelul zonelor de depunere a fibrinei și trombocitelor [1].

T. Inoue și al., când au efectuat o analiză a gradientului transcárdiac (valoarea sângelui din sinusul coronar minus valoarea sângelui periferic) al CD11b (subunitatea alfa a Mac-1) în cazul pacienților supuși angioplastiei prin balon sau implantare de stent, au observat o diferență esențială între aceste două proceduri. Gradientul CD11b la 48 de ore a crescut preponderent după stentare, iar în cazul angioplastiei prin balon el a fost mai puțin semnificativ. Totuși, gradientul CD11b la 48 de ore după procedură a corelat independent cu restenoza în ambele grupe [12]. C. Rogers și al. au administrat anticorpi anti-CD11b la iepuri imediat înainte și la fiecare 48 de ore după dilatarea cu balon sau stentare la nivelul arterelor iliace. Ei au determinat o descreștere a volumului neointimal în cazul animalelor tratate cu anticorpi specifici, sugerând că recrutarea și infiltrarea leucocitară este o componentă importantă a răspunsului neointimal la lezarea vasului determinată de balon sau stent [13].

#### **c) Proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1)**

Chemokinele reprezintă o grupă de citokine chemotactice produse de o serie de celule, inclusiv celulele endoteliale, celulele musculare netede și leucocite sub influența citokinelor proinflamatorii și a factorilor de creștere. MCP-1 este prototipul subfamiliei CC a chemochinelor, posedă o activitate chemotactică mai pronunțată pentru monocite și limfocitele T și stimulează producerea de monocite a citokinelor și moleculelor de adeziune. Deoarece un nivel majorat al MCP-1 a fost înregistrat la pacienții cu infarct miocardic, insuficiență cardiacă și după angioplastie, această chemochină probabil este un factor-cheie în inițierea procesului inflamator și menținerea răspunsului proliferativ la lezarea vasculară. F. Cipollone și al. au relatat că după angioplastia prin balon nivelul plasmatic al MCP-1 a crescut și a rămas majorat la pacienții care au dezvoltat ulterior restenoză [14]. Aceleași date au fost obținute și de J. Gilbert și al. în cazul stentării [1]. În contrast cu angioplastia prin balon, stentarea determină o eliberare mai îndelungată a chemochinelor, nivele majorate ale ARNm pentru IL-8 și MCP-1 fiind observate și la 14 zile după stentare. De asemenea, la nivelul arterelor stentate recrutarea precoce de neutrofile a fost urmată de o acumulare prelungită de macrofage [15].

În studii pe animale, C. Horvath și al. au demonstrat că blocarea receptorilor MCP-1 a fost eficientă în micșorarea hiperplaziei neointimale după stentare, iar K. Ohtani și al. au relevat că transfectarea genei MCP-1 mutante a inhibat infiltrația și activitatea monocitară la nivelul arterei stentate, a redus dezvoltarea hiperplaziei neointimale, expresia locală a MCP-1 și citokinelor inflamatorii. Aceasta demonstrează că inhibarea inflamației mediate de MCP-1 este eficientă în reducerea restenozei experimentale [16, 17].

#### **d) Proteina C-reactivă (PCR)**

PCR este sintetizată la nivelul ficatului, ca răspuns la acțiunea citokinelor, în special IL-6. Câteva studii (M. Gottsauner-Wolf, 2000; A. Gasparone, 1998) au demonstrat că implantarea stentului este asociată de creșterea PCR, nivelele acesteia fiind semnificativ mai mari în cazul pacienților cu restenoză [8]. Creșterea nivelului PCR este mai semnificativă în cazul plăcilor stabile, comparativ cu cele instabile, deși valoarea absolută a PCR a fost mai mare în ultima grupă. La pacienții cu angină stabilă și valori inițiale normale ale PCR, implantarea reușită a stentului determină o creștere rapidă a ei, cu un maximum la 48 de ore. PCR determină activarea pe calea clasică a complementului, induce secreția IL-6 și endotelinei-1, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NO-sintetazei la nivelul

celulelor endoteliale, activează expresia citokinelor de către macrofage și amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori [1].

#### **e) Alți marcheri ai inflamației**

G. Montalescot și B.M. Rahel au găsit că nivelele înalte ale fibrinogenului corelează cu restenoza după angioplastie. Restenoza a fost mai frecventă la pacienții cu valori ale fibrinogenului mai mari de 3,5 g/l comparativ cu cei cu valori mai mici de 3,5 g/l. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că produsele de degradare ale fibrinei stimulează proliferarea celulelor musculare netede la nivelul neointimei [18, 19]. M. Jaster și al. au determinat numărul trombocitelor fibrinogen-pozitive la pacienții cu infarct miocardic supuși PCI și au stabilit că el era semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat RIS [3].

A. Aggarwal și al. au demonstrat că nivelul ligandului CD40 solubil a fost maximal în primele 10 min. post-PCI și ar putea fi considerat un marker inflamator precoce după stentare [20]. La pacienții la care s-a înregistrat un nivel mai înalt al IL-6 imediat după stentare crește riscul de restenoză. Asocierile între metaloproteazele matriceale (MMS) și afectarea vasculară a fost demonstrată în studii pe animale și umane. Nivelele circulante ale formelor active ale MMP-3 și -9 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu restenoză în anamneză [21].

Pentraxina 3 (PTX3) este un membru al familiei pentraxinelor cu lanț lung și se sintetizează la nivelul focarului inflamației de către diverse celule, inclusiv monocite/macrofage, celule endoteliale, celule musculare netede, fibroblaști și adipocite. Spre deosebire de PCR, un reprezentant clasic al familiei pentraxinelor cu lanț scurt, PTX3 nu se sintetizează în ficat, sugerând că concentrația acesteia ar reflecta gradul inflamației la nivelul peretelui vascular lezat. N. Kotooka și al. menționează că PTX3 ar putea fi un nou marker al inflamației induse de implantarea stentului și un predictor al hiperplaziei neointimale [22].

Într-un studiu pe animale, realizat de S.M. Damrauer, a fost stabilit că proteina A20, prin micșorarea infiltrației macrofagale ca răspuns la leziunea vasculară, determină scăderea sintezei proteinelor de adeziune, chemokinelor și angiogenezei adventiciale și prin aceasta contribuie la micșorarea inflamației locale. A20 inhibând, de asemenea, secreția de către celulele musculare netede a MCP-1, expresia ICAM-1 (molecula-1 de adeziune intercelulară) și VEGF (factorul de creștere endotelial vascular), determină micșorarea hiperplaziei neointimale și restenozei [23].

#### **4. Rolul statutului inflamator pre-PCI**

Statutul inflamator înainte de implantarea stentului nu este același la toți pacienții. D.H. Walter și al. au determinat că nivelele mai înalte ale PCR pre-PCI au corelat cu un risc mai mare pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare majore și RIS, iar A. Buffon și al. au demonstrat că nivelele inițiale ale PCR și amiloidul seric A au reprezentat predictori independenți ai restenozei. Cantitatea de IL-1 $\beta$  produsă de monocite a corelat direct cu volumul neointimal, pe când expresia CD66 de către granulocite a prevenit hiperplazia neointimală [8]. Gradul inițial al inflamației de la nivelul plăcii aterosclerotice, de asemenea, este un predictor al restenozei, implantarea stentului amplificând răspunsul inflamator deja existent la nivelul peretelui arterial. Deoarece statutul inflamator atât local, cât și cel sistemic, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea restenozei, determinarea inițială a marcherilor inflamației ar trebui să se efectueze în scopul stratificării riscului post-PCI.

#### **5. Stenturile farmacologic active (DES)**

A fost efectuată o analiză comparativă a răspunsului inflamator indus de implantarea BMS și DES. A. Dibra și al. au determinat nivelul PCR în dinamică la pacienții cu SES (stenturi farmacologic active eliberatoare de sirolimus) și BMS în cadrul unui trial randomizat. Valorile medii ale PCR înainte și după stentare au fost asemănătoare în ambele grupe. J.J. Li și al. au determinat că concentrația PCR și IL-6 peste 24 de ore de la stentare a fost semnificativ mai mare atât la pacienții cu BMS, cât și la cei cu SES, comparativ cu valorile inițiale. Totuși, valorile PCR și IL-6 au fost mai înalte la pacienții cu BMS. La 8 luni după stentare restenoza a fost mai frecventă la pacienții cu BMS, deși nivelele PCR și IL-6 erau similare în ambele grupe [24]. Alt studiu, realizat de G. Sardella, a relevat că nivelele IL-1 $\beta$  și IL-6 s-au majorat semnificativ atât la pacienții cu BMS, cât și la cei cu DES la 20 min. după implantare, în comparație cu valorile inițiale [25]. Deci, eliberarea locală a citokinelor proinflamatorii se realizează în scurt timp după implantarea stentului, inclusiv DES, fapt explicat prin ruptura plăcii și traumatismul endoteliului. Aceste date indică lipsa efectului inhibitor al DES asupra eliberării

locale a mediatorilor proinflamatori în primele momente ale implantării lor. Efectul medicamentelor eliberate în scurt timp după stentare (sirolimus, paclitaxel) pare să fie incapabil de a inhiba răspunsul endoteliului la leziunea mecanică indusă de implantarea stentului [24].

Luând în considerare, că în cazul unor DES polimerul ce servește pentru eliberarea lentă a medicamentului nu se resoarbe, el poate declanșa de sine stătător un răspuns inflamator local. De ex., în studiile pe animale s-a determinat că polimerile durabile în cazul RES (stenturi farmacoactive eliberatoare de rapamicină) – polietilen-co-vinil-acetatul [PEVA] și poli-n-butil-metacrilatul [PBMA] și în cazul PES (stenturi farmacoactive eliberatoare de paclitaxel) – polistiren-b-izobutilen-b-stirenul provoacă un răspuns inflamator distinct. În cazul RES s-au evidențiat infiltrate gigantocelulare, pe când PES au provocat o reacție heterofil/eozinofilică. Aceasta s-ar putea explica prin apariția reacției de hipersensibilitate locală la polimerile non-erodabile, deoarece ea se amplifică doar după eliberarea completă a medicamentului. Aceste date indică faptul că DES ar putea provoca un răspuns inflamator cronic, care ar contribui la proliferarea neointimală între 6-8 luni și 2 ani. Contrar BMS, în cazul căro-ra apariția restenozei se înregistrează de obicei <6 luni, perioada de supraveghere în vederea apariției restenozei în cazul DES ar trebui să fie mai îndelungată. La moment există presupuneri că DES mai degrabă ar amâna, decât ar inhiba, apariția restenozei [26].

## **6. Rolul unor medicamente în prevenirea restenozei intrastent**

### **a) Glucocorticoizii**

Glucocorticoizii sunt agenți puternici antiinflamatori, influențează funcția plachetară, proliferarea celulelor musculare netede și sinteza de colagen. Ei pătrund ușor prin membrana celulară și se fixează de receptorii plasmatici specifici. Complexul receptor-steroid migrează spre nucleu și inhibă expresia genelor implicate în răspunsul imun și inflamator, în special eliberarea citokinelor. Glucocorticoizii, de asemenea, influențează numărul, distribuția și funcția tuturor tipurilor de leucocite, micșorând acumularea monocitelor/macrofagelor, neutrofilelor și eozinofilelor la nivelul inflamației. G. Pesarini și al. au studiat efectul terapiei cu prednizolon timp de 40 de zile asupra eliberării IL-6 și TNF- $\alpha$  de către monocitele circulante și proliferării neointimale după implantarea BMS. Ei au demonstrat că concentrația plasmatică a prednizolonului a corelat invers proporțional cu eliberarea IL-6 și TNF- $\alpha$  și activarea NF-kB de către monocite. Hiperplazia neointimală a fost mai mică în grupa tratată cu prednizolon și a corelat cu reducerea nivelului TNF- $\alpha$ .

Evaluarea marcherilor inflamației post-PCI, de ex., PCR, ar permite stratificarea riscului și indicarea unui tratament antiinflamator agresiv în cazul pacienților cu un risc înalt pentru dezvoltarea restenozei. Studiul IMPRESS a demonstrat că tratamentul cu prednizolon, pe parcursul a 45 de zile, la pacienții cu valori persistente majorate ale PCR, după stentare cu BMS a fost asociată cu reducerea evenimentelor coronariene la 12 luni și a restenozei la 6 luni. Este de notat, că această reducere a fost similară cu cea observată în trialurile în care s-au folosit stenturile farmacologice [27].

### **b) Bifosfonații**

Bifosfonații (BP) se folosesc în tratamentul patologiilor sistemului osos, de ex. osteoporoză, boala Paget și osteoliza indusă de tumori. Încapsularea BP în lipozomi (LIP-BP), un sistem eficient de transport al BP, evită captarea acestora la nivelul țesutului osos și permite transportarea acestora spre monocitele și macrofagele circulante. Inactivarea parțială și tranzitorie a monocitelor și macrofagelor de către LIP-BP a fost bine studiată în diferite patologii inflamatorii, inclusiv restenoza. Efectul antiinflamator ce a rezultat din depleția monocitar/macrofagală a fost examinat în cazul artritei, angiogenezei tumorale, inflamației la nivelul SNC, endometriozei și infarctului miocardic indus experimental. H. Epstein-Barash și al. au demonstrat că LIP-BP reduce hiperplazia neointimală și restenoza în studii pe animale. O singură administrare intravenoasă a BP (clodronat sau alendronat), încorporați în lipozomi în timpul inducerii leziunii acționează concomitent asupra mai multor vase, cu un efect de durată și reacții adverse minime. La momentul actual, o singură administrare intravenoasă a lipozomilor cu alendronat în prevenirea restenozei parcurge etapa II de cercetare clinică [28].

### **c) Statinele**

Câteva studii clinice (PRINCE, CARE, PROVE-IT TIMI 22, REVERSAL, TARA) au demonstrat efectul antiinflamator al statinelor, prin micșorarea expresiei în macrofage a moleculei-1 solubile de adezie intercelulară și secreției lipopolizaharid-indusă a IL-6 și FNT- $\alpha$  de către monocite și macrofage, reducerea nivelului PCR. D.H. Walter și al. [29] au demonstrat pentru prima dată că terapia cu sta-



tine reduce incidența RIS, fapt confirmat ulterior de H. Nashikawa, H. Kamishirado, M. Yoshikawa și alții. Unele studii au demonstrat micșorarea incidenței RIS, independent de efectul hipolipemiant al statinelor și nivelului PCR [30].

**Concluzie.** Inflamația deține un rol major în dezvoltarea restenozei, ca rezultat al hiperplaziei neointimale. Riscul pentru apariția RIS pare să depindă atât de gradul și persistența inflamației locale, cât și de răspunsul inflamator sistemic la implantarea stentului. Răspunsul inflamator sistemic, la rândul lui, poate amplifica procesul inflamator local. Determinarea citokinelor și proteinelor fazei acute poate fi importantă în depistarea pacienților cu risc crescut pentru dezvoltarea RIS și selectarea tratamentului individualizat. Abordarea terapeutică antiinflamatorie ar trebui să aibă ca scop nu doar inhibarea răspunsului inflamator local, dar și reducerea gradului inflamației sistemice.

#### Referințe bibliografice

1. Scott N.A., *Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 358-376.
2. Kishore R., Losordo D.W., *Gene therapy for restenosis: Biological solution to a biological problem*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; 42: 461-468.
3. Jaster M., Horstkotte D., Willich T., Stellbaum C., Knie W., Spencker S., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Rauch U., *The amount of fibrinogen-positive platelets predicts the occurrence of in-stent restenosis*. *Atherosclerosis* 2008; 197: 190-196.
4. Jian-jun L.I., *Inflammatory response, drug-eluting stents and restenosis*. *Chin Med J* 2008; 121(6): 566-572.
5. Li J.J., Li J., Nan J.L., Li Z., Zhen X., Mu C.W., Dai J., Zhang C.Y., *Coronary restenotic reduction of drug-eluting stenting may be due to its anti-inflammatory effects*. *Medical Hypotheses* 2007; 69: 1004-1009.
6. Skowasch D., Jabs A., Andrié R., Lüderitz B., Bauriedel G., *Progression of native coronary plaques and in-stent restenosis are associated and predicted by increased pre-procedural C reactive protein*. *Heart* 2005; 91: 535-536.
7. Mitra A.K., Agrawal D.K., *In stent restenosis: bane of the stent era*. *J Clin Pathol* 2006; 59: 232-239.
8. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C., *Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions*. *European Heart Journal* 2004, 25: 1679-1687.
9. Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D., Burke A.P., Virmani R., *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans*. *Circulation* 2002; 105: 2974-2980.
10. Fukuda D., Shimada K., Tanaka A., Kawarabayashi T., Yoshiyama M., Yoshikawa J., *Circulating monocytes and instent neointima after coronary stent implantation*. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 18- 23.
11. Navarro-Lopez F., Francisco A., Serra A., Enjuto M., Reverter J.C., Jimenez T., Betriu A., *Late T-lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism?* *Rev Espan Cardiol* 2003; 56(5): 465-472.
12. Inoue T., Sohma R., Miyazaki T., Iwasaki Y., Yaguchi I., Morooka S., *Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris*. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1057- 1062.
13. Rogers C., Edelman E.R., Simon D.I., *A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:10134-10139.
14. Cipollone F., Marini M., Fazia M., Pini B., Iezzi A., Reale M., Paloscia L., Materazzo G., D'Annunzio E., Conti P., Chiarelli F., Cuccurullo F., Mezzetti A., *Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 327-334.
15. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R., Kjelsberg M.A., Paolini J.F., Seifert P., Rogers C., *Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury*. *Vasc Med* 2003; 8: 1 -7.
16. Horvath C., Welt F.G., Nedelman M., Rao P., Rogers C., *Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted*, *Circ Res* 2002; 90: 488- 494.
17. Ohtani K., Usui M., Nakano K., Kohjimoto Y., Kitajima Y.S., Hirouchi Y., Li X.H., Kitamoto S., Takeshita A., Egashira K., *Antimonocyte chemoattractant protein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and monkeys*, *Gene Ther* 2004; 11: 1273- 1282.
18. Rahel M.B., Visseren F., Suttorp M.J., Plokker T., Kedler J., Jongh B.M., Bouter K.P., Diepersloot

R., *Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention*. Cardiovascular Research 2003; 60: 136-140.

19. Montalescot G., Ankri A., Vicaut E., Drobinski G., Grosgeat Y., Thomas D., *Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis*. Circulation 1995; 92(1): 31-8.

20. Aggarwal A., Blum A., Schneider D.J., Sobel B.E., Dauerman H.L., *Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention*. Coron Artery Dis 2004, 15: 471-475.

21. Jones G.T., Tarr G.P., Phillips L.V., Wilkins G.T., Rij A.M., Williams M.J.A., *Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis*. Atherosclerosis 2009; 207: 603-607.

22. Kotooka N., Ioue T., Fujimatsu D., Morooka T., Hashimoto S., Hikichi Y., Uchida T., Sugiyama A., Node K., *Pentraxin 3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening*. Atherosclerosis 2008; 197: 368-374.

23. Damrauer S.M., Fisher M.D., Wada H., Siracuse J.J., Da Silva C.G., Moon K., Csizmadia E., MacCariello E.R., Patel V.I., Studer P., Essayagh S., Aird W.C., Daniel S., Ferran C., *A20 inhibits post-angioplasty restenosis by blocking macrophage trafficking and decreasing adventitial neovascularization*.

Atherosclerosis 2010, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.029.

24. Gomes W.J., Buffolo E., *Coronary stenting and inflammation: Implications for further surgical and medical treatment*. Ann Thorac Surg 2006; 81:1918-1925.

25. Sardella G., Mariani P., D'Alessandro M., De Luca L., Pierro M., Mancone M., Porretta A., Accapezzato D., Fedele F., Paroli M., *Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina*. Thromb Res 2006; 117(6):659-64.

26. Finn A.V., Nakazawa G., Kolodgie F.D., Virmani R., *Temporal course of neointimal formation after drug-eluting stent placement*. J Am Coll Cardiol Intv, 2009; 2:300-302.

27. Pesarini G., Amoruso A., Ferrero V., Bardelli C., Fresu L.G., Perobelli L., Scappini P., Luca G., *Cytokines release inhibition from activated monocytes, and reduction of in-stent neointimal growth in humans*. Atherosclerosis 2010, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.004.

28. Epstein-Barash H., Gutman D., Markovsky E., Mishan-Eisenberg G., Koroukhov N., Szebeni J., Colomb G., *Physicochemical parameters affecting liposomal bisphosphonates bioactivity for restenosis therapy: Internalization, cell inhibition, activation of cytokines and complement, and mechanism of cell death*. J Control Release 2010, doi: 10.1016/j.jconrel. 2010.03.011.

29. Walter D.H., Schachinger V., Elsner M., Mach S., Auch-Schwelk W., Zeiher A.M. *Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation*. Am J Cardiol, 2000; 85: 962-968.

30. Yamawaki T., Yamada A., Fukumoto Y., Kishi T., Sobashima A., Kuwata K., Nakamura R., Sekiya M., Ando H., Okamatsu S. *Statin Therapy May Prevent Restenosis After Successful Coronary Intervention, Independent of Lipid-lowering Effect and PCR Level*. Fukuoka Acta Med, 2007; 98 (6): 260-269.

### Rezumat

Restenoza, după intervențiile coronariene percutanate, rămâne încă o problemă nerezolvată. Deși mecanismele patogenetice nu au fost pe deplin elucidate, numeroase date indică importanța răspunsului inflamator indus de leziunea vasculară în patogeniza restenozei. Intensitatea și persistența răspunsului inflamator local și sistemic la implantarea stentului este strict individual. Determinarea citokinelor și proteinelor fazei acute ar putea fi importantă în identificarea persoanelor cu risc crescut pentru dezvoltarea restenozei și indicarea tratamentului individualizat.

### Summary

Restenosis after percutaneous coronary interventions remains an unsolved clinical problem. Although the pathogenetic mechanisms have not been completely elucidated, increasing evidence indicates the importance of inflammatory responses to vascular injury in the pathogenesis of restenosis. The magnitude and persistence of the local and systemic inflammatory responses to stent deployment are highly individual. Measurement of cytokines and acute phase proteins may be important to identify subjects at high risk for restenosis and develop specific treatment tailored to the individual patients.

### Резюме

Рестеноз после коронарной ангиопластики остается еще нерешенным вопросом. Хотя патогенетические механизмы не были полностью выяснены, многочисленные данные свидетельствуют о важности воспалительного ответа, индуцированный сосудистой травмой в патогенезе рестеноза. Интенсивность и продолжительность местного и системного воспалительного процесса строго индивидуален. Определение цитокинов и белков острой фазы может иметь важное значение для выявления лиц группы риска развития рестеноза и назначения индивидуального лечения.

## INSUFICIENȚA MITRALĂ DEGENERATIVĂ – CONSIDERAȚII CHIRURGICALE ȘI ECOCARDIOGRAFICE ÎN EFECTUAREA OPERAȚIILOR PLASTICE RECONSTRUCTIVE

**Vitalie Moscalu**, dr. în medicină, **Nelea Ghicavii**, medic cardiolog,  
**Gheorghe Manolache**, dr. în medicină, **Iurie Guzman**, dr. în medicină,  
**Vladislav Morozan**, dr. în medicină, **Aureliu Batrînac**, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul de chirurgie cardiacă

**Introducere.** Pe parcursul ultimilor ani, observăm o creștere evidentă a numărului de bolnavi diagnosticați și operați de insuficiență mitrală degenerativă (IMD), care ocupă un loc de frunte ca etiologie, în majoritatea statisticilor privind cauza regurgitării mitrale. Per total, se consideră că insuficiența mitrală ca entitate patologică constituie cam o treime în ponderea generală a valvulopatiilor.

De mai mult de un deceniu, în valvulopatii decizia de tratament chirurgical nu se mai face în baza criteriilor obținute prin cateterism cardiac. Examenul ecografic a modificat ierarhia metodelor de diagnostic în gestionarea bolnavilor valvulari, devenind cel mai prețios în algoritmul de decizie, îndeosebi în sala de operație.

Chirurgia reconstructivă a valvei mitrale se bucură de multe avantaje, inclusiv: asigură o corecție efectivă și durabilă a afecțiunilor valvulare; contribuie la prezervarea funcției contractile, are o rată a complicațiilor specifice joasă; nu necesită tratament anticoagulant; are sinecost mic; mărește supraviețuirea de durată [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Dar, pe lângă toate, ea rămâne încă un deziderat în multe centre de chirurgie cardiacă, adeseori fiind aleasă o alternativă mai simplă, protezarea valvulară. Astfel, în centrele dedicate chirurgiei reparative a valvei mitrale, procentul de reconstrucții în IMD depășește 95% din cazuri [11, 12], statisticile recente din SUA (după baza de date STS) indică un procent de reparare a mitralei de circa 35% [2]. În Europa acest procent reprezintă circa 50% din cazuri, restul bolnavilor fiind supuși protezării valvulare. Contrar operațiilor reconstructive, protezele valvulare comportă o serie de probleme, care au fost pe larg elucidate în literatura de specialitate, cum ar fi: rată relativ înaltă a complicațiilor specifice (endocardita de proteză valvulară (EPV), tromboză, panus, leak paraprotetic, disfuncții ale valvelor mecanice și degenerarea valvelor biologice); prezența complicațiilor legate de tratamentul anticoagulant neadecvat. Pe lângă cele enumerate, se mai conturează și alte situații care trebuie luate în calcul, în cazul protezării valvulare: problema inelelor fibroase înguste la copii, problema gravidității la purtătoarele de valve, problema protezării valvulare la vârstnici.

Astăzi este evident, că succesul echipelor înalt specializate în reparări valvulare se datorează integrării ecocardiografiei în activitatea cotidiană a acestora. Alături de chirurgul expert, în platiile valvulare a apărut cardiologul, care posedă ecocardiografia, fiind prezent în sala de operație, capabil de a dialoga cu chirurgul, de a contribui la întocmirea planului chirurgical și de a evalua rezultatul intervenției chirurgicale.

Actualul studiu este dedicat prezentării unui algoritm de evaluare ecocardiografică a mecanismelor insuficienței mitrale în faza perioperatorie.

**Selecția bolnavilor candidați la reparare valvulară și momentul chirurgical.** Selecția bolnavilor care ar putea beneficia de reconstrucția valvei mitrale este meritul virtual al cardiologului care face examenul ecocardiografic și îndreaptă bolnavul spre cardiochirurg. În funcție de experiența personală a chirurgului, se va efectua o reparare, sau, dacă leziunea este prea complexă, se va alege protezarea.

## Diagnosticul etiologic ecografic în IMD

Patologiile degenerative mai des întâlnite sunt:

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

Regurgitarea mitrală poate fi rezultatul afectării oricărei părți a valvei mitrale și aparatului subvalvular sau poziționarea incorectă și perturbarea mecanicii acestor componente.

Studii histopatologice au demonstrat diferența de structură a foițelor valvulare la categoriile menționate, cu grade diverse de interesare a țesutului elastic, colagen și mixomatos.

**Degenerarea mixomatoasă:** este un proces genetic determinat de distrugerea și pierderea arhitectonicii normale a structurilor fibrilare, colagenice și elastice ale țesutului conjunctiv, cu acumularea mucopolizaharidelor acide fără semne de inflamație. La baza dezvoltării degenerării mixomatoase stă defectul biochimic ereditar de sinteză a colagenului de tipul III. Afectarea atinge stratul fibros, care are rolul de schelet al cuspei, astfel are loc perturbarea structurii și formarea îngroșărilor stratului spongios, ceea ce duce la pierderea rezistenței mecanice a cuspei. Ecocardiografic, valva se prezintă îngroșată (mai mult de 3 mm), cu contur neregulat, cu surplus de suprafață, cu ecogenitate scăzută, marginalele cuspele sunt răsucite, festoanele sunt suspendate în atriul stâng.

**Sindromul Marfan:** este o boală ereditară de tip autozom-dominantă a țesutului conjunctiv ce apare ca urmare a dereglării metabolismului proteic, ce duce la defecte în sinteza colagenului și elastine. Ecocardiografic, se determină cuspe mitrale festonate, cu îngroșări nodulare ce se prezintă printr-o ecogenitate sporită, suprafața cuspelor este mărită neuniform. Inelul fibros, cel mai frecvent, se prezintă dilatat, de obicei găsim aparatul subvalvular afectat, cordaje alungite sau chiar ruptura acestora.

Schimbările morfologice includ creșterea stratului mucos al cuspei, fibrele căreia se includ în stratul fibros, astfel perturbând integritatea ultimei. Ca rezultat, se afectează segmentul de cusă aflat între cordaje. Aceasta duce la prolabarea cuspei spre atriul stâng în timpul sistolei ventriculului stâng. Mai rar, acest fenomen este caracteristic pentru cordaje alungite sau slăbiciunea aparatului subvalvular.

**Displazia fibroelastică:** se afectează în special suprafața inferioară a cuspei prolabate, având straturile interne histologic intacte. Afectarea cuspei posterioare este mai frecventă decât a celei anterioare. Ecocardiografic, avem o cusă ondulată, „neîndemânică”, subțiată neuniform și alungită, cu prolabarea pronunțată a părților subțiate.

Criteriile diagnostice (ecografice) ale prolapsului valvei mitrale (PVM):

1) Principale: deplasarea cuspei anterioare în sistolă, mai jos de linia de coaptare în proiecția ax lung parasternal și în proiecția 4 camere acces apical. Prolabarea cuspelor în sistola târzie mai mult de 3 mm.

2) Adăugătoare: Prolabarea cuspelor în sistola târzie mai mult de 2 mm, prolaps holosistolic de 3 mm, în combinație cu suspendarea cuspelor în sistolă din poziția 4 camere.

3) Nespecifice: suspendare izolată a cuspelor în sistolă din poziția 4 camere.

Examenul ecografic transtoracic este metoda principală de diagnosticare și confirmare a expresivității prolapsului de valvă mitrală. Conform recomandărilor Asociației Americane de Cardiologie, indicațiile pentru un examen ecografic sunt:

- prezența semnelor auscultative de PVM;
- investigarea rudelor de prima linie, la care au fost determinate schimbări mixomatoase ale aparatului valvular;

- aprecierea riscului la pacienții cu diagnosticul de PVM confirmat;

- excluderea diagnosticului de PVM la persoanele cu semne clinice atipice.

Ecografia repetată de rutină la pacienții cu diagnosticul de PVM cu sau fără regurgitare mitrală ne semnificativă nu este obligatorie în cazul unei evoluții clinice stabile. Scopul principal al

ecocardiografiei este determinarea cantitativă și calitativă a regurgitării mitrale, pe care o obținem la evaluarea ultrasonografică în regimul doplerografiei și doplerului color. Ecografia permite aprecierea prezenței și expresivității procesului displazic (mixomatos sau fibro-elastic) și confirmarea rupturilor de cordaje. Ruptura de cordaje este una dintre cele mai serioase complicații ale PVM. Ecocardiografic, se înregistrează un jet regurgitant excentric, cauzat de prolabarea scalopului de cusă nesușținut de cordajul sau cordajele rupte ce poate fi evaluat din poziție apicală în patru camere. Reîntoarcerea unui volum impunător de sânge în atricul stâng nedilatat, cu pereții rigizi, duce la creșterea presiunii în venele pulmonare. Din poziția apicală în patru camere, cu ajutorul doplerului continuu poziționat la nivelul regurgitării tricuspidiene în atricul drept, putem determina nivelul presiunii pulmonare. Examenul ecocardiografic transtoracic, alături de examenul clinic, permite departajarea bolnavilor cu mitrala degenerativă în trei mari categorii etiologice – cei cu mitrală de tip Barlow, cei cu deficiență fibroelastică și bolnavii cu s-m Marfan și interesarea valvei mitrale, în afara de leziunea aortică eventuală.

Importantă este clasificarea etiologică a **insuficienței mitrale** înaintea intervenției, deoarece mitrala **de tip Barlow** este mai ușor de reparat, comparativ cu cea din deficiența fibro-elastică, unde textura valvei, fiind extrem de fină, cere multă precizie și experiență în tehnica chirurgicală, față de valva mixomatoasă, care, fiind mai redundantă, permite oarece libertate în executarea plastiei. Diagnosticul diferențial ecografic de Barlow și de deficiență fibroelastică se bazează pe redundanța și aspectul îngroșat, cu mobilitate excesivă, a mitralei Barlow, față de aspectul tipic de valvă și corzi foarte subțiri din deficiența fibroelastică. În plus, valva Barlow prezintă adeseori o remodelare sistodiastolică, cu subțierea acesteia în sistolă și îngroșarea în diastolă, datorită comprimării și decomprimării țesutului mixomatos (figura 1). Deficiența fibroelastică se întâlnește destul de rar; în experiența noastră nu depășește circa 10% din numărul bolnavilor operați.



*Figura 1.* Aspect intraoperator al unei valve de tip Barlow, cu redundanță excesivă de țesuturi ale cuspelelor valvulare

Alte forme etiologice de **mitrală degenerativă (s-m Ehler Danlos, s-m Larsen)** nu implică un comportament deosebit al chirurgului în sală și sunt extrem de rare ca frecvență.

**Concepte de evaluare ecocardiografică a aparatului mitral în insuficiența mitrală degenerativă.** După ani de experiență în evaluarea ecocardiografică și repararea insuficienței mitrale la bolnavii cu valvă degenerativă, au fost introduse noi concepte anatomo-funcționale privind judecarea mecanismelor insuficienței mitrale și strategia reparării acesteia.

Valva degenerativă suferă în timp un proces de lezionare progresivă, care începe, de obicei, cu prolabarea și ruptura unui scallop al foitei posterioare în circa 2/3 din cazurile de insuficiență mitrală de interes chirurgical. Datorită excesului de țesut mixomatos și calității diverse a țesutului elastic, atât aparatul mitral (corzi, foite, inel), cât și geometria valvei se deformează progresiv, ceea ce face ca repararea valvei, efectuată mai târziu, să fie mai laborioasă și cu rezultate în timp mai puțin satisfăcătoare.

**Analiza ecografică a aparatului mitral trebuie standardizată la un nivel foarte minuțios.** Valva trebuie considerată, metaforic vorbind, ca o structură dinamică complexă, formată din șase cus-

pide dispuse în perechi de câte două scallop-uri: scallop A1 vs P1; scallop-ul A2 vs scallop-ul posterior P2 și perechea A3 – P3. În analiza chirurgicală și ecografică, pentru stabilirea bilanțului lezional, la aceste șase perechi de cuspidе trebuie să adăugăm totdeauna cele două comisuri (figura 2).

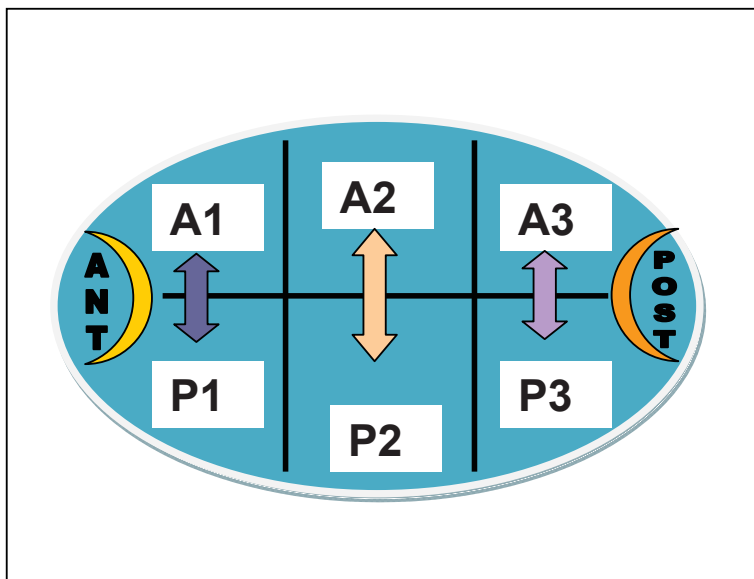


Figura 2. Divizarea convențională a segmentelor de valvă mitrală în scallop-uri la cuspele anterioară (A1, A2, A3), posterioară (P1, P2, P3) și comisuri (anterioară, posterioară), pentru a defini așa-numitul “scor al prolabării”.

Pentru a putea dialoga cât mai funcțional cu chirurgul, ecocardiografistul este bine să deseneze o schemă a valvei reprezentând cele șase scallop-uri și cele două comisuri, unde vor fi semnalate leziunile găsite la ecografie. Rezultă, astfel, un **scor de severitate** al leziunilor diagnosticate, care poate reprezenta, extrem de simplu, și într-o manieră grafică inclusiv, complexitatea situației anato-mo-ecografice: lezionarea unui scallop din 6, 2/6, 3/6, 4/6, 5/6 sau 6/6. Dacă adăugăm în reprezentare și situația celor două comisuri, realizăm că doar printr-o simplă reprezentare numerică (și/sau grafică) chirurgul este avertizat deja înainte de intrarea în sala operatorie asupra complexității cazului care trebuie operat.

Trebuie specificat, că atât comisura anterioară cât, mai ales, cea posterioară sunt aproape constant explorabile din examinarea transtoracică. Nu este neapărat nevoie să efectuăm examenul TEE pentru a diagnostica implicarea celor două comisuri, deși diagnosticul are în el o anumită componentă de extrapolare. Din proiecția apicală patru camere este suficient să înclinăm transductorul către sinusul coronar („în jos”, sau către planul canapelei de examinare), pentru a putea vizualiza comisura posterioară și în corespondență cu aceasta scallop-urile A3-P3. O leziune care interesează perechea A3-P3, mai ales când este importantă, cu siguranță va implica și comisura din vecinătate, adică pe cea posterioară. Vizualizarea comisurii anterioare, împreună cu scallop-urile A1-P1, se obține prin angluarea sondei din apical patru camere, către „în sus”, spre rădăcina aortei, cu o ușoară rotare a planului de examinare către umărul stâng. Perechea de scallop-uri A2-P2 este explorabilă cel mai bine din parasternal axul lung. Din axul parasternal scurt putem evalua valva mitrală în tăietură transversală, unde vom avea o imagine perfectă a ambelor comisuri și a celor șase scallop-uri ale mitralei. Din aceeași poziție, putem aprecia perfect topica perechilor de scallop-uri care creează defecte de coaptare sau deplasarea punctului de coaptare spre atriu stâng, sau, în cazuri mai grave, lipsa coaptării, prezența cleftului la un oarecare nivel și, de asemenea, putem măsura grosimea cuspelor.

Separat, este nevoie și de evaluarea **inelului mitral**, care se măsoară numai în proiecția parasternală axul lung. Este vorba de **inelul septo-marginal** care are valori considerate normale. Dacă vom măsura diametrul inelului mitral din poziția apical în patru camere, atunci dimensiunile lui normale trebuie să fie 30-32 mm. Nu se recomandă măsurarea inelului latero-lateral (intrecomisural), care nu are valoare practică în algoritmul de decizie chirurgicală. Ca regulă generală, pentru practica de fiecare zi, trebuie considerat că inelul este dilatat atunci când ventriculul stâng este dilatat, și că

această dilatare este oarecum direct proporțională. Mai rar, doar dilatarea izolată de atriul stâng poate determina dilatarea inelului septo-marginal al aparatului mitral.

Principala problemă a rezolvării chirurgicale a insuficienței mitrale este restabilirea coaptării adecvate a valvei mitrale. În prezența modificărilor morfologice limitate, pot fi efectuate operații plastice reconstructive: cuspoplastia prin suturare, anuloplastia inelului fibros și restabilirea aparatului subvalvular, protezarea izolată a cuspelor cu auto- sau xenopericard, rezeceția triunghiulară a cuspelor.

E de menționat că rezultatul bun al operației este determinat de aprecierea modernă și exactă a indicațiilor pentru o tactică sau alta.

**Analiza ecocardiografică a geometriei valvei mitrale în IMD.** Sunt deja clare astăzi atât ecocardiografiștilor, cât și chirurgilor, conceptele de **valvă mitrală floppy**, **valvă mitrală flail** ca și cel de **prolaps valvular mitral**. A fost definită ca **prolaps** situația în care coaptarea valvei mitrale are loc în interiorul atriului stâng, deasupra unei linii virtuale care intersectează inelul valvei la nivelul circumferinței acestuia. S-a ales ca punct de referință pentru definirea unei valve mitrale prolapsante proiecția ecografică parastrenală ax lung, datorită formei particulare, în formă de șa, a valvei mitrale. Vorbim de „**flail mitral valve**” când valva a pierdut coaptarea datorită rupturii uneia sau a mai multor corzi și fluctuează în sistolă în atriul stâng. **Mitrals floppy** reprezintă o forma avansată de degenerare a valvei în care alterarea interesează mai ales foilete, care prezintă deformări de tip digitiform bine vizualizabile în sistolă.

Acumulând o experiență proprie în platiile de valvă mitrală, cât și experiența altor clinici din lume care pot fi recunoscute ca experți în această problemă, a fost acceptat un concept în analiza valvei mitrale degenerative insuficiente: **conceptul de triunghi al coaptării, cel de corzi lungi, de prolaps marginal și de valvă ondulantă**. Ele permit chirurgului să-și construiască mai ușor un planing chirurgical orientativ preoperator.

Reamintim că monitorizarea ecocardiografică în dinamică a bolnavilor cu mitrală degenerativă arată că leziunile produse de boală sunt progresive datorită destabilizării geometriei valvulare prin excesul de țesut mixomatos și elastic.

Pentru analiza geometriei valvei mitrale și a deformării suferite de valvă în cursul bolii, folosim două repere: o linie care intersectează în două puncte coliniare inelul mitral pe circumferința sa. Un al doilea punct de reper este reprezentat de intersecția a două linii care unesc inelul mitral cu punctul în care coaptează foia anterioară cu cea posterioară. Se creează astfel un triunghi virtual, numit **triunghiul coaptării**. Acest triunghi reprezintă soluția găsită de natură pentru a permite unei structuri atât de subțiri cum sunt foilete mitrale să reziste, fără să se distrugă, unei presiuni sistolice ridicate, pentru un număr de peste 3 miliarde de bătăi de-a lungul unei vieți de 70 de ani.

La bolnavii cu valvă degenerativă, datorită excesului de țesut elastic și abundenței de țesut mixomatos, are loc o alungire progresivă a corzilor tendinoase cu deplasarea punctului de coaptare din ce în ce mai în sus, de la planul inelului mitral și pierderea progresivă a triunghiului de coaptare (figura 3).

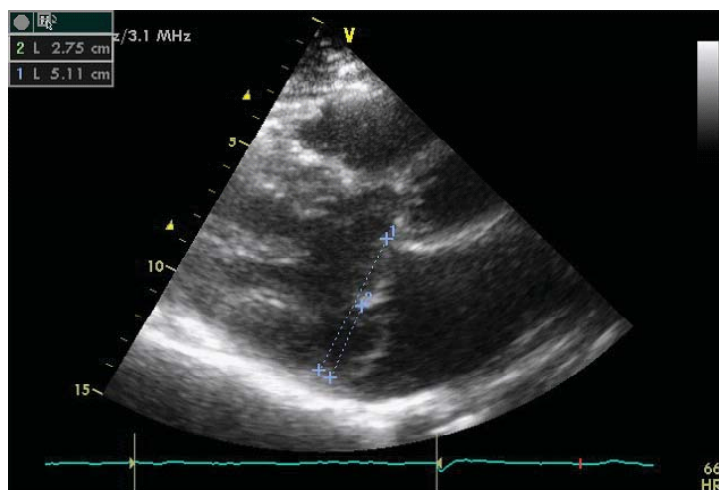
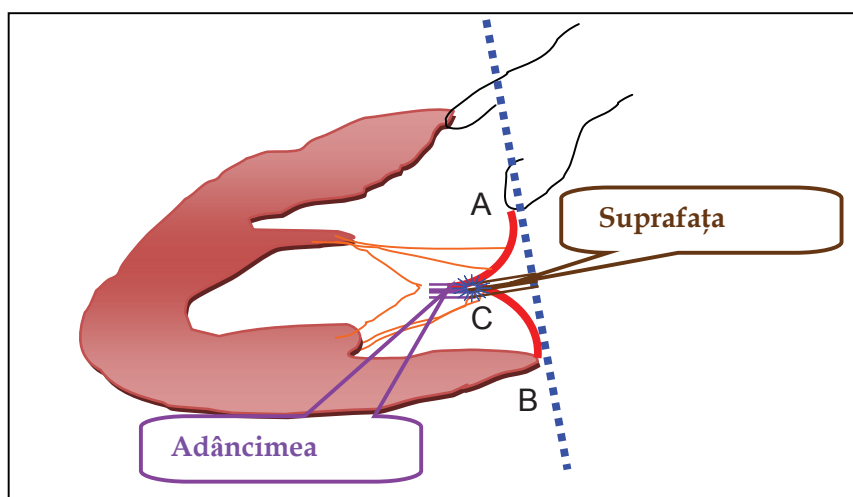


Figura 3. Prezentarea prolapsului de valvă mitrală în varianta clasică, când punctul de coaptare este situat mai sus de planul anular al valvei. Triunghiul de coaptare este răsturnat

Vorbim în acest caz de **conceptul de valvă mitrală cu corzi lungi**. La bolnavii cu corzi alungite punctul de coaptare rămâne în interiorul cavității ventriculare, imediat însă sub planul virtual al inelului valvular. Este de o importanță deosebită identificarea în faza preoperatorie a acestor bolnavi, mai ales pentru stabilitatea în timp a reparării. Stresul sistolic suportat de valva mitrală cu corzi lungi, care a pierdut așa-zisul triunghi de coaptare, este resimțit aproape în totalitate de corzile tendinoase, deoarece noua geometrie a valvei nu mai permite absorbirea și anularea forțelor vectoriale în sistolă, ca în cazul închiderii valvei în prezența formei triunghiulare. De aici și până la ruptura corzilor nu este decât o problemă de timp, deoarece „cheia de boltă” – acest triunghi al coaptării, care dădea soliditate valvei, a fost depășit și valva – destabilizată. Acest mod de a judeca valva mitrală se aplică atât în evaluarea preoperatorie, cât și în cea postoperatorie, după reconstruirea valvei în sala de operație.

**Conceptul de prolaps marginal** definește situația în care doar o parte din scallop prolapsează în interiorul atriei stâng și anume cea cuprinsă între marginea liberă a valvei și corzile de rezistență de nivelul doi, integre și normal inserate pe valvă. Nu avem de-a face cu un adevărat prolaps al valvei, deoarece punctul de coaptare nu invadează cavitatea atrială stângă deasupra inelului valvei, iar porțiunea de valvă situată deasupra corzilor de gradul doi este normală. Această situație, cel mai adesea întâlnită la nivelul foței anterioare, pe scallop-ul A2, necesită atenție deosebită, deoarece, nerecunoscută ca atare și nesemnaltă chirurgului, determină instabilitatea valvei și, de obicei, regurgitarea chiar imediat după reparare la controlul ecocardiografic postoperator (figura 4).



*Figura 4.* Criteriile ce demonstrează o coaptare perfectă a cuspelor valvei mitrale după reconstrucție – *adâncimea coaptării* se prezintă ca distanța de la planul inelar (AB) până la punctul de coaptare (C) (5 mm), și *lungimea coaptării* se definește ca lungime a suprafeței de contact al ambelor cuspe valvulare (ideal ar trebui să măsoare 6-8 mm)

A mai fost definită ca **valvă mitrală ondulantă** situația în care, datorită excesului de țesut miomatos, valva este atât de redundantă, că prezintă flutter diastolic al marginilor libere. Necesită, de asemenea, atenție din partea chirurgului, deoarece reprezintă o fază avansată de degenerare a valvei și impune găsirea de soluții tehnice pentru stabilizarea coaptării. Se asociază, de regulă, cu prolapsul valvei sau cel puțin cu „corzile lungi”.

În toate fazele de examinare a valvei mitrale degenerative, de la cea preoperatorie la cea intraoperatorie și în follow up, folosim conceptele de evaluare anatomico-ecografice descrise. În evaluarea ecografică postoperatorie imediată, urmărim cu multă atenție **restabilirea coaptării**. Se măsoară mai întâi lungimea suprafeței de coaptare a valvei, știind că suprafețele de coaptare cu lungimea de 6 mm dau stabilitate reparării, în timp, și evită recidiva regurgitării. Urmărim, de asemenea, **restabilirea geometriei valvei** și măsurăm înălțimea triunghiului de coaptare (figura 4). Evident, se evaluează dacă



există regurgitare rezidă și gradul acesteia în funcție de volumul și locul regurgitării, de anatomia și geometria valvei reparate.

**Alți parametri ecocardiografici de evaluare.** Algoritmul de evaluare a bolnavului cu insuficiență mitrală continuă cu evaluarea cavității ventriculare stângi, a atrului stâng, a presiunii pulmonare și, desigur, cuantificarea gradului de regurgitare. Toate aceste evaluări sunt executate conform practicii comune de examinare ecocardiografică.

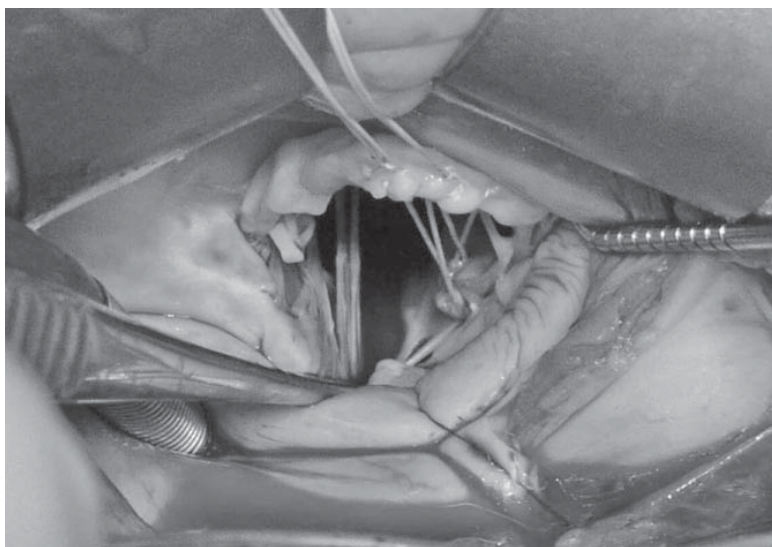
Examenul ecocardiografic contemporan se efectuează prin folosirea cuantificării regurgitării mitrale prin metoda PISA și prin măsurarea venei contracte. Este definită ca regurgitare severă situația în care bolnavul prezintă vena contractă  $>7\text{mm}$ , regiune de convergență evidentă și bine reprezentată (ce determină un volum regurgitant calculat  $>60\text{ml/m}^2$ , sau un ERO  $>0,4\text{cm}^2$ ), cu jeturi de dispersie mari ( $>8\text{ cm}^2$ ).

Metoda semicantitativă a dispersiei jetului de regurgitare în atrul stâng, deși ușor de obținut, este cel mai puțin recomandabilă. Dimensiunile atrului stâng în jurul valorii de 50mm obținute în modul M, parasternal ax lung în modul 2D și apical din patru camere, trebuie să atragă atenția pentru că reprezintă adeseori un semnal de pierdere a rezervei atriale și sunt bine corelate cu apariția FA în perioada postoperatorie, ca și în afara acestei perioade.

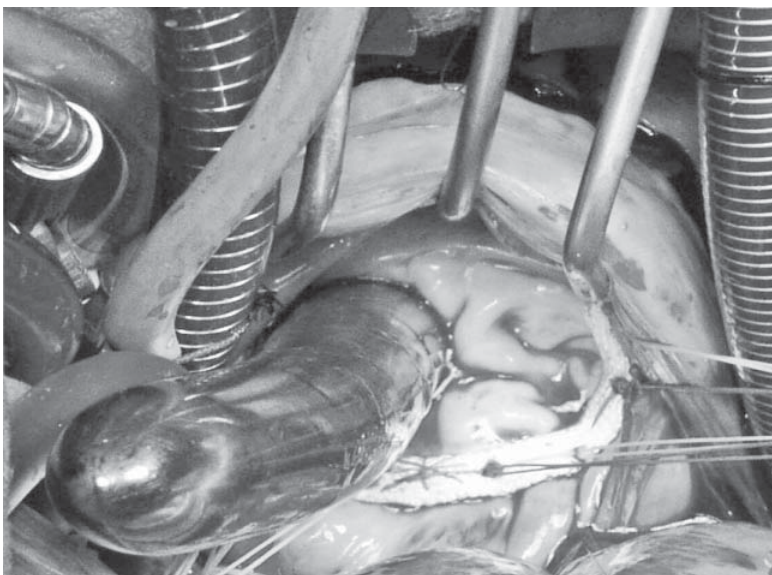
**Considerații ecografice și chirurgicale în efectuarea plastiilor de valvă mitrală.** Pentru a putea dialoga cu chirurgul, ecografistul are nevoie de un limbaj comun. **Standardizarea leziunilor** suferite de această structură dinamică, care este valva mitrală, reprezintă un prim pas în **standardizarea planningului chirurgical**. La anumite leziuni date sunt posibile câteva tehnici bine definite de rezolvare chirurgicală. De exemplu, pentru leziunea cea mai comună, ruptura de foiță posterioară la nivelul scallop-ului P2, cu lipsă de coaptare și flail, soluția cea mai folosită este rezecția quadrangulă a scallop-ului P2 (figura 5), cu alunecarea scallop-urilor P3 și P1 (sliding plasty) [13]. Sunt posibile și alte soluții, deși sunt mult mai rar folosite pentru acest tip de leziune – folosirea de corzi artificiale de Gore-tex, pentru restabilirea coaptării valvei la nivelul scallop-ului P2 (figura 6) [14, 15, 16, 17] sau a tehnicii „edge to edge” a lui Alfieri (figura 7), mai ales în valvele extrem de remaniate, cu interesarea și a foiței anterioare [18, 19]. De obicei, pentru a înlătura dilatarea inelului fibrotic, ca unul din mecanismele apariției incompetenței valvulare, se implantează un inel de suport ce stabilizează tehnicile reconstructive aplicate și contribuie la restabilirea coaptării cuspelor valvulare (figura 8).



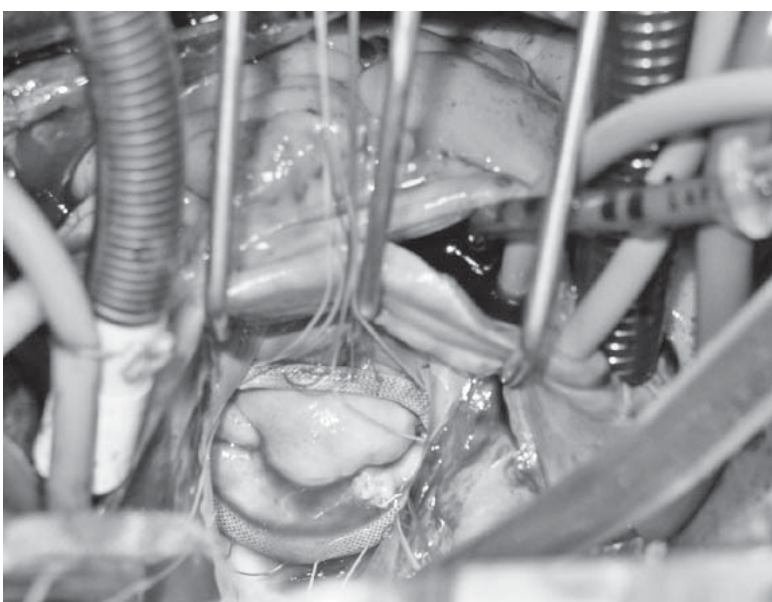
Figura 5. Rezecția cuspei posterioare a VM cu degenerare mixomatoasă



*Figura 6.* Aplicarea neocordajelor cu fire Gore Tex 5/0



*Figura 7.* Aplicarea tehnicii Alfieri de plastie a VM



*Figura 8.* Aspectul unei valve mitrale după reconstrucție complexă. Etapa anuloplastiei cu inel de suport. Injectarea soluției saline demonstrează o coaptare excelentă a cuspelor valvulare

În plus, la bolnavii cu etiologie degenerativă, foarte frecvent valva tricuspida suferă alterări structurale cu aspect de valvă prolapsantă sau chiar floppy. Dilatarea cavității ventriculare drepte trebuie foarte bine evaluată, deoarece, în funcție de gradul dilatării, se impune și tehnica de reparare a tricuspidei. Se acceptă anuloplastia De Vega pentru dilatării de inel tricuspidian mai puțin exprimate [20] și este de preferat anuloplastia tricuspidiană cu inel în cazul dilatărilor evidente [21, 22], care depășesc 50 mm. Trebuie, în general, considerat că regurgitarea tricuspidiană exprimă disfuncția sistolică latentă a ventriculului drept, mai ales dacă valva nu prezintă alterări de tip structural degenerativ, care să justifice insuficiența valvei. Ranforsarea inelului tricuspidian cu inel este făcută pe baza măsurătorilor transtoracice. Evaluarea intraoperatorie atât a gradului regurgitării tricuspidiene cât și a dimensiunilor inelului tricuspidian este foarte puternic influențată de hipovolemie și trebuie totdeauna evitată.

Cu acest mod de evaluare, și folosind aparate ecocardiografice digitale, chirurgul este informat deja la examinarea transtoracică asupra a 2/3 din leziunile pe care le are de tratat în sala de operație și poate stabili în mod absolut rezonabil strategia reparării înainte de a intra în sală. În acest fel, se poate pronunța cu o bună probabilitate asupra șanselor bolnavului oferite de echipa respectivă: de a beneficia de reparare sau din contra, de protezare. El trebuie însă să discute cazurile și să vizioneze examenul împreună cu ecocardiografistul. Acest dialog este, de fapt, un transfer bilateral de informație, care se completează apoi în sală prin vizionarea leziunii de către cardiolog și prin verificarea ecografică postoperatorie a strategiei și a tehnicii reparatorii.

Astăzi există tendința din ce în ce mai evidentă de a opera valva degenerativă cât mai precoce. Aceasta permite o abordare chirurgicală mai ușoară în unele cazuri și o stabilitate mai bună în timp a reparării valvei [23, 24, 25, 26, 27, 28]. În orice caz, indicațiile de tratament chirurgical acceptate astăzi sunt pentru toți bolnavii simptomatici, iar pentru cei asimptomatici se acceptă intervenția în cazul bolnavilor cu grad sever de insuficiență, când fracția de ejeție rezultă <60%, diametrul ventriculului stâng în sistolă >45 mm la examene seriate sau indicizat >26 mm/m<sup>2</sup> (clasa I°). Presiunea în artera pulmonară >50 mmHg, atriul stâng dilatat, ca și apariția FA, sunt considerate în clasa IIb privind intervenția chirurgicală la bolnavul asimptomatic.

În concluzie, mesajul principal care reiese din experiența proprie, cât și din experiența altor centre, este că repararea IMD este posibilă folosind colaborarea strânsă dintre un cardiolog dedicat, specialist în ecocardiografie și un chirurg expert, profilat în repararea valvulară. În algoritmul de evaluare ecocardiografică este nevoie de o analiză a anatomiei valvei, a geometriei acesteia și a mecanismelor care au determinat producerea incompetenței valvulare. Este obligatorie localizarea leziunilor, pentru a putea stabili un dialog cu chirurgul și pentru alegerea unui planning chirurgical înainte de intrarea în sala de operație. Folosirea unor concepte noi privind anatomia și geometria valvei mitrale are deosebită importanță în realizarea unei strategii de reparare cât mai adecvate și mai personalizate.

#### Referințe bibliografice

1. Gillinov A.M., Cosgrove D.M. *III. Mitral Valve Repair*. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003:933-50.
2. Olson L.J., Subramanian R., Ackermann D.N., Orszulak T.A., Edwards W.D. *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years*. Mayo Clin Proc., 1987; 62: 22-34.
3. Enriquez-Sarano M., Schaff H.V., Orszulak T.A., Tajik A.J., Bailey K.R., Frye R.L. *Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation*. Circulation, 1995; 91: 1264-5.
4. Perier P., Deloche A., Chauvaud S., Fabiani J.N., Rossant P., Bessou J.P., et al. *Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Starr, Bjork and porcine valve prosthesis*. Circulation, 1984; 70(suppl I): 1187-92.
5. Sand M.E., Naftel D.C., Blackstone E.H., Kirklin J.W. *A comparison of repair and replacement for mitral valve incompetence*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1987; 94: 208-19.
6. Angell W.W., Oury J.H., Shah P.A. *A comparison of replacement and reconstruction in patients with mitral regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1987; 93: 665-74.
7. Galloway A.C., Colvin S.B., Baumann F.G., Grossi E.A., Ribakove G.H., Harty S., Spencer F.C. *A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: intermediate term results*. Ann Thorac Surg., 1989; 47: 655-62.

8. Yun K.L., Miller D.C. *Mitral valve repair versus replacement*. *Cardiol Clin.*, 1991; 9: 315-27.
9. Akins C.W., Hilgenberg A.D., Buckley M.J., Vlahakes G.J., Torchiana D.F., Daggett W.M., Austen W.G. *Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation*. *Ann Thorac Surg.*, 1994; 58: 668-76.
10. Goldman M.E., Mora F., Guarino T., Fuster V., Mindich B.P. *Mitral valvuloplasty is superior to mitral valve replacement for preservation of left ventricular function: an intraoperative two dimensional echocardiographic study*. *J Am Coll Cardiol.*, 1987; 10: 568-75.
11. Deloche A., Jebara V.A., Relland J.Y.M., Chavaud S., Fabiani J.N., Perier P., Dreyfus G., Mihaileanu S., Carpentier A. *Valve repair with Carpentier techniques. The second decade*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1990; 99: 990-1002.
12. Gillinov A.M., Cosgrove D.M., Lytle B.W., Taylor P.C., Stewart R.W., McCarthy P.M., Smedira N.G., Muehrcke D.D., Apperson-Hansen C., Loop F.D. *Reoperation for failure of mitral valve repair*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1997; 113: 467-75.
13. Carpentier A. *The sliding leaflet technique*. *Le Club Mitrale Newsletter*, August, 1988: I-5.
14. David T.E., Bos J., Rakowski H. *Mitral valve repair by replacement of chordae tendineae with polytetrafluorethylene sutures*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1991; 101: 495-501.
15. Nakano K., Eishi K., Kobayashi J., Sasako Y., Kosakai Y. *Surgical treatment for prolapse of the anterior mitral leaflet*. *J Heart Valve Dis.*, 1997; 6: 470-4.
16. Eishi K., Kawazoe K., Nakano K., Kosakai Y., Sasako Y., Kobayashi J. *Long-term results of artificial chordae implantation in patients with mitral valve prolapse*. *J Heart Valve Dis.*, 1997; 6: 594-8.
17. Adams D.H., Kadner A., Chen R.H. *Artificial mitral valve chordae replacement made simple*. *Ann Thorac Surg.*, 2001; 71: 1377-99.
18. Fucci C., Sandrelli L., Pardini A., Torraca L., Ferrari M., Alfieri O. *Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques*. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1995; 9: 621-6.
19. Alfieri O., Maisano F. *An effective technique to correct anterior mitral leaflet prolapse*. *J Cardiac Surg.*, 1999; 14: 468-70.
20. Cohn L. *Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: when and how to repair*. *J Card Surg.*, 1994; (suppl): 237.
21. Rivera R., Duran E., Ajuria M. et al: *Carpentier's flexible ring versus DeVega's annuloplasty*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1985; 89:196.
22. Gatti G., Maffei G., Lusa A. et al: *Tricuspid valve repair with Cosgrove-Edwards annuloplasty system: early clinical and echocardiographic results*. *Ann Thorac Surg.*, 2001; 72: 764.
23. Ling L.H., Enriquez-Sarano M., Seward J.B. *Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study*. *Circulation*, 1997; 96:1819.
24. Smoles I.A., Pagani F.D., Deeb G.M. et al: *Prophylactic mitral reconstruction for mitral regurgitation*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2001; 72: 1210.
25. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al: *Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet*. *N Engl J Med* 1996; 335:1417.
26. Ross J. Jr. *The timing of surgery for severe mitral regurgitation [editorial]*. *N Engl J Med.*, 1996; 335: 1456.
27. Uva M.S., Dreyfus G., Rescigno G. et al: *Surgical treatment of asymptomatic and mildly symptomatic mitral regurgitation*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1996; 112: 1240.
28. Dalrymple-Hay M.J.R., Bryant M., Jones R.A. et al: *Degenerative mitral regurgitation: when should we operate?* *Ann Thorac Surg.*, 1998; 66:1579.

### Rezumat

În cazul insuficienței mitrale degenerative ecografia permite identificarea etiologiei patologiilor, care cel mai des sunt legate de boala Barlow, deficiența fibroelastică și sindromul Marfan. Tentativa de a standardiza mecanismul de regurgitare a dus la elaborarea unui algoritm de evaluare a valvei mitrale. La examenul ecografic perioperator am analizat sistematic aparatul valvei mitrale, identificând prezența sau lipsa *triunghiului de coaptare*. *Prolapsul* valvei mitrale era definit clasic prin prezența punctului de coaptare în atriu stâng, deasupra inelului mitral. Aparatul valvei mitrale este studiat cu atenție deosebită, focusat întotdeauna pe scalopii A1 vs P1, A2 vs P2, A3 vs P3, pe comisurile anterioare și posterioare și pe inelul valvei mitrale. După o analiză sistemică a aparatului mitral, scorul gravității prolapsului este calculat ca numărul de scalopi afectați din cei șase – 1/6, 2/6, 3/6, 4/6, 5/6, 6/6, cu sau fără implicarea concomitentă a unuia sau a ambelor comisuri.

Acest raport devine un instrument care permite chirurgului să înțeleagă complexitatea leziunilor și să

elaboreze un plan chirurgical și o strategie de reconstrucție mai bună. Finalmente, severitatea insuficienței mitrale este evaluată cantitativ prin calculul volumului regurgitant.

Plastia reușită a valvei mitrale necesită o echipă calificată: un chirurg cu experiență în reparația valvulară și un ecografist dedicat.

### Summary

In degenerative mitral insufficiency, echocardiography allows the etiologic diagnosis sorting it out into the Barlow disease, fibroelastic deficiency and Marfan. In the attempt to standardize the mechanism of regurgitation an algorithm of mitral valve assessment was developed.

In the course of preoperative echocardiographic study, we systematically analyzed the mitral valve apparatus focusing on whether the *triangle of coaptation* is present or not. The *prolapsing* mitral valve was classically defined by the presence of the coaptation point into the left atrium above the level of the mitral annulus.

The mitral valve apparatus is checked with particular attention ever focused on the *pairs* of scallops - A1 vs P1, A2 vs P2, A3 vs P3, on the anterior and posterior commissures and on the mitral valve annulus. After a systematic analysis of the mitral apparatus, a severity prolapse score of the affected scallops is calculated as one scallop out of 6, 2/6, 3/6, 4/6, 5/6, 6/6 with or without concomitant involvement of one or both commissures.

This report becomes a tool that allows the surgeon to understand the complexity of the lesions and to develop a better surgical planning and strategy of repair. Finally the severity of the mitral insufficiency is quantitatively assessed by calculating the regurgitating volume.

The successful repair of mitral valve requires a skilled team: an expert surgeon in valve repair and a dedicated echocardiographer.

### Резюме

При дегенеративной недостаточности митрального клапана эхокардиография позволяет определять этиологию патологий, которые в основном связаны с болезнью Барлоу, фиброэластическим дефицитом и синдромом Марфана. Попытка стандартизировать механизм регургитации привело к разработке алгоритма оценки митральной патологии.

При периоперационной эхокардиографии мы систематически анализировали структуры аппарата митрального клапана, выявляя наличие или отсутствие треугольника коаптации. Пролабирование митрального клапана классически определяется наличием точки коаптации створок в левом предсердии выше фиброзного кольца митрального клапана. Аппарат митрального клапана изучен со сосредоточением внимания на скалопы А1 напротив Р1, А2 напротив Р2, А3 напротив Р3, на переднюю и заднюю комиссуры, и на кольцо митрального клапана. После системного анализа митрального аппарата, степень тяжести пролапса рассчитывается как число поврежденных скалопов из тех шести: 1 / 6, 2 / 6, 3 / 6, 4 / 6, 5 / 6, 6 / 6, с или без одновременного вовлечения одной или обеих комиссур. Этот доклад является инструментом, который позволяет хирургу понять сложность повреждений и разработать план операции и лучшую стратегию для реконструкции. Наконец, тяжесть митральной регургитации количественно оценивается вычислением объема регургитации. Успешная пластика митрального клапана предполагает команду квалифицированных специалистов: опытного хирурга по клапанным реконструкциям и посвященного эхографиста.

# EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR DE VÂRSTĂ ȘI A MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE LA PACIENȚII CU DEFECT SEPTAL ATRIAL CONFORM PARAMETRILOR CATETERISMULUI CARDIAC

Vasile Corcea, dr. în medicină, Anatol Ciubotaru, dr. hab. în medicină, prof. univ., Oleg Repin, dr. în medicină, Liviu Maniuc, Alexandru Mogâldea, Oxana Malîga, V. Gura, Iona Cucu, Eduard Cheptanaru, Nelea Ghicavîi, Eugeniu Vârlan, Strîmbopol Pamfil  
IMSP Institutul de Cardiologie,  
Secția Chirurgia malformațiilor cardiace congenitale

**Introducere.** În defectul septal atrial (DSA) diferența de presiune dintre atrul stâng (9 mm Hg) și atrul drept (3 mm Hg) formează un șunt orientat de la stânga la dreapta, care suprasolicitează activitatea ventriculului drept (VD) prin creșterea volumului sangvin. Mărimea șuntului depinde de dimensiunea DSA, elasticitatea și gradul de hipertrofie a pereților camerelor cordului. Cu creșterea fluxului sangvin, în primul rând reacționează atrul drept, care se dilată tonogen, se hipertrofiază și, ulterior, se dilată miogen. Fluxul crescut prin inima dreaptă, în cazul unui DSA mare, determină apariția jetului de regurgitare cu displazia complexelor valvulare tricuspid și pulmonar și cu dilatarea progresivă a ventriculului drept [13].

Persistența îndelungată a unui flux sangvin mare în vasele pulmonare conduce la creșterea presiunii și rezistenței pulmonare. Creșterea moderată a presiunii în artera pulmonară (până la 35-40 mm Hg) se constată la majorarea de 3 ori a volumului circulant în vasele pulmonare. În astfel de cazuri, rezistența pulmonară se modifică nesemnificativ [1, 2]. Hipertensiunea pulmonară (HTP) mare se instalează cu timpul și în dependență de vârsta pacientului.

Cateterismul cardiac nu este indicat pacienților cu DSA, confirmat prin metode neinvazive. Această investigație invazivă se efectuează pacienților vârstnici și cu semne de rezistență vasculară pulmonară (RVP) avansată, în scopul determinării gradului de HTP, evaluării răspunsului RVP la tratamentul cu remedii vasodilatatoare, excluderii șunturilor intracardiace asociate și a afecțiunii coronariene [3, 4].

**Materiale și metode.** Cateterismul cardiac este o metodă de investigație a aparatului cardiovascular, realizată prin introducerea unor sonde în cavitățile inimii, cu măsurarea presiunilor în vase și cavitățile inimii, efectuarea angiocardiografiei și oximetriei sangvine.

Traiectul normal al sondei poate fi modificat prin angajarea sondei în DSA, apoi în atrul stâng și în ventriculul stâng. La probele de presiune se constată o presiune crescută în atrul drept. Analiza gazelor sangvine din cavitățile cordului detectează o creștere a concentrației de oxigen în atrul drept și în ventriculul drept, care depășește concentrația din vena cavă inferioară. În unele situații, se poate evidenția o creștere a presiunii în artera pulmonară (60/30-100/50 mm Hg).

Obișnuit, se constată o hipertensiune în capilarul pulmonar de tip hiperkinetic, mai ales la pacienții în vârstă cu defect mare.

În perioada anilor 1988-2009, în secția Chirurgia malformațiilor cardiace congenitale au fost operați 813 pacienți cu DSA. Din totalul de pacienți operați, 167 (20,5%) aveau vârsta între 19 și 59 de ani și 646 (79,5%) – cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani.

Pentru evaluarea particularităților de vârstă și a modificărilor hemodinamice, la pacienții cu DSA, s-au analizat comparativ parametrii cateterismului cardiac ai compartimentelor drepte ale cordului. Cateterismul cardiac și angiocardiografia s-au efectuat la 32 de pacienți, cu vârstă cuprinsă între 19 și 59 de ani, dintre care 3 pacienți cu vârsta de 19-29 de ani, 7 – cu vârsta de 30-39 de ani, 17 – cu vârsta de 40-49 de ani, 5 – cu vârsta de 50 de ani sau mai mult și la 8 pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

**Rezultate.** Conform rezultatelor studiului, la pacienții cu DSA crește semnificativ presiunea sistolică în artera pulmonară (figura 1) și rezistența pulmonară totală (figura 2). În grupul de vârstă 2-18 ani, valoarea medie a presiunii sistolice în artera pulmonară a constituit  $30,1 \pm 1,5$  mm Hg;

în grupul de vârstă 19-29 de ani –  $31,2 \pm 1,0$  mm Hg; în grupul de vârstă 30-39 de ani –  $33,2 \pm 0,8$  mm Hg; în grupul de vârstă 40-49 de ani –  $42,4 \pm 4,8$  mm Hg și în grupul de vârstă 50 de ani sau mai mult –  $57,1 \pm 4,0$  mm Hg ( $P < 0,001$ ).

Rezistența pulmonară totală nu se deosebea semnificativ în grupul de vârstă 2-18 ani ( $97,1 \pm 5,0$  din.c.cm<sup>-5</sup>), 19-29 de ani ( $95,0 \pm 4,8$  din.c.cm<sup>-5</sup>) și 30-39 de ani ( $101,1 \pm 8,7$  din.c.cm<sup>-5</sup>) ( $P > 0,05$ ). La pacienții cu vârsta de 40 de ani sau mai mult s-a constatat o creștere semnificativă a acestui parametru, comparativ cu pacienții de o vârstă mai mică ( $P < 0,001$ ):  $240,0 \pm 39,7$  din.c.cm<sup>-5</sup> în grupul de vârstă 40-49 de ani și  $304,9 \pm 36,1$  din.c.cm<sup>-5</sup> în grupul de vârstă 50 de ani sau mai mult.

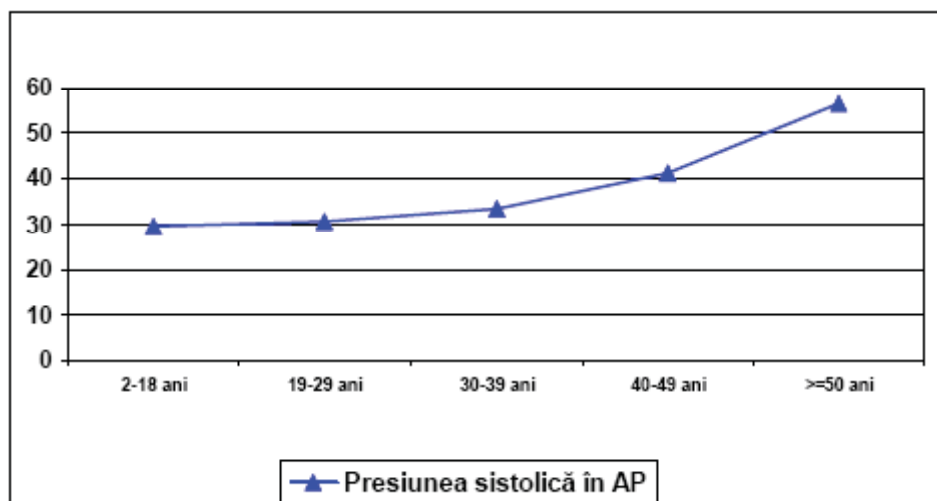


Figura 1. Presiunea sistolică în artera pulmonară (mm Hg) la pacienții cu defecte septale atriale la debutul studiului în dependență de vârstă

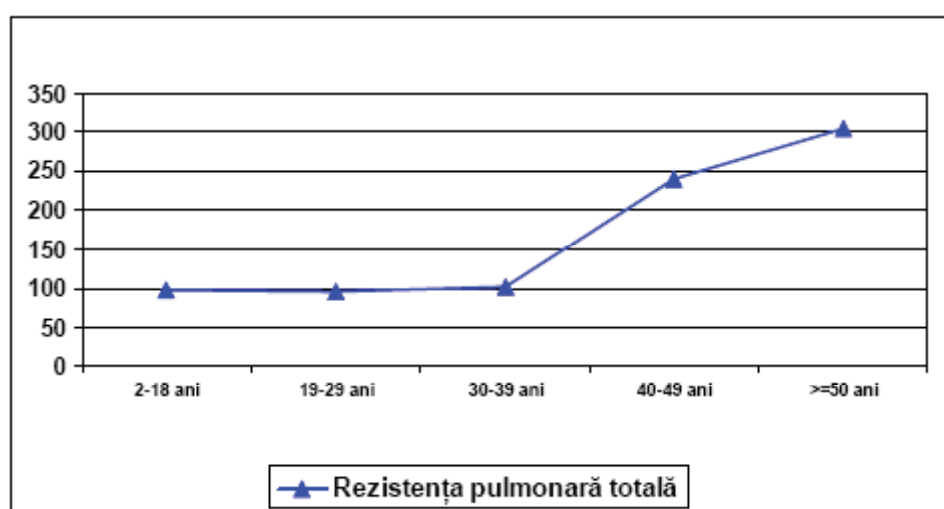


Figura 2. Rezistența pulmonară totală (din.c.cm<sup>-5</sup>) la pacienții cu defecte septale atriale la debutul studiului în dependență de vârstă

Concomitent cu creșterea semnificativă a rezistenței pulmonare totale, fluxul pulmonar și volumul șuntului prin defect se reduc. Șuntul la pacienții cu rezistență pulmonară totală normală constituia  $60,1 \pm 1,1\%$  din minut-volumul circuitului mic. În cazul creșterii rezistenței pulmonare totale până la  $400$  din.c.cm<sup>-5</sup>, șuntul constituia  $45,0 \pm 4,7\%$  din minut-volumul circuitului mic, iar la nivelul rezistenței pulmonare totale de peste  $400$  din.c.cm<sup>-5</sup> -  $28,1 \pm 7,7\%$  din minut-volumul circuitului mic (figura 3).

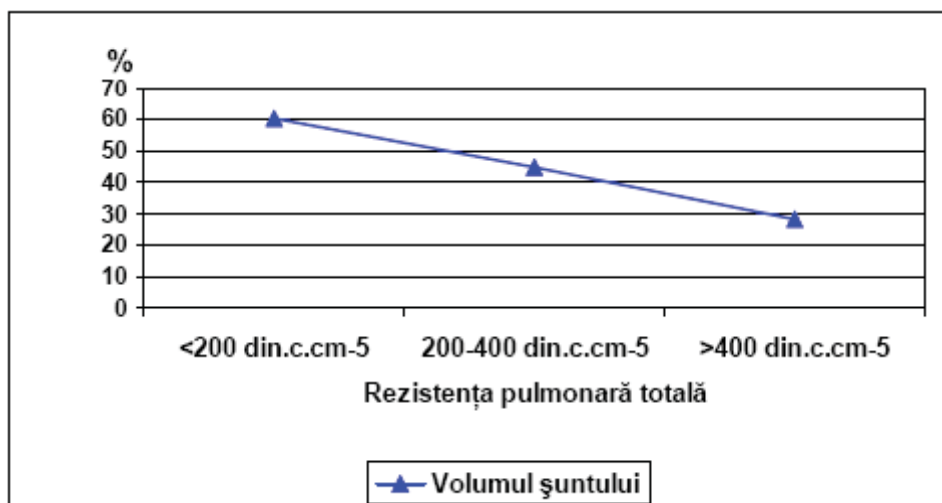


Figura 3. Volumul șuntului în dependență de rezistența pulmonară totală la pacienții cu defecte septale atriale la debutul studiului

În cazurile când e absentă, tendința de creștere a rezistenței pulmonare totale, nu se constată reducerea volumului șuntului la nivelul DSA în funcție de vârstă, chiar la pacienții cu insuficiență cardiacă.

În plus, concomitent cu modificările în vasele circuitului mic, la bolnavii cu DSA, pe parcursul vieții crește și presiunea în atriul – manifestare hemodinamică a insuficienței funcționale a miocardului ventricular. După vârsta de 30 de ani se atestă o mărire a presiunii în atriul drept. Dacă la vârsta de 2-18 ani valoarea acestui parametru era de  $7,5 \pm 0,8$  mm Hg, atunci la pacienții cu vârsta de 50 de ani sau mai mult acest parametru constituia  $13,8 \pm 1,2$  mm Hg ( $P < 0,001$ ). Similar, la copiii cu vârsta de 2-18 ani valoarea normală a presiunii în atriul drept (7 mm Hg) s-a constatat în 50% din cazuri, la pacienții cu vârsta de 19-49 de ani – în 25-28% din cazuri, iar la pacienții cu vârsta de 50 de ani sau mai mult nu s-a înregistrat nici un caz.

Mecanismul apariției HTP la pacienții cu DSA este complicat. Evoluția acestei complicații este determinată de creșterea fluxului pulmonar. O altă verigă importantă în patogeneza HTP în această malformație cardiacă congenitală este creșterea presiunii în atriul stâng, fapt confirmat de relația strânsă între presiunea în atriul stâng și artera pulmonară la pacienții cu rezistență pulmonară totală normală. La bolnavii cu presiune normală în atriul stâng valoarea medie a presiunii în artera pulmonară constituia  $33,3 \pm 4,9$  mm Hg, iar în cazul creșterii presiunii în atriul stâng –  $63,8 \pm 5,9$  mm Hg ( $P < 0,001$ , figura 4).

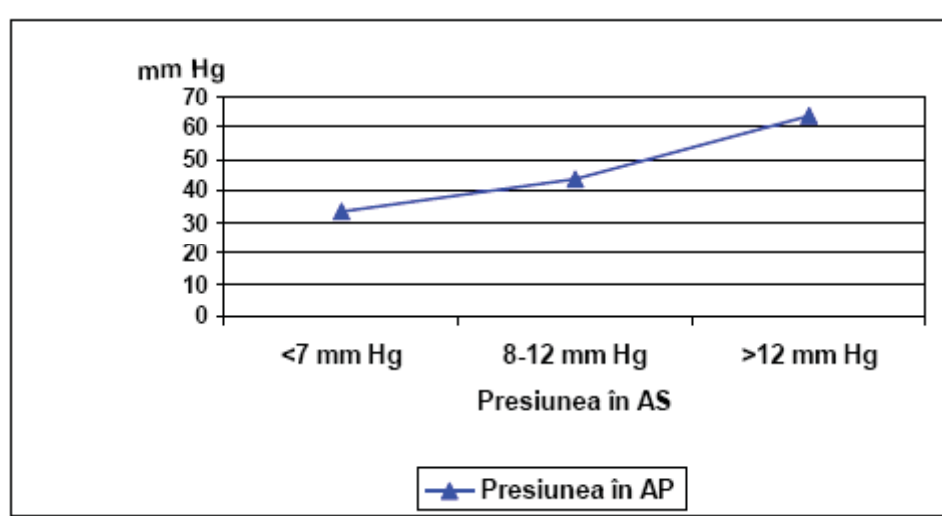


Figura 4. Presiunea în artera pulmonară (mm Hg), în dependență de presiunea în atriul stâng la pacienții cu defecte septale atriale



La toți pacienții examinați, s-a constatat o creștere a concentrației de oxigen în atriul drept, care depășește concentrația de oxigen din venele cave. Presiunea sistolică în artera pulmonară oscila în limitele 30,0-77,0 mm Hg. Raportul dintre tensiunea sistolică în artera pulmonară și tensiunea arterială sistemică varia de la 32,0 la 66,0% și în medie a constituit  $41,3 \pm 8,3\%$ . Volumul de sânge care trece prin șuntul stânga-dreapta, raportat la debitul cardiac, varia de la 36,0% la 83,0%, cu valoarea medie de 60,1%.

Raportul rezistenței pulmonare totale la rezistența periferică totală a variat între 7% și 30%, în medie a constituit  $19,8 \pm 6,5\%$ . Pentru determinarea gradului de hipertensiune pulmonară s-a aplicat clasificarea după Burakovski V.I. (1975). În lotul de pacienți cu vârsta între 19 și 59 de ani, 12 erau cu HTP de gradul II, iar 20 de bolnavi – cu HTP de gradul III A. În lotul de pacienți cu vârsta între 2 și 18 ani toți cei 8 bolnavi au fost cu HTP de gradul II.

La examenul angiocardiografic, cu injectarea substanței de contrast în trunchiul arterei pulmonare, la toți pacienții s-a depistat șuntul prin defectul septal din atriul stâng în atriul drept.

**Discuții.** Modificările concomitent cu vârsta, ale parametrilor hemodinamici în DSA este necesar să fie examinate din punctul de vedere al datelor contemporane de patofiziologie a malformației. Conform acestor date, din cauza șuntului de sânge stânga-dreapta prin defect, se dezvoltă subîncărcarea ventriculului stâng și suprasolicitarea semnificativă cu volum a ventriculului drept [6].

Manifestarea hemodinamică a insuficienței funcționale a ventriculelor cordului în DSA este creșterea presiunii în atriul, iar manifestarea clinică – staza venoasă pulmonară și sistemică. Contractilitatea miocardului ventricular stâng, postsarcina și frecvența contracțiilor cardiace la pacienții cu DSA sunt similare celor de la pacienții practic sănătoși. Se modifică doar presarcina în ventriculul stâng, în pofida presiunii diastolice normale. În cazul unui defect semnificativ (peste 20 mm), presiunea în atriul stâng și atriul drept sunt practic similare (fiziologic este o cavitate unică a atriului) [19].

La pacienții cu DSA, simultan cu modificările de vârstă în miocardul ventricular, cu creșterea rezistenței pulmonare generale și a presiunii sistolice în ventriculul drept, progresează schimbările în vasele pulmonare [1, 7, 8, 9]. Astfel, la vârsta de 2-18 ani, valoarea medie a presiunii sistolice în artera pulmonară constituie  $30,1 \pm 1,5$  mm Hg. În grupul cu vârstă de 19-29 de ani și de 30-39 de ani, presiunea sistolică în artera pulmonară este practic similară ( $31,2 \pm 1,0$  mm Hg și  $33,2 \pm 0,8$  mm Hg, respectiv). La pacienții cu vârsta de 40-49 de ani, valoarea presiunii sistolice în artera pulmonară constituie  $42,4 \pm 4,8$  mm Hg, iar la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani –  $57,1 \pm 4,0$  mm Hg ( $P < 0,001$ ). Valoarea rezistenței pulmonare generale este similară în grupele cu vârsta de 2-18 ani, de 19-29 de ani și de 30-39 de ani (în medie  $94,1 \pm 6,8$  din.c.cm<sup>-5</sup>), iar la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani acest parametru crește semnificativ ( $240,0 \pm 39,7$  din.c.cm<sup>-5</sup> în grupul cu vârsta de 40-49 de ani și  $304,9 \pm 36,1$  din.c.cm<sup>-5</sup> în grupul cu vârsta de peste 50 de ani;  $P < 0,001$ ).

Rezultatele obținute în studiul nostru corespund cu datele din literatura de specialitate și demonstrează că hipertensiunea pulmonară în DSA este dobândită. Însă, frecvența hipertensiunii pulmonare sistolice la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani este mult mai mare și constituie 30-77% [1, 2, 12, 15].

Din 32 de pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, examinați prin cateterism cardiac, HTP gradul III A s-a depistat la 20 (62,5%). Frecvența înaltă a HTP la pacienții adulți este determinată de un complex de factori.

Un rol important în mărirea presiunii în artera pulmonară se atribuie hipervolemiei. Alt factor important este creșterea presiunii în atriul stâng [5]. Noi am determinat o legătură semnificativă între valoarea presiunii sistolice în artera pulmonară și a presiunii în atriul stâng (în cazul rezistenței normale a vaselor pulmonare). La pacienții cu presiune normală în atriul stâng, valoarea medie a presiunii în artera pulmonară a constituit  $33,3 \pm 4,9$  mm Hg, iar la cei cu presiunea ridicată în atriul stâng (peste 12 mm Hg) –  $63,8 \pm 5,9$  mm Hg ( $P < 0,001$ ).

Patogeneza HTP și a decompensării cardiace la pacienții cu DSA, până în prezent, nu este cunoscută definitiv. Rezultatele obținute în studiul nostru ne permit să presupunem că în patogeneza HTP persistă 2 mecanisme: modificări sclerotice în vasele pulmonare, determinate de hipervolemie, și creșterea presiunii în atriul stâng, definită de dezvoltarea insuficienței funcționale a ventriculului

stâng. Mai mult, insuficiența funcțională a ventriculului stâng, cauzată de hipodinamia îndelungată și manifestată prin insuficiență cardiacă de stază, rezultă în insuficiență cardiacă.

Dimpotrivă, alți autori [13] consideră că insuficiența cardiacă la pacienții cu DSA este consecința insuficienței ventriculului drept, produsă de suprasolicitarea îndelungată cu volum. Dereglarea funcției ventriculului stâng se determină doar în cazul dezvoltării insuficienței ventriculare drepte și este calificată drept consecință a reacției comune a miocardului, bazată pe integritatea anatomică musculară și procesele biochimice identice în miocardul ambilor ventriculi.

Această discrepanță în păreri este explicată prin dificultățile semnificative în evaluarea stării funcționale ventriculare cardiace la pacienții cu DSA. Întrucât în DSA de dimensiuni mari presiunea în atriile este practic similară, iar la finele diastolei presiunea în ventriculi este identică cu cea din atriile, presiunea diastolică în ambii ventriculi, de asemenea, devine practic similară. Astfel, creșterea presiunii diastolice în unul din ventriculii cordului va contribui la majorarea presiunii diastolice în celălalt, fapt care, la rândul său, contribuie la creșterea presiunii bilaterale în atriile cu stază venoasă pulmonară și sistemică. În aceste condiții, este foarte dificil de constatat care dintre ventriculii cordului este afectat primar – ventriculul stâng, în rezultatul subîncălcării, sau ventriculul drept, în rezultatul suprasolicitării semnificative cu volum.

Trebuie menționat, că în prezența rezistenței vasculare pulmonare normale, șuntul sangvin la nivelul atriilor nu se reduce odată cu vârsta, chiar la pacienții cu manifestări de insuficiență circulatorie.

Dacă presupunem că decompensarea circulatorie, care se dezvoltă concomitent cu vârsta la unii pacienți cu DSA, este cauzată de insuficiența izolată a ventriculului drept, atunci ultima neapărat s-ar manifesta prin reducerea fracției de ejeecție, creșterea presiunii telediastolice, a presiunii în atriul drept și, respectiv, prin reducerea șuntului de sânge stânga-dreapta prin defect la pacienții adulți, comparativ cu pacienții de vârstă mai tânără. Însă, în prezența rezistenței pulmonare normale, aceasta nu se produce, fapt care confirmă că decompensarea circulatorie în DSA este o manifestare nu doar a afectării ventriculului drept, dar și a afectării ventriculului stâng – o verigă importantă în susținerea șuntului sangvin stânga-dreapta prin defect.

Fibrilația atrială și hipertensiunea pulmonară sunt factorii care contribuie la dezvoltarea insuficienței circulatorii în DSA. Rezultatele noastre corespund datelor altor savanți și demonstrează dezvoltarea mai rapidă a decompensăției circulatorii în prezența fibrilației atriale [1, 12, 14, 15, 16, 17, 18].

Așadar, datele obținute ne permit să constatăm posibilele variante de evoluție a DSA. La unii pacienți predomină modificările sclerotice în vasele pulmonare, concomitent cu funcția relativ păstrată a miocardului ventricular. În astfel de cazuri, chiar în pofida persistenței HTP, simptomele clinice de insuficiență circulatorie absentează și ritmul cardiac este sinusal. Acest grup de pacienți prezenta HTP severă, cu rezistență vasculară pulmonară crescută și reducerea circuitului pulmonar, iar presiunea în atriile era normală sau moderat crescută.

În alt grup de pacienți prevalează dereglările funcționale ale ventriculelor cordului, cu creșterea presiunii în atriile. Hipertensiunea în atriul stâng, la rândul său, contribuie la creșterea presiunii în artera pulmonară cu dezvoltarea HTP moderate, cu șunt mare de sânge la nivelul atriilor și circuit pulmonar semnificativ. Presiunea ridicată în atriul stâng, în combinație cu fluxul sangvin sporit din venele pulmonare, contribuie la dilatarea semnificativă a atriilor și apariția focarelor ectopice de excitație, care se manifestă prin fibrilație și flutter atrial. Posibil, aceasta este explicația HTP, de obicei moderată, la pacienții cu fibrilație atrială și ritm cardiac sinusal la pacienții cu HTP severă și cu circuit pulmonar redus.

Rezultatele noastre sunt similare cu cele din literatura de specialitate, conform cărora fibrilația atrială apare mai frecvent pe fundalul HTP semnificative [3, 18]. În unele cazuri, progresarea paralelă a două procese patologice – în vasele pulmonare și în miocardul cordului – agravează semnificativ starea clinică a pacienților.

**Concluzii.** DSA este o cardiopatie congenitală cu modificări hemodinamice semnificative, care se agravează odată cu vârsta, contribuie la deteriorarea treptată a stării subiective și progresarea simptomelor obiective ale pacienților. În plus, persistența în timp a DSA conduce la dezvoltarea

schimbărilor ireversibile în vasele pulmonare și miocardice cu acțiune negativă asupra rezultatelor funcționale ale intervenției chirurgicale.

### Referințe bibliografice

1. Lee Y., Scherlis L. *Atrial septal defect. Electrocardiographic, ventriculographic and catheterisation data.* Circulation., 1962; 25: 1024.
2. Reynolds K.A., Kimball T.R., Khourz P.R. et al. *Cardiac ventricular interaction: effect of right ventricular overload on left ventricular hemodinamics.* Presented at the National Student Research Foundation. Galveston TX, 2005.
3. King TD., Mills NL. *Secundum septal atrial defects: Nonoperative closure during cardiac cateterisation.* JAMA., 1976; 235: 2506-9.
4. Milliken J.C., Smulowitz P.B. *Atrial septal defect. E-publication.* November 21, 2004 (Division of cardiothoracic surgery, univ. of California, Irvine medical center).
5. Avdalovic M., Sandrock C., Hoso A. et al. *Epoprostenol in pregnant patients with secondary pulmonary hypertension: two case reports and a review of the literature.* Treat. Respir. Med., 2004; 1(3): 29-34.
6. Reitz B.A., Iuh D.D. *Congenital cardiac Surgery.* McGraw-Hill, 2002.
7. Ciubotaru A. *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor lor.* Teza de doctor habilitat în medicină, 2006; 257.
8. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. *Сердечно-сосудистая хирургия.* Москва, 1989; 750.
9. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др. *Врожденные пороки сердца.* В кн. Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. Бураковского В. И. и Бокерия Л. А. М.: Медицина, 1996; 768.
10. Moodie D.S. *Diagnosis and management of congenital heart disease in the adult.* Cardiol. Rev., 2001; 5(9): 276-81.
11. Reynolds K.A., Kimball T.R., Khourz P.R. et al. *Cardiac ventricular interaction: effect of right ventricular overload on left ventricular hemodinamics.* Presented at the National Student Research Foundation. Galveston TX, 2005.
12. Vogel M., Berger F., Kramer A. et al. *Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal defect or sinus venosus defects.* Heart., 1999; 82: 30-3.
13. Wagenvoort C., Keutel J., Mooi W. et al. *Longitudinal smooth muscle in pulmonary arteries: occurrence in congenital heart disease.* Virchows Arch., 1984; 404: 265-74.
14. Berger F., Haimowitz A., Van Tosh A. et al. *Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continous wave doppler ultrasound.* J. Am. Coll. Cardiol., 1985; 6: 359-65.
15. Berger F., Voguel M., Kramer A. et al. *Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery.* Ann. Thorac. Surg., 1999; 68: 75-8.
16. Craig R.J., Selzer A. *Natural history and prognosis of atrial septal defect.* Circulation. 1968; 37: 805-15.
17. Gatzoulis M.A., Freeman PhD., Marc A. et al. *Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defect in adults.* J. Med., 1999; 340: 839-46.
18. Oliver J., Gallego P., Gonzales A. et al. *Predisposing conditions for atrial fibrillation in atrial septal defect with and without operative closure.* Am. J. Cardiol., 2002; 84: 34-43.
19. Rudolf A.M. *Congenital deseases of the heart: Clinical Physiological Considerations.* New York: Futura Publishing Company, 2001.

### Rezumat

În perioada anilor 1988-2009, în secția Chirurgia malformațiilor cardiace congenitale au fost operați 813 pacienți cu DSA. Din totalul de pacienți operați, 167 (20,5%) aveau vârsta între 19 și 59 de ani și 646 – cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Evaluarea hemodinamică prin cateterismul cardiac și angiocardiografie a fost efectuată la 40 de pacienți, cu vârsta de 2-59 ani, cu scop de determinare a presiunilor în părțile drepte ale cordului, a rezistenței vasculare pulmonare, a gradului și reversibilității HTP și a posibilității intervenției chirurgicale.

### Summary

During the period of 1988-2009 were surged 813 patients with ASD in the Department of Congenital Heart Diseases. Out of the total number of patients that were surged: 167 (20,5%) were 19 to 59 years old and

646 were 2 to 18 years old. Hemodynamic evaluation on cardiac catheterization and angiocardiology was done in 40 patients aged from 2 to 59 years on the purpose of determination of pressure in the right part of the heart, pulmonary vascular resistance, pulmonary hypertension degree, reversibility and possibility of surgical management.

### Резюме

В период с 1988 по 2009 гг. в отделении хирургии врожденных пороков сердца были прооперированы 813 пациентов с дефектом межпредсердной перегородки. Из них 167 (25.5%) были в возрасте от 19 до 59 лет и 646 (74.5%) от 2 до 18 лет. Катетеризация полостей сердца и ангиокардиография была произведена у 40 больных в возрасте от 2 до 59 лет с целью определения давления в правых отделах сердца, общелегочного сопротивления, степени и обратимости легочной гипертензии, также возможности выполнения хирургической коррекции порока.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА

Репин Олег, доктор медицины  
Институт кардиологии

«Одножелудочковое» сердце – термин, используемый для описания разнородной группы сложных сердечных аномалий, характеризующихся существованием функционально одной насосной камеры. Подобное сердце поддерживает как системную, так и легочную циркуляцию, которые в отличие от нормальной циркуляции функционируют не последовательно, а параллельно. Для практических целей в эту группу патологий можно отнести все аномалии при которых невозможно выполнение бивентрикулярной коррекции. Частота единственного желудочка составляет 7,7% от всех врожденных пороков сердца (ВПС) или от 4 до 8 случаев на 10000 живых новорожденных. Их можно подразделить на 3 основные категории: 1) гипоплазия левых отделов сердца – примерно 3,2% от всех ВПС (рисунок 1); 2) атрезия трехстворчатого клапана (АТК) – 1,3% (рисунок 2); 3) другие формы одножелудочкового сообщения – 3,2% (рисунок 3) [21].

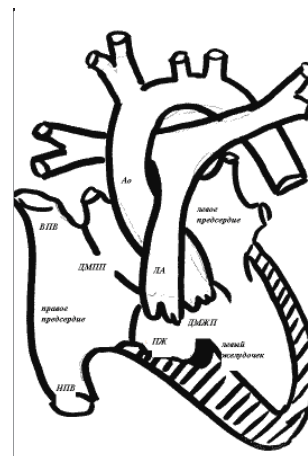
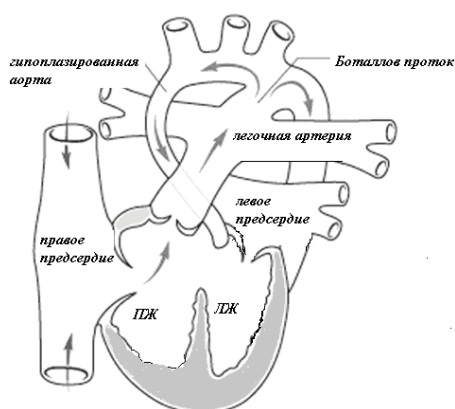


Рисунок 1. Гипоплазия левых отделов сердца

Рисунок 2. Атрезия трехстворчатого клапана

Проследить естественное течение порока в настоящее время не представляется возможным, однако известно, что больные с синдромом гипоплазии левых отделов сердца в 100% случаев погибают в течение первых 3 месяцев жизни [11, 18, 21]. Пациенты с атрезией аорты или легочной артерии умирают при закрытии открытого артериального протока. Длительное время, данной категории больных выполнялись только различные паллиативные вмешательства. Существенное улучшение было достигнуто с введением операций типа Фонтена, связанных

с разделением системного и легочного кровотоков в один этап, или вследствие ряда последовательных операций, в результате чего системный венозный возврат направляется в легочные артерии в обход соответствующего желудочка.

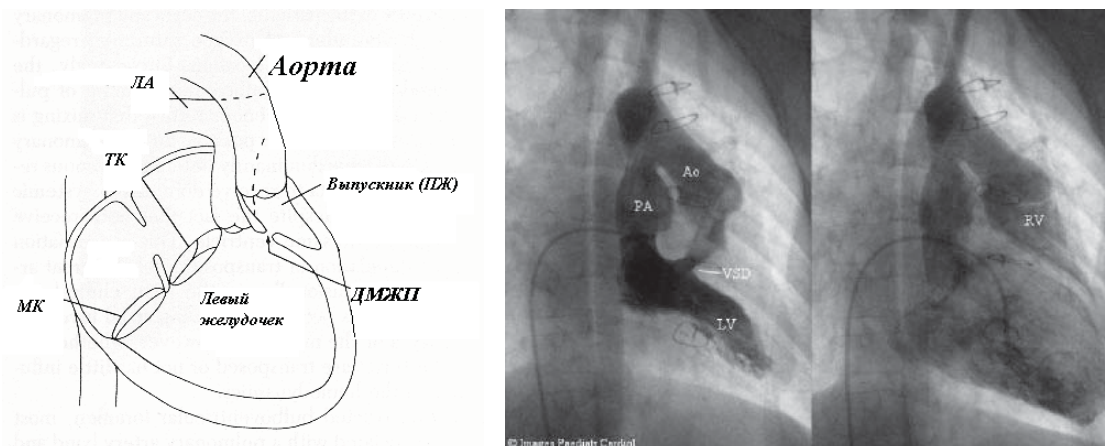


Рисунок 3. Двухприточный левый желудочек

### История вопроса

1943 – Starr и др. сообщили об отсутствии существенного подъема венозного давления после экспериментального разрушения существенной части правого желудочка. [1].

1949 – Rodbard и Wagner успешно шунтировали правый желудочек, пререзав ствол легочной артерии и анастомозировав ушко правого предсердия в легочную артерию. [2].

1956 – Galankin и Darbinian успешно выполнили в эксперименте и клинике наложение кавопульмонального анастомоза [3].

1966 – Haller и др. выполнили первым этапом анастомоз бок-в-бок между верхней полую вену (ВПВ) и правой легочной артерией и, вторым этапом, закрыли заплатой отверстие трехстворчатого клапана для достижения полного обхода правого желудочка [4].

1968 – Fontan и Baudet выполнили свою первую операцию предсердно – легочного соединения при атрезии трехстворчатого клапана [5] (рисунок 4).



Рисунок 4. Операция Фонтена оригинально описанная F. Fontan: (1) анастомоз Glenn; (2) отсечение ствола легочной артерии от правого желудочка; (3) анастомоз ствола легочной артерии с правым предсердием с имплантацией гомографта; (4) имплантация гомографта в нижнюю полую вену; и (5) пластика дефекта межпредсердной перегородки

1972 – Azzolina и др. наложили двунаправленный кавопульмональный анастомоз (ДКПА) в качестве окончательной коррекции или как этап в подготовке к операции Фонтена [6].

1988 – de Leval и др. изучил гемодинамические характеристики создаваемых потоков крови и предложил в качестве наиболее энергетически эффективной коррекции тотальный кавопульмональный анастомоз с внутрипредсердным туннелированием нижней полую вены (lateral tunnel technique) (ЛТ) [7].

1990 – Marcelletti и др. использовал технику экстракардиального кондуита (extracardiac technique) (ЭК) [8].

1998 – Uemura и др. выполнил тотальный кавопульмональный анастомоз без использования искусственного кровообращения [9].

### Показания к проведению операции Фонтена

Операция Фонтена, первоначально описанная для лечения атрезии трехстворчатого кла-

пана [5], в дальнейшем была использована при лечении других комплексных сердечных аномалий с одним развитым желудочком, таких как:

- атрезия митрального клапана;
- двухприточный левый или правый желудочек;
- атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой;
- двухжелудочковое сердце с гипоплазией правого или левого желудочка, с дефектом межжелудочковой перегородки с наличием или отсутствием верхом сидящего атриовентрикулярного клапана;
- гипоплазия левых отделов сердца.

#### **Критерии отбора пациентов для операции Фонтена**

Фонтен с соавторами предложил критерии для отбора пациентов для выполнения одножелудочковой коррекции (таблица 1). Использование данных критериев позволило улучшить результаты лечения в тот период времени. Однако, накопление опыта, и использование данного принципа для лечения других сердечных пороков показало, что данные критерии не являются абсолютными (таблица 2).

*Таблица 1*

#### **показания (A. CHOUSSAT 1977)**

1. возраст более 4 лет или менее 15 лет
2. синусовый ритм
3. нормальный системный венозный дренаж
4. нормальные размеры правого предсердия
5. среднее давление а легочной артерии менее 15 mm Hg.
6. общее легочное сопротивление менее 4 U/m
7. соотношение диаметров легочной артерии и аорты не менее 0.75
8. фракция выброса доминантного желудочка более 60%
9. нормальная функция атриовентрикулярных клапанов
10. отсутствие негативного влияния ранее наложенных шунтов

Ключевые пункты:

- нежелательно выполнение до начала хождения ребенка (положительное влияние мышечных сокращений на венозный возврат);
- дооперационный синусовый ритм не является необходимым условием для успешной операции;
- аномальный системный венозный дренаж может сочетаться с гемодинамикой типа Фонтена;
- общее легочное сопротивление является наиболее важным дооперационным критерием, и не должно превышать 4 U/m;

*Таблица 2*

#### **Факторы риска**

<b>Факторы риска</b>	<b>Относительные</b>	<b>Существенные</b>
Возраст	Менее 2	Менее 1 года
ОЛС	Более 2 ед.	Более 4 ед.
Ср. давл. ЛА	Более 15 мм рт.ст.	Более 25 мм рт.ст.
КДД	Более 10	Более 15
ФВ	Менее 45%	Менее 30%
Рег.А-В клапана	Умеренная	выраженная

- сохранение насосной функции желудочка является принципиальным и, в связи с этим, важно предупреждение выраженной или длительной хронической гиперволемии;
- «агрессивный подход» к устранению постнагрузки системного желудочка (подаортального стеноза или коарктации аорты).

### Хирургическая подготовка к кровообращению типа Фонтена

У пациентов с единственным желудочком, системное и легочное кровообращение являются параллельными, а не последовательными как в норме, со смещением кровотоков в сердце. Различают следующие анатомические варианты:

- I – с нормальным расположением магистральных сосудов
- II – с транспозиционным расположением магистральных сосудов (рисунок 5)
- а. Атрезия легочной артерии
- в. Стеноз легочной артерии
- с. Повышенный легочный кровоток
- аспления при правопредсердном изомеризме
- полиспления при левопредсердном изомеризме

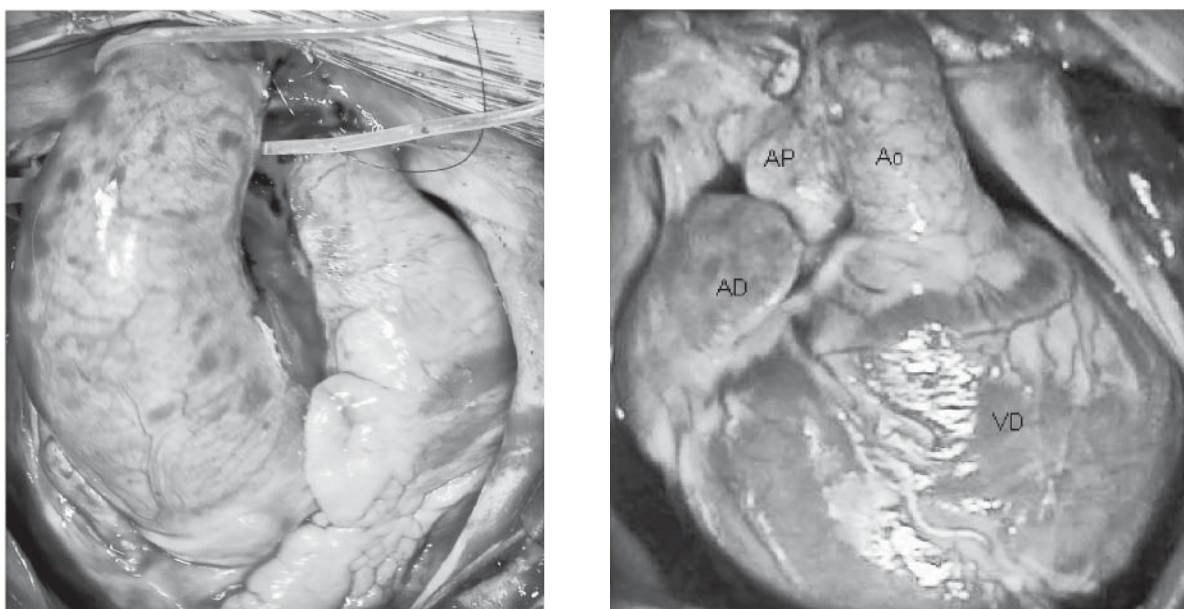


Рисунок 5 а) нормальное расположение сосудов; б) транспозиционное расположение сосудов

В редких случаях, системный и легочный кровотоки являются сбалансированными. При кровообращении типа Фонтена системный и легочный кровотоки разделены, и системная циркуляция обеспечивается единственным желудочком. Таким образом, для выполнения операции Фонтена, многие больные нуждаются в проведении предварительных хирургических вмешательств для обеспечения баланса кровотоков, а также создания необходимых анатомических предпосылок для завершения «каскада» операций. Следовательно, существенные гемодинамические аномалии (такие как обструкция венозного оттока из легких, обструкция выводного отдела системного желудочка) должны быть устранены до завершения операции Фонтена. Выбор процедуры определяется базовой анатомией порока и легочным сопротивлением в их сочетании, а также предполагаемыми их изменениями во времени. Важно помнить, что необоснованная или неадекватно выполненная предварительная операция, несмотря на хороший непосредственный результат, в отдаленные сроки приведет к потере возможности завершения у пациента «циркуляции Фонтена» и его смерти.

Так при ИС типе АТК (транспозиционном расположении магистральных сосудов с повышенным легочным кровотоком), сужение легочной артерии может привести к развитию подаортальной обструкции. В этом случае процедурой выбора была бы операция Damus-Kaye-Stansel с наложением межсистемного анастомоза (рисунок 6).

Многие клиники в настоящее время не ожидают появления симптоматики, а выполняют этапные операции по мере «взросления» легочных сосудов. В некоторых случаях операция Фонтена может быть выполнена в один этап, однако, возможные осложнения ближайшего

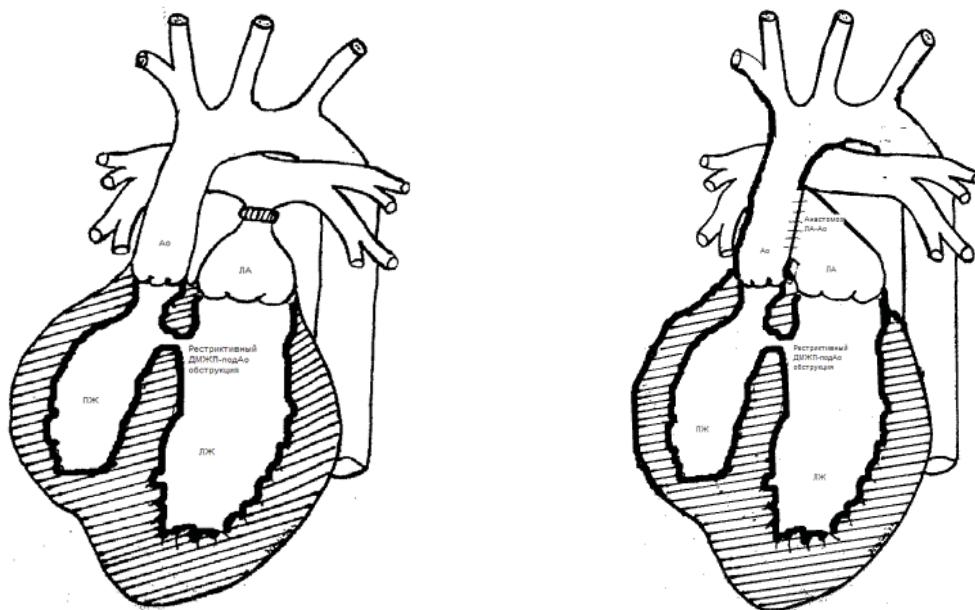


Рисунок 6. а) подаортальная обструкция развившаяся после сужения ЛА; б) операция Damus-Kaye-Stansel (анастомоз между легочной артерией и аортой)

послеоперационного периода привели к тому, что в большинстве клиник выполняются этапные операции с минимальными осложнениями [12, 13, 17].

### Кавопульмональный анастомоз

Классический кавопульмональный анастомоз, направляющий кровь из верхней полой вены в правое легкое, в настоящее время практически не выполняется, так как в результате отсечения правой ветви легочной артерии от легочного ствола в случае необходимости выполнения операции типа Фонтена, хирург вынужден проводить восстановление конфлуентности легочных артерий. Анастомоз между нижней полой веной (2/3 системного венозного возврата) и меньшим левым легким не представляется целесообразным. В большинстве клиник используется ДКПА при котором ВПВ анастомозируется по типу конец-в-бок с правой ЛА таким образом, обеспечивая кровоток как в правое так и левое легкое (рисунок 7). Критерии к наложению ДКПА не столь строги как для операции Фонтена. По показаниям, выполняется сопутствующая пластика легочных артерий и атриовентрикулярных клапанов, что позволяет уменьшить риск последующей операции Фонтена. Пациенты с перерывом нижней полой вены и аzygos-продолжением (обычно при левом изомеризме), являются хорошими кандидатами для ДКПА, так как в этом случае ВПВ осуществляет весь системный возврат за исключением печеночного и коронарного [10].

### Тотальный кавопульмональный анастомоз

Тотальный кавопульмональный анастомоз состоит в направлении крови из ВПВ непосредственно в легочную артерию в сочетании с туннелированием нижней полой вены (НПВ) также в легочную артерию. Таким образом, достигается полный обход правых отделов сердца и разделение системного и легочного кровотоков. В настоящее время существуют две основные методики: экстракардиального кондуита и внутривнутрипредсердного туннеля (рисунок 8, 9). Теоретические преимущества экстракардиального кондуита – лучшие гемодинамические характеристики, меньший риск тромбозов и аритмий, связанных с дилатацией предсердия.



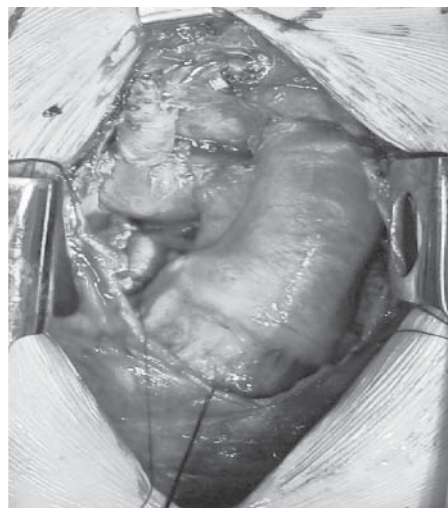
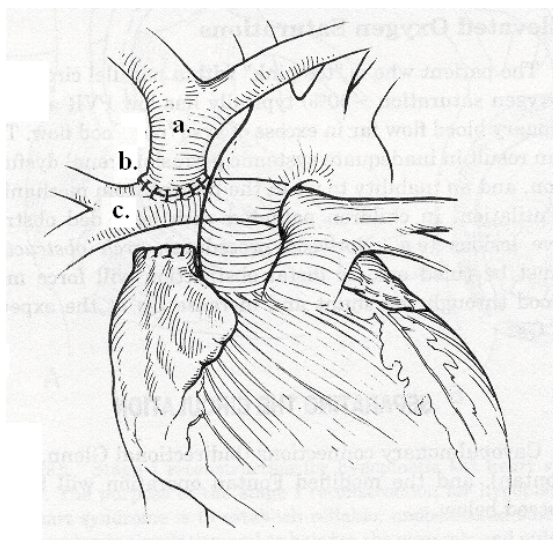


Рисунок 7. а) ДКПА (Glenn) – схема; б) ДКПА интраоперационный снимок; а. – верхняя полая вена; б. – анастомоз Glenn; с. – правая легочная артерия

### Результаты

За почти четыре десятилетия с момента внедрения операции Фонтена, летальность снизилась с почти 20% до 5%. Улучшение результатов связано с различными причинами и, в значительной степени, с внедрением техники ЛТ и ЭК. Внедрение этих методик позволило более либеральный подход по отношению к 10 критериям А. Choussat, а также использование ее при различных комплексных аномалиях. Методика экстракардиального кондуита позволяет уменьшить время пережатия аорты или даже полностью исключить его.

Пациенты с циркуляцией Фонтена потенциально чувствительны к потере синусового ритма в связи с невозможностью увеличения ритма при физической нагрузке. Другим осложнением являются пароксизмальные тахикардии, приводящие к декомпенсации и смерти больных в отдаленные сроки после операции и особенно выраженные при дилатации предсердия. Плевральный и перикардиальный выпот часто встречаются в послеоперационном периоде, однако частота их существенно уменьшилась после внедрения многоэтапной коррекции, когда гемодинамика постепенно перестраивается к гемодинамике типа Фонтена. Сравнительно частым осложнением является хилоторакс [20, 23], который может быть связан как с непосредственной травмой лимфатических протоков, так и с выраженной венозной гипертензией.

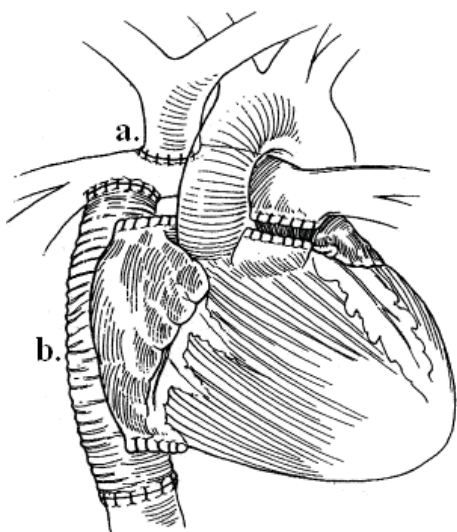


Рисунок 8. а) операция Fontan – Модификация экстракардиального кондуита – Marcelletti (тотальный кавопульмональный анастомоз); б) послеоперационная ангиография; а. – верхняя полая вена; б. – экстракардиальный кондуит

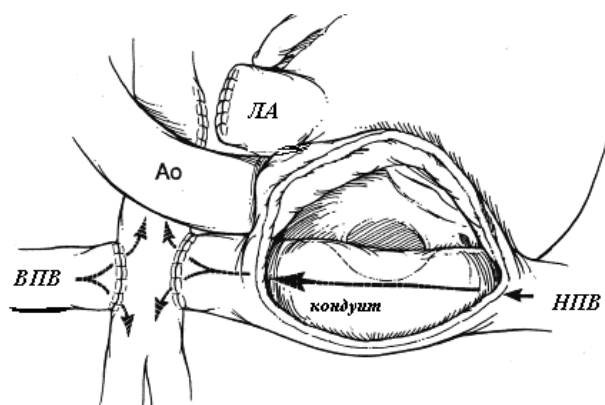


Рисунок 9. Операция – Fontan. Модификация латерального (внутрипредсердного) туннеля (тотальный cavoпультмональный анастомоз)

### Отдаленные результаты операции Фонтена

Через двадцать лет после внедрения его операции, Фонтен и соавторы опубликовали данные о том, что «состояние Фонтена» связано с ранним ухудшением функционального статуса и худшей выживаемостью по сравнению с основной популяцией [19]. Даже при условии выполнения всех основных показаний (10 пунктов), выживаемость составила 86%, 81% и 73% через 5, 10 и 15 лет соответственно [21]. Причины этого прогрессирующего ухудшения не известны, но они, вероятно, являются комплексными и многофакторными. Значительная пропорция поздних осложнений может быть связана с хирургическими подходами при проведении ранних операций. Вообще, следует отметить, что первоначальная идея Фонтена состояла не в правожелудочковом обходе, а в превращении посредством тренировки, правого предсердия в насосную камеру. С этой целью производилась установка клапанов в устье нижней полой вены и в легочную артерию. В дальнейшем, по мере накопления опыта, от этой идеи отказались, однако предпринимались попытки посредством увеличения кровотока в гипоплазированных отделах сердца инициировать их развитие. Последующие наблюдения показали, что недоразвитые во внутриутробном периоде части желудочка утрачивают потенциал для развития и роста и в дальнейшем приводят только к застою и потере энергии кровотока. В дальнейшем внедрялись модификации операции, при которых правое предсердие использовалось только в качестве резервуара. Классическая работа de Leval и соавторов [7] доказала, что любые дополнительные камеры на пути к легочным артериям приводят к меньшей энергетической эффективности кровотока. В настоящее время используются 2 основные модификации – внутрипредсердного туннеля и предложенного Marcelletti и соавторами в 1990 г. модификация экстракардиального кондуита. Для современных модификаций операции Фонтена выживаемость составляет 93% и 91% через 5 и 10 лет соответственно [21, 23]. Хронический подъем системного венозного давления, вероятно, играет важную роль в поздней заболеваемости.

Предсердные аритмии являются существенной проблемой в отдаленные сроки после операции, однако их частота существенно снизилась с внедрением методик внутрипредсердного туннеля и экстракардиального кондуита. Существует проблема созданных хирургическим путем путей системного оттока, таких как шунтирование крови через заплату, также локальных стенозов, частота которых нарастает со временем. Внедрение экстракардиального кондуита является потенциальным решением данной проблемы, однако, в свою очередь, поднимает проблему подбора кондуита адекватного размера у маленьких детей, который, по мере роста пациента, может стать маленьким и вызвать обструкцию системного оттока. В свою очередь, чересчур большой конduit приводит к замедлению кровотока и риску развития тромбоэмболических осложнений [16].

Существенной проблемой является развитие артериовенозных фистул после наложения cavoпультмональных анастомозов и операций Фонтена. Истинная этиология их остается неясной, однако общепризнанным является факт их развития при отсутствии «печеночного фак-

тора» в легочном кровотоке. Они могут встречаться в различных органах, но чаще в легких, приводя к существенному право-левому шунтированию с развитием гипоксемии и цианоза. Отмечается их быстрое развитие при модификации Kawashima, а также при наложении кавопюльмональных анастомозов с перевязкой ствола легочной артерии. В этих случаях выходом является завершение операции Фонтена и включение печеночных вен в легочный кровоток. Достаточно часто встречаются системно-легочные коллатеральные артерии, создающие лево-правый шунт с объемной перегрузкой системного желудочка, что особенно опасно при единственном правом желудочке и недостаточности атриовентрикулярных клапанов. Все пациенты с прогрессирующим цианозом, а также сердечной недостаточностью, должны быть тщательно обследованы на наличие коллатеральных сосудов с последующим агрессивным закрытием их.

Тромбоэмболические осложнения возникают как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, включая как тромбозы анастомозов, так и тромбозы легких, головного мозга. Частота осложнений по данным Alexi-Meskishvili и др. составляет около 16% для венозных тромбозов и 19% для инсультов [16]. Для профилактики осложнений используется гепарин в послеоперационном периоде с переходом на постоянный прием аспирина или прямых антикоагулянтов.

Одним из грозных осложнений является protein-losing энтеропатия как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде. Если с введением многоэтапной коррекции ее частота существенно уменьшилась, то в отдаленные сроки составляет 15% с летальностью в 50% в течение 5 лет с момента постановки диагноза.

### **Заключение**

Хирургическое и медикаментозное лечение функционально единственного желудочка существенно изменились с 1971 г., когда Fontan и Baudet впервые описали свой предсердно-легочный анастомоз для лечения атрезии трехстворчатого клапана. Введение в практику латерального туннеля Castaneda и de Leval существенно улучшили выживаемость после операций и уменьшили количество аритмий, связанных с растяжением предсердий, в отдаленные сроки после операций. Если летальность после классического предсерднолегочного анастомоза составляла от 15% до 25%, то в настоящее время составляет от 2% до 5% при выполнении ЛТ или ЭКК. Это в свою очередь позволило существенно расширить показания к операции. Факторами риска для декомпенсации или даже смерти больных с гемодинамикой Фонтена являются стенозы или деформации легочных артерий, повышенное давление в легочной артерии или общелегочное сопротивление, дисфункция желудочка, недостаточность системного атриовентрикулярного клапана, длительное время искусственного кровообращения или пережатия аорты и послеоперационные аритмии. В настоящее время тип кавопюльмонального сообщения не отражается на отдаленных результатах лечения. По данным различных авторов существуют теоретические преимущества как одного, так и другого методов. По данным большинства авторов частота аритмий и дисфункций синусового узла выше после латерального туннеля, чем после экстракардиального кондуита. Это связано с отсутствием швов на предсердии, отсутствие необходимости рассечения перехода с ВПВ на правое предсердие и меньший риск дилатации предсердия в отдаленные сроки. Другим преимуществом ЭКК является меньшее время искусственного кровообращения и отсутствие необходимости пережатия аорты, что как было указано выше, является фактором риска развития отдаленных осложнений. Преимущества ЛТ концентрируются на отсутствии или значительно меньшем количестве протезного материала, что связано с меньшим риском развития тромбозов, а также опасности ошибки при подборе диаметра накладываемого анастомоза. Кроме того, в этом случае сохраняется возможность роста как самого туннеля, так и полых вен. Следует отметить, что по данным E.L. Vove и др. [22], основанных на данных компьютерного моделирования, ЛТ минимизирует потерю энергии потока крови и оптимизирует распределение крови в легких. В любом случае, в настоящее время нет абсолютно точных данных, указывающих на преимущество того или иного метода. Выбор его в значительной мере основан на предпочтениях хирурга и традициях клиники.

Остается неясным патогенез развития protein-losing энтеропатия. Feldt и соавторы [23] выявили ряд факторов способствующих развитию ее в отдаленные сроки. Это: недоминант-

ный левый желудочек, дооперационно повышенное конечно-диастолическое давление, длительное время искусственного кровообращения и нахождение в больнице более 15 дней. Последний фактор является относительным, и вероятно связан с послеоперационным экссудативным плевритом и асцитом.

Хотя операция Фонтена существенно улучшила выживаемость и качество жизни больных с функционально единственным желудочком сердца, исследования показывают, что в отдаленные сроки сохраняется риск развития сердечной недостаточности. Это связано с особенностями самой «гемодинамики Фонтена», когда отсутствует насосная функция правого желудочка. Судьба пациентов с одножелудочковой гемодинамикой во многом предопределена анатомическими особенностями порока. Так известно, что наилучшие отдаленные результаты получены в группе больных с атрезией трехстворчатого клапана. Это связано с тем, что в этой относительно однородной группе больных единственный желудочек имеет морфологию левого желудочка. К сожалению, у части пациентов встречается морфология правого или недетерминированного желудочка. В той категории чрезвычайно важна ранняя постановка диагноза и выбор правильной тактики хирургического лечения. При необходимости наложения межсистемного анастомоза, следует учитывать, что он вызывает объемную перегрузку системного желудочка и может привести к дисфункции его в отдаленные сроки, особенно при недостаточности атриовентрикулярного клапана или наличии общего А-В клапана.

В заключение следует отметить, что несмотря на все недостатки присущие методу одножелудочковой коррекции, они связаны не с самой операцией, а с тяжестью морфологических изменений сердца, возникших во внутриутробном периоде и в настоящее время являются единственным шансом на спасение жизни этой тяжелой категории больных. Дальнейший прогресс в лечении несомненно будет связан не только с совершенствованием хирургической техники, но также и медикаментозной терапии, а также селекцией больных. Для части больных это будет окончательной операцией, позволяющей прожить достаточно долго в удовлетворительном состоянии, для других это может явиться «мостом» для пересадки сердца.

#### Referințe bibliografice

1. Starr L., Jeffers W.A., Meade R.H. *The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease.* Am Heart J, 1943; 26: 291.
2. Rodbard S., Wagner D. *Bypassing the right ventricle.* Proc Soc Exp Biol Med., 1949; 71: 69-70.
3. Galankin N.K., Darbinian T.M. *Anastomosis between the superior vena cava and the right pulmonary artery: experiment.* Eksp Khirurgiia, 1956; 1: 54.
4. Haller J.A., Adkins J.C., Worthington J., Revenhorst J. *Experimental studies on permanent bypass of the right heart.* Surgery, 1966; 59: 1128-32.
5. Fontan F., Baudet E. *Surgical repair of tricuspid atresia.* Thorax, 1971; 26: 240-8.
6. Azzolina G., Eufrate S., Pensa P. *Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis.* Thorax, 1972; 27: 111-5.
7. De Leval M.R., Kilner P., Gewillig M., Bull C. *Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1988; 96: 682-95.
8. Marcelletti C., Corno A., Giannico S., Marino B. *Inferior vena cavapulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 100: 228-32.
9. Uemura H., Yagihara T., Yamashita K., Ishizaka T., Yoshizumi K., Kawahira Y. *Establishment of total cavopulmonary connection without use of cardiopulmonary bypass.* Eur J Cardiothorac Surg, 1998; 13: 504-7.
10. Kawashima Y., Kitamura S., Matsuda H., Shimazaki Y., Nakano S., Hirose H. *Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies: a new operation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984; 87: 74-81.
11. Gewillig M.H., Lundstrom U.R., Deanfield J.E., Bull C., Franklin R.C., Graham T.P. Jr., Wyse R.K. *Impact of Fontan operation on left ventricular size and contractility in tricuspid atresia.* Circulation, 1990; 81: 118-27.
12. Bridges N.D., Jonas R.A., Mayer J.E., Flanagan M.F., Keane J.F., Castaneda A.R. *Bidirectional*

*cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high risk Fontan candidates. Early results.* Circulation, 1990; 82: 170-6.

13. Laks H., Pearl J.M., Haas G.S., Drinkwater D.C., Milgalter E., Jarmakani J.M., Isabel-Jones J., George B.L., Williams R.G. *Partial Fontan: advantages of an adjustable interatrial communication.* Ann Thorac Surg, 1991; 52: 1084-94.

14. Stamm C., Friehs I., Mayer J.E., Zurakowski D., Triedman J.K., Moran A.M., Walsh E.P., Lock J.E., Jonas R.A., Del Nido P.J. *Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 121: 28-41.

15. Azakie A., McCrindle B.W., van Arsdell G., Benson L.N., Coles J., Hamilton R., Freedom R.M., Williams W.G. *Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 122: 1219-28.

16. Alexi-Meskishvili V., Ovroutski S., Ewert P., Nurnberg J.H., Stiller B., Abdul-Khaliq H., Hetzer R., Lange P.E. *Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation.* Thorac Cardiovasc Surg, 2004; 52: 218-24.

17. Yetman A.T., Drummond-Webb J., Fiser W.P., Schmitz M.L., Imamura M., Ullah S., Gunselman R.J., Chipman C.W., Johnson C.E., Van Devanter S.H. *The extracardiac Fontan procedure without cardiopulmonary bypass: technique and intermediate term results.* Ann Thorac Surg, 2000; 74: 1416-21.

18. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. *Cardiac Surgery.* Wiley: New York, 1986; 875.

19. Fontan F., Kirklin J.W., Fernandez G., Costa F., Naftel D.C., Tritto F., Blackstone E.H. *Outcome after a 'perfect Fontan' operation.* Circulation, 1990; 81: 1520-36.

20. Mertens L., Hagler D.J., Sauer U., Sommerville J., Gewillig M. *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study Group.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1998; 115: 1063-73.

21. O'Leary P. W. *Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle.* Progress in Pediatric Cardiology, 2002; 16: 31-8.

22. Bove E.L., deLeval M.R., Migliavacca F. *Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome.* J Thorac Cardiovasc Surg., 2003; 126: 1040 -7.

23. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P., et al. *Protein-losing enteropathy after Fontan operation.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1996; 112: 672-80.

### Rezumat

Ventriculul unic reprezintă una dintre cele mai dificile probleme ale chirurgiei cardiace și cardiologiei pediatrice moderne. În acest articol au fost incluse direcțiile de abordare a cordului univentricular – un grup de malformații cardiace complexe, caracterizate prin prezența comună a ventriculului unic funcțional. Evoluția managementului chirurgical al cordului univentricular este descrisă în paralel cu indicațiile, criteriile de selecție și tactica operatorie în operațiile paliative etapizate. Sunt abordate totodată atât rezultatele postoperatorii precoce și la distanță, cât și complicațiile operației Fontan.

### Summary

Single ventricle is one of most difficult problems in contemporary pediatric cardiac surgery and cardiology. In this article, we include under the heading of univentricular heart, complex cardiac malformations which have in common the presence of a functionally single ventricle. The evolution of the surgical management of univentricular hearts is discussed along with the indications, selection criteria, and operative approaches for staged palliation. Herein, we discuss the short-term and long-term results and complications of Fontan operation.

### Резюме

Единственный желудочек представляет одну из наиболее сложных проблем современной педиатрической кардиологии и кардиохирургии. В статье отражены подходы к лечению комплекса аномалий под общим названием «единственный желудочек», характеризующихся наличием функционально только одного желудочка. Представлена эволюция хирургических методов лечения, показания и критерии селекции больных для проведения этапных паллиативных вмешательств. Также представлены непосредственные и отдаленные результаты операции Фонтана, типичные осложнения, связанные с этим типом гемодинамики.

# ALGORITMUL CHIRURGICAL ÎN TRATAMENTUL DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR, ASOCIAT CU DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

**Liviu Maniuc**, medic cardiocirurg, șef secție  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Defectul septal ventricular (DSV), cea mai frecventă anomalie a cordului la naștere, este o comunicare anormală la nivelul septului interventricular între cei doi ventriculi, care funcționează în regim diferit de presiune, majorând debitul circulației pulmonare [9, 20, 21]. Această malformație, diagnosticată în 1-2 cazuri la 1000 de nou-născuți [2, 10], reprezintă 25-30% din toate malformațiile cardiace congenitale (MCC) [6, 7] și se poate asocia cu alte MCC, iar în circa 50% este parte componentă a MCC complexe: tetralogia Fallot, trunchiul arterial, atrezia valvei tricuspidiene, canal atrio-ventricular, ventricul unic, etc. [1, 4, 12].

Tulburările hemodinamice variază în funcție de diametrul comunicării interventriculare, mărimea șuntului, raportul dintre rezistențele pulmonare și sistemice și asocierea cu alte malformații congenitale intracardiace sau extracardiace [6, 13, 22]. Astfel, prognosticul în DSV este direct proporțional cu gradul hipertensiunii pulmonare (HTP) și raportul dintre rezistența vasculară pulmonară și cea sistemică. Din totalul DSV, 40-50% sunt izolate, iar 50-60% – asociate cu alte MCC: cu SP în 20-26% din cazuri, cu DSA în 7-12% din cazuri, cu CAP în 6-9% din cazuri, cu CoAo în 6-8% din cazuri, cu valvulopatie aortică în 5% din cazuri, cu valvulopatie tricuspidiană în 2% din cazuri și cu valvulopatie congenitală mitrală în 2% cazuri [12, 20, 21].

Asocierea DSV cu alte MCC agravează starea generală și prognosticul, crește riscul tulburărilor de ritm cardiac, a insuficienței cardiace progresive, a sindromului Eisenmenger și a insuficienței aortice [5, 6, 9]. DSV de dimensiuni mari, asociat cu defect septal atrial (DSA) sau cu canal arterial persistent (CAP), conduce la instalarea rapidă, în primele zile după naștere, a HTP, la creșterea incidenței infecțiilor pulmonare recurente și la dezvoltarea HTP ireversibile [3, 5, 22]. Astfel, necesitatea tratamentului chirurgical în perioada neonatală se impune la circa 30% din pacienții cu DSV, asociat cu alte MCC [15, 16, 20]. Tratamentul chirurgical se poate limita la una sau mai multe intervenții, care au ca scop îndepărtarea unor defecte cardiace sau uneori crearea unor defecte, în scopul obținerii unei funcții cardiace și vasculare cât mai apropiate de circulația normală, fără ca din punct de vedere anatomic inima să fie normală. Aceste intervenții, numite operații paliative, nu au rolul de a corecta defectele cardiace, ci de a ameliora funcția cardiacă și de a o face compatibilă cu supraviețuirea [16, 19].

Implementarea în practica medicală a metodelor radicale și paliative de tratament chirurgical crește semnificativ supraviețuirea. Majoritatea copiilor cu MCC, inclusiv peste 60% din cei în stare critică, având depistarea și corectarea lor chirurgicală precoce, de preferat în primul an de viață, ar putea supraviețui [6, 23, 58]. În absența corecției chirurgicale, pacienții, chiar și cu leziuni mai puțin severe, rar supraviețuiesc după 30 de ani [13, 16].

**Asocierea DSV cu DSA** constă în persistența unei deschideri și în septul interatrial, care permite scurgerea sângelui în ambele direcții (figura 1). Frecvența acestei malformații asociate este diferită și constatată la 7-12% din totalul MCC [4, 11, 20].

Se cunosc următoarele tipuri de DSA [1, 20, 21]:

- DSA „ostium secundum”. De obicei, persistă una sau mai multe orificii în regiunea fosei ovale sau posterioare acesteia. Asocierea DSA „ostium secundum” cu stenoza mitrală constituie sindromul Lutembacher.
- DSA „ostium primum” este situat în regiunea inferioară a septului și este însoțit de clivarea cuspei anterioare a valvei mitrale.
- DSA „sinus venos” este localizat imediat la intrarea venei cave superioare sau inferioare în atriul drept. Acest tip poate fi asociat și cu vene pulmonare parțial aberante.
- Atriul comun este caracterizat prin lipsa aproape completă a septului atrial.

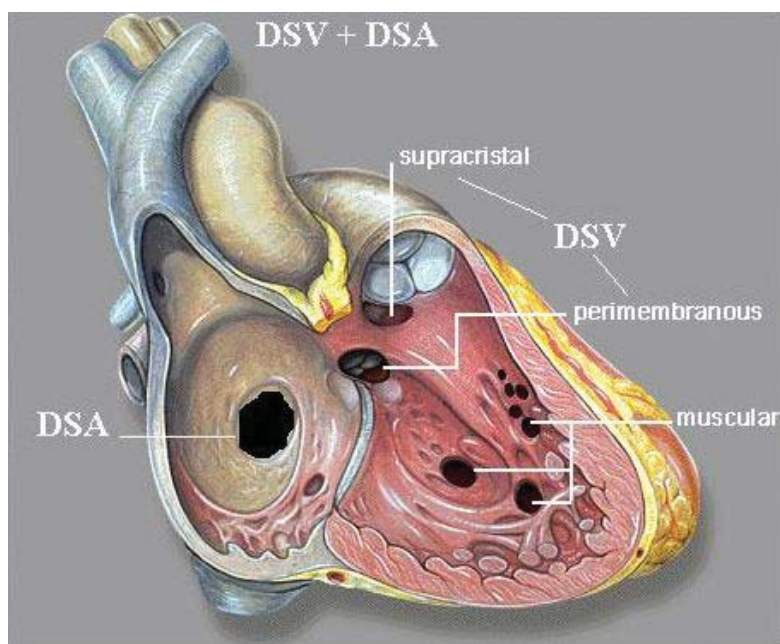


Figura 1. Defect septal ventricular asociat cu defect septal atrial

Elementul hemodinamic esențial în DSV asociat cu DSA este șuntul stânga-dreapta la nivel atrial și ventricular. Mărimea și direcția acestora este determinată de doi parametri: dimensiunea defectelor și raportul dintre rezistența pulmonară și cea sistemică [6, 21].

Defectele mici (până la 5 mm DSV și până la 10 mm DSA), denumite restrictive, limitează trecerea sângelui de la stânga la dreapta. Răsunetul său hemodinamic este tardiv.

În defectele de dimensiuni medii (5-10 mm pentru DSV și 10-20 mm pentru DSA) sau mari (peste 10 mm pentru DSV și peste 20 mm pentru DSA), denumite nerrestrictive, șuntul stânga-dreapta este semnificativ și contribuie la suprasolicitare de volum și presiune a cordului drept, hipervolemie pulmonară prin întoarcere venoasă crescută și suprasolicitare de volum a cordului stâng. La astfel de pacienți se instalează frecvent și rapid insuficiența cardiacă progresivă și sindromul Eisenmenger [1, 5, 21].

Pacienții cu dimensiuni mici ale DSV și DSA se dezvoltă normal și sunt asimptomatici: supraîncărcarea de volum este bine tolerată, iar ventriculul drept este dilatat și poate include volumul rezidual [2, 8]. Totuși, acești pacienți mai frecvent fac insuficiența cardiacă congestivă în perioada de sugar și de copil, comparativ cu cei cu un defect solitar.

Tabloul clinic în DSV asociat cu DSA de dimensiuni mari este alarmant din primele luni de viață: HTP cu dispnee la efort minimal, edeme pulmonare acute, insuficiență cardiacă biventriculară cu debit crescut, infecții acute respiratorii recidivante, hemoptizii, dezvoltare somatică deficientă. Frecvent se dezvoltă sindromul Eisenmenger și endocardita infecțioasă [6, 12]. Manifestările subiective survin, de regulă, concomitent cu apariția HTP, fibrilației atriale și/sau insuficienței cardiace. Circa 25-40% din DSV mici se închid în primii 4-5 ani [8, 13, 15, 16]. Majoritatea defectelor mici în septul interventricular muscular se închid spontan în primele luni de viață. Însă, aceste statistici au fost obținute până la introducerea pe larg în practica medicală a ecocardiografiei [7, 16].

Pacienții cu DSV asociat cu DSA de dimensiuni mici sunt luați la evidență de dispensar și administrează sistematic tratament pentru profilaxia endocarditei infecțioase, complicație frecventă la persoanele cu astfel de malformații. Dacă până la vârsta de 5 ani defectele nu se închid spontan, intervenția chirurgicală este obligatorie. Defectele medii și mari necesită tratament chirurgical în primul an de viață [19, 21].

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 39 de pacienți (18 bărbați și 21 de femei) cu DSV asociat cu DSA, operați în perioada 1995-2006 în secția Malformații cardiace congenitale a Centrului de Chirurgie a Inimii (figura 2). Vârsta a variat de la 4 luni la 21 de ani ( $62,3 \pm 9,2$  luni) și masa corporală de la 6 la 68 kg ( $19,5 \pm 2,3$  kg). Activ au fost diagnosticați 30 (76,9%) și simptomatic – 9 (23,1%) pacienți.

Rezultatele postoperatorii precoce s-au analizat la 38 de pacienți. În 29 (74,4%) de cazuri s-a diagnosticat DSV perimembranos, în 5 (12,8%) cazuri – DSV muscular și în 5 (12,8%) cazuri – DSV subvascular. Dimensiunea DSV sub 5 mm s-a constatat la 16 (41,0%) pacienți, în limitele 6-10 mm – la 20 (51,3%) de pacienți și în limitele 11-20 mm – la 3 (7,7%) pacienți. DSA în 25 (65,8%) de cazuri era de mărimea până la 1 cm și în 13 (34,2%) cazuri – de la 1 la 2 cm.

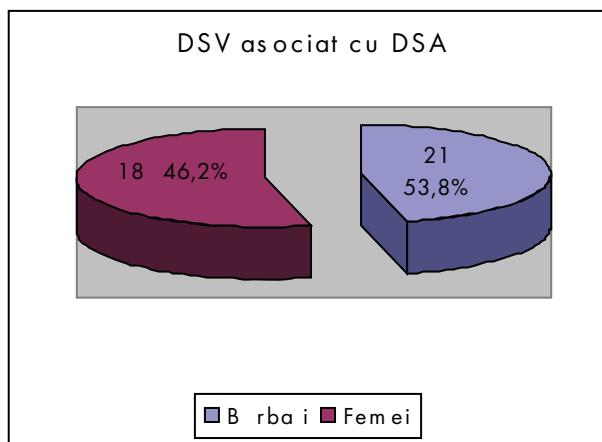


Figura 2. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în dependență de sex

În perioada 1995-2000, anual erau operați doar 2-5 pacienți cu DSV asociat cu alte MCC. Din anul 2001 numărul intervențiilor chirurgicale la acest grup de pacienți a crescut până la 30 pe an.

În scopul evaluării rezultatelor imediate și de durată ale tratamentului chirurgical al pacienților cu DSV și alte MCC, s-au analizat datele din fișele de staționar, fișele de ambulatoriu, cu examenele medicale periodice postoperatorii, protocoalele intervențiilor chirurgicale, ale investigațiilor ecocardiografice și ale cateterismului cardiac, fișele de anchetare tardivă a pacienților.

Peste 2/3 din pacienții incluși în studiu au fost depistați activ, circa 1/3 – simptomatic și doar 2 (1,5%) – pasiv. Din totalul pacienților, în 61,5% din cazuri DSV era localizat în regiunea perimembranoasă, în 32,3% din cazuri – subaortic și în 6,2% cazuri – în regiunea musculară a septului. Circa 2/3 din pacienți prezentau DSV cu dimensiunea sub 10 mm.

Metodele de diagnostic în evaluarea pacienților cu DSV asociat cu alte MCC includ examenul clinic și paraclinic, investigațiile de laborator, ECG, radiografia cutiei toracice, EcoCG cu Doppler spectral și Doppler color. Mult mai rar, în scopul determinării anatomiei malformațiilor și a gradului de HTP, se utilizează cateterismul cardiac și ventriculografia.

Obiectiv, se constată cardiomegalie și șoc puternic al ventriculului drept. Semnele auscultative sunt cardinale: suflu holosistolic, cu maximum în spațiile III-IV intercostale stângi, de intensitate foarte mare, însoțit constant de frează, cu iradiere întinsă pe toracele anterior, matitatea hepatică și vasele gâtului și un suflu telediastolic determinat de debitul mărit transmitral. Zgomotul I este accentuat, iar la peste 95% din pacienți se percepe accentuare și dedublare fixă a zgomotului al II-lea la valva tricuspidiană. Adesea se înregistrează o scurtă uruitură diastolică tricuspidiană prin flux transvalvular mărit (stenoza tricuspidiană). În focarul arterei pulmonare se percepe un suflu sistolic de eiecție – expresia debitului crescut prin orificiul valvular, de intensitate moderată, ce poate fi precedat de un clacment protosistolic pulmonar (clic eiecțional).

Când rezistențele pulmonare le depășesc pe cele sistemice, tabloul clinic este dominat de inversarea șuntului și instalarea sindromului Eisenmenger: cianoză și HTP severă, hipocratism digital, reducerea capacității de efort.

Traseul ECG în defectele mici poate fi normal, în defectele medii sau mari arată semne de hipertrofie ventriculară dreaptă sau hipertrofie biventriculară.

**Examenul radiologic** standard decelează cardiomegalie prin dilatarea cavitaților drepte, bombarea importantă a arterei pulmonare, ale cărei ramuri sunt dilatate. Desenul pulmonar este îmbogățit – expresie a hipervolemiei pulmonare. Butonul aortic este mic. Absența deplasării esofagului sau a



altor semne de dilatare atrială stângă în prezența fluxului sangvin pulmonar crescut indică o comunicare atrială.

Totodată, tabloul clinic auscultativ, datele ECG și radiologice nu sunt suficiente pentru diagnosticarea asocierii DSV cu DSA. Identificarea morfologică și funcțională a malformației este posibilă doar la examenul ecocardiografic și cateterism cardiac.

**Ecocardiograma** permite vizualizarea malformației, precizarea localizării și a dimensiunilor DSV și DSA, documentarea șuntului și a modificărilor hemodinamice, identificarea anomaliilor cardiace concomitente. Determinarea valorilor presionale în camerele cordului, a gradului de HTP și a anomaliilor asociate este foarte importantă pentru programarea tratamentului chirurgical.

**Cateterismul cardiac** nu se aplică de rutină în DSV izolate și la pacienții asimptomatici atunci când tehnicile neinvazive sunt adecvate.

La copiii mici, până la vârsta de 5 ani, cateterismul cardiac este recomandat pentru precizarea diagnosticului, determinarea gradului de HTP, evaluarea parametrilor hemodinamici și excluderea eventualelor leziuni asociate.

Cateterismul cardiac furnizează informații importante privind morfologia cardiacă și nivelul șuntului intracardiac, presiunile și rezistențele arteriale pulmonare, iar ventriculografia stângă este utilă în identificarea tipului de DSV.

Localizarea șuntului stânga-dreapta se face prin evaluări oximetrice și presionale eșalonate în vena cavă superioară și AP. Depistarea unei diferențe egale sau mai mari de 8% în oxigenarea sângelui arterial pulmonar semnifică prezența șuntului stânga-dreapta și determină efectuarea oximetriei în vena cavă inferioară, atriul drept, ventriculul drept și artera pulmonară.

Importanța fiziopatologică a șuntului se face în baza raportului rezistenței sistemice la rezistența pulmonară ( $Q_p/Q_s$ ). Un raport egal sau mai mic de 1,5 indică un șunt stânga-dreapta mic, iar raportul mai mare de 1,5 – un șunt stânga-dreapta important ca indicație reparatorie fermă a cardiopatiei respective. Mărirea șuntului stânga-dreapta este determinată de dimensiunea DSV și mărirea rezistenței arteriale pulmonare exprimate în unități Wood.

HTP, creșterea presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mm Hg în repaus sau peste 30 mm Hg la efort, este însoțită de modificări histologice de proliferare a intimei și a mediei arteriolare. Severitatea modificărilor histologice se corelează direct cu creșterea rezistențelor pulmonare și invers cu mărirea șuntului stânga-dreapta.

În formele avansate de HTP, când rezistențele și presiunea arterială pulmonară depășesc cele sistemice (raport  $Q_p/Q_s < 1$ ) se atestă inversarea șuntului și instalarea sindromului Eisenmenger. Administrarea agenților vasodilatatori ai arterelor pulmonare (oxigen, oxid nitric, prostoglandine) permite diferențierea pacienților cu contraindicații operatorii și cu HTP reversibilă.

Cateterismul cardiac este necesar pentru aprecierea funcției ventriculului stâng, atunci când investigațiile neinvazive (inclusiv EcoCG) sunt neconcludente sau discordante în raport cu datele clinice și nu pot stabili indicația și momentul terapeutic chirurgical optim.

Coronarografia este indicată pacienților care urmează a fi supuși unei operații pentru plastia DSV asociat cu DSA și care prezintă un risc crescut de boală sau anomalii coronariene.

Cateterismul cardiac drept este util pentru evaluarea valvei tricuspidiene, măsurarea directă a curbei presionale atriale și ventriculare drepte, determinarea severității hemodinamice a afecțiunii valvulare. Ventriculografia dreaptă oferă o cuantificare vizuală a severității insuficienței tricuspidiene: se poate observa gradul de umplere retrogradă, pe durata sistolei ventriculului drept, a atriului drept, a venelor cave și a venelor suprahepatice.

**Scopul studiului** constă în evaluarea diverselor tactici și metode de corecție chirurgicală a defectului septal ventricular asociat cu defectul septal atrial.

### **Rezultate și discuții**

*Tratamentul chirurgical în DSV asociat cu DSA include trei procedee:*

Închiderea prin suturare sau plastie cu utilizarea diferitor grefoane a DSV și DSA (figura 3) – metodă radicală, indiferent de vârstă, masa corpului și starea inițială a pacientului. Actualmente sunt aplicate mai multe aborduri pentru închiderea defectelor: prin atriul drept, prin ventriculul drept, prin

ventriculul stâng, prin trunchiul arterei pulmonare sau prin aortă. Foarte rar apare necesitatea de combinare a acestor aborduri [1, 2, 21].

„Banding” a arterei pulmonare – intervenție paliativă la copiii cu insuficiență cardiacă severă și HTP avansată, care reduce presiunea în artera pulmonară, întoarcerea venoasă și suprasolicitarea de volum a cordului stâng [5]. Acest procedeu se recomandă și copiilor cu DSV muscular multiplu, DSV asociat cu CoAo sau CAP cu evoluție în HTP avansată [5, 22].

Închiderea percutană a DSA de tip „ostium secundum” și a DSV perimembranos cu umbreluță, dispozitiv oclisiv autoexpandabil introdus prin angiocardiografie, este utilizată rar. Această metodă se aplică în cazul DSA și DSV de dimensiuni mici și cu margini bine conturate, care permit amplasarea adecvată a dispozitivului, previn pericolul de migrare a acestuia, exclud deteriorarea valvelor adiacente sau a căilor de conductibilitate.

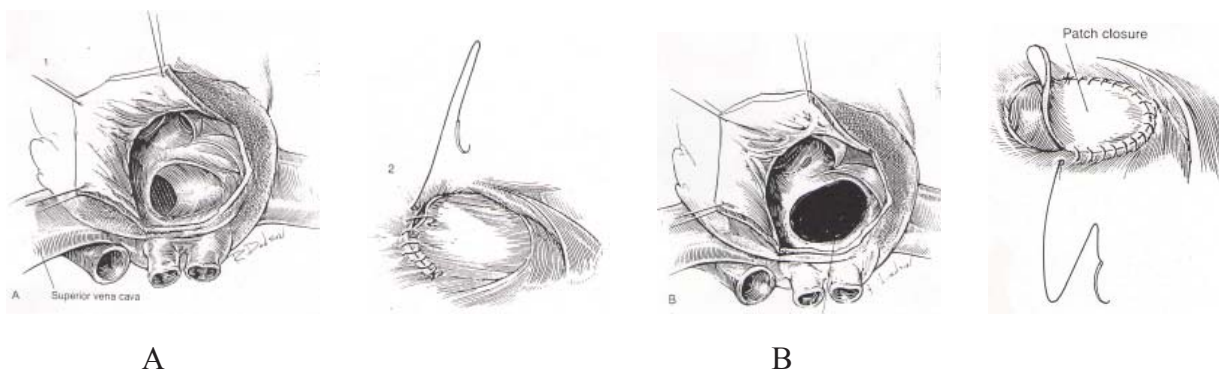


Figura 3. Metoda chirurgicală de rezolvare a DSA „ostium secundum”:  
a) prin suturare, b) prin plastie cu petic din pericard autolog

Pacienții cu sindrom Eisenmenger sunt inoperabili și se tratează doar simptomatic. Transplantul de pulmoni cu închiderea DSV și DSA sau transplantul de cord-plămâni este unica modalitate de a le salva viața [4, 14, 17].

Riscul operator depinde, în primul rând, de gradul HTP. Letalitatea postoperatorie la pacienții cu DSV asociat cu DSA constituie 5-10%, este mai mare la pacienții cu plastia defectelor multiple și asocierea DSV cu alte MCC. Cele mai frecvente cauze ale letalității sunt complicațiile bronhopulmonare, emboliile, afectarea hipoxică a creierului, endocardita infecțioasă, sepsisul și insuficiența cardiacă acută [1, 4, 7].

Analizând rezultatele descrise de C.J. Knott-Craig și coautorii [2]: DSV perimembranos au depistat la 116 (71,2%) pacienți, defect de tip canal atrioventricular – la 19 (11,7%) pacienți, DSV multiple – la 13 (7,9%) pacienți, DSV muscular – la 10 (6,1%) pacienți și defect septal conal – la 5 (3,1%) pacienți.

Intervențiile chirurgicale la pacienții cu asocierea DSV și DSA s-au realizat în condiții de circulație extracorporală [2], cu durata medie de 47,3±3,1 minute, timpul mediu de clampare a aortei de 34,3±2,5 minute și perioada medie de ventilare mecanică de 10,9±0,8 ore. Plastia DSV am efectuat-o prin suturare la 28 (71,8%) de pacienți și cu petic sintetic la 11 (28,2%) pacienți. DSA a fost închis prin suturare la 34 (87,2%) de pacienți și cu petic din pericard autolog la 5 (12,8%) pacienți.

Atriotomia dreaptă, calea chirurgicală de acces la defecte, permite vizualizarea suficientă a tuturor structurilor anatomice ale septului interatrial și septului interventricular, ale orificiilor venelor cave și venelor pulmonare, ale sinusului coronarian și valvei tricuspidiene. Pentru plastia DSV, noi am utilizat abordul transatrial drept în 37 (97,4%) de cazuri și în 1 (2,6%) caz – combinarea abordului transatrial drept și aortic. În 35 (89,7%) de cazuri am aplicat corecția simultană a ambelor defecte și în 4 (10,3%) cazuri – corecția în două etape. C.J. Knott-Craig și coautorii [2] au închis DSV prin atrial drept la 136 (83,4%) de pacienți, prin ventriculul drept – la 21 (12,9%) de pacienți, prin ventriculul stâng – la 4 (2,5%) pacienți și prin artera pulmonară – la 2 (1,2%) pacienți.

Rezultatele multiplelor studii confirmă eficiența intervenției chirurgicale la pacienții cu asocierea DSV și DSA. Deja la etapa postoperatorie precoce se ameliorează tabloul clinic, se normalizează indicatorii de hemodinamică, iar la etapa postoperatorie tardivă devin practic sănătoși peste 80% din pacienți [1, 21]. Ameliorare semnificativă sau însănătoșire se constată la 88-97% din pacienții operați [3, 6, 20].

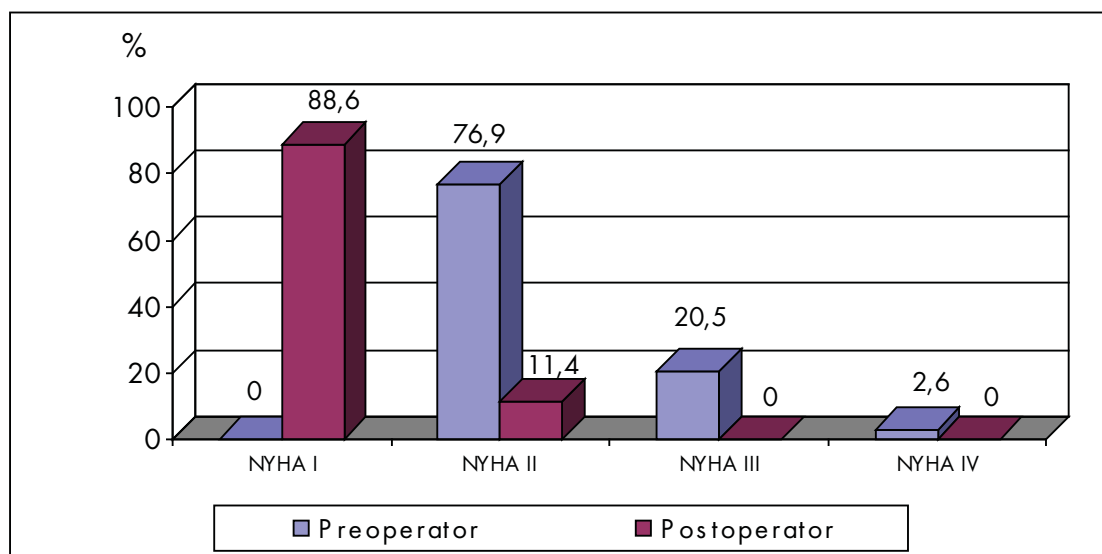


Figura 4. Dinamica insuficienței cardiace la pacienții operați cu DSV asociat cu DSA

După intervenția chirurgicală, în lotul nostru de pacienți s-a ameliorat semnificativ tabloul clinic: s-au redus dispneea (de la 92,3% la 2,9% cazuri) și palpitațiile (de la 71,8% la 6,1% cazuri), au dispărut accesele hipoxice și edemele periferice. Insuficiența cardiacă s-a modificat pozitiv și semnificativ: a crescut rata pacienților cu insuficiență cardiacă NYHA 1 (de la 0% preoperator la 88,6% postoperator) și, respectiv, s-a redus rata pacienților cu insuficiență cardiacă NYHA 2 (de la 76,9% la 11,4%), cu insuficiență cardiacă NYHA 3 (de la 20,5% la 0%) și cu insuficiență cardiacă NYHA 4 (de la 2,6% la 0%) (figura 4). Indexul cardiotoracic s-a micșorat nesemnificativ de la  $54,8 \pm 1,3$  la etapa preoperatorie până la  $53,2 \pm 0,9$  la etapa postoperatorie.

DSV multiple, vârsta fragedă și HTP avansată sunt factori de risc importanți pentru mortalitatea spitalicească [16]. Complicațiile pulmonare și sindromul de debit cardiac scăzut sunt cele mai frecvente cauze ale morbidității postoperatorii [2]. La etapa postoperatorie precoce, noi am diagnosticat pneumonii la 9 (23,7%) pacienți, pleurezii – la 4 (10,5%) pacienți, pericardite exudative – la 3 (7,9%) pacienți, insuficiență cardiacă – la 3 (7,9%) pacienți, supurarea plăgii – la 2 (5,3%) pacienți, insuficiență respiratorie – la 2 (5,3%) pacienți. Dereglări de ritm și de conductibilitate s-au constatat la 20 (52,6%) de pacienți: bradicardie sinusală în 2 (5,3%) cazuri, tahicardie sinusală în 6 (15,8%) cazuri și bloc de ram drept în 18 (47,4%) cazuri.

Recanalizări ale DSV nu s-au depistat, însă șunt rezidual prezentau 6 (15,3%) pacienți. Rester-notomie, cauzată de hemoragii postoperatorii în primele zile după intervenția chirurgicală, au necesitat 2 (5,1%) pacienți.

Conform datelor din literatura de specialitate, letalitatea postoperatorie în DSV izolat este sub 5% [1, 12, 21], iar în asociere cu alte MCC – circa 7% [21]. Într-un lot de 163 de copii, cu vârsta la momentul operației sub un an, letalitatea postoperatorie a constituit 2,8% pentru pacienții cu DSV și 5,3% pentru pacienții cu asocierea DSV și DSA [2, 11].

În lotul nostru de pacienți s-a produs doar 1 (2,6%) deces intraoperatoriu, cauzat de insuficiență acută cardio-respiratorie și hepato-renală. Diferența în letalitatea postoperatorie (5,3% și 2,6%), posibil, este determinată de numărul de copii examinați și vârsta acestora la momentul intervenției chirurgicale:  $62,3 \pm 9,2$  luni în studiul nostru și  $5,1 \pm 2,9$  luni în studiul descris anterior [2].

Estimarea valorilor medii ale indicatorilor ecocardiografici a constatat modificări favorabile. S-au redus semnificativ diametrul atriului stâng ( $24,3 \pm 0,9$  mm preoperatoriu și  $20,0 \pm 0,7$  mm la 48 de

luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ), diametrul atriului drept ( $28,7 \pm 1,2$  mm preoperatoriu și  $25,2 \pm 1,3$  mm la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ), diametrul diastolic al ventriculului stâng ( $37,1 \pm 1,2$  mm preoperatoriu și  $31,1 \pm 1,0$  mm la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ), diametrul sistolic al ventriculului stâng ( $23,7 \pm 0,9$  mm preoperatoriu și  $18,9 \pm 0,7$  mm la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ), volumul sistolic al ventriculului stâng ( $21,0 \pm 2,2$  ml preoperatoriu și  $15,1 \pm 1,6$  ml la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ), gradientul presional la valva aortică ( $7,2 \pm 0,5$  mm Hg preoperatoriu și  $5,5 \pm 0,5$  mm Hg la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,05$ ), gradientul presional la valva pulmonară ( $13,1 \pm 2,4$  mm Hg preoperatoriu și  $8,8 \pm 2,5$  mm Hg la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,01$ ) și presiunea sistolică în ventriculul drept ( $41,8 \pm 2,3$  mm Hg preoperatoriu și  $28,2 \pm 0,3$  mm Hg la 48 de luni postoperatoriu;  $P < 0,001$ ). Volumul diastolic al ventriculului stâng, dimpotrivă, a crescut semnificativ de la  $43,6 \pm 3,3$  ml preoperatoriu la  $44,9 \pm 4,5$  ml la 48 de luni postoperatoriu ( $P < 0,001$ ) (tabelul 1).

Tabelul 1

**Evoluția în dinamică a parametrilor ecocardiografici la pacienții operați cu DSV asociat cu DSA**

Parametrii ecocardiografici	Preoperatoriu (1)	Postoperatoriu la 1 săptămână (2)	Postoperatoriu la 4 luni (3)	Postoperatoriu la 48 de luni (4)	P
Diametrul atriului stâng (mm)	$24,3 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,9$	$20,5 \pm 0,8$	$20,0 \pm 0,7$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Diametrul atriului drept (mm)	$28,7 \pm 1,2$	$27,4 \pm 1,4$	$25,2 \pm 1,3$	$24,8 \pm 0,9$	1-2* 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Diametrul diastolic al ventriculului stâng (mm)	$37,1 \pm 1,2$	$33,0 \pm 1,3$	$31,7 \pm 1,1$	$31,1 \pm 1,0$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Diametrul sistolic al ventriculului stâng (mm)	$23,7 \pm 0,9$	$21,6 \pm 0,8$	$19,3 \pm 0,8$	$18,9 \pm 0,7$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Volumul diastolic al ventriculului stâng (ml)	$59,0 \pm 5,1$	$43,6 \pm 3,3$	$45,1 \pm 4,3$	$44,9 \pm 4,5$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Volumul sistolic al ventriculului stâng (ml)	$21,0 \pm 2,2$	$17,1 \pm 1,8$	$15,6 \pm 1,5$	$15,1 \pm 1,6$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Fracția de ejeție (%)	$68,5 \pm 0,8$	$65,0 \pm 0,8$	$65,3 \pm 0,7$	$65,5 \pm 0,7$	1-2**

Gradientul presional la valva mitrală (mm HG)	5,1±0,4	8,3±5,1	5,4±1,6	5,2±0,5	NS
Gradientul presional la valva aortică (mm HG)	7,2±0,5	6,2±0,5	4,7±0,1	5,5±0,5	1-3*** 1-4* 2-3** 2-4**
Gradientul presional la valva pulmonară (mm HG)	13,1±2,4	7,8±2,4	9,6±4,5	8,8±2,5	1-2*** 1-3** 1-4**
Gradientul presional la valva tricuspidiană (mm HG)	2,9±0,3	2,3±0,2	2,4±0,2	2,3±0,3	NS
Presiunea sistolică în ventriculul drept (mm HG)	41,8±2,3	32,2±1,0	29,4±0,8	28,2±0,3	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***

**Legendă:** \* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001, NS – fără diferență statistic semnificativă

Se reduce considerabil sau dispare insuficiența mitrală, insuficiența aortică, insuficiența pulmonară și insuficiența tricuspidiană (figura 5).

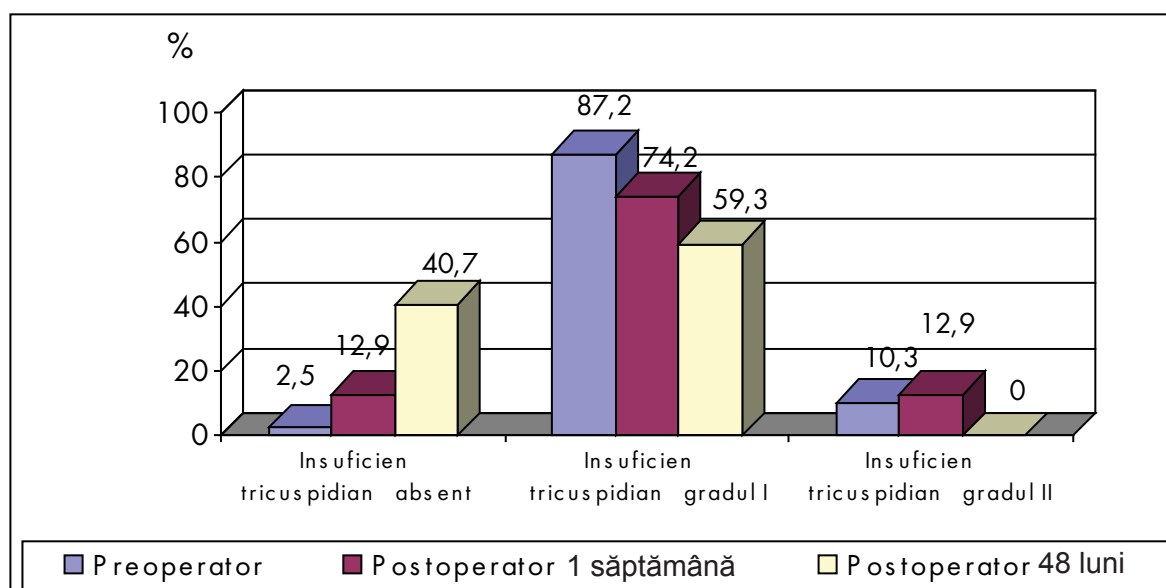


Figura 5. Dinamica frecvenței insuficienței tricuspidiene la pacienți

Analizând aceste rezultate, am elaborat algoritmul de management al pacienților cu DSV asociat cu DSA (figura 6):

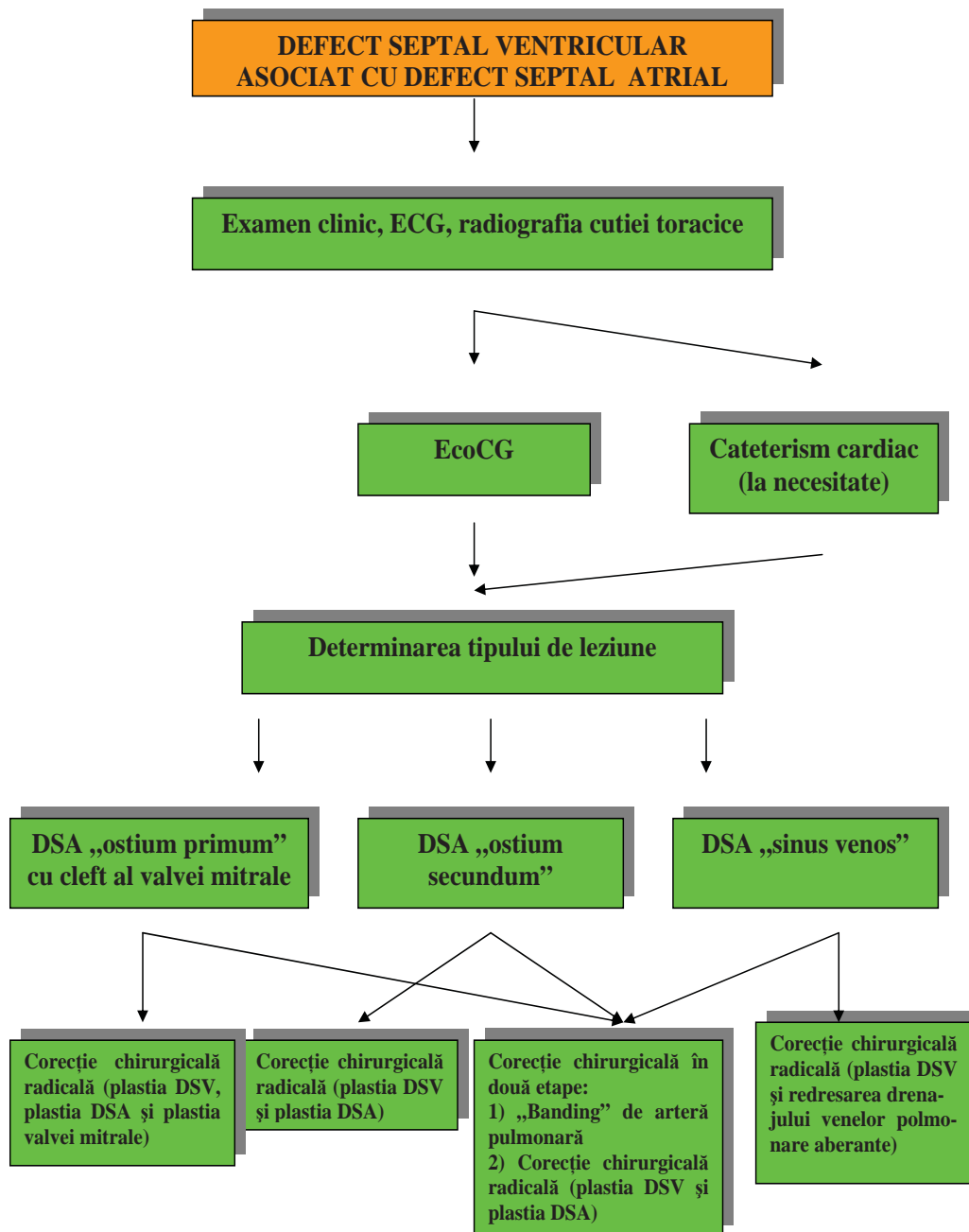


Figura 6. Algoritm de management al pacienților cu DSV asociat cu DSA

Așadar, evaluarea pacienților cu asocierea DSV și DSA la etapa preoperatorie confirmă starea de sănătate agravată cu tablou clinic accentuat, dereglări de ritm și de conductibilitate, insuficiență cardiacă, antecedente frecvente de pneumonii și accese hipoxice. Depistarea precoce și rezolvarea chirurgicală oportună a defectelor contribuie la obținerea rezultatelor favorabile, constatate deja la o săptămână postoperatoriu: ameliorarea tabloului clinic și a parametrilor de hemodinamică, dispariția dereglărilor de ritm și de conductibilitate, modificări pozitive ale insuficienței cardiace.

#### Concluzii:

1. Asocierea DSV cu alte MCC este diagnosticată la 60% din totalul pacienților cu DSV, influențează semnificativ evoluția și pronosticul afecțiunilor cardiace, crește considerabil mortalitatea infantilă.

2. Tratamentul chirurgical al pacienților cu DSV asociat cu DSA – corecție simultană sau în etape – depinde de tipul anomaliilor și gradul HTP.

3. Complicațiile postoperatorii sunt determinate de prezența preoperatorie a HTP, endocarditei infecțioase etc., fapt care sugerează realizarea intervenției chirurgicale în primul an de viață.

#### Referințe bibliografice

1. Stark I., De Leval M., Tsang V. *Surgery for Congenital Heart Defects*. Chichester: Southen Gate, 2006.
2. Knott-Craig C.J., Elkins R.C., Razook J.R. *Associated Atrial Septal Defects Increase Perioperative Morbidity After Ventricular Septal Defect Repair in Infancy*. Ann. Thorac. Surg., 1995; 59: 573-8.
3. Gaynor J., O'Brien J., Rychik J. et al. *Outcome Following Tricuspid Valve Detachment for Ventricular Septal Defects Closure*. Europ. J. of Card. Thorac. Surg., 2001; 19: 279-82.
4. Socoteanu I. *Tratat de patologie chirurgicală cardiovasculară*. București: Editura medicală, 2007.
5. Novick W., Sandoval N., Lazorhysynets V. et al. *Flap valve double patch closure of ventricular septal defects in children with increased pulmonary vascular resistance*. Ann. Thorac. Surg., 2005; 79: 21-8.
6. Braunwald E. A. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, Heart Disease, 1998; 2: 877-987.
7. Rudolf A.M. *Congenital diseases of the heart: Clinical Physiological Considerations*. Futura Publishing Company Inc. New York, 2001; 437-82.
8. Corone P., Doyon F., Gaudeau J. et al. *Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases*. Circulation, 1997; 55: 908-15.
9. Fagarasanu D., Iliescu V. *Cardiopatii congenitale solitare. În PROCA E. Tratat de patologie chirurgicală*. București: Editura medicală, 1992; 5(1): 264-312.
10. Hoffman J., Kaplan S. *The incidence of congenital heart disease*. J. Am. Coll. Cardiol., 2002; 3:1890-900.
11. Jones D., Radford D., Pohlner P. *Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect*. J. Pediat. Child Health, 2001; 37: 274-7.
12. Graham T.P., Bender H.W., Spach M.S. *Ventricular septal defect*. In ADAMS FH., EMMANOULIDES GC., RIEMENSCHNEIDER OA. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1989; 189-209.
13. Hideshi T., Arakaki Y., Toshikatsu Y. et al. *Incidence of Spontaneous Closure of Outlet Ventricular Septal Defect*. Jpn. Circ. J., 2001; 65: 364-6.
14. Liberman L., Kaufman S., Alfayyadh M. et al. *Noninvasive Prediction of Pulmonary Artery Pressure in Patients with Isolated Ventricular Septal Defect*. Pediatr. Cradiol., 2000; 21: 197-201.
15. Turner S., Hunter S., Wyllie J. *The natural history of ventricular septal defects*. Arch. Dis. Child., 1999; 81: 413-6.
16. Onat T., Ahunbay G., Batmaz G. et al. *The Natural Course of Isolated Ventricular Septal Defect During Adolescence*. Pediatr. Cardiol., 1998; 19: 230-4.
17. Бокерия ЛА. *Лекции по сердечно-сосудистой хирургии*. Москва: Издательство НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 1999.
18. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. *Сердечно-сосудистая хирургия*. Москва: Медицина, 1996; 752 с.
19. Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G. *Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications*. Churchill Livingstone, 1993.
20. Ahunbay G., Onat T., Celebi A. et al. *Regression of Right Ventricular Pressure in Ventricular Septal Defect in Infancy: A Longitudinal Color - Flow Doppler Echocardiographic Study*. Pediatr. Cardiol., 1999; 20: 336-42.
21. Merrick A., LaL M., Anderson R. et al. *Management of Ventricular Septal Defect: A Survey of Practice in the United Kingdom*. Ann. Thorac. Surg., 1999; 68: 983-8.
22. McDaniel N., Howard P., Stanton P. et al. *Repair of Large Muscular Ventricular Septal Defects in Infants Employing Left Ventriculotomy*. Ann. Thorac. Surg., 1989; 47: 593-4.
23. Carp C. *Bolile cardiovasculare și metabolice*. Bolile cardiace congenitale. Medicină internă. București: Editura medicală, 1996; 2: 467-518.

#### Rezumat

Studiul prezintă evaluarea comparativă a diverselor metode de corecție chirurgicală și tactici moderne de conduită în cazul defectului septal ventricular (DSV) asociat cu defect septal atrial (DSA). Frecvența acestei malformații asociate este diferită și constatată la 7-12% din totalul MCC, asocierea DSV DSA agravează starea

generală și prognosticul. În studiu au fost incluși 39 de pacienți (18 bărbați și 21 de femei) cu DSV asociat cu DSA, operați în perioada 1995-2006, în secția Malformații cardiace congenitale. Intervențiile chirurgicale la pacienții cu asocierea DSV și DSA s-au realizat în condiții de circulație extracorporală cu durată medie de  $47,3 \pm 3,1$  minute, timpul mediu de clampare a aortei de  $34,3 \pm 2,5$  minute și perioada medie de ventilare mecanică de  $10,9 \pm 0,8$  ore. Plastia DSV am efectuat-o prin suturare la 28 (71,8%) de pacienți și cu petic sintetic la 11 (28,2%) pacienți. DSA a fost închis prin suturare la 34 (87,2%) de pacienți și cu petic din pericard autolog la 5 (12,8%) pacienți. În lotul nostru de pacienți s-a produs doar 1 (2,6%) deces intraoperatoriu, cauzat de insuficiență acută cardio-respiratorie și hepato-renală. Estimarea valorilor medii ale indicatorilor ecocardiografici a constatat modificări favorabile. Se reduce considerabil sau dispare insuficiența mitrală, insuficiența aortică, insuficiența pulmonară și insuficiența tricuspidiană. Analizând aceste rezultate, am elaborat algoritmul de management al pacienților cu DSV asociat cu DSA.

### Summary

The goal of this study is the comparative assesment of different methods of surgical correction and contemporary points of view in cases of Ventricular Septal Defect (VSD) associated with Atrial Septal Defect (ASD).

The frequency of this congenital disease is variable and established at 7-12% from the CHD. The association of VSD and ASD increases the gravity of the general condition of health and prognostic. 39 VSD associated with ASD patients (18 men and 21 women) took part at the study which were operated during 1995-2006 in the department of congenital heart diseases. The surgical interventions at the patients with VSD in association with ASD were made on bypass with an average duration of  $47,3 \pm 3,1$  minutes, the average aortic clamp time of  $34,3 \pm 2,5$  minutes and the average period of mechanic ventilation of  $10,9 \pm 0,8$  hours. The VSD plastia was made by direct suture at 34 (82,2 %) patients and with autolog pericardial patch at 5 (12,8 %) patients. In our patients lot occurred just 1(2,6%) decease during the operation, caused by acute cardio-respiratory insufficiency. The estimation of the average amount of the echocardiography indicators have shown favorable changes. The mitral, aortic, pulmonary and tricuspid insufficiency diminishes or disappears. By analyzing these results we have come with the algorithm of management for patients with VSD associated with ASD.

### Резюме

Статья обобщает опыт и современную тактику различных методов хирургической коррекции межжелудочкового дефекта ДМЖП в ассоциации с межпредсердным дефектом (ДМПП). Частота данного ассоциированного порока варьирует от 7 до 12% всех врождённых пороков сердца (ВПС). Ассоциация вышеупомянутых пороков усложняет общее состояние и прогноз больных.

В исследовании были включены 39 пациентов (18 мужчин, 21 женщин) с ДМЖП, ассоциированным с ДМПП, оперированных в отделении ВПС в периоде 1995-2006 г. Операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения со средней продолжительностью  $47 \pm 3,1$  мин., время пережатия аорты  $34,3 \pm 2,5$  мин. и время ИВЛ  $10,9 \pm 0,8$  часов. Пластика ДМЖП была выполнена зашиванием у 28 (71,8%) больных и заплатой у 11 (28,2%) пациентов. ДМПП был закрыт шиванием у 34 (87,2%) и пластикой аутоперикардом у 5 (12,8%). В группе исследования был один случай (2,6%) операционной летальности, по причине сердечно-лёгочной и почечной недостаточности. Исследование подтвердило благоприятные клинические результаты, исчезновение или уменьшение недостаточности митрального, аортального, лёгочной артерии и трехстворчатого клапанов. В результате вышеперечисленного анализа, создан алгоритм хирургического лечения данной патологии.



## PARTICULARITĂȚILE DIAGNOSTICULUI ECOCARDIOGRAFIC AL DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR

**Oxana Malîga**, medic, **Natalia Rotaru**, dr. hab. în medicină, **Anatol Ciubotaru**, dr. hab. în medicină, **Ion Zatușevski**, dr. în medicină, **Oleg Repin**, dr. în medicină, **Vasile Corcea**, dr. în medicină, **Nelea Ghicavâi**, medic cardiolog, **Liviu Maniuc**, medic cardiochirurg  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Defectul septal ventricular (DSV) este cea mai frecvent întâlnită malformație cardiacă congenitală (MCC) cu mărirea volumului circuitului mic și a doua, după frecvență, din toată gama vastă a MCC (aproximativ 1/5 din totalul lor) după valva aortică bicuspidă [7, 8, 9]. Despre DSV se vorbește în cazul când după termenul de 17 săptămâni de sarcină există un defect de țesut în orice porțiune a SIV. Defectele septale ventriculare pot fi unice sau multiple, cu localizare în partea musculară a SIV sau în partea membranoasă, în septul inlet sau outlet, sau o combinație de localizări [2, 3, 5].

Importanța hemodinamică a DSV este determinată de 2 factori principali: dimensiunile defectului și starea rezistenței vasculare pulmonare (există sau nu protecția plămânilor, adică, există sau nu stenoza arterei pulmonare). În lipsa stenozei arterei pulmonare (DSV izolat), se dezvoltă rapid hipervolemia în circuitul mic, urmată de hipertensiunea pulmonară, care tocmai determină clinica maladiei și prognosticul ei nefavorabil în caz de evoluție spontană fără tratament chirurgical oportun. În cazul unui DSV de dimensiuni mari, schimbări ireversibile ale circuitului mic se produc foarte rapid, iar spre vârsta de un an copilul poate fi deja inoperabil [6, 8]. Autorii [1, 2, 3, 4, 6] disting 3 tipuri anatomice ale DSV: perimembranoase, musculare și subarteriale (supracristale), cazurile cel mai rar întâlnite – 1,4% (3 pacienți) în lotul nostru de studiu. DSV cu dimensiuni  $\leq 4$  mm se consideră mici, 4-7 mm – medii și  $\geq 7$  mm – mari (Ahunbay și al., 1999) [1].

**Scopul studiului** a fost aprecierea sensibilității, specificității ecocardiografiei și a parametrilor ecocardiografici discriminanți în diagnosticul și alegerea tacticii chirurgicale la pacienții cu DSV.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 217 pacienți, operați în secția cardiochirurgie MCC a Centrului de Chirurgie al Inimii în perioada 2003-2007, cu DSV izolat sau cu malformații concomitente unice, care nu au provocat dereglări hemodinamice, sau cu dereglări hemodinamice nepronunțate (foramen ovale patent, defecte septale atriale mici sau moderate, canal arterial permeabil de dimensiuni mici), manifestările clinice și paraclinice ale patologiei fiind cauzate de DSV. Dintre pacienți, persoanele de sex masculin au constituit 52% (112 persoane), iar cele de sex feminin – 48% (105 persoane). În lotul de studiu predominau copiii – 94,4% (205 pacienți), dintre ei 47,9% au constituit copiii în vârstă de la 1 până la 3 ani – 105 pacienți. Un alt grup mare (52 de pacienți, 23,9%), a inclus școlarii în vârstă de la 8 la 15 ani.

Tuturor pacienților le-a fost efectuată ecocardiografia transtoracică, cu folosirea metodelor de ECOCG modul M, bidimensională, Doppler pulsatil, continuu și Doppler-color, cu topometria tuturor cavităților cordului, diametrelor inelelor valvulare, evaluarea contractilității miocardului, au fost studiate valvele și vasele principale, apreciate gradientele presionale la nivelul valvelor și presiunile în cavitățile drepte ale cordului. Pentru a caracteriza corect dimensiunile cavităților cordului, valvelor și ale vaselor magistrale la copii, am utilizat nomogramele lui Jean Kachaner (Paris, 1991). Rezultatele au fost comparate cu datele intraoperatorii.

**Rezultate.** Structura morfologică a MCC diagnosticate la pacienții incluși în studiu este prezentată în figura 1.

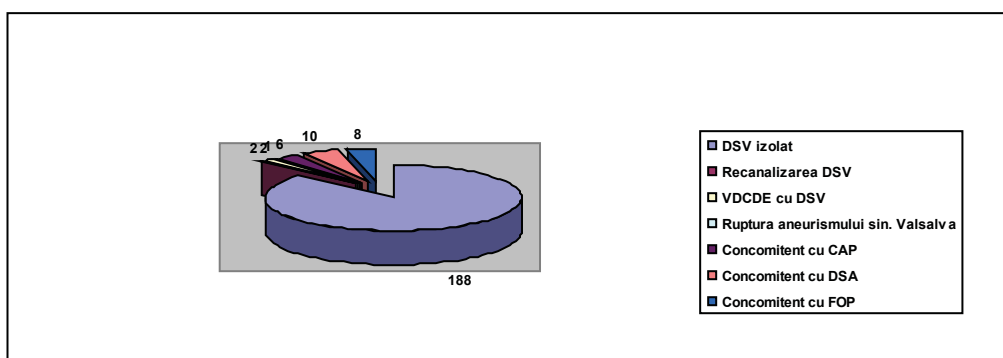


Figura 1. Topografia MCC depistate la pacienții din lotul de studiu

Preoperator, la 88,4% (192 de pacienți) a fost diagnosticat drept un DSV izolat (cifra include 2 pacienți cu recanalizarea DSV, operați repetat, și 2 pacienți cu DSV în cadrul ventriculului drept, cu cale dublă de ieșire (VDCDE), cu relația spațială normală a vaselor magistrale și fără stenoză de arteră pulmonară, care clinic și patofiziologic este identic cu DSV izolat. Intraoperator, diagnosticul de DSV izolat a fost confirmat în 84,3% cazuri (183 de pacienți). La 2 pacienți intraoperator a fost depistat defectul septal atrial (DSA) cu dimensiunile medii de 6-8 mm, nedepistat până la operație. La 8 pacienți intraoperator a fost depistat foramen ovale patent (FOP), cu dimensiunile de până la 4 mm. Într-un singur caz, când preoperator a fost stabilit diagnosticul de ruptură a aneurismului sinusului Valsalva, în timpul operației a fost depistat un DSV perimembranos subaortic.

Topografia defectelor septale ventriculare depistate este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

#### Topografia defectelor septale ventriculare la pacienții din lotul de studiu

Topografia defectului	Preoperator ecocardiografic		Intraoperator	
	Numărul pacienților	%	Numărul pacienților	%
Perimembranos	189	86,1	179	86,8
dintre care: în aneurism subaortic	38		37	
subtricuspidian	37		37	
	20		38	
Subarterial	2	0,9	3	1,4
Muscular,	26	12,0	23	11,3
dintre care: muscular superior	20		18	
în 1/3 medie	2		1	
apical	4		4	
DSV oblic (VS-AD)	1	0,5	1	0,5
Ruptura aneurismului sinusului Valsalva	1	0,5	-	-
Total	217	100	203	100

DSV au fost multiple la 3 pacienți, 1 caz – DSV musculare și 2 cazuri – DSV perimembranos și DSV musculare.

În cazul a 14 pacienți a fost efectuată îngustarea arterei pulmonare și nu a fost posibilă depistarea localizării defectului intraoperator. La restul pacienților topografia DSV precizată ecocardiografic preoperator practic a coincis complet cu datele intraoperatorii.

Din 14 pacienți la care dimensiunile defectului apreciate intraoperator au fost mai mari decât cele apreciate ecocardiografic preoperator, 6 pacienți au fost diagnosticați cu DSV subtricuspidian, parțial acoperit cu cuspele valvei tricuspide, iar 7 – cu DSV subaortic, parțial acoperit cu cuspele valvei aortice. Divergența în dimensiunile defectului apreciate pre- și intraoperator a constituit apro-

ximativ de la 4 până la 8 mm. La toți pacienții cu dimensiunile defectului subestimate ecocardiografic s-a înregistrat dilatarea ușoară sau moderată a cavităților stângi ale cordului și hipertensiune pulmonară, mai mult sau mai puțin pronunțată.

În cazul a 38 de pacienți (20% din grupul pacienților cu DSV perimembranos) DSV a fost localizat în aneurismul SIV perimembranos. Dimensiunile reale ale defectului (care tocmai determină repercusiunile hemodinamice) nu au fost identice cu diametrul aneurismului la bază, ci au constituit 56-57% din acesta. Divergențe între datele pre- și intraoperatorii la acest grup de pacienți practic nu au fost constatate (tabelul 2).

Tabelul 2

**Caracteristica DSV perimembranoase în aneurism**

	<b>Preoperator ecocardiografic</b>	<b>Intraoperator</b>
Numărul pacienților la care a fost depistat aneurismul SIV perimembranos cu orificiu	38	37
Dimensiunile medii ale aneurismului SIV perimembranos *	10,00±0,58	10,73±0,52
Dimensiunile medii ale orificiului în aneurism (DSV efectiv) *	5,59±0,23	6,16±0,36

\*p < 0,05.

Dilatarea atriului stâng (AS) la pacienții cu DSV a fost apreciată ca primul semn ecocardiografic de hipervolemie pulmonară și de importanță hemodinamică a defectului. În lipsa tratamentului, ea este urmată de dilatarea ventriculului stâng (VS). Este importantă aprecierea tuturor dimensiunilor AS, nu numai ale diametrului antero-posterior. În lotul nostru de studiu, diametrul supero-inferior al atriului stâng, apreciat din secțiunea apicală de 4 camere, preoperator a depășit valorile normale în 82% din cazuri (contra 54,4% din cazuri când a fost mărit și diametrul antero-posterior al AS), având semnificație statistică mai importantă. Dilatarea preoperatorie a diametrului diastolic al ventriculului stâng a fost fixată doar la 44,7% din pacienți. Topometria cavităților drepte ale cordului în primul lot de pacienți nu a arătat devieri de la limitele normei.

Deja în perioada postoperatorie precoce a fost observată o reacție pozitivă a cavităților cordului. Numai la 9,3% din pacienți s-a menținut dilatarea AS, iar la 1,9% – dilatarea VS. Dimensiunile VS au devenit normale sau la nivelul superior de normă la 91,1% din pacienți; dimensiunile AS – la 54,4% din pacienți. Dimensiunile cavităților stângi ale cordului rămâneau încă mărite, dar cu o tendință certă spre ameliorare în comparație cu datele preoperatorii la 36% din pacienți pentru AS și la 7% din pacienți pentru VS.

PSVD mediu preoperator a constituit în total 45,56±1,74 mm Hg (cu variații de la 100 la 33 mm Hg), iar postoperator 31,93±0,89 mm Hg (p<0,001). Cifrele medii cele mai înalte ale PSVD au fost observate la copiii până la 2 ani (majoritatea dintre ei având DSV mare) și au constituit preoperator 56,03±2,12 mm Hg, cu normalizarea postoperatorie până la 34,3±1,31 mm Hg, ceea ce corelează cu normalizarea PSVD în toate grupurile de pacienți (p<0,001).

PMAP preoperator a constituit 51,13±3,33 mm Hg (cu variații de la 80 la 24 mm Hg), iar postoperator 40,5±7,67 mm Hg (p<0,001). Menționăm că PMAP a fost calculată la pacienții la care estimarea PSVD nu a fost posibilă din cauza lipsei de insuficiență a valvei tricuspide detectabilă – 30 de pacienți.

Am calculat sensibilitatea și specificitatea metodei pentru prezența defectului septal ventricular și, de asemenea, separat, pentru localizarea și dimensiunile defectului și pentru depistarea patologiilor concomitente.

**Concluzii:**

- sensibilitatea metodei ECOCG în diagnosticul patologiei de bază (DSV) a constituit 99,5%, valoarea predictiv pozitivă fiind de 100%;
- pentru depistarea malformațiilor concomitente sensibilitatea metodei a constituit 85,7% pentru DSA și 66,7% pentru FOP, specificitatea fiind de 100% în ambele cazuri. VPP, de asemenea, a constituit 100% în ambele cazuri, iar VPN – 99% și 96% corespunzător; sensibilitatea mai mică a

metodei ECOCG transtoracice în diagnosticarea FOP poate fi explicată prin dimensiunile mici ale acestuia și prin lipsa repercusiunilor hemodinamice provocate de el, îndeosebi în prezența altei malformații cardiace, hemodinamic semnificative;

- pentru localizarea DSV, sensibilitatea a constituit 88,4% pentru DSV musculară și 99,4% pentru cele perimembranoase, cu o specificitate de 100% și 92,3%, corespunzător. VPP a constituit 100% și 99%, iar VPN – 98,4% și 96%, corespunzător;

- pentru aprecierea dimensiunilor defectului, sensibilitatea metodei a constituit 93%, iar VPP – 99,5%;

- cauza estimării eronate a dimensiunilor defectului a fost localizarea lui sub valva aortică sau tricuspidă, cu acoperirea parțială cu cuspele valvei corespunzătoare;

- în cazul în care dimensiunile defectului sunt apreciate incorect, dimensiunile AS și VS, diametrul arterei pulmonare, presiunile în cavitățile drepte ale cordului indică asupra dimensiunilor reale ale defectului și tacticii corecte de tratament. Măsurătorile cavităților cordului, dacă au fost efectuate în conformitate cu regulile standard, sunt indici mai obiectivi decât măsurătorile mărimilor defectului;

- în 86,2% din cazuri a putut fi apreciată PSVD și în 13,8% – PMAP; în total, presiunea în cavitățile drepte ale cordului a putut fi apreciată la toți pacienții cu ajutorul ECOCG folosind una din trei metode posibile;

- la toți pacienții care au supraviețuit (214 pacienți, 98,6%) deja în perioada postoperatorie precoce a fost înregistrată dinamica pozitivă a cavităților stângi și a presiunilor în cavitățile drepte ale cordului.

#### Referințe bibliografice

1. Ahunbay G. et al. *Regression of Right Ventricular Pressure in Ventricular Septal Defect in Infancy: A Longitudinal Color-Flow Doppler Ecocardiografic Study*. In: *Pediatr. Cardiol.*, 1999; 20: 336-42.

2. Eidem B. W. Ventricular Septal Defect, Supracristal. [online]. Medline, last update Oct 10, 2008.

<http://emedicine.medscape.com/article/900108-overview#section~AuthorsandEditors#section~Author sandEditors>.

3. Eidem B. W., Taylor M.D. Ventricular Septal Defect, Muscular. [online]. Medline, last update May 25, 2006. <http://.emedicine.medscape.com/article/900108-overview#section~AuthorsandEditors#section~Author sandEditors> (citată 11.11.2008).

4. Enciclopedie pratique d'Echodoppler cardiaque. Paris, 1994.

5. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.

6. Kachaner J. et al. *Cardiologie Pédiatrique*. Paris, 1991.

7. Singh V. N. Ventricular Septal Defect. [online]. Medline, last update 19.08.2008.

<http://emedicine.medscape.com/article/900108-overview#section~AuthorsandEditors#section~Author sandEditors> (citată 14.11.2008).

8. Socoteanu I. *Tratat de patologie chirurgicală cardiovasculară*. Editura medicală. București, 2007.

9. Turner S.W., Hunter S., Wyllie J.P. *The natural history of ventricular septal defects*. In: *Arch. Dis. Child.*, 1999; 81: 413-16.

#### Rezumat

Au fost investigați ecocardiografic 217 pacienți cu defect septal ventricular, operați în secția Cardiochirurgie MCC în perioada anilor 2003-2007. Pacienților le-a fost efectuată ecocardiografia transtoracică, cu folosirea metodelor de ECOCG modul M, bidimensională, Doppler pulsatil, continuu și Doppler-color. A fost calculată sensibilitatea și specificitatea metodei pentru prezența defectului septal ventricular și, de asemenea, separat, pentru localizarea și dimensiunile defectului și pentru depistarea patologieilor concomitente. Au fost apreciați parametrii ecocardiografici discriminanți în determinarea conduitei terapeutice și în aprecierea eficacității corecției chirurgicale a MCC.

#### Summary

During 2003-2007 217 patients with ventricular septal defect (VSD), operated on in the department of cardiac surgery of congenital heart diseases, were examined echocardiographically before and after cardiac surgery, comparing the ECOCG data with the intraoperative ones. The sensitivity and specificity of ECOCG in the diagnosis of VSD was determined both for the principal and concomitant malformation and, also, for the

localization and the dimensions of the VSD. The most important ECOCG parameters for performing of correct diagnosis and decision of surgical treatment in the patients with VSD were determined.

### Резюме

Было проведено эхокардиографическое обследование в предоперационном и послеоперационном периоде 217 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки, оперированных в Центре Хирургии Сердца в 2003-2007 гг. Была определена чувствительность и специфичность методики в диагностике основной патологии, ее морфологических вариантов и сопутствующих пороков, а также наиболее важные эхокардиографические параметры для правильной диагностики и выбора тактики лечения больных с ДМЖП.

## METODELE INTERVENȚIONALE ÎN TRATAMENTUL MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE

**Alexandru Mogâldea**, medic cardiochirurg,  
**Iona Cucu**, medic radiolog intervenționalist  
IMSP Institutul de Cardiologie

Ultimele decenii ale secolului trecut au fost marcate de progrese deosebite în tratamentul chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale (MCC). Impactul major l-au avut implementarea, în practica cardiochirurgicală, a diverselor procedee operatorii, asistența circulatorie și îngrijirile perioperatorii moderne, a noilor tehnologii de investigații paraclinice și, desigur, a noilor metode de tratament intervențional – tehnicile endovasculare sau cateterismul cardiac terapeutic [1].

Fiind inițial conceput ca metodă invazivă de diagnostic, cateterismul cardiac a devenit în ultimii ani una dintre principalele metode de tratament al maladiilor cardiace congenitale, alături de chirurgia cardiacă tradițională [2].

Istoria modernă a cateterismului cardiac datează din anul 1929, când chirurgul german începător Werner Frossmann a efectuat primul cateterism cardiac (el însuși fiind și investigatorul, și investigatul). Pentru acest fapt, în 1956 i s-a conferit Premiul Nobel [1].

Astfel cateterismul cardiac devine o investigație preoperatorie indispensabilă, uneori chiar obligatorie, în cadrul diagnosticării malformațiilor cardiace congenitale [3].

Cateterismul terapeutic ia naștere în 1953, când V. Rubio-Alvarez efectuează prima valvulotomie pulmonară. Autorul a utilizat un cateter urinar înzestrat cu fir metalic, care, introdus până la nivelul valvei pulmonare, a permis comisurotomia acesteia [4, 5].

Odată cu modernizarea consumabilelor și aparaturii, creșterea numărului și a pregătirii specialiștilor, a crescut varietatea intervențiilor endovasculare în malformațiile cardiace congenitale, ele devenind mai radicale.

Accesul vascular (arterial sau venos) se face de obicei percutan, prin metoda Seldinger, sau prin incizia vasului (metoda deschisă). La nou-născuți, în primele 2-3 zile este posibil accesul prin vasele cordonului ombilical [1].

La momentul dat nu există o clasificare a tipurilor de intervenții endovasculare. Pentru a expune materialul, ne-am permis să le divizăm convențional, în dependență de sediul de acțiune, în intervenții:

- **septale;**
- **valvulare;**
- **vasculare;**
- **miocardiale.**

### **I. Intervențiile septale includ:**

- a) atrioseptostomia – crearea sau lărgirea comunicării interatriale (procedeul Rashkind);

b) procedeele de închidere a foramenului oval patent (FOP) și a defectelor septale atriale și ventriculare, utilizând dispozitive speciale, numite ocludere.

Operațiile de închidere a defectelor septale sunt cele mai frecvente în chirurgia MCC la ora actuală, deoarece sunt însoțite de o letalitate mică, efectul fiind în majoritatea cazurilor excelent dacă este ales termenul potrivit de intervenție [6].

Inconveniența principală a acestei metode constă în necesitatea efectuării sternotomiei/toracotomiei și folosirea circulației extracorporale.

Indicația pentru închiderea defectului septal atrial rămâne a fi DSA tip „ostium secundum” și FOP (la pacienți cu anamneză de ictus sau accident vascular cerebral tranzitor), care respectă următoarele condiții: diametrul până la 20 mm; prezența unui țesut cu lățimea de cel puțin 5 mm în jurul defectului.

Prima încercare reușită de închidere per-cateter a DSA a efectuat-o T. King și N. Mills în 1976. Ei au folosit drept ocluder dubla umbrelă și o teacă introductorie de 23 Fr (dispozitiv de dimensiuni exagerat de mari, mai ales când este vorba despre un copil). De aceea, această tehnică nu s-a răspândit. Mai târziu, Rashkind a folosit umbrela simplă, dar înzestrată cu cârlige, însă studiile de atunci au demonstrat o rată înaltă de recanalizare a DSA și superioritatea metodei chirurgicale versus cateterismul cardiac [7, 8].

Odată cu perfecționarea dispozitivelor de ocludere, s-a micșorat vădit rata de recanalizare. Evident, că nu se poate vorbi la moment despre dispariția completă a acestei complicații, însă incidența ei devine egală cu cea din chirurgia tradițională [6].

La moment există mai multe tipuri de ocludere, dar care au același principiu de construcție. Structura lor este alcătuită dintr-o carcasă metalică (nitinol), acoperită cu material sintetic (dacron). Carcasa formează două discuri de dimensiuni diferite, legate între ele printr-o punte. Discul cel mai mare se fixează din partea atrului stâng, cel mai mic din partea atrului drept. Puntea este amplasată în acest caz în defect (figura 1) [9].

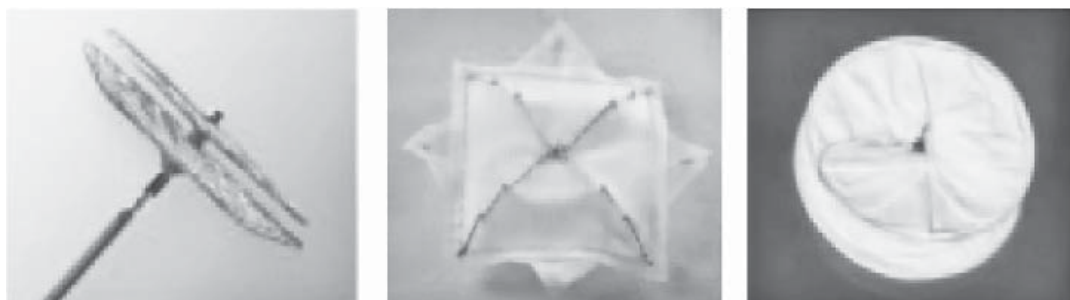


Figura 1. Diverse tipuri de ocludere

Același tip de dispozitiv se folosește pe larg și pentru închiderea defectelor septale ventriculare musculare, izolate sau asociate altor leziuni cardiace (ca primă etapă de corecție chirurgicală). Utilizarea tehnicii endovasculare în lichidarea DSV perimembranoase, de asemenea, este posibilă, însă cu o rată variabilă de succes [10, 11].

Contraindicațiile folosirii acestei metode corespund cu cele din chirurgia cardiacă tradițională.

**Atrioseptostomia** la momentul actual a devenit o intervenție salvatoare, implementarea căreia a dus la creșterea supraviețuirii postnatale a nou-născuților și a copiilor până la un an cu vicii cardiace cianotice grave și compensarea relativă a lor până la etapa de corecție chirurgicală [12].

Starea gravă a acestor pacienți este provocată de hipoxemia marcantă, din cauza micșorării aportului sangvin spre plămâni sau a sângelui oxigenat spre țesuturi. Circulația pulmonară este dependentă de comunicările intersistemice (de obicei, DSA, FOP, canal arterial permeabil). La unii dintre ei aceste comunicări fie se închid după naștere, fie devin incompetente. Astfel hipoxemia crește și pacientul decedează.

Principiul acestei metode constă în crearea unei comunicări interatriale sau lărgirea celei existente deja. Astfel, sângele oxigenat din atrul stâng se va amesteca cu cel din atrul drept,  $\text{SaO}_2$  va crește, iar hipoxemia se va micșora.

Această intervenție poartă doar un caracter paliativ, însă efectul ei asupra stării pacientului este decisivă. Efectuarea ei a devenit un standard în tratamentul viciilor cardiace cianotice grave.

Un progres constituie metoda atrioseptostomiei cu balon, propusă în 1966 de W. Rashkind și W. Miller, care se utilizează și în prezent. Esența acestei metode constă în introducerea pe cale venoasă a unui cateter cu balon la vârf până la nivelul DSA, pătrunderea prin el în atricul stâng, umflarea balonului și extragerea forțată a lui. Se produce o fisurare și lărgire a DSA. Metoda este efectivă la nou-născuți, la care pereții DSA sunt elastici și nu poate fi aplicată la copii după vârsta de 2-3 luni [12, 13].

La copiii cu sept intact sau pereți rigizi se va utiliza metoda propusă de S. Park în 1975, care constă în introducerea inițială a unui cateter cu lamă la vârf prin septul interatrial, incizia lui, apoi dilatarea orificiului obținut cu balon (figura 2) [14].

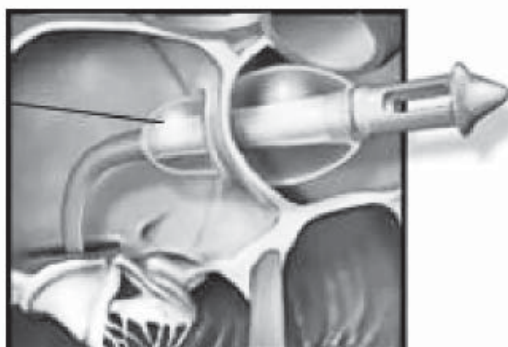


Figura 2. Procedeeul Park

Atrioseptostomia este indicată în acele MCC, în care starea gravă a pacientului este condiționată de ineficacitatea comunicării sistemico-pulmonare, care are drept consecință insuficiența cardiacă și respiratorie, hipoxemia marcantă cu  $\text{SaO}_2$  sub 50% și acidoză necontrolată.

La aceste vicii se referă:

- Transpoziția simplă a vaselor magistrale, indiferent de numărul de comunicări;
- Drenajul venos pulmonar total aberant;
- Atrezia arterei pulmonare cu sept interventricular intact;
- Atrezia valvei tricuspide;
- Atrezia valvei mitrale;
- Sindromul de cord stâng hipoplazic.

La pacienții maturi atrioseptostomia este indicată în hipertensiunea pulmonară primară, având drept scop șuntarea sângelui de la dreapta spre stânga pentru a ameliora lucrul ventriculului drept compromis [15, 16].

**II. Intervențiile valvulare** au fost primele operații endovasculare datate cu anul 1953, când V. Rubio-Alvarez efectuează prima valvulotomie pulmonară [4, 5].

Inițial concepute ca intervenții în stenozele valvulare, la ora actuală aceste proceduri sunt destinate atât remodelării în insuficiențe, cât și înlocuirii valvulare percutane.

Esena metodei în cazul stenozelor valvulare constă în dilatarea cu balon a orificiului îngustat, dehiscența sudării comisurale și dilatarea inelului valvular. În prezent se folosesc catetere înzestrate la vârf cu baloane rigide cu lumen unic sau dublu, care, fiind umflate cu presiunea necesară, produc efectul dorit.

În stenoza valvulară pulmonară dilatarea cu balon reprezintă metoda de elecție în caz de gradient transvalvular de 50-100 mm Hg. La un gradient mai mare de 100 mm Hg metoda poate avea doar beneficii asupra stării generale și a hemodinamicii pacientului. În caz de stenoză pulmonară asociată altor vicii (de exemplu, tetralogia Fallot), valvuloplastia cu balon preoperator duce la ameliorarea stării generale, reducerea hipoxemiei, și îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii [1, 17].

În stenoza mitrală selecția pacienților se va face după mai multe criterii ecocardiografice (mobilitatea cuspeilor, grosimea valvei, grosimea aparatului subvalvular, prezența calcificării). Fiecare criteriu are 4 puncte, alcătuind un scor total de 16. Valvuloplastia cu balon va fi indicată pacienților cu scor ecocardiografic de până la 8. Cei cu scor mai mare de 8 necesită abordare individuală [1].

Valvuloplastia cu balon în stenozele aortice este indicată în următoarele cazuri:

- 1) pacienților cu gradient transvalvular peste 70 mm Hg (conform examenului Doppler);
- 2) pacienților cu gradient peste 60 mm Hg și cu semne ECG de hipertrofie a ventriculului stâng;
- 3) prezența gradientului transvalvular cu sincope în anamneză, debit cardiac scăzut și semne de insuficiență ventriculară stângă.

Insuficiența mitrală la ora actuală se rezolvă percutan prin două metode [29]:

1. Anuloplastia mitrală prin sinusul coronarian – aplicarea unui dispozitiv rigid, care micșorează diametrul inelului mitral;
2. Tehnica „edge-to-edge”, care constă în ancorarea unei clipse de marginile opuse ale cuspelor valvei mitrale, micșorându-se astfel suprafața de deschidere valvulară.

Recent a luat amploare înlocuirea percutană a valvei aortice cu valvă biologică, preparată din pericard de porc sau cal și prelucrată cu glutaraldehidă. Această metodă este valabilă pentru adulți, cu valva calcinată. În cazul insuficienței valvei arterei pulmonare se practică implantarea percutană a valvei biologice preparată din vena jugulară bovină, și mai recent implantarea percutană a homogrefelor valvulare la adulți (figura 3), cu perspectiva utilizării acesteia și la copii [29, 1].

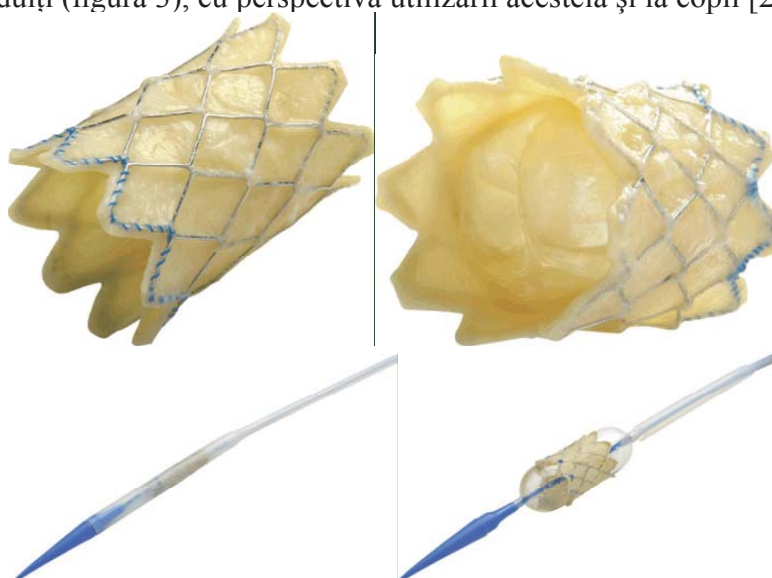


Figura 3. Homogrefe valvulare pe carcasă metalică

### III. Intervențiile vasculare percutane includ ocluzia și permeabilizarea.

Ocluziei se supun canalul arterial permeabil (CAP), fistulele coronaro-cardiace [21], fereastra aorto-pulmonară, comunicările sistemico-pulmonare, fistulele pulmonare arterio-venoase. Frecvent această metodă mai este denumită și embolizarea per-cateter, deoarece în lumenul vascular anormal se introduce un dispozitiv (sau substanță) care duce la lichidarea comunicării date [18].

Istoria acestui procedeu datează din anul 1967, când W. Portsmann a efectuat prima închidere endovasculară a CAP cu ajutorul unui occluder special, montat transarterial în lumen. În 1975, C. Gianturco și J. Anderson au propus pentru embolizarea vaselor de diferit calibru utilizarea spiralelor de oțel de care sunt atașate fire de bumbac sau lână. Pe parcurs, aceste spirale au suferit modificări structurale și compoziționale, însă principiul metodei de embolizare și construcția spiralei au rămas aceleași [19].

În 1979, W. Rashkind a efectuat închiderea CAP cu ajutorul umbrelei duble, după principiul închiderii defectelor septale.

Pe lângă dispozitivele mecanice, folosite la ora actuală, pentru embolizarea vasculară se mai utilizează diverse substanțe, așa ca colagenul microfibrilar, poliuretanul, trombina, cheagul sangvin, siliconul lichid, Ivalonul, dura mater liofilizată etc.

Indicațiile pentru embolizarea endovasculară a CAP [20]:



- Diametrul ductului nu va depăși 3,5 mm (conform unor autori chiar până la 4 mm);
- Configurația morfologică a ductului presupune prezența ampulei aortice (dilatarea capătului aortic al CAP) și îngustarea porțiunii pulmonare.

Pentru embolizarea CAP se utilizează câteva tipuri de dispozitive, și anume (figura 4):

1. Spirale („coil”) – de tip „Gianturco” și de tip „DuctOcclud”;
2. Umbrela dublă („duble umbrella”);
3. Dispozitivul butonat („buttoned device”).

Ultimele două sunt analoage după construcție celor pentru închiderea defectelor septale, însă diferă doar ca dimensiuni și se folosesc mai frecvent pentru embolizarea unor CAP de lățime mai mare de 4 mm.



Figura 4. Diverse tipuri de spirale pentru embolizarea CAP

Un studiu comparativ de implantare a diverselor dispozitive a demonstrat următoarele avantaje ale utilizării spiralelor [29]:

- 1) Dimensiunile mici ale sistemului de livrare a spiralei spre duct, ceea ce face posibilă folosirea metodei la pacienții mici și în cazuri de CAP cu diametrul sub 2,3 mm;
- 2) Variabilitatea dimensiunilor spiralelor;
- 3) Simplitatea tehnică a embolizării;
- 4) Experiența mondială mai mare;
- 5) Disponibilitate clinică largă (spiralele sunt permise pentru utilizare în toate clinicile cardiocirurgicale din lume);
- 6) Sunt mai accesibile financiar (spirală cu cateterul de livrare este mai ieftină).

Dacă sunt respectate indicațiile, atunci metoda endovasculară de embolizare a CAP are următoarele avantaje asupra metodei chirurgicale tradiționale de ligaturare/suturare și celei toracoscopice de clipare [1, 20, 29]:

- 1) Traumatismul operator este redus;
- 2) Complicațiile pleuropulmonare lipsesc;
- 3) Perioada de reconvalescență este scurtă;
- 4) Rata de recanalizare este mai mică.

La moment, nu există suficiente date despre utilizarea tehnicilor endovasculare în tratamentul ferestrei aorto-pulmonare, însă există comunicări despre lichidarea recanalizării postoperatorii cu ocluder septal. Autorii presupun că tipul I și II al ferestrei aorto-pulmonare pot beneficia de închidere percutană, însă cazurile trebuie selectate. Se va ține cont de dimensiunile, forma defectului și de poziția sa față de valva aortică, bifurcația și valva arterei pulmonare.

Altă stare care beneficiază de embolizare endovasculară sunt anastomozele aorto-pulmonare (MAPCA – major aorto-pulmonary colateral arteries). Ele se dezvoltă în cazul atreziei arterei pulmonare și în unele forme ale tetralogiei Fallot. Aceste anastomoze poartă un caracter compensator și

se dezvoltă între ramurile arterei pulmonare și ramurile aortei descendente (rr. bronșice, mediastinale etc.). În timpul corecției radicale a viciului, ele necesită a fi ligaturate. Însă deseori unele dintre ele rămân intacte (de obicei din cauza amplasării lor profunde) și pot cauza intraoperator probleme de perfuzie, cauzând hipervolemie pulmonară, apoi sindromul de detresă respiratorie. De asemenea, pot servi drept surse importante de hemoragie [2, 3, 19, 29].

Embolizarea colateralelor este indicată în următoarele situații:

- 1) Zona de vascularizare pulmonară prin colaterale, care va beneficia de embolizare, trebuie să aibă vascularizare dublă (și din ramurile arterei pulmonare);
- 2) Să existe o diferență clară dintre colaterale și ramurile arterei pulmonare.

Autorii recomandă efectuarea tratamentului după următoarea schemă:

*I etapă* – plastia tractului de ejecție a ventriculului drept;

*II etapă* – embolizarea MAPCA;

*III etapă* – închiderea defectului septal și corecția definitivă a viciului.

Există situații când circulația pulmonară este suplinită doar de MAPCA. În aceste cazuri, embolizarea percutană se efectuează doar în condiții specifice, așa ca hemoptizia. În literatură sunt descrise asemenea cazuri, când procedura s-a dovedit a fi salvatoare pentru pacienții cu vicii cianotice și cu patologii respiratorii cronice asociată (boala bronșectatică, aspergilomă).

Intervențiile percutane de permeabilizare vasculară și-au găsit aplicația în tratamentul coarctăției de aortă (CoAo) și reoarctăției [29]. Este un viciu destul de frecvent, dar și destul de grav, necesitând tratament chiar din primele zile de viață a copilului. În 1982 au apărut primele relatări despre angioplastia cu balon percutană transluminală (APBPT) a CoAo. Până atunci acest viciu a beneficiat doar de tratament chirurgical (resecție cu anastomoză termino-terminală sau protezare, istmoplastie directă sau indirectă, by-pass etc.). Indicațiile nu diferă de cele pentru chirurgia tradițională.

În timpul dilatării cu balon în intima aortei se produc fisurări longitudinale până la nivelul mediei, care apoi duc la hemoragii mici. Aceste fisuri se cicatrizează fără a forma anevrisme.

Însă cu cât vârsta pacientului este mai mare, cu atât aorta devine mai rigidă și deseori este nevoie de dilatări în etape a CoAo sau folosirea baloanelor de diferite dimensiuni.

La nou-născuți aorta este elastică și după dilatarea cu balon a CoAo stenoza nu dispare. Iată de ce, la acest grup de pacienți se practică stentarea – aplicarea unei carcasi metalice, capabile să mențină permeabil lumenul aortic. Cercetările microscopice au demonstrat, că stentul metalic se acoperă cu neointimă și nu provoacă activarea cascadei trombogene [22].

Combinăția dilatării cu stentare și-a găsit aplicație în tratamentul stenzelor periferice ale vaselor pulmonare, stenozei anastomozelor sistemico-pulmonare, menținerii permeabilității CAP în viciile ductus-dependente, în malformațiile arterelor periferice etc. [23].

**IV. Intervențiile miocardiale** sunt destinate în mare parte tratamentului invaziv al cardiomiopatiei hipertrofice (CMH). Deși nu este inclusă la capitolul malformațiilor cardiace congenitale, această patologie are substrat ereditar și primele manifestări apar în copilărie [24].

Substratul morfologic macroscopic al CMH constituie hipertrofia miocardului ventriculului stâng și a septului interventricular, care, progresând, va duce la obstrucția tractului de ejecție a VS [25].

În acest caz CMH beneficiază de tratament chirurgical – miectomia tractului de ejecție a VS.

În 1994 s-a efectuat prima intervenție endovasculară – ablația percutană transcoronariană cu alcool. Esența metodei constă în injectarea în prima arteră perforantă septală (ramură a arterei descendente anterioare) a alcoolului. Acesta provoacă necroză limitată, reducerea dimensiunilor și de-obstrucția tractului de ejecție a VS.

În primii 5 ani, în jur de 800 de pacienți au beneficiat de această procedură [26, 27, 28].

Progresele medicinei din ultimii ani au lărgit indicațiile cateterismului intervențional.

Materialele acestui articol nu au cuprins realizările în tratamentul endovascular al patologiei cardiace dobândite, vasculare, digestive, oncologice, neurologice. De asemenea, nu s-a menționat despre posibilitățile extragerii corpi străini, trombilor și emboliilor din sistemul cardio-vascular.

În final, ținem să subliniem că metoda cateterismului cardiac cu scop terapeutic, fiind o metodă

invazivă de tratament, nu are drept sarcină înlocuirea metodelor chirurgicale. Aceste metode deseori se completează reciproc, uneori necesitând aplicarea de urgență a metodelor endovasculare în timpul intervențiilor chirurgicale și invers.

Orientarea spre una sau altă metodă trebuie făcută în echipă și va depinde doar de particularitățile pacientului, de asigurarea tehnică a instituției și de personalul calificat [1, 2, 3, 29].

### Referințe bibliografice

1. Grossman's Cardiac Catheterisation, Angiography and Interventions, 6th edition; Donald Baim (Editor), William Grossman (Editor), Lippincott Williams&Wilkins Publisher 2000.
2. Allen H.D., Driscoll D.J., Fricker F.J., Herndon P., Mullins C.E., Snider A.R., Taubert K.A. *Guidelines for pediatric cardiac catheterization: a statement for health professionals from the Committee on Congenital Cardiac Defects of the Council on Cardiovascular Disease in the Young*, the American Heart Association. *Circulation*. 1991; 84: 2248-58.
3. Ignacio Inglessis, Michael J. Landzberg. *Interventional Catheterization in Adult Congenital Heart Disease*. *Circulation*, 2007; 115: 1622-33.
4. Rubio-Alvarez V., Limon-Lason R., Soni J. *Valvulotomias intracardiacas por medico de un catheter*. *Arch. Ins. Cardiol. (Mexico)*, 1953; 23:183-92.
5. Rubio-Alvarez V., Limon-Lason R. *Treatment of pulmonary valvular stenosis and of tricuspid stenosis using a modified catheter; abstracted*. Second World Congress of Cardiology, Program Abstracts, 1954; II: 205.
6. Pastorek J.S, Allen H.D., Davis J.T. *Current outcomes of surgical closure of secundum atrial septal defect*. *Am. J. Cardiol.*, 1994; 74: 75-7.
7. King T.D., Thompson S.L. et al. *Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization*. *JAMA*, 1976; 235: 2506-9.
8. Mills N.L., King T.D. *Nonoperative closure of left-to-right shunts*. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 1978; 72: 371-8.
9. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. *Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multi-center nonrandomized trial*. *J Am Coll Cardiol.*, 2002; 39: 1836-44.
10. Holzer R., Balzer D., Cao Ql., Lock K., Hijazi Z.M. *Amplatzer Muscular Ventricular Septal Defect Investigators. Device closure of ventricular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: immediate and mid-term results of a U.S. registry*. *J Am Coll Cardiol.*, 2004; 43: 1257-63.
11. Fu Y.C., Bass J., Amin Z., Radtke W., Cheatham J.P., Hellebrand W.E., Balzer D., Cao Ql., Hijazi Z.M. *Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: results of the US phase I trial*. *J Am Coll Cardiol.*, 2006; 47: 319-25.
12. Rashkind W.J., Miller W.W. *Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries*. *JAMA*, 1966; 196: 991-2.
13. Park S.C., Zuberbuhler J.R., Neches W.H., Lenox C.C., Zoltun R.A. *A new atrial septostomy technique*. *Cathet Cardiovasc Diagn.*, 1975; 1: 195-201.
14. Baker E.J., Allan L.D., Tynan M.J., Jones O.D., Joseph M.C., Deverall P.B. *Balloon atrial septostomy in the neonatal intensive care unit*. *Br Heart J.*, 1984; 51: 377-8.
15. Diane Kerstein, MD; Paul S. Levy, ScD; Daphne T. Hsu, MD; Allan J. Hordof, MD; Welton M. Gersony, MD; Robyn J. Barst, MD *Blade Balloon Atrial Septostomy in Patients With Severe Primary Pulmonary Hypertension*. *Circulation*, 1995; 91: 2028-35.
16. R J Allcock, J J O'Sullivan and P A Corris. *Atrial septostomy for pulmonary arterial hypertension*. *Heart*, 2003; 89: 1344-7.
17. Kan J.S., White R.I. Jr., Mitchell S.E., Gardner T.J. *Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis*. *N Engl J Med.*, 1982; 307: 540-2.
18. Gianturco C., Anderson J.H., Wallace S. *Mechanical devices for arterial occlusion*. *Am J Roentgenol Ther Nucl Med.*, 1975; 124: 428-35.
19. Beekman R.H., Shim D., Lloyd T.R. *Embolization therapy in pediatric cardiology*. *J Interventional Cardiol.*, 1995; 8: 543-56.
20. Rao P.S., Sideris E.B., Haddad J., Rey C., Hausdorf G., Wilson A.D., Smith P.A., Chopra P.S. *Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device: initial clinical experience*. *Circulation*, 1993; 88: 1119 -26.

21. Armsby L.R., Keane J.F., Sherwood M.C., Forbess J.M., Perry S.B., Lock J.E. *Management of coronary artery fistulae: Patient selection and results of transcatheter closure*. J Am Coll Cardiol., 2002; 39: 1026-32.
22. Butera G., Piazza L., Chessa M., Abella R., Bussadori C., Negura D., Carminati M. *Covered stents in patients with congenital heart defects*. Catheter Cardiovasc Interv. 2006; 67: 466-72.
23. Kreutzer J., Landzberg M.J., Preminger T.J., Mandell V.S., Treves S.T., Reid L.M., Lock J.E. *Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult*. Circulation, 1996; 93: 1417-23.
24. Carolyn Y. Ho, Christine E. Seidman. *A Contemporary Approach to Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circulation. 2006; 113; 858-62.
25. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., et al. *Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment*. Circulation, 1995; 92: 1680 -92.
26. Nagueh S.F., Omnen S.R., Lakkis N.M., et al. *Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol., 2001; 38: 1701-6.
27. Qin J.X., Shiota T., Lever H.M., et al. *Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery*. J Am Coll Cardiol., 2001; 38: 1994-2000.
28. Eugene Braunwald, Christine E. Seidman, *Ulrich Sigwart Contemporary Evaluation and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circulation, 2002; 106; 1312-6
29. Hugh D., Allen, Robert H., Beekman, III, Arthur Garson, Jr, Ziyad M. Hijazi, Charles Mullins, Martin P. O'Laughlin, Kathryn A. Taubert *Pediatric Therapeutic Cardiac Catheterization : A Statement for Healthcare Professionals From the Council on Cardiovascular Disease in the Young.*, American Heart Association. Circulation, 1998; 97; 609-25.

### **Rezumat**

Ultimele decenii ale secolului trecut au fost marcate de dezvoltarea metodelor noi în tratamentul malformațiilor cardiace congenitale. Paralel cu cardiochirurgia, se dezvoltă rapid cateterismul cardiac, care dintr-o metodă de diagnostic s-a transformat în una de tratament.

Această lucrare este dedicată realizărilor moderne și oportunității metodelor cateterismului cardiac în tratamentul malformațiilor cardiace congenitale.

### **Summary**

The decades of the last century were marked by the development of treating methods of cardiovascular diseases. The cardiac catheterization developed intensely alongside to the heart surgery, which was transformed from a diagnostic method into a treatment method.

This review boards contemporary achievements and possibilities of cardiac catheterization treatment of congenital heart diseases. There is the description of endovascular method of treatment in heart disease with shunt and obstructive ones.

### **Резюме**

Последние десятилетия прошлого века были отмечены развитием методов лечения сердечно-сосудистой патологии. Параллельно с кардиохирургией бурно развивался метод зондирования сердца, который из чисто диагностической процедуры превратился в лечебную.

Данный обзор посвящен современным достижениям и возможностям методов зондирования сердца в лечении разных врожденных пороках сердца.

## VARIANTELE DE NEFROPATIE LA PACIENȚII CU ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ

**Petru Cepoida**<sup>2</sup>, dr. în medicină, **Aureliu Batrînac**<sup>1</sup>, dr. în medicină, **Andrei Ureche**<sup>1</sup>,  
medic cardiochirurg, **Vitalie Moscalu**<sup>1</sup>, dr. în medicină, **Elena Cepoida**<sup>2</sup>, dr. în medicină,  
**Gheorghe Manolache**<sup>1</sup>, dr. în medicină

1 - IMSP Institutul de Cardiologie, 2 – IMSP Spitalul Clinic Republican

**Obiectiv.** Evaluarea importanței și varietății determinărilor renale la pacienți cu endocardita infecțioasă.

**Material și metode.** A fost studiată evoluția endocarditei infecțioase (EI) la 168 de bolnavi, spitalizați în Secția de Chirurgie cardiacă între anii 1985 și 1998. 103 (61,8%) dintre ei au fost bărbați (cu vârsta între 4 și 70 de ani) și 65 (38,7%) – femei (cu vârsta între 2 și 74 de ani). Diagnosticul de endocardită infecțioasă a fost stabilit în baza criteriilor Duke Endocarditis Service, inclusiv la reevaluare retrospectivă. Majoritatea pacienților au suferit de endocardită infecțioasă secundară: posttraumatică – 61 (36,3%), pe vicii congenitale – 13 (7,7%), secundară infectării protezei valvulare – 16 (9,5%), pe alte valvulopatii – 10 (5,9%) cazuri. Endocardita infecțioasă primară a fost diagnosticată la 68 (40,5%) de bolnavi. Au fost determinate următoarele forme evolutive ale endocarditei infecțioase: acută – 53 (31,5%) de pacienți, subacută - 58 (34,5%) de pacienți, cronică – 42 (25%) și sistemică - în 15 (9%) cazuri. Conform activității procesului patologic (clasificarea F. Komarov, 1997), am clasificat pacienții studiați în următoarele grupe: IA (activitatea sub 1.0) – 12 (7,1%) pacienți, IB (1,0-1,5) – 56 (33,3%) de bolnavi, IIA (1,5-2,0) – 55 (32,7%) de pacienți, IIB (2,0-2,5) – 38 (22,6%) de bolnavi și III (>2,5) – 7 (4,3%) pacienți. Diagnosticarea formelor de nefropatie în cadrul endocarditei infecțioase a fost efectuată conform criteriilor lui I. Țiba (1992). Studiul efectuat a fost completat de datele literaturii în domeniu, furnizate prin analiza informației contemporane accesibile, precum și prin căutare în baza de date PubMed, cu ajutorul motorului de căutare Medline. Formula de căutare a fost „infective endocarditis” AND (renal OR kidney). Restricții aplicate au cuprins: „human” și „title/abstract”. În rezultatul căutării am depistat 22 de abstracte relevante.

**Rezultate și discuții.** Cercetarea literaturii de specialitate, precum și experiența proprie au demonstrat că manifestările afectării renale în endocardita infecțioasă sunt polimorfe și reflectă prezența diferitor forme morfopatologice cu patogeneză complexă. Conform datelor diferitor autori, incidența nefropatiilor în endocardita infecțioasă totală oscilează între 12 și 78% [11]. La pacienții cu EI se pot dezvolta majoritatea formelor morfopatologice cunoscute de nefropatii [1, 9].

### **Clasificarea nefropatiilor în cadrul endocarditei infecțioase:**

- Glomerulonefrita difuză;
- Glomerulonefrita de tipul focar („flea bitten kidney”, glomerulonefrita Lohlein);
- Sindromul embolic renal (inclusiv complicații, ca infarctul renal și abcesul renal);
- Nefropatia toxico-infecțioasă;
- Glomerulita acută exudativă;
- Tubulonefrita interstițială toxică postmedicamentoasă;
- Amiloidoza renală;
- Endarterita renală proliferativă;
- Insuficiența renală acută;
- Nefropatia la pacienți imunodeprimați cu endocardita infecțioasă.

Conform datelor studiului efectuat, incidența **glomerulonefritei difuze** se apreciază la nivel de 13,1% și a celei **focale** – 29,2% din toți bolnavii. Aceste date corespund rezultatelor cercetării lui O. Butkevici (1986), care a demonstrat că incidența glomerulonefritei difuze oscilează între 7% (forma acută) și 17% (forme cronice), iar incidența glomerulonefritei de focar este 29% în forme acute și până la 65% în caz de evoluție lentă. La nivel histologic, există diferență cantitativă (D.C. Hooper și al., 1983), ci nu calitativă, între formele difuză și focală ale glomerulonefritei. La fel, nu au fost determinate particularitățile etiologice și patogenetice.

În glomerulonefrita focală examenul patomorfologic evidențiază un număr extrem de variat de glomerule afectate. Afectarea debutează frecvent cu tromboza intracapilară în câțiva lobuli cu proliferarea celulelor adiacente și necroza fibrinoidă. Se poate dezvolta „nefrita cu semilunii” (rapid progresivă). În dinamică apar zone de fibroză și/sau hialinoză locală la periferia lobulului sau confluarea lor cu formarea ariilor de fibroză polilobulară [11]. Dezvoltarea nefritei rapid progresive a fost înregistrată la 2 din 168 de pacienți (1,2%). Pentru glomerulonefrita proliferativă difuză sunt caracteristice creșterea numărului de celule din contul proliferării celulelor endoteliale și mezangiale în toate glomerulele cu implicarea integră a fasciculului vascular în acest proces patologic. Se determină infiltrația cu polinucleare. În majoritatea glomerulelor se determină fibroza locală, tromboza intracapilară, care, confluând, se transformă în zonele fibrotice pe fond de mitoze celulare multiple. În majoritatea cazurilor va fi determinată proliferarea epiteliului glomerular cu formarea semilunilor [4]. Se întâlnește varianta proliferativă extracapilară, mezangiocapilară și membranoproliferativă [11]. Activitatea procesului proliferativ este mult mai înaltă în glomerulonefrita difuză. Afectarea glomerulară gravă se prezintă prin necroze glomerulare, depuneri de fibrină și formarea semilunilor [4, 11]. Componentul tubulo-interstițial se evidențiază prin glomerulopatie a EI și nu depinde de gradul răspândirii procesului proliferativ [11], ceea ce a și fost confirmat prin autopsie în lotul studiat. Schimbările patomorfologice sunt procesul inflamator în interstițiu, focarele limfo-plasmo-histocitare, scleroza și fibroza stromală pe fond de distrofie granuloasă, atrofie și chiar necroza tubulelor conțorți [1, 9]. Studiul imunohistochimic arată depozite de IgG (mai rar de IgM și IgA) cu componenții de complement 3,4 de-a lungul membranelor bazale, depozitele complementului fără imunoglobuline sau imunoglobulinelor fără complement [11].

Inițial a fost recunoscut **rolul etiologic** exclusiv al streptococilor, apoi a fost dovedită participarea stafilococilor [4], implicându-se și alte microorganisme. Stafilococii produc inflamație mezangioidă și epitelioproliferativă mai activă, cu exprimare clinică precoce (în EI streptococică atingerea renală prin căile imunopatologice se dezvoltă după 6 săptămâni de la debut) [3, 4]. Incidența sindromului nefrotic se apreciază până la 50% în afectarea renală stafilococică [3]. În EI streptococică mai frecvent se dezvoltă glomerulonefrita membranoproliferativă cu atingere tubulară, inflamația interstițială pronunțată, endarterite.

Studiul nostru a arătat că afectarea renală imunopatologică corelează cu activitatea maladiei de bază (80% – activitatea maximală, 70% – moderată, 10% – minimală), forma evolutivă (riscul maximal are debut subacut și embolic, pentru glomerulonefrita focală această tendință nu a fost dovedită), durata maladiei (incidența ei sporește de la 3,6% la sfârșitul primelor 2 luni până la 13,7% la 1 an după debut (glomerulonefrita difuză), de la 11,9 până la 29,2% – în glomerulonefrita focală), vârsta: după 40 de ani (numai tendința: riscul este 65,2% vs 49,7%), sexul feminin și viciul reumatic în antecedente (53,2% vs 23,5%,  $p < 0,05$ ). Glomerulonefrita reprezintă o complicație generală frecventă a EI care se dezvoltă fără dependență vădită de parametrii de laborator (nivelul sporit de CIC, PCR, VSH, fibrinogen, hemocultura pozitivă la momentul diagnosticării glomerulopatiei, atât difuze, cât și focale), caracterul afectării valvulare și localizarea valvelor afectate (inclusiv vegetații masive, distrugere valvulară ș.a.), caracterul microorganismului cultivat, caracterul terapiei efectuate, prezența sindromului embolic [1, 3, 4].

Patogenetic se propun diferite mecanisme imunopatologice pentru a explica dezvoltarea determinărilor renale la pacienții cu endocardită infecțioasă. La etape incipiente, afectarea renală este în mare parte promovată de anticorpii circulanți care interacționează in situ cu antigenele microbiene deja fixate la nivelul structurilor glomerulare; la etape tardive un rol deosebit îl are CIC care se depun deja în glomerule [1, 3]. Am demonstrat o corelație directă dintre concentrația crescută a gama-globulinelor și atingerea renală: glomerulonefrita focală (91,7%), glomerulonefrita difuză (65,4% ( $p = 0,06$ )) și control (pacienții cu endocardită infecțioasă, dar fără nefropatie) (42,3%) ( $p < 0,01$ ); ea devine și mai pronunțată în caz de apreciere a cazurilor cu gama-globulinemie peste 25% din proteinemie: GD (75%) > GF (38,5%) ( $p < 0,05$ ); control (21,1%) ( $p_2 < 0,05$ ;  $p_1 < 0,005$ ). Suplimentar, în dezvoltarea atingerii renale participă și CIC-uri mici (15 S) care se formează în stadiile inițiale ale EI, în condițiile de exces de antigen [10,11]. R. Hong (1973) a presupus rolul major al reacției imunopatologice de tipul 3 (depunerea CIC de dimensiuni intermediare (15-19 S), formate în condiții de cantități practic

echivalente ale antigenilor și anticorpilor, cu activarea consecutivă a căii clasice de activare a complementului, alterarea structurilor adiacente și recrutarea celulelor proinflamatorii din circulația sangvină [2, 3]. Nivelul cel mai înalt de CIC a fost înregistrat în cazul endocarditei infecțioase, cauzate de germeni condiționat-patogeni, în asociere cu complicațiile ei extracardiace, hipocomplementemie persistentă [3]. Supranivelarea CIC se evidențiază la circa 90% din bolnavii de EI. În studiul nostru nivelul lor crește în dinamică, dar supranivelarea lor importantă, peste 200 UDO (2 norme), a fost constatată la 6 luni după debut (la acest moment atingerea renală s-a instalat la peste 60% din toți pacienții cu nefropatie imunopatologică cauzată de endocardita infecțioasă). Nivelul CIC n-a corelat cu incidența și gravitatea atingerii renale [1]. Alți autori au dovedit posibilitatea lezării directe a aparatului glomerular de către microorganismele întregre și/sau componentele lor. Concepția lui M. Lohlein (1910) cu privire la microemboliile renale cu infarctizare și reacție inflamatorie consecutivă nu este actuală la momentul dat. În caz de inflamație locală avansată, un rol important îl joacă deteriorările hemostatice cu dezvoltarea sindromului CID local și sintetizarea PDF, apariția trombocitopeniei și depunerea fibrinei la nivelul glomerular cu necroză și fibroză consecutivă (J.P. Ebright și al., 1980).

Manifestările clinice ale glomerulonefritei în cadrul endocarditei infecțioase sunt la fel de complexe, ca și patogeneza ei. Disfuncția renală poate fi primul semn al EI și duce deseori la diagnosticul corect tardiv. Această situație a fost demonstrată la 7,5% din bolnavi cu „masca renală”, în unele cazuri diagnosticul întârziind cu câțiva ani. Evoluția endocarditei infecțioase este cronică primară, cu dezvoltarea frecventă a IRC. Ultima poate fi latentă și progresivă [4]. Am depistat 5 astfel de cazuri în lotul studiat. Manifestările clinice variază considerabil: debutul poate fi de la insidios până la instalarea IRA. Pentru glomerulonefrita focală este caracteristică depresia moderată și tranzitorie a funcției renale; în circa 70% din cazuri ea poate evolua fără manifestări clinice semnificative. În glomerulonefrita difuză pot fi depistate semnul Giordano, macrohematurie, dizurie (în total până la 50% din pacienți), mai frecvent se evidențiază IRC precoce, proteinurie/cilindrurie moderată și masivă, hipercreatinemia medie se mărește de 3 ori [11]. Astfel, edemele vor fi diferențiate în: nefritice, nefrotice (sindromul nefrotic se evidențiază la 3-5% pacienți cu endocardită infecțioasă (8-10% cu nefropatie indusă de EI) și cardiace. În caz de debut acut, tabloul clinic are unele similarități cu purpura trombotică trombocitopenică (febră, anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, IRA și dereglări neurologice) [2, 4]. În cazuri asemănătoare cu IRA, IRC principiul „ex juvantibus” reprezintă cel mai prețios criteriu. La o parte mare din bolnavi sedimentul urinar patologic reprezintă unicul sindrom de manifestare a maladiei renale. Hipertensiunea arterială reprezintă o complicație rară [1], mai frecvent întâlnită în glomerulonefrita mezangioproliferativă, dar riscul persistenței după un tratament antibacterian adecvat este minim, stabilizarea și chiar creșterea TA este caracteristică pentru glomerulonefrita membranoproliferativă. Raritatea sindromului hipertensiv poate fi explicată prin acțiunea hipotensivă a sindromului toxico-infecțios și debitul cardiac scăzut [9]. Prezența complicațiilor renale agravează pronosticul în faza toxico-infecțioasă și îl înrăutățește pe cel de la distanță. Factorii agravanți sunt: răspândirea procesului (glomerulonefrită difuză (74,1%) vs glomerulonefrita focală (12%), forma patomorfologică, componentul tubulo-interstițial și glomerulonefrita cu proliferare activă extracapilară cu semilunii (88% vs 59% și 100% vs 33%), hipocomplementemie și hipercicemie persistente, hipertensiune arterială, hipercreatinemie precoce, prezența sindromului nefrotic [1-4].

Studiul actual a demonstrat următorii factori de risc pentru **sindromul renal embolic**: activitatea maladiei de bază (riscul emboliei renale: III-28,6%, IIB – 15,8%, IIA – 7,2%, IB – 3,6%; prevalența statistică a cazurilor cu activitate înaltă a endocarditei infecțioase (III+IIB) (18%) în comparație cu cele de grad mediu (4%) ( $p < 0,05$ ); forma evolutivă (debut acut: riscul este  $15,1 \pm 4,9\%$  și debut cu complicații embolice (forma sistemică): riscul este  $27 \pm 11,5\%$  cert prevalează ( $p < 0,05$ ), riscul în alte forme este mai mic de 5-6%), sexul feminin în asociere cu EI primară (riscul este 53,2% vs 5-12% în control ( $p < 0,01$ ) determină posibilitatea infarctului renal [1]. Particularitățile sindromului embolic renal al EI sunt asocierea frecventă cu embolii în alte organe (55%) și tendința spre supurație sporită (47%); prezența emboliei renale reflectă stadiile depășite ale procesului infecțios (11 bolnavi din 15 cazuri studiate (73%) au decedat pe parcursul fazei toxico-infecțioase, la 3/4 (75%) din cei

care au supraviețuit a fost diagnosticată IRC și dezvoltarea simultană a glomerulonefritei difuze sau pielonefrite [1]. Clinica emboliei renale variază de la cazuri subclinice (mascare de către sindromul toxico-infecțios pronunțat) până la prezentarea desfășurată cu durere acută violentă, semnul Giordano pozitiv, fenomene dizurice, sedimentul urinar patologic (macrohematurie intensă brusc instalată, care regresează în dinamică), oligurie și diminuare tranzitorie a funcției renale, uneori până la IRA. Asocierea cu sindromul toxico-infecțios și apariția febrei sunt frecvente [6, 8].

**Nefropatia toxico-infecțioasă** reprezintă manifestarea schimbărilor distrofice în aparatul glomerular și tubular, se caracterizează prin proteinurie minimă, leucociturie și cilindurie, care sunt prezente numai în timpul intoxicației minime și dispar la ameliorarea stării pacientului [1]. Astfel de modificări au fost. Poate fi afectată funcția de concentrație. **Glomerulita acută exudativă** [6] a fost depistată la pacienții, care au suportat șocul septic și clinic. Se caracterizează prin dezvoltarea IRA. Morfopatologic, se determină suplimentar modificări distrofice și necrotice la nivelul glomerular și tubular. În cadrul analizei efectuate astfel de modificări au fost depistate la 2 din 168 de pacienți. În literatură au fost raportate cazuri de **nefrită toxică medicamentoasă** după administrarea cefalosporinelor și aminoglicozidelor, clinic exprimate prin macrohematurie (a 2-a cauză după embolism renal), semnul Giordano pozitiv, durerile surde, edeme și oligurie tranzitorie care dispar după oprirea tratamentului în cauză. Evoluția este în majoritatea cazurilor benignă. Astfel de complicații ale terapiei medicamentoase au fost înregistrate numai la un pacient din lotul studiat. **Amiloidoza renală** [9] se dezvoltă în caz de evoluție cronică primară și mai des în cronicizarea infecției după puseul acut tratat la nivel scăzut. Apar edeme, hipoproteinemie, hipercolesterinemie, proteinurie, cilindurie și alte manifestări ale sindromului nefrotic. Terapia antibacteriană este neefectivă. **Enderterita proliferativă** a arterelor renale de calibrul mediu și mic [4] se manifestă prin hipertensiune renală lent progresivă și rezistentă la tratamentul clasic, asociată cu depresia funcției renale progrediente cu șanse mici de reversie completă. Riscul endocarditei infecțioase este sporit la pacienții dializați [7] din cauza accesului vascular, în special al cateterelor venoase centrale, precum și după transplant renal, secundar imunodepresiei medicamentoase [5]. Evoluția unor astfel de nefropatii este lentă, progredientă și solicită o abordare complexă, cu ajustarea dozelor de medicamente, precum și a regimului de tratament al maladiei de bază. Eficiența antibioterapiei la acest grup de pacienți este limitată și durata obișnuită a tratamentului de regulă trebuie să fie majorată esențial.

**Concluzii.** Nefropatiile în cadrul endocarditei infecțioase se caracterizează printr-un grad înalt de varietate și, în general, indică un pronostic nefavorabil. Evoluția lor depinde de reușita tratamentului maladiei de bază, endocardita infecțioasă. Riscul dezvoltării nefropatiei cronice este sporit la pacienții cu activitate moderată, evoluție lentă sau subacută a endocarditei infecțioase, în caz de înregistrare a indicilor proceselor imunopatologice (complexe imune circulante, imunoglobuline, dereglările imunității celulare și activității macrofagale). Prezentarea clinică printr-o simptomatologie nespecifică, precum și mascarea nefropatiilor de către alte manifestări ale endocarditei infecțioase întârzie diagnosticul pozitiv și limitează posibilitățile de tratament eficient al acestora.

#### Referințe bibliografice

1. Cepoida P., Butorov V., *Valvulopatiile nereumatismale*, Editura Reclamă, 2000, 220 p.
2. Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M. A., Hammond L.A., Howie A. J., Lipkin G.W., Littler W.A. *Renal pathological findings in infective endocarditis*. Nephrol Dial Transplant. 2000 Nov; 15(11): 1782-7.
3. Mittal B.V., *Renal lesions in infective endocarditis (an autopsy study of 55 cases)*. J Postgrad Med. 1987, Oct; 33(4): 193-7.
4. Neugarten J., Baldwin D.S., *Therapy of Renal Diseases and related Disorders* - Hague, Editors W.N. Sulei and S.G.Masry, 1984; 183-193.
5. Pour-Reza-Gholi F., Farrokhi F., Einollahi B., Nemati E., *Successful treatment of infective endocarditis in four kidney transplant recipients*. Iran. J. Kidney Dis. 2007 Jul;1(1): 43-5.
6. Sevinc A., Davutoglu V., Barutcu I., Kocoglu M.E., *Unusual course of infective endocarditis: acute renal failure progressing to chronic renal failure*. J Natl Med Assoc. 2006 Apr; 98(4): 651-4.
7. Spies C., Madison J.R., Schatz I.J., *Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome*. Arch Intern Med. 2004 Jan 12; 164(1): 71-5.



8. Zakaria R., Forsyth V., Rosenbaum T., *A rare case of renal infarction caused by infective endocarditis*. Nat. Rev. Urol. 2009 Oct; 6(10): 568-72.
9. Гуревич М.А., *Современный инфекционный эндокардит* - Клин.мед., 1997; 2:58-63.
10. Фёдорова Т.А., *Подострый инфекционный эндокардит в практике терапевта*. Клин. Геронт., 1998; 1: 25-33.
11. Цыба И.Н., *Клинико-морфологическая характеристика и прогностическая значимость гломерулонефрита при инфекционном эндокардите* – Диссертация к.м.н., Харьков, 1992.

### **Rezumat**

Endocardita infecțioasă (EI) reprezintă o problemă stringentă a medicinei, cu o incidență în creștere continuă. Endocardita infecțioasă frecvent evoluează progredient (40% din cazuri în studiul efectuat) chiar în caz de hemoculturi negative, preponderent prin implicarea mecanismelor imunopatologice cu afectarea predominantă renală (numai 45,9% din pacienți supraviețuiesc timp de 1 an după debut), care condiționează dezvoltarea insuficienței renale cronice (8,3% în total *de novo* și 15,8%, luând în considerare patologia renală preexistentă). Insuficiența renală cronică (IRC) a fost markerul rezultatului nefavorabil de tratament la distanță, fiind depistată la 57,5% din astfel de pacienți.

### **Summary**

Infective endocarditis (IE) is an important problem of modern medicine, that characterizes through continuous increase. Infective endocarditis frequently has an unfavorable evolution (40% cases in current study) even in case of negative blood culture, mainly due to immunopathological processes with predominant renal affection (only 45,9% patients survive more than one year after the onset), that contributes to the chronic kidney failure development (overall 8,3% *de novo* and 15,8%, taking into consideration preexistent kidney pathology). Chronic kidney failure also represents a marker of poor prognosis, being determined in 57,5% of such patients.

### **Резюме**

Несмотря на прогресс в медицине, инфекционный эндокардит (ИЭ) до сих пор остаётся проблемой, и частота заболеваемости не уменьшается. Зачастую, ИЭ протекает хронически и без положительных гемокультур, при этом, включая патологические иммунные механизмы с преимущественным поражением почек (с выживаемостью, от начала заболевания, до года всего лишь 45,9%), что приводит к развитию хронической почечной недостаточности. ХПН остаётся одним из самых неблагоприятных факторов в лечении пациентов данной категории.

# INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

## ROLUL TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS DE MODULARE NEUROHORMONALĂ ÎN PROGNOZA ÎNDEPĂRTATĂ A PACIENȚILOR CU DISFUNCTIE SISTOLICĂ ISCHEMICĂ A VENTRICULULUI STÂNG

**Eleonora Vataman**, prof. univ., dr. hab. în medicină,  
**Dorin Lîsîi**, conf. cerc., dr. în medicină, **Silvia Filimon**, cercet. șt., dr. în medicină,  
**Oxana Priscu**, cerc. șt., dr. în medicină, **Aliona Grivenco**, cerc. șt.,  
**Larisa Morcov**, șefă Dispensar Cardiologic, **Snejana Cucută**, cerc. stagiar  
IMSP Institutul de Cardiologie

Din 900 milioane de locuitori ai țărilor membre ale Societății Europene de Cardiologie nu mai puțin de 10 milioane au insuficiență cardiacă (IC) [1]. Prevalența insuficienței cardiace (IC) în populația Europei de Vest este estimată la 1-2%, iar incidența este aproximativ de 5-10 la 1000 de persoane pe an [2]. Prognoza pacienților cu IC este nefavorabilă, deoarece după 1 an de la apariția semnelor de IC supraviețuiesc 70% din pacienți, conform rezultatelor studiului Framingham, iar după 5 ani rămân în viață numai 35% din acești bolnavi [3]. Aproximativ jumătate din pacienții cu IC decedază subit, adică când starea lor clinică și hemodinamică este stabilă și de aceea identificarea pacienților cu risc înalt de moarte subită este deosebit de importantă, deoarece ei trebuie supuși unei tactici de tratament mai agresive [4].

Ghidurile recente recomandă blocada neurohormonală cu beta-adrenoblocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II, antagoniștii receptorilor angiotenzinei II și antagoniștii aldosteronei, ca o parte din strategia de tratament a pacienților cu IC, deoarece administrarea remediilor din aceste grupe de medicamente ameliorează prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă prin reducerea ratei de mortalitate și internări repetate [5, 6].

**Scopul** acestui studiu a constat în supravegherea de durată a pacienților cu diferit grad de insuficiență cardiacă sub influența tratamentului medicamentos cu efect de modulare neurohormonală și determinarea parametrilor clinici și funcționali, care pot influența prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 191 de pacienți cu insuficiență cardiacă (IC), clasa funcțională (CF) II - III NYHA, de origine ischemică, care a fost confirmată prin datele clinice, ECG, ECG în efort fizic, EcoCG, și la necesitate, ale coronaroangiografiei și cu disfuncție sistolică a VS (FE a VS < 50%).

Criteriile de excludere au fost: prezența fibrilației atriale, a blocului atrioventricular și sino-atrial de gradul II-III, pacienți cu angor pectoral instabil, insuficiență cardiacă CF IV NYHA, valvulopatii, hipertensiune arterială necontrolată, prezența patologiei concomitente severe – patologie bronhopulmonară cu IR II-III, insuficiență renală și hepatică, anemii, maladii ale aparatului locomotor sau sechele ale unui accident vascular cerebral cu consecințe, care pot limita activitatea pacientului. Caracteristica clinică a pacienților la momentul includerii în studiu este prezentată în tabelul 1.

*Tabelul 1*

**Caracteristica clinică a lotului de studiu**

Vârsta medie (ani)	58,2 ± 0,7
Bărbați	160 (83,8%)
Femei	31 (16,2%)
Infarct miocardic vechi	185 (96,9%)
Infarct miocardic non Q	37 (20%)
Anevrism al VS	96 (51,9%)
Coronaroangiografia	57 (29,8%)

Angioplastia coronariană	21 (11%)
By-pass aorto-coronar	20 (10,5%)
Hipertensiune arterială	141 (73,8%)
Diabet zaharat, tip 2	39 (20,4%)
Accident vascular cerebral	11 (5,8%)
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	14 (7,3%)
Fumători	41 (21,5%)
Angor pectoral	159 (83,2%)
IC CF II NYHA	59 (30,9%)
IC CF III NYHA	132 (69,1%)

Pacienții incluși în studiu au fost investigați la etapa inițială, la 3, 6 și 12 luni de supraveghere. Conform chestionarului, s-au efectuat următoarele investigații: examenul clinic; ECG standard în 12 derivații; radiografia cutiei toracice; testul „mers plat 6 min.”; înregistrarea ECG în 24 de ore, conform metodei Holter (sistemul Philips Zymed Digitrak+), cu analiza variabilității ritmului cardiac și duratei intervalului QT; elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale s-au determinat prin intermediul dispozitivului „SV Profilar CR 2000” (HDI Minnesota); examenul EcoCG a fost efectuat în regim bidimensional la aparatul ALLOCA (Japonia) după metoda Harvi Feidhenbaum; metodele de laborator au inclus determinarea analizei generale a sângelui; aprecierea bilirubinei generale, directe și indirecte, prin metoda calorimetrică; alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, creatinina prin metoda kinetică.

Pacienții incluși în studiu au administrat următoarele grupuri de medicamente: nitrați – 63,1% din pacienți, acid acetilsalicilic – 98,1%, furosemidă – 67,5%, spironolactonă – 86,3%, beta – adrenoblocante – 97,2%, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei II – 100%, tratament hipolipimeant cu statine – 54,4%, antidiabetice orale – 18,8%.

## Rezultate

### 1. Evaluarea parametrilor clinici și instrumentali pe parcursul perioadei de supraveghere

Pe parcursul a 12 luni de supraveghere din studiu au fost eliminați 12 pacienți (6,3%), din cauza incomplianței. Rata de mortalitate a constituit 9,9% (19 pacienți). În grupul de pacienți cu IC CF II NYHA au decedat 4 pacienți (6,8%) vs 15 pacienți (11,4%) din cei cu IC CF III NYHA ( $p < 0,05$ ).

Rata de respitalizări a fost de 6,2% la 3 luni, 13,9% la 6 luni și 37,1% la 12 luni de studiu. Au fost mai multe internări repetate la pacienții cu IC CF III NYHA (tabelul 2).

Tabelul 2

**Rata de respitalizări la pacienții cu IC CF II și III (NYHA)**

Re-spitalizări	3 luni		6 luni		12 luni	
	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA	IC CF II NYHA	IC CF III NYHA
N-au avut	56 (98,3%)	64(90,1%)	53 (98,2%)	65 (78,3%)	42 (84%)	58(52,7%)
Din motive cardiace	1 (1,7%)	7 (9,9%)*	1 (1,8%)	15 (18,1%)*	7 (16%)	52 (47,3%)*
Din alte motive	0	0	0	3 (3,6%)	0	0

Notă: \* - diferența dintre grupuri este semnificativă ( $p < 0,001$ )

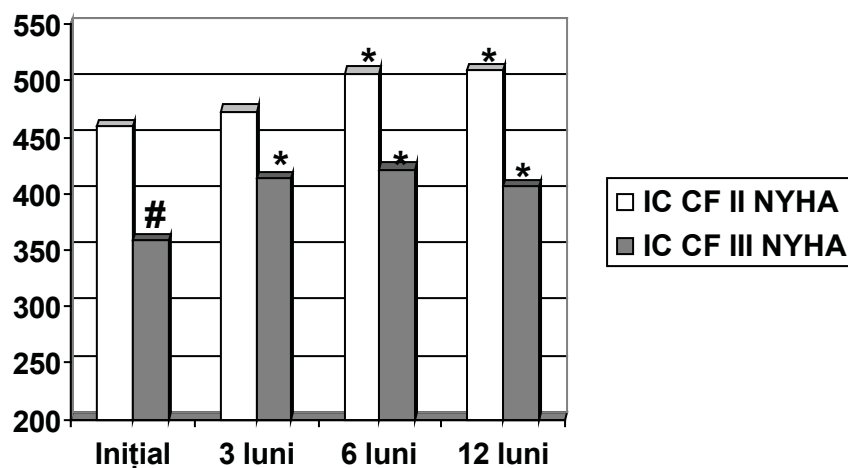
În urma efectuării testului „mers plat 6 min.” la pacienții din lotul de studiu s-a constatat, că pe parcursul perioadei de supraveghere s-au redus valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), ale frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) în repaus și TAD la sfârșitul efortului, iar distanța parcursă în test s-a majorat concludent la 3, 6 și 12 luni de supraveghere (tabelul 3).

## Rezultatele testului „mers plat 6 min.” la etapele de studiu

Parametrul	Inițial (138 pct)	3 luni (74 pct)	6 luni (84 pct)	12 luni (107 pct)
TAS inițial (mmHg)	130 ± 1,4	127 ± 1,5	127 ± 1,3*	125 ± 1,2*
TAD inițial (mm Hg)	84,8 ± 1,0	85,1 ± 1,3	82,3 ± 0,9*	80,8 ± 0,8*
FCC inițial (bt/min)	74,8 ± 0,9	68,8 ± 1,2*	68,4 ± 0,8*	71,8 ± 1,0*
Distanța (m)	385 ± 8,8	449 ± 11,2*	453 ± 10,3*	415 ± 12,6*
TAS finală (mm Hg)	156 ± 2,0	156 ± 2,5	153 ± 2,0	152 ± 2,0
TAD finală (mm Hg)	100 ± 1,2	104 ± 1,9	99,2 ± 1,5	96,1 ± 1,3*
FCC finală (bt/min)	93,8 ± 1,1	90,5 ± 1,5	89,0 ± 1,0*	93,0 ± 1,2

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

Distanța parcursă în testul „mers plat 6 min.” s-a majorat atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA (figura 1).



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

# - diferența dintre grupuri este semnificativă ( $p < 0,05$ )

Figura 1. Distanța (m) parcursă de pacienții cu IC CF II și III (NYHA) în testul „mers plat 6 min.” la etapele de studiu

Valorile parametrilor de timp ai variabilității ritmului cardiac au avut o tendință de creștere pe parcursul perioadei de supraveghere, dar numai la 6 luni de supraveghere s-au constatat majorări concludente ale valorilor ASDN și SDANN (tabelul 4). Dintre parametrii spectrali ai variabilității ritmului cardiac s-au modificat concludent parametrii TotP și HfP, valorile cărora la 6 luni s-au majorat cu 18,7% și 38,5%, respectiv, și la 12 luni de supraveghere – cu 22,8% și 26,8%, respectiv. Raportul dintre componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (Low/High) a avut o tendință de descreștere pe parcursul perioadei de supraveghere.

Tabelul 4

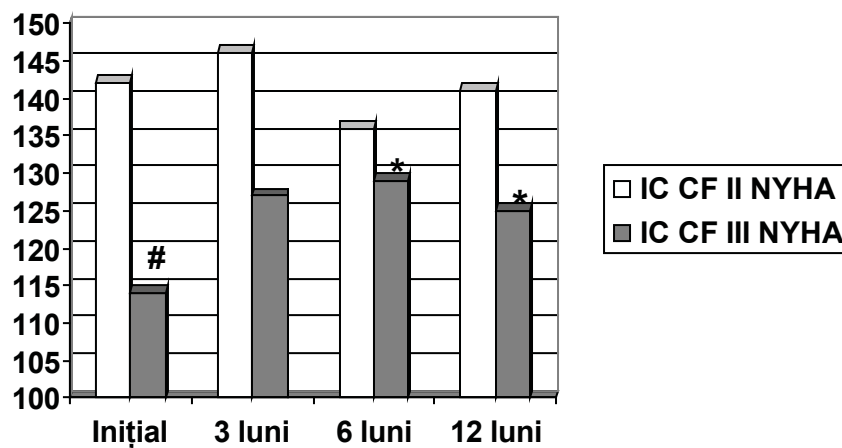
## Parametrii variabilității ritmului cardiac la etapele de studiu

Parametrul	Inițial (140 pct)	3 luni (65 pct)	6 luni (73 pct)	12 luni (105 pct)
SDNN (ms)	121 ± 4,8	135 ± 8,3	131 ± 4,9	125 ± 4,5
ASDNN (ms)	57,7 ± 2,8	65,2 ± 5,6	69,3 ± 5,7*	61,0 ± 2,3
SDANN (ms)	96,9 ± 3,6	108 ± 6,5	115 ± 5,9*	104 ± 4,0

RMSSD (ms)	59,1 ± 4,9	61,3 ± 8,6	63,8 ± 6,2	56,7 ± 4,7
TotP (ms <sup>2</sup> )	29648 ± 1757	30000 ± 2698	35196 ± 2650*	36418 ± 2203*
LfP (ms <sup>2</sup> )	9456 ± 1026	9311 ± 1576	10992 ± 1448	10981 ± 1183
HfP (ms <sup>2</sup> )	7054 ± 821	8139 ± 1440	11020 ± 1272*	10085 ± 868*
Low/high	1,34 ± 0,18	1,14 ± 0,22	0,99 ± 0,21	1,09 ± 0,19

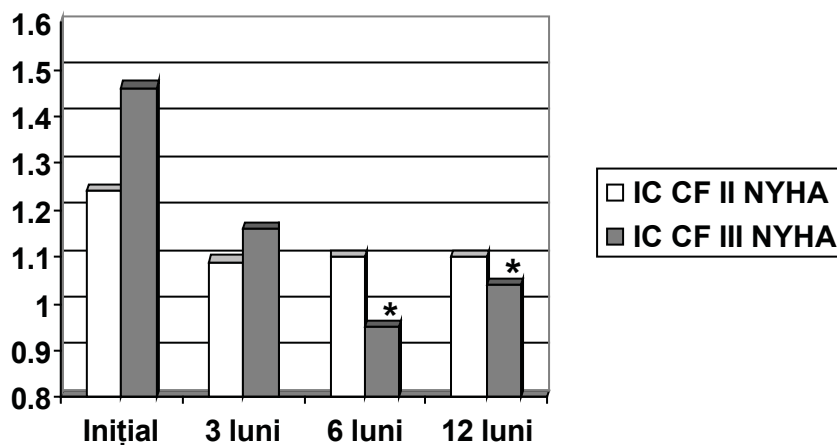
Notă: \* - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale

Inițial, valoarea parametrului SDNN a fost mai mică la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată (CF III NYHA). Dar, pe parcursul perioadei de supraveghere s-a constatat o majorare concludentă a acestui parametru al variabilității ritmului cardiac în acest grup de pacienți (figura 2). Indicele, ce reflectă raportul între componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (low/high), a avut o tendință de micșorare la pacienții cu IC CF II NYHA și s-a redus concludent după 6 și 12 luni de supraveghere la pacienții cu IC CF III NYHA (figura 3).



Notă: \* - p < 0,05, comparativ cu valorile inițiale;  
# - diferența dintre grupuri este semnificativă (p < 0,05)

Figura 2. Modificările parametrului SDNN (ms) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu



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

Figura 3. Indicele raportului între componentele de frecvență joasă și înaltă ale variabilității ritmului cardiac (low/high) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu

Analiza rezultatelor ecocardiografiei au demonstrat, că după 6 și 12 luni de supraveghere s-a micșorat concludent diametrul telesistolic (DTS) al VS și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) (tabelul 5). S-a ameliorat funcția de contracție a miocardului VS la pacienții incluși în studiu

– la 3, 6 și 12 luni s-a obținut o creștere semnificativă a FE a VS. La sfârșitul perioadei de supraveghere s-a micșorat indicele sfericității în sistolă a VS.

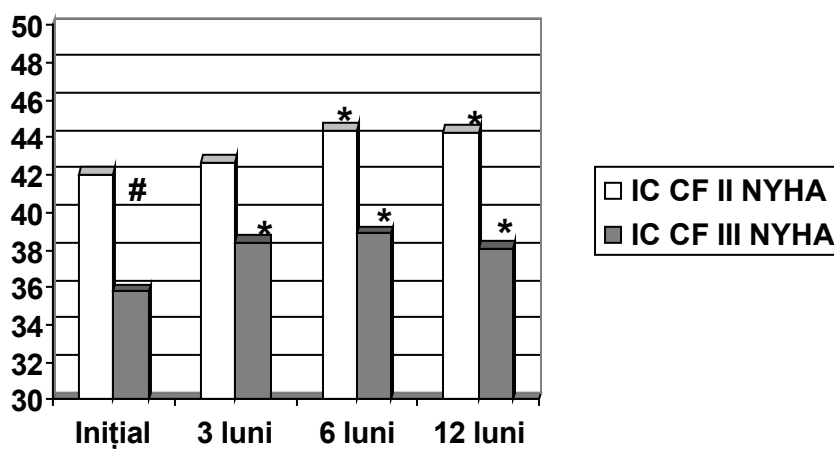
Tabelul 5

**Dinamica parametrilor ecocardiografici la etapele de studiu**

Parametrul	Inițial (190 pct)	3 luni (67 pct)	6 luni (128 pct)	12 luni (158 pct)
Diametrul AS (mm)	47,6 ± 0,4	47,6 ± 0,7	47,1 ± 0,5	47,9 ± 0,5
DTS al VS (mm)	53,3 ± 0,7	50,6 ± 1,6	51,0 ± 0,9*	51,2 ± 0,8*
DTD al VS (mm)	64,1 ± 0,8	61,7 ± 1,0	62,0 ± 0,8	63,4 ± 0,7
VTS al VS (ml)	134 ± 4,7	144 ± 8,9	126 ± 5,4	129 ± 4,9
VTD al VS (ml)	210 ± 5,9	215 ± 11,8	202 ± 6,8	207 ± 6,5
FE a VS (%)	37,7 ± 0,5	40,1 ± 0,9*	41,0 ± 0,9*	39,6 ± 0,7*
ISf în sistolă (un)	0,73 ± 0,01	0,68 ± 0,03	0,72 ± 0,02	0,69 ± 0,02*
ISf în diastolă (un)	0,80 ± 0,01	0,77 ± 0,04	0,80 ± 0,02	0,79 ± 0,02
PSAP (mmHg)	48,5 ± 1,2	47,5 ± 2,2	45,2 ± 1,2*	45,8 ± 1,1*

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

Funcția de pompă a miocardului VS a fost mai redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată (CF III NYHA). Pe parcursul perioadei de supraveghere s-a constatat majorarea fracției de ejeecție a VS atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA (figura 4).



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

# - diferența dintre grupuri este semnificativă ( $p < 0,05$ )

Figura 4. Dinamica fracției de ejeecție a VS (%) la pacienții cu IC CF II și III NYHA la etapele de studiu

**2. Determinarea prognozei mortalității și spitalizărilor repetate**

Au fost efectuate comparații între grupul de pacienți decedați și cei supraviețuitori, ale tuturor parametrilor anamnestici, clinici, instrumentali și de laborator incluși în chestionarul studiului. Diferențele semnificative între grupuri sunt prezentate în tabelul 6. S-a constatat, că pacienții decedați la momentul includerii în studiu au avut FCC în repaus și efort fizic mai înaltă, durata complexului QRS mai mare, indicii variabilității ritmului cardiac mai mici, durata intervalului QT mai mare, impedanța vasculară totală în repaus și în efort izometric dozat (EID) mai mică, indicii debitului bătaie și debitului cardiac în EID mai reduși, diametrul AD mai mare și nivelul bilirubinei totale în ser mai înalt.

**Parametrii clinici și instrumentali la pacienții decedați și rămași în viață**

Parametrul	Supraviețuitori	Decedați	P
FCC, bt/min	80,8 ± 1,0	87,3 ± 2,7	0,031
Durata QRS, ms	91 ± 2,1	102 ± 5,0	0,047
FCC finală în test „mers plat 6 min”, bt/min.	93,1 ± 1,2	98,3 ± 2,2	0,046
SDNN, ms	128 ± 5,3	108 ± 7,5	0,043
Total power, ms <sup>2</sup>	30740 ± 1944	22626 ± 2996	0,030
QT Avg, msec	414 ± 11,1	517 ± 38,1	0,016
QTc > 450 msec, %	32,8 ± 4,6	65,0 ± 12,8	0,045
Impedanța vasculară totală, dyne x sec x cm <sup>-5</sup>	152 ± 6,5	130 ± 8,7	0,043
Indicele debitului bătaie în EID, ml/m <sup>2</sup>	37,3 ± 0,9	32,5 ± 1,9	0,038
Indicele debitului cardiac în EID, L/min/m <sup>2</sup>	2,49 ± 0,03	2,24 ± 0,08	0,009
Impedanța vasculară totală în EID, dyne x sec x cm <sup>-5</sup>	173 ± 6,8	142 ± 11,2	0,027
Diametrul AD, mm	44,9 ± 0,4	49,1 ± 1,6	0,018
Bilirubina totală, mmol/l	18,8 ± 1,3	28,7 ± 3,9	0,045

**Notă:** FCC – frecvența contracțiilor cardiace; EID – efort izometric dozat; AD – atriul drept

S-a efectuat analiza discriminantă a tuturor variabilelor parametrilor clinici și instrumentali la etapa inițială, pentru determinarea valorii lor predictive în prognoza de 1 an a mortalității. Combinația a 24 de variabile clinice și instrumentale, ca: vârsta, prezența infarctului miocardic vechi cu unda Q, diabetul zaharat și BPCO (bronhopneumopatie cronică obstructivă), indicele masei corporale, valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, FCC în repaus, prezența semnelor radiologice de congestie în plămâni și a tulburărilor de conducere intraventriculare, distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, valorile SDNN și ale indicelui debitului cardiac, diametrele VS în sistolă și diastolă, grosimile peretelui posterior al VS și a SIV, volumele telesistolice și telediastolice ale VS, fracția de ejeție a VS, presiunea sistolică în artera pulmonară, valorile creatininei, bilirubinei și hemoglobinei în ser, au demonstrat o precizie înaltă în determinarea prognozei pentru cei rămași în viață (91%) și pentru cei decedați (93%).

În urma analizei discriminante s-a depistat, că combinarea unui număr mai mic de variabile poate avea o putere predictivă destul de înaltă. De exemplu, în cazul combinării a 5 parametri, ca: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser, prognoza pentru supraviețuire a fost de 79,7%, iar pentru mortalitate – 71,5%.

Au fost efectuate comparații ale parametrilor clinici și instrumentali pentru determinarea diferențelor concludente între grupul de pacienți fără spitalizări repetate și cei cu respitalizări pe parcursul unui an de supraveghere (tabelul 7). S-a constatat, că în grupul de pacienți care au avut spitalizări repetate, au fost: mai puțini pacienți, la care în antecedente s-a efectuat revascularizare prin angioplastie coronară, mai mulți fumători și cu BPCO, mai puțini cu studii superioare, angajați la vreun serviciu și cei care au fost incluși în programul de reabilitare fizică la domiciliu, mai mulți cu IC CF III NYHA, cu semne radiologice de congestie în plămâni și cu bloc de ramură stângă al f. Hiss. Pacienții cu respitalizări au avut: FCC în repaus și în efort fizic mai înaltă, distanța parcursă în test „mers plat 6 min” mai mică, parametrii de timp ai variabilității ritmului cardiac (SDNN și ASDNN), debitul cardiac și indicele elasticității arterelor mici în EID mai mici, diametrele telesistolice și telediastolice ale VS, diametrul AS, volumul telediastolic al VS mai mari, iar fracția de ejeție a VS mai redusă.

**Parametrii clinici și instrumentali în grupurile de pacienți cu  
spitalizări repetate și fără hospitalizări**

Parametrul	Fără spitalizări	Cu spitalizări	P
Angioplastie coronară	20 pct (18,2%)	1 pct (1,3%)	0,001
Fumători	13 pct (11,8%)	28 (37,3%)	0,001
BPCO	5 pct (4,5%)	9 (12%)	0,045
Studii superioare	56 pct (50,9%)	13 pct (17,3%)	0,001
Angajați	27 pct (25,5%)	9 pct (12%)	0,004
Reabilitare fizică	76 pct (69,1%)	26 pct (34,7%)	0,001
IC CF II NYHA	50 pct (45,5%)	9 pct (12%)	0,001
IC CF III NYHA	60 pct (54,5%)	66 pct (88%)	0,001
Stază venoasă în plămâni (radiologic)	51 pct (46,4%)	56 (74,7%)	0,001
Bloc de ramură stângă al f. Hiss	9 pct (8,2%)	12 pct (16%)	0,035
FCC în repaus (bt/min.)	77,2 ± 1,2	87,2 ± 1,3	0,001
Distanța parcursă în test „mers plat 6 min”, m	422 ± 11,2	327 ± 10,4	0,001
FCC finală în test „mers plat 6 min.”, bt/min.	91,1 ± 1,3	97,7 ± 2,0	0,007
SDNN, ms	129 ± 7,2	110 ± 5,1	0,039
ASDNN, ms	62,7 ± 4,2	51,9 ± 2,8	0,035
Debitul cardiac, L/min.	5,3 ± 0,13	4,8 ± 0,14	0,048
Indicele elasticității arterelor mici în EID, ml/mm Hg x 100	4,6 ± 0,32	3,4 ± 0,29	0,011
DTS VS, mm	51,0 ± 1,0	55,3 ± 0,9	0,003
DTD VS, mm	62,0 ± 1,0	67,3 ± 1,4	0,004
Diametrul AS, mm	46,1 ± 0,55	49,5 ± 0,62	0,001
VTD VS, ml	196 ± 8,5	221 ± 7,9	0,037
FE VS, %	38,9 ± 0,66	36,0 ± 0,94	0,013

**Notă:** BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă; EID – efort izometric dozat

Combinarea următoarelor variabile a demonstrat o putere predictivă înaltă: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”. Prognoza spitalizărilor repetate în acest caz a fost posibilă la 85,4% din pacienții respitalizați.

**Discuții.** Rata de mortalitate la pacienții incluși în studiu a fost de 9,9%, ceea ce este sub media anuală de mortalitate a pacienților cu IC demonstrată în studiile populaționale și care constituie în mediu 30% [3, 4]. Acest fapt poate fi explicat prin neincluderea în studiu a pacienților cu forme acute de IC, complianța înaltă a pacienților și aderarea lor la tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (100%), beta-adrenoblocante (97,2%) și spironolactonă (86,3%). Aceste remedii cu efect de modulare neurohormonală sunt incluse în ghidurile moderne de tratament a IC cronice, datorită dovezilor obținute în studiile clinice, rezultatele cărora au relatat reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC, care au administrat IECA II, beta-adrenoblocante și antagoniștii aldosteronei [5, 6]. În studiul nostru s-a demonstrat o rată de mortalitate și spitalizări repetate mai înaltă la pacienții cu IC CF III NYHA, comparativ cu acei cu IC CF II NYHA. Clasa funcțională NYHA este recunoscută ca un indicator important al severității IC și odată cu avansarea clasei funcționale NYHA crește rata de mortalitate și morbiditate [2, 7].

Cercetările efectuate au demonstrat o corelare strânsă între rezultatele testului „mers plat 6 min.” și clasa funcțională NYHA. De asemenea, s-a constatat, că distanța parcursă în acest test corelează și cu indicii hemodinamicii centrale [8]. În studiul nostru s-au obținut rezultate similare și anume: în grupul de pacienți cu IC CF III NYHA funcția de pompă a miocardului VS a fost mai re-



dusă, distanța parcursă în timpul testului „mers plat 6 min.” a fost mai mică comparativ cu grupul de pacienți cu IC CF II NYHA. Pe parcursul perioadei de supraveghere distanța parcursă de pacienți în testul „mers plat 6 min.” s-a majorat concludent, inclusiv la pacienții cu IC mai avansată. Rezultatele testului au o valoare predictivă înaltă în prognozarea mortalității la pacienții cu IC [9, 10]. În studiul nostru s-a demonstrat, că distanța parcursă în test „mers plat 6 min.” este una din variabile, care are valoare predictivă pentru prognozarea respitalizărilor pe parcursul la 1 an.

Determinarea variabilității ritmului cardiac este una dintre metodele indirecte de evaluare a activității componentelor sistemului nervos vegetativ [11]. În insuficiența cardiacă reducerea parametrilor variabilității ritmului cardiac are o relație directă cu creșterea nivelului plasmatic al norepinefrinei, care este un indicator important al activării neuroendocrine și progresării simptomelor de insuficiență cardiacă cronică. Mecanismul de reducere a parametrilor variabilității ritmului cardiac în insuficiența cardiacă cronică constă în alterarea balanței simpato-vagale în urma hiperactivității simpatică și diminuării activității parasimpatice [12]. În studiul nostru s-a constatat, că parametrul de timp al variabilității ritmului cardiac (SDNN) a avut o valoare mai mică la pacienții cu IC mai avansată (CF III NYHA), dar pe parcursul perioadei de supraveghere acest parametru s-a majorat concludent în acest grup de pacienți, ceea ce indică la diminuarea hiperactivității simpatică sub influența tratamentului cu efect de modulare neuro-hormonală. Valoarea inițială a acestui parametru a fost mai mică la pacienții decedați și în grupul de pacienți cu spitalizări repetate. Se consideră, că componentele de frecvență înaltă ale variabilității ritmului cardiac (HfP) reflectă activitatea parasimpatică, iar cele de frecvență joasă (LfP) mai mult activitatea simpatică. Raportul LfP/HfP se consideră un indice important de evaluare în dinamică a tonusului sistemului nervos vegetativ [13]. Reducerea raportului dintre LfP și HfP (Low/High), mai concludentă la pacienții cu IC CF III NYHA, demonstrează creșterea activității parasimpatice sub influența tratamentului de modulare neurohormonală. Conform ultimelor studii stimularea parasimpatică are un efect cardioprotector la pacienții cu IC [13].

Pe parcursul perioadei de supraveghere s-a obținut o dinamică pozitivă a parametrilor ecocardiografici: s-a redus diametrul telesistolic al VS, presiunea sistolică în artera pulmonară, indicele sfericității în sistolă și s-a majorat fracția de ejeție a VS. Funcția de pompă a VS s-a ameliorat atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA. Diametrul telesistolic al VS, fracția de ejeție a VS și presiunea sistolică în artera pulmonară sunt unele dintre variabile cu cea mai mare consistență în ceea ce privește predicția independentă a evoluției IC [5].

Determinarea factorilor, care influențează rata mortalității și morbidității în IC, este importantă, deoarece poate ajuta la identificarea pacienților, care necesită o monitorizare mai intensă, un tratament sau intervenții mai agresive [14]. În studiul nostru, în urma analizei discriminante s-a demonstrat, că combinarea a 24 de variabile are o putere predictivă înaltă – s-a prognozat mortalitatea în 93% din cazuri. Acești parametri se includ în cele peste 40 de variabile prezentate în ghidul Societății Europene de Cardiologie [5], care au o influență deosebită în evoluția IC. În urma evaluării a 7599 de pacienți cu IC, înrolați în studiul CHARM, s-a obținut un model, care a inclus 21 de variabile, cu o putere de predicție înaltă a mortalității și spitalizărilor repetate [14]. Cea mai mare putere de precizie au avut 3 variabile: vârsta peste 60 de ani, prezența diabetului zaharat și fracția de ejeție a VS mai mică de 45%. Alți predictorii independenți ai riscului înalt au fost: clasa funcțională NYHA mai avansată, cardiomegalia, spitalizarea recentă (în ultimele 6 luni) din motiv de IC, sexul masculin, indicele masei corporale mai redus și tensiunea arterială diastolică mai mică. Pe o cohortă de mai mult de 11000 de pacienți a fost validat un model de prognozare a mortalității la pacienții cu IC – The Seattle Heart Failure Model [7]. În baza acestui scor s-a determinat, că fiecare din următoarele variabile: CF NYHA, etiologia ischemică a IC, doza de diuretice, FE a VS, TA sistolică, nivelul de sodiu, hemoglobină, acid uric și colesterol în ser, procentajul de limfocite au o putere predictivă independentă. De asemenea, s-a demonstrat că adăugarea la tratament a beta-adrenoblocanților, IECA II și antagoniștilor aldosteronei reduce mortalitatea prognozată de la 20% până la 8%. În studiul nostru am demonstrat, că combinarea a numai 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser are o putere predictivă destul de înaltă în prognozarea mortalității și poate fi folosită pe larg în depistarea pacienților cu risc înalt.

## Concluzii:

1. Rata de mortalitate și spitalizări repetate a fost mai înaltă la pacienții cu clasa funcțională NYHA mai avansată.
2. În urma tratamentului medicamentos de modulare neurohormonală la pacienții din studiu s-a mărit distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, s-au ameliorat parametrii variabilității ritmului cardiac, s-a majorat fracția de ejeție a VS. Dinamică pozitivă a fost obținută atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA.
3. Combinarea a 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser poate fi folosită pe larg în depistarea pacienților cu risc înalt de deces.
4. Predictorii importanți pentru prognozarea spitalizărilor repetate au fost: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”.

## Referințe bibliografice

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
2. Arend Mosterd, Arno W Hoes. *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart 2007; 93: 1137-1146.
3. Lloyd-Jones D M, Larson M G, Leip E P, et al. *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham heart study*. Circulation 2003; 106: 3068-72.
4. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I; et al. *Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model*. Circulation. 2007; 116(4): 392-398.
5. Authors/Task Force Members Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J 2008 29: 2388-2442.
6. Mariell Jessup, William T. Abraham, Donald E. Casey et al. *Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults, A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation published online Mar 26, 2009; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
7. Levy W C, Mozaffarian D, Linker D T, et al. *The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure*. Circulation 2006; 113: 1424-33.
8. Carlo Rostagno, Giorgio Galantini, Marco Comeglio et al. *Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure*. Eur J of Heart Failure.2(2000)273-280.
9. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ et al. *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. Chest 1996;110:325-332.
10. Roul G, Germain P, Bareiss P. *Does the six-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure?* Am Heart J 1998; 136: 449-457.
11. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. Lancet. 2006; 367: 1674-1681.
12. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. *Neurohumoral activation in congestive heart failure: correlations with cardiac function, heart rate variability and baroreceptor sensitivity*. Am Heart J 1999; 137: 666-71.
13. Brian Olshansky, Hani N. Sabbah, Paul J. Hauptman et al. *Parasympathetic Nervous System and Heart Failure. Pathophysiology and Potential Implications for Therapy*. Circulation. 2008; 118: 863-871.
14. Stuart J. Pocock, Duolao Wang, Marc A. Pfeffer et al. *Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure* European Heart Journal 2006 27(1): 65-75.

## Rezumat

191 de pacienți cu IC CF II – III NYHA de origine ischemică și cu disfuncție sistolică a VS au fost supravegheați pe parcursul a 12 luni. Pacienții au beneficiat de tratament medicamentos de modulare neuro-

hormonală: IECA II au administrat 100% din pacienți, beta-adrenoblocante – 97,2%, spironolactonă – 86,3%. S-au efectuat următoarele investigații: ECG, EcoCG, monitorizarea ECG în 24 de ore, cu analiza variabilității ritmului cardiac și intervalului QT, elasticitatea arterială, test „mers plat 6 min.”.

Rata de mortalitate în 12 luni a constituit 9,9% (6,8% la pacienții cu IC CF II NYHA vs 11,4% la acei cu IC CF III NYHA,  $p < 0,05$ ). Rata de respitalizări a fost mai mare la pacienții cu IC CF III NYHA – 88% vs 12% ( $p < 0,001$ ).

Pe parcursul perioadei de supraveghere la pacienții din studiu s-a mărit distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”, s-au ameliorat parametrii variabilității ritmului cardiac, s-a majorat fracția de ejeție a VS. Dinamică pozitivă a fost obținută atât la pacienții cu IC CF II NYHA, cât și la acei cu IC CF III NYHA.

S-a obținut un model accesibil de prognozare a mortalității, care a inclus 5 variabile: prezența diabetului zaharat, FCC în repaus, fracția de ejeție a VS, nivelul bilirubinei totale și al hemoglobinei în ser.

Predictori importanți pentru prognozarea spitalizărilor repetate au fost: vârsta, revascularizarea prin angioplastie coronară până la includerea în studiu, prezența diabetului zaharat, fumatul, aderarea la programul de reabilitare fizică la domiciliu, CF NYHA a IC, prezența tulburărilor de conducere intraventriculare și distanța parcursă în test „mers plat 6 min.”.

### Summary

In this study 191 patients, with chronic heart failure, NYHA functional class II – III, with ischemic LV systolic dysfunction, were included. 100% of patients received angiotensin – converting inhibitors, 97, 2% – beta-blockers and 86, 3% – spironolacton.

Mortality rates for 1 year was 9, 9% (6, 8% – in patients with NYHA functional class II vs. 11,4% – in patients with NYHA functional class III,  $p < 0,05$ ). Hospitalization in 12 months was significantly less in group of patients with NYHA functional class II than those with NYHA functional III – 12% vs 88% ( $p < 0,001$ ).

During 12 months of observation the distance in the 6 min walk test was increased, the parameters of heart rate variability and ejection fraction of LV improved. Positive dynamic of these parameters obtained in both groups: with NYHA functional class II and III.

We developed a prognostic model that includes 5 variables predictors for death: diabetes, resting heart rate, LV ejection fraction, levels of bilirubin and hemoglobin.

We also developed predictor variables for heart failure hospitalization: age, PTCA in anamnesis, diabetes, smoking, including in ambulatory rehabilitation program, NYHA functional class, left bundle branch block, distance in 6 min walk test.

### Резюме

В исследование были включены 191 пациент с сердечной недостаточностью (СН) функциональный класс (ФК) II – III NYHA, ишемического генеза и с систолической дисфункцией левого желудочка. Все пациенты принимали ингибиторы АПФ, 97,2% – бета-адреноблокаторы и 86,3% – спиронолактон. Длительность периода наблюдения составила 12 месяцев. Были проведены следующие исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, мониторинг ЭКГ в течение 24 часов с анализом вариабельности сердечного ритма, тест с 6 минутной ходьбой.

За время исследования смертность составила 9,9% (6,8% у больных с СН ФК II NYHA vs 11,4% у пациентов с СН ФК III NYHA,  $p < 0,05$ ). Повторных госпитализаций было больше у пациентов с СН ФК III NYHA – 88% vs 12% ( $p < 0,001$ ).

К концу исследования было достигнуто достоверное увеличение пройденного расстояния в тесте с 6 минутной ходьбой, улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, увеличение ФВ ЛЖ. Положительная динамика была достигнута у всех пациентов вне зависимости от функционального класса NYHA.

Были определены параметры, которые имеют прогностическое значение для прогноза смертности: наличие сахарного диабета, ЧСС в покое, ФВ ЛЖ, уровень билирубина и гемоглобина в крови.

Для прогнозирования повторных госпитализаций были определены следующие клинико-инструментальные параметры: возраст, наличие чрескожной ангиопластики в анамнезе, ФК NYHA, наличие внутрисердечных нарушений проводимости, расстояние в 6 минутном тесте с ходьбой.

# EFFECTUL TAURINEI ȘI AL MAGNEZIULUI ASUPRA INSUFICIENȚEI CARDIACE EXPERIMENTALE

Valeriu Cobet, dr. în biologie, conf. univ.

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul Cardiomiopatii și miocardite

**Introducere.** Taurina și magneziul sunt componente importante ale sistemului endogen de prevenire a tulburărilor morfofuncționale și metabolice celulare induse prin diferite noxe (așa numitul sistem de stres-limitare), care joacă un rol deosebit în cord, fiind, totodată, definite drept modulatori naturali ai activității cardiace.

Interesul față de taurină (Tr), aminoacid esențial, al cărui conținut este concludent superior în miocard și retină față de alte organe vitale, a fost întemeiat prin evidențele dezvoltării cardiomiopatiei dilatative la feline, când rația lor alimentară în Tr este deficitară. Carența de Tr afectează homeostazia calciului în cardiomiocit, determinând acumularea cationului în sarcoplasmă și mitocondrii cu repercusiunile caracteristice: periclitarea relaxării diastolice a ventriculului stâng (VS), a metabolismului energetic, activarea stresului oxidativ și apoptozei, micronecrozele difuze ale miocardului „de tip calciu” etc. [1, 2, 3]. Taurina activează pompele ionice, în special Ca-ATP-aza sarcolemală și cea a reticulului sarcoplasmatic (SERCA2a), iar catecolaminele stimulează sinteza aminoacidului în miocard. În cordul uman, sinteza endogenă a Tr acoperă nu mai mult de jumătate din rezervele necesare, restul fiind asigurat preponderent prin ingestia de pește și parțial de carne (100 g de pește roșu conține aproximativ 15 g de Tr). La mamiferele carnivore (îndeosebi la feline) sinteza endogenă a Tr este joasă, stocul necesar de aminoacid fiind obținut prin rația alimentară. Afectarea funcționalității carierilor, responsabili de pasajul taurinei în celulă, poate fi și ea o cauză a cantonării deficitare intracelulare [4].

Magneziul este cationul numărul doi după conținutul intracelular, acesta fiind depășit doar de potasiu. În baza efectelor versatile pe care le realizează asupra metabolismului energetic, a funcționării pompelor de ioni, a tonusului vascular bazal endotelial dependent și endotelial independent, a stresului oxidativ etc., magneziul este consemnat drept „un aliat fidel al cordului împotriva stresului” [5]. Magneziul modulează procesele de proliferație și creștere celulară, de transmitere neuronală și eliberare a mediatorului simpatic, de reglare a conținutului de calciu în celule, îndeosebi în cardiomiocite, iar deficitul acestui biometal se anunță oportun în patogenia afecțiunilor cardiace [6] și a stărilor critice ale organismului [7]. Depleția intracelulară a Mg la persoanele aparent sănătoase se constată deja la vârsta de 35-40 de ani și se estimează drept un factor ce poate contribui notabil la evoluția afecțiunilor cardiace, a hipertensiunii arteriale, aceasta fiind stabilită la aproape jumătate dintre pacienții cu diabet zaharat de tip II [8]. Gradul de declin al magneziului se corelează autentic cu incidența infarctului miocardic acut, a accidentelor vasculare cerebrale, precum și cu rezistența la insulină, iar suplینirea exogenă atenuează manifestările patologice.

În acest context, prezentul studiu a avut drept scop: **evaluarea efectului suplینirii exogene a taurinei și a magneziului asupra insuficienței cardiace experimentale.**

**Material și metode.** Insuficiența cardiacă (IC) s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin fluoroză cronică: trecerea de la regimul *ad libitum* la unul îmbogățit cu fluor (0,01% NaF în apa potabilă) pe o perioadă de 7 săptămâni, după care Tr și Mg s-au administrat *per os* pe parcursul a 3 săptămâni în doza zilnică de 100 și, respectiv, 50 mg/kg. Efectul cardiac al modulatorilor naturali s-a estimat prin intermediul perfuziei cordului izolat conform metodei Neely-Rovetto [9], utilizând autograful Linearcorder WR3101 (Germania) și sistemul computerizat de înregistrare a indicilor funcționali ai VS în timp real Bio-Shell (Australia). Modificările funcționale ale VS inerente uzurii cronice a miocardului și efectului modulatorilor naturali s-au apreciat în cadrul probelor de efort prin volum și rezistență, precum și la stimularea inotropă a cordului izolat prin endotelina-1 (ET-1),  $10^{-5}$  M și norepinefrină (NE),  $10^{-6}$  M.

**Rezultate.** În cadrul micșorării presiunii de umplere a atriului stâng până la 5 cm col.H<sub>2</sub>O, Tr și Mg au limitat semnificativ declinul valorii jetului aortic (JA) și al debitului cardiac (DC) (tabelul 1). În insuficiența cardiacă JA, indicele de bază al funcției de pompă a VS s-a depreciat în cadrul acestei

probe cu circa 59% față de valoarea martor. Tr și Mg au cauzat majorarea acestuia cu 61 și, respectiv, cu 65%. Drept urmare și DC a avut pe fondalul acțiunii modulatorilor naturali un spor semnificativ de 20-23% ( $p < 0,05$ ). Cu toate acestea, indicii respectivi rămân semnificativ sub nivelul martor.

Tabelul 1

**Acțiunea Tr și a Mg asupra indicilor funcției de pompă a VS în umplere minimală**

Indice	Martor	IC	IC+taurină	IC+magneziu
JA, ml/min	5,6±0,2	2,3±0,11*** -59%	3,7±0,12** -34% +61% $p < 0,01$	3,8±0,14** -32% +65% $p < 0,01$
DC, ml/min	15,8±0,1	9,9±0,3* -37%	11,9±0,24* -25% +20% $p < 0,05$	12,2±0,34* -23% +23% $p < 0,05$

**Legendă:** -% – decrementul relativ vs indicele martor; +% – incrementul relativ vs indicele IC; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  vs indicele martor; p – semnificația discrepantei vs indicele IC

De menționat în acest context efectul Tr și al Mg de creștere a vitezei maxime de contracție izovolumetrică în medie cu 15%, fapt ce a condiționat diminuarea semnificativă a presiunii protodiastolice a VS (tabelul 2), fenomen important vizavi de stabilirea unui gradient de presiune propice umplerii în condițiile presiunii minime în atricul stâng.

Tabelul 2

**Acțiunea Tr și a Mg asupra presiunii protodiastolice a VS în umplere minimală**

Indice	Martor	IC	IC+taurină	IC+magneziu
Presiunea protodiastolică a VS, mm Hg	0,23 ± 0,007	0,39±0,02 +69% vs martor $p < 0,01$	0,30±0,02 +30% vs martor $p < 0,01$ -24% vs IC $p_1 < 0,05$	0,29±0,02 +26% vs martor $p < 0,05$ -26% vs IC $p_1 < 0,05$

**Legendă:** p – semnificația discrepantei vs indicele IC;  $p_1$  – semnificația discrepantei vs indicele IC

Presiunea protodiastolică a VS s-a micșorat cu 24-26% ( $p < 0,05$ ), iar diferența față de indicele martor de 69% s-a redus până la 26-30%, deși aceasta nu se menține în diapazonul erorii admisibile.

În cadrul presiunii maxime de umplere a atricului stâng (25 cm col.H<sub>2</sub>O) Tr și Mg au potențat realizarea mecanismului Starling, fapt ce s-a asociat cu elevarea semnificativă a presiunii sistolice a VS cu 17-18 mm Hg și a debitului cardiac în medie cu 17,5%. Remarcabil, că presiunea telediastolică a VS s-a depreciat cu 25% ( $p < 0,05$ ), evidența fiind în legătură cauzală cu majorarea vitezei maxime de relaxare izovolumetrică a cordului cu peste 15% ( $p < 0,05$ ).

Proba funcțională prin rezistența aortică maximă (120 cm col.H<sub>2</sub>O) a demonstrat capacitatea taurinei și a magneziului de creștere a jetului aortic cu 50% și, respectiv, 33%, iar a presiunii sistolice cu peste 20%. Merită atenție faptul, că atât Tr, cât și Mg au adus beneficii asupra contractilității izovolumetrice a cordului, exprimate prin sporul semnificativ al indicelui Veragut (11-12%), al indicelui Sonnenblick (10-13%) și al valorii +dP/dT max (12-14%). Totodată, presiunea telediastolică a VS în clamparea aortei, test de efort în care tot volumul ventriculului este ejectat în sistemul coronarian, s-a micșorat cu peste 33%. Fluxul coronarian în acest caz a crescut în medie cu 20% ( $p < 0,05$ ).

Funcția inotropă a cordului, tradusă drept capacitatea acestuia de a răspunde prin creșterea contractilității miocardului la stimulări inotrope relevante, este oportună la conotația adaptării sistemului cardiovascular la diferite condiții de efort. Menținerea debitului cardiac în suprasolicitări este dependentă și de funcția cronotropă a cordului, care individualizează la diferite specii de mamifere capacitatea de a crește contracțiile cardiace.

În acest context, am atestat reactivitatea cardiacă la acțiunea ET-1 și a NE, factori neuroendo-

crini, ale căror nivele circulante sunt în creștere proporțională cu avansarea clasei funcționale a IC, deci cu severitatea simptomelor clinice.

Important de menționat că în insuficiența cardiacă ET-1 a produs efect inotrop negativ, manifestat prin micșorarea presiunii sistolice dezvoltate de VS cu circa 11 mm Hg ( $\approx 10\%$ ) și acesta ar fi un mecanism însemnat al IC (tabelul 3).

Tabelul 3

#### Acțiunea ET-1 asupra presiunii sistolice a ventriculului stâng

Martor n=9	IC n=7	IC+Tr n=7	IC+Mg n=7
Inițial			
140±8	118±7 *	122±8	121±8
În vârful acțiunii ET-1 ( $10^{-5}$ M)			
169±10 +20%	107±6 ** -10%	146±9 +19% p<0,05	144±10 +19% p<0,05

**Legendă:** +/-% – devierile relative ale presiunii sistolice față de valoarea inițială; \* - p<0,05 și \*\* - p<0,01 – versus martor; p – semnificația discrepantei versus indicele IC

Modulatorii naturali au contribuit la apariția unui efect inotrop pozitiv concludent, rata de creștere a presiunii sistolice (19%) fiind analogă inerenței martor (20%). Cu toate acestea, indicele rămâne în platoul acțiunii ET-1 inferior valorii-martor cu circa 15%. În IC diferența inițială stabilită la cote de 16% (p<0,05) a crescut până la 37% (p<0,01), datorită efectului inotrop negativ al ET-1.

Periclitarea răspunsului inotrop al cordului izolat în IC la stimulare endotelinică a fost relevant asociată cu micșorarea debitului cardiac (tabelul 4).

Tabelul 4

#### Acțiunea ET-1 asupra valorii debitului cardiac

Martor n=9	IC n=7	IC+Tr n=7	IC+Mg n=7
Inițial			
38,8±2,2	30,2±1,8 *	33,4±1,9	33,5±1,9
În vârful acțiunii ET-1 ( $10^{-5}$ M)			
46,4±3,1 +20%	27,4±1,7 ** -10%	37,6±2,1 +12% p<0,05	37,4±2,1 +11% p<0,05

**Legendă:** +/-% – devierile relative ale debitului cardiac față de valoarea inițială; \* - p<0,05 și \*\* - p<0,01 – versus martor; p – semnificația discrepantei versus indicele IC

Pe fundalul acțiunii modulatorilor naturali ameliorarea inotropismului miocardic s-a soldat cu majorarea DC, incrementul constituind 11-12%. Drept urmare, decalajul inițial versus IC de circa 10% (p>0,05) a crescut peste 35% (p<0,05), deși vs indicele martor DC se anunță depreciat cu circa 20%. Modulatorii naturali practic nu au influențat răspunsul cronotrop al cordului, care și în lotul martor s-a dovedit a fi slab pronunțat, fapt ce indică asupra capacității acestora de a majora debitul cardiac nu prin tahicardie, dar prin creșterea volumului de umplere a VS, care s-a realizat în contextul unor valori semnificativ diminuate ale presiunii telediastolice a VS.

Spre deosebire de acțiunea ET-1, NE induce efect inotrop pozitiv în IC, dar relativ mai slab față de cel atestat în lotul martor. Distinct pentru stimularea adrenergică se impune și efectul de majorare a indicelui – dP/dT max, care se corelează cu un răspuns cronotrop similar (potrivit ratei de elevare a FCC) dinamicii martor. Taurina și magneziul au atenuat notabil disocierea efectului inotrop-cronotrop iminentă IC și au determinat drept consecință o majorare mai concludentă (cu circa 14-16%) a DC în platoul de acțiune a NE.

Astfel, NE are în insuficiența cardiacă un efect mai benefic, comparativ cu cel indus prin ET-1,

oportunitatea funcțională constând în activarea funcției lusitrope, predilectă relaxării izovolumetrice a cordului.

**Discuții.** Insuficiența cardiacă, estimată prin indicii funcției de pompă a VS, exacerbează în cadrul probelor de efort. În cazul presiunii minime de umplere a atrului stâng, cordul afectat își adaptează funcția de pompă prin creșterea volumului telesistolic pentru a obține un volum rezidual mai mare propice includerii mecanismului Starling și s-ar datora compromiterii contracției izovolumetrice. La presiunea maximă de umplere se constată progresarea decalajului debitului cardiac față de indicele martor pe fundalul atenuării ascensiunii curbei lui Starling pe fundalul afectării relaxării diastolice, manifestată prin elevarea presiunii telediastolice și deprecierea vitezei relaxării izovolumetrice a cordului. Remarcabil că adaptarea acestuia în condițiile progresării rezistenței aortice angrenează atât mecanismele reglării homeometrice, cât și ale reglării heterometrice, a căror funcționalitate este indispensabilă de contracția și relaxarea izovolumetrică, care în IC sunt perturbate. Fiabilitatea acestor faze este strict dependentă de gradul de aprovizionare cu energie a proceselor ce controlează oscilațiile concentrației ionilor de calciu în sistolă și diastolă, care sunt de altfel foarte mari (e.g. în sistolă conținutul de  $Ca^{2+}$  în sarcoplasmă crește de mii de ori față de stocul diastolic). Respectiv, carența energetică și excesul de calciu în cardiomiocit sunt factori oportuni ai IC, acțiunea lor contondentă asupra miocardului fiind decelată deja în debutul acesteia [10].

Taurina și magneziul sunt modulatorii naturali ai metabolismului calciului și energetic cardiac. Tr este definită drept „piedica revolverului de calciu” în cardiomiocit, iar Mg participă în toate reacțiile metabolice, care direct sau indirect determină rata de sinteză a compușilor macroergici. Mai mult decât atât, Tr limitează consecințele depleției energetice, cel puțin prin faptul că reduce influxul de calciu în celula cardiacă, iar Mg atenuază superfluul de calciu via activării pompei de calciu a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a). Acțiunea acestor modulatori s-a remarcat prin ameliorarea contracției și relaxării izovolumetrice a cordului, fapt ce a condus la creșterea valorii indicilor funcției de pompă a VS în probele de efort prin volum și rezistență. Important de menționat, proprietatea Tr și a Mg de a facilita apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, care în IC se impune prin deprecierea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac, iar în stimulare adrenergică – de a atenua disocierea efectului inotrop-cronotrop.

Una dintre primele încercări clinice de a testa efectul taurinei a fost întreprinsă în Japonia (1983-1985) de către J. Azuma și colab., care pe 2 loturi de pacienți (24 și 14) cu IC au constatat că suplimentul de Tr (*per os* 2g timp de 7 săptămâni) la tratamentul convențional conduce la micșorarea semnificativă a timpului de ejeție *vs* placebo, iar la 86,6% din pacienți clasa funcțională NYHA III s-a redus la NYHA II [11,12]. Mai târziu (1992) acești autori au publicat rezultatele comparative ale administrării adiționale, timp de 6 săptămâni, a taurinei (3 g) și a coenzimei Q10 la 17 pacienți cu IC de origine ischemică și potrivit cărora taurina s-a impus printr-un efect mai benefic *vs* Q10 [13]. T. Birdsall a făcut recent o sinteză a experienței aplicării Tr în sindromul clinic de IC și a concluzionat că „utilizarea taurinei este benefică asupra disfuncției VS și asupra aritmiilor cardiace în doza zilnică de 2,3 sau 4 g, deși incidența acestei utilizări în lume este mult sub cota celei posibile” [14].

Investigările clinice vizavi de utilitatea și eficiența magneziului în IC sunt focusate asupra capacității biometalului de a relaxa arterele coronariene în manieră endoteliiu independentă, de a limita desensitizarea receptorilor adrenergici și apoptoza celulelor cardiace, de a teși alterările miocardului în impactul ischemie-reperfuzie, de a preveni evoluția aritmiilor cardiace. A. Dorit și colab. (2008) au relatat că suplینirea orală a magneziului (300 mg/zi) la tratamentul standard al IC reduce semnificativ nivelul circulant al proteinei C reactive, biomarker al diagnosticului, severității și al prognosticului insuficienței cardiace [15].

#### **Concluzii:**

1. Afectarea contracției și relaxării izovolumetrice în IC compromise adaptarea cordului la efort prin volum și rezistență și poate fi o cauză a efectului inotrop negativ la acțiunea endotelinei-1.

2. Taurina și magneziul ameliorează funcționalitatea acestor faze ale ciclului cardiac dependente de homeostazia calciului și aprovizionarea energetică, determinând creșterea semnificativă a indicilor funcției de pompă în probele de efort, apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 și atenuarea disocierii efectului inotrop-cronotrop la stimulare adrenergică.

### Referințe bibliografice

1. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y., et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008; 44(5): 927-937.
2. Oudit G., Trivieri M., Khaper N., et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation*, 2004; 109: 1877-1885.
3. Wright C. Taurine: biological update. *Ann. Rev. Biochem.*, 1986; 55: 427-53.
4. Hua H., Ito T., Qiu Z., Azuma J. Progress in research on function and mechanism of cardiac vascular system of taurine. *Zhongguo-Zhong-Yao-Za-Zhi*, 2005; 30(9): 653-658.
5. Ohtsuka S., Yamaguchi I. Magnesium in congestive heart failure. *Clin. Calcium.*, 2005; 15(2): 18-26.
6. Alexander R., Hoenderop J., Bindels R. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 1451-1458.
7. Tong G., Rude R. Magnesium deficiency in critical illness. *J. Intensive. Care. Med.*, 2005; 20: 3-7.
8. Pham P., Miller J. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 2: 366-373.
9. Neely J., Rovetto M. Techniques for perfusing isolated rat heart. *Methods Enzymol.*, 1975; 39: 43-60.
10. Kuum M., Kaasik A., Joubert F., et al. Energetic state is a strong regulator of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  loss in cardiac muscle: different efficiencies of different energy sources *Cardiovasc. Res.*, 2009; 83(1): 89-96.
11. Azuma J., Hasegawa H., Sawamura A., et al. Therapy of congestive heart failure with orally administered taurine. *Clin. Ther.*, 1983; 5(4): 398-408.
12. Azuma J., Sawamura A., Awata N., et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. *Clin. Cardiol.*, 1985; 8(5): 276-282.
13. Azuma J., Awata N., Sawamura A., et al. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application. *Jpn. Circ. J.*, 1992; 56(1): 95-9.
14. Birdsall T. Therapeutic applications of taurine. *Alternative Medicine Review*, 2007, Thorne Research Inc, 32 p.
15. Dorit A., Sylvia B., Anat M., et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure: an anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur. J. Nutrition*, 2008; 2007, 46(4): 230-237.

### Rezumat

Administrarea taurinei și a magneziului în insuficiența cardiacă reproducă la șobolani prin fluoroză cronică influențează benefic statutul funcțional al cordului izolat. De menționat ameliorarea mecanismului heterometric și homeometric al reglării cardiace, apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea endotelinei-1 și atenuarea disocierii efectului inotrop-cronotrop la acțiunea norepinefrinei.

### Summary

The taurine and magnesium administration in rat chronic fluorosis induced heart failure beneficially influences the functional status of the isolated heart. To be underlined the heterometric and homeometric mechanism improvement of cardiac regulation, the apparition of the positive inotropic response on endotheline-1 action, and the blunting of norepinephrine induces inotropic-chronotropic effect dissociation.

### Резюме

Введение таурина и магния при сердечной недостаточности воспроизведённой на крысах хроническим флюорозом положительно влияет на функциональный статус изолированного сердца. Следует отметить улучшение гетерометрического и гомеометрического механизма сердечной регуляции, появление положительного инотропного ответа на воздействие эндотелина-1 и выравнивание диссоциации инотропного-хронотропного эффекта при воздействии норэпинефрина.



# ROLUL FACTORILOR DE RISC AL INSUFICIENȚEI CARDIACE LA PACIENȚII CU DIFERIT GRAD AL HIPERTENSIUNII PULMONARE

**Eleonora Vataman**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Oxana Priscu**, dr. în medicină,  
**Silvia Filimon**, dr. în medicină, **Dorin Lîsîi**, dr. în medicină, conf. cerc.,  
**Aliona Grivenco**, cerc. șt., **Silvia Aprodu**, cerc. stagiar  
Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Insuficiența cardiacă (IC) este o condiție patologică a inimii ce apare atunci când inima își pierde capacitatea de a pompa o cantitate de sânge adecvată nevoilor organismului. IC se dezvoltă progresiv, necesitând uneori ani, timp în care inima își micșorează treptat funcția de pompă, lucrând astfel mai puțin eficient. În aceste condiții, pacientul poate să nu sesizeze vreo modificare clinică până la apariția unor manifestări accentuate. Aceste manifestări sunt proporționale cu gradul de pierdere a capacității de pompă [7].

Inima își pierde funcția de pompă odată cu înaintarea în vârstă. Totuși există numeroși factori ce pot afecta funcțiile diastolică și sistolică ale inimii. Cele mai importante cauze sunt reprezentate de cardiopatia ischemică, infarctul miocardic acut, hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace, afectarea valvelor cardiace. De asemenea, principalii factori de risc cardiovasculari, în principal HTA, diabetul zaharat, fumatul, au un efect adițional în dezvoltarea IC. Astfel: HTA necontrolată crește riscul de IC de aproximativ 3 ori, comparativ cu cei fără HTA, în timp ce persoanele diabetice au un risc de 2-8 ori mai crescut față de nediabetici. Studii recente demonstrează existența unei componente genetice în apariția și progresia IC. Toți factorii de risc cardiovasculari – hipertensiunea arterială, fumatul, supraponderabilitatea, consumul de alimente bogate în grăsimi și colesterol, sedentarismul și diabetul – sunt și cauze ale insuficienței cardiace. Alți factori de risc sunt: tabagismul, obezitatea, diabetul zaharat și hipercolesterolemia [7].

Prognosticul este heterogen și depinde de gradul insuficienței cardiace și de etiologia ei. Analize variate au pus în evidență criterii radio-clinice predictive, clasa funcțională, după NYHA, talia cordului la examenul radiologic toracic, prezența fibrilației atriale, toate sunt de prognostic nefavorabil. Au fost luați în considerare și alți factori: fracția de ejeție a VS, consumul maximal de O<sub>2</sub> la efort, testul de mers 6 min., presiunea capilară pulmonară, concentrația plasmatică a catecolaminelor, factorul atrial natriuretic, aritmii ventriculare [3].

**Scopul studiului.** Evaluarea factorilor de risc al insuficienței cardiace la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 138 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de hipertensiune arterială pulmonară, cu vârsta medie 58,2±1,2 ani, dintre care 93 de bărbați și 16 femei. Acești pacienți au fost repartizați în două grupuri: conform clasei funcționale NYHA – I grup, pacienți cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de hipertensiune arterială pulmonară, clasa funcțională I-II NYHA (29 de pacienți) și al II grup – pacienți cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică, însoțită de hipertensiune arterială pulmonară, clasa funcțională III NYHA (109 pacienți). Fiecare grup a fost divizat în trei loturi conform gradului presiunii în artera pulmonară: lot A – pacienți cu presiune pulmonară ușoară; lot B – pacienți cu presiune pulmonară medie; lot C – pacienți cu presiune pulmonară severă. Pacienții au efectuat electrocardiograma, ecocardiograma, testul „mers-plat 6 min.”, testul elasticitatea vasculară în repaus, după metode standardizate.

**Rezultate.** După repartizarea pacienților în trei loturi conform gradului hipertensiunii pulmonare s-a dovedit că majoritatea pacienților incluși în studiu – 78,9 % aveau insuficiență cardiacă, cronică, clasa funcțională III NYHA. Prezența cardiopatiei ischemice a fost determinată de infarctul miocardic vechi, predominant cu unda Q în toate trei loturile alcătuind 78,18% din toți pacienții cu grad mediu al HAP, 84,21% din pacienții cu grad ușor al HAP și 58,62% – cu grad sever al HAP, fiind localizat mai frecvent în regiunea anterioară.

În toate trei loturile mai frecvent s-au întâlnit pacienți ce aveau hipertensiune arterială, în același timp se menționează o rată scăzută a prezenței la acești pacienți a diabetului zaharat (tabelul 1).

Tabelul 1

**Caracteristica clinică a pacienților**

Parametri	Lot A		Lot B		Lot C		P
	Nr. pc	%	Nr. pc.	%	Nr. pc.	%	
Fără HTA	4	21.05	17	28.33	13	43.33	<0.05
Cu HTA	15	78.95	43	71.67	17	56.67	
Fără diabet zaharat	12	63.16	50	83.33	26	86.67	
Cu diabet zaharat	7	36.84	10	16.67	4	13.33	

Notă: Lot A – pacienți cu HAP ușoară; Lot B – pacienți cu HAP medie; Lot C – pacienți cu HAP severă

Majoritatea pacienților incluși în studiu erau nefumători, aveau o incidență joasă a patologiei bronhopulmonare, dar a fost determinată radiologic staza venoasă mai frecvent în lotul pacienților cu hipertensiune pulmonară severă, comparativ cu celelalte două loturi.

Tabelul 2

Parametri	Lot A		Lot B		Lot C		P
	Nr. pc	%	Nr. pc.	%	Nr. pc.	%	
Nefumător	13	68.42	40	66.67	27	90.00	<0.05
Fumător	6	31.58	20	33.33	3	10.00	
Fără BPOC	17	89.47	54	90.00	30	100.00	
Cu BPOC	2	10.53	6	10.00	0	00.00	
Fără stază venoasă (Rx)	5	26.32	13	21.67	1	3.33	
Cu stază venoasă (Rx)	14	73.68	47	78.33	29	96.67	

Notă: Lot A – pacienți cu HAP ușoară; Lot B – pacienți cu HAP medie; Lot C – pacienți cu HAP severă

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de un grad ușor al hipertensiunii pulmonare au avut o valoare mai înaltă a tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu celelalte două loturi.

Tabelul 3

**Date generale despre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Lot A	Lot B	Lot C	P
Vârsta, ani	57,9±1,6	58,26±1,2	58,2±1,9	>0.05
TA sistolică, mmHg	165,3±6,4	145,8±3,8	138,2±5,5	<0.05
TA diastolică, mmHg	93,2±2,2	89,6±1,8	87,1±2,7	>0.05
FCC, b/min	82,3±2,3	87,1±1,5	85,7±1,8	>0.05
Indice masă corporală, kg/m <sup>2</sup>	28,8±1,4	28,66±0,6	29,3±1,1	>0.05

Notă : Lot A – pacienți cu HAP ușoară; Lot B – pacienți cu HAP medie; Lot C – pacienți cu HAP severă

În rezultatul efectuării testului „mers-plat 6 min.” s-a observat că pacienții din lotul cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de hipertensiune pulmonară severă au parcurs o distanță mai mică, comparativ cu pacienții din celelalte două loturi (tabelul 4).

Tabelul 4

**Datele testului „mers plat 6 min.”, pacienți cu insuficiență cardiacă cronică**

Lot	TAS inițial	TAD inițial	FCC inițial	Distanța parcursă	TAS final	TAD final	FCC final
A n=8	131.2±3,5	82.5±1,63	76.1±3,6	403,2±35,8	155,0±4,2	102,5±3,6	93,6±4,6
B n=46	133.8±2,8	86,3±1,9	80,1±1,2	339,7±11,2	157,0±3,6	98,9±2,1	97,8±1,6

C n=27	130,5±3,7 p>0.05	83,14±1,9 p>0.05	79,3±1,9 p>0.05	296,5±12,5 P<0,05	157,2±5,1 p>0.05	98,9±2,8 p>0.05	98,1±2,3 p>0.05
-----------	---------------------	---------------------	--------------------	----------------------	---------------------	--------------------	--------------------

**Notă:** A – pacienți NYHA III cu HAP ușoară; B – pacienți NYHA III cu HAP medie; C – pacienți NYHA III cu HAP severă

Analizând datele electrocardiografice, s-a constatat că 86,24% din pacienți au fost în ritm sinusal și doar la 16,5% a fost determinat blocul complet de ram stâng al fascicolului Hiss. Datele ecocardiografice ne arată o creștere avansată a volumului telesistolic, a volumului telediastolic și a presiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de hipertensiune pulmonară severă, comparativ cu pacienții din celelalte două loturi. De menționat, că odată cu creșterea gradului presiunii pulmonare crește diametrul ventricolului drept și diametrul ventricolului stâng în sistolă (tabelul 5).

*Tabelul 5*

**Parametrii funcției sistolice și diastolice a cordului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Lot A	Lot B	P	Lot B	Lot C	P
Diametrul VD	30,7±0,7	30,9±0,3		30,9±0,3	34,1±1,3	P<0,05
Diametrul VS în sistolă	51,42±1,7	55,42±0,4		55,42±0,4	61,23±1,2	P<0,05
Diametrul VS în diastolă	55,62±2,1	66,91±1,32		66,91±1,32	70,4±1,4	
Grosimea SIV	11,15±0,62	9,66±0,3	P<0,05	9,66±0,3	9,1±0,4	
Grosimea PPVS	10.9±0,7	10.03±0,3		10.03±0,3	9,3±0,3	
Diametrul AS	48,47±1,1	49,66±0,7		49,66±0,7	52,8±0,8	P<0,05
Diametrul AD	46,8±1,2	47.03±0,7		47.03±0,7	48,13±0,9	
Volumul telesistolic	103,1±7,4	146,9±7,02	P<0,05	146,9±7,02	182,2±10,7	P<0,05
Volumul telediastolic	184,5±8,9	231,3±9,8	P<0,05	231,3±9,8	267,3±10,2	P<0,05
Presiunea pulmonară	34,1±1,6	48,4±0,4	P<0,05	48,4±0,4	68,5±1,9	P<0,05

**Notă:** A – pacienți NYHA III cu HAP ușoară; B – pacienți NYHA III cu HAP medie; C – pacienți NYHA III cu HAP severă

Studiul elasticității vasculare periferice 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.

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.

Efectuând studiul elasticității vasculare periferice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică însoțită de diferit grad al hipertensiunii pulmonare am determinat că, la pacienții din toate trei loturile indicele elasticității vasculare a vaselor mici – C2 în mediu a fost egal cu 4,2±0,3, deci s-a dovedit a fi net inferior normei. În același timp, la toți pacienții din studiu rezistența vasculară sistemică a fost apreciată crescută (tabelul 6).

*Tabelul 6*

**Aprecierea elasticității vasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Lot A	Lot B	P	Lot B	Lot C	P
Cardiac ejection	318±319,9	290±23,5	p>0.05	290±23,5	280,1±7,5	p>0.05
Debit bătaie	74,6±9,3	74,2±3,1	p>0.05	74,2±3,1	74,2±3,8	p>0.05

Indice debit bătaie	40±4,06	38,1±1,3	p>0.05	38,1±1,3	36,5±1,8	p>0.05
Debit cardiac	4,8±0,4	5,0±1,2	p>0.05	5,0±1,2	4,92±0,2	p>0.05
Indice debit cardiac	2,5±0,06	2,4±0,04	p>0.05	2,4±0,04	2,4±0,1	p>0.05
Indice C1	12,4±1,6	16,1±1,3	p>0.05	16,1±1,3	13,1±0,9	p>0.05
Indice C2	4,2±0,7	4,2±0,3	p>0.05	4,2±0,3	4,2±0,4	p>0.05
Rezistența vasculară	1662,4±101,2	1596,6±79,5	p>0.05	1596,6±79,5	1690,9±187,8	p>0.05

**Notă:** A – pacienți NYHA III cu HAP ușoară; B – pacienți NYHA III cu HAP medie; C – pacienți NYHA III cu HAP severă

**Discuții.** Etiologia insuficienței cardiace este multiplă și variază în funcție de mai mulți factori. Boala coronariană și hipertensiunea arterială sunt cauzele cele mai frecvente ale apariției insuficienței cardiace. După studiul Framingham, după infarctul miocardic, 20% din pacienți evoluează către insuficiență cardiacă în primii 5-6 ani, care urmează accidentului. După 31 de studii efectuate, în ultimul timp, boala coronariană este responsabilă de 50% din cazuri, o miocardiopatie idiopatică în 18% din cazuri, HTA în 4% din cazuri, o valvulopatie în 4% din cazuri, și alte cazuri – 10%. Unele studii arată rolul independent al diabetului zaharat, îndeosebi la femei, în survenirea insuficienței cardiace [3].

În literatura de specialitate sunt descrise date ale incidenței și impactului hipertensiunii pulmonare în varietatea patologiilor care produc creșterea cronică a presiunii de umplere a inimii stângi, inclusiv valvulopatiile mitrale, aortale și insuficiența ventriculară stângă [1-4]. În esență, aceste studii arată că hipertensiunea pulmonară este relativ răspândită și are un impact advers asupra rezultatelor așteptate [2-5]. Corecția chirurgicală sau percutanată a patologiei mitrale sau aortale duce frecvent la regresia hipertensiunii pulmonare. Diferite studii sugerează că aceasta reprezintă o rată semnificativă a hipertensiunii pulmonare reziduale, fiind rezultatul unei intervenții chirurgicale reușite [5]. Există o șansă de regresie a hipertensiunii pulmonare la pacienți, asociată cu insuficiența cardiacă în cazul când este urmată de un suport medical intens, deși incidența acesteia este dubioasă [6].

Se întâlnesc frecvent pacienți cu hipertensiune pulmonară care au o presiune de umplere a părților stângi ale cordului crescută, ce este reprezentat de un termen comun – hipertensiune pulmonară venoasă. Hipertensiunea pulmonară venoasă poate fi rezultatul unor anomalii anatomice sau funcționale ale patului vascular, dar cel mai des rezultă din insuficiență cardiacă cronică, reprezentată de disfuncție sistolică sau diastolică ventriculară stângă [6,7].

Rezistența vasculară pulmonară este frecvent crescută la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă care rezultă din discrepanța tonusului vascular neted și remodelarea vasculară. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, hipertensiunea pulmonară rezultată direct afectează funcția ventriculară dreaptă având efect asupra capacității fizice, morbiditate și mortalitate [7].

Hipertensiunea pulmonară, precum bine se cunoaște este una dintre complicațiile insuficienței cardiace, însă importanța prognostică este mai puțin stabilită. J. Kjaergaard și al. au efectuat un studiu în care a fost studiat riscul asociat al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu o reducere a fracției de ejeție a ventricolului stâng. Ei au arătat că hipertensiunea pulmonară este asociată cu creșterea mortalității pe termen scurt sau lung a pacienților cu fracție de ejeție a ventricolului stâng redusă [3].

#### **Concluzii:**

1. Majoritatea pacienților cu hipertensiune pulmonară avansată aveau insuficiență cardiacă, clasa funcțională III NYHA.
2. Valori crescute ale diametrului ventricolului stâng și ale presiunii de umplere a lui au fost semnalate la pacienții cu grad înalt al presiunii pulmonare.

3. Toți pacienții cu hipertensiune pulmonară, indiferent de gradul acesteia, au o reducere a elasticității arteriilor mici, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice.

#### Referințe bibliografice

1. Ribeiro P.A., Al Zaibag M., Abdullah M., *Pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance before and after mitral balloon valvotomy in 100 patients with severe mitral valve stenosis*. Am Heart J. 1993; 125: 1110-1114.
2. Faggiano P., Antonini-Canterin F., Ribichini F., et al. *Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol. 2000; 85: 204-208.
3. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K.K., et al. *Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure*. Am J Cardiol. 2007; 99: 1146-1150.
4. Ghio S., Gavazzi A., Campana C., et al. *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 183-188.
5. Aris A., Camara M.L, *As originally published in 1988: Long-term results of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension*. Updated in 1996. Ann Thorac Surg. 1996; 61: 1583-1584.
6. Malouf J.F., Enriquez-Sarano M., Pellikka P.A., et al. *Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications*. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 789-795.
7. Denzil L. Moraes, MB, MRCPI; Wilson S. Colucci, MD; Michael M. Givertz, MD *Pulmonary hypertension in heart failure*. Circulation. 2000; 102: 1718.

#### Rezumat

Studiul și-a propus să aprecieze rolul factorilor de risc al insuficienței cardiace la pacienții cu diferit grad al hipertensiunii arteriale. În studiu au fost incluși 138 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică, însoțită de hipertensiune arterială pulmonară. Acești pacienți au fost repartizați în două grupuri: conform clasei funcționale NYHA – I grup, pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, clasa funcțională I-II NYHA (29 de pacienți) și al II grup, pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, clasa funcțională III NYHA (109 pacienți). Fiecare grup a fost divizat în trei loturi, conform gradului presiunii în artera pulmonară: lot A – pacienți cu presiune pulmonară ușoară; lot B – pacienți cu presiune pulmonară medie; lot C – pacienți cu presiune pulmonară severă. Pacienții au efectuat electrocardiograma, ecocardiograma, testul „mers-plat 6 min.”, testul elasticitatea vasculară în repaus, după metode standardizate. S-a constatat: majoritatea pacienților cu hipertensiune pulmonară avansată aveau insuficiența cardiacă clasa funcțională III NYHA, însoțită de valori crescute ale diametrului ventriculului stâng și a presiunii de umplere a lui. Toți pacienții cu hipertensiune pulmonară, indiferent de gradul acesteia, au o reducere a elasticității arteriilor mici, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice.

#### Summary

The propose of the present study was to assess the role of cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure ischaemic aetiology and different levels of pulmonary hypertension.

The study has included 138 patients, divided into two groups: group I- with chronic heart failure ischaemic aetiology and different levels of pulmonary hypertension I-II NYHA functional class (29 patients) and group II- patients chronic heart failure ischaemic aetiology and different levels of pulmonary hypertension and III NYHA functional class (109 patients). Each group was divided into subgroups: A- patients with mild pulmonary hypertension and B – patients with moderate pulmonary hypertension, C – patients with severely pulmonary hypertension. The index electrocardiography, echocardiography, 6 minute walk time and arterial elasticity were determined to all patients.

Final decision was that most of the patients with severely pulmonary hypertension had chronic heart failure III NYHA functional class often associated with higher values in size and fill of left ventricular. All patients with different level of pulmonary hypertension had reduced arterial elasticity and increase of the peripheral vascular resistance.

## Rezюме

Целью нашего исследования было определение роли факторов риска сердечной недостаточности у пациентов с разной степенью выраженности легочной гипертензии. В исследовании было включено 138 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с признаками легочной гипертензии различной степенью выраженности. Все пациенты были подразделены на 2 группы – согласно функциональному классу NYHA. I группа – пациенты с хронической сердечной недостаточностью ФК II NYHA (29 пациентов), II группа – пациенты с хронической сердечной недостаточностью ФК III NYHA (109 пациентов). Каждая группа была подразделена на 3 подгруппы: **A** – пациенты с легкой степенью легочной гипертензии, **B** – пациенты с умеренной степенью легочной гипертензии, **C** – пациенты с выраженной степенью легочной гипертензии.

Всем больным по стандартной методике была проведена электрокардиограмма, эхокардиограмма, тэст 6-мин. ходьбы, эластичность сосудов в покое.

Результаты исследования показали, что большинство пациентов с выраженной степенью легочной гипертензии имели хронической сердечной недостаточностью III ФК NYHA, сопровождалась с увеличением размерами левого желудочка и степенью его наполнения. У всех пациентов независимо от степени выраженности легочной гипертензии определялся сниженный индекс эластичности мелких артерий и повышения периферического сосудистого сопротивления.

## INFLUENȚA DIABETULUI ZAHARAT TIP 2 ASUPRA UNOR FACTORI DE RISC LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ POSTINFARCTICĂ

**Eleonora Vataman**<sup>1</sup>, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Silvia Filimon**<sup>1</sup>, dr. în medicină, **Raisa Hotineanu**<sup>2</sup>, dr. în medicină, conf. univ., **Dorin Lîsîi**<sup>1</sup>, dr. în medicină, conf. cercet., **Oxana Priscu**<sup>1</sup>, dr. în medicină, **Aliona Grivenco**<sup>1</sup>, cerc. științific, **Silvia Sasu**<sup>1</sup>, medic cardiolog  
Institutul de Cardiologie<sup>1</sup>, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>

**Introducere.** Coexistența insuficienței cardiace (IC) cronice și a diabetului zaharat (DZ) tip 2 are un impact negativ asupra riscului morbidității și mortalității îndepărtate. Diabetul zaharat este un factor de risc independent în dezvoltarea IC [1]. În studiul Framingham, riscul pentru IC a fost de 2 ori mai mare la bărbați și de 5 ori mai mare la femeile cu DZ [2]. Acest fenomen s-a manifestat predominant în grupurile de vârstă sub 65 de ani, unde riscul în dezvoltarea IC a fost de 4 ori mai mare la bărbați și de 8 ori mai mare la femei.

Frecvența spitalizărilor din motiv de exacerbare a IC crește semnificativ în prezența DZ. Într-un studiu american, efectuat pe 48000 de pacienți cu DZ, incidența spitalizărilor din motiv de IC a fost de 4,5 versus 9,2/1000 persoană-ani la nivelul HbA1c <7 și >10%, respectiv [3]. Numărul spitalizărilor din motiv de IC crește pe măsura asocierii DZ cu alți factori de risc cardio-vascular [4, 5].

Diabetul zaharat este un predictor independent al mortalității la pacienții cu IC, acest fenomen fiind demonstrat în studii populaționale și trialuri clinice [1]. Studiile clinice largi *SOLVD* (*A retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) prevention trial*), *BEST* (*Beta –Blocher Evaluation of Survival Trial*), *DIG* (*Diabetes in Germany*) au demonstrat că diabetul zaharat este un predictor independent al mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă [1, 4, 6, 7]. Alte două studii – *DIAMOND-HF* (*Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study*) și *CHARM* (*Candesartan in heart failure: assesment of reduction in mortality and morbidity*) au prezentat dovezi referitor la DZ ca predictor independent de mortalitate, indiferent de etiologia insuficienței cardiace [8, 9].

**Scopul studiului.** Aprecierea influenței diabetului zaharat tip 2 asupra unor parametri de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 191 de pacienți cu cardiopatie ischemică și infarct

miocardic vechi, cu vârsta medie  $58,2 \pm 0,7$  ani, dintre care 160 de bărbați și 31 de femei. Acești pacienți au fost divizați în 2 grupuri: grupul I – pacienți cu cardiopatie ischemică și ICC, clasa funcțională II NYHA (59 de pacienți) și grupul II – pacienți cu cardiopatie ischemică (CPI) și ICC, clasa funcțională III NYHA (132 de pacienți). În fiecare grup s-au constituit câte 2 subgrupuri, în dependență de prezența diabetului zaharat tip 2: subgrupul A – fără diabet zaharat tip 2; subgrupul B – cu diabet zaharat tip 2. Investigarea pacienților a inclus examenul clinic și efectuarea investigațiilor paraclinice: hemograma, colesterolul total, trigliceridele, HDL-colesterol, LDL-colesterol, creatinina, transaminaza alaninică (AlAT), aspartataminotransferaza (AsAT), creatinfosfochinaza generală, proteina-C-reactivă (toate efectuate după metode standardizate), electrocardiograma, ecocardiograma, testul „mers-plat 6 min.”, elasticitatea vasculară în repaus și în efort izometric dozat. Toți pacienții care au fost incluși în studiu administrau tratament cu  $\beta$ -adrenoblocante, antiagregante, inhibitori ai enzimei de conversie angiotenzina II, nitrați, diuretice de ansă și antialdosteronice. Pacienții cu DZ tip 2 administrau și antidiabetice orale.

**Rezultate.** Diagnosticul de CPI în ambele grupuri a fost dovedit prin prezența infarctului miocardic vechi (IMV), predominant cu unda Q circa 80%, localizat mai frecvent în regiunea anterioară – 74% (fără diferențe statistice între grupuri). În ambele grupuri pacienții cu DZ tip 2 mai frecvent aveau hipertensiune arterială și, în special, gradul III, au efectuat revascularizare coronariană prin By-pass aortocoronarian și prezentau stază venoasă pulmonară (tabelul 1).

Tabelul 1

**Caracteristica clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Grupul I		p	Grupul II		p
	subgrupul A %	subgrupul B %		subgrupul A %	subgrupul B %	
Angor pectoral stabil						
- CF II	4,44	7,14	ns	4,67	0,00	ns
- CF III	88,89	92,86		70,09	92,00	
Hipertensiune arterială	75,56	100	<0,05	66,36	88,00	<0,05
HTA gradul I	0,00	14,29		2,82	0,00	
HTA gradul II	55,88	0,00	<0,05	36,62	27,27	ns
HTA gradul III	44,12	85,71		60,56	72,73	
Stadiul insuficienței cardiace: stadiul B	57,78	42,86	ns	5,41	0,00	ns
stadiul C	42,22	57,14		94,39	100,00	
By-pass aortocoronarian	11,11	21,43	<0,05	6,54	20,00	<0,01
Stază venoasă pulmonară	11,11	21,43	<0,05	77,57	88,00	<0,05

**Notă:** Grupul I – clasa funcțională II NYHA; grupul II – clasa funcțională III NYHA; subgrupul A – fără DZ tip 2; subgrupul B – cu DZ tip 2

Pacienții cu CPI și DZ tip 2 cu diferit grad de ICC s-au deosebit de pacienții cu CPI fără DZ tip 2 prin valori mai mari ale indicelui masei corporale, ale tensiunii arteriale sistolice și ale tensiunii arteriale diastolice (tabelul 2).

Tabelul 2

**Date generale ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Grupul I		p	Grupul II		p
	subgrupul A	subgrupul B		subgrupul A	subgrupul B	
Vârsta, ani	$55,75 \pm 1,40$	$61,35 \pm 11,50$	ns	$58,42 \pm 0,91$	$59,56 \pm 1,38$	ns
Indicele masei corporale, $\text{kg/m}^2$	$28,98 \pm 0,91$	$29,26 \pm 0,76$	ns	$28,21 \pm 0,43$	$31,12 \pm 1,20$	<0,05
TA sistolică, mm/Hg	$140,02 \pm 3,65$	$163,57 \pm 7,65$	<0,01	$140,66 \pm 2,88$	$159,00 \pm 5,40$	<0,01
TA diastolică, mm/Hg	$87,11 \pm 1,90$	$97,14 \pm 4,21$	<0,05	$87,57 \pm 1,35$	$91,80 \pm 2,13$	ns
FCC, b/min	$74,97 \pm 1,70$	$80,71 \pm 2,89$	ns	$84,26 \pm 1,27$	$81,20 \pm 1,92$	ns

**Notă:** Grupul I – clasa funcțională II NYHA; grupul II – clasa funcțională III NYHA; subgrupul A – fără DZ tip 2; subgrupul B – cu DZ tip 2; TA – tensiunea arterială; FCC – frecvența contracțiilor cardiace

Pacienții din grupul I cu DZ tip 2 au avut valori mai mari ale proteinei-C-reactive și valori mai mici ale creatinfosfokinazei totale și AsAT comparativ cu pacienții fără DZ tip 2. Pacienții din grupul II ce prezentau IC clasa funcțională III și n-aveau DZ tip 2 au avut valori mai mari ale enzimelor hepatice (AlAT, AsAT) și proteinei-C-reactive, pe când pacienții cu DZ tip 2 au prezentat valori mai înalte ale creatininei și creatinfosfokinazei totale. Atât pacienții cu CPI și DZ tip 2 cu ICC clasa funcțională II NYHA, cât și cei cu ICC clasa funcțională III NYHA au avut valori mai înalte ale colesterolului total și trigliceridelor comparativ cu pacienții cu CPI fără DZ tip 2 cu clase corespunzătoare de insuficiență cardiacă (tabelul 3).

Tabelul 3

**Parametri de laborator la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Grupul I		p	Grupul II		p
	subgrupul A	subgrupul B		subgrupul A	subgrupul B	
Hemoglobina, g/l	146,03±2,42	139,55±4,28	ns	144,53±1,35	140,86±3,37	ns
Colesterol total, mmol/l	5,51±0,15	6,04±0,54	ns	5,19±0,12	6,48±0,43	<0,01
HDL-C, mmol/l	1,18±0,03	1,20±0,05	ns	1,19±0,02	1,22±0,03	ns
LDL-C, mmol/l	3,56±0,16	3,31±0,32	ns	3,23±0,10	3,63±0,27	ns
Trigliceride, mmol/l	1,76±0,10	3,00±1,03	<0,05	1,48±0,09	2,85±0,70	<0,01
Creatinina, μmol/l	79,77±3,63	77,95±5,24	ns	89,88±1,74	92,21±3,42	ns
AlAT, μmol/oră/l	18,27±3,25	18,89±3,21	ns	36,96±3,77	19,84±4,68	<0,01
AsAT μmol/oră/l	14,68±2,16	12,61±4,67	<0,05	25,28±2,10	14,82±3,37	<0,01
Creatinfosfokinaza totală, un/l	122,88±12,10	75,74±10,36	<0,01	77,02±4,80	124,07±32,04	<0,05
Proteina-C-reactivă, mg/dl	6,94±0,52	11,61±3,13	<0,05	9,41±1,07	9,26±0,92	ns

**Notă:** Grupul I – clasa funcțională II NYHA; grupul II – clasa funcțională III NYHA; subgrupul A – fără DZ tip 2; subgrupul B – cu DZ tip 2; AlAT – alaninaminotransferaza; AsAT – aspartataminotransferaza

Pacienții cu CPI și DZ tip 2 cu ICC CF II și III NYHA au avut valori mai înalte ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la începutul și la sfârșitul testului „mers plat 6 min.” comparativ cu pacienții cu CPI fără DZ tip 2 cu ICC CF II și III NYHA, respectiv. De menționat, că odată cu creșterea clasei funcționale NYHA de insuficiență cardiacă s-a redus distanța parcursă atât la pacienții cu CPI și DZ tip 2, cât și la cei cu CPI fără DZ tip 2 (tabelul 4).

Tabelul 4

**Datele testului „mers plat 6 min.” la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Grupul I		p	Grupul II		p
	subgrupul A	subgrupul B		subgrupul A	subgrupul B	
TAS inițial, mmHg	126,20±2,56	136,42±3,57	<0,05	129,48±1,89	136,42±4,04	ns
TAD inițial, mmHg	84,40±2,26	92,85±3,59	ns	83,21±1,14	91,07±2,97	<0,05
FCC inițial, b/min	67,56±1,43	71,71±3,06	ns	77,32±1,18	75,28±2,37	ns
Distanța parcursă, metri	454,16±14,12	481,28±16,06	ns	355,70±10,41	369,64±31,14	ns
TAS final, mmHg	155,50±4,08	165,71±7,19	ns	154,02±2,63	163,92±4,60	ns



TAD final, mmHg	101,66±2,82	112,14±6,34	<0,01	97,47±1,43	109,64±3,33	<0,01
FCC final, b/min	89,93±2,20	89,14±4,66	<0,05	95,10±1,47	96,35±2,05	ns

**Notă:** Grupul I – clasa funcțională II NYHA; grupul II – clasa funcțională III NYHA; subgrupul A – fără DZ tip 2; subgrupul B – cu DZ tip 2; TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; FCC – frecvența contracțiilor cardiace

Pacienții cu CPI și DZ tip 2 se deosebesc de pacienții cu CPI fără DZ tip 2, în cadrul aceluiași grup, prin prezența unei hipertrofii mai avansate a septului interventricular și peretelui posterior și o afectare mai importantă a funcției diastolice, prin reducerea vitezei inițiale a fluxului diastolic și raportului E/A. De menționat, că odată cu creșterea gradului de insuficiență cardiacă a crescut cardiomegalia prin majorarea dimensiunilor AS, AD, VD, VS, a volumului telesistolic și telediastolic al VS, s-a majorat presiunea în artera pulmonară și s-a redus fracția de ejecție a VS, atât la pacienții cu CPI și DZ tip 2, cât și la pacienții cu CPI fără DZ tip 2 (tabelul 5).

*Tabelul 5*

**Parametrii funcției sistolice și diastolice a cordului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică**

Parametri	Grupul I		p	Grupul II		p
	subgrupul A	subgrupul B		subgrupul A	subgrupul B	
Diametrul VD, mm	27,55± 0,37	24,21± 0,85	ns	31,57± 0,50	31,00± 0,51	ns
Diametrul VS în sistolă, mm	47,32±1,46	43,10±1,69	ns	56,59±0,83	51,63±1,76	<0,05
Diametrul VS în diastolă, mm	57,46±1,34	54,28±1,20	ns	67,59±1,03	61,64±2,24	<0,05
Grosimea SIV, mm	9,80±0,30	11,92±0,51	<0,01	9,44±0,21	11,44±0,48	<0,01
Grosimea PPVS, mm	9,86±0,24	11,71±0,62	<0,01	9,71±0,1	11,92±0,50	<0,01
Diametrul AS, mm	43,65±0,66	42,28±1,55	ns	49,62±0,51	48,92±1,03	ns
Diametrul AD, mm	41,86±0,60	42,57±1,45	ns	46,41±0,49	48,70±1,28	ns
Volumul telesistolic VS, ml	103,16±8,65	77,00±15,26	ns	152,17±5,63	114,00±12,01	<0,01
Volumul telediastolic VS, ml	155,91±9,90	124,90±5,83	ns	236,80±6,83	189,50±13,38	<0,01
FE a VS, %	44,57±0,69	41,15±0,88	<0,05	37,60±1,38	35,34±0,74	ns
Presiunea în AP, mmHg	36,71±2,13	39,75±1,48	ns	52,60±1,38	46,71±3,32	ns
Viteza fluxului diastolic (E) inițială, m/sec	0,74±0,04	0,43±0,10	<0,01	0,46±0,08	0,38±0,11	ns
Viteza fluxului diastolic (A) finală, m/sec	0,46±0,03	0,28±0,08	<0,05	0,47±0,08	0,56±0,14	ns
Raportul E/A	1,71±0,14	0,97±0,32	<0,05	0,83±0,18	0,59±0,15	<0,01

**Notă:** Grupul I – clasa funcțională II NYHA; grupul II – clasa funcțională III NYHA; subgrupul A – fără DZ tip 2; subgrupul B – cu DZ tip 2; AS – atriul stâng; AD – atriul drept; VS – ventriculul stâng; VD – ventriculul drept; FE – fracția de ejecție a VS; AP – artera pulmonară

**Discuții.** Datele obținute în studiul nostru denotă prezența unui număr mai mare de pacienți cu angină pectorală CF III printre pacienții cu DZ tip 2 și insuficiență cardiacă cronică CF II și III NYHA, comparativ cu pacienții fără DZ tip 2. Acești pacienți au avut mai frecvent hipertensiune arte-

rială și, în special, gradul III, au necesitat revascularizare cardiacă prin By-pass aorto-coronarian și au prezentat date de stază venoasă pulmonară. De asemenea, ei prezentau valori mai mari ale indicelui masei corporale, comparativ cu pacienții fără DZ tip 2, în special printre cei cu insuficiență cardiacă cronică CF III NYHA. Datele noastre sunt similare cu rezultatele programului **CHARM** (*The Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program*), în care pacienții cu DZ mai frecvent erau supraponderali sau obezi, fumători, aveau etiologia ischemică sau hipertensivă a insuficienței cardiace comparativ cu pacienții fără DZ [10]. De asemenea, ei au avut mai multe simptome și un grad mai avansat de insuficiență cardiacă, comparativ cu pacienții fără DZ cu fracție de ejecție joasă sau păstrată.

Este cunoscut, că diabetul zaharat poate influența dezvoltarea insuficienței cardiace prin 3 mecanisme principale: 1) asocierea cu comorbidități; 2) dezvoltarea aterosclerozei coronariene; 3) prin cardiomiopatia diabetică [11]. Asocierea DZ cu alte comorbidități sau factori de risc sporește riscul de insuficiență cardiacă. În studiul **Framingham**, bărbații și femeile cu DZ au avut valori mai mari ale tensiunii arteriale și ale indicelui masei corporale, nivel mai mic al HDL-colesterolului, suplimentar, femeile cu DZ au prezentat valori mai mari ale LDL-colesterolului, comparativ cu pacienții fără DZ [2]. Aceste observații au fost constatate și în studiul **SOLVD** [6]. În studiul nostru, pacienții cu DZ tip 2 și ICC CF II și III au prezentat valori mai mari ale colesterolului total și trigliceridelor, comparativ cu pacienții fără DZ tip 2, fiind determinate de particularitățile DZ.

Datorită dezvoltării accelerate a aterosclerozei la pacienții cu DZ, ei prezintă un risc mai mare de CPI și dezvoltarea insuficienței cardiace. În studiul **Framingham**, incidența CPI a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat [2]. Dezvoltarea aterosclerozei la pacienții cu DZ este cauzată de prezența disfuncției endoteliale, dereglarea funcției plachetare și a factorilor de hemostază (creșterea nivelurilor fibrinogenului, inhibitorului activatorului tisular al fibrinogenului tip 1, factorului Von Willebrand) [11].

Conform datelor existente, DZ predispune către dezvoltarea insuficienței cardiace prin prezența cardiomiopatiei diabetice, cauzată de microangiopatia intramiocardică, a factorilor metabolici (hiperglicemia, alterarea captării glucozei de către miocard, creșterea turnoverului acizilor grași) și a fibrozei miocardiale [12]. Factorii enumerați cauzează apariția disfuncției diastolice [13, 14]. Datele expuse mai sus ne explică reducerea funcției diastolice la pacienții cu DZ tip 2, obținută în studiul nostru.

#### **Concluzii:**

1. Insuficiența cardiacă postinfarctică la pacienții cu diabet zaharat tip 2 s-a asociat predominant cu angor pectoral avansat, valori mai mari ale tensiunii arteriale, cu dovezi de congestie pulmonară și necesitatea de revascularizare prin By-pass aorto-coronarian.
2. Diabetul zaharat tip 2 a determinat prezența valorilor mai mari ale colesterolului total și a trigliceridelor la toți pacienții, independent de stadiul insuficienței cardiace.
3. Printre particularitățile distinctive ale progresării insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat se remarcă avansarea hipertrofiei ventriculului stâng și a disfuncției diastolice cardiace.

#### **Referințe bibliografice**

1. MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M., Petrie J.R. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29 (10): 1224-40.
2. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P., Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
3. Iribarren C., Karter A.J., Go A.S., Ferrara A. et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001.103:2668-2673.
4. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P., Follmann D. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *JAMA* 2003; 42: 914-922.
5. Deedwania P.C., Giles T.D., Klibaner M., Ghali J.K. et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005; 149: 159-167.

6. Vermes E., Ducharme A., Bourassa M.G. et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-1296.
7. Domanski M., Tian X. et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006;Jun 12(5):327-32.
8. Torp-Pederson C., Moller M., et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
9. Swedberg K., Pfeffer M., Granger C. et al. Candesartan in heart failure: assesment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999;5:276-282.
10. MacDonald M., Petrie M., Varyani F. et al. Impact of Diabetes on Outcomes in Patients With Low and Preserved Ejection Fraction Heart Failure: An Analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Programme. *Eur Heart J* 2008;29(11):1377-1385.
11. Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E. et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular Diabetology* 200;2(10).1186:(1475-1488).
12. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu YZ. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
13. Avendano G., Agarwal R., Bashey R. et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* 1999; 48: 1443-1447.
14. Asif M., Egan J., Vasan S. et al. An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2809-2813.

### Rezumat

Studiul și-a propus să aprecieze influența diabetului zaharat tip 2 asupra unor factori de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică.

Au fost incluși 191 de pacienți divizați în două grupuri: **grupul I** – pacienți cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă cronică, clasa funcțională II NYHA (59 de pacienți) și **grupul II** – pacienți cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă cronică, clasa funcțională III NYHA (132 de pacienți). Fiecare grup a fost divizat în două subgrupuri: **A** – fără DZ tip 2 și **B** – cu DZ tip 2. La toți pacienții au fost apreciați parametrii hemoglobinei, colesterolului total, trigliceridelor, HDL- colesterolului, LDL- colesterolului, enzimelor hepatice (AlAT, AsAT), proteinei-C-reactive, ECG, EcoCG, testului „mers-plat 6 min.”

S-a constatat că insuficiența cardiacă cronică la pacienții cu diabet zaharat tip 2 s-a asociat mai frecvent cu angină pectorală avansată (clasa funcțională III), cu valori mai înalte ale tensiunii arteriale, ale colesterolului total și trigliceridelor, hipertofie marcantă a miocardului ventriculului stâng, însoțită de disfuncție diastolică importantă.

### Summary

The purpose of the present study was to determine the influence type 2 diabetes mellitus on the cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure ischaemic aetiology.

The study included 191 patients, which were divided into two groups: **group I** – patients with ischaemic heart disease and II NYHA functional class (59 pt) and **group II** – patients with ischaemic heart disease and III NYHA functional class (132pt). Each group was divided into two subgroups: **A**- without type 2 diabetes mellitus and **B**- with type 2 diabetes mellitus. The level of hemoglobin, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, liver enzymes, C-reactive protein, the index electrocardiography, echocardiography, 6 minute walk time were determined to all patients.

In conclusion, the chronic heart failure of the patients with type 2 diabetes mellitus is often associated with III functional class of the ischaemic heart disease, higher values of blood pressure, total cholesterol and triglyceride, the left ventricular hypertrophy and it was followed by an important diastolic dysfunction.

### Резюме

Целью исследования было определение влияния сахарного диабета второго типа на некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

В исследовании были включены две группы больных (всего 191 больной): **первая группа** – больные с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью II ФК NYHA (59 б.) и **вторая группа** – больные с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной

недостаточностью III ФК NYHA (132 б.). Каждая группа была подразделена на две подгруппы: **A** – без сахарного диабета второго типа и **B** – с сахарным диабетом второго типа. Всем больным были определены уровни гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, печёночных проб, C-реактивного белка, выполнены диагностические исследования – электрокардиограмма в покое, эхокардиограмма и тест 6 мин. ходьбы.

В итоге, хроническая сердечная недостаточность у больных с сахарным диабетом второго типа чаще ассоциировалось со стенокардией III ФК, с более высоким уровнем артериального давления, общего холестерина и триглицеридов, с гипертрофией левого желудочка и выраженной диастолической дисфункцией.

## REACTIVITATEA ARTERIALĂ A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ: ASPECTE APLICATIVE

**Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul Cardiologie funcțională

**Introducere.** Concepția tradițională despre vasele arteriale ca fiind niște conducte sau tuburi ce se preocupă de distribuirea pasivă a sângelui către țesuturile periferice este total depășită. În schimb, vasele arteriale ar trebui să fie examinate ca senzori biofizici abili să răspundă la stimuli hemodinamici și neurohumorali, care influențează creșterea, structura și tonusul vasculaturii arteriale [8].

Recent a fost subliniat rolul potențial al endoteliului în stabilizarea presiunii pulsatile în sistemul arterial. Celulele endoteliale tapetează întregul sistem circulator, de la inimă până la cele mai mici capilare, de aceea, în cadrul continuumului cardiovascular, disfuncția endotelială este treapta ce succede celor mai multe disfuncții cardiovasculare, având un rol în toate etapele aterosclerozei, de la inițierea leziunilor până la ruptura plăcii. Disfuncția endotelială este implicată și în numeroase patologii nonaterosclerotice, ceea ce l-a făcut pe Chezbraun să lanseze în 2004, la o manifestare a Societății Europene de Cardiologie, întrebarea firească: este disfuncția endotelială piatra de temelie a cardiologiei?

Pentru medicina practică, care are de abordat bolnavi cu cele mai diferite afecțiuni cardiovasculare, este foarte importantă nu doar cunoașterea datelor fundamentale legate de fiziologia și fiziopatologia endoteliului vascular, care desigur, sunt esențiale în interpretarea substratului cauzal, este extrem de necesar să se valorifice la scară largă metodele de evaluare a disfuncției endoteliale și respectiv, opțiunile terapeutice pentru ameliorarea funcției endoteliului.

Experimentele doctorului Furchgott au evidențiat rolul endoteliului în vasodilatația, respectiv vasoconstricția arterelor, adică în dezvoltarea funcțiilor vasculare capitale, care se realizează prin capacitatea endoteliului de a dirija homeostazia vasculară prin substanțele autocrine și paracrine eliberate de endoteliu, care accentuează activitatea oxidului nitric, superoxidul dismutazei, sistemelor kalikreină-kinină și renină-angiotensină. Fiind un singur monostrat de celule, endoteliul manifestă rezistență redusă la întindere, dar poate afecta profund caracteristicile mecanice ale vaselor de sânge prin eliberarea de substanțe vasoactive, care influențează tonusul, structura și creșterea arterială [29, 32, 41]. În schimb dezechilibrul, care favorizează promovarea unor fenomene de procoagulare, vasoconstricție și de creștere, stă la baza factorilor de risc și a stărilor de boală asociate cu creșterea de evenimente vasculare [28, 39]. Alterarea funcției arteriale pulsatile și deficiența controlului tonusului arterial mediat de NO, derivat din endoteliu, sunt asociații obișnuite pentru stările de boală însoțite de o creștere a evenimentelor cardiovasculare [35, 18, 49]. Rezultatele experimentale [20, 41] asigură suportul conceptului, conform căruia funcția endotelială care influențează benefic poate ameliora caracteristicile pulsatile ale circulației arteriale, obiectiv relativ neexplorat, care poate contribui la lansarea activităților de protecție cardiovasculară prin terapie medicamentoasă.

În ultimii ani s-au dezvoltat diverse *metode de evaluare a funcției endoteliale*, care au la bază

măsurarea răspunsului vasodilatator al endoteliului la administrarea diverselor substanțe care determină eliberarea de NO (acetilcolină, bradikinină).

Vasodilatația dependentă de endoteliu poate fi evaluată însă și prin tehnici imagistice invazive sau non-invazive, aplicate la nivel arterial central sau periferic. Angiografia coronariană cantitativă; ecografia intracoronariană; rezonanța magnetică nucleară; tehnici invazive aplicate la nivel arterial periferic; vasodilatația mediată de flux; pletismografia gauge-strain; tehnica pletismografică RH-PAT. Alături de acestea, se pot determina markerii biologici corelați cu disfuncția endotelială [9, 10]: moleculele de adeziune celulară (solubile); proteina C reactivă; citokinele; lipoproteina (a); markerii urinari.

Cercetarea disfuncției endoteliale în cadrul patologiei cardiovasculare care implică la un moment dat declanșarea insuficienței cardiace este un moment aplicativ de valoare esențială atât sub aspect diagnostic, pentru ordonarea intervențiilor farmacologice de redresare funcțională dar, ceea ce este foarte important – pentru prognosticul pacienților marcați de această suferință.

*Insuficiența cardiacă.* Insuficiența cardiacă este un sindrom care se dezvoltă ca o consecință a unei afecțiuni cardiace și se recunoaște clinic printr-o constelație de semne și simptome produse de reacții complexe circulatorii și neurohormonale, ca răspuns la disfuncția cardiacă. Definirea mecanismelor care generează sindromul clinic de insuficiență cardiacă necesită evaluarea deopotrivă a funcției sistolice și diastolice.

**Angiografia coronariană cantitativă** evaluează modificările diametrului vascular ca răspuns la infuzia intracoronariană de substanțe vasoactive. Aceasta reprezintă metoda de selecție pentru evaluarea directă a funcției endoteliale la nivel coronarian, permițând cuantificarea relației doză-răspuns la administrarea agoniștilor sau antagoniștilor endoteliali, ca și stabilirea funcției bazale endoteliale prin administrarea unor inhibitori de NO-sintetază. În prezența unui endoteliu integru funcțional, administrarea acetilcolinei sau a altor analogi vasodilatatori – bradikinină, substanța P – determină dilatarea arterelor coronariene, printr-un răspuns vasodilatator NO mediat.

**Ecografia intracoronariană.** Prin intermediul unui transductor plasat în vârful unui cateter proximal de arteră interventriculară anterioară, se înregistrează prin Doppler spectral viteza de flux intracoronariană și amplitudinea răspunsului vasodilatator la infuzia de doze progresiv crescânde de acetilcolină (de exemplu, 1, 3, 10 și 30 μg/min.). Funcția endotelială se evaluează prin analiza curbelor doză-răspuns vasodilatator [12]. În final, răspunsul vasodilatator al acetilcolinei sau al altor agoniști (răspuns NO-dependent) se compară cu răspunsul la administrarea de nitroglicerină (NO-independent).

Deși studiile intracoronariene sunt considerate „standardul de aur” pentru evaluarea disfuncției endoteliale la nivel coronarian, ele au dezavantajul de a fi invazive și costisitoare, neputând fi folosite pe scară largă ca metodă de screening a aterosclerozei precoce.

**Aplicate la nivelul arterelor periferice.** Există studii care demonstrează corelația dintre funcția endotelială la nivelul arterelor coronare și funcția endotelială a arterelor periferice (de exemplu, la nivelul arterei brahiale) [13]. Astfel, infuzia de substanțe vasoactive poate fi aplicată și la nivel arterial periferic, metoda fiind mai accesibilă și mai puțin grevată de riscuri decât cea de la nivel coronarian. Funcția vaselor de rezistență de la nivelul antebrațului este evaluată prin pletismografie gauge-strain. Această metodă măsoară modificările fluxului de sânge de la nivelul antebrațului (FBF – forearm blood flow) ca răspuns la infuzia directă de agenți vasoactivi.

Pacientul este așezat în decubit dorsal, într-o cameră cu temperatura constantă 22-24° C. Artera brahială se canulează sub anestezie locală. Simultan, sunt înregistrate tensiunea arterială sistemică și alura ventriculară. Se perfuzează continuu soluție salină într-un ritm constant. După 30 de minute de infuzie salină, se fac 10 măsurători succesive ale FBF și se estimează valoarea medie de bază a acestuia. Ulterior, se infuzează acetilcolină în doze progresiv crescânde (de exemplu, 3, 12, 24 și 48 μg/min.). Fiecare doză de acetilcolină se infuzează timp de 5 minute, făcându-se cel puțin 3 măsurători ale FBF la sfârșitul dozei respective, între fiecare doză lasându-se un interval de 30 de minute pentru a i se permite funcției endoteliului să revină la nivel bazal. Același protocol se repetă cu infuzie de nitroglicerină sau nitroprusiat pentru a se evalua răspunsul vasodilatator NO-independent.

Deși această tehnică este relativ simplă de utilizat și are o reproductibilitate satisfăcătoare,

având o variație a rezultatelor de 5-8% în repetarea ei la diverse intervale de timp [14], rămâne totuși o metodă invazivă cu potențial de afectare a nervului median sau a arterei brahiale.

## **TEHNICI NEINVAZIVE DE EVALUARE A FUNCȚIEI ENDOTELIALE**

În ultimii ani, au apărut noi tehnici imagistice non-invazive de evaluare a funcției endoteliale. Cele aplicate la nivel coronarian nu pot fi folosite pe scară largă din cauza accesibilității reduse și a costurilor ridicate. Prin urmare, s-au impus ca metode de screening pentru evaluarea aterosclerozei precoce tehnicile non-invazive folosite la nivel periferic. Acestea sunt aplicate la nivelul brațului sau antebrațului și evaluează funcția endotelială a arterei brahiale sau a vaselor de rezistență de la nivelul membrului superior.

### **Aplicate la nivel central (coronarian):**

#### **Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) și Imagistica prin Rezonanța Magnetică (MRI).**

Există mai puține date în literatura de specialitate care să ateste utilizarea acestor tehnici imagistice pentru evaluarea funcției endoteliale la nivel coronarian. Principiul constă în evaluarea perfuziei coronariene ca răspuns la aplicarea diversilor stimuli vasoactivi prin metodele menționate [15].

### **Aplicate la nivel periferic:**

#### **Ecografia vasculară de înaltă rezoluție – evaluarea vasodilatației mediate de flux (FMD – Flow Mediated Vasodilation).**

Ecografia vasculară de înaltă rezoluție este în prezent metoda recomandată și validată de ghiduri pentru studierea modificărilor precoce ale fiziologiei arteriale, respectiv a tonusului vasomotor sau reactivității vasculare [16]. Răspunsul normal al endoteliului vascular la diverși stimuli locali fizici sau chimici constă în creșterea stresului de forfecare (shear stress) și, implicit, a fluxului sangvin, tradusă prin vasodilatație. Fenomenul este denumit vasodilatație mediată de flux (FMD) și reflectă capacitatea endoteliului de a produce NO. Rolul NO în vasodilatația mediată de flux a fost demonstrat prin administrarea unui inhibitor de NO-sintetază, de exemplu, L-NMMA (N-monometil-L-Arginină). Perfuzarea acestuia în artera brahială duce la scăderea FMD cu 85-95%, arătând că NO este principalul reglator al acestui fenomen (10). Alte substanțe eliberate de endoteliu, cum ar fi prostaciclina sau factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu, par să contribuie în mai mică măsură la FMD.

Această metoda de evaluare a funcției endoteliale cuprinde: pregătirea pacientului, achiziționarea imaginilor și evaluarea FMD dependentă de endoteliu, ca și a celei independente de endoteliu.

Numeroși factori, printre care temperatura mediului înconjurător, alimentația, diverse medicamente sau stimuli simpatici, influențează reactivitatea vasculară. De aceea, pregătirea corespunzătoare a pacientului reprezintă o etapă obligatorie pentru obținerea unor rezultate corecte. Este necesară o perioadă de cel puțin 8-12 ore de post alimentar, ca și întreruperea fumatului cu cel puțin 4-6 ore și a medicației vasoactive cu 12 ore înaintea examinării. Pacientul trebuie examinat în repaus, într-o cameră liniștită și cu temperatură constantă, în decubit dorsal, cu brațul de examinat într-o poziție confortabilă și trebuie să rămână în aceste condiții cel puțin 10 minute. Tensiunea arterială și alura ventriculară sunt monitorizate în permanență.

Ecograful de studiu trebuie dotat cu software vascular pentru înregistrări 2-D, Doppler color și spectral, electrocardiogramă și o sondă lineară vasculară cu frecvență reglabilă între 7 și 12 MHz, care permite creșterea rezoluției imaginii. Imaginea optimă a arterei brahiale este obținută prin plasarea transductorului ecografic deasupra fosei antecubitale și fixarea unui reper față de care se va efectua evaluarea. Se va măsura diametrul luminal diastolic și sistolic în plan longitudinal ghidat electrocardiografic după principiul „leading-edge”, urmat de determinarea vitezei medii bazale prin Doppler pulsat (media a cel puțin 3 determinări).

**Evaluarea vasodilatației dependente de endoteliu.** Pentru obținerea stimulării fluxului sangvin la nivelul arterei brahiale, se plasează o manșetă de sfigmomanometru la nivelul fosei antecubitale sau la nivelul antebrațului. După înregistrarea vitezei medii bazale, manșeta sfigmomanometrului este umflată peste valoarea tensiunii arteriale sistolice (de obicei, peste 50 mmHg) timp de 5 minute, pentru a se realiza ischemia arterei brahiale și, implicit, dilatația vaselor de rezistență din aval

prin mecanism de autoreglare. S-a constatat că dilatarea arterei brahiale crește proporțional cu durata ischemiei în primele 30 sec.–5 minute, ulterior aceasta fiind constantă. Astfel, durata de 5 minute de ischemie, este cel mai bine tolerată și cel mai des folosită [16]. Dezumflarea bruscă a manșetei duce la creșterea fluxului sangvin în artera brahială (hiperemie activă) și a stresului de forfecare la acest nivel, cu dilatarea consecutivă a arterei brahiale. Viteza maximă a fluxului de sânge se măsoară prin Doppler pulsat în primele 15 secunde de la dezumflarea manșetei, în timp ce diametrul maxim al arterei brahiale este determinat la 45-60 de secunde posthiperemie [16]. Este important ca diametrul arterei brahiale să fie măsurat în aceeași perioadă a ciclului cardiac pentru a evita variațiile produse de complianța arterială. Astfel, FMD se definește ca variația procentuală a diametrului bazal al arterei brahiale la 60 de secunde posthiperemie. Ghidul american de evaluare a funcției endoteliale recomandă însă atât măsurarea diametrului bazal, a variației procentuale, cât și a variației absolute a acestuia. Informații adiționale pot fi oferite și de evaluarea timpului necesar vasodilatației maxime, a duratei răspunsului vasodilatator și a ariei de sub curba diametru – timp scurs de la dezumflarea manșetei sfigmomanometrului [10].

**Evaluarea vasodilatației independente de endoteliu.** Concomitent cu evaluarea FMD, studiul funcției endoteliale cuprinde și testarea vasodilatației independente de endoteliu pentru disocierea efectului *per se* al remodelării vasculare asupra funcției locale arteriale. Astfel, după o perioadă de repaus de cel puțin 10 minute, necesară restabilirii fluxului bazal, se administrează o singură doză de 0,4 mg nitroglicerina spray sau sublingual (donor exogen de NO). Se evaluează diametrul luminal al arterei brahiale la 4 minute de la administrarea NTG, acesta fiind momentul vasodilatației maxime. Determinarea răspunsului vasodilatator la doze progresiv crescânde de NTG aduce informații suplimentare privind modificările funcției stratului muscular neted și ale complianței arteriale, factori ce pot influența FMD. Tehnica ultrasonografică de evaluare a vasodilatației mediate de flux (FMD), aflată în continuă dezvoltare, evaluează cu acuratețe înaltă funcția endotelială. Deși metoda este înalt dependentă de evaluator și necesită o bună complianță din partea pacientului, prezintă avantajele de a fi non-invazivă, sigură, simplă și rapid de efectuat, având o reproductibilitate înaltă (în laboratoarele specializate, coeficientul de variație este de 3-4% pe termen scurt, ca și pe termen lung) [14]. Implicațiile clinice ale metodei sunt extrem de importante, numeroase studii apărute în ultimii ani sugerând că disfuncția endotelială reprezintă un marker preclinic pentru boala aterosclerotică, dar și pentru rata de apariție a evenimentelor cardiovasculare ulterioare [17]. Alte studii arată că funcția arterială este ameliorată prin modificarea factorilor de risc cardiovasculari, ca și prin utilizarea medicamentelor ce scad acest risc, această metodă putând fi utilizată și pentru evaluarea răspunsului la terapie și pentru individualizarea programelor pe prevenție cardiovasculară. Totuși, în ce măsură această tehnică de evaluare a funcției endoteliale poate fi introdusă în scorurile de calculare a riscului cardiovascular și de urmărire a tratamentului specific, este un aspect care necesită cercetări suplimentare.

#### **Determinarea vitezei undei pulsatile (PWV – Pulse Wave Velocity).**

Disfuncția endotelială și consecințele ei funcționale și structurale asupra sistemului arterial – rigiditatea arterială – pot fi evaluate și prin determinarea vitezei undei pulsatile. PWV rezultă din analiza undei de puls generate de fiecare eiecție ventriculară și care se propagă de-a lungul arborelui arterial. Propagarea acestei unde este determinată de proprietățile elastice și grosimea vasului, dar și de densitatea fluxului sangvin. Cu cât distensibilitatea vasului este mai mică, cu atât viteza de propagare a undei este mai mare. Prin urmare, PWV se corelează cu rigiditatea arterială și, în același timp, reprezintă un indice important pentru evaluarea aterosclerozei [18]. La pacienții cu factori de risc cardiovasculari prezenți, viteza undei pulsatile crește de la 5 la 20 m/s, determinând întoarcerea precoce a undei retrograde de la periferie la nivel central. Astfel, aceasta găsește aorta în timpul eiecției ventriculului stâng și determină creșterea presiunii sistolice cu scăderea presiunii diastolice centrale și a perfuziei coronariene. Consecințele sunt reprezentate de creșterea postsarcinii și a consumului miocardic de oxigen, cu alterarea perfuziei coronariene, în special a stratului subendocardic și apariția disfuncției ventriculului stâng.

Determinarea PWV presupune înregistrarea concomitentă a undelor de puls la două niveluri arteriale. PWV este calculat ca raportul dintre D și Ot, unde D este distanța dintre cele două situsuri de referință, iar Ot decalajul de timp al celor două unde înregistrate simultan. Recent, s-au dezvoltat

noi software-uri capabile să măsoare PWV la nivelul unui singur situs arterial, respectiv al arterei carotide, care necesită însă studii suplimentare pentru introducerea în clinica practică.

Măsurarea PWV este o metodă simplă, non-invazivă, cu reproductibilitate înaltă, ce reflectă rigiditatea arterială și este considerată în prezent un indicator independent de mortalitate cardiovasculară. Astfel, sunt studii care arată că mortalitatea cardiovasculară la pacienții hipertensivi cu o valoare a PWV peste 14 m/s este cu mult crescută comparativ cu lotul de control (odd ratio de 7,1%) [19]. Totodată, noi date arată corelația înaltă între estimarea non-invazivă a rigidității arteriale prin PWV și evaluarea disfuncției endoteliale prin FMD la nivelul arterei brahiale la pacienții cu risc înalt pentru ateroscleroză (coeficient de corelație  $r = -0,32$ ,  $p = 0,001$ ) [18]. Astfel, aceste două metode non-invazive sunt propuse în practică pentru evaluarea aterosclerozei subclinice și a calculării riscului cardiovascular global, ca și pentru aplicarea și urmărirea terapiei corespunzătoare.

**Pletismografia gouge-strain.** O altă modalitate non-invazivă de evaluare a funcției endoteliale este determinarea modificării fluxului sangvin de la nivelul antebrățului (FBF – forearm blood flow) din timpul hiperemiei reactive. Tehnica evaluează variația procentuală a fluxului de sânge bazal la cel maxim din timpul hiperemiei reactive determinată de 5 minute de ischemie a antebrățului, folosind pletismografia gouge-strain.

FBF este măsurat cu ajutorul unui dispozitiv – strain gouge – plasat la nivelul diametrului maxim al antebrățului și este conectat la un pletismograf. O manșetă fixată la nivelul brațului este umflată la 40 mmHg pentru 7 sec. la fiecare 15 sec., pentru a bloca fluxul venos al brațului. Semnalul pentru înregistrarea FBF este transmis unui computer în periferie. FBF este exprimat în ml/100 ml de țesut de antebrăț pe minut și este estimat ca media a 10 măsurători făcute de 2 evaluatori independenți (variație intraobservațională <4%) [10]. O altă manșeta fixată la nivelul antebrățului este umflată la 50 mmHg peste presiunea sistolică timp de 5 minute pentru a produce ischemie. FBF este măsurat la fiecare 15 secunde după dezumflarea manșetei și este trasată curba timp-flux.

Prin această tehnică, funcția endotelială este evaluată cu ajutorul următorilor parametri: fluxul sangvin maxim din timpul hiperemiei reactive, variația procentuală a fluxului bazal și maximal, ca și prin analiza ariei de sub curba timpflux. Aceasta reflectă capacitatea vasodilatatorie globală a vaselor de rezistență și este considerată un indicator indirect al funcției endoteliale [20].

Datorită simplității și reproductibilității satisfăcătoare, ca și faptului că este mai puțin dependentă de operator și necesită un timp mai scurt de antrenament, metoda de evaluare prin pletismografie a funcției endoteliale este uneori preferată FMD.

Un alt stimul vasodilatator ce poate fi folosit ca alternativă la hiperemia reactivă este testul de presare la rece (CPT – cold pressor test) [21]. Acesta determină eliberarea de catecolamine și stimularea vasodilatației dependente de endoteliiu la nivelul arterei brahiale, prin creșterea stresului de forfecare și implicit a eliberării de NO și/sau EDHF. CPT constă în imersia unei mâini în apă rece pentru 2 minute și determinarea răspunsului vasodilatator folosind diverse metode: evaluarea fluxului coronarian prin angiografie, a FBF prin pletismografie, prin gouge-strain sau a variației procentuale a diametrului arterei brahiale prin ultrasonografie de înaltă rezoluție.

**Determinarea markerilor biologici corelați cu disfuncția endotelială.** În prezent, ateroscleroza este privită ca un proces dinamic și progresiv, determinat de combinația dintre disfuncția endotelială, inflamație și tromboză. Disfuncția endotelială apare înaintea constituirii structurale a aterosclerozei și este un factor de predicție independent pentru evenimente cardiovasculare viitoare. Aceste modificări endoteliale promovează inflamația la nivelul peretelui vascular, determinând apariția leziunilor aterosclerotice. Dacă factorii de risc ce induc disfuncția endotelială și inflamația persistă, placa de aterom va evolua către o leziune complexă. Astfel, eroziunea sau ruptura plăcii de aterom constituie un stimul protrombotic. Factori precum colagenul subendotelial, factorul tisular sau factorul von Willebrand sunt expuși la suprafața vasului și determină activarea și agregarea trombocitară, ca și acumularea de infiltrat inflamator. Această etapă joacă un rol esențial în apariția și evoluția evenimentelor cardiovasculare.

Astfel, în ultimii ani au apărut și s-au dezvoltat o serie de markeri bioumoralii de inflamație și activare trombocitară, prin care se poate evalua funcția endotelială și, implicit, completa profilul de risc cardiovascular al pacienților. Dintre aceștia, amintim proteina C reactivă (PCR), interleukina



6, factorul de necroză tumorală a, o serie de molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM, P-selectina), CD 40 ligand, Lipooxigenaza-1, microalbuminuria [9, 22]. Studii recente arată că proteina C reactivă – high sensitivity (PCR – hs) nu reprezintă doar un marker inflamator al aterosclerozei, dar și un mediator al progresiei bolii. Ea contribuie la formarea și progresia plăcii de aterom atât prin promovarea inflamației și a trombogenezei, dar și prin afectarea funcției endoteliale. S-a demonstrat că PCR determină scăderea funcției NO-sintetazei și, implicit, a producției endoteliale de NO, cu creșterea eliberării de substanțe vasoconstrictoare (endotelina 1). În același timp, stimulează apoptoza celulelor endoteliale și afectează rata de supraviețuire și diferențiere a celulelor progenitoare endoteliale. Astfel, PCR poate fi privită ca un marker indirect, dar important de evaluare a funcției endoteliale [23].

Un alt marker de disfuncție endotelială ce indică hiperpermeabilitatea endoteliului vascular pentru macromolecule este microalbuminuria. O rată a eliminării urinare de albumină peste 10 mg/zi se asociază cu o creștere importantă a riscului pentru boala aterosclerotică în populația generală [22].

Determinarea markerilor biomorali are avantajul de a fi o metodă simplă de efectuat, necostisitoare, cu o reproductibilitate foarte mare, însă stabilirea legăturii dintre aceștia, disfuncția endotelială și valoarea lor prognostică pentru evenimente cardiovasculare necesită studii suplimentare.

**Noi direcții de cercetare a endoteliului vascular.** Înțelegerea mai bună a căilor de reglare a funcției endoteliale oferă noi perspective [22]. Astfel, au apărut diverse studii despre caveolina-1, o moleculă implicată în turnover-ul NO-sintetazei și, implicit, în eliberarea de NO prin diverși stimuli [24]. Un alt aspect constă în cercetarea celulelor endoteliale progenitoare. Acestea sunt celule derivate din măduva osoasă, care au capacitatea de a se diferenția în celule endoteliale și joacă un rol extrem de important în repararea stratului endotelial. Nivelul circulant al acestui tip celular este invers proporțional cu gradul disfuncției endoteliale. S-a dovedit că terapia cu statine crește numărul de celule progenitoare endoteliale și, mai mult, transplantul unor astfel de celule în cordul ischemic poate promova neovascularizația și transdiferențierea în cardiomiocite [25].

**Valoarea prognostică a evaluării funcției endoteliale și implicațiile clinice.** Există studii care cuantifică valoarea prognostică a metodelor imagistice de evaluare a funcției endoteliale și altele care utilizează markerii biomorali. S-a demonstrat prin ecografie intracoronariană că disfuncția endotelială se asociază cu progresia rapidă a aterosclerozei la pacienții cu transplant cardiac. Astfel, la subiecții cu răspuns vasodilatator anormal la acetilcolină imediat după transplant, progresia aterosclerozei în primul an este de 3 ori mai mare decât la cei cu funcție endotelială normală [26]. Câteva triajuri retrospective au evaluat corelația dintre funcția endotelială coronariană mediată de acetilcolină și evenimentele cardiovasculare. Subiecții cu răspuns vasoconstrictor la acetilcolină prezintă în următorii 5-10 ani o rată a evenimentelor cardiovasculare mai mare, în ciuda bolii coronariene minime de la momentul includerii în studiu.

Alte studii demonstrează rolul prognostic al evaluării funcției endoteliale prin ultrasonografie de înaltă rezoluție. Un studiu prospectiv publicat în 2002 [27] arată că un răspuns vasodilatator anormal evaluat prin FMD este predictiv pentru complicații cardiovasculare la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale vasculare. În prezent, sunt în curs de derulare studii cu un număr de mii de pacienți, care vor să stabilească în ce măsură o singură determinare a vasoreactivității unui subiect prin FMD poate prezice apariția aterosclerozei și a complicațiilor sale [28].

Markeri biomorali precum interleukina 6, factorul de necroză tumorală, P selectina, molecule de adeziune intercelulară și PCR au fost studiați în corelație cu disfuncția endotelială, subliniindu-se rolul lor diagnostic și prognostic pentru evenimente cardiovasculare majore [29].

În concluzie, date recente sugerează că funcția endotelială este un marker de prognostic important în evaluarea pacienților cu risc cardiovascular sau cu boală coronariană constituită. La acești subiecți, disfuncția endotelială reprezintă un factor independent de prognostic și poate prezice evenimentele cardiovasculare majore. Totodată, persistența disfuncției endoteliale la pacienții cu ateroscleroză avansată necesită un control mai agresiv al factorilor de risc și probabil o reajustare a terapiei. Mai mult, evaluarea non-invazivă a funcției endoteliale poate reprezenta o metodă de screening a aterosclerozei subclinice și poate fi introdusă în scorurile de calculare a riscului cardiovascular global.

**Concluzii.** În temeiul celor relatate, am putut trage mai multe concluzii. Am arătat astfel, că

metode de evaluare a disfuncției endoteliale simple, accesibile din punct de vedere financiar, logistic și tehnic, precum evaluarea vitezei de puls și determinarea microalbuminuriei, au o putere statistică rezonabilă, pot fi utilizate cu încredere de către clinician în cuantificarea profilului de risc cardiovascular, orientarea diagnosticului, ghidarea și evaluarea terapiei, eficacitatea acestora crește prin utilizarea concomitentă, în special pentru excluderea disfuncției endoteliale (valoare predictivă negativă peste 90%).

Velocitatea undei de puls este în mare parte influențată de vârstă la adolescenții și adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, și la acești indivizi tineri aparent sănătoși, s-au înregistrat valori crescute, semn de prezență a disfuncției endoteliale, a aterosclerozei subclinice, incipiente. Probabil că acești subiecți necesită explorări și evaluări suplimentare, urmărire atentă, pentru a surprinde momentul oportun al intervenției terapeutice cu scopul evitării complicațiilor aterosclerozei și ameliorării prognosticului.

La pacientul hipertensiv prezența diabetului zaharat, chiar dacă este considerat echilibrat sau bine controlat terapeutic, exercită un efect negativ semnificativ asupra disfuncției endoteliale. La această categorie de pacienți, comparativ cu hipertensivii nondiabetici, s-a obiectivat alterarea simultană a mai multor parametri ce caracterizează disfuncția endotelială și ateroscleroza subclinică, respectiv, un control mai slab al valorilor tensionale.

În cele mai multe situații monoterapia nu asigură un control optim al valorilor tensionale și nici ameliorarea semnificativă a funcției endoteliale la majoritatea pacienților.

Combinările medicamentoase, conform ghidurilor în vigoare, asigură un control tensional mai bun și ameliorarea în grad mai mare a disfuncției endoteliale.

Dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei studiați, Ramiprilul a fost cel mai eficient, atât în controlul valorilor tensionale, cât și în ameliorarea disfuncției endoteliale.

Grosimea intimă-medie carotidiană nu a fost redusă prin monoterapia cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau prin combinația inhibitor al enzimei de conversie – beta-blocant – blocant al canalelor de calciu.

Există diferențe semnificative între efectele pleiotrope benefice ale inhibitorilor enzimei de conversie și sartanilor, pentru același efect hipotensor, deși ambele clase acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Adăugarea statinei la pacienții aflați sub medicație cu tropism endotelial (de exemplu, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) exercită un efect benefic aditiv, suplimentar și semnificativ asupra funcției endoteliale.

Deși nu a fost un scop în sine al lucrării, în toate studiile care au inclus pacienți hipertensivi (fie ei nou diagnosticați sau cu insuficiență cardiacă, fără tratament anterior, cu tratament hipotensor în monoterapie sau complex conform ghidurilor în vigoare), dar și în cazul pacienților aleși la întâmplare, s-a înregistrat un control slab al valorilor tensionale, atât la înrolare, cât și la finalul perioadei de urmărire. De asemenea, în toate studiile s-a înregistrat un procent semnificativ de mare al persoanelor supraponderale și obeze, indiferent de vârstă.

#### Referințe bibliografice

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
2. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-NO pathway. *N Engl. J Med.* 1993; 329:2.002-2.012.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1.685- 1.695.
4. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921- 930.
5. Rizzoni D., Porter E., Guelfi D. et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1.238-1.244.
6. Monnink S.H., van Haelst P.L., van Boven A.J. et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med* 2002; 50:19-24.

7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1.111-1.115.
8. Viridis A., Ghiadoni L., Cardinal H. et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1.106-1.115.
9. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2.054-2.059.
10. Tousoulis D., Antoniades C., Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.
11. Tousoulis D., Davies G., Lefroy D.C. Variable coronary vasomotor responses to acetylcholine in patients with normal coronary arteriograms: evidence for localised endothelial dysfunction. *Heart* 1996; 75: 261-266.
12. Doucette J.W., Corl P.D., Payne H.M. Validation of Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1.899- 1.911.
13. Anderson A.J., Uehata A., Gerhard M.D. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1.235-1.241.
14. Lind L., Hall J., Johansson K. Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Clin Sci* 2002; 102: 561-567.
15. Schindler T.H., Nitzsche E.U., Munzel T. et al. Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: Contrasting myocardial blood flow responses to short- and long-term vitamin C administration. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 814-822.
16. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin J.E. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
17. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
18. Uday M. Jadhav, N.N. Kadam. Non-Invasive Assessment of Arterial Stiffness by Pulse-Wave Velocity Correlates with Endothelial Dysfunction. *Indian Heart J* 2005; 57: 226-232.
19. Munakata M., Ito N., Nunokawa T., Yoshinaga K. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 653-657.
20. Higashi Y., Sasaki S., Keigo N. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 863-870.
21. Nabel E.G., Ganz P., Gordon J.B. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43-52.
22. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.
23. Frank P.G., Woodman S.E., Park D.S. et al. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2003; 23: 1.161-1.168.
24. Szmítko P.E., Fedak P.W., Weisel R.D. et al. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation* 2003; 107: 3.093-3.100.
25. Davis S.F., Yeung A.C., Meredith I.T. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. *Circulation* 1996; 93: 457-462.
26. Gokce N., Keaney J.F., Hunter L.M. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function; a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1.567-1.572.
27. Anderson T.J., Robertson A., Hildebrand K. The FATE of endothelial function testing: rational and design of the Firefighters And Their Endothelium (FATE) study. *Can J Cardiol* 2003; 19: 61-66.
28. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. *JAMA* , 2001. 285: 2.481-2.485.
29. Petersen S, Peto V, Rayner M. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular disease statistics: 2006 edition. British Heart Foundation London. 2006.
30. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006;27:1610-9.
31. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *Bmj.* 1999;318:1460-67.

32. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;27:107-13.
33. Victor J. Dzau; Markers of Malign Across the Cardiovascular Continuum: Interpretation and Application; *Circulation*. 2004;109 [Suppl I]:IV-1-IV-2.
34. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson PA, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerotic Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300.
35. 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. *Eur J Cardiovasc Prev Reha-bil* 2003; 10; supp S22-S24.
36. <http://www.escardio.org/bodies/councils/?hit=quick>
37. <http://test.cardioprevent.ro/index.php>
38. Patrice Degoulet, Marius Fieschi, Introduction to Clinical Informatics, 35-89 - Springer Publishing 1997, ISBN 0387946411
39. [www.drg.ro/Doc/oms1782-2006.pdf](http://www.drg.ro/Doc/oms1782-2006.pdf)
40. <http://www.drg.ro/index.php?p=dr>
41. [www.drg.ro/legislatie/o88\\_2004.doc](http://www.drg.ro/legislatie/o88_2004.doc)
42. [http://en.wikipedia.org/wiki/Digital\\_Imaging\\_and\\_Communications\\_in\\_Medicine](http://en.wikipedia.org/wiki/Digital_Imaging_and_Communications_in_Medicine).
43. Kai Uwe Heitmann: HL7 - Communication Standard in Medicine: Short Introduction and Information, Published 1999 Mönch Germany, ISBN 3933819067.
44. Cole M., Blackmore et al. Vascular biology of human saphenous vein, *Annals of Saudi Medicine*, 1999, 34, 1.351-57.
45. Nesherne et al. Endothelial dysfunction and treadmill effort, predictor of mortality independent of angiography, *J of Am. College of Card.* 2003, 42 831-8.
46. And Y. Modulation of fibrinogen and ICAM in saphenous vein, *Thromb and Vasc Biology*. 1989, 256, 31-34.
47. Merringer, Endothelial dysfunction and diabetes, *J of Geriatric Scie*, 2003 51-54.
48. Cheng Y. Phlebology, Hanock, 2005.
49. Raike. Vascular Echocardiography, 2004, 9 296-392.

### **Rezumat**

Studiul face o trecere în revistă a unor succese tehnologice valoroase, în special pentru medicina practică, care are de abordat bolnavi cu cele mai diferite afecțiuni cardiovasculare. Este foarte importantă nu doar cunoașterea datelor fundamentale legate de fiziologia și fiziopatologia endoteliului vascular, care desigur sunt esențiale în interpretarea substratului cauzal, este extrem de valoros să se valorifice la scară largă metodele de evaluare a disfuncției endoteliale și, respectiv, opțiunile terapeutice pentru ameliorarea funcției endoteliului.

### **Summary**

The study presents a short review of some important technical successes especially for the practical medicine which can be used on patients with different cardiovascular affections. It is very important not to acknowledge only the role of the physiology and physiopathology of vascular endothelium, which are used for the interpretation of causal substratum, but to appreciate the methods of evaluation of the endothelial dysfunction and therapeutic approaches for the improvement of endothelial function.

### **Резюме**

Исследование представляет краткий литературный обзор некоторых технологически важных успехов, особенно для практической медицины, которые можно использовать пациентами с различными поражениями сердечно-сосудистой системы. Очень важно не только знание фундаментальных данных о физиологии и патофизиологии эндотелия сосудов, которые, конечно, являются определяющими в интерпретации причин, также является очень важным выделение шкалы методов определения эндотелиальной дисфункции и, соответственно, терапевтических методов улучшения функции эндотелия.

# ARITMII CARDIACE

---

## CONCENTRAȚIA SERICĂ A CATECOLAMINELOR LA PACIENȚII CU STĂRI SINCOPALE ȘI PRESINCOPALE RECIDIVANTE ÎN RAPORT CU REZULTATELE TESTULUI TILT

Aurel Grosu, dr. hab. în medicină, prof. univ., Aurica Răducan, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Sincopa este un sindrom clinic întâlnit frecvent în practica medicală, ce provoacă neliniște și îngrijorare atât pacientului, rudelor, cât și personalului medical care se confruntă cu dificultăți considerabile în procesul de evaluare și abordare terapeutică.

*Sincopa neurocardiogenă* (cunoscută de asemenea ca: mediată neural, vasodepresoare, vasovagală, de reflex) este cea mai frecventă formă clinică sincopală, al cărei diagnostic este confirmat prin răspunsul pozitiv la testul tilt. Deși ea include mai multe entități clinice, pornind de la diferiți factori trigger ai arcului reflex, răspunsul este comun tuturor acestor subgrupuri: creșterea tonusului vasovagal și descreșterea tonusului simpatic periferic, rezultând în bradicardie, vasodilatatie, hipotensiune și, ca urmare, – starea sincopală.

În pofida eforturilor substanțiale depuse în ultima decadă, înțelegerea mecanismului hipotensiunii ce cauzează sincopa neurocardiogenă rămâne incompletă. Este evident, că nu putem considera un singur mecanism responsabil pentru această formă a sincopei, ultima rezultând din interacțiunea a mai mulți factori, care, însă, au la origine modificarea tranzitorie în activitatea sistemului nervos simpatic (SNS).

Un șir de investigații ce ar defini rolul activării simpatoadrenale în dezvoltarea sincopelor mediate neural au fost inițiate în anii '90. Acestea au studiat creșterea nivelului de adrenalină și noradrenalină pe parcursul fazei inițiale a testului tilt, au apreciat relația dintre concentrația catecolaminelor și tipul răspunsului la testul tilt, au încercat să precizeze care ar fi rolul catecolaminelor în patogeneza sincopei – de mecanism trigger sau mecanism de compensare pe fundalul unei crize circulatorii [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Rezultatele acestor studii, însă, nu au definitivat gradul implicării modificărilor neurohormonale în fiziopatologia sincopelor.

Analizând aceste date controversate referitor la activitatea SNS în mecanismul de desfășurare a unei stări sincopale, ne-am propus să cercetăm concentrația serică a adrenalinei și noradrenalinei înainte de efectuarea testului tilt, în timpul desfășurării unei stări sincopale/presincopale sau la expirarea duratei protocolului acestui test, care, cum s-a mai menționat, este un activator al SNS prin stres ortostatic.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 75 de pacienți (42 de femei, 33 de bărbați) cu vârsta medie  $40,0 \pm 1,3$  ani, ce prezentau episoade sincopale și presincopale (minimum 2 sincope sau multiple stări presincopale în ultimul an) de geneză neidentificată sau sugestive neurocardiogene. Sincopa a fost considerată o pierdere bruscă, tranzitorie a conștienței, cu durata de până la 2 minute, asociată cu absența tonusului postural, urmată de revenire rapidă, completă. Stările presincopale (lipotimia) s-au apreciat a fi episoadele de iminență de sincopă, însoțite de amețelă și vertij, senzație de instabilitate, slăbiciune, vedere încețoșată, cefalee, prezența zgomotului în urechi sau „mersul pe bumbac”. Sincopa s-a considerat de cauză necunoscută atunci când evaluarea diagnostică standardizată nu a scos în evidență cauza acesteia. Cu diagnostic sugestiv neurocardiogen au fost etichetați pacienții care însumau criteriile clinice ale acestei entități diagnostice în urma examinărilor inițiale.

Evaluarea diagnostică a cuprins: anamneză completă, examen clinic general, examen neurologic complet, teste uzuale de laborator, determinarea presiunii arteriale în clino- și ortostatism, electrocardiografie în 12 derivații standard, masajul sinusului carotidian bilateral în poziție clino- și ortosta-

tică, ecocardiografie și Holter monitorizare electrocardiografică. Toți pacienții aveau ritm sinusal și complexul QRS normal. Investigațiile clinico-instrumentale au depistat: hipertensiune arterială gr.I-II la 9 pacienți, bloc AV de gr.II tip I – la un pacient, stenoză valvulară mitrală hemodinamic nesemnificativă – la 4 pacienți și extrasistolie ventriculară tip bigeminie – la 2 pacienți, care, însă, nu au fost confirmate ca fiind cauza stărilor sincopale.

Toți pacienții au fost supuși testului tilt (în momentul efectuării testului nici un subiect nu era sub tratament). Protocolul testului s-a efectuat dimineața, pe nemâncate, într-o încăpere liniștită, cu iluminare redusă. Perioada de acomodare a constituit 30 min., în poziție de clinostatism, pe o masă de construcție specială pentru efectuarea testului, urmată de o perioadă activă cu înclinare la 60 de grade. Pe parcursul testului s-au monitorizat tensiunea arterială (TA), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) și electrocardiograma (ECG). Testul era întrerupt la inducerea stării sincopale sau presincopale tipice pacientului cu scăderea TA și/sau a  $FCC \geq 30\%$  de la valoarea inițială sau la epuizarea duratei protocolului, ce a constituit 45 de minute.

Analiza răspunsului pozitiv la testul tilt s-a efectuat după următoarele criterii:

- *tipul 1 mixt* s-a considerat la scăderea frecvenței cardiace în momentul sincopei, până la 40 de bătăi/min. sau la scăderea sub 40 de bătăi/min., pentru mai puțin de 10 sec., cu sau fără perioade de asistolie sub 3 secunde. Reducerea tensiunii arteriale a anticipat scăderea frecvenței cardiace.

- *tipul 2B cardioinhibitor* cu asistolie s-a considerat în prezența perioadelor de asistolie de  $\geq 3$  sec. Reducerea tensiunii arteriale s-a produs, de astă dată, înainte sau concomitent cu scăderea frecvenței cardiace.

- *tipul 3 vasodepresor* s-a considerat atunci, când frecvența cardiacă n-a scăzut cu mai mult de 10% din valoarea maximă înregistrată în momentul sincopei.

După efectuarea testului tilt toți pacienții au fost divizați în două grupuri, primul fiind alcătuit din pacienți cu răspuns pozitiv la test, grupul al doilea – din pacienții ce au prezentat anamnestic sincopal, dar care au avut răspuns negativ la test. Grupul al treilea s-a compus din subiecții de control, 20 de persoane aparent sănătoase (11 de sex feminin și 9 de sex masculin), cu vârsta medie  $36,7 \pm 2,6$  ani, fără istoric de sincopă.

Colectarea sângelui pentru aprecierea concentrației serice de adrenalină și noradrenalină s-a efectuat la toți pacienții și la subiecții grupului de control, din vena cubitală cu 30 min. înainte de începerea testului, în timpul inducerii stării sincopale sau la expirarea duratei de protocol în cazul unui răspuns negativ prin metoda fluorimetrică după Matlina (1965) în Laboratorul Hormonal al Spitalului Clinic Republican. De la fiecare pacient s-a colectat câte 20 ml sânge într-o eprubetă cu conservant (250 ml trilon, 1 picătură de heparină, 2 ml de soluție fiziologică). Catecolaminele au fost extrase din biomaterial prin intermediul oxidului de aluminiu. Sângele a fost centrifugat la 5000 tur/min. cu scurgerea ulterioară a centrifugatului de la suprafață. Catecolaminele au fost diluate cu acid acetic. Oxidarea s-a efectuat cu fericicianidul de kalium în mediul bazic în dependență de pH (adrenalina la pH – 4,2; noradrenalina la pH – 6,2). Fluorescența probelor a fost apreciată la fluorimetrul firmei „Hitachi” MP-4 cu filtrele 510 pentru adrenalină și 410 pentru noradrenalină.

Calculul catecolaminelor în sânge s-a efectuat după următoarea formulă:

$((F \times K \times a \times b) \times s) \div P$ , unde F – fluorescența; K – coeficientul standardului; a – cantitatea de diluant; b – diluția; s – coeficient sistemic internațional; P – cantitatea plazmei.

**Rezultate.** Din 75 de pacienți incluși în studiu răspuns pozitiv au manifestat 44, alcătuiind primul grup de studiu (27 de femei și 17 bărbați, cu vârsta medie  $37,2 \pm 2,7$  ani). Structura răspunsului pozitiv a fost următoarea: 21 (47,7%) de pacienți au manifestat – o reacție de tip mixt, 15 (34,1%) – o reacție vasodepresorie și alți 8 (18,2%) bolnavi – un răspuns de tip cardioinhibitor.

Grupul doi a cuprins 31 de subiecți (15 femei și 16 bărbați cu vârsta medie  $41,5 \pm 2,7$  ani) ce au avut un rezultat negativ la test. Nici unul din cei 20 de indivizi ai lotului de control nu a manifestat răspuns pozitiv la testul tilt.

*Concentrația catecolaminelor în serul pacienților din grupul I*

Nivelul inițial al adrenalinei în acest grup de studiu a fost de  $2,6 \pm 0,1$  nmol/l și nu s-a deosebit statistic semnificativ în dependență de tipul răspunsului la test (tabelul 1). Concentrația adrenalinei în ser a prezentat o creștere statistic semnificativă în momentul inducerii răspunsului pozitiv la test,

atingând nivelul de  $5,4 \pm 0,3$  nmol/l (dinamica creșterii –  $2,8 \pm 0,2$  nmol/l,  $p < 0,001$ ), variind în dependență de tipul răspunsului la testul tilt.

Astfel, dinamica creșterii concentrației adrenalinei în ser a fost mai mare la pacienții cu răspuns de tip mixt și cardioinhibitor, fără a se deosebi statistic semnificativ între ele, reprezentând:  $3,6 \pm 0,5$  nmol/l pentru tipul de răspuns mixt și  $3,8 \pm 0,3$  nmol/l pentru subgrupul de pacienți cu răspuns cardioinhibitor. Creșterea adrenalinei în ser la pacienții ce au răspuns pozitiv la test prin vasodepresie a fost statistic semnificativ mai mică, atingând nivelul de  $1,8 \pm 0,3$  nmol/l ( $p_{I-III} < 0,01$ ;  $p_{II-III} < 0,001$ ) (tabelul 2).

Tabelul 1

**Dinamica creșterii concentrației catecolaminelor în grupurile de studiu**

	Grup I	Grup II	Grup III	P <sub>I-II</sub>	P <sub>I-III</sub>	P <sub>II-III</sub>
	(n=44)	(n=31)	(n=20)			
	M±m	M±m	M±m			
A1 nmol/l	$2,6 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,01$	>0,05	>0,05	>0,05
A2 nmol/l	$5,4 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,4$	<0,001	<0,001	>0,05
A2-A1 nmol/l	$2,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,2$	<0,001	<0,001	>0,05
N1 nmol/l	$6,6 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,9$	$6,9 \pm 0,1$	>0,05	>0,05	>0,05
N2 nmol/l	$7,7 \pm 0,2$	$7,4 \pm 1,0$	$7,7 \pm 0,1$	>0,05	>0,05	>0,05
N2-N1 nmol/l	$1,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	<0,05	<0,05	>0,05

**Legendă:** A1– nivelul adrenalinei în ser până la inițierea testului; A2 – nivelul adrenalinei în ser în momentul declanșării stării sincopale; A1 – A2 – dinamica creșterii nivelului seric al adrenalinei; N1– nivelul noradrenalinei în ser până la inițierea testului; N2 – nivelul noradrenalinei în ser în momentul declanșării stării sincopale; N1 – N2 – dinamica creșterii nivelului seric al noradrenaline

Nivelul inițial al noradrenalinei în acest grup de studiu a fost de  $6,6 \pm 0,3$  nmol/l, nedeosebindu-se nici ea statistic semnificativ între subgrupuri. Spre deosebire de adrenalină, noradrenalina a crescut mai modest, deși statistic semnificativ ( $1,1 \pm 0,3$  nmol/l,  $p < 0,001$ ) în momentul desfășurării stării sincopale, iar dinamica creșterii nu a corelat cu tipul reacției la test, nedeosebindu-se nici ea statistic semnificativ între subgrupuri. Astfel, pacienții care au prezentat un răspuns de tip mixt și cardioinhibitor au avut o dinamică a creșterii noradrenalinei în ser de  $1,2 \pm 0,5$  nmol/l și respectiv  $1,2 \pm 0,3$  nmol/l, iar pacienții cu răspuns de tip vasodepresor –  $0,7 \pm 1,0$  nmol/l (tabelul 2).

Paralel cu creșterea mai mică a adrenalinei la pacienții ce au desfășurat un răspuns de tip vasodepresor (tip III), observăm „atenuarea” discrepantei dintre concentrația adrenalinei și noradrenalinei, caracteristică celorlalte tipuri de răspuns la testul tilt.

*Concentrația catecolaminelor în serul pacienților din grupul II*

Concentrația adrenalinei și noradrenalinei în ser până la efectuarea testului tilt în acest grup de studiu nu s-a deosebit statistic semnificativ de grupul precedent, constituind  $2,7 \pm 0,1$  nmol/l pentru adrenalină și  $6,6 \pm 0,9$  nmol/l pentru noradrenalină. Catecolaminele au prezentat și în acest grup o creștere cu veridicitate statistică ( $p < 0,001$ ), deși evident mai mică, comparativ cu grupul precedent ( $0,2 \pm 0,05$  vs  $2,8 \pm 0,2$  nmol/l,  $p < 0,001$  pentru adrenalină și  $0,7 \pm 0,2$  vs  $1,1 \pm 0,3$  nmol/l,  $p < 0,05$  pentru noradrenalină) (tabelul 1).

Tabelul 2

**Dinamica creșterii concentrației adrenalinei, noradrenalinei în ser, în dependență de tipul răspunsului la testul tilt (TT)**

Tipul răspunsului test	Tip I	Tip II	Tip III	P <sub>I-III</sub>	P <sub>II-III</sub>	P <sub>I-II</sub>
	(N = 21)	(N = 8)	(N = 15)			
	47,7%	18,2%	34,1%			
	M±m	M±m	M±m			
A 1 nmol/l	$2,7 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	>0,05	>0,05	>0,05
A 2 nmol/l	$4,5 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,4$	<0,01	>0,05	<0,01

A2 – A1 nmol/l	3,6±0,5	3,8±0,3	1,8±0,3	<0,01	<0,001	>0,05
N1 nmol/l	6,3±0,3	7,5±0,5	6,4±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
N 2 nmol/l	7,5±0,4	8,2±0,7	7,6±0,3	>0,05	>0,05	>0,05
N2 – N1 nmol/l	1,2±0,5	1,2±0,3	0,7±1,0	>0,05	>0,05	>0,05

**Legendă:** A1 – nivelul adrenalinei în ser până la inițierea TT; A2 – nivelul adrenalinei în ser în momentul inducerii răspunsului pozitiv la TT; A2 – A1 – dinamica creșterii adrenalinei. N1 – nivelul noradrenalinei în ser până la inițierea TT; N2 – nivelul noradrenalinei în ser în momentul inducerii răspunsului pozitiv la TT; N2 – N1 – dinamica creșterii noradrenalinei; tip I – reacție de tip mixt la TT; tip II – reacție de tip cardioinhibitor la TT; tip III – reacție de tip vasodepresor la TT

### *Concentrația catecolaminelor în serul pacienților din grupul III*

Nivelul inițial al catecolaminelor nu s-a deosebit statistic semnificativ de grupurile I și II de studiu. Adrenalina și noradrenalina s-au determinat a fi  $2,5 \pm 0,01$  nmol/l și, respectiv,  $6,9 \pm 0,1$  nmol/l. Dinamica creșterii adrenalinei și noradrenalinei, pe parcursul efectuării testului, a fost de  $0,2 \pm 0,2$  nmol/l și  $0,9 \pm 0,1$  nmol/l, respectiv. Creșterea serică a adrenalinei s-a determinat a fi statistic semnificativ mai joasă decât în I grup de studiu ( $p < 0,001$ ), fără, însă, a se deosebi de grupul II ( $p > 0,05$ ). Asemănător adrenalinei, dinamica creșterii noradrenalinei s-a dovedit a fi statistic semnificativ mai joasă decât în I grup de studiu ( $p < 0,05$ ), nedeosebindu-se de grupul II (tabelul 1).

Similar grupului II de studiu, deși statistic ne semnificativ, noradrenalina a prezentat o dinamică de creștere mai accentuată ca adrenalina la subiecții grupului de control pe durata testului, deci în lipsa desfășurării unui rezultat pozitiv. Observând o tendință de creștere mai accentuată a noradrenalinei în grupurile II și III de studiu, s-a calculat coeficientul de corelare ( $r$ ) a adrenalinei și noradrenalinei în grupurile de studiu. O veridicitate statistică a prezentat-o corelarea invers proporțională a dinamicii de creștere a adrenalinei și noradrenalinei în grupul pacienților ce au prezentat răspuns negativ la TT ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

În sumar, nivelul inițial al adrenalinei și noradrenalinei nu a variat statistic semnificativ între grupurile studiului. Inducerea stării sincopale/presincopale la pacienții I grup a rezultat într-o creștere statistic semnificativă a concentrației serice a adrenalinei, cu accent evident în subgrupurile cu răspuns de tip mixt și cardioinhibitor la test. Nu s-a observat o corelare dintre dinamica creșterii adrenalinei și recurența sincopală. Noradrenalina a prezentat o creștere statistic semnificativă (deși mai mică comparativ cu adrenalina), de asemenea în grupul I de studiu, fără însă a corela cu tipul răspunsului la testul tilt. Cu toate că dinamica creșterii adrenalinei și noradrenalinei în grupurile II și III de studiu a prezentat veridicitate statistică, ea s-a determinat a fi statistic semnificativ mai joasă decât în primul grup. Deși statistic ne semnificativ, pacienții al căror test nu a rezultat într-un răspuns pozitiv, au prezentat o creștere mai accentuată a noradrenalinei comparativ cu adrenalina în ser.

**Discuții.** În pofida faptului că procesele exacte implicate în determinarea sincopei urmează încă a fi elucidate, se conturează deja unele mecanisme de apariție a sincopei mediate neural, toate având la origine prezența modificării tranzitorii în activitatea SNS. Teoria „ventriculară” presupune producerea unei inhibări simpatice „paradoxe” ce rezidă din activarea mecanică și chimică a mecanoreceptorilor ventriculari, provocată la rândul său de stimularea SNS prin scăderea întoarcerii venoase. Anume adrenalina eliberată în exces în perioada de activitate simpatică sporită se consideră că ar excita chimic atât mecanoreceptorii ventriculari, cât și terminațiile nervoase, provocând bradicardie și dilatare vasculară în mușchii scheletali.

Creșterea statistic semnificativă a concentrației catecolaminelor serice în momentul inducerii stării sincopale/presincopale la pacienții I grup de studiu atestă prezența unei activări simpatoadrenale înainte de declanșarea excitației parasimpatice. Deși această dinamică a creșterii a fost statistic semnificativă, ea s-a dovedit a fi mult mai modestă comparativ cu studiul lui A. Goldstein și al. [2], unde adrenalina a depășit de 11 ori valoarea inițială la declanșarea stării sincopale, fiind mai apropiată după rezultat cercetării efectuate de P. Mitro și al. [3] sau M. Vanderheyden și al. [4], care au apreciat o dublare a nivelului de catecolamine în momentul declanșării stării sincopale. Această deosebire în nivelul de creștere al catecolaminelor în diferite studii ar putea fi explicată prin dificultatea aprecierii momentului colectării sângelui, în special când ne referim la o stare presincopală.



Și în studiul prezent (paralel cu rezultatele obținute de A. Goldstein și M. Vanderheyden), s-a determinat o disbalanță în creșterea catecolaminelor prin prevalența evidentă a adrenalinei. Deoarece aceasta crește sensibilitatea  $\beta$  adrenoreceptorilor, care de fapt, fiind stimulați, dilată vasele în mușchii scheletali, putem presupune că eliberarea mai accentuată a adrenalinei ar putea fi unul dintre multele mecanisme implicate în declanșarea sincopelor. Această concluzie ar mai fi susținută de tendința de menținere a unui nivel mai ridicat al noradrenalinei la pacienții grupurilor II și III de studiu și prezența unei corelări invers proporționale (statistic semnificative) a concentrației serice a adrenalinei și noradrenalinei în grupul II de studiu. Deși acest coeficient de corelare în grupul de control nu s-a determinat a fi statistic semnificativ, numărul mic de pacienți incluși în grup nu ne permite să tragem o concluzie. Putem doar presupune că stimularea de  $\alpha$  adrenoreceptori, care sunt, la rândul lor, mai sensibili pentru noradrenalină, ar declanșa un mecanism compensator de vasoconstricție și, deci, de menținere a TA la pacienții ce nu au manifestat un răspuns pozitiv la test.

Dependența creșterii nivelului catecolaminelor de tipul răspunsului la testul tilt, manifestat în studiul nostru printr-o creștere mai accentuată a catecolaminelor la pacienții cu un răspuns de tip mixt și cardioinhibitor, ar confirma prezența unui mecanism diferit în declanșarea sincopelor vasodepresorii și cardioinhibitorii. Creșterea mai accentuată a adrenalinei în ser la pacienții cu un răspuns de tip cardioinhibitor și mixt la testul tilt ar releva o stimulare mai pronunțată a SNS, ce ulterior rezultă într-un răspuns vagal predominant. Se deosebesc pacienții subgrupului cu răspuns de tip vasodilatator și prin dispariția discrepanței dintre concentrația adrenalinei și noradrenalinei caracteristice celorlalte subgrupuri, o dovadă suplimentară în favoarea concepției mecanismului „multicausal” în sincopă. Prezența unei veridicități statistice a creșterii catecolaminelor în loturile I și II de studiu s-ar explica prin stimularea inevitabilă a SNS la stresul ortostatic exercitat de testul tilt.

**Concluzii.** Inducerea unei stări sincopale/presincopale la testul tilt a rezultat într-o creștere statistic semnificativă a concentrației serice a adrenalinei și noradrenalinei, comparativ cu pacienții ce au manifestat răspuns negativ la test și subiecții lotului de control.

#### Referințe bibliografice

1. Sra J., Jazayeri M., et al., *Sequential catecholamine changes during upright tilt: possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope*. In: *J Am Coll Cardiol*. 1991, vol. 17, p. 216.
2. Blair P., Grubb, Brian Olshansky, *Syncope: Mechanisms and Management*. Blackwell Futura, second edition, 2006. 245 p.
3. Mitro P. et al., *Enhanced plasma catecholamine and cAMP response during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope*. In: *Wien Klin Wochenschr*. 2005, vol. 117, p. 353-8.
4. Vanderheyden M. et al., *Different Humoral Responses During Head-Up Tilt Testing Among Patients with Neurocardiogenic Syncope*. In: *American Journal of the Medical Sciences*, 2006, vol. 30, p. 623 – 630.
5. Benditt D. et al., *Catecholamine response during haemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope*. In: *Europace*. 2003, vol. 5, nr.1, p. 65-70.
6. Yamanouchi Y. et al., *Usefulness of Plasma Catecholamines During Head-Up Tilt as a Measure of Sympathetic Activation in Vasovagal Patients*. In: *Clin Auton Res*. 2006, vol. 25, p. 99-105.
7. Dorota Z. et al., *The pattern of activation of the sympathetic nervous system during tilt-induced syncope*. In: *Wien Klin Wochenschr*. 2005, vol. 117, p. 353-

#### Rezumat

S-a evaluat implicarea sistemului nervos simpatic în declanșarea unei stări sincopale la 75 de pacienți cu vârsta medie  $40,0 \pm 1,3$  ani, cu sincopă și presincopă recidivante, și la 20 de subiecți sănătoși, fără anamnestic sincopal, prin aprecierea concentrației serice a adrenalinei și noradrenalinei, inițial și după efectuarea testului tilt.

Inducerea unei stări sincopale/presincopale a rezultat într-o creștere statistic semnificativă a concentrației serice a adrenalinei, comparativ cu pacienții ce au manifestat răspuns negativ la test și subiecții lotului de control ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-III} < 0,001$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ). Noradrenalina a prezentat și ea o creștere statistic semnificativă, deși mai mică comparativ cu adrenalina, de asemenea în lotul pacienților cu răspuns pozitiv la test ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-III} < 0,05$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ).

### Summary

The aim of the study was to assess the role of changes in circulating catecholamine concentrations during vasovagal faints in 75 patients ( $40,0 \pm 1,3$  years old), with recurring syncopal and presyncopal episodes and 20 healthy subjects without syncopal history, submit to the tilt-table test. The adrenaline and noradrenaline concentrations was obtained in the baseline state, and after the test in patients with induced syncopal or presyncopal event, patients with negative result to the test and subjects without syncopal history.

Patients with presenting syncopal/presyncopal events during the test showed an statistically important rise in the adrenaline concentration comparing the patients with negative result to the test and control group ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-III} < 0,001$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ). The noradrenaline increase was lower, but statistically important as well ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-III} < 0,05$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ).

### Резюме

Цель исследования состояла в том, чтобы оценить роль симпатической нервной системы в возникновении нейрокардиогенных синкоп у 75 пациентов (средний возраст  $40,0 \pm 1,3$  лет), с повторными синкопальными и пресинкопальными эпизодами и у 20 здоровых лиц без синкопального анамнеза, составляющих группу контроля, путем определения концентрации адреналина и норадреналина в крови до и после тилт теста.

Возникновение синкопального/пресинкопального состояния сопровождалось статистически выраженным повышением концентрации адреналина в крови по сравнению с пациентами с отрицательным результатом теста и лицами контрольной группы ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-III} < 0,001$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ). Менее выраженным, но статистически значимым было повышение концентрации норадреналина в крови также у больных с положительным результатом тилт теста ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-III} < 0,05$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ).

## FIBRILAȚIA ATRIALĂ ÎN HIPERTIROIDIE: COMPLICAȚII CARDIOVASCULARE ȘI MORTALITATE LA SUPRAVEGHERE DE DURATĂ

**Cristina Gratii**, dr. în medicină, **Aurel Grosu**, dr. hab. în medicină, prof. univ.  
IMSP Institutul de Cardiologie

Complicațiile cardiovasculare severe ale fibrilației atriale (FA) în hipertiroidie se manifestă prin dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) și a evenimentelor tromboembolice. Luând în considerare modificările hemodinamice și cardiace din IC, în apariția ei din hipertiroidie se presupune a fi implicată miopatia tireotoxică. Deoarece funcția contractilă a cordului în hipertiroidie este majorată, apariția IC este neașteptată și indică dezvoltarea cardiomiopatiei (CMP) tireotoxice, care reprezintă afectarea cordului, urmată de dilatarea cavităților și compromiterea funcției contractile. Cauza cea mai frecventă a IC veritabile din tireotoxicoză, determinată de scăderea funcției sistolice cardiace, afectarea umplerii diastolice și congestia pulmonară, este aritmia persistentă sau cronică, care alterează contractilitatea cardiacă, este dependentă de frecvență (rate-related heart failure) și împiedică reglarea normală a conținutului citozolic de calciu de către miocitele ventriculare [1]. Decompensarea cardiacă în tireotoxicoză de cele mai dese ori reprezintă complicația FA cu alură ventriculară înaltă și survine mai frecvent la vârstnicii cu patologie cardiacă preexistentă [2].

Studii care s-ar fi preocupat de examinarea riscului embolic în FA tireotoxică sunt puține și cu rezultate finale controversate. Totuși, majoritatea dintre ele confirmă că FA în hipertiroidie se asociază cu un risc înalt de tromboembolie, care depășește rata emboliilor asociate cu FA non-valvulară non-tireotoxică. Unele surse prezintă o frecvență de 10-15% a evenimentelor tromboembolice apărute pe fundal de FA și tireotoxicoză [3], majoritatea proiectându-se la nivel de sistem nervos central. Riscul embolizării în aceste studii s-a dovedit a fi mai mare la subiecți în vârstă, la sexul masculin și la cei cu hipertensiune arterială asociată [4].

Mortalitatea crescută de aproximativ 2 ori la pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauză cardiovasculară și cerebrovasculară, impune stratificarea acestor pacienți în dependență de riscul dez-

voltării evenimentelor tromboembolice și selectarea adecvată și promptă a tratamentului antitrombotic [5, 6].

**Scopul lucrării** a fost aprecierea complicațiilor cardiovasculare și determinarea ratei și cauzelor mortalității la pacienții cu fibrilație atrială și hiperfuncție tiroidiană la supraveghere de durată.

**Material și metode de cercetare.** În cercetare au fost incluși 122 de pacienți cu FA și hipertiroidie, examinați repetat peste  $41,91 \pm 3,03$  luni. La reexaminare s-au prezentat 64 (52,46%) dintre bolnavii incluși inițial în cercetare, au decedat 13 (10,66%) subiecți, iar celelalte 45 (36,88%) de persoane au decăzut din studiu. Vârsta medie a subiecților reevaluați a fost de  $53,7 \pm 1,05$  ani. Examinarea electrocardiografică a stabilit că la 40 (62,5%) dintre pacienți persista FA, iar 24 (37,5%) persoane la momentul reevaluării erau în ritm sinusal (RS). Examinarea funcției glandei tiroide a inclus determinarea hormonului tireotrop (TSH), a triiodotironinei ( $T_3$ ) și a tiroxinei ( $T_4$ ). În urma testării hormonale hipertiroidia persista la 35 (54,7%) dintre persoanele cercetate, cu o prevalență semnificativă printre pacienții cu FA (65% vs 37,5%,  $p < 0,05$ ). Eutiroidia s-a apreciat la o treime – 23 (35,9%) dintre subiecții reexaminați, preponderent la cei cu RS (41,7% vs 32,5%,  $p > 0,05$ ). 6 (7,81%) din persoanele cercetate au avut funcție tiroidiană scăzută, cu o rată mai mică în grupul cu disritmie (2,5% vs 16,7%). Complicațiile tromboembolice – diagnosticul de accident vascular cerebral (AVC) ischemic s-a stabilit în baza extrasului din secția de neurologie și a fost confirmat prin rezultatele tomografiei computerizate cerebrale. Prezența cardiomiopatiei tireotoxice s-a apreciat prin sumarea semnelor ecocardiografice de dilatare a ventriculului stâng (DTDVS  $> 56$  mm) și disfuncție sistolică ventriculară (FE  $< 50\%$ ) asociate manifestărilor clinice de IC. Informația despre cauzele și circumstanțele de deces al pacienților înrolați a fost colectată din fișele de observație în baza concluziei patomorfologice sau de la rude.

**Rezultate și discuții.** Examinarea în dinamică a pacienților cu hipertiroidie și FA a evidențiat unele particularități de evoluție clinică a tireotoxicozei și a FA, complicațiile tromboembolice și de dezvoltare a CMP tireotoxice, cât și cazurile de deces la distanță.

La examinare repetată s-au prezentat 64 de pacienți din grupul cu FA, dintre care la 62,5% persista disritmia, iar 37,5% erau în RS, rezultate asemănătoare cu cele prezentate în studiul realizat de F. Osman și coautorii (2007), în care 65,5% din pacienți au prezentat FA, iar 34,5% - RS [7].

Testarea hormonală a evidențiat o prevalență numerică a pacienților cu FA în hipertiroidie (40,6%) și cu FA în normotiroidie (20,3%), fiind urmați de bolnavii în RS cu normotiroidie (15,6%) și RS cu hipertiroidie (14,1%), șirul fiind încheiat de persoanele cu hipofuncție tiroidiană în RS (7,8%) și cu hipotiroidie în FA (1,6%). În așa fel, pe locul întâi s-au plasat cei cu FA și hipertiroidie, iar ultimul loc l-au obținut bolnavii cu FA și hipofuncție tiroidiană, date diferite de studiul englez în care toți pacienții cu RS erau în eutiroidie, iar 1/3 dintre cei cu FA prezentau nivel scăzut al TSH și 2/3 aveau funcție tiroidiană normală [7].

Complicațiile severe ale hipertiroidiei se manifestă prin dezvoltarea CMP tireotoxice și a evenimentelor tromboembolice. 34,4% dintre persoanele supuse examinării repetate au avut complicații reprezentate prin CMP tireotoxică, iar 3,1% dintre ei au suportat și AVC. În figura 1 este expusă schematic rata complicațiilor.

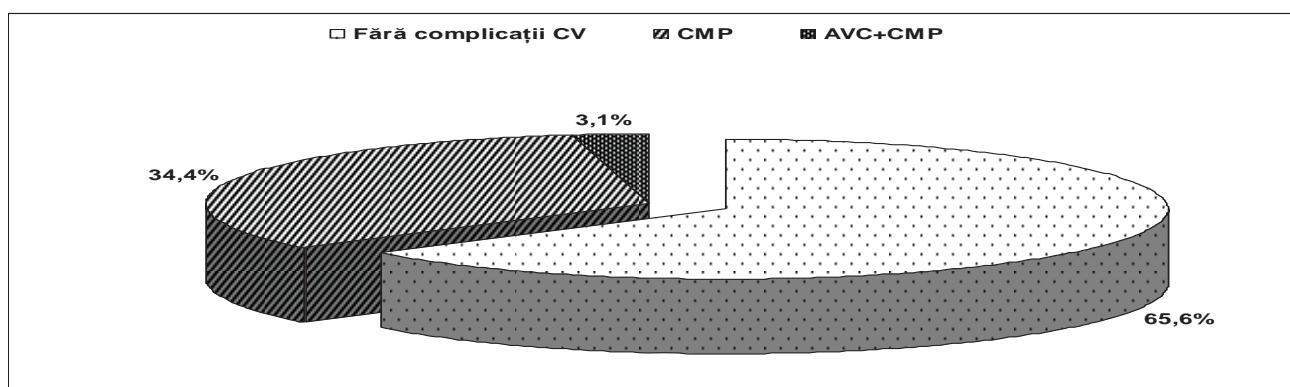


Figura 1. Rata complicațiilor apreciate la reexaminare

Prezența CMP s-a evidențiat la 22 (55%,  $p < 0,001$ ) dintre bolnavii cu FA, iar accidentul cerebrovascular a fost prezent la 2 (0,86%) dintre aceste persoane și nici la un subiect în RS. Printre bolnavii fără afectare cardiacă structurală a fost mai mare ponderea subiecților cu RS (57,1% – în grupul fără CMP vs 42,9% – în grupul cu CMP,  $p > 0,05$ ). 34,4% dintre persoanele reexamineate au avut complicații cardiace reprezentate prin CMP, inclusiv 3,1% dintre ei au suportat și un ictus ischemic în perioada de supraveghere, ambele aceste modificări fiind apreciate numai la bolnavii cu FA (100%). Rezultatele obținute se aseamănă cu datele prezentate de studiul efectuat de Chung-Wan și coaut. (2007), în care rata CMP tireotoxice a fost de 2,7%, iar printre persoanele cu CMP prevalență au avut la fel bolnavii cu FA (80%) [8]. Rata AVC a fost mai mică decât în studiul american realizat de Peterson și coaut. (1990), în care din 91 de persoane cu FA tireotoxice ictusul ischemic s-a dezvoltat la 13,2% din pacienți vs 2,3% din subiecți în RS [9].

Pentru evidențierea predictorilor de dezvoltare a CMP tireotoxice s-au analizat datele clinice, comorbiditățile, anamnestical de aritmie, de patologie tiroidiană și complianța la tratamentul recomandat.

Tabelul 1

**Caracteristica datelor clinice în relație cu funcția contractilă a cordului**

Parametri	Grup I (CMP) n = 22	Grup II (non-CMP) n = 42
Bărbați	4 (18,18 %)	9 (21,43 %)
Femei	18 (81,82 %)	33 (78,57 %)
Vârsta medie la examinare, ani	55,32 ± 1,93	52,86 ± 1,93
Vârsta la debutul hipertiroidiei, ani	40,36 ± 1,95	42,67 ± 1,58
Durata hipertiroidiei, luni	179,45 ± 18,79	117,0 ± 11,1**
Durata FA, luni	150,45 ± 14,91	93,86 ± 7,81**
Timpul dintre debutul tireotoxicozei și inițierea terapiei tireostatice, luni	27,27 ± 2,39	12,86 ± 2,43***
Invaliditate	72,73 %	62,79 %

Legendă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Pacienții cu CMP tireotoxice au fost mai în vârstă la momentul spitalizării (55,32±1,93 vs 52,86±1,93 ani,  $p > 0,05$ ). La ei patologia tiroidiană a debutat la o vârstă mai tânără – de 40,36±1,95 ani, spre deosebire de bolnavii fără CMP, care au fost mai în vârstă la momentul apariției afecțiunii tiroidiene – 42,67±1,58 ani. În grupul cu CMP s-a determinat o durată mai îndelungată a hipertiroidiei (179,45±18,79 vs 117,0±11,1 luni,  $p < 0,01$ ), la fel ca și o durată semnificativ mai îndelungată a FA (150,45±14,91 vs 93,86±7,81 luni,  $p < 0,01$ ). Perioada de timp de la apariția tireotoxicozei și inițierea terapiei tireostatice a fost de 27,27±2,39 luni pentru bolnavii cu afectare cardiacă organică și de 12,86±2,43 luni, ( $p < 0,001$ ) pentru cei din grupul fără patologie cardiacă structurală (tabelul 1).

Divizarea pacienților după funcția glandei tiroide a evidențiat prevalența subiecților cu hipertiroidie în ambele grupe, dar preponderent printre pacienții cu CMP secundară, unde rata lor a constituit 63,6%, iar în grupul fără CMP – 50%. Din figura 2 se observă că 1/3 dintre pacienții ambelor grupe au avut o funcție tiroidiană normală, iar persoanele cu hipotiroidie au fost în minoritate, dar au avut o rată mai mare în grupul fără afectare cardiacă organică (11,9% vs 4,6%,  $p > 0,05$ ).

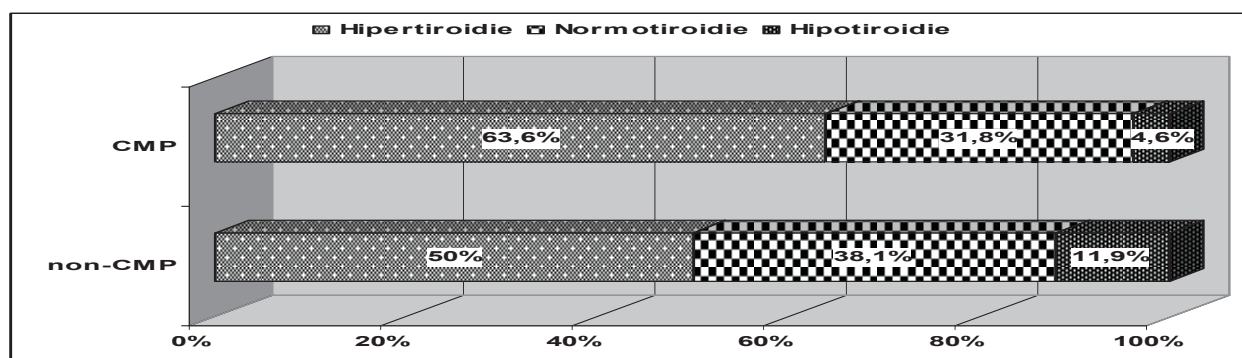


Figura 2. Modificările structurale ale cordului în relație cu funcția glandei tiroide

Asupra dezvoltării CMP tireotoxice pot influența și diverse patologii cardiace și non-cardiace asociate (tabelul 2).

Tabelul 2

**Caracteristica comorbidităților în relație cu funcția contractilă a cordului**

Parametri	Grup I (CMP) n = 22	Grup II (non-CMP) n = 42
Comorbidități	15 (68,18 %)	29 (69,05 %)
Angină pectorală	5 (22,73 %)	2 (4,76 %)*
Infarct miocardic	2 (9,09 %)	1 (2,38 %)
HTA:	13 (59,09 %)	30 (71,43 %)
- gr. I	1 (4,55 %)	3 (7,14 %)
- gr. II	6 (27,27 %)	12 (28,57 %)
- gr. III	15 (68,18 %)	15 (35,71 %)
Afecțiuni valvulare	4 (18,18 %)	4 (9,52 %)
Diabet zaharat	1 (4,55 %)	4 (9,52 %)

Legendă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

Se observă că frecvența afecțiunilor asociate s-a repartizat uniform între grupe, însă o rată semnificativ mai mare printre pacienții cu afectare organică cardiacă a avut angina pectorală (22,73% vs 4,76%, p<0,05). Hipertensiunea arterială (HTA) s-a apreciat mai frecvent la bolnavii fără CMP, iar diabetul zaharat (DZ) s-a repartizat similar în grupele de referință. În studiul chinez pacienții cu modificări cardiace organice au fost semnificativ mai tineri, însă nu s-au deosebit printr-o prevalență mai înaltă a FA, HTA, DZ, tabagismului, frecvența cardiacă medie și durata hipertiroidiei [8].

Semne clinice de insuficiență cardiacă au prezentat toți pacienții (100%) cu afectare cardiacă organică și 97,62% din bolnavii din grupul fără CMP, însă o rată semnificativ mai mare de persoane cu CMP (59,09% vs 4,76%, p<0,001) au avut grade avansate – III-IV (NYHA) ale acestei patologii.

Dilatarea cordului cu hipokinezie globală și afectarea funcției contractile poate fi indusă și menținută de o frecvență cardiacă înaltă. Într-adevăr, la pacienții cu CMP secundară s-a apreciat o alură ventriculară semnificativ mai înaltă decât la cei cu cord normal (118,3 vs 83,7 bătăi/minut, p<0,001).

O complianță joasă la terapia antiaritmică și tireostatică ar putea interveni în mecanismul progresării disfuncției cardiace și persistării CMP. Tratament tireostatic utilizau un număr mai mare de pacienți fără CMP. Remediile antiaritmice: beta-blocantele, amiodarona, verapamila au fost administrate în mod practic similar de pacienții ambelor grupe, în afară de digoxină care a fost menționată mai frecvent de subiecții cu CMP. Se observă o complianță înaltă la tratamentul tireostatic și antiaritmie, mai frecvent apreciată la persoanele fără disfuncție cardiacă (tabelul 3).

Tabelul 3

**Evaluarea complianței la tratamentul recomandat**

Parametri	Grup I (CMP) n = 22	Grup II (non-CMP) n = 42
<b>Tratament tireostatic</b>		
- complianți	2 (9,09 %)	14 (33,33 %)*
- necomplianți	20 (90,91 %)	28 (66,67 %)
<b>Tratament antiaritmie</b>		
- complianți	2 (9,09 %)	11 (26,19 %)
- necomplianți	20 (90,91 %)	31 (73,81 %)

Legendă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

Este important de scos în evidență faptul că 18,18% din bolnavii cu afectare organică a cordului și 9,52% fără modificări cardiace structurale, la momentul rechemării nu primeau nici un medicament.

Durata totală de supraveghere a bolnavilor a constituit  $41,91 \pm 3,03$  luni. În acest răstimp au decedat 13 (10,7%) persoane, prezentând o rată a mortalității de 2 ori mai mică decât cea evidențiată în studiul englez realizat de Osman și coaut. – 24,1% la o perioadă de supraveghere de  $66,6 \pm 0,6$  luni, dintre care 48,9% au decedat de patologie cardiovasculară (câte 14,3% – IC, cardiopatie ischemică, AVC), iar restul – de cancer și septicemie [7]. În studiul de față afecțiunile cardiovasculare au constituit cauza decesului pentru 10 (76,9%) bolnavi, dintre care mai mult de jumătate (6 bolnavi) au suportat AVC fatale, 3 – au murit prin insuficiență cardiovasculară progresivă, iar 1 pacient – prin insuficiență cardiovasculară acută. La un singur bolnav moartea a fost provocată de cancerul tiroidian, iar cauza decesului pentru 2 persoane au constituit-o leucemia și ciroza hepatică.

### **Concluzii:**

1. Cardiomiopatia tireotoxică s-a dezvoltat la 34,4% din pacienți cu FA tireotoxică, iar 3,1% au suportat accident vascular cerebral.
2. Apariția complicațiilor în FA tireotoxică a corelat cu durata hipertiroidiei și aritmiei, inițierea tardivă a medicației tireostatice, rata înaltă a anginei pectorale, precum și cu complianța redusă la tratamentul tireostatic.
3. Rata mortalității pacienților cu FA tireotoxică a fost de 10,7%, cauza cardiovasculară fiind constatată mai frecvent.

### **Referințe bibliografice**

1. Donatelli M., Atrial fibrillation and hyperthyroidism. The results of a retrospective study. În: *Minerva Cardioangiologica*. 1998, no. 46 (5), p. 157.
2. Rozendaal F.P., Thyrotoxicosis in the elderly: aspecific signs may cause a delay in diagnosis. În: *Tijdschr. Gerontology. Geriatry*. 2005, no. 36 (2), p. 77.
3. Klein I., Ojamaa K., Thyroid hormone and the cardiovascular system. În: *New England Journal of Medicine*. 2001, no. 344, p. 501-509.
4. Parle JV., Maisonneuve P., Scheppard M.C. et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. În: *Lancet*. 2001, no. 358, p. 861-865.
5. Arrivie J. et al. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism. În: *Rev. Med. Intern*. 2004, no. 25 (3), p. 207.
6. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al. Thyroid function and carotid wall thickness. În: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004, no. 89, p. 2145-2149.
7. Osman F., Franklyn M.D., Holder R.L. et al. Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After Antithyroid Therapy. În: *Journal of the American College of Cardiology*. 2007, no. 49, p. 71-81.
8. Chung-Wan S., Chun-Yip Y., Chu-Pak L. et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. În: *Heart*. 2007, no. 93, p. 483-487.
9. Peterson P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. În: *Stroke*. 1990, no. 21, p. 4-13.

### **Rezumat**

Reexaminarea peste  $41,91 \pm 3,03$  luni a 64 de bolnavi cu fibrilație atrială și hipertiroidie a evidențiat dezvoltarea cardiomiopatiei tireotoxice la 34,4% din pacienți, iar 3,1% au suportat AVC în perioada de supraveghere. Apariția cardiomiopatiei a corelat cu durata tireotoxicozei și aritmiei, inițierea tardivă a medicației tireostatice, precum și cu complianță redusă la tratamentul tireostatic. Rata mortalității pacienților cu FA tireotoxică a fost de 10,7%, cauza cardiovasculară fiind constatată mai frecvent.

### **Summary**

The repeated examination after  $41,91 \pm 3,03$  month of 64 patients with atrial fibrillation and hyperthyroidism show the thyrotoxic cardiomyopathy development in 34,4% of the patients, furthermore 3,1% of the patients had the stroke during the supervising period. The appearance of the cardiomyopathy depends on the duration of the thyrotoxicosis and arrhythmia, more late starting of the thyrostatic medication and reduced

compliance of the thyrostatic treatment. The mortality rate of the patients with the thyrotoxic atrial fibrillation was 10,7%, due to the frequent cardiovascular cause.

#### **Резюме**

Из 64 пациентов с мерцательной аритмией и гиперфункцией щитовидной железы прошедшие повторное обследование через  $41,91 \pm 3,03$  месяцев – 34,4% имели сердечнососудистые осложнения, выраженные тиреотоксической кардиомиопатией, 3,1% перенесли ишемический инсульт. У больных с тиреотоксической кардиомиопатией была выявлена более продолжительная аритмия, более низкий уровень приема антиаритмиков и тиреостатиков. Уровень смертности составил 10,7%, сердечнососудистая патология была установлена как самая частая причина смерти.

### EVALUAREA PROPRIETĂȚILOR MECANICE ARTERIALE: ASPECTE CLINICE, EXPERIMENTALE ȘI TERAPEUTICE

Nicolae Ciobanu, dr. în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** În lumea occidentală complicațiile bolilor cardiovasculare reprezintă cauza principală a evenimentelor morbide și a mortalității [1]. Numeroase comisii de experți și-au publicat sistemele de clasificare și ghidurile destinate ameliorării diagnosticului, evaluării severității bolii și pronosticului evolutiv al pacienților ce comportă factori de risc cardiovascular. Recomandările subliniază rolul nivelelor înalte ale presiunii arteriale, ale celor de colesterol și glucoză ca factori de risc major, argumentând relații strânse, pozitive și continue cu riscul de boli cardiovasculare, chiar și în limitele de norme maxime admise. Astfel că definiția nivelului care necesită o intervenție curativă este oarecum arbitrară, dar evident necesară, din motive practice aferente pentru evaluarea pacientului, tratamentului ce se impune și costul acestuia.

**Argumentarea evaluării proprietăților mecanice arteriale.** Inițierea și progresiunea afecțiunilor arteriale vasculare este un proces multifactorial, de aceea modificările factorilor de risc individual, examinați în mod izolat, sunt predictorii insuficienți de risc [2]. Și asta pentru că riscul relativ de evenimente cardiovasculare crește în dependență de magnitudinea perturbărilor fiecăruia dintre factorii de risc, de riscul atribuibil populației precum și de procentul populației expuse factorilor de risc tradiționali [3, 4]. Astfel, majoritatea populației expuse unui risc obișnuit sau doar cu modificări minore ale factorilor de risc clasici, care sunt sub pragurile ce impun o intervenție, totuși acționează în concordanță cu impactul negativ asupra integrității peretelui arterial și accelerează dezvoltarea aterosclerozei.

Factorii de risc pentru boli cardiovasculare mediază efectele acestora prin alterarea structurii, proprietăților și a funcției peretelui și componentelor endoteliale ale vaselor arteriale, care variază în diferite paturi vasculare. Detectarea și monitorizarea deteriorărilor subclinice, reprezentând influența cumulativă și integrată a factorilor de risc de afectare a integrității peretelui arterial, face posibilă perfecționarea în continuare a stratificării riscului cardiovascular și permite intervenția precoce pentru a preveni sau atenua progresia bolii [5].

Importanța evaluării integrității peretelui arterial a fost subliniată în studiile care demonstrează, că reducerea funcției pulsatile a arterelor mari reprezintă un factor independent de risc pentru viitoarele evenimente cardiovasculare [6-9]. Dovezile acumulate atestă, că alterarea caracteristicilor pulsatile ale arterelor se instalează în debutul proceselor asociate cu un risc cardiovascular major și pot fi modificate favorabil prin intervenții terapeutice [10-11]. La persoanele în vârstă și în diferite stări de boală, inclusiv în boala coronariană, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, diminuarea funcției pulsatile arteriale sunt recunoscute ca un predictor independent de risc pentru evenimente vasculare [6-9]. De exemplu, Vaccarino și al. [6] a constatat, că creșterea cu 10 mm Hg a presiunii arteriale, utilizată ca măsură a rigidității arteriale (termen generic pentru a descrie rezistența la deformare a arterei), se asociază cu o creștere de 12% a riscului prin boli coronariene și cu 14% a riscului prin insuficiență cardiacă congestivă. Asocierea cu presiunea arterială a persistat și după încorporarea în modelul statistic a altor variabile ale tensiunii arteriale [6]. Creșterea componentei pulsatile a sarcinii hemodinamice poate avea un impact negativ asupra performanței ventriculare și poate limita perfuzia coronariană [12].



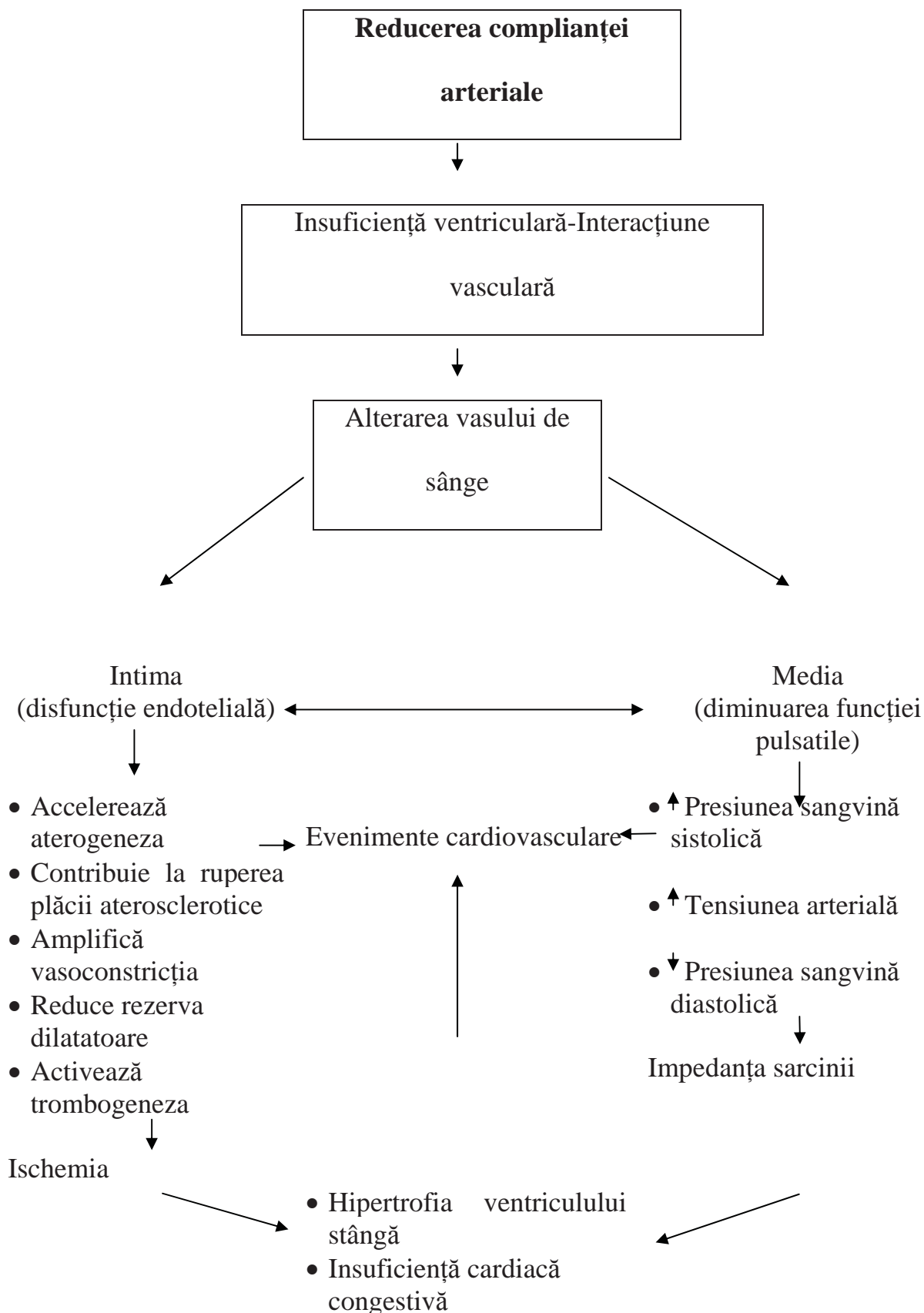


Figura 1. Modul în care complianța arterială redusă poate cauza alterarea vaselor sangvine și predispuie la evenimente clinice precoce

Modificările funcției mecanice a vaselor sangvine pot, de asemenea, influența creșterea și remodelarea tuturor sectoarelor patului arterial, și, posibil, influențează dezvoltarea și progresia bolii vasculare. Rezultatele recente sprijină conceptul că acțiunile cardioprotectoare ale intervențiilor

cu medicamente pot fi dependente, cel puțin parțial, de influența benefică asupra acestor procese în vasele sangvine și nu de simpla modificare a presiunii arteriale [13]. Măsurile, care oferă mai multe informații directe cu privire la modificările de integritate a peretelui arterial în funcție de vârstă și patologie, evident sunt predictive și potențial terapeutice [14]. Consecințele fiziopatologice ale compromiterii caracteristicilor pulsatile ale circulației arteriale sunt prezentate în figura 1.

**Hemodinamica pulsatilă și uniformă în sistemul arterial.** Sistemul arterial constă dintr-o rețea ramificată de conducte elastice și terminale de rezistență înaltă, constituind un filtru hidraulic de conversie a debitului intermitent de la inima în curgere continuă capilară. Pentru o eficiență maximă această funcție urmează a fi realizată cu cât mai puțin posibil cheltuieli de energie. Pentru a minimaliza lucrul cordului în timpul sistolei în acest sistem pulsatil, patul arterial normal asigură o impedanță de intrare redusă (impedanța de intrare este descrisă ca raport al presiunii și fluxului într-un anumit loc, fiind considerată a fi de intrare pentru acest loc pe arborele vascular distal) sau o rezistență a ejecției ventriculului stâng [15]. Aceasta se realizează la periferie, grație elasticității arteriale dezirabile și proporțiilor geometrice necesare pentru o cuplare optimă între ventriculul stâng și circulația periferică. Astfel, circulația periferică asigură o impedanță (descrisă ca rezistență totală fluxului oferit de sistemul arterial), o sarcină asupra cordului, pe care fiziologii și clinicienii au încercat să o cuantifice prin analiza relațiilor reciproce presiune-flux modificat și parametrii conturului pulsului, aferente din efectele îmbătrânirii și ale bolii asupra componentelor structurale și funcționale ale sistemului arterial [24].

În mod tradițional, circulația arterială a fost considerată drept un sistem cu flux continuu, caracterizat de o presiune arterială medie care reprezintă produsul dintre debitul cardiac și rezistența periferică totală. Presiunea diastolică a fost deseori examinată ca mărime substituientă a rezistenței periferice, care este privită ca o aproximație a sarcinii fluxului continuu. Estimarea rezistenței periferice reflectă schimbările tonusului, a densității capilare sau a raportului grosimii peretelui către grosimea lumenului în media vasculaturii arteriole [15]. Mărirea oferă informații despre modificarea calibrului, în special al patului arteriolar și capilar în care se înregistrează cea mai mare rezistență a fluxului. Acționând ca un rezistor variabil, această secțiune a vascularizației realizează funcția de reglare a fluxului de sânge pentru a satisface cerințele tisulare. Hemodinamica continuă abordează conceptual inima ca o pompă ejectoare cu un randament continuu într-o rezistență localizată. Deși acest model descrie o presiune stabilă de perfuzie și un flux de sânge continuu, el ignoră componenta pulsatilă a sarcinii hemodinamice amortizate de proprietățile elastice ale vaselor arteriale de sânge [10].

Forma ondulatorie a pulsului arterial derivă din interacțiunea complexă a volumului sistolic al ventriculului stâng, proprietățile fizice ale arborelui arterial și caracteristicile lichidului în sistem [16]. Principalele componente ale presiunii arteriale includ atât o componentă de echilibru (presiunea arterială medie), cât și o componentă pulsatilă (presiunea pulsului) [15]. Componenta pulsatilă a presiunii este determinată de modelul de ejecție a ventriculului stâng, volumul sistolic și complianța caracteristicilor circulației arteriale [16].

Complianța arterială este definită drept modificare de suprafață, diametru sau de volum arterial sau de pat arterial la o anumită schimbare a presiunii. Complianța arterială, deci, variază în funcție de alterarea proprietăților fizice și geometria vaselor de sânge [17]. Presiunea pulsului pentru orice ejecție a ventriculului și frecvența cardiacă dată va depinde de complianța arterială, precum și de distribuția și magnitudinea reflexiei unde pulsului periferic. Reducerea complianței arteriale sau elevarea rezistenței sistemice va cauza creșterea presiunii arteriale sistolice. Prin contrast, presiunea arterială diastolică crește în cazul majorării rezistenței sistemice, descrescând în cazul diminuării caracteristicilor complianței arterelor centrale; contribuția relativă a fiecărui parametru determinând presiunea diastolică finală [16]. Reducerea presiunii diastolice, asociate cu descrescerea complianței arteriale, se explică prin creșterea fluxului periferic al volumului sistolic în timpul sistolei și afectarea elasticității de recul al aortei, care amortizează declinul tensiunii arteriale în intervalul diastolic. Aprecierea hemodinamicii pulsatile și de amortizare oferă o explicație fiziopatologică pentru paradoxul riscului de boli cardiace coronariene direct influențat de presiunea diastolică, în cazul în care aceasta se examinează independent, și invers raportată în cazul în care presiunea sistolică și diastolică sunt analizate împreună [17].

**Structura vaselor de sânge.** Deși conceptele privind evaluarea directă a proprietăților mecanice ale peretelui vascular sunt tot mai recunoscute în comunitatea științifică, urmează să fie depășite încă bariere importante înainte de o acceptare generală în clinică. Absența unui „standard de aur” pentru estimarea proprietăților mecanice ale peretelui vascular a favorizat apariția unei diversități mari de tehnici și metodologii. Această diversitate face dificilă compararea rezultatelor din diferite laboratoare, dacă nu și imposibilă [18, 19]. Termenii descriptivi, care caracterizează proprietățile mecanice ale arterelor sunt, în general, necunoscuți medicilor, iar relațiile reciproce constitutive dintre descriptorii și omologii lor fiziologici în circulație sunt abstracte și greu de înțeles. Descriptorii individuali reprezentativi ai proprietăților mecanice ale peretelui vascular sunt legați conceptual, nefiind și sinonime [19], și au constituit subiectul unor dezbateri și dispute chiar între experții în domeniu [44-48]. De exemplu, rigiditatea arterială, angajată în calitate de tot ce include termenul complianță arterială, elasticitate arterială (modificarea diametrului sau regiunii ( $\Delta A/A$ ) la o anumită schimbare a presiunii (DP)), modulul de elasticitate (schimbarea în stres la o anumită modificare a extensibilității materialelor peretelui), modulul volum-elasticitate, modulul Young, viteza de propagare a undei pulsatile (viteza de propagare a presiunii sau a undei pulsatile de-a lungul unui segment arterial), impedanța caracteristică (raportul dintre presiune și flux într-o arteră în cazul în care presiunea și unda fluxului nu sunt influențate de reflexia undei), indicele rigidității ( $\beta$ ), complianța capacitivă și complianța oscilatorie fiind ca măsuri reprezentative pentru proprietățile mecanice ale arterelor [20].

Autorii citați confundă în continuare interpretările studiilor, care folosesc diferite tehnici de măsurare a aspectelor proprietăților locale, segmentare sau globale ale vaselor arteriale, asociate cu îmbătrânirea sau boala, sau a modificărilor ca răspuns la intervențiile terapeutice. Metodele care pot furniza estimări cantitative ale proprietăților peretelui arterial sunt prezentate în tabelul 1.

Anatomic, peretele arterial este compus din trei tunici concentrice: tunica intimă, medie și adventicea. Tunica medie formează cea mai mare parte din peretele arterial și este o determinantă principală a proprietăților mecanice ale vaselor. Ea conține materiale elastice, collagen și elastină, adițional la musculatura netedă. În arterele centrale și periferice distribuția collagenului, elastinei și a musculaturii netede diferă semnificativ [21]. Fibrele de elastină, care au un rol major dovedit în formarea rezistenței mecanice a vaselor de sânge la presiuni reduse, și fibrele de collagen suportă cel mai puternic stres mecanic (stresul este descris ca forță pe unitate de suprafață, care produce modificarea tunicii arteriale în secțiune transversală) la presiuni înalte [50]. Vasele arteriale de sânge sunt complexe de structuri tridimensionale, componentele cărora au comportament viguros neliniar, anizotrop și vâscoelastic [22]. Comportamentul mecanic al materialelor anizotrope variază în funcție de direcția de aplicare a stresului, materialele vâscoelastice afișând o dependență de timp ca răspuns la stres sau deformare (deformarea este definită ca raport al modificării în sectorul ( $\Delta A$ ) către sectorul inițial ( $A$ )). În plus, proprietățile peretelui variază în vase diferite, diferă în același vas la presiuni diferite de distensie și se modifică la activarea musculaturii netede din peretele vasului [54]. Natura complexă a materialelor biologice din pereții arteriali nu înseamnă un singur descriptor ci o combinație de descriptori, care pot oferi o caracterizare multilaterală a comportamentului mecanic al vaselor de sânge arterial [17].

Recent a fost subliniat rolul potențial al endoteliului în stabilizarea presiunii pulsatile în sistemul arterial [23]. Ca un singur monostrat de celule, endoteliul manifestă rezistență redusă la întindere, dar poate afecta profund caracteristicile mecanice ale vaselor de sânge prin eliberarea de substanțe vasoactive, care influențează tonusul, structura și creșterea arterială. Dezechilibrul, care favorizează promovarea unor fenomene de procoagulare, vasoconstricție și de creștere, stă la baza factorilor de risc și a stărilor de boală asociate cu creșterea de evenimente vasculare. Alterarea funcției arteriale pulsatile și deficiența controlului tonusului arterial mediat de NO, derivat din endoteliu, sunt asociații obișnuite pentru stările de boală însoțite de o creștere a evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele experimentale [24] asigură suportul conceptului, conform căruia intervențiile care influențează benefic funcția endotelială pot ameliora caracteristicile pulsatile ale circulației arteriale, obiectiv relativ neexplorat, care poate contribui la lansarea activităților de protecție cardiovasculară prin terapie medicamentoasă. Concepția tradițională despre vasele arteriale ca tuburi sau conducte de distribuire pasivă a sângelui către țesuturile periferice este de acum demodată. În schimb, vasele arteriale ar trebui

să fie examinate ca senzori biofizici abili să răspundă la stimuli hemodinamici și neurohumorali, care influențează creșterea, structura și tonusul vasculaturii arteriale [7].

Tabelul 1

**Metode utilizate pentru estimarea proprietăților mecanice ale arterelor**

Metode	Avantaje	Restricții	Informație
<b>Directe</b> Angiografia	Evaluarea diferitor segmente aortice	Costisitoare, invazivă, aplicare clinică limitată	proprietățile regionale ale peretelui
Examen cu rezonanță magnetică	Neinvaziv, nu este limitat de fereastra acustică, se pot examina segmente arteriale multiple	Claustrofobie, costisitoare, disponibilitate limitată, locul de măsurare a TA la distanță	proprietățile regionale ale peretelui
TTE/TEE	TTE neinvazivă, disponibilitate rezonabilă	Costisitoare, TTE limitată de fereastra acustică, metode dependente de operator, TEE invazivă, locul de măsurare a TA la distanță	proprietățile regionale ale peretelui
ET/IVUS transcutană	Metodele transcutane sunt neinvazive; ambele metode sunt reproductibile	Dependente de operator, IVUS invazivă Prin ET – locul de măsurare a TA la distanță, aplicare în cercetări clinice	proprietățile regionale ale peretelui
<b>Indirecte</b> Analiza Fourier a presiunii și unde fluxului	Referință tehnică Informație pulsatilă și stabilă	Costisitoare, invazivă, domeniu de cercetare limitat	Impedanța arterială totală
Raportul volumului sistolic către presiunea pulsului	Neinvazivă, disponibilitate rezonabilă	Estimarea neinvazivă a volumului sistolic necesară, măsurarea TA brahiale	Complianța arterială totală
Viteza unde de puls	Neinvazivă, reproductibilă, potențial vast de aplicare clinică	Limitat cu aorta, erori de estimare a lungimii patului și a distorsiunii unde la propagarea pulsului	rigiditatea arterială segmentară
Analiza conturului pulsului	Neinvazivă, reproductibilă, potențial vast de aplicare clinică	Măsurarea neinvazivă a volumului sistolic, model implicit al sistemului arterial	Estimările complianței derivă din modelul Windkessel

**Notă:** TA – tensiunea arterială; TTE– ecocardiografia transtoracică; TEE– ecocardiografia transesofagiană; ET– urmărire eco; IVUS– ultrasonografie intravasculară

**Modelarea circulației arteriale.** Utilizarea modelelor pentru a reprezenta circulația sau pereții arteriali s-a dovedit a fi utilă pentru interpretarea datelor și facilitează înțelegerea relațiilor dintre fenomenele fizice care se produc în arborele arterial [25]. Cercetătorii au folosit modele analoge pentru a explica modificările sistemului uman arterial în condiții variabile. Analogi ai sistemului circulator

sunt modelele care substituie compartimentele reale ale organismului, cum ar fi pereții vasculari, cu analogi mecanici sau electrici, pentru care relațiile constitutive sunt bine stabilite [14]. Unul din motivele pentru folosirea analogului, mai preferabil decât sistemul arterial actual, rezultă din numărul mare de variabile care afectează proprietățile, răspunsul și controlul circulației umane. Este imposibil de a studia toți acești factori instantaneu sau de a defini clar contribuția variabilei specifice în fenomenele observate. Problema devine și mai complexă în cazul în care se apreciază modul în care variabilele pot interacționa reciproc, rezultatul interacțiunii fiind deseori explicat incomplet. Într-un model analog este posibilă eliminarea sau menținerea nivelurilor fixate pentru cea mai mare parte din parametri și includerea doar a câtorva variabile de interes la momentul dat. Două clase de modele de bază, folosite în studiul dinamicii arteriale, sunt modelele de transmisie liniară sau de propagare a undei și modelele axate pe parametrul redus, cum ar fi modelul Windkessel, care s-a dovedit a fi un caz deosebit de model de propagare [24, 25]. Modelul cel mai simplu Windkessel descrie circulația ca o cameră cu capacitate paralelă (compliance) și componentele de rezistență ca entități concentrate în sistemul arterial. Modelul Windkessel nu poate aprecia, însă, efectele reflexiei undei în contrast cu modelele distributive, care recunosc lucrul undei în sistem. Cu toate acestea, fiecare abordare are restricții, precum și relații derivate, și nu poate reprezenta o descriere completă a fenomenelor fizice care se produc în arborele arterial. Deși ameliorarea reprezentării arborelui arterial poate fi realizată prin creșterea numărului de elemente și a complexității modelelor, costul este o opacifiere a relației dintre procesele fizice în circulație și modelele omologe respective ale acestora.

## EVALUAREA GLOBALĂ A PROPRIETĂȚILOR ARTERIALE

**Evaluarea impedanței în domeniul frecvenței.** Impedanța, un termen împrumutat din teoria tehnologiei electrice, descrie opoziția prezentată de un sistem la un flux. Impedanța de sarcină a arborelui arterial poate fi cuantificată prin analiza relațiilor presiune-flux și parametrii conturului pulsatil aferenți din efectele bolii asupra componentelor structurale și funcționale ale sistemului arterial. Impedanța de intrare se referă simultan la presiunea înregistrată la unda pulsatilă a fluxului în condiții matematice specifice. Proprietățile hemodinamice ale sistemului pot fi cuantificate, în măsura în care conceptul de impedanță permite de a considera inima și arterele separat, iar interacțiunea acestora de a fi înțeleasă ca o funcție de pompă și proprietăți de încărcare. Deoarece presiunea și unda pulsatilă a fluxului sunt periodice și continue, metodele Fourier de calcul al coeficienților seriei pot fi folosite pentru a genera funcția de impedanță. Analiza Fourier implică decompoziția presiunii înregistrate și a undei pulsatile a fluxului într-un spectru de componente cu frecvență unică, fiecare având amplitudinea și faza sa proprie asociată. Modulul la fiecare oscilație armonică este raportul dintre modulul de presiune către modulul fluxului în această oscilație armonică, iar faza în fiecare armonică este diferența dintre faza de presiune și faza de flux în aceeași oscilație armonică. Deoarece impedanța unui pat vascular variază în funcție de frecvență (bătăile inimii), specificațiile complete ale presiunii pulsatile și ale relațiilor fluxului trebuie să ia forma unui spectru de moduli și unghiuri de fază în comparație cu frecvența [26].

Impedanța caracteristică (inversă compliancei arteriale) definește relația dintre presiune și flux într-o arteră sau rețea arterială, în cazul în care presiunea arterială și unda pulsatilă a fluxului nu sunt influențate de reflexia undei [26]. Aceste condiții nu există în sistemul arterial și valorile impedanței de intrare oscilează în jurul valorii impedanței caracteristice din cauza reflexiei undei. Reflexiile undei sunt cunoscute ca exercitând cea mai mare influență în modulele de impedanță la frecvențe joase. La frecvențe mai înalte, impedanța de intrare se apropie de impedanța caracteristică, care a fost estimată în studii hemodinamice anterioare ca medie aritmetică a modulului impedanței de intrare, constituind circa 2-4 Hz. Spectrul impedanței aortice conține informații importante despre starea fizică a circulației arteriale și a fost considerat standard de referință pentru studierea opoziției la ejecția ventriculului stâng.

Utilitatea metodei este limitată de natura sa invazivă, care, în general, necesită plasarea unui cateter în lumenul aortic ceea ce o face nepotrivită pentru studiile clinice. Valorile înregistrate ale modulelor sunt deseori la nivelul zgomotului de fond al aparatelor de înregistrare și impedanța caracteristică, care nu este un parametru standardizat, oferă rezultate contradictorii în ceea ce privește

evaluarea sistemului cardiovascular în stare de sănătate și boală [7, 25]. În cele din urmă, impedanța de intrare nu reprezintă neapărat caracteristicile fizice specifice ale sistemului, deoarece modulul impedanței poate fi modelat cu un număr infinit de elemente și de combinații ale acestora [19].

**Analiza conturului pulsului.** Progresia naturală a multitudinii impresionante de rezultate arată, că creșterea presiunii arteriale sistolice reprezintă un factor determinant de pronostic important al riscului cardiovascular, sugerând că presiunea pulsatilă poate furniza informații suplimentare, adițional la cele furnizate numai de presiunea arterială sistolică [26]. Creșterea rigidității sau pierderea complianței în numeroase artere contribuie la creșterea presiunii pulsatile. Deși presiunea pulsatilă pe artera brahială este un substituent imperfect pentru presiunea în aortă, s-a demonstrat că ea, totuși, reprezintă un predictor independent pentru infarctul miocardic la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă [6-8]. Ea acționează, de asemenea, ca un factor determinant independent al riscului cardiovascular pentru populația vârstnică. Studiile clinice au demonstrat, de asemenea, raportul dintre volumul sistolic și presiunea pulsatilă ca măsură globală aproximativă a complianței arteriale, bazate pe principiul modelării arborelui arterial ca dublu element Windkessel. Complianța arterială totală modificată în mod previzibil la îmbătrânirea pacienților cu hipertensiune arterială, prognozează apariția viitoarelor evenimente cardiovasculare, independent de vârstă și indicele masei ventriculare stângi [8].

Presiunea sistolică și diastolică reprezintă limitele oscilației presiunii în timpul unui ciclu cardiac. O descriere mai completă a interacțiunii complexe dintre ventriculul stâng și proprietățile fizice ale sistemului arterial este furnizată de analiza descriptivă sau cantitativă a conturului pulsului arterial. Pentru veridicitatea analizei, conturul pulsului arterial urmează a fi modificat în mod consecvent și previzibil în funcție de starea de îmbătrânire și stările de boală, asociate cu o creștere a evenimentelor vasculare. Majoritatea savanților, care au studiat presiunea arterială, consecvent și previzibil, au identificat în mod repetat modificări morfologice [26, 27] și, într-o măsură mai mică, modificări ale volumului pulsului digital [28]. În particular, pierderile de undă oscilatorie, care distorsionează partea proximală a declinului diastolic de la o exponențială pură, reprezintă un marcher precoce și sensibil al alterării tonusului patului vascular în stările de îmbătrânire și de boli asociate cu o creștere importantă a evenimentelor vasculare [28]. Această caracteristică morfologică, probabil, provine din reflexia și amortizarea rezonanței, care se produce în arborele arterial cu locul principal de reflexie originar din arterele mai mici și arteriole [28, 14].

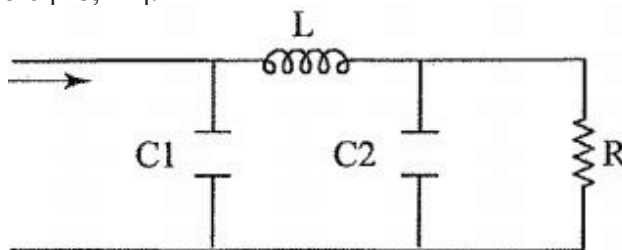


Figura 2. Modelul Windkessel modificat al sistemului arterial

**Notă:** C1– complianță proximală; C2– complianță distală;  $i_m$ , influx sistemic; L – inerție; R – rezistență vasculară sistemică

Caracteristica secundă a modificării conturului pulsului în funcție de vârstă este descrisă pentru regiunea carotidă, radială și femurală, fiind înregistrată prin tonometria transcutană, implicând atenuarea declinului diastolic [28]. Modificarea morfologică progresivă în conturul pulsului arterial, în cele din urmă, rezultă cu incidente precoce ale undei de presiune rezumate la retrogradarea undei de presiune reflectate pentru a eleva tensiunea arterială sistolică [80]. Aceste modificări ale conturului pulsului presiunii arteriale și ale volumului pulsului pot fi prezentate într-un mod descriptiv, dar derivarea relațiilor cantitative la alterarea proprietăților mecanice ale arterelor necesită o modelare a sistemului arterial.

Creșterea rezistenței periferice a fost mult timp considerată ca fiind o particularitate hemodinamică a adaptărilor vasculare descrise, asociate cu hipertensiune arterială persistentă, fiind angajată ca parametru de selecție pentru monitorizarea efectului intervențiilor medicamentoase [15]. Această

abordare a stării de echilibru ignoră fenomenul pulsatil, care se produce în circulația arterială, și progresia logică la aprecierea acestui model Windkessel sau funcția amortizoare a arterelor introduce pentru modelul cu arborele arterial funcția capacitivă în paralel cu o rezistență terminală. Deși conceptul Windkessel a fost criticat la unele nivele [20], numeroși fiziologi și bioingineri continuă să exploateze cu succes utilitatea modelelor simple reduse de circulație la reprezentarea sarcinii asupra inimii sau la interpretarea sarcinii în termeni ai proprietăților mecanice ale circulației arteriale [7, 29, 30].

Autorul prezentului studiu și alți cercetători [23, 31, 32] au realizat un model Windkessel modificat (figura 2) pentru a interpreta evoluția formei undei arteriale în timpul diastolei în termeni de complianță, inerție și rezistență în sistemul arterial. Conceptul Windkessel reprezintă un parametru general de abordare non propagativă pentru interpretarea modificărilor proprietăților mecanice arteriale și nu poate explica propagarea undei în sistemul arterial [32]. Modelul Windkessel simplu cu un condensator în paralel cu o rezistență terminală nu poate, în consecință, lua în considerare amplificarea undei sau unda diastolică secundară celei diastolice, care rezultă din reflexia undei pulsului în circulația arterială. Unii cercetători au selectat minimizarea efectelor de distorsiune în unda pulsatilă a presiunii diastolice, angajând o metodă de estimare a complianței [33]. Deși contractele de energie între toate elementele într-un model Windkessel modificat pot fi considerate, pentru distorsiunile în conturul presiune-puls, produse la reflexia undei, aceste modificări sunt interpretate în model ca elemente de complianță, rezistență și inerție alterate.

Pentru calcularea parametrilor de bază în model (valorile complianței, inerției și rezistenței, care descriu declinul presiunii în diastolă) nu există o soluție unică, iar pentru estimarea debitului cardiac prin abordare neinvazivă folosește un algoritm care încorporează presiunea undei pulsului arterei radiale. Un punct forte al acestei abordări este modificarea parametrilor de bază obținuți în model în mod consecvent și în funcție de vârstă și stările de boală asociate cu creșterea evenimentelor vasculare [5, 23, 32]. În particular, reducerea complianței arterelor mici, care reflectă amplitudinea, durata și frecvența joasă a undei diastolice secundare, reprezintă un marcher precoce al anomaliilor vasculare în sistemul arterial. În funcție de vârstă și gen, frecvența cardiacă și tensiunea arterială sunt controlate ca variabile de bază, această măsurare identificând structurile sau tonusul vascular modificat în diabetul zaharat și în tabagism, care nu se caracterizează prin modificări ale debitului cardiac sau ale rezistenței periferice. Fie că s-a analizat calitativ sau cantitativ, analiza presiunii undei pulsului arterei radiale, obținute prin tonometria cu aplanăție sau volumul digital de impulsuri – prin fotopletomografie, oferă instrumente valoroase pentru studierea efectelor hemodinamice ale intervențiilor medicamentoase [23, 28].

În încercarea de a determina presiunea centrală aortică din undele arteriale periferice au fost testate o serie de tehnici [33]. O caracteristică a undei centrale aortice este vârful tensiunii sistolice arteriale întârziat, care poate reprezenta o manifestare a reflexiei undei pulsului și a timpului său de tranzit de la locusurile de reflexie periferice către rădăcina aortică. Cu îmbătrânirea, vârful sistolic întârziat, în cele din urmă, conduce la creșterea vârfului presiunii undei incidentale în sistola precoce și rezultă cu creșterea sarcinii impedanței asupra contracției ventriculului stâng. Anterior, estimarea presiunii aortice centrale și creșterea undei incidentale a presiunii s-a limitat la analiza curbanelor carotidiene ale pulsului, obținute la tonometria prin aplanăție [34]. Aplanăția eficientă a acestei artere este dificilă, la pacienții în etate fiind dificilă identificarea punctului de inflecție pe linia ascendentă sistolică. Recent, s-a reușit estimarea undelor aortice centrale din presiunea arterei brahiale și radiale, bazându-se pe determinarea funcției de transfer al presiunii între locațiile arterelor periferice și centrale [33].

O serie de investigații folosind această abordare [34-36] au raportat modificări previzibile ale indicelui dat, în funcție de vârstă și starea de boală. Cu toate acestea, utilizarea funcției de transfer general poate demonstra erori și variații cantitative semnificative la estimarea indicelui de augmentare central [21, 37]. Aceasta poate necesita o filtrare a datelor la frecvențe joase, în scopul de a reduce perturbațiile funcției de transfer general. Întrucât media funcției de transfer pare a fi utilă în prognozarea presiunii aortice pentru estimarea parametrilor, cum ar fi indicele de augmentare, diferențele funcției de transfer individual la pacient fac această măsură mai puțin robustă [37].

Evaluarea simultană a indicelui de augmentare, obținut utilizând funcția de transfer a presiunii

și viteza undei pulsului, folosit ca o estimare a rigidității aortice, a relevat o corelație pozitivă, dar modestă ( $R=0,29$ ) [38]. În acest studiu, doar 9% din variația vitezei undei de puls au fost explicate sau cuantificate pentru variația indicelui de augmentare. Studii invazive cu examinarea consecințelor hemodinamice asociate cu administrarea sublinguală a gliceril trinitratului au demonstrat modificări marcate ale undei presiunii aortice centrale și reducerea semnificativă a presiunii arteriale fără vreo modificare a vitezei undei de puls aorto-femorale. Aceste și alte date obținute din analiza volumului digital al undei au demonstrat, că modificări marcate în morfologia undei arteriale, care ar influența profund indicele de augmentare, pot apărea fără vreo modificare a timpului de tranzit al pulsului, indicând schimbarea rigidității aortice. Rezultatele se explică prin ameliorarea impedanței ajustate la locurile de reflexie periferice, ca răspuns la administrarea gliceril trinitratului, care produce independent modificarea proprietăților mecanice ale aortei. Spre regret, publicațiile recente [34-36] identifică fără echivoc creșterea indicelui de augmentare ca fiind sinonim al creșterii rigidității arteriale. Deși în anumite circumstanțe poate fi așa, trebuie accentuat că aceasta este o presupunere speculativă, bazată, în exclusivitate, pe schimbarea descriptivă a morfologiei undei.

### EVALUAREA REGIONALĂ A PROPRIETĂȚILOR ARTERIALE

**Viteza undei de puls.** Faptul, că unda pulsului se va deplasa mai repede într-un tub rigid, comparativ cu un tub extensibil, permite estimarea proprietăților mecanice regionale ale peretelui. Pentru a măsura viteza undei de puls, două presiuni sau unde ale fluxului sunt înregistrate separat, la o distanță cunoscută, pentru a determina cu precizie întârzierea între undele înregistrate. Magnitudinea mică a întârzierii și originea diferită a undei proximale și a celei distale, grație reflexiei în sistemul arterial, face dificilă măsurarea întârzierii transmisiei. „Piciorul” undei, care este puțin predispus la distorsiunea cauzată de unda de reflexie, este deseori folosit ca punct de reper pentru determinarea întârzierii tranzitului. Lipsa unei definiții exacte a ceea ce constituie „piciorul” undei poate produce erori de precizie la calcularea vitezei undei de puls [39].

Înregistrarea corectă a distanței dintre traductoarele de presiune poate produce, de asemenea, erori de măsurare. Viteza undei de puls este sensibilă la modificări ale ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale și modificările nesemnificative ale proprietăților peretelui arterial nu pot fi estimate între indivizi, deoarece datele generate pot manifesta dispersiune considerabilă în intervalul dat de vârstă [40].

Numeroase studii relatează modificări ale vitezei undei de puls ca reflectare a modificării rigidității materialelor peretelui în segmentele arteriale. Rigiditatea arterială sau opoziția față de deformarea materialelor peretelui, este un termen generic și definit mai puțin precis, comparativ cu modulul de elasticitate [17]. Ecuatiile matematice se folosesc pentru cuantificarea relației dintre viteza undei de puls și modulul elastic, care reprezintă schimbarea în stres pentru o anumită modificare a materialelor peretelui arterial. Formula Moens-Korteweg presupune, că viteza undei de puls depinde doar de diametrul vasului, vâscozitatea sângelui și proprietățile locale ale peretelui arterial. Deoarece viteza undei de puls este proporțională cu rădăcina pătrată a modulului elastic, ea nu este deosebit de sensibilă la modificarea proprietăților mecanice ale materialelor peretelui și nici studiul nu relatează schimbări ale parametrilor modulului elastic cu manifestări clinice. Cu toate acestea, studierea vitezei undei de puls este o metodă, care a rezistat de-a lungul anilor, angajată în studiul proprietăților peretelui arterial și până în prezent fiind singura metodă neinvazivă, care s-a dovedit a fi un predictor independent al consecințelor în rândul populației cu risc major [40-42]. Spre regret, utilitatea stratificării riscului ulterior la pacienții deja desemnați ca fiind cu risc major, care ar trebui să administreze tratament optim pentru reducerea riscurilor, are o valoare clinică limitată.

### EVALUAREA LOCALĂ A PROPRIETĂȚILOR ARTERIALE

**Tehnici de urmărire Eco.** Pentru determinarea proprietăților mecanice ale peretelui vascular au fost descrise o serie de metode cu utilizarea măsurării simultane a presiunii pulsului și a diametrului (sau a zonei) arterial modificat. Unele dintre aceste tehnici sunt invazive și, astfel, nu sunt potrivite pentru studii clinice [43]. Tehnicile ultrasonografice au fost angajate pentru a studia proprietățile locale ale peretelui arterial pe segmentele radial, brahial, carotidian, femural și aortic. Metodele



neinvazive de urmărire Eco folosesc tehnici de măsurare separată, cu ultrasunete, a peretelui arterial anterior/posterior, în funcție de timp, în timpul ciclului cardiac [43]. Undele presiunii sângelui pot fi înregistrate simultan, deși măsurările diametrului se fac în diferite locuri. Alinierea conturilor se realizează prin ajustarea „piciorului” undeii presiunii cu „piciorul” diametrului undeii. Contribuția relativă a componentelor peretelui arterial în proprietățile fizice ale vasului sunt determinate de angajarea modelelor peretelui arterial [21].

O inovație ulterioară a fost folosirea unei manșete umplute, care permitea măsurarea proprietăților mecanice ale arterei brahiale adițional la o serie de presiuni transmurale [43]. Aceste studii fiziologice elegante, care au evidențiat relația complexă dintre tonusul musculaturii netede și proprietățile mecanice ale peretelui arterial, au devenit obiectul numeroaselor controverse și litigii în literatura de specialitate [23]. Cu toate acestea, în pofida acestui grad de sofisticare, modificările parametrilor derivați, care descriu proprietățile mecanice ale arterelor, nu se schimbă în mod necesar în același mod, ca răspuns la intervențiile farmacologice care modifică tonusul musculaturii netede. Cercetările realizate de Bank și al. [43] atestă, că caracteristicile populației, tipul arterei studiate, gradul de vasodilatare indus de intervenția cu medicamente și metoda folosită pentru studierea proprietăților mecanice ale peretelui influențează semnificativ parametrii derivați. Metodele necesită echipamente costisitoare, un grad înalt de expertiză tehnică, examinarea cu ele este de lungă durată și, deci, nu sunt potrivite pentru studiile în populații numeroase. În plus, descriptorii musculaturii arteriale antrenate în capacitățile mecanice parietale nu se modifică (și în mod paradoxal – se pot ameliora) în funcție de vârstă și hipertensiune arterială, stările de boală asociate cu risc cardiovascular major. Evident, parametrii ce țin de funcția pulsatilă a arterelor derivate din aceste locuri vor furniza informații limitate privind depistarea bolii sau monitorizarea efectelor intervențiilor terapeutice.

#### **ASOCIAȚII ALE FACTORILOR DE RISC ȘI ASPECTELE TERAPEUTICE**

**Vârsta.** Înțelegerea modificărilor fiziologice de vârstă în sistemul arterial este esențială în scopul aprecierii influenței vârstei asupra dezvoltării bolilor cardiovasculare și răspunsului la tratamentul administrat. O problemă majoră în studierea efectelor vârstei asupra sistemului cardiovascular se referă la separarea modificărilor de vârstă de modificările eferente din boală [16]. Efectele de îmbătrânire asupra vasculaturii arteriale sunt eterogene, iar proprietățile mecanice ale vaselor de sânge variază în funcție de regiunea vasculară examinată [40]. Examinarea localizată a proprietăților mecanice parietale folosind tehnologia de urmărire Eco a relevat, că modificările de vârstă în segmentele arterelor elastice și musculare sunt neomogene [45]. Este în general acceptată opinia, că modificările structurale de vârstă în aortă conduc la rigidizarea sau reducerea distensibilității (o proprietate intrinsecă a materialelor peretelui) în acest segment arterial [45]. Aceasta contrastează cu rezultatele altor cercetări pe arterele musculare radiale și brahiale, care indică complianță, nu neapărat redusă cu vârsta, majorată la femei, și absența unor relații între vârstă și distensibilitatea acestui vas [44].

**Ateroscleroza și hipercolesterolemia.** Ateroscleroza alterează morfologia țesutului arterial într-un mod extrem de variat și complex, sfidând o caracterizare simplă [22]. La persoanele în vârstă, viteza undeii aorto-femorale crește la subiecții cu ateroscleroză detectată în diferite locuri ale arborelui vascular. Unele cercetări, însă nu toate [135], susțin relația între boala coronariană și rigiditatea aortică, iar valorile vitezei undeii aortice au fost propuse ca substituent util pentru ateroscleroza patului coronarian [45-46]. Cu toate acestea, studierea locală a proprietăților mecanice ale peretelui vascular, predominant în jurul plăcii lipidice, relevă o reducere (mai frecvent, decât o creștere) a rigidității peretelui arterial [22]. Deci, plăcile lipidice vulnerabile, expuse la fisurare și ruptură, puțin probabil că vor fi identificate prin modificările vitezei undeii de puls. Ateroscleroza este o boală neuniformă și o viteză mare a undeii de puls, ceea ce reprezintă o măsură generală a întregului segment arterial examinat, probabil, identifică cea mai extinsă calcificare distribuită în toată aorta [22, 27].

Reflexiile presiunii undeii de puls se produc în orice neconcordanță de impedanță și sunt considerate originare, în special, din patul arterial periferic, magnitudinea reflexiei modificând-se semnificativ în funcție de modificările tonusului vascular [46]. Vasodilatarea cauzează reflexia undeii grație amplificării impedanței adaptate, în timp ce vasoconstricția – produce efect opus. Tonusul vascular și reactivitatea alterată caracterizează starea de boală, cum ar fi hipertensiunea arterială, insuficiența

cardiacă, diabetul zaharat și ateroscleroza. Întrucât relația dintre hipercolesterolemie și modificările proprietăților mecanice ale arterelor mari este controversată [11, 47], defectul vasodilatării mediate endotelial, ca răspuns la stimuli fizici sau farmacologici, este o constatare echivocă [48]. Suprafața vastă a endoteliului microvasculaturii, comparativ cu vasele mai mari, înseamnă consecințe ale reactivității vasculare compromise mai evidente în această regiune a circulației [49]. Reactivitatea microvasculară alterată, care este o manifestare precoce „în aval” a semnelor subclinice de hipercolesterolemie și ateroscleroză, poate afecta ajustarea impedanței și a modulului de reflexie a undei. Astfel, modificarea undei arteriale poate identifica alterarea tonusului, predominant în arterele mai mici și arteriole, drept consecință a disfuncției endoteliale care însoțește factorii de risc cardiovascular tradiționali. Administrarea de NO donatori și inhibitori ai sintezei de NO, derivat din endoteliu, care acționează predominant asupra arterelor mici și asupra arteriolelor, producând vasodilatare și vasoconstricție, respectiv, influențează profund reflexia undei, cauzând modificări caracteristice de morfologie a presiunii pulsului [23].

**Hipertensiunea arterială.** Prin creșterea pasivă a presiunii de distensie a pereților vasculari, presiunea arterială elevată va afecta caracteristicile de complianță a sistemului arterial [50]. În consecință, reducerea complianței arteriale este o constatare benefică în hipertensiunea arterială, indiferent de locul și metoda de măsurare [16]. Este reducerea complianței doar o consecință a presiunii arteriale înalte sau reprezintă o alterare a proprietăților peretelui în hipertensiune – un aspect ce persistă drept obiect al unor controverse considerabile [10, 19]. Intuitiv se poate presupune, că creșterea și remodelarea vascularizării în hipertensiune alterează descriptorii mecanici ai proprietăților parietale arteriale [50]. În mod paradoxal, o reducere a modulilor elastici ai elementelor constitutive ale peretelui poate servi pentru normalizarea stresului peretelui, în pofida unei creșteri a grosimii peretelui [51]. Situația devine și mai complexă în cazurile, în care presiunea arterială se consideră că coexistă frecvent cu alți factori de risc cardiovascular, care în mod independent pot modifica structura și tonusul vaselor arteriale [31]. Un studiu recent [51], de asemenea, atestă că proprietățile mecanice ale arterelor la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată și la pacienții cu hipertensiune sistolică-diastolică sunt diferite.

Beneficiile terapeutice ale medicamentelor antihipertensive asupra sistemului cardiovascular includ două efecte majore: efectul aferent din reducerea presiunii arteriale și efectul direct al medicamentelor asupra peretelui vascular [19]. În numeroase studii, însă, nu este posibilă diferențierea modificării proprietăților mecanice arteriale, ca rezultat al influenței medicamentelor asupra presiunii arteriale, de modificările similare la influența directă a medicamentelor asupra peretelui vascular [23]. Cercetările pe animale sugerează că terapia medicamentoasă, care influențează benefic funcția vaselor sangvine în mod direct, poate ameliora proprietățile mecanice ale vasculaturii, independent de modificările presiunii arteriale. Într-un model de hipertensiune pe șobolan un vasodilatator direct și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei au redus presiunea medie arterială și rezistența periferică, comparabil cu efectul exercitat doar de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei, reducând semnificativ masa ventriculului stâng [52]. Regresia diferențială a hipertrofiei ventriculare stângi a fost atribuită efectului benefic asupra sarcinii pulsatile, exercitate doar de inhibitorul enzimei de conversie. O diversitate de factori cardiovasculari și non-cardiovasculari modelează masa ventriculară stângă [52]. Unele studii sugerează existența unei relații între alterarea funcției arteriale pulsatile și masa ventriculului stâng, alte studii nu au putut confirma existența relației cu indicele de augmentare sau cu viteza undei de puls. Roman și al., în cercetările realizate [52], a constatat, că descriptorii selectivi ai funcției arteriale pulsatile se asociază cu masa ventriculară stângă, în timp ce alții nu demonstrează vreo relație independentă.

Efectele tratamentului medicamentos asupra structurii și funcției cardiace și vasculare sunt complexe și implică o serie de mecanisme concurente. În consecință, caracterul contradictoriu al rezultatelor prezentate în literatura de specialitate nu este surprinzător. Unii exploratori afirmă, că efectele individuale ale medicamentelor asupra caracteristicilor arteriale pulsatile pot fi interpretate doar în mod general și direcțional. În numeroase cercetări [12, 19] se menționează, că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, doze mici de preparate diuretice și nitrovasodilatoarele ameliorează caracteristicile de complianță a arterelor. Aceasta, de asemenea, se produce și în cazul antagoniștilor

de calciu, în timp ce antagoniștii  $\beta$ -receptorilor necardioselectivi, în special, par să prezinte influențe benefice ne semnificative asupra proprietăților mecanice ale peretelui în hipertensiune. Efectul dezamăgitor al  $\beta$ -blocantelor, în acest sens, trebuie examinat având în vedere beneficiile demonstrate de acești compuși în cercetări clinice de mari proporții. Terapia medicamentoasă care coboară presiunea arterială la pacienții hipertensivi, ameliorează rezultatele clinice [53, 54]. Urmează a se constata dacă îmbunătățirile ulterioare ale rezultatului depind de modul în care se coboară presiunea arterială (prin influența atât a hemodinamicii pulsatile, cât și a celei de echilibru) sau de influența favorabilă asupra peretelui arterial (prin efecte directe asupra endoteliului și proprietăților parietale) [55].

**Diabetul zaharat și rezistența la insulină.** Deși diabetul zaharat se caracterizează printr-o creștere a glucozei în sânge, această patologie reprezintă o componentă a unui sindrom metabolic complex. Având în vedere caracterul eterogen al bolii, nu este surprinzător faptul că în diabetul zaharat de tip I și de tip II au fost descrise diferențe de structură și funcție vasculară [56, 57]. Este în creștere numărul de cercetări care au elucidat, utilizând diverse metode, proprietățile mecanice ale arterelor în diabetul zaharat de tip I și de tip II [56-60]. Viteza undei de puls s-a dovedit a fi metoda cea mai frecvent utilizată în investigațiile anterioare pentru studierea influenței diabetului zaharat asupra proprietăților arterelor mari. Majoritatea studiilor, însă nu toate, atestă o creștere a vitezei undei de puls, în comparație cu pacienții din lotul de control. Folosind tehnici cu ultrasunete, modificări locale ale proprietăților mecanice parietale în diabetul zaharat au fost raportate în diferite regiuni vasculare [58, 60], dar aceasta nu este o descoperire universală. În contrast, în diabetul zaharat de tip I și de tip II mulți ani în urmă au fost detectate anomalii coerente în conturul presiunii arteriale. [85, 75, 76]. Descrisă inițial de către Lax și Feinberg [62], modificarea morfologică principală reflectă diminuarea amplitudinii și a duratei undei oscilatorii în diastola proximală, identificând o afectare precoce a vaselor în diabetul zaharat, anterior detectării complicațiilor vasculare ale bolii. Trierea factorilor de risc cardiovascular, care însoțesc diabetul zaharat de tip II poate, de asemenea, detecta subiecții non-diabetici cu toleranță normală la glucoză. Studiile anterioare atestă, că la persoanele cu diabet zaharat de tip II [61] și la subiecții sănătoși fără diabet zaharat [62] variabilele sindromului de rezistență la insulină pot fi asociate cu măsurările rigidității arteriale.

**Insuficiența cardiacă.** Cordul în insuficiență este foarte sensibil la stările de încărcare a arterelor [62]. Aceste stări de sarcină, în general, au fost evaluate în termeni de sarcină ventriculară stângă nepulsatilă, cu mai puține informații disponibile privind efectele sarcinii pulsatile cu care se confruntă inima în insuficiență. Presiunea pulsului, ca indice al rigidității arteriale, s-a dovedit a fi un predictor independent și puternic al riscului de insuficiență cardiacă congestivă la pacienții în vârstă [15, 17]. La pacienții cu insuficiență cardiacă studiile invazive cu măsurări ale impedanței aortice au relevat valori reduse și normale ale impedanței [26]. O descreștere a caracteristicilor complianței arterelor carotide și brahiale a fost documentată în insuficiența cardiacă cronică, dar această constatare nu se referă și la artera radială. Cercetările realizate pe modele de disfuncție ventriculară stângă la animale sugerează, că alterările funcției pulsatile arteriale pot preceda modificările rezistenței vasculare periferice, dar acestea necesită confirmare [63]. În ceea ce privește efectul intervențiilor farmacologice, ameliorarea condițiilor de încărcare pulsatilă la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost demonstrate cu nitroprusiat, dobutamină și cu inhibarea enzimei de conversie a angiotenzinei [16].

**Terapia hormonală de substituție.** O serie de cercetări au studiat efectul terapiei hormonale de substituție asupra proprietăților peretelui arterial [64-66]. S-a demonstrat, că terapia hormonală de substituție influențează favorabil proprietățile mecanice ale vaselor sangvine în postmenopauză [65]. Cu toate acestea, hormonii de sex feminin nu par a influența asupra proprietăților peretelui arterial în timpul ciclului menstrual normal [64] și studii cardiovasculare invazive nu au evidențiat beneficiu semnificativ de dinamică parietală arterială la administrare acută de estrogen [63].

**Exercițiul fizic.** Numeroase modalități au fost angajate pentru a studia efectul exercițiului fizic asupra proprietăților mecanice ale peretelui [66-69]. Majoritatea rapoartelor sugerează, că exercițiul fizic de durată influențează favorabil proprietățile mecanice ale peretelui, comparativ cu sedentarismul [66, 68]. Exercițiile aerobice pot, de asemenea, atenua rigiditatea, asociată cu vârsta, a arterelor mari [66]. Cu toate acestea, situația poate fi diferită în ceea ce privește rezistența mușchiului sportivilor cu experiență, în cazul în care rigiditatea sporită în circulația arterială a fost examinată în comparație cu persoanele cu un mod sedentar de viață [69].

**Tabagismul.** Puține studii au investigat efectele pe termen lung ale tabagismului asupra proprietăților peretelui arterial [70]. Rezultatele sunt contradictorii și, probabil, depind de metoda folosită pentru a descrie schimbările proprietăților mecanice parietale. Modificările morfologiei undei, detectate la fumătorii cronici, comparativ cu subiecții care nu au fumat, ar părea să desemneze arterele mici și arteriolele ca locusuri predominante de instalare a alterărilor vasculare la aceste persoane [28].

**Intervenții alimentare.** Schimbările regimului de alimentare pe termen scurt au dovedit că modifică caracteristicile pulsatile ale circulației arteriale. Modificarea proprietăților mecanice ale peretelui în aceste studii par să reprezinte efectele directe asupra peretelui arterial, deoarece indicatorii hemodinamici tradiționali, în mare măsură, nu au fost influențați de intervențiile dietetice. La subiecții normotensivi, un regim alimentar cu restricție de sodiu se asocia cu o ameliorare a rigidității arteriale. Distensibilitate arterială redusă și valori reduse ale complianței au fost documentate la subiecții cu sensibilitate la sare, comparativ cu subiecții hipertensivi, cu rezistență la sare. Anterior am menționat, că suplimentarea alimentelor cu acizi grași  $\omega$ -3 îmbunătățește caracteristicile complianței circulației arteriale, independent de modificarea variabilelor hemodinamice de echilibru [24]. Ulterior, alte grupuri au relatat, că acizii grași  $\omega$ -3, derivați din uleiul de semințe de in, îmbunătățesc, de asemenea, indicatorii complianței arteriale [70]. La femeile în perimenopauză și în menopauză, administrarea de isoflavone derivate din soia sau din trifoi roșu, de asemenea, are un impact benefic asupra caracteristicilor pulsatile ale vaselor arteriale [24, 70].

În concluzie, am vrea să rezumăm, apreciind că îmbătrânirea arterelor este substratul pe care acționează factori de risc, alterând structura și funcția arterială, și influențând dezvoltarea bolii și apariția de evenimente vasculare. Utilitatea angajării oricărui dintre proprietățile mecanice ale peretelui pentru perfecționarea ulterioară a stratificării riscului se bazează pe ipoteza, că factorii de îmbătrânire a populației și de risc cardiovascular modifică capacitățile peretelui arterial într-un stadiu precoce, în mod consecvent, progresiv și previzibil. Aceasta este departe de certitudine și un număr tot mai mare de cercetări atestă eterogenitatea proprietăților peretelui, care depind, în parte, de indicatorii demografici în populație, durata bolii, starea de boală și regiunea vasculară studiată. Având în vedere complexitatea circulației arteriale, toți cercetătorii recurg la compromisuri în cazurile în care sunt studiate proprietățile fizice ale arterelor, deoarece nici o măsură nu reprezintă descrierea completă a proprietăților parietale și toate metodele prezintă restricții teoretice, tehnice și practice.

În pofida acestor restricții, parametrii relativ neprelucrați, care reflectă alterarea funcției pulsatile a arterelor, pot furniza informații importante de pronostic clinic. Recunoașterea faptului, că predictorii presiunii pulsului, independent ai presiunii arteriale sistolice și diastolice, ai unui viitor risc cardiovascular atestă importanța fiziopatologică a alterării funcției pulsatile arteriale, dar, de asemenea, ridică cerințele față de totalitatea metodologiilor neinvazive în afiliajul riscului ulterior. Măsurarea presiunii pulsului nu necesită o pregătire specială, este simplă calcularea ei și poate fi realizată cu regularitate de către personal în clinică sau în condiții de ambulatoriu. Aceasta sugerează, că valoarea predictivă a măsurării apare ca una generalizabilă a populației cu risc.

Extinderea presiunii pulsului marchează prezența unor deteriorări ale peretelui arterial și acționează ca un factor de risc pentru progresia accelerată a bolii. Cu toate acestea, parametrul furnizează informații limitate cu privire la interacțiunea ventricular-vasculară și reprezintă o manifestare relativ tardivă a deteriorării capacităților peretelui arterial. Descoperirile recente în tehnologie au facilitat dezvoltarea și perfecționarea diverselor abordări neinvazive pentru studierea funcției arteriale pulsatile. Până în prezent, doar viteza undei de puls s-a dovedit a fi un predictor independent al consecințelor cardiovasculare, chiar și în rândul populației cu risc major. Măsura este, probabil, dominată pentru modificările componentelor structurale ale peretelui aortic, care, probabil, reflectă boala instalată și avansată.

Modificările precoce și coerente, care apar în morfologia undei de puls, sugerează că reprezentarea descriptivă a conturului pulsului poate acorda posibilități de stratificare a riscului. În tinerețe această formă de undă descrie cuplajul optim între ventriculul stâng și circulația arterială. S-ar părea intuitiv atrăgătoare restabilirea acestei situații favorabile, modificate prin efectele îmbătrânirii și a bolilor cu compromiterea proprietăților arteriale, prin utilizarea intervențiilor terapeutice, care influențează atât dinamica arterială de echilibru, cât și cea pulsatilă. Informațiile suplimentare obținute prin

transformarea sau modelarea datelor referitoare la undă, adaugă un grad de complexitate în analiza descriptivă a undelor pulsatile arteriale. Parametrii obținuți folosind aceste abordări, pot fi utilizați în clinică, dar această afirmație necesită testare în studii de proporții.

Medicii trebuie să știe, că indicatorii proprietăților mecanice ale arterelor vor furniza informații valabile pentru ghidarea procesului de luare a deciziei clinice. Vor ajuta măsurările proprietăților peretilor arteriali la stratificarea riscului clinic și la ghidarea intervențiilor terapeutice? Poate fi substituită evoluția pozitivă a rezultatelor clinice cu evoluția pozitivă a rezultatelor măsurărilor? Clinicienii vor examina aceste întrebări prin prisma măsurărilor surogate anterioare, ajustate ca substituenți pentru evenimentele clinice ulterioare și care s-au dovedit a fi periculos de eronate. Diverși descriptorii ai proprietăților mecanice, menționați în această sinteză de literatură, sunt afectați de factorii de risc și stările de boală asociate cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare. Sunt necesare studii longitudinale în populație pentru a demonstra, că alterările progresive ale acestor parametri sunt însoțite într-o măsură mai mare de consecințe clinice adverse. De asemenea, sunt necesare trialuri randomizate ale intervențiilor, cu analiza rezultatelor clinice finale, pentru a demonstra asocierea independentă a ameliorării proprietăților mecanice ale peretelui cu un pronostic clinic favorabil. Extinderea tehnicilor neinvazive din ultima perioadă permit acumularea acestor date clinice importante. Asemenea informații vor fi importante pentru a convinge clinicienii să excludă costul, timpul și efortul, necesare pentru înregistrarea parametrilor funcției arteriale pulsative, în procesul de ghidare a deciziilor clinice în activitatea curentă.

#### Referințe bibliografice

1. Petersen S., Mockford C. and Rayner M. for the British Heart Foundation Health Promotion Research Group. (1999) Coronary Heart Disease Statistics, University of Oxford.
2. Van den Hoogen P.C, Feskens E. J., Nagelkerke N. J., Menotti, A., Nissinen A. and Kromhout D., (2000). The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. N. Engl. j. Med. 342, 1-8.
3. Kuller L.H., Sutton-Tyrrell K. and Matthews K. A., (1999) Blood pressure levels and measurement of subclinical vascular disease. J. Hypertens. 17 (Suppl. 5), S15-S19.
4. Lloyd-Jones D.M. and Kannel W.B. (2000) Coronary risk factors: an overview, In Cardiovascular Medicine (Willerson, J. T. and Cohn, J. N., eds.), 2nd edition, pp. 2193-2215, Churchill Livingstone, Philadelphia.
5. St. John S. (2000) Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events ? Eur. Heart. J. 21, 342-344.
6. Vaccarino V., Holford T.R. and Krumholz H.M. (2000) Pulse pressure and risk for myocardial Infarction and heart failure in the elderly. J. Am. Coll. Cardiol. 36, 130-138.
7. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., Larson M.G. and Levy D. (1999) Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 100, 354-360.
8. Chae C.U., Pfeffer M. A., Glynn R.J., Mitchell G.F., Taylor J.O. and Hennekens, C. H. (1999) Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. JAMA J. Am. Med. Assoc. 281, 634-639.
9. De Simone G., Roman M.J., Koren M.J, Mensah G.A., Ganau A. and Devereux R.B. (1999) Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. Hypertension 33, 800-805.
10. Arnett D.K., Boland L.L., Evans G.W., Riley W., Barnes R., Tyroler H. A. and Heiss G. (2000) Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. Am. J. Hypertens. 13, 317-323.
11. Leeson C.P., Whincup P. H., Cook D.G., Mullen M. , Donald, A. E., Seymour, C.A. and Deanfield, J.E. (2000) Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. Circulation 101, 1533-1538.
12. Mitchell G.F. and Pfeffer M.A. (1999) Pulsatile hemodynamics in hypertension. Curr. Opin. Cardiol. 14, 361-369.
13. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R. and Dagenais G. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 342, 145-153.
14. Cohn J.N. (1999) Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. J. Hypertens. 17 (Suppl 5), S41-S44.

15. Struijker-Boudier H.A.J. (1999) Microcirculation in hypertension. *Eur. Heart. J.* 1 (Suppl. L), L-2-L37.
16. McVeigh G.E., Bank A.J. and Cohn J.N. (2000) Arterial compliance. In *Cardiovascular Medicine* (Willerson, J. T. and Cohn, J. N., eds.), 2nd edition, pp. 1479-1496, Churchill Livingstone, Philadelphia.
17. Franklin S.S., (1999) Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J. Hypertens.* 17 (Suppl. 5), S29-S36.
18. McVeigh G.E., (1999) Evaluation of arterial compliance. In *Hypertension Primer* (Izzo, J.L. and Black, H. R., eds.), 2nd edition, pp. 327-329, American Heart Association, Dallas.
19. Cameron J., (1999) Estimation of arterial mechanics in clinical practice and as a research technique. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 285-294.
20. O'Rourke M.F. and Mancina G. (1999) Arterial stiffness. // *J. Hypertens.* 17, 1-4.
21. Fischer G.M. and Liaurado J. G. (1966) Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ. Res.* 19, 394-399.
22. Humphrey J.D. (1999) An evaluation of pseudoelastic descriptors used in arterial mechanics. *J. Biomech. Eng.* 121, 259-262.
23. McVeigh G.E., Allen P.B., Morgan D.R., Hanratty C G. and Siike B. (2001) Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin. Sci.* 100, 387-393.
24. McVeigh G.E., Brattefi C.W., Morgan D.J., Alinder C.M., Glasser S. P., Finkelstein, S.M. and Cohn J.N. (1999) Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: ageing and arterial compliance. *Hypertension* 33, 1392-1398.
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 335, 253-259.
26. Black H.R., Kuller L.H., O'Rourke M.F. et al. (1999) The first report of the systolic and pulse pressure (SYPP). *J. Hypertens.* (Suppl. 5) 17, S3-S14.
27. Bortoloito L.A., Blacher J., Kondo T., Takazawa K. and Safar M. E. (2000) Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens.* 13, 165-171.
28. Millasseau S.C, Guigui F.G., Kelly R.P., Prasad K., Cockcroft J.R., Ritter J.M, and Chowienczyk P.J. (2000) Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 36, 952-956.
29. Stergiopoulos N., Westerhof B., E. and Westerhof N. (1999) Total arterial inertance as the fourth element of the Windkessel model. *Am. J. Physiol.* 276, PI81-PI8S.
30. Quick C. M., Berger D. S., Hettrick D. A. and Noordergraaf A. (2000) True arterial system compliance estimated from apparent arterial compliance. *Ann. Biomed. Eng.* 28, 291-301.
31. Resnick L.M., Militianu D., Cunnings A.J., Pipe J.G., Evelhoch J. L., Soulen R.L. and Lester M.A. (2000) Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am. J. Hypertens.* 13, 1243-1249.
32. Frank O. (1999) Die Grundform des arteriellen pulses. *Zeitschrift für Biologie* 37, 483-526.
33. Gizdulich P., Prentza A. and Wesseling K.H. (1997) Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc. Res.* 33, 698-705.
34. Wilkinson I.B., MacCailum H., Rooijmans D.F., Murray G.D., Cockcroft J.R., McKnight J.A. and Webb D.J. (2000) Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *Q. j. Med.* 93, 441-448.
35. Wilkinson I.B., Megson I.L, MacCailum H., Sogo N., Cockcroft J. R. and Webb D. J. (1999) Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34, 690-693.
36. Brooks B., Molyneaux L. and Yue D.K. (1999). Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1722-1727.
37. Stergiopoulos N., Westerhof B.,E. and Westerhof N. (1998) Physical basis of pressure transfer from periphery to aorta: a model-based study. *Am. J. Physiol.* 274, H1386-H1392.
38. Yasmin and Brown M. J. (1999) Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q. J. Med.* 92, 595-600.
39. Bramwell J.C, and Hill A.V. (1922) Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet*, 891-892.
40. Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M. and Safar M.E. (1999) Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33, 1111-1117.

41. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E. and London G.M. (1999) Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99, 2434-2439.
42. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E. and London G.M. (2001) Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103, 987-992.
43. Bank A.J., Kaiser D.R., Rajaia S. and Cheng A. (1999) *In vivo* human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation. *Circulation* 100, 41-17.
44. Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., Hoeks A.P., Boudier H.A. and van Bortel L.M. (2000) Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 35, 637-642.
45. Breithaupt-Groger K. and Belz G.G. (1999) Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol. Biol.* 47, 604-613.
46. Lehmarar E.D. (1999) Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement- *Lancet* 354, 528-529.
47. Iannuzzi A., Rubba P., Paucfutlo P., Celentano E., Capano, G., Sartorio R., Mercuri M. and Bond M. G. (1999) Stiffness of the aortic wall in hyper-cholesterolemic children. *Metab. Clin. Exp.* 48, 55-59.
48. Vanhoutte P. M. (1999) How to assess endothelial function in human blood vessels, *J. Hypertens.* 17, 1047-1058.
49. Stehouwer C.D. (1999) Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful? *Eur. J. Clin. Invest.* 29, 459-461.
50. Liao D., Arnett D.K., Tyroler H.A., Riley W.A., Chambless L.E., Szkio M. and Heiss G. (1999) Arterial stiffness and the development of hypertension. The AR.IC study. *Hypertension* 34, 201-206.
51. Muntinga J.H., Heesen W.F., Smit A.J., Visser K.R. and May J.F. (2000) Isolated systolic hypertension from a vascular point of view. *J. Vasc. Res.* 37, 485-493.
52. Roman M.J., Ganau A., Saba P.S., Pini R., Pickering T.G. and Devereux R.B. (2000) Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 36, 489-494.
53. Ramsay L., Williams B., Johnston G., MacGregor G., Poston L., Potter J., Poulter N. and Russell G. (1999) Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J. Hum. Hypertens.* 13, 569-592.
54. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. (1999) Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354, 1751-1756.
55. Schiffrin E.L., Park J.B., Intengan H.D. and Touyz R.M. (2000) Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 101, 1653-1659.
56. Berry K. L., Skyrme-Jones R. A., Cameron J. D., O'Brien R. C. and Meredith I. T. (1999) Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am. J. Physiol.* 276, H1839-H1845.
57. Devereux R. B., Roman M. J., Parancas M. et al. (2000) Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101, 2271-2276.
58. Giannattasio C., Failla M., Piperno A., Grappiolo A., Gamba P., Paleari F. and Mancina G. (1999) Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 42, 987-994.
59. Lambert J., Smulders R. A., Aarsen M., Donker A. J. and Stehouwer C- D. (1998) Carotid artery stiffness is increased in microalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 21, 99-103.
60. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Hosoi M., Kogawa K., Nishizawa and Morii H. (1999) Association of ACE gene polymorphism with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1858-1864.
61. Emoto M., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. (1998) Stiffness indexes of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 21, 1178-1182.
62. Van Popel N. M., Westendorp J. C., Bots M. L., Reneman R. S., Hoeks A. P., Hofman A., Grobbee D.E. and Witteman J.C. (2000) Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women. *Diabetologia* 43, 65-72.
63. Hayward C.S., Kalnins W.V. and Kelly R.P. (2000) Acute effects of 17 $\beta$ -estradiol on ventricular and vascular hemodynamics in postmenopausal women. *Am. J. Physiol.* 279, H2277-H2284.
64. Vehkavaara S., Westerbacka, Hakala-Ala-Piedla I., Virkamaki A., Hovatta O. and Yki-Jarvinen H. (2000) Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and pre-resistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4663-4670
65. WaddeH T. K., Rajkumar C., Cameron J. D., Jennings G.L., Dart A.M. and Kingwell B.A. (1999)

Withdrawal of hormonal therapy for 4 weeks decreases arterial compliance in postmenopausal women. *J.Hypertens.* 17,413-И8.

66. Tanaka H., Dinunno F. A., Monahan K. D., Clewenger C.M., DeSouza C. A. and Seals D.R. (2000) Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102, 1270-1275.

67. Schmidt-Trucksass A., Schmid A., Haussler C., Huber G., Huonker M. and Keul J. (2000) Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance-trained and paraplegic subjects. *J. Appl. Physiol.* 89, 1956-1963.

68. Joyner, M. J. (2000) Effect of exercise on arterial compliance. *Circulation* 102, 1214-1215.

69. Bertovic D.A., Waddeh T. K., Gatzka C.D., Cameron J.D., Dart A.M. and Kingwell B.A. (1999) Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 33, 1385-1394.

70. Nestel P.J., Pomeroy S., Kay S., Komersaroff P., Behrsing, J., Cameron J. D. and West, L. (1999) Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 895-898.

### **Rezumat**

Îmbătrânirea și stările de boală, asociate cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare, perturbază caracteristicile fizice ale pereților vaselor de sânge și afectează funcția pulsatilă a arterelor. Datele acumulate de o instituție specializată atestă, că afectarea funcției pulsatile a arterelor oferă informații importante de pronostic și terapeutice, adițional la cele furnizate de măsurările tradiționale ale tensiunii arteriale. În prezent, pentru evaluarea proprietăților mecanice ale arterelor sunt folosite diverse modalități. Toate aceste metode prezintă restricții teoretice, tehnice și practice, având impact asupra aplicării lor pe scară largă în clinică și asupra folosirii lor ca instrumente de măsurare pentru perfecționarea stratificării riscului cardiovascular. O discuție detaliată a acestor aspecte constituie subiectul acestei sinteze de literatură.

### **Summary**

The process of ageing and challenges associated with increasing of cardiovascular events affects physical characteristics of blood walls and arterial pulsation function. Data accumulated by the specialized institution confirm that the affection of pulsation function offers important information for prognosis and therapy, additional to the traditional measurements of blood pressure. Now we use different methods in order to evaluate the arterial mechanical properties. All these methods present theoretical, technical and practical restrictions, having an impact on their large clinical application and the using as measurements tools for perfection of cardiovascular risks. The detailed discussion of these aspects is the subject of this literature review.

### **Резюме**

Процесс старения и патологические состояния, связанные с ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний, приводят к нарушениям физических характеристик стенок кровеносных сосудов и нарушениям их пульсации. Данные, накопленные в специализированном учреждении подтверждают, что нарушение пульсации артериальной стенки предоставляет важную информацию для прогнозирования и лечения дополнительно к данным, предоставляемым традиционными техниками измерения кровяного давления. В настоящее время, для определения механических свойств артериальных стенок используют различные методики. Все эти методы представляют теоретические, технические и практические рестрикции, что мешает их широкому внедрению в клинику и использования их в качестве инструментов для оценки стратификации риска сердечно-сосудистой патологии. Детальное обсуждение этих аспектов и является целью данного обзора литературы.



# DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ – CONEXIUNEA ÎNTRE PATOLOGIA HEPATICĂ ȘI CARDIACĂ

**Angela Peltec**<sup>1</sup>, dr. în medicină, asistent univ., **Victoria Ivanov**<sup>2</sup>, dr. hab. în medicină, conf. cerc., **Mihail Popovici**<sup>2</sup>, acad. al AȘM, prof. univ., **Vlada-Tatiana Dumbrava**<sup>1</sup>, dr. hab. în medicină, prof. univ.

<sup>1</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Relația dintre patologia hepatică și cea cardiacă persistă de peste 5 decenii în atenția savanților în domeniu. Kowalski și Abelmann au fost primii care au raportat în anul 1953 despre prezența modificărilor hemodinamice de tip hiperchinetice la pacienții cu ciroză hepatică [1]. Evoluția viziunilor la acest subiect și probele acumulate au rezultat cu definirea unui complex de modificări hemodinamice prezente la pacienții cu ciroză hepatică, întrunite sub termenul generic de „cardiomiopatie cirotică”.

Descrierea scenariului clinic de ficat gras nealcoolice (FGNA) și recunoașterea faptului că acesta ar fi cea mai frecventă afectare hepatică în lumea dezvoltată și asocierea cu creșterea prevalenței afecțiunilor cardiace au impus necesitatea revizuirii relațiilor între ficat și inimă.

FGNA se asociază cu rezistența la insulină și este considerat ca fiind expresia hepatică a sindromului metabolic (SM). Este bine cunoscut și faptul că subiecții cu SM au risc crescut pentru dezvoltarea patologiei cardiovasculare și a injuriilor coronariene. Studiile recente accentuează importanța steatozei hepatice nealcoolice (SHNA) ca factor predictor independent pentru diferite afecțiuni cardiovasculare [2-4]. S-a relevat că pacienții cu sindrom citolitic, în special cu titru elevat de alaninaminotransferază (ALAT), comportă riscuri de a face hipertensiune arterială și diabet zaharat. În același timp, creșterea ALAT reprezintă și un factor predictor pentru moarte de cauză cardiovasculară în următorii 10 ani, independent de factorii de risc tradiționali, cum sunt hipertensiunea arterială sistolică, indexul masei corporale, lipoproteinele de densitate joasă și hemoglobina glicozilată [5]. Pe de altă parte, dezvoltarea SHNA asociază disfuncție endotelială, o reactivitate vasculară patologică, îngroșarea intimei și formarea plăcilor ateromatoase pe carotide [6, 7].

**Implicațiile multiple ale disfuncției endoteliale.** *Endoteliul vascular* este un organ complex, cu o multitudine de proprietăți autocrine, paracrine și endocrine, prin care se implică activ în homeostazia vasculară, în reglarea tonusului arterial, în procesele de fibrinoliză și creșterea celulară [8]. Endoteliul îndeplinește aceste funcții prin sinteza diferitor molecule, ca răspuns la o varietate de stimuli mecanici și chimici. Cea mai importantă moleculă dintre acestea este oxidul nitric (NO), menirea capitală a căruia este de a provoca vasorelaxarea și a inhiba eliberarea substanțelor vasoconstrictoare (ca de exemplu, endotelina-1) [9, 10]. Și atunci, disfuncția endotelială, prin alterarea activității biologice a NO, va genera modificarea proprietăților vasoactive, anticoagulante și antiinflamatorii din endoteliu.

Diminuarea activității oxidului nitric poate fi cauzată de scăderea expresiei sintetazei oxidului nitric (eNOS), de cantitatea insuficientă a substanțelor din care provine eNOS (L-arginină) sau a cofactorilor (tetrahidrobiopterină) ce participă la sinteza eNOS sau de prezența antagoniștilor de eNOS (de exemplu, arginină dimetil asimetrică), de activarea inadecvată a eNOS (cauzată, de ex., de nivelul crescut al caveolinei) și de creșterea ratei de degradare a NO. Ultimele două cauze sunt asociate cu speciile reactive ale oxigenului (SRO), cum ar fi radicalii de superoxid și producția de peroxinitrate cu potențial toxic [11].

**Implicarea clinică a disfuncției endoteliale.** Degradarea accelerată a NO provocată de speciile reactive ale oxigenului este asociată cu prezența factorilor de risc cardiovascular bine stabiliți, așa ca hiperlipidemia, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiune arterială [12]. Dezvoltarea aterosclerozei induce atât modificări de ordin structural cât și funcțional în endoteliul vascular. Apare hipertrofia mediei peretelui vascular, îngroșarea intimei și impregnarea ei cu esterii de colesterol. Prin urmare, se formează impedimente anatomice pentru substanțe gazoase cum ar fi oxidul nitric, care poate doar să

ajungă la media peretelui vascular și nu mai provoacă relaxare vasculară. În plus, există o insuficiență de producție, eliberare și de activitate a oxidului nitric endotelial [13, 14].

Extrem de important este faptul că disfuncția endotelială a arterelor periferice corelează cu prezența disfuncției endoteliale a arterelor coronare [15, 16]. Pacienții cu disfuncția endotelială coronariană, în absența patologiei coronariene evidențiate angiografic, au risc crescut pentru dezvoltarea infarctului miocardic fatal și nonfatal. Prin urmare, disfuncția endotelială reprezintă un marker „pre-clinic” al patologiei vasculare, apare în stadiile precoce ale dezvoltării bolilor vasculare și reprezintă o modificare sistemică.

**Sindromul metabolic – verigă importantă în relația ficat-cord.** Mai multe date experimentale și clinice susțin ideea că SHNA este, de fapt, expresia hepatică a SM [17]. Sindromul metabolic se caracterizează printr-un exces de grăsime abdominală, hiperlipidemie, hiperglicemie, hipertensiune arterială, dereglări metabolice, inclusiv nivele ridicate de citokine proinflamatorii și molecule de adeziune [18]. Cele din urmă sunt foarte importante în dezvoltarea disfuncției endoteliale și a plăcii de aterom. Patogenia SHNA este multifactorială, dar rezistența la insulină, fie ea determinată genetic sau legată de obezitate, se regăsește la originea mecanismelor de formare a acestei maladii [19].

**Relațiile între disfuncția endotelială și steatoza hepatică nonalcoolică.** Steatoza hepatică nonalcoolică se specifică de un proces inflamator blând, dezvoltat în ficat și țesutul adipos, care poate afecta vascularizarea și metabolismul miocardului. Creșterea nivelului de E-selectină, caracteristică pentru steatoza hepatică [20], provoacă disfuncția endotelială. Villanova și colab. (2005) conclud că disfuncția endotelială este prezentă la majoritatea subiecților cu SHNA și că aceste alterări vasculare sunt similare cu cele observate la pacienții cu sindrom metabolic [21].

Hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt factori de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei [22]. Uneori și o creștere modestă a glicemiei pare a fi asociată cu ateroscleroza carotidiană [23], iar creșterea nivelului de acizi grași liberi asociază adesea îngroșarea complexului intimă-medie [24]. La pacienții cu SHNA glicemia și nivelul acizilor grași se atestă în medie la valori mai înalte, ceea ce, probabil, explică accelerarea dezvoltării aterosclerozei [25]. La pacienții cu SHNA ateroscleroza carotidiană se întâlnește mai des decât în populația generală. Lipotoxicitatea cardiacă este asociată cu rezistența la insulină și este atribuită unei producții excesive de acizi grași liberi. Persegin și colab. (2008) au specificat recent că indivizii cu cantitate crescută de grăsime în ficat prezintă și excese de grăsime epicardială [20].

Hipertrigliceridemia se apreciază ca având o importanță crucială în relația dintre steatoza hepatică, rezistența la insulină și disfuncția endotelială. Subiecții obezi și pacienții cu steatohepatite nonalcoolice frecvent au titre de markeri inflamatori circulanți [25, 26], ateroscleroza asociind și ea drept context cauzal prezența procesului inflamator. Stresul oxidativ, de asemenea, se atestă implicat în evoluția aterosclerozei, dar numai studiile viitoare sub acest aspect ar putea evalua mai plener rolul moleculelor circulante în declanșarea disfuncției endoteliale din cadrul patologiei hepatice și al aterosclerozei sistemice dependente de insulinorezistență.

Într-un studiu prospectiv Ekstedt și colab. (2008) au arătat că riscul de moarte cardiovasculară în următorii 14 ani este dublu la pacienții cu SHNA (dovedită prin biopsie) în comparație cu populația de referință [27]. Villanova și colab. (2005) estimează că probabilitatea dezvoltării patologiei cardiovasculare în următorii 10 ani este crescută la pacienții cu SHNA [21]. În studiul Hoorn Schindhelm și colab. (2007) au raportat că elevarea nivelului de ALAT la populația generală crește semnificativ riscul de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani [22]. Aceste observații își găsesc explicația în faptul că ficatul steatotic este responsabil de superproducția multor factori de risc cardiovascular, așa ca lipoproteinele de densitate mică, proteina C reactivă, factorii de coagulare.

Cu toate acestea, concluzia că probabilitatea de dezvoltare în următorii 10 ani a evenimentelor cardiovasculare este crescută și poate precede dezvoltarea insuficienței hepatice, denotă că pacienții cu SHNA ar trebui să fie tratați mai complex. Nu numai tratamentul bolii hepatice ar trebui să fie luat în considerare, dar este necesar să fie inițiat un tratament radical al factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, din cauză că o bună parte dintre pacienții cu SHNA vor dezvolta evenimente cardiovasculare majore și ar putea chiar muri înaintea dezvoltării insuficienței hepatice.

La acești pacienți, în special la cei cu steatohepatite non-alcoolice, două aspecte metabolice

trebuie să fie abordate agresiv. Primul este controlul glicemiei. Unele dovezi recente au demonstrat că controlul glicemic adecvat este extrem de important pentru îmbunătățirea funcției vasomotorii endoteliale la pacienții obezi și cu sindrom metabolic [29]. Al doilea aspect metabolic este controlul colesterolului și al trigliceridelor, care prin adoptarea unui regim alimentar adecvat, practicarea exercițiilor fizice și medicație cu statine, pot ajuta la stabilizarea și reversibilitatea steatozei hepatice. Deși potențialul hepatotoxic al agenților hipolipemianți este mai puțin pronunțat decât se credea anterior, totuși scăderea rapidă a nivelului de lipide este adesea problematică [30].

Statinele sunt printre cele mai frecvent prescrise medicamente în țările dezvoltate, iar rezultatele studiilor clinice sub acest aspect au arătat că statinele reduc mortalitatea cauzată de patologia arterelor coronariene și scad efectiv incidența infarctului de miocard, a accidentelor vasculare cerebrale și a maladiilor vasculare periferice [2].

Deși leziunile hepatice semnificative provocate de statine sunt evidențiate extrem de rar, creșterea asimptomatică a transaminazelor se poate atesta la pacienții ce administrează statine. Din cauza acestui fenomen și datorită informațiilor care se conțin în descrierea medicamentului de pe ambalaj, hepatotoxicitatea potențială a statinelor a devenit o sursă de îngrijorare pentru medicii care le prescriu.

Într-o metaanaliză, care a evaluat 49275 de pacienți ce au participat în cadrul a 13 studii placebo controlate mari, tratamentul cu statine cu doze mici și moderate nu a asociat creșterea enzimelor hepatice, comparativ cu placebo [32]. Această incidență comparabilă a enzimelor ridicate la pacienții tratați cu statine și la cei medicați cu placebo poate fi explicată prin faptul că pacienții cu hiperlipidemii pot avea fluctuații spontane ale transaminazelor, independent de administrarea statinelor [33, 34]. Mecanismul prin care statinele cauzează creșterea asimptomatică a aminotransferazelor este încă necunoscut. Se prezumă doar că elevarea aminotransferazelor ar fi cauzată de diminuarea nivelului lipidelor, și nu de un efect direct al statinelor. Această explicație pare a fi plauzibilă, deoarece elevarea asimptomatică a aminotransferazelor apare la toți agenții hipolipemianți, inclusiv la *Enzetimib*, care nu dezvoltă un efect direct asupra sintezei de colesterol hepatic sau asupra excreției de acizi biliari.

Studiile care examinează siguranța utilizării statinelor la pacienții cu FGNA sunt limitate, dar datele existente prezintă unele probe că acestea pot fi folosite în condiții de siguranță la pacienții cu FGNA, dovedit sau suspectat, care au nevoie de statine pentru prevenția primară sau secundară a bolilor cardiovasculare. Pacienții ce au hiperlipidemie cu valori crescute ale enzimelor hepatice (ALT, AST) inițiale nu au un risc mai mare pentru hepatotoxicitate decât pacienții cu hiperlipidemie și transaminazele normale.

În final am ajuns să ne punem cea mai importantă întrebare – care dintre evenimentele patofiziologice descrise ar fi primare și care este secundar? Oare funcția hepatică alterată stimulează dezvoltarea sindromului metabolic și al dislipidemiei sau, totuși, dislipidemia și sindromul metabolic sunt precursorii care inițiază și promovează alterarea funcției hepatice? Cunoscând ordinea evenimentelor, am putea ajunge pe punctul de a elabora o strategie de tratament care ar fi direcționată spre rezolvarea dislipidemiei, sindromului metabolic și a patologiei hepatice. Înseamnă aceasta că, în definitiv, am putea aborda concomitent dereglările metabolismului lipidic, glucidic și patologia hepatică?

Sunt necesare deci studii avizate și de profunzime care să poată evalua ipoteza că steatoza hepatică nonalcoolică poate fi un marcher timpuriu (sau un mediator) al aterosclerozei și posibil se va putea descifra triggerul lipotoxicității în ficat și în cord. Deocamdată, mesajul cel mai important pentru medicii practicieni este următorul: evaluați riscul cardiovascular al pacienților cu nivele crescute de ALAT și cu steatoză hepatică nonalcoolică [7].

#### Referințe bibliografice

1. Kowalski H.J., Abelmann W.H., *The cardiac output in Laennec's cirrhosis*. J Clin Invest, 1953; 32: 1025-1033.
2. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T., Nijpels G., Stehouwer C.D., Bouter L.M., et al. *Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study*. Circulation, 2005; 12: 666–673.
3. Targher G. *Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens*. Diabet Med, 2007; 24: 1–6.

4. Peltec A., Ivanov V., Pereteatco A., Calin L., Dumbrava V., *Is type of steatohepatites influence the cardiovascular and diabetes mellitus risk profile?* Journal of Hepatology, Volume 52, Supplement 1 (April 2010); S151.
5. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G., Stehouwer C.D., Bouter LM, Heine RJ, et al. *Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn study.* Atherosclerosis, 2007;191:391–396.
6. Targher G., *Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens.* Diabet Med, 2007; 24: 1–6.
7. Loria P., Lonardo A., Bellentani S., Day C.P., Marchesini G, Carulli N. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007; 17: 684–698.
8. Cooke J.P., *The endothelium: a new target for therapy.* Vasc Med., 2000; 5: 49-53.
9. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M., *Endothelial dysfunction: from physiology to therapy.* J Mol Cell Cardiol, 1999; 31: 61-74.
10. Yang Y., Loscalzo J., *Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide.* Circulation, 2000; 101: 2144-8.
11. Cai H., Harrison D.G., *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.* Circ Res, 2000; 87: 840-4.
12. Pepine C.J., *Clinical implications of endothelial dysfunction [comments].* Clin Cardiol, 1998; 21: 795-9.
13. Lefter A.M., Ma X.L., *Decreased basal nitric oxide release in hypercholesterolemia increases neutrophil adherence to coronary artery endothelium.* Atheroscler Thromb, 1993; 13: 771-776.
14. Chester A.H., O’Neil G.S., Moncada S., Tadjkarimi S., Yacoub M.H., *Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries.* Lancet, 1990; 336: 897-900.
15. Playford D.A., Watts G.F., *Special article: non-invasive measurement of endothelial function.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 1998; 25: 640-3.
16. Takase B., Uehata A., Akima T., et al. *Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1998; 82: 1535-9.
17. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., et al. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome.* Hepatology, 2003; 37: 917-923.
18. Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J., Vauhkonen I., Kainulainen S., Punnonen K., et al. *Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome.* Circulation, 2004; 110: 3842-3848.
19. Fernandez-Real J.M., Ricart W., *Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome.* Endocr Rev, 2003; 24: 278-301.
20. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., Esposito A., Belloni E., Ntali G., et al. *Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver.* Hepatology, 2008; 47: 51–58.
21. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., Bugianesi E., Magalotti D., Vanni E., et al. *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2005; 42: 473-480.
22. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G., Bouter L.M., Stehouwer C.D., Heine R.J., Diamant M., *Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study.* Atherosclerosis, 2007; 191: 391–396.
23. Arcaro G., Cretti A., Balzano S., Lechi A., Muggeo M., Bonora E., et al. *Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms.* Circulation, 2002; 105: 576-582.
24. Temelkova-Kurktschiev T., Henkel E., Schaper F., Koehler C., Siegert G., Hanefeld M. *Prevalence and atherosclerosis risk in different types of nondiabetic hyperglycemia: is mild hyperglycemia an underestimated evil?* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000; 108: 93-99.
25. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome.* Diabetes, 2001; 50: 1844-1850.
26. Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C., Kench J.G., Kriketos A., George J., *Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin?* Hepatology, 2004; 40: 46-54.
27. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C., Gutierrez C., Broch M., Vendrell J., et al. *Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women.* J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 1154-1159.

28. Ekstedt M., Franzern L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., et al. *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. Hepatology, 2006; 44: 865–873.
29. Gokce N., Vita J., McDonnell M., Forse A., Istfan N., Stoeckl M., et al. *Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients*. Circulation, 2004; 110: III-307.
30. Chalasani N., *Statins and hepatotoxicity: Focus on patients with fatty liver*. Hepatology, 2005; 41: 690-695.
31. Pasternak R.C., Smith S.C., Bairez-Merz C., Grundy S.M., Cleeman J.I., Lenfant C., *ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins*. Circulation, 2002; 106: 1024-1028.
32. De Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M., *Statins and liver toxicity: a meta-analysis*. Pharmacotherapy, 2004; 24: 584-591.
33. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., Murray M.D., Hall S.D., *Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity*. Gastroenterology, 2004; 128: 1287-1292.
34. Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N., *Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes*. Am J Med Sci, 2005; 329: 62-65.

### **Rezumat**

Relația dintre patologia hepatică și cardiacă a constituit de mai mult timp un obiect de dezbateri. Descrierea scenariului clinic de ficat gras nealcoolice (FGNA) și recunoașterea faptului că acesta ar fi cea mai frecventă afectare hepatică în lumea dezvoltată ce se asociază cu creșterea prevalenței afecțiunilor cardiace, a impus necesitatea revizuirii relațiilor dintre ficat și inimă. O mulțime de date experimentale și clinice susțin ideea că FGNA este expresia hepatică a sindromului metabolic. Devine din ce în ce mai evident că așa-numitul „sindrom metabolic” reprezintă principala legătură între patologia cardiacă și cea hepatică. Faptul că probabilitatea de dezvoltare în următorii 10 ani a evenimentelor cardiovasculare este crescută și ele pot precede dezvoltarea insuficienței hepatice, denotă că pacienții cu FGNA trebuie să fie tratați în mai multe direcții. Nu numai tratamentul bolii hepatice ar trebui să fie luat în considerare, dar este necesar să fie inițiat un tratament agresiv al factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, din cauză că majoritatea pacienților cu FGNA vor dezvolta evenimente cardiovasculare majore și moartea înainte de dezvoltarea insuficienței hepatice.

### **Summary**

The relationship between liver and heart diseases has been historically a matter of debate. With the appearance on the clinical scenario of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and with the rapid recognition that NAFLD is the commonest hepatic disorder in the world affecting up to a third of individuals and the increasing number of heart disease, the relationship between liver and the heart has been reviewed. A lot of experimental and clinical data point to NAFLD as the hepatic expression of the metabolic syndrome (MS). It is becoming increasingly evident that the so-called “metabolic syndrome” (MS) represents the main link between liver and heart diseases. However, the finding that the 10-year probability of cardiovascular events has increased and may precede the burden of liver failure, means that NAFLD should be treated on many levels. Not only should the treatment of the liver disease be considered, but aggressive treatment of atherosclerotic risk factors needs to be initiated, as many subjects with NAFLD will have major cardiovascular events and death prior to the development of liver failure.

### **Резюме**

Исторически, взаимоотношения между печёночной и сердечной патологией были предметом обсуждений. Появление клинического сценария безалкогольного жирового гепатоза, а также быстрое признание того, что безалкогольный жировой гепатоз является самым распространённым заболеванием печени в развитых странах, которым страдает более трети населения, привело к пересмотру взаимосвязи между патологией печени и сердца. Многие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что безалкогольный жировой гепатоз является печёночным проявлением метаболического синдрома (МС). Становится все более очевидным, что так называемый „метаболический синдром” (МС) является главным связующим звеном между заболеваниями печени и сердца. Вероятность появления сердечно-сосудистых событий в последующие 10 лет у пациентов с безалкогольным жировым гепатозом очень высока и они могут предшествовать появлению печёночной недостаточности. Это означает, что лечение безалкогольного жирового гепатоза должно быть многоплановым. Необходимо лечить не только заболевание печени, но должна быть начата агрессивная терапия атеросклеротических факторов риска, так как многие пациенты разовьют серьёзных сердечно-сосудистых осложнений и смерть до развития печёночной недостаточности.

# CONSIDERAȚII PENTRU UTILIZAREA POMPEI CENTRIFUGALE ÎN CIRCULAȚIA EXTRACORPORALĂ

**Iurie Guzgan**, dr. în medicină, **Eugen Vârlan**, medic chirurg perfuziolog,  
**Igor Matcovschi**, medic chirurg perfuziolog, **Svetlana Cociaș**, șef laborator,  
**Maria Iakovenko**, **Mihail Dogot**, **Irina Grosu**, **Mariana Vivat**  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Circulația extracorporală (CEC) induce hemoliza și activează sistemele inflamatorii și de coagulare. Desigur, diferite componente ale circuitului extracorporal au o contribuție diferită în aceste fenomene. Dar efectele mecanismelor de propulsare a sângelui se impun ca cele mai predominante, după severitate și durată de acțiune.

Din punct de vedere tehnic pompele aplicate, inclusiv în medicină, pot fi divizate în două categorii mari: pompe cu role și pompe centrifugale. La primele, transferul de energie se efectuează prin schimbarea periodică volumetrică a spațiului de lucru. La pompele centrifugale debitul se produce prin energia cinetică rotativă a fluidului transmisă printr-un moment de rotație. Printre particularitățile pompelor centrifugale este de remarcat, că ele au un flux crescut atunci când postsarcina scade. Adică, presarcina scăzută sau postsarcina crescută vor reduce fluxul prin acest tip de pompă, de aceea acest tip de pompă este foarte sensibil la presiune. Conceptul general este că pompa centrifugă ar fi mai binevenită pentru volume mari de lichid la presiuni joase, pe când cele cu role ar fi mai adecvate pentru volume mici și presiune mare [1].

În bypass-ul cardio-pulmonar pompa cu role și-a ocupat un loc stabil, asigurând simplitatea operării, prețul redus al componentelor dispozabile, siguranța, dar concomitent având și unele dezavantaje, cum ar fi distrugerea elementelor sangvine și distrugerea mecanică a tuburilor, cu riscul de spălare a particulelor de materiale sintetice în fluxul sangvin. Printre avantajele pompei centrifugale, citate frecvent în manualele de circulație extracorporală, sunt păstrarea mai bună a componentelor sangvine, dimensiuni mai mici, protecție de embolism gazos masiv, absența distrugerii mecanice a tubulaturii [2].

**Scopul** acestui articol este de a trece în revistă experiența universală și proprie de utilizare a pompelor centrifugale în calitate de component al circuitului de CEC și impactul lor asupra diverselor sisteme din organismul uman.

**Implicații clinice.** După cum se apreciază, pompele centrifugale sunt nonocluzive și dependente de presiune. Ele nu pot genera presiuni excesive pozitive sau negative dacă tubul de evacuare este ocluzat. De asemenea, dacă presiunea generată de pompă este mai mică decât cea din tubulatură ulterioară, poate fi cazul unui flux retrograd, expunând pericolului efectului de sucție a aerului printre suturile de securizare a canulei aortale.

Se apreciază unanim, că pompele centrifugale pot fi folosite în special în cazurile de urgență, în asistarea temporară a ventriculului stâng precum și în bypass-ul veno-venos pentru transplantul hepatic ortotopic [3].

Cu toate că teoretic sunt expuse avantajele pompei centrifugale pentru sânge față de cea cu role, era greu de demonstrat că aplicarea pompei centrifugale îmbunătățește considerabil rezultatele clinice [4, 5].

Controversele privind superioritatea uneia sau alteia dintre pompele menționate continuă până în prezent. Parțial, acestea sunt determinate de diversitatea condițiilor concrete în care se aplică pompa, diversitatea efectelor studiate și a variabilelor clinice, poate chiar și de deprinderile operatorului (perfuziologului).

**Prezervarea hematiilor.** Studiul prospectiv randomizat efectuat de către un grup de cercetători din Norvegia [6] a demonstrat superioritatea pompei centrifugale prin prezervarea mai eficientă a plachetelor sangvine față de grupul de pacienți unde a fost utilizată pompa cu role, la care s-a observat

formarea agregatelor trombocitare în proporție de cinci ori mai mare. Aceasta sugerează ideea posibilității complicațiilor trombotice postoperatorii, după folosirea pompei cu role. În același timp, autorii nu au remarcat careva diferențe în aspectele clinice ale loturilor de pacienți.

Studiul randomizat pe un lot de circa 1000 de pacienți, efectuat în perioada 1998- 2001 de către Klein și echipa [7] depista nivelul hemoglobinei, numărul eritrocitelor și valoarea hematocritului considerabil mai ridicate în grupul de pacienți unde a fost folosită pompa centrifugă, dar nici o diferență la capitolul hemoliză. În perioada anilor 1998 și 2001, S. Hansbro și al. [8] au repetat cercetarea efectului pompei cu role sau a celei centrifugale asupra gradului de hemoliză pe parcursul CEC-ului. În concluzie, nu s-a depistat nici o diferență în grupurile de studiu, perpetuând ipoteza, că factorii principali determinanți ai hemolizei țin de aspiratoare (vent, bottom). Cert este faptul că afectarea mai mică a hematiilor în cazul PC duce la realizarea mai mică a factorului tisular, dar și aici sunt discutabile posibilitățile de formare mai redusă a microembolilor, ca rezultat al activării căii extrinsece de coagulare [9].

Studiile prospective ale grupului de cercetători din Blood Research Laboratory, Boston, MA, USA au fost focusate asupra viabilității globulelor roșii după implicarea pompei cu role sau a celei centrifugale. S-a depistat, că valoarea de supraviețuire a globulelor roșii pe parcursul a 24 de ore după intervenție la pacienții operați în condiții de CEC este aproape aceeași, indiferent de tipul de pompă utilizat [10].

**Aplicarea în cardiochirurgia de rutină.** O bună parte din discuții este orientată asupra rezonabilității aplicării pompei centrifugale în cardiochirurgia de rutină. Pentru moment pompa centrifugală este acceptată mai mult la copii. În chirurgia cardiacă pediatrică de rutină pompa centrifugă provoacă mai puține traume ale sângelui, activează mai puțin trombocitele și cauzează un răspuns inflamator mai moderat. Se observă și un răspuns mai bun al rinichilor după bypass. Clinic, aceasta rezultă în necesități mai reduse de ventilare, aflare pe timp mai scurt în secțiile de terapie intensivă și în spital [11].

**Acțiuni asupra sistemului nervos central.** În conceptul unor autori, pompa centrifugală poate fi singurul factor preventiv pentru afecțiunile neurologice perioperatorii care survin în 23%-84%. Utilizarea pompei centrifuge ar putea reduce riscul apariției unor simptome neurologice suspectate la pacienții din cardiochirurgie, mai ales la cei de vârstă avansată [12].

Una dintre cele mai strălucite cercetări bazate pe dovezi, intitulată „Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery?”, de Asante-Siaw, face un sumar al literaturii la această temă. Autorii conchid că două studii largi demonstrează reducerea semnelor neurologice în cazul aplicării pompei centrifugale [13].

**Dependența efectului produs de marca pompei centrifugale.** Chiar dacă astăzi pe piață au apărut mai multe mărci de pompe centrifugale, acțiunea lor poate fi considerată similară. Efectele produse, spre exemplu, de către Bio-Pump, Medtronic și Revolution, Cobe, atât in vitro cât și in vivo, în ce privește activizarea factorilor de inflamație, hemolizei și a factorilor de coagulare sunt fără deosebiri marcante [14].

**Experiența noastră în utilizarea pompelor centrifugale.** În cercetările noastre am utilizat cu succes, pe parcursul a 7 ani, pompele centrifugale Sarns 1 (figura 1) și Biopump produse de firma Terumo și Medtronic. Structura pacienților după diagnostic și tipul de intervenție este prezentată în continuare.

În total au fost supuși intervenției cu utilizarea pompei centrifugale 27 de pacienți (19 bărbați, 8 femei cu vârstele cuprinse între 1,2 și 58 de ani) dintre care în 20 de cazuri s-a aplicat pompa Sarns și în 7 – Medtronic. O bună parte din situații au fost de rutină, însă la 2 pacienți s-a aplicat asistarea ventriculului stâng (bypass atriul stâng-aorta), la alți doi s-a efectuat CEC de suport (bypass atriul drept-vena femurală-artera femurală). Durata medie de CEC a fost de 133 min. (53-311), iar durata medie a clampului aortal – 104 min. (26-245).

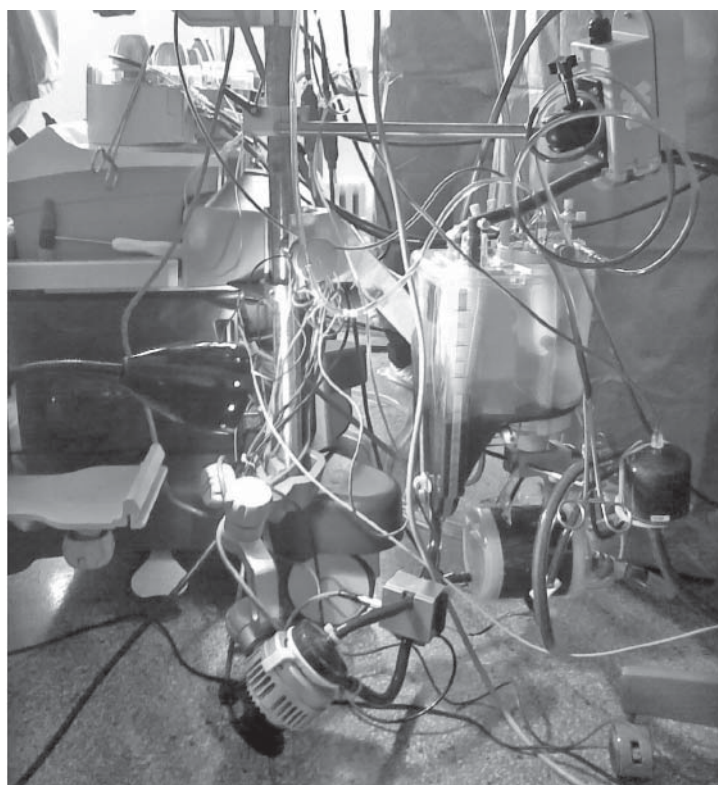


Figura 1. Pompa centrifugală Sarns 1, montată în sistemul de circulație extracorporală (imagine originală)

Gradul de hipotermie a variat de la 26° la 34°, în mediu 31,6°. Hemoglobina liberă în mediu s-a menținut la nivelul de 2,0 g/l. Durata medie de aflare în staționar a fost 32,6 zile.

Dat fiind materialul dispers, este precoce de a face concluzii absolute. Este necesară extinderea studiului, cu formarea loturilor omogene de pacienți.

Însă studiile de caz relevă o siguranță de aplicare a pompei centrifugale la operațiile cu durată lungă a CEC-ului.

**Concluzii.** Deși sinecostul pompei centrifugale este mai mare decât cel al pompei cu role, în unele patologii (operații repetate la inimă, operații pe aortă, operații îndelungate, mai ales la copiii mici, asist ventricular, ECMO) utilizarea pompelor centrifugale este absolut benefică pentru pacienții cu patologii cardiovasculare complicate, în comparație cu pompa cu role obișnuită, ceea ce nu se poate spune despre utilizarea primelor în cazuri simple, de rutină.

Decizia pentru utilizarea pompei centrifugale în fiecare caz aparte se poate baza, în primul rând, pe pronosticul condițiilor care vor caracteriza perioada operatorie. Se va ține cont de principalele particularități care sunt descrise în tabelul 1.

Tabelul 1

**Deosebiri tehnologice certe dintre efectele produse de pompa centrifugală și cea cu role**

<b>Pompa cu role</b>	<b>Pompa centrifugală</b>
Este necesară instalarea ocluziei la fiecare caz	Nu este nevoie de instalarea ocluziei
Debitul pompei constant	Debit variabil, exclude creșterea presiunii de mașină
Creșterea abruptă a presiunii	Presiune constantă – similară cu a inimii
Este posibilă embolia gazoasă	Este exclusă embolia gazoasă
Riscul de spălare a particulelor de polivinilclorid în circuit	Nu este riscul de spălare a particulelor de polivinilclorid în circuit
Nu este răspuns la schimbările rezistenței vasculare sistemice	Este răspuns la schimbările rezistenței vasculare sistemice



## Referințe bibliografice

1. Reul H. *Technical Requirements and limitations of miniaturized axial flow pumps for circulatory support*. Cardiology, 1994; 84: 187-93.
2. Gravlee G. P., Davis R.E., Stammers A. H., Underleider R. M. *Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Third edition. Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 766 p.
3. Țintoiu I. *Circulația extracorporală și asistarea circulatorie*. Ed. Sylvi, București, 1998; 400 p.
4. Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C. *Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach*. Anesthesia&Analgesia, 2008; 108 (5): 1394-417.
5. Ghosh S., Falter F., Cook D.J. *Cardiopulmonary Bypass*. Cambridge. Univers.Press, 2009; 208 p.
6. Knut S. Andersen, Else L. Nygreen, Ketil Grong, Beryl Leirvaag, and Holm Holmsen *Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery—a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation*. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2003; 37(6): 356-62.
7. Klein M., Dauben H.P., Schulte H.D., Gams E. *Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome*. Artif Organs, 1998; 22: 326–36.
8. Hansbro S., Sharpe D., Catchpole R., Welsh K., Welsh K., Munsch C., McGoldrick J., Kay P. *Hemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive roller pumps and centrifugal pumps*. Perfusion, 1999; 14(1): 3-10.
9. Babin-Ebell J., Misoph M., Mulloes W., Neukam K., Elert O. *Reduced release of tissue factor by application of a centrifugal pump during cardiopulmonary bypass*. Heart Vessels, 1998; 13(3): p.147-51.
10. Valeri K.R., MacGregor H., Ragno G., Healy N., Fonger J., Khuri S.F. *Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery*. Perfusion, 2006; 21(5): 291-6.
11. Morgan I. S., Codispoti M., Sanger K., Mankad P. S. *Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial*. Europ. Journ. Card. Thorac. Surg., 13(5): 526-32.
12. Alamani F., Parolari A., Zanobini M., Porqueddu M., Dainese L., Bertera A., Costa C., Fusari M., Spirito R., Biglioli P. *Centrifugal pump and reduction of neurological risk in adult cardiac surgery*. The Journal of extra-corporeal technology, 2001; 33(1): 36-70.
13. Asante-Siaw J., Tyrell J., Hotchinsky A., Dunning J. *Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery?* ICVTS doi:10.1510/icvts., 2005.
14. Paparella D., Galeone A., Venneri M.T., Coviello M., Visicchio G., Cappabianca G, Maselli G, Marraudino N., Quaranta M., de Luca T., Schinosa L. *Blood damage related to cardiopulmonary bypass: In vivo and in vitro comparison of two different centrifugal pumps*. ASAIO Journal, September/October, 2004; 50(5): 473-8.

## Rezumat

Utilizarea pompei centrifugale (PC) în locul pompei cu role în circulația extracorporală la operațiile pe cord „deschis” trezește până în prezent controverse. Ele țin de justificarea aplicării PC în cardiocirurgia de rutină, gradul de preservare a hematiilor, impactul asupra sistemului nervos central, dependența de marca pompei. Experiența noastră de aplicare a PC atât în chirurgia adultă, cât și la copii, sugerează o siguranță satisfăcătoare a acestor dispozitive. Se conchide, că decizia finală de alegere a tipului pompei pentru asistarea CEC trebuie să se bazeze pe analiza avantajelor caracteristice pentru unul sau alt tip de pompă, în dependență de condițiile operației.

## Summary

Using centrifugal pump (CP) instead of roller pump in cardiopulmonary bypass (CPB) still wakes up controversy. They are related to justification of using the PC in case of routine cardiac surgery, degree of preservation of red cells, the impact on central nervous system, dependence on pump brand. Our experience in implementing CP both in children and adults surgery suggests a satisfactory safety level of these devices. It concludes that the final decision to choose the type of pump which will assist the CPB should be based on analysis of advantages typical for one or another type of pump depending on conditions of operation.

## Резюме

Использование центробежных насосов (ЦН) вместо роликовых во время искусственного кровообращения при операциях на «открытом сердце» продолжает вызывать споры. Они касаются целесообразности применения ЦН в рутинной кардиохирургии, степени сохранности форменных

элементов крови, влияния на центральную нервную систему, зависимости от марки ЦН. Наш опыт использования ЦН как во взрослой, так и в детской кардиохирургии, убеждает в их достаточной безопасности. Можно заключить, что окончательное решение относительно выбора типа насоса должно основываться на анализе преимуществ того или иного насоса, в зависимости от условий операции.

## **PROTECȚIA CEREBRALĂ PENTRU PREVENIREA DEREGLĂRILOR NEUROCOGNITIVE DUPĂ OPERAȚIILE CARDIOCHIRURGICALE CU CIRCULAȚIE EXTRACORPORALĂ**

**Eugeniu Vârlan**, medic cardiocirurg-perfuziolog  
IMSP Institutul de Cardiologie

Dereglările de comportament în perioada postoperatorie, care se manifestă prin devieri ale statusului neurologic și psihic (tip 1) sau deficitul neurocognitiv (tip 2), sunt des întâlnite în cadrul complicațiilor operațiilor la inimă, cu/sau fără circulație extracorporală (CEC) [1, 2, 22]. Ambele tipuri de complicații prelungesc necesitatea tratamentului spitalicesc și, în special, tratamentul în terapia intensivă, cu o creștere esențială a cheltuielilor [1-3]. Datorită realizărilor din ultimele decenii (hipotermie, pH conduită, filtre încorporate atât în linia arterială a conturului de CEC, cât și în canula aortică etc.), a scăzut considerabil rata complicațiilor majore, cum sunt accidentul cerebrovascular (ACV) și/sau convulsiile la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, care în prezent constituie 2%- 9% [1, 5]. Cu toate acestea, rămâne înaltă rata complicațiilor de tipul 2 până la 80%, în special encefalopatiile, inclusiv afecțiunile intelectuale (scăderea memoriei, atenției etc.), ce micșorează esențial calitatea vieții pacienților în perioada postoperatorie [3, 4-6].

Dintre factorii de risc caracteristici pentru tipul 2 de complicații, în primul rând, menționăm factorii comuni cu 1 tip de complicații – vârsta și hipertensiunea arterială [7]. Este necesar de indicat că ateroscleroza aortică, cel mai important component la bolnavii vârstnici, este un predictor al complicațiilor majore de tipul 1 [3, 8, 22], în același timp, subliniem că ateroscleroza nu este factor de risc pentru encefalopatii și deficitul intelectual (tip 2). Dintre factorii de risc caracteristici anume pentru tipul 2 de complicații menționăm:

- 1) consumul abuziv de alcool;
- 2) prezența dereglărilor de ritm cardiac (inclusiv fibrilația atrială).

În cazul prezenței la pacienți a deficitului neurocognitiv preoperator, acesta este un factor suplimentar de risc pentru dereglările neurocognitive postoperatorii persistente în perioada mai îndelungată, îndeosebi la pacienții operați în condiții de circulație extracorporală [9].

Microembolizarea este marele contributor al deficitului neurocognitiv postoperator [3, 10]. Folosirea Dopplerului transcranial în scanarea arterei medii cerebrale la pacienții operați în condițiile de CEC, a demonstrat concludent că majoritatea emboliilor apar în momentele manipulațiilor chirurgicale pe aorta ascendentă (canularea, clamparea) cu o corelație directă între cantitatea emboliilor și volumul afectărilor neurocognitive postoperatorii [10,12]. Marea majoritate a lor sunt embolii gazoase din oxigenator sau din atmosferă [3, 13, 22 ].

Unii autori presupun că o acțiune negativă ar putea avea aspirația emboliilor de grăsime la fel ca și bulele de oxigen sau aer. Folosirea oxigenatoarelor cu membrană, scade impactul microembolic [14]. Alte studii au demonstrat rezultatul benefic al folosirii filtrului arterial încorporat în linia arterială și a Dopplerului ultrasonor fixat pe ea [10, 15, ]. Trebuie să menționăm, însă, că dereglările de tipul 2 apar nu numai din cauza microembolizării, dar și a afectării microcirculației creierului provocate de hipotensia intraoperatorie și perfuzia neadecvată [3].

Lucrările consacrate revascularizării coronariene fără CEC („off-pump coronary by-pass grafting” (OPCAB)), în comparație cu metoda clasică (cu CEC), n-au demonstrat veridic diferența în impactul neurocognitiv între cele 2 grupe, însă au evidențiat o legătură strânsă între gradul avansat al afectărilor neurologice prezente preoperator cu dereglările neurocognitive la bolnavii operați cu folosirea CEC [16].

Fluxul pulsativ al aparatului de CEC nu îmbunătățește rezultatele neurocognitive, și în câteva studii s-a dovedit, că „alpha-stat management” reduce deficitul neurocognitiv postoperator. Această reducere a fost statistic veridică la pacienții cu durata CEC-ului mai mare de 90 min. „Alpha-stat management” este o conduită a efectuării CEC, conform căruia rezultatele analizei echilibrului acido bazic nu se corijează în dependență de temperatura pacientului și nu se adaugă carbogen (în comparație cu „pH-stat management”, după care se efectuează măsurile sus-numite) [17]. Alți autori [18] de asemenea menționează că rezultatul benefic al „alpha-stat management”-ului devine statistic veridic în cazul aprecierii deficitului cognitiv pe baza rezultatelor a trei, și nu a două teste neuropsihologice. Studiile consacrate influenței temperaturii corpului pacientului în timpul CEC-ului [19] n-au putut demonstra clar avantajul hipotermiei față de normotermie în cazul deficitului neurocognitiv.

Experți internaționali din Marea Britanie, SUA, Canada, Belgia în 1994 au elaborat un document, care a fost publicat ulterior în jurnal Ann.Thorac.Surg nr. 59 în 1995 [20], cu titlul „Aprobarea consensusului în urmărirea dereglărilor neurocognitive după intervențiile cardiocirurgicale”. În acest „consensus” au fost stabilite câteva reguli de bază cu privire la rezultatele testelor neuropsihologice pentru aprecierea deficitului neurocognitiv:

1. Statutul neurologic, și cel neuropsihologic să fie evaluate înainte de operație pentru a poseda o informație corectă inițială;
2. Analiza comparativă a rezultatelor testelor trebuie să se bazeze pe modificările performanțelor individuale preoperator și postoperator la distanță;
3. S-a ajuns la concluzia, că investigațiile la distanță (ideal, peste 3 luni de la intervenția chirurgicală) trebuie incluse neapărat în toate studiile, deoarece performanțele postoperatorii precoce sunt nestabile;
4. Este necesar ca analiza rezultatelor să fie efectuată în mod independent de către cel puțin 2 specialiști în neuropsihologie;
5. Testele neuropsihologice se vor aprecia cu respectarea: – domeniului cognitiv al testelor, – sensibilității lor, – disponibilității formelor paralele ale testelor și balanței totale a capacităților lor cognitive;
6. Desigur, gradul obiectivității în comparabilitatea rezultatelor studiilor, pe viitor, poate fi îmbunătățită, însă este important de evidențiat grupa principală a testelor cu prezența lor obligatorie în studiile dedicate acestei probleme. În grupa aceasta sunt recomandate testele „Rey Auditory Verbal Learning Task”, „Trail Making Tests A și B” și „Grooved Pegboard” (J. Murkin 1995; 1997). Actualmente aceste teste sunt acceptate de toți cercetătorii în domeniu, deoarece sunt ușor de efectuat, și sunt sensibile la afectarea cerebrală [20].

În ultimele două decenii, remarcăm o dezvoltare vertiginoasă a metodelor de investigație ale creierului, amplificate de posibilitățile nelimitate ale calculatorului: electroencefalografia computerizată, analiza spectrală și coerentă a electroencefalogramelor, cu localizarea tridimensională a activității patologice a creierului [24-26].

O altă metodă în aprecierea impactului neurocognitiv este evocarea potențialelor cognitive, cu înregistrarea lor de electroencefalograf. Potențialele cognitive pot fi evocate vizual, auditiv și prin percepția somato-sensorială. Cel mai des se folosește evocarea potențialului cognitiv P300 auditiv, înainte și după intervenția cardiocirurgicală, cu analiza ulterioară a latenței apariției componentelor P3 și N2 ai acestui potențial. După datele multor autori, creșterea latenței componentelor P3 și N2 al P300 corelează direct cu deficitul neurocognitiv apărut postoperator, și este veridică în demonstrarea afectării neurocognitive postoperator [21].

#### **Concluzii:**

1. Dereglările neurocognitive, la fel ca și alte complicații postoperatorii, provoacă invalidizarea pacienților, micșorând capacitatea intelectuală în perioada postoperatorie, măresc durata spitalizării și de reabilitare postoperatorie.
2. Pentru aprecierea impactului neurocognitiv postoperator sunt necesare investigații în loturi statistic veridice, cu o selectare diferențiată a loturilor de pacienți (de pildă, cu sau fără risc crescut).
3. Cardiocirurgul este dator de a fi gata să aprecieze la bolnavii cardiocirurgicali postope-

rator dereglările neurocognitive, care nu prezintă risc major pentru viața pacienților, însă micșorează calitatea vieții lor.

### Referințe bibliografice

1. Roach G., et al. *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators.* N. Engl. J. Med., 1996; 335: 1857-63.
2. Newman M., Kirchner J., Phillips-Bute B. et al, *for the Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery.* N. Engl. J. Med., 2001; 344: 395-402.
3. ACC/AHA 2004 *Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task Force.*
4. Shaw P. et al. *Early intellectual disfunction following coronary bypass surgery.* Q. J. Med., 1986; 58: 59-86.
5. Mora C. *The central nervous system: response to cardiopulmonary bypass in: Mora C, ed. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation.* New York, NY: Springer-Verlag, 1995: 114-4.
6. Kilminster S., Treasure T., McMillan T., Holt D. *Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery.* Stroke, 1999; 30: 1869-74.
7. DiCarlo A., et al. *Baseline factors predicting cognitive deterioration after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.* Presented at the 6<sup>th</sup> European Stroke Conference, Amsterdam, The Netherlands, May 28-31, 1997. Cerebrovasc. Dis. 1997; 7(supp 4): 86. (Abstract).
8. Duda A., Letwin L., Sutter F., Goldman S. *Does routine use of aortic ultrasonography decrease the stroke rate in coronary artery bypass surgery?* J. Vasc. Surg., 1995; 21: 98-107.
9. Murkin J., Martzke J., Buchan A. *Cognitive and neurological function after coronary artery surgery: a prospective study. (Abstract).* Anesth. Analg., 1992; 74: S215.
10. Pugsley W., Klinger L., Paschalis C., Treasure T., Harrison M., Newman S. *The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning.* Stroke, 1994; 25: 1393-9.
11. Van der Linden J. and Casimir-Ahn H. *When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study.* Ann. Thorac. Surg. 1991; 51(2): 237-41.
12. Neveling M., et al. *Embolus detection during extracorporeal circulation and its influence on cerebral glucose metabolism and psychometric test performance.* Presented at the 6th Meeting of Neurosonology Research Group; World Federation of Neurology, Salzburg, Austria, Sept 1-3, 1995. J Neuroimaging 1995; 5(supp 2). (Abstract).
13. Blauth C. *Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass.* Ann. Thorac. Surg. 1995; 59(5): 1300-3.
14. Hammon J., Stump D., Butterworth J., Moody D. *Approaches to reduce neurologic complications during cardiac surgery.* Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001; 13: 184-91.
15. Padayachee T. et al. *The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass.* Ann. Thorac. Surg., 1988; 45(6): 647-9.
16. Murkin J., Boyd W., Ganapathy S., Adams S., Peterson R. *Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity?* Ann. Thorac. Surg., 1999; 68: 1498-501.
17. Murkin J. et al. *A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1995; 110: 349-62.
18. Patel R., Turtle M., Chambers D., James D., Newman S., Venn G. *Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1996; 111: 1267-79.
19. Regragui I., Birdi I., Izzat M., Black A., Lopatatzidis A., Day C. et al. *The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1996; 112: 1036-45.
20. Murkin J. et al. *Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery.* Ann. Thorac. Surg., 1995; 59: 1289-95.
21. Engelhardt W. et col. *P300-mapping - a neurophysiological tool to quantify cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting.* Eur. J.

22. Horowitz D., Tuhim S., Budd J., Goldman M. *Aortic plaque in patients with brain ischemia: diagnosis by transesophageal echocardiography*. Neurology, 1992; 42: 1602-4.
23. Бураковский В., Раппопорт Я., Гельштейн Г. и др. *Осложнения при операциях на открытом сердце: Основы реаниматологии и кардио-хирургии* М., 1972; 304 с.
24. Бузиашвили Ю. и др.. *Использование когнитивных вызванных потенциалов P300 в диагностике нарушений высших психических функций после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения*. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва.
25. *Новые возможности электроэнцефалографии (ЭЭГ)*. Киев, 2006.
26. Иванов Л. *Прикладная компьютерная электроэнцефалография*. 2-е издание переработанное и дополненное, НМФ «МБН», Москва, 2004; 352 с.

### Rezumat

În articol este prezentată sinteza factorilor de risc pentru dereglările neurocognitive, intervențiile pe cord cu aplicarea circulației extracorporale: vârsta pacientului, hipertensiunea arterială, consumul abuziv de alcool, aritmiile, deficitul neurocognitiv preoperator.

Factorii din timpul by-pass-ului cardio-pulmonar contribuie la apariția dereglărilor neurocognitive. Importanți sunt embolii de grăsime și gazeși, hipotensiunea arterială și perfuzia neadecvată a creierului. Managementul „alpha-stat” reduce deficitul neurocognitiv postoperator.

Pentru aprecierea adecvată a deficitului neurocognitiv necesită a fi respectate 6 reguli de bază propuse de experții internaționali din domeniu în 1994 și prezentate în această lucrare. Un rol aparte se atribuie și encefalografiei: creșterea latenței apariției componentelor P<sub>3</sub> și N<sub>2</sub> al P300 corelează direct cu deficitul neurocognitiv postoperator.

În concluzii se argumentează necesitatea analizei de către chirurg, anestezist, perfuzionist, reanimatolog a factorilor de risc pentru apariția acestui tip de dereglări.

### Summary

This work presents the synthesis of the risk factors in neurocognitive disorders, cord interventions with CBP: patients' age, arterial hypertension, alcohol dependency, arrhythmia, and preoperative neurocognitive deficit.

The factors related to cardiopulmonary by-pass contributes to the development of neurocognitive disorders as well. Important are fat and gaseous embolism, arterial hypotension and non adequate brain perfusion. The „alpha-stat” management reduces postoperative neurocognitive deficit. Six basic rules should be respected for adequate appreciation of neurocognitive deficit. These rules were proposed by International field experts in 1994 and analyzed in this work. A special place is reserved for encephalography: latent components growth of P3 and N2 of P300 correlates directly with postoperative neurocognitive deficit.

In conclusion is argued the necessity of careful analyses of risk factors by cardiac surgeon, anesthesiologist, perfusionist and ICU specialist in order to avoid the development of such type of disorders.

### Резюме

В данной статье представлены факторы риска для возникновения нейрокогнитивных осложнений проявляющиеся после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК): возраст, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, аритмии, предоперационный неврологический дефицит. Из рисков самого ИК это газовая и жировая микроэмболизация, низкое перфузионное давление, неадекватная перфузия мозга. Следует также подчеркнуть что „alpha-stat” уменьшает постоперационный нейрокогнитивный дефицит.

Для предупреждения нейрокогнитивных нарушений следует соблюдать 6 правил, принятых единогласно международной экспертной комиссией в 1994 году и представленных в данной работе. Подчеркнута высокая информативность новых методов исследования – компьютерной энцефалографии с вызванными потенциалами мозга (рост задержки компонентов P3 и N2 строго коррелирует с нейрокогнитивными нарушениями). В заключении, необходим внимательный анализ факторов риска всеми участниками операционной бригады.

# OPȚIUNI MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI Q-T ALUNGIT

**Ala Slobozeanu**

Institutul de Cardiologie, Departamentul Cardiologie funcțională

Sindromul QT lung congenital (SQTP) este o boală cardiacă ereditară, caracterizată printr-o prelungire a intervalului QT la ECG bazală și, de obicei, prin aritmii ventriculare dependente de stres și adesea cu pericole de ordin vital. Frecvența bolii este estimată la 1 din 2500 născuți vii.

Cele două manifestări cardinale ale SQTP sunt episoade de sincopă, care pot duce la stop cardiac și moarte subită de natură cardiacă, ce se traduc prin anomalii electrocardiografice, inclusiv prelungirea intervalului QT și anomalii T val. Baza genetică a bolii a fost identificată la mijlocul anilor '90 și toate genele SQTP identificate până în prezent codifică subunitățile cardiace ale ionilor de canal sau de proteine implicate. Mutațiile ce prelungesc durata potențialului de acțiune în gene (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) reprezintă cauza bolii. Cea mai frecventă variantă a SQTP este LQT1 cauzată de mutațiile genei KCNQ1, fiind depistată la jumătate dintre pacienții ce prezintă mutații ale genei KCNQ1. Aceste gene, responsabile de codarea subunităților canalelor ionice cardiace, au fost asociate cu SQTP, fapt ce permite realizarea epidemiologiei, stratificării riscului și managementului SQTP pe baze genetice.

Dintre cele cinci variante genetice de SQTP identificate, în subtipurile SQTP1 și SQTP2 sunt implicate două gene, KCNQ1 și HERG, care codifică proteinele celor doi curenți majori de potasiu (IKs și IKr). În SQTP3 este implicată SCN5A, gena ce codează proteinele curentului cardiac de sodiu. SQTP5 și SQTP 6 sunt subtipuri rare, în care sunt implicați de asemenea curenții IKs și IKr.

Sindromul QT prelungit (SQTP) este, de obicei, diagnosticat după apariția unor afecțiuni cardiace (de exemplu, sincopă, stop cardiac). În unele situații, SQTP este diagnosticat după decesul subit al unei rude. La unele persoane SQTP este diagnosticat ocazional, de exemplu, la efectuarea unei ECG, care relevă prelungirea intervalului QT.

- Manifestările clinice ale SQTP sunt, de obicei, asociate cu crizele cardiace.
- La pacienții cu LQT1 crizele cardiace sunt declanșate de efort fizic.
- La pacienții cu LQT2 aritmiile apar ca consecință: a unor stări emoționale, a efortului fizic sau a expunerii la unii stimuli auditivi (de exemplu, clopote, telefon etc.). Cel mai frecvent pacienții cu LQT2 prezintă crize cardiace în timpul nopții.
- Pierderea auzului la pacient sau la unul dintre membrii familiei acestuia este un indicator al sindromului Jervell și Lange-Nielsen (Jln).
- Rezultatele diagnosticului SQTP diferențial pot fi influențate de anumite preparate, de aceea este important să se cunoască medicația primită de pacient. Centrul Arizona pentru educație, cercetare și terapie (ArizonaCERT) oferă lista completă a medicamentelor ce influențează intervalul QT și induc aritmii.
- Un istoric familial de afecțiuni cardiace și moartea subită, în special la o vârstă fragedă, sunt indicatori ai unei forme congenitale de SQTP.
- Analiza duratei de repolarizare (QTc) și a morfologiei pe traseul ECG atât a pacientului, cât și a rudelor acestuia este, deseori, vitală pentru un diagnostic corect.

**Examenul fizic.** Concluziile acestui examen nu indică, de obicei, un diagnostic al sindromului QT prelungit (LQTS), deși unii pacienți pot prezenta bradicardie excesivă pentru vârsta lor, iar alții – deficiențe auditive (surditate congenitală), care indică o posibilitate a sindromului Jervell și Lange-Nielsen (Jln). Pacienții cu LQT7 pot prezenta anomalii scheletice (scolioză, statură mică – sindromul Andersen), iar cei cu LQT8 – afecțiuni cardiace congenitale, probleme cognitive și comportamentale, boli musculo-scheletice, și disfuncții imune (sindromul Timothy).

Sincopa, stopul cardiac sau moartea subită la persoanele sănătoase pot fi declanșate de cardiomiopatia hipertrofică, sindromul Brugada și displazia aritmogenă de ventricul drept.

**Diagnosticul clinic.** Având în vedere trăsăturile caracteristice ale SQTP, cazurile tipice nu prezintă dificultăți de diagnostic pentru medicii conștienți de boală. Cu toate acestea, unele cazuri limită

sunt mai complexe și necesită evaluarea istoriei clinice și executarea repetată a electrocardiografei. Pentru a depăși aceste dificultăți, au fost propuse, în 1985 [3], criteriile de diagnostic, care au fost actualizate, în 1993 [5], și apoi din nou, în 2006 [6].

Ultima revizuire a acestor criterii este prezentată în tabelul 1, punctată la diverse constatări electrocardiografice, clinice, și familiale. Scorul emis conform acestor estimări variază de la o valoare minimă de 0 la o valoare maximă de 9 puncte. Pe baza experienței noastre, scorul se prezintă pe trei categorii de probabilitate: I –  $\leq 1$  punct = probabilitate mică de SQTP; II –  $> 1 - 3.0$  puncte = probabilitate medie de LQTS și III –  $\geq 3,5$  puncte probabilitate elevată de SQTP. Se recomandă precauție suplimentară de diagnostic, atunci când este vorba de un pacient cu tahicardie sau de sugari.

Tabelul 1

**Criteriile diagnosticului de sindrom QT prelungit (SQTP)  
(citată după Crotti și al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008 3:18)**

	Criteriile ECG <sup>@</sup>		Scor în puncte
<b>A</b>	QTc în ms *	>480	3
		360-469	2
		450- 359 la pacienți sex masculin	1
<b>B</b>	Torsada vârfurilor **		2
<b>C</b>	T-alternante		1
<b>D</b>	Undă T crestată în 3 derivații		1
<b>E</b>	Bradycardie anormală vârstei ***		0,5
	<b>Istoric clinic</b>		
<b>A</b>	Sincope **	Cu stres	2
		Fără stres	1
<b>B</b>	Surditate congenitală		0,5
	<b>Istoric familial****</b>		
<b>A</b>	Membri ai familiei cu SQTP definit		1
<b>B</b>	Moarte subită <30 ani de cauză cardiacă inexplicabilă		0,5

**Notă:** @ – aplicabile în absența unei medicații sau a unor tulburări cunoscute ce ar putea afecta aceste caracteristici electrocardiografice:

\* – QTc calculat după formula Bazett, unde  $QTc = QT / \sqrt{RR}$

\*\* – Excluză reciproc

\*\*\* – Frecvența cardiacă de repaus de sub 2% conform vârstei

\*\*\*\* – Același membru de familie nu se include nici în grupul A și B

Aceste criterii de diagnostic au fost concepute în era pre-moleculară și trebuie utilizate rațional. Evident, acestea nu pot fi de valoare în identificarea așa-numiților „transportatori ai mutației tacite”, care au un interval normal de QT. Pentru aceste persoane, screening-ul molecular este esențial. Valoarea principală a acestor criterii clinice este relevantă la un prim contact cu un pacient, atunci când se încearcă să se verifice probabilitatea sau prezența SQTP cu potențial terapeutic, sau atunci când deciziile de diagnostic molecular nu sunt disponibile pentru cel puțin câteva luni. Se pot aplica și în studiile clinice, atunci când un anumit grad de uniformitate în diagnostic este esențial.

După cum sugerează criteriile de mai sus, cel mai sugestiv semn al ECG este prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, T-alternanța val și morfologia anumitor unde T (unde largi de val T, crestate în cel puțin 3 derivații). Se sugerează existența unei relații de corelare între tipul de mutație și undele T-alternante.

Undele T sunt cel mai frecvent observate la LQT1, iar la LQT2 undele T crestate sunt cel mai frecvent observate. În cazul LQT3, undele T pot să apară normale, dar este prezent un segmentul ST lung izoelectric.

Prelungirea intervalului QTc este definită în funcție de criteriile specifice de vârstă și sex (tabelul 2). QTc se calculează prin împărțirea valorii QT la rădăcina pătrată a intervalului RR, exprimate în secunde. Alungirea intervalului QTc de  $> 0.46$  secunde indică un risc crescut de SQTP.

**Definiția QTc și criteriile specifice dependente de vârstă și sex**

Categoriile cercetate	Durata intervalului QTc, s	Borderline QTc, s	Gama de referință, s
Copii și adolescenți (>15 ani)	>0.46	0.44-0.46	<0.44
Bărbați	>0.45	0.43-0.45	<0.43
Femei	>0.46	0.45-0.46	<0.45

Studiile de laborator verifică concentrațiile serice de potasiu (și, uneori, magneziu) și determină funcția glandei tiroide la pacienții care prezintă prelungirea intervalului QT, aritmii după evenimente ce duc la excluderea motivelor secundare de anomalii de repolarizare.

Testarea genetică a mutațiilor cunoscute de ADN la pacienți este accesibilă în centre specializate. Mutația genetică sugerează și confirmă diagnosticul de sindrom de QT lung (SQTP), cu toate acestea, un rezultat negativ privind testarea genetică are o valoare limitată de diagnostic, deoarece numai aproximativ 50% dintre pacienții cu SQTP au mutații cunoscute. Jumătate dintre pacienții cu LQTS pot avea mutații de gene încă necunoscute.

**Studiile de imagine** (de exemplu, ecocardiografie, RMN) pot fi utilizate doar cu condiția excluderii altor motive pentru aritmii (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept) sau pentru afecțiunile cardiace congenitale asociate într-un subgrup mic de pacienți cu sindromul QT prelungit, cum ar fi cele cu LQT8.

**Diagnosticul molecular.** Diagnosticul molecular trebuie să fie întotdeauna efectuat în familiile sau la persoanele la care au fost diagnosticate cu SQTP sau prezintă suspjecție de SQTP.

Așa cum am consemnat anterior, penetranța de boală poate fi scăzută, prin urmare, este esențial întotdeauna să se determine genotipul într-o familie SQTP. Genotipul de succes va permite depistarea rapidă a tuturor membrilor de familie afectați, precum și identificarea a 10-35% transportatori de mutație, cu un interval normal de QT, care nedepistate și netratate prezintă un risc pentru viață.

**Genetica moleculară și stratificarea riscului.** Caracterile genetice sunt cele care definesc riscul de stratificare. În 1998, Zareba și al. [7] au sugerat, că în rândul pacienților cu LQT1 și LQT2 frecvența deceselor a fost mai mare decât în rândul pacienților LQT3. Din cauza lotului mic (38 de familii), rezultatele nu sunt conclusive. În 2003, Prioriet și al. [2] au publicat un studiu privind o populație reprezentativă (647 de pacienți de genotipuri cunoscute, provenind de la 193 de familii). Incidența evenimentelor ce pun în pericol viața a fost mai scăzută în rândul pacienților cu LQT1, comparativ cu alte genotipuri, din cauza prevalenței înalte a operatorilor de transport ai mutației tăcute (QTc <440 ms). Riscul a fost mai mare în rândul LQT2 bărbați față de femei, și LQT3 – femei față de bărbați. Un punct important este intervalul QTc (<446 ms, între 447 și 468 ms; între 469 și 498 ms; > 498 ms), care este independent de genotip și furnizează informații utile privind riscul de a deveni simptomatici. A devenit evident faptul că în rândul transportatorilor LQT1 mulți sunt purtători ai mutației tăcute (37%) și că majoritatea pacienților cu LQT1 trec prin viață fără a suferi de afecțiuni cardiace; în rândul pacienților cu LQT2 și LQT3, aproape jumătate rămân asimptomatici.

Stratificarea riscului ghidat de genetica moleculară reprezintă o zonă foarte activă de cercetare și de un progres semnificativ continuu. Donger și al. [7] au fost primii care au descris topologia genelor, în 1997, indicând că mutațiile situate în regiunea C-terminal ar putea fi asociate cu un fenotip mai puțin sever clinic, sugestie reînnoită în 2001 de către Piippo și al. [8]. În anul 2002, Moss și al. [9] au arătat că pacienții LQT2 cu mutații în regiunea porilor de KCNH2 au prezentat un risc mai mare în comparație cu pacienții cu mutații în regiuni diferite ale genei. În 2007, Moss și al. [10] au demonstrat, la 600 de pacienți cu LQT1, că atât locația transmembranară a mutațiilor cât și dominantele lor cu efect negativ sunt factori de risc independenți pentru evenimente cardiace. Deja în 2007 Crotti și al. [11] au efectuat un pas mai departe în căutarea marcherilor genetici care contribuie la riscul de stratificare.

Într-un studiu de colaborare cu accent pe KCNQ1 hot spot-A341V (o mutație comună la nivel



mondial, prezentă și responsabilă pentru efectul fondator major în aproape 25 de familii din Africa de Sud), s-a demonstrat că severitatea clinică exagerată deja raportată de către Brink și al. [4] în cazul familiilor din Africa de Sud este prezent și în rândul pacienților cu LQT1 din diferite grupe etnice, care transportă aceeași mutație A341V. Mai mult decât atât, din cauză că KCNQ1-A341V are un efect negativ slab dominant (pierderea actuală este mai mică de 50%), fenotipul său clinic sever nu poate fi explicat nici de locație (transmembranar), nici de către consecința funcțională a mutației (dominant-negative). Acest lucru implică faptul că evaluările curente biofizice ale efectelor electrofiziologice de SQTP generatoare de mutații nu furnizează toate informațiile necesare pentru realizarea unui genotip complet de corespondență față de fenotip. În acest sens, studiul lui Crotti și al. [11] deschide calea spre o mutație-stratificare a riscurilor specifice. În viitorul apropiat, pentru anumite cazuri, va deveni posibilă aplicarea unei terapii cu gestionare direcționată, în baza mutației individuale a pacienților cu LQTS.

Mutațiile situate în regiunea porilor de proteine sunt de obicei asociate cu un fenotip clinic mai sever, decât mutațiile din regiunea C-terminal [9]. Din păcate, procesul de stratificare a riscului nu este simplu. Un exemplu este furnizat de o familie cu LQT2, mutație C-terminal A1116V. Un singur membru al familiei cu KCNH2-polimorfism K897T, a prezentat o formă severă a bolii în comparație cu familia sa. Toți membrii asimptomatici, au fost genetic și electrofiziologic testați. K897T produce o accentuare a mutației dependente de I<sub>Kr</sub>, pierderea curentă rezultă din demascarea din punct de vedere clinic latente C-terminal de mutație LQT2 [12, 13].

**Relația cu decesele infantile subite.** Sindromul de moarte subită la sugar (SIDS) rămâne principala cauză de moarte subită în timpul primului an de viață în lumea occidentală. În pofida unui număr mare de teorii ce tind să explice fenomenul, cea mai mare parte s-a concentrat asupra anomaliilor în controlul funcției respiratorii sau cardiace [15].

Cauzele SIDS rămân în mare parte necunoscute. Pe la 1976, Schwartz a prezumat că ar exista un număr nedefinit de victime SIDS din cauza aritmiilor favorizate de prelungirea intervalului QT cu un mecanism similar celui al LQTS [16]. Câteva luni mai târziu, Maron și al. au sugerat că SQTP ar putea contribui la SIDS [17].

Această ipoteză a fost testată în prospective de măsurare a intervalului QT în timpul primei săptămâni de viață la peste 33 000 de sugari, cu scopul de a urmări posibila apariție a SIDS [18]. Au fost înregistrate 34 de decese, dintre care 24 au fost cauzate de SIDS. Sugarii care au decedat de SIDS, au avut un QTc mai mare (măsurare oarbă) decât supraviețuitorii și cei decedați din alte motive. Din cele 24 de victime SIDS, 12 au prezentat un QTc prelungit (definit a priori ca mai mare de 440 ms). Odds ratio pentru SIDS pentru sugarii cu QTc prelungit a fost de 41, ajungând la 47, printre sugarii de sex masculin. Concluzia inevitabilă a acestui studiu a fost că o prelungire a intervalului QT, în prima săptămână de viață, reprezintă un factor major de risc pentru SIDS.

Ulterior, două dovezi ale conceptului de SQTP au fost identificate în baza mutațiilor la o victimă cu SIDS [19] și a unui copil care a supraviețuit unui episod tipic documentat cu fibrilație ventriculară [20]. Primul SQTP indentificat a provocat mutații în 5,2% din 68 de copii albi. Cea de a doua [5], bazată pe studiul a 201 victime SIDS, dintre care 187 controlate, din Norvegia, a identificat mutații funcționale în genele SQTP la 9,5% (95% interval de încredere, 5,8-14,4) a victimelor [21, 22]. În 30% din cazuri fără echivoc a LQTS mutații nu au fost depistate, este posibil ca 11-13% din cazuri, în prezent, etichetate ca fiind SIDS, să fie cauzate de LQTS.

În conformitate cu liniile directoare propuse de Grupul Operativ al Societății Europene de Cardiologie [1], se impune screening-ul neonatal ECG [23, 24]. Scopul acestei prevederi este de a anticipa decesele subite datorate SQTP nerecunoscute și care pot să apară atât în primele luni de viață, cât și mult mai târziu. Un astfel de screening s-a dovedit deja foarte eficient în Europa [25].

**Diagnosticul diferențial.** Cazurile tipice de SQTP sunt atât de caracteristice, că diagnosticul diferențial nu prea este luat considerare. În cazurile limite, însă, ar trebui să fie luate în considerare: sincopa vaso-vagală, hipotensiunea arterială ortostatică, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul stâng/displazie (ARVC/D), tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT), cardiomiopatia hipertrofică, tahicardia ventriculară, sindromul QT prelungit indus de medicație, epilepsia.

Ne-am referit doar la unele repere în diagnosticarea sindromului QT prelungit, în speranța de a

sugera clinicienilor un scenariu de conduită al evenimentelor cardiace care se încadrează în aria celor specificate de noi sub acest aspect.

### Referințe bibliografice

1. Schwartz P.J., Garson A. Jr., Paul T., Stramba-Badiale M., Vetter V.L., Wren C., European Society of Cardiology: Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002, 23 : 1329-1344.
2. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., Vicentini A., Spazzolini C., Nastoli J., Bottelli G., Folli R., Cappelletti D.: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348 : 1866-1874.
3. Schwartz P.J.: Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985, 109 : 399-411.
4. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S.: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993, 88 : 782-784.
5. Schwartz P.J.: The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006, 259 : 39-47.
6. Donger C., Denjoy I., Berthet M., Neyroud N., Cruaud C., Bennaceur M., Chivoret G., Schwartz K., Coumel P., Guicheney P.: KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997, 96 : 2778-2781.
7. Piippo K., Swan H., Pasternack M., Chapman H., Paavonen K., Viitasalo M., Toivonen L., Kontula K.: A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37 : 562-568.
8. Moss A.J., Zareba W., Kaufman E.S., Gartman E., Peterson D.R., Benhorin J., Towbin J.A., Keating M.T., Priori S.G., Schwartz P.J., Vincent G.M., Robinson J.L., Andrews M.L., Feng C., Hall W.J., Medina A., Zhang L., Wang Z.: Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002, 105 : 794-799.
9. Moss A.J., Shimizu W., Wilde A.A., Towbin J.A., Zareba W., Robinson J.L., Qi M., Vincent G.M., Ackerman M.J., Kaufman E.S., Hofman N., Seth R., Kamakura S., Miyamoto Y., Goldenberg I., Andrews M.L., McNitt S.: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007, 115 : 2481-2489.
10. Crotti L., Spazzolini C., Schwartz P.J., Shimizu W., Denjoy I., Schulze-Bahr E., Zaklyazminskaya E.V., Swan H., Ackerman M.J., Moss A.J., Wilde A.A., Horie M., Brink P.A., Insolia R., De Ferrari GM, Crimi G: The common Long QT Syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation* 2007, 116 : 2366-2375.
11. Crotti L., Lundquist A.L., Insolia R., Pedrazzini M., Ferrandi C., De Ferrari G.M., Vicentini A., Yang P., Roden D.M., George A.L. Jr., Schwartz P.J.: KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long QT syndrome. *Circulation* 2005, 112 : 1251-1258.
12. Rubart M., Zipes D.P.: Genes and cardiac repolarization. The challenge ahead. *Circulation* 2005, 112 : 1242-1244.
13. Schwartz P.J., Southall D.P., Valdes-Dapena M., Eds: The sudden infant death syndrome: cardio-respiratory mechanisms and interventions. *Ann NY Acad Sci* 1988, 533 : 474.
14. Schwartz P.J.: Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976, 60 : 167-172.
15. Maron B.J., Clark C.E., Goldstein R.E., Epstein S.E.: Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome. *Circulation* 1976, 54 : 423-430.
16. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A., Austoni P., Bosi G., Giorgetti R., Grancini F., Marni E.D., Perticone F., Rosti D., Salice P.: Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338 : 1709-1714.
17. Schwartz P.J., Priori S.G., Dumaine R., Napolitano C., Antzelevitch C., Stramba-Badiale M., Richard T.A., Berti M.R., Bloise R.: A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000, 343 : 262-267.
18. Schwartz P.J., Priori S.G., Bloise R., Napolitano C., Ronchetti E., Piccinini A., Goj C., Breithardt G., Schulze-Bahr E., Wedekind H., Nastoli J.: Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001, 358 : 1342-1343.
19. Ackerman M.J., Siu B.L., Sturner W.Q., Tester D.J., Valdivia C.R., Makielski J.C., Towbin

J.A.: Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. JAMA 2001, 286: 2264-2269.

20. Wang D.W., Desai R.R., Crotti L., Arnestad M., Insolia R., Pedrazzini M., Ferrandi C., Vege A., Rognum T., Schwartz P.J., George A.L. Jr.: Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. Circulation 2007, 115 : 368-376.

21. Rhodes T.E., Abraham R.L., Welch R.C., Vanoye C.G., Crotti L., Arnestad M., Insolia R., Pedrazzini M., Ferrandi C., Vege A., Rognum T., Roden D.M., Schwartz P.J., George A.L. Jr.: Cardiac potassium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. J Mol Cell Cardiol 2008, 44 : 571-581.

22. Schwartz P.J.: Newborn ECG screening to prevent sudden cardiac death. Heart Rhythm 2006, 11 : 1353-1355.

23. Van Langen I.M., Wilde A.A.: Newborn screening to prevent sudden cardiac death? Heart Rhythm 2006, 3 : 1356-1359.

24. Quaglini S., Rognoni C., Spazzolini C., Priori S.G., Mannarino S., Schwartz P.J.: Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the Long QT Syndrome. Eur Heart J 2006, 15 : 1824-1832.

25. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Benhorin J., Vincent G.M., Locati E.H., Priori S.G., Napolitano C., Medina A., Zhang L., Robinson J.L., Timothy K., Towbin J.A., Andrews M.L.: Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 2000, 101 : 616-623.

### Rezumat

Studiul s-a focalizat asupra posibilităților de reperare diagnostică oportună a sindromului QT lung congenital (SQTP), care comportă riscuri fatale și pentru care au fost trasate unele criterii demonstrate de diagnostic, inclusiv bazate pe diverse constatări electrocardiografice, clinice, anamnestice, caractere genetice și familiale.

### Summary

The article presents an overview of the diagnostic criteria used for congenital long QT syndrome, which is characterized by a high risk of sudden death. The review contains recent electrocardiographic, clinical and hereditary evidence of the disease.

### Резюме

Обзор диагностических критериев врожденного удлиненного QT интервала, который характеризуется высоким риском внезапной смерти. Обзор содержит последние электрокардиографические, клинические и наследственные признаки данного заболевания.

## REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIOVASCULARĂ ÎN PATOLOGIA CARDIACĂ CONGENITALĂ

**Anatolie Cazacu<sup>1</sup>**, medic imagist, **Anatol Ciubotaru<sup>2</sup>**, dr. hab. în medicină, prof. univ.,  
directorul Centrului Chirurgie Cardiacă SCR

<sup>1</sup>Centrul de Diagnostic German

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie FPM

Incidența malformațiilor cardiace congenitale (MCC) este de 6-8 cazuri la 1000 de nou-născuți. Performanțele moderne în tratament și diagnostic au dus la creșterea prevalenței patologiei cardiace congenitale primar depistate și a stărilor după corecție chirurgicală în populația de adulți. Imagistica are un rol crucial în determinarea strategiei terapeutice și evaluarea în dinamică a stărilor postoperatorii. În ultimii 10 ani, rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă s-a transformat în mod rapid într-o metodă imagistică ușor accesibilă și indispensabilă în diagnosticul clinic al patologiilor cardiovasculare. Una dintre indicațiile de bază este MCC, în care managementul bazat pe ecocardiografie și cateterizarea cardiacă roentgen (Rx) ghidată a fost substituit totalmente la adolescenți și adulți. RMN cardiacă a populației pediatrice este acompaniată de o serie de provocări tehnice față de cele întâlnite la adulți: structurile anatomice mici, ce necesită o rezoluție spațială mare; frecvența înaltă a contracțiilor cardiace, ce necesită o rezoluție temporală mică; gradul scăzut de cooperare a pacientului. Totuși,

tehnologiile ultramoderne și aplicațiile avansate, în combinație cu abordarea expert a investigației, poziționează RMN în rând cu metodele imagistice convenționale la copii.

În 2004, indicațiile clinice au fost publicate în Panoul de Consens cu participarea cardiologilor și radiologilor din Europa și SUA, cu implicarea majoră a expertizelor adiționale în cardiologie pediatrică, cardiologie nucleară, RMN și spectroscopie, cât și a experților din managementul sănătății (tabelul 1). Ele sunt sumarizate în 4 clase, bazate pe relevanța informației clinice compartiv cu alte metode imagistice și confirmare în studiile de specialitate. Aceste indicații sunt recomandate centrelor specializate în tratamentul patologiei cardiace congenitale ca metodă imagistică de clasa I, pentru evaluarea comprehensivă a anatomiei și funcției cardiovasculare.

RMN este o metodă neinvazivă, cu posibilitatea obținerii imaginilor în orice plan anatomic necesar. Prioritățile ei sunt contrastul înalt al țesuturilor, anatomia detaliată, imaginile dinamice, flowmetria cu acuratețe înaltă și absența radiației ionizante. Prin setul actual de tehnici putem obține imagini tridimensionale de calitate înaltă, de asemenea, cuantifica veridic volumele ventriculare, masa miocardului, fracția de ejeție ventriculară, volumul de ejeție și cel de regurgitație, mobilitatea miocardului.

Investigația este efectuată cu ajutorul unui set special de tehnici – secvențe RMN, de obicei sincronizate electrocardiografic și, în majoritatea cazurilor, obținute în pauză respiratorie. Secvențele date se referă la cele mai avansate aplicații ale RMN și au cele mai înalte cerințe față de sistemul de scanare.

Actualmente, secvențele „spin echo” – secvențe cu excitarea protonilor cu unde electromagnetice, sunt ecoplanare și permit achiziționarea imaginii într-o singură pauză respiratorie. Sunt cunoscute, de asemenea, ca secvențe „black-blood”, datorită semnalului hipointens al sângelui în imaginile obținute. Delimitarea între patul sanguin și vase sau miocard, în combinație cu rezoluția spațială și contrastul tisular înalt, este foarte utilă pentru evaluarea anatomiei. În particular, ele au importanță în diagnosticul obstrucțiilor vasculare, conduitelor chirurgicale și a stenozelor valvulare. De asemenea, aceste secvențe permit vizualizarea vaselor cu stenturi metalice, datorită absenței susceptibilității la inomogenitatea câmpului magnetic. Ele permit caracterizarea situsului abdominal, prezența formațiunilor de volum, trombilor intracavitari, hematoamelor și determinarea caracteristicii tisulare, cum ar fi infiltrația adiposă.

Tabelul 1

**Indicațiile RMN cardiace în evaluarea MCC [4]**

Indicații	Clasa
<i>Indicații generale</i>	
1. Evaluarea primară și în dinamică a MCC la adulți	I
<i>Indicații specifice</i>	
1. Evaluarea volumului șuntului (Qp/Qs)	I
2. Anomalii ale situsului viscero-atrial	II
Anomalii ale situsului izolate	I
Anomalii ale situsului cu MCC complexe	I
3. Anomalii ale atriilor și întoarcerii venoase	II
Defect septal atrial DSA (primum și secundum)	I
Vene pulmonare aberante, în special în anomaliile complexe și cor triatriatum	I
Vene sistemice aberante	I
Obstrucție venoasă sistemică sau pulmonară postcorecție a întoarcerii venoase anormale	I
4. Anomaliile valvelor atrioventriculare	II
Anomaliile anatomice a valvelor mitrală și tricuspida	II
Anomaliile valvulare funcționale	II
Anomalia Ebstein	II
Defect septal atrioventricular	II
5. Anomaliile ventriculelor	III
Defect septal ventricular izolat	I
DSV asociat cu anomalii complexe	II
Aneurism și diverticol ventricular	I
DSV supracrystal	I
Evaluarea volumelor, masei și funcției ventriculelor drept și stâng	I

6. Anomaliile valvelor semilunare	
Stenoză valvulară pulmonară izolată și displazie valvulară	III
Stenoză pulmonară supravalvulară	II
Regurgitație pulmonară	I
Stenoză valvulară aortală izolată	III
Stenoză subaortică	III
Stenoză aortică supravalvulară	I
7. Anomaliile arterelor	
Malpoziția arterelor magistrale	II
Examenul postoperator al șunturilor	I
Aneurism aortic (sinusului Valsalva)	I
Coarctația aortei	I
Inelele vasculare	I
Duct arterial patent	III
Fereastra aortopulmonară	I
Anomalii ale arterelor coronare la copii	Inv
Origine anormală a arterelor coronare la adulți și copii	I
Atrezie pulmonară	I
Stenoză pulmonară centrală	I
Stenoză pulmonară periferică	Inv
Colaterale sitemice – pulmonare	I

Secvențele „gradient echo” – secvențe cu excitarea protonilor cu unde electromagnetice în combinație cu gradientele magnetice, permit o achiziție rapidă segmentată sau multifazică, cu rezoluție temporală mică și spațială înaltă. Ele au revoluționat RMN cardiacă prin vizualizarea structurilor cardiace în dinamică. Secvențele ultrarapide sunt recomandate pentru analizarea calitativă a ventriculelor, atriilor, disfuncțiilor ventriculare și anatomiei vasculare. Evaluarea structurilor în orice fază a ciclului cardiac și acuratețea înaltă în măsurarea dimensiunilor le fac utile în planificarea intervențiilor chirurgicale. Secvențele stade state free precession (b-SSFP) – secvențe pentru evaluarea cinetice segmentare și a funcției cardiace, oferă semnalul omogen al patului sanguin intracardiac și intravascular, cu sensibilitate la geturile cu viteză crescută, ce permite vizualizarea regurgitațiilor, șunturilor și geturilor de stenoză.

Achiziția bi-dimensională multi-slice este cel mai bun test in vivo pentru volumetria ventriculară. Actualmente, funcția ventriculară este analizată în baza imaginilor dinamice b-SSFP, care au prioritatea unui contrast bun între miocard și patul sanguin și timp de achiziție relativ rapid. Prioritatea majoră a RMN față de ecocardiografie în evaluarea volumelor, fracției de ejeție și a masei ventriculare este reproducerea cu acuratețe a imaginilor paralele cu orice orientare, evaluând comprehensiv configurația geometrică. Acest avantaj este util în vizualizarea anatomiei complexe a MCC. Un exemplu demonstrativ este investigarea pacienților cu un singur ventricul, care necesită imagini în cel puțin trei planuri cardiace ajustate, pentru un diagnostic morfologic și funcțional adecvat. În comparație cu alte metode neinvazive de evaluare a volumelor, masei și funcției ventriculare, RMN are cea mai înaltă acuratețe validată, inclusiv în evaluarea ventriculului drept.

Achiziția de rezoluție înaltă multi-slice necesită o serie de pauze respiratorii, ceea ce poate crea dificultăți în tolerarea investigației de către unii pacienți, în special copii. Secvențele recente în timp real b-SSFP permit vizualizarea multifazică a întregului ventricul într-o singură pauză respiratorie.

Implementarea tehnicilor de achiziție tridimensională b-SSFP combină vizualizarea slice-by-slice și reconstrucția volumetrică. Rezoluția izotropică permite reformatarea multiplanară și examinarea oricărui plan anatomic necesar. Reprezentarea dinamică volumetrică a ventricolelor este aplicată în evaluarea contractilității globale și regionale.

Cuantificarea fluxului sangvin prin secvențe gradient echo, destinate codării vitezei, este un instrument important în managementul patologiei cardiace congenitale. Determinarea raportului fluxului pulmonar la cel sistemic ( $Q_p/Q_s$ ), a fracției de regurgitație valvulară și a gradientului de presiune în stenoza vasculară sunt parte componentă a examenului primar și în dinamică a MCC.

Acuratețea estimării gradientului de presiune a stenozelor este confirmată prin studii comparative cu Doppler ecocardiografia și cateterizarea invazivă. În particular, metoda este utilă în evaluarea impactului funcțional al obstrucțiilor. Sensibilitatea aprecierii volumului regurgitant este validată intern prin volumetria ventriculară și este superioară examenului ecocardiografic. Acești parametri sunt importanți în stabilirea indicațiilor pentru corecția chirurgicală și timpului efectuării acesteia. Tradițional, cuantificarea hemodinamicii cardiace are loc invaziv prin indicatorii de diluție (oximetria invazivă, termodiluția) sau cateterizare. Este bine cunoscut faptul că metodele invazive sunt asociate cu un anumit grad de morbiditate și mortalitate. În plus, acestea au un grad de eroare la pacienții cu șunturi intracardiace și regurgitații valvulare severe. Prioritatea RMN este neinvazivitatea și acuratețea validată, comparabilă cu metodele invazive de diagnostic al indicilor hemodinamici.

Angiografia RMN cu administrarea de contrast – secvență gradient echo dedicată vizualizării patului sanguin, bazată pe modificarea relaxivității sângelui prin injectarea de gadolinium, substanță cu proprietăți paramagnetice. Actualmente, tehnologiile permit scanarea rapidă într-o singură pauză respiratorie, ceea ce reduce esențial artefactele respiratorii. În detectarea stenozelor vasculare metoda are acuratețe comparabilă cu Rx angiografia și datele intraoperatorii. Metoda este esențială în vizualizarea stenozelor pulmonare periferice și colateralelor aortopulmonare. De facto, angiografia RMN are o acuratețe diagnostică comparabilă cu cateterizarea cardiacă și Rx angiografia în evaluarea numărului și localizării colateralelor aortopulmonare la pacienții cu atrezie pulmonară.

Real Time Angiografia (RTA) – angiografie cu utilizarea de gadolinium, obținută prin secvențe gradient echo ultrarapide, cu expunerea dinamicii vasculare a bolusului de contrast. Oferă informație rapidă despre anatomia și hemodinamica vaselor și camerelor cordului în malformațiile cardiace congenitale complexe. RTA are o acuratețe diagnostică înaltă pentru evaluarea anatomiei vaselor magistrale ale toracelui și anatomiei secvențiale a cordului. În detectarea șunturilor intracardiace sensibilitatea este de 93%, iar specificitatea 92%, vizualizând atât șunturile stânga-dreapta, cât și cele dreapta-stânga. Combinarea achiziției tridimensionale multi-slice permite analiza volumetrică complexă și tomografică secvențială a anatomiei. Rezoluția temporală de la 1 sec. pentru setul de date achiziționat, oferă vizualizarea dinamică a bolusului de gadolinium în patul vascular. Avantajele acestei modalități sunt absența necesității sincronizării cu electrocardiografia, absența artefactelor condiționate de motilitatea miocardului, rezoluția spațială înaltă, reformatarea multiplanară a setului de date cu substragerea informației despre dinamica multifazică a bolusului substanței de contrast.

Analiza imaginilor obținute la efectuarea RMN cardiace nu este operator dependentă, ele pot fi stocate și ușor comparate cu examinările ulterioare. Un studiu calitativ necesită o cunoaștere profundă a tehnologiei investigației, a anatomiei și particularităților funcționale ale patologiei cardiace, în special ale celei congenitale.

Tetralogia Fallot (ToF) este MCC cianotică, cu o incidență de 420 la un milion de nou-născuți. Preoperator RMN cardiacă are un rol important în delinierea anatomiei arterei pulmonare (AP), datele corelând cu cele Rx angiografice și intraoperatorii. Conform unor date, RMN este mai informativă în evaluarea structurilor AP, în plus are acuratețe înaltă în vizualizarea anatomiei tridimensionale a septului intraventricular și a poziției aortei.

Rolul principal al RMN la pacienții cu ToF este evaluarea complicațiilor postoperatorii, datorită neinvazivității și acurateței, într-o singură etapă a anatomiei și funcției cardiace. Cea mai comună complicație tardivă este regurgitația pulmonară, ce conduce la disfuncție ventriculară dreaptă și deseori este asociată cu dilatarea anevrismatică a tractului de ejecție a ventriculului drept. Cuantificarea regurgitației și definirea anatomiei tractului de ejecție a ventriculului drept este, în particular, importantă în stabilirea tipului corecției chirurgicale și a timpului efectuării acesteia. Codarea velocității prin RMN are acuratețe în determinarea regurgitației trunchiului AP, validată intern prin volumetria ventriculară. Evaluarea regurgitației AP este net superioară ecocardiografiei, în plus, permite aprecierea gradului de regurgitație a ramurilor AP.

Regurgitația pulmonară este frecvent asociată cu abnormalități ale tractului de ejecție al ventriculului drept și cu stenoza trunchiului AP. Secvențele „black-blood” și b-SSFP delimitează anatomia tractului de ejecție al ventriculului drept și al arterei pulmonare și corelează bine cu datele Rx angiografice și ecocardiografice. Codarea velocității permite determinarea gradientului obstrucției tractului

de ejecție al ventriculului drept și al stenozei AP, fiind comparabilă cu datele cateterizării invazive. Stenoza ramurilor AP, de asemenea prezentă la această categorie de pacienți, este dificil de evaluat ecocardiografic. Obstrucția la acest nivel induce disfuncție ventriculară dreaptă și necesită corecție simultană odată cu regurgitația AP. Angiografia RMN este sensibilă în determinarea stenozei ramurilor AP și corelează bine cu datele intraoperatorii. Impactul funcțional al obstrucției se cuantifică prin codarea velocității.

Rolul final al RMN cardiace este evaluarea funcției ventriculului drept. Combinarea volumetriei ventriculare cu evaluarea velocității valvei pulmonare și tricuspide este comprehensivă în precizarea funcției globale și diastolice ventriculare la pacienții după corecție a ToF.

Transpoziția vaselor magistrale (TVM), a doua după frecvență MCC cianotică, cu o incidență de 315 la un milion de nou-născuți. Metoda imagistică de bază în evaluarea preoperatorie este ecocardiografia. Rolul de bază a RMN cardiace este evaluarea postoperatorie a complicațiilor la distanță, în special odată cu creșterea copilului, metodele imagistice invazive fiind utilizate tot mai rar. Complicația principală a intervenției de corecție radicală a TVM prin „switch arterial” este stenoza tractului de ejecție al ventriculului drept și a ramurilor AP. Cauza stenozei este complexă, de la fibrozare la nivelul suturilor, până la compresia de către aortă în manevra Lecompte, unde ventriculul stâng este conectat la aortă și ventriculul drept este conectat la artera pulmonară, fără a folosi o conduită extracardiacă. Anatomia atipică face evaluarea acestei complicații foarte dificilă prin ecocardiografie. RMN cardiacă nu este constrânsă de poziția intratoracică a vaselor magistrale și este ideală în vizualizarea vaselor magistrale la această categorie de pacienți. Angiografia RMN vizualizează anatomia tridimensională a aortei, arterei pulmonare și relațiile dintre ele, având o acuratețe mai înaltă ca angiografia Rx. Secvențele spin echo și codarea velocității cuantifică anatomia stenozei și determină gradientul de presiune.

În managementul postintervențional al acestor pacienți este importantă etiologia disfuncției ventriculului drept, care poate fi determinată de implicarea valvei atrioventriculare și natura sistemică a ventriculului drept. Evaluarea cu secvențe b-SSFP a demonstrat fracție de ejecție și volum de ejecție redus la acești pacienți, comparativ cu grupa de control. Angiografia RMN are rol în demonstrarea prezenței obstrucției tunelului intracardiac, stenozei conduitei ventriculului drept – artera pulmonară, obstrucției tractului de ejecție a ventriculului stâng, iar secvențele gradient echo vizualizează dinamica stenozei date în timpul ciclului cardiac.

Transpoziția congenital corectată, patologie rar întâlnită, necesită mai des corectarea leziunilor asociate, cum ar fi defectul de sept interventricular (DSV) și stenoza pulmonară. Rolul principal al RMN îi revine în evaluarea postoperatorie a leziunilor asociate și complicațiilor, cât și cuantificarea funcției ventriculare. Similar ToF și transpoziției vaselor magistrale, RMN cardiacă are rol în diagnosticul la ventricul drept cu cale dublă de ieșire și trunchiului arterial comun. Utilizarea angiografiei RMN, b-SSFP, black-blood și codarea velocității au acuratețe înaltă de evaluare în dinamică a corecțiilor chirurgicale, datele fiind comparabile cu cele Rx angiografice și intraoperatorii.

Sindromul de hipoplazie a cordului stâng este a patra MCC cianotică după frecvență, cu o incidență de 266 la un milion de nou-născuți. Acest sindrom constituie un spectru de MCC cu hipoplazia sau atrezia camerelor stângi ale cordului. Rolul principal al RMN este evaluarea postoperatorie în dinamică, cu determinarea complicațiilor și strategiei etapelor ulterioare de corecție chirurgicală. Angiografia RMN și secvențele spin-echo efectuează o evaluare cu acuratețe a obstrucțiilor vasculare. Detectarea obstrucției neoaoortice de arc este vital importantă înainte de etapa a II-a a intervenției chirurgicale, iar angiografia în mod obligatoriu este completată de determinarea gradientului de presiune. O altă complicație cu mortalitate semnificativă este obstrucția șuntului Blalock-Taussig, vizualizarea căruia este dificilă ecocardiografic, iar cateterizarea invazivă poate să nu depisteze unele stenoze. RMN cardiacă evaluează cu acuratețe șuntul, iar datele sunt comparabile cu cele angiografice și intraoperatorii. În plus, ea cuantifică mai exact gradul de incompetență al valvei tricuspide și disfuncția ventriculului drept. Complicația principală după etapa a II-a este stenoza șuntului Glenn și a ramurilor AP de către țesutul cicatricial postoperator sau structurile vasculare. Vizualizarea șuntului Glenn este dificilă ecocardiografic, iar angiografia Rx impune un anumit grad de risc, rolul RMN fiind decisiv. La etapa a III-a de corecție este importantă vizualizarea obstrucției venelor pulmonare,

deoarece aceasta poate duce la disfuncția circuitului Fontan. Datele angiografiei RMN în diagnosticul stenozei venelor pulmonare sunt comparabile cu cele Rx angiografice și intraoperatorii. De asemenea, prin RMN se vizualizează anatomia tridimensională a atriului drept, deoarece dilatarea lui este una dintre complicațiile majore ale procedurii Fontan.

Una dintre cele mai severe MCC cianotice este atrezia pulmonară combinată cu defect septal ventricular subaortic, asociată cu colaterale aortopulmonare majore. Succesul corecției chirurgicale este direct dependent de anatomia trunchiului AP și detectarea colateralelor. Angiografia RMN este excelentă în vizualizarea AP și detectarea colateralelor aortopulmonare majore. Rolul principal al RMN la acești pacienți este evaluarea postintervențională și, în special, a complicațiilor la distanță a grefelor de lărgire sau înlocuire a AP și disfuncției ventriculului drept. Codarea vitezei are sensibilitate superioară ecocardiografiei în cuantificarea hemodinamică a homogrefei AP, în special a regurgitației. Gradientul presiunii obstrucției, calculat din viteza maximală obținută prin RMN, corelează bine cu datele cateterizării invazive și este un criteriu important al severității stenozei. Gradientul presiunii în corelare cu disfuncția ventriculară dreaptă, evaluată prin volumetria multiplanară, determină timpul și tipul corecției chirurgicale. Rolul principal în evaluarea anatomiei homogrefei revine angiografiei RMN, care nu este afectată de artefactele de susceptibilitate și viteză înalte ca secvențele „black-blood”. Secvențele b-SSFP dinamice completează datele despre anatomia dinamică a homogrefei, cât și despre comportamentul obstrucției în timpul ciclului cardiac.

RMN cardiacă produce o cuantificare mai precisă și mai reproductibilă a volumelor, funcției și masei ventriculare ca ecocardiografia. Ea este importantă în monitorizarea stărilor postoperatorii, în special a ventriculului drept, care, de obicei, este implicat în corecția MCC. Evaluarea volumului, funcției și masei miocardului ventriculului drept are rol decisiv în managementul postintervențional după corecția intraatrială a transpoziției, corecția ToF și alte corecții cu grefă pe artera pulmonară și VD sau a unui conduit VD-AP. Determinarea regurgitației pulmonare, funcției ventriculului stâng și drept are un rol decisiv în prognosticul și tratamentul postoperator.

RMN cardiacă are un rol important în diagnosticul și evaluarea preoperatorie a defectelor septale atriale (DSA). Ecocardiografia transtoracică este limitată în evaluarea defectelor de tip ostium secundum mici și a defectelor de tip sinus venos. Ecocardiografia transesofagiană are o acuratețe înaltă în diagnosticul și evaluarea anatomiei DSA tip ostium secundum. Ambele metode sunt limitate în cuantificarea șuntului și anatomiei venelor pulmonare. Secvențele „black-blood” spin echo și gradient echo vizualizează cu acuratețe anatomia DSA, datele imagistice fiind comparabile cu cele intraoperatorii. Tehnicile b-SSFP multi-slice vizualizează în dinamică anatomia DSA și sunt importante în planificarea procedurilor intervenționale. Închiderea transcatereter este dependentă de dimensiunile DSA. Determinarea acestor dimensiuni prin RMN corelează bine cu datele intervenționale și ecocardiografice. S-a demonstrat că dimensiunile DSA obținute prin RMN sunt predictorii mai buni pentru corecția cu succes prin cateterizare decât datele ecocardiografiei transtoracice sau transesofagiene.

Defectele sinusului venos sunt asociate frecvent cu anomalii ale venelor pulmonare. Angiografia RMN este o metodă sensibilă în detectarea anomaliilor venoase pulmonare și poate fi utilă în evaluarea preoperatorie a defectelor sinusului venos. Evaluarea hemodinamică este, de asemenea, o etapă importantă în diagnosticul DSA. Cuantificarea șuntului stânga-dreapta cu ajutorul codării vitezei este comparabilă cu datele cateterizării invazive; în plus beneficiază de absența iradierii ionizante și invazivitate. Conform datelor unor studii, acuratețea evaluării hemodinamice prin RMN este mai înaltă ca cea a cateterizării invazive. De asemenea, cu ajutorul secvențelor dinamice multi-slice se poate de evaluat cu acuratețe supraumplerea ventriculară, care este un criteriu important în decizia intervenției chirurgicale.

Defectul septal ventricular este una dintre cele mai frecvente MCC, cu o incidență de 3,750 la un milion de nou-născuți. DSV este un grup heterogen de leziuni cu efect hemodinamic comun – șuntul interventricular. Efectul hemodinamic al șuntului determină tipul și timpul procedurii chirurgicale. Rolul determinant în evaluarea șuntului îi revine RMN, cu acuratețea evaluării comparabilă cu cateterizarea invazivă, în absența invazivității. Cateterizarea invazivă este de asemenea utilizată la cuantificarea rezistenței pulmonare vasculare, pentru a exclude patologia pulmonară hipertensivă



(hipertensiunea pulmonară primară), înainte de corecția chirurgicală. Conform datelor unor studii, în anumite situații combinarea codării velocității prin RMN cu cateterizare invazivă în măsurarea presiunii pulmonare are acuratețe mai înaltă.

Septul ventricular este o structură complexă helicală tridimensională. Închiderea chirurgicală este o corecție acceptată pentru defectele semnificative perimebranoase, totuși tehnicile transcater sunt utilizate tot mai frecvent. Ocluzia transcater a defectelor perimembranoase nu este indicată la pacienții cu multiple defecte, defecte mai largi de 12 mm, sau defecte la o distanță mai mică de 5 mm de valva aortală sau mitrală. În cazul evaluării preoperatorii pentru intervenție transcater, secvențele RMN bidimensionale și tridimensionale au acuratețe mai mare în evaluarea anatomiei complexe a septului interventricular, inclusiv anatomia în dinamică, comparativ cu ecocardiografia, care este asociată cu variabilitate interoperator și dificultate în vizualizarea anatomiei tridimensionale. Aceasta de asemenea are un rol esențial în managementul defectelor septale musculare, care sunt dificil de evaluat ecocardiografic, iar tratamentul optim este direct dependent de arhitectonica spațială a septului interventricular. Un rol important îi revine RMN în determinarea raportului Qp/Qs în cazul evaluării șuntului rezidual după corecțiile chirurgicale.

Un rol important RMN cardiacă are în evaluarea neinvazivă pre- și postoperatorie a stenozei aortice congenitale supravalvulare. Angiografia RMN este o metodă utilă în determinarea tipului, severității stenozei și a relațiilor anatomice cu valva aortică. Secvențele bidimensionale „black-blood” permit măsurarea exactă a diametrului intern și extern al regiunii stenotice a aortei, iar codarea velocității permite evaluarea hemodinamică la nivelul stenozei.

RMN este informativă în evaluarea anomaliilor aortei toracice, mai ales în evaluarea severității stenozei și a extinderii ei, inclusiv a coarctăției difuze și circulației colaterale. Codarea velocității estimează gradientul de presiune al coarctăției și volumul fluxului colateral. Actualmente, RMN este investigația de elecție în evaluarea coarctăției de aortă, păstrându-și prioritatea și în examinarea în dinamică după corecția chirurgicală. RMN este indicată în diagnosticul anevrismului sinusului Val-salva, dilatației aortei, anevrismului asociat cu sindromul Marfan sau Ehler-Danlos, cât și pentru monitorizarea dinamică a diametrului aortei. Este procedura de elecție în diagnosticul anomaliilor arcului aortic (inelele vasculare). La pacienții cu fereastră aorto-pulmonară, metoda permite diagnosticul diferențial și demonstrează prezența defectului adițional.

RMN a demonstrat o acuratețe înaltă în diagnosticul patologiei aortei toracice, cu o sensibilitate și specificitate echivalentă sau superioară comparativ cu tomografia computerizată și ecocardiografia transesofagiană. Avantajele RMN includ abilitatea identificării variantelor anatomice ale disecției de aortă, hematomului intramural, ulcerului penetrant, evaluarea implicării vaselor brahiocefalice, diagnosticul patologiei valvulare aortice și al disfuncției ventriculului stâng.

**Concluzii.** RMN cardiovasculară a devenit o metodă importantă în diagnosticul patologiei cardiace congenitale, în particular în evaluarea dinamicii morfofuncționale a cordului după corecția chirurgicală a viciilor cardiace. La momentul actual este metoda neinvazivă de referință în vizualizarea anatomiei complexe și hemodinamicii cardiace. RMN este o alternativă a Rx angiografiei și în anumite situații are o acuratețe mai înaltă, oferind colectarea informației necesare într-o singură investigație: evaluarea anatomică, funcțională și angiografică.

#### Referințe bibliografice

1. Hoffman, J.I., S. Kaplan, 2002. *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll. Cardiol., 39: 1890-1900.
2. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al (2003). *Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease*. Eur Heart J 24: 1035–1084.
3. Sohrab Fratz, John Hess, Annika Schuhbaeck, Christine Buchner, Eva Hendrich, Stefan Martinoff, and Heiko Stern. *Routine clinical cardiovascular magnetic resonance in paediatric and adult congenital heart disease: patients, protocols, questions asked and contributions made*. J Cardiovasc Magn Reson. 2008; 10(1): 46.
4. Pennell D.J., Sechtem U.P., Higgins C.B., Manning W.J., Pohost G.M., Rademakers F.E., van Ros-

sum A.C., Shaw L.J., Yucel E.K., (2004). *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel Report*. Eur Heart J 25(21): 1940–1965.

5. Finn J.P., Nael K., Deshpande V., Ratib O., Laub G., *Cardiac MR imaging: state of the technology*. Radiology. 2006 Nov;241(2): 338-54.

6. Ector J. D., Buck S., Adams J., Dymarkowski S., Bogaert J., Maes F. et al. 2005. *Cardiac three-dimensional magnetic resonance imaging and fluoroscopy merging: a new approach for electroanatomic mapping to assist catheter ablation*; Circulation 2005;112;3769-3776.

7. Roche K.J., Rivera R., Argilla M., et al. *Assessment of vasculature using combined MRI and MR angiography*. AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 861–866.

8. Greil G.F., Powell A.J., Gildein H.P., et al. *Gadolinium-enhanced 3-dimensional MR angiography of pulmonary and systemic venous anomalies*. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 335–341.

9. Kim C.Y., Mirza R.A., Bryant J.A., Whiting E.D., DeLong D.M., Spritzer C.E., Merkle E.M., *Central veins of the chest: evaluation with time-resolved MR angiography*. Radiology. 2008 May; 247(2): 558-66

10. Tal Geva, Gerald F. Greil, Audrey C. Marshall, Michael Landzberg, and Andrew J. Powell. *Gadolinium-enhanced 3-dimensional magnetic resonance angiography of pulmonary blood supply in patients with complex pulmonary stenosis or atresia: comparison with x-ray angiography*. Circulation. 2002 July 23; 106(4): 473–478.

11. Sonnet, S., Buitrago-Tellez, C. H., Scheffler, K., Strecker, R., Bongartz, G., Bremerich, J. *Dynamic Time-Resolved Contrast-Enhanced Two-Dimensional MR Projection Angiography of the Pulmonary Circulation: Standard Technique and Clinical Applications*. Am. J. Roentgenol. 2002 179: 159-165.

12. Michael Fenchel, Roya Saleh, Howard Dinh, Margaret H. Lee, Kambiz Nael, Mayil Krishnam, Stefan G. Ruehm, Stephan Miller, John Child, and J. Paul Finn. *Juvenile and Adult Congenital Heart Disease: Time-resolved 3D Contrast-enhanced MR Angiography*. Radiology August 2007; 244: 399-410.

13. Oliver K. Mohrs, Steffen E. Petersen, Thomas Voigtlaender, Jutta Peters, Bernd Nowak, Markus K. Heinemann, Hans-Ulrich Kauczor. *Time-Resolved Contrast-Enhanced MR Angiography of the Thorax in Adults with Congenital Heart Disease*. AJR 2006; 187: 1107–1114.

14. Boechat M.I., Ratib O., Williams P.L., Gomes A.S., Child J.S., Allada V., *Cardiac MR imaging and MR angiography for assessment of complex tetralogy of Fallot and pulmonary atresia*. RadioGraphics 2005; 25: 1535–1546.

15. Soler R., Rodriguez E., Alvarez M., et al. *Postoperative imaging in cyanotic congenital heart diseases: part 2, complications*. AJR Am J Roentgenol 2007; 189: 1361–9.

16. Varapasathan G.A., Araoz P.A., Higgins C.B., et al. *Quantification of flow dynamics in congenital heart disease: applications of velocity-encoded cine MR imaging*. Radiographics 2002; 22: 895–905.

17. Holmqvist C., Hochbergs P., Bjorkhem G., Brockstedt S., Laurin S. (2001). *Pre-operative evaluation with MR in tetralogy of fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect*. Acta Radiol 42: 63–69.

18. Beerbaum P., Korperich H., Barth P., et al (2001). *Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry*. Circulation 103: 2476–2482.

19. Bogaert J., Kuzo R., Dymarkowski S., Janssen L., Celis I., Budts W., Gewillig M. *Follow-up of patients with previous treatment for coarctation of the thoracic aorta: comparison between contrast-enhanced MR angiography and fast spin-echo MR imaging*. Eur Radiol. 2000; 10(12): 1847-54.

## Rezumat

Prevalența în creștere a malformațiilor cardiace congenitale poate fi atribuită performanțelor în diagnostic și tratament. Rezonanța magnetică cardiovasculară joacă un rol important în managementul clinic al pacienților cu patologie cardiacă congenitală. Implementarea tehnologiilor noi în rezonanța magnetică cardiovasculară oferă evaluarea comprehensivă a anatomiei și funcției cardiace complexe și informație despre leziunile și complicațiile reziduale postoperatorii la distanță. Rezonanța magnetică depășește multiple limitări ale ecocardiografiei și cateterizării cardiace. Această lucrare reflectă rolul rezonanței magnetice cardiovasculare în managementul patologiei cardiace congenitale.

## Summary

The increasing prevalence of congenital heart disease can be attributed to major improvements in diagnosis and treatment. Cardiovascular magnetic resonance imaging plays an important role in the clinical management strategy of patients with congenital heart disease. The development of new CMR techniques allows comprehensive assessment of complex cardiac anatomy and function and provides information about

the long-term residual post-operative lesions and complications of surgery. It overcomes many of the limitations of echocardiography and cardiac catheterization. This review evaluates the role of cardiovascular magnetic resonance imaging modality in the management of subjects with CHD.

### Резюме

Все более широкое распространение врожденного порока сердца может быть отнесено к значительным улучшениям в области диагностики и лечения. Сердечно-сосудистые магнитно-резонансная томография играет важную роль в клинической стратегии ведения пациентов с врожденными пороками сердца. Разработка новых методов позволяет комплексно оценивать анатомию сердца, функции и предоставляет информацию о долгосрочных остаточных послеоперационных повреждениях и осложнениях после операции. Это позволяет преодолеть многие ограничения эхокардиографии и катетеризации сердца. Эта работа оценивает роль сердечно-сосудистой системы магнитного резонанса механизма в управлении пациентов.

## IMPORTANȚA VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC ÎN CARDIOLOGIA PEDIATRICĂ

**Lilia Romanciuc**, asist. univ., **Ninel Revenco**, dr. hab., prof. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cercetări Științifice  
în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

**Introducere.** Ritmul cardiac reprezintă raportul fundamental în activitatea sistemului cardiovascular și a organismului în totalitate, este considerat markerul de bază al funcționării sistemului nervos vegetativ [7, 20]. Studiarea variabilității ritmului cardiac (VRC) are un rol diagnostic și prognostic în examinarea la sănătoși, sportivi și în diverse patologii: disfuncții vegetative, maladii cardiovasculare, afecțiuni respiratorii cronice, patologii endocrine și neurologice [18]. Indicele de bază al funcționării sistemului nervos vegetativ este variabilitatea ritmului cardiac, care poate fi înregistrată la monitorizarea electrocardiografică ambulatorie Holter 24 de ore [2].

**Definiție și istoricul variabilității ritmului cardiac.** Importanța clinică a variabilității ritmului cardiac (VRC) a fost apreciată pentru prima dată în 1965, când Hon și Lee au demonstrat, că starea de distressă a fătului a fost descrisă prin alterarea intervalelor între bătăile cardiace înainte de a interveni careva schimbări în ritmul cardiac. Peste 20 de ani, Sayers și colab. au observat prezența ritmurilor fiziologice în semnalul de palpații. În anii 1970, Ewing și autorii au propus teste simple efectuate la patul bolnavului, cu ajutorul cărora, la modificările scurte ale intervalului R-R se depista neuropatia vegetativă la pacienții cu diabet zaharat. Legătura riscului înalt de deces la pacienții ce au suportat infarct miocardic și cu o VRC scăzută a fost demonstrată pentru prima dată de Wolf și autorii în 1977. În 1981, Akselrod și colab. au utilizat analiza spectrală a undelor ritmului cardiac pentru aprecierea cantitativă a indicilor sistemului cardiovascular de la bătaie la bătaie. Importanța clinică a variabilității ritmului cardiac a fost demonstrată în 1980, când s-a apreciat că reprezintă un indicator stabil și independent de deces la pacienții ce au suportat infarct miocardic acut. În legătură cu accesul la înregistrare timp de 24 de ore, electrocardiografic VRC reprezintă un potențial de reflectare a informației adăugătoare despre stările fiziologice, patofiziologice și pentru aprecierea riscului morții subite.

Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se măsoară prin evaluarea complexelor QRS succesive pe trasee ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe trasee ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp. Sensibilitatea monitorizării Holter ECG pentru depistarea aritmiilor maligne la copii este, după datele unor autori, aproximativ de 40% [3,7]. Aceste tulburări de ritm necesită măsuri terapeutice și investigații suplimentare în 11% din cazuri [3,14,18]. La copii, majoritatea aritmiilor survin între ora 6 după amiază și miezul nopții, spre deosebire de adulți, la care activitatea aritmogenă atinge vârful în primele ore ale dimineții [19]. Variabilitatea ritmului cardiac la făt și nou-născut este foarte impor-

tantă pentru a primi o informație precoce despre stresul nou-născutului și a determina grupul de risc la moarte subită și studierea maturității sistemului nervos vegetativ la făt.

Obiectivele monitorizării ambulatorii ECG la pacienții pediatrici sunt reprezentate de evaluarea simptomelor ce pot fi corelate cu prezența unei aritmii, a riscului la pacienții cu afectare cardiacă cunoscută și a evaluării ritmului cardiac după tratamentul farmacologic al unei aritmii [13, 14, 18].

Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, anume analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare echivalentă [3, 14, 18].

Analiza domeniului de timp are ca principiu detectarea fiecărui complex QRS cu măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive QRS normale, calculându-se apoi frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă nocturnă și diurnă.

Tabelul 1

### Parametrii utilizați în analiza VRC din domeniul timp

Parametri statistici: SDNN = deviația standard a mediei tuturor intervalelor RR normale din 24 de ore; SDANN = deviația standard a mediei duratei medii a intervalelor RR calculate pe segmente de înregistrare de câte 5 minute (288 de segmente/24 de ore); ASDNN = media deviațiilor standard ale mediilor intervalelor RR din cele 288 de segmente de înregistrare de câte 5 minute; RMSSD = rădăcina pătrată a mediei pătratelor diferențelor dintre intervalele RR adiacente pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării; pNN50 = procentul de intervale RR adiacente care diferă cu > 50ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării; NN50 = numărul de intervale RR adiacente care diferă între ele cu > 50ms pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării.
--

Analiza domeniului de frecvență oferă informații asupra distribuției puterii funcției de frecvență. Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR oferă o evaluare cantitativă a influenței modulatorilor vagale asupra frecvenței cardiace, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic [18,19]. Trei componente spectrale principale includ analiza: componenta cu frecvență foarte joasă (*VLF-very low frequency*), cu semnificație necunoscută în practică, componenta cu frecvență înaltă (*HF- high frequency*), ce reflectă activitatea eferentă vagală, și componenta cu frecvență joasă (*LF- low frequency*), care este un marker al modulării simpatic [9,18]. Analiza spectrală a înregistrărilor pe 24 de ore indică faptul că la subiecții sănătoși LF și HF au o variație circadiană cu valori mai mari ale LF ziua și HF noaptea. Raportul LF/HF se consideră a fi o expresie a balanței simpatic-parasimpatic [3, 15, 18, 20].

**Utilizarea clinică a variabilității ritmului cardiac.** J. Freeman și colab. au apreciat VRC pentru a prezenta balanța sistemului nervos vegetativ între sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic, reducerea VRC de repaus este asociată cu risc înalt de aritmie fatală și moarte de cauză cardiacă [4].

N. Makarenko a observat la subiecții examinați, după stresul emotiv provocat de susținerea examenului în sesiune, activarea sistemului umoral, metabolic și a sistemului nervos vegetativ simpatic, cu diminuarea efectului parasimpatic asupra ritmului cardiac [11].

Galland și colab. au menționat o problemă în evaluarea semnificației variabilității RR la copil, care este indusă de faptul că maturizarea sistemului autonom este un proces dinamic, în timpul primului an de viață fiind dificilă diferențierea modificărilor fiziologice de cele patologice [6]. Astfel, variabilitatea RR crește între vârsta de 1 și 3 luni, atinge un platou în jurul vârstei de 3-4 luni și înregistrează o creștere suplimentară la 6 luni. Modificările patologice ale tonusului autonom la sugar, reflectate de variabilitatea frecvenței cardiace ar putea fi corelate cu sindromul de moarte subită a sugarului.

Analiza domeniului de timp al variabilității frecvenței cardiace este o metodă utilă de evaluare a influențelor autonome. Reducerea influențelor vagale se corelează cu severitatea bolii, existând o relație semnificativă între reducerea variabilității RR și apariția aritmiilor ventriculare [1, 3].

E. Slobodskaya și autorii au studiat caracteristicile ritmului cardiac și temperamentului la 92 de copii, cu vârsta cuprinsă între 15 și 31 de luni; rezultatele au demonstrat legătura sistemului nervos vegetativ parasimpatic și activitatea comportamentală pe parcursul primului an de viață, cu analiza parametrilor spectrali a VRC [16].

A. Galeev și colaboratorii (2002) au studiat variabilitatea ritmului cardiac la copiii sănătoși, de la 6 la 16 ani; studiul a inclus particularitățile de vârstă ale VRC la 5400 de copii, a fost efectuată analiza parametrilor statistici SDNN, RMSSD și a parametrilor spectrali VLF, HF și LF, modificate conform vârstei. Diferențierea între sexe a parametrilor VRC a început la vârsta de 9 ani; în parametrii spectrali VLF, LF de la 11 ani; SDNN, RMSSD și HF, de la 12 ani. Nu au fost observate diferențe între băieți și fete la vârsta de 16 ani la toți parametrii examinați. Aceste valori au fost recomandate să fie folosite în practică ca referințe la valori standarde [5].

Au fost realizate câteva studii care s-au axat pe identificarea variabilității reglării vegetative a ritmului cardiac în timpul adaptării la altitudine înaltă, scopul a inclus analiza influenței altitudinii înalte, vârstei și sexului asupra VRC și particularităților de vârstă ale reglării vegetative la copii. Studiul a inclus 280 de copii de vârstă școlară și a demonstrat influența sistemului nervos vegetativ parasimpatic asupra parametrilor spectrali ai VRC, cu micșorarea FCC și mărirea TA la copiii ce se aflau la altitudine înaltă în comparație cu altitudinea joasă [12].

N. Kazuma a examinat ritmul biologic al VRC la copiii cu dereglare ortostatică, prin analiza parametrilor spectrali și a demonstrat utilizarea *picului* maxim al raportului LF/HF drept ritm biologic pentru a explica patofiziologia dereglărilor ortostatice [8].

**Variabilitatea ritmului cardiac în sindromul prolapsului valvular mitral (PVM).** Numeroase studii au raportat creșterea activității vagale la atleții bine antrenați, nu sunt date clare referitor la activitatea autonomă la sportivi cu PVM mediu și aritmii benigne tranzitorii. Scopul studiului a fost compararea sistemului nervos autonom prin parametrii VRC în grupele de pacienți: jucători de fotbal cu PVM mediu și tulburări de ritm și alți sportivi cu aritmii benigne tranzitorii și grup de control. Toți sportivii au fost evaluați clinic, electrocardiografic cu calculul QT, ecocardiografie, monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 de ore, analiza VRC. Parametrii VRC (FCC medie, VRC index și intervalul RR mediu în 24 de ore) au crescut marcat la toți sportivii, comparativ cu grupul control ( $p < 0,05$ ). Grupul de sportivi cu PVM și tulburări de ritm a prezentat o scădere a indexului VRC în comparație cu sportivii cu aritmii benigne tranzitorii și fără PVM cu 18,2% ( $p < 0,05$ ). În concluzie, sportivii cu PVM prezintă o predominare vagală cardiacă indusă prin efort, limitată în comparație cu grupul de sportivi cu aritmii benigne și fără dereglări structurale cardiace [10].

H. Gunduz și colab. au studiat turbulența ritmului cardiac și variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală și grup de control, parametrii VRC și ai turbulenței ritmului cardiac au fost determinați scăzuți în grupul pacienților cu PVM în comparație cu grupul de control [7].

**Variabilitatea ritmului cardiac și reacții medicamentoase.** Multe medicamente direct sau indirect acționează asupra sistemului nervos vegetativ și variabilitatea ritmului cardiac poate fi utilă în aprecierea influenței diferitor agenți asupra activității simpatice și parasimpatice. Blocada  $\beta$ -adrenergică este însoțită de creșterea VRC și scăderea componentului spectral de frecvență joasă.

Studiul axat pe efectul metoprololului asupra variabilității ritmului cardiac la pacienții simp-tomatici cu PVM a raportat utilizarea beta-blocantului în diminuarea semnelor clinice și a influenței asupra parametrilor VRC. Medicația a fost administrată pe parcurs de 3 luni, cu evaluarea semnelor clinice și monitorizării ambulatorii Holter ECG 24 de ore, cu determinarea parametrilor statistici ai VRC. Inițial, parametrii statistici ai VRC au fost scăzuți în grupul cu PVM, comparativ cu cel de control, la finele tratamentului au crescut comparativ cu grupul de control similar inițial. Studiul preocupat de acest subiect a raportat contribuția metoprololului la creșterea parametrilor VRC la pacienții cu PVM [17].

## Concluzii:

1. Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, care se măsoară prin evaluarea complexelor QRS succesive pe trasee ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe trasee ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp.
2. Aprecierea variabilității ritmului cardiac are un rol diagnostic, de tratament și pronostic în examinarea la sănătoși, sportivi și în diverse patologii: disfuncții vegetative, maladii cardiovasculare, afecțiuni respiratorii cronice, patologii endocrine și neurologice.
3. Analiza variabilității ritmului cardiac este efectuată prin două metode cunoscute la momentul actual, anume analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare echivalentă în practica medicală.

## Referințe bibliografice

1. Akutsu Y. et al. The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. In: Journal of Nuclear Medicine. 2009, vol. 50(1), p. 61-67.
2. Aliot E. et al., *Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology*. In: Eur Heart J., 2001, vol. 22, p. 1374-1450.
3. Ciudin R., Ginghină C., *Aritmiile cardiace la copil și adultul tânăr*, București, 2003, p. 34-41.
4. Freeman J. et al. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. In: Progress in Cardiovascular Diseases. 2006, vol. 48(5), p. 342-362.
5. Galeev A., Isisheva L., Kazin E. Heart rate variability in healthy six to sixteen year old children. In: Human Physiology. 2002, vol. 28, nr. 4, p. 428-432.
6. Galland B. et al. Factors affecting heart rate variability and heart rate response to tilting in infants aged 1 and 3 months. In: Pediatric Research. 2000, vol. 48, p. 360-368.
7. Gunduz H., Arinc H. et al., *Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse*. In: Europace, 2006, vol. 8, p. 515-520.
8. Kazuma N. et al. Biological rhythm of heart rate variability in children with orthostatic dysregulation. In: Autonomic Nervous System. 2003, vol. 40(3), p. 360-366.
9. Kotelnikov S. et al. Cardiac Rhythm Variability: Approaches to Mechanisms. In: Human physiology. 2002, vol. 28(1), p. 114-127.
10. Koutlianos N., Kouidi E., Deligiannis A. Heart rate variability in soccer players with mitral valve prolapse or benign arrhythmia. In: Sport Sciences for Health, 2004, vol.1(1), p. 5-10.
11. Makarenko N., Lizogub V., Yukhimenko L. Reactions of the autonomic nervous system of students with different characteristics of higher nervous activity in the situation of examination stress. In: Human physiology. 2006, vol. 32(3), p. 368-370.
12. Makimbetova C. Variability of vegetative regulation of childhood cardiac rhythm during high altitude adaptation. In: German Medical Science. 33rd International Congress on Electrocardiology, Cologne, 28.06.-01.07.2006, Düsseldorf, Köln. 2007, vol. 6, p. 145.
13. Priori S. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. In: Eur Heart J. 2001, vol. 22, p. 1374- 1450.
14. Priori S., Aliot E. et al., *Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology*. In: Eur Heart J., 2001, vol. 22, p. 1374-1450.
15. Reed K., Warburton D., Whitney C. Differences in heart rate variability between Asian and Caucasian children living in the same Canadian Community. In: Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2006, vol. 31, p. 1-6.
16. Slobodskaya E., Tataurov Y. Autonomic Cardiac Rhythm Regulation and Temperament in Infancy. In: Human Physiology. 2001, vol. 27(2), p. 205-209.
17. Tacoy G. et al. Effect of metoprolol on heart rate variability in symptomatic patients with mitral valve prolapse. In: Am. J. Cardiol. 2007 Jun 1, 99/11, p.1568-1570.
18. *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*, 1999.
19. Абдуллаев Р.Ф., Гельфрат Е.Б., Бабаев З.М. и др., *Нарушения сердечного ритма и изменения*

интервала Q-T при синдроме пролабирования митрального клапана. В: Кардиология. 1991, nr. 12, с. 74-76

20. Назаренко С., Школьников М. Вариабельность сердечного ритма у подростков Архангельской области. Методические рекомендации, 2007. 28с

### Rezumat

Frecvența cardiacă este un indicator pentru modificările în funcționalitatea sistemului nervos autonom. Studiile privind variabilitatea ritmului cardiac au un rol de diagnostic și de prognostic în examinarea fizică a oamenilor sănătoși, sportivi și în diferite tulburări patologice. Riscul de aritmii la copiii cu prolaps de valvă mitrală (MVP) este greu de estimat, dar nu trebuie să fie ignorat din cauza prevalenței înalte a bolii în rândul populației.

### Summary

Heart rate is an indicator for changes in autonomous nervous system functionality. Studies on heart rate variability have a diagnostic and prognostic role in physical examination of healthy people, athletes and different pathologic disturbances. The risk of arrhythmias in children with mitral valve prolapse (MVP) syndrome is hard to estimate but should not be ignored because of high prevalence of the disease in population.

### Резюме

Сердечный ритм является индикатором изменений в автономной нервной системы. Исследования по вариабельности сердечного ритма имеют диагностические и прогностические роль в физический осмотр здоровых людей, спортсменов и различных патологических нарушений. Риск развития аритмий у детей с пролапсом митрального клапана (ПМК) трудно оценить, но не следует игнорировать из-за высокой распространенности болезней среди населения.

## PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII SISTEMULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU MIOPATII INFLAMATORII IDIOPATICE

**Snejana Vetrilă**, dr. în medicină, asist. univ., **Lucia Mazur-Nicorici**, dr. în medicină, asist. univ., **Minodora Mazur**, dr. hab. în medicină, prof. univ.,  
**Ana Stirbul**, medic cardiolog, **Ala Grosu**, **Elena Samohvalov**, doctorandă  
USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cardiologie

Problema miopatiilor inflamatorii idiopatice (MII) – un grup eterogen de patologii autoimune, caracterizate prin afectarea progresivă a mușchilor scheletici, exprimate prin astenie musculară proximală și asociate cu creșterea activității enzimelor serice, devieri la electromiografie, semne de inflamație în biopsia musculară și afectări sistemice, rezidă din polimorfismul clinic și întârzierea diagnosticului și tratamentului [6]. MII fiind incluse în grupul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, presupun implicarea în procesul patologic a organelor și sistemelor. Implicările viscerale, de regulă, presupun evoluția severă a bolii și includ afectări pulmonare, cardiace, gastrointestinale concomitent cu afectarea musculară.

Evidențele științifice actuale au raportat că afecțiunile sistemului cardio-vascular constituie o cauză majoră a mortalității prin miopatii inflamatorii idiopatice, atestată în cca 20% din cazuri [5]. Implicările cardiace manifeste sunt relativ rare, cu toate acestea, semnele patologice în biopatul endomiocardic se depistează în 78% din pacienți cu MII [9]. Studiile care au urmărit leziunile cardio-vasculare la pacienții cu MII au apreciat prezența acestora la 6-75% din cazuri, iar variațiile largi sunt explicate prin aplicarea diferitor metode de investigație [2, 3, 5, 7].

Printre afecțiunile cardiovasculare sunt apreciate miocardita, insuficiența cardiacă congestivă, disfuncția diastolică a ventricolului stâng și pericardita exsudativă. La categoria afectărilor cardiace minimanifeste au fost atribuite aritmiile atriale și ventriculare, tulburările de conductibilitate joncționale și fasciculare, creșterea intervalului PR, prezența undei Q patologică și modificările nespecifice ale segmentului ST și undei T – semne depistate prin electrocardiografie la 72% cazuri de MII.

Diagnosticul atingerilor cardio-vasculare se realizează prin suplimentarea examenului clinic

al pacienților cu evaluări speciale. În timp ce electrocardiografia este metoda de elecție în detectarea aritmiilor și tulburărilor de conductibilitate ale cordului, prin ecocardiografie se pune în evidență disfuncția diastolică a ventricolului stâng, hiperchinezia miocardului și prolapsul valvei mitrale [5]. Importanța scintigrafiei miocardului cu Th<sup>99</sup> nu a fost bine conturată în studii. Rezonanța magnetică nucleară și biopsia endomiocardică poate aprecia patologii ale miocardului, așa ca miocardita, sarcoidoza și leziunile de origine ischemică, care pot surveni în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice. Referitor la indicii de laborator, în literatura de specialitate se afirmă că nivelul persistent crescut al fracției MB a creatinfosfochinazei (MB-CPK) este un predictor autentic al patologiei cardiovasculare. Se cunoaște și faptul, că MB-CPK poate reacționa și la necroza fibrelor musculare în faza de regenerare, astfel, pentru confirmarea afectării miocardice autorii sugerează evaluarea nivelului troponinei I – test specific în detectarea leziunilor miocardului [4, 5, 8].

Conștientizând importanța și actualitatea problemelor semnalate, ne-am propus să evidențiem caracteristicile clinice și să apreciem valoarea metodelor paraclinice în identificarea semnelor minimanifeste ale afectării sistemului cardiovascular la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

**Scopul studiului:** particularizarea implicărilor cardio-vasculare la pacienții cu polimiozită și dermatomiozită.

**Material și metode.** Studiul s-a desfășurat la Catedra Medicină Internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, în baza clinică a Institutului de Cardiologie – secția nr. 4, or. Chișinău. Lotul de studiu a inclus 62 de pacienți cu forme primare ale MII, structurate în 2 subgrupuri – polimiozite (n=26) și dermatomiozite (n=36). Pacienții din lotul de bază au fost evaluați conform chestionarului, care a considerat apartenența de sex, vârsta de debut malativ, vechimea bolii, anamneza eredo-colaterală, manifestările generale ale bolii, precum și informații detaliate despre semnele clinice ale implicărilor sistemului cardiovascular. Cercetările practicate în evaluarea pacienților incluși în studiu au prevăzut respectarea criteriilor de diagnostic. Astenia musculară a fost evaluată prin testul manual muscular – MMT. Activitatea enzimelor serice a prevăzut investigarea la fiecare pacient a celor 4 enzime revelatorii incluse în acest criteriu diagnostic: CPK, LDH, ALT, AST. Pentru diagnosticul specific al MII pacienților înrolați le-a fost efectuat examenul electrofiziologic al mușchilor prin electromiografie și la 1/3 dintre pacienți – biopsii musculare. Electrocardiografia (ECG) a fost înregistrată după metoda standard în 12 derivații, destinată pentru depistarea tulburărilor activității electrice a cordului. Ecocardiografia (EcoCG) a fost efectuată în regim bidimensional din poziție standard la ultrasonograful SIMENS SONOLINE VERSA PLUS cu scop de diagnosticare a patologiei sistemului cardiovascular.

**Rezultate și discuții.** Evaluarea patologiei sistemului cardiovascular la pacienții incluși în studiu a emis date clare despre implicarea cordului în PM și DM. Acuze caracteristice afectării cordului, ca palpitațiile, vertijele, dispneea, edemele periferice, diminuarea toleranței de efort fizic au prezentat doar ¼ dintre pacienții cercetați, pe când tabloul paraclinic a conturat un spectru mai amplu de injurii. Pentru a analiza rezultatele obținute, am ilustrat acest subiect și am urmărit statistica redată în tabelul 1.

Analiza datelor incluse în tabel evidențiază modificări electrocardiografice traduse prin aritmii, așa ca extrasistole supraventriculare și ventriculare – fixate la 7 și, respectiv, 12 pacienți, tahiaritmii sinuzale – la 2 și, respectiv, 5 și fibrilație atrială la 2 și, respectiv, 4 pacienți cu PM și DM. Tulburările de conductibilitate a cordului au fost identificate mai rar, înregistrându-se similar în ambele loturi. Au fost înregistrate următoarele disfuncții: bloc de ram stâng al fascicolului Hiss – la 2 și, respectiv, 3 pacienți, bloc atrioventricular de gradul I în 1 și, respectiv, 2 cazuri de PM și DM. Bloc de ram drept al fascicolului Hiss s-a depistat la câte un pacient din fiecare grup.

*Tabelul 1*

**Patologia cardiovasculară la pacienții cu PM și DM, n=62**

Indicii evaluați	PM n=26 (%)	DM n=36 (%)	$\chi^2$	p
<b>ECG</b>				
Aritmii	11 (42,3)	21 (58,3)	1,552	> 0,05
Tulburări de conductibilitate	4 (15,3)	6 (16,6)	0,018	> 0,05



<b>ECoCG</b>				
Hipertrofia ventriculului stâng	6 (23,1)	13 (36,9)	1,207	> 0,05
Stenoze valvulare	0	1 (2,8)	0,734	> 0,05
Regurgitații valvulare	7 (26,9)	9 (25,0)	0,244	> 0,05
Cardiomegalie	4 (15,4)	4 (11,1)	0,245	> 0,05
Diminuarea FE	5 (19,2)	6 (16,7)	0,729	> 0,05
Pericardite	3 (11,5)	2 (5,6)	0,729	> 0,05
<b>HTA</b>	6 (23,1)	18 (50,0)	4,239	< 0,05
<b>DISLIPIDEMII</b>	4 (15,3)	8 (22,2)	> 0,05	> 0,05

De menționat, că tulburările de ritm și conductibilitate a cordului s-au instalat la diferite etape evolutive, în diverse asocieri, purtând un caracter intermitent și tranzitoriu, care au răspuns la tratamentul bolii de bază.

Evaluarea echocardiografică, inclusiv examenul Doppler, a fost solicitat pentru a aprecia starea și funcția miocardului, aparatului valvular și a pericardului. Astfel a fost depistată hipertrofia miocardului și disfuncția diastolică a ventriculului stâng la 6 (23,1%) și, respectiv, 13 (36,9%) bolnavi cu PM și DM.

Manifestările patologice ale endocardului au fost determinate prin regurgitații valvulare de gradul I-II, prezente la 7 (26,9%) și, respectiv, 9 (25,0%) pacienți în ambele loturi. Dilatarea moderată a cavităților cordului a fost prezentă la câte 4 pacienți cu PM și DM, confirmată ecocardiografic. Reducerea funcției de contracție globală a miocardului, tradusă prin scăderea nesemnificativă a fracției de ejeecție a fost notată la 5 (19,2%) bolnavi cu PM și la 6 (16,7%) – cu DM și nu s-a repercutat semnificativ asupra indicilor hemodinamici.

Implicările pericardului evidențiate la 3 (11,5%) pacienți cu PM și 2 (5,6%) – cu DM s-au manifestat prin indurația foitelor și acumularea unei cantități moderate de lichid în cavitatea pericardului. De notat, că am obținut date ce demonstrează corelarea pericarditei cu prezența sinovitelor la acești pacienți.

Hipertensiunea arterială s-a apreciat cu o pondere semnificativă în lotul de studiu și s-a produs la diferite etape ale bolii, în unele cazuri s-a asociat bolii, în altele – ca patologie concomitentă, în altele – în cadrul bolii, dar mai frecvent aceasta ar fi fost secundară bolii, depistată pe fundalul tratamentului cu glicocorticosteroizi. Rezultatele noastre au relevat o predilecție statistic veridică a HTA la pacienții cu DM – 50% versus 23,1% în PM,

Printre semnele ce enunță manifestările insuficienței cardiace, am notat dispneea, tahicardia și scăderea toleranței de efort fizic, fiind confirmate paraclinic doar la 2 pacienți (7,7%) cu PM și la 5 (13,8%) din cei cu DM.

Tulburările metabolismului lipidic s-au prezentat prin creșteri ale colesterolului total, dar și ale fracției LDL-Ch, la 4 (15,3%) și, respectiv, 8 (22,2%) pacienți cu PM și DM. De menționat dificultatea conduitei terapeutice în miopatii, la care inclusiv în devieri importante ale lipidogramei am putut indica doar dietă hipolipemiantă și corecția dozei de glucocorticosteroizi, administrarea statinelor fiind limitată la acești pacienți.

Implicarea organelor interne, inclusiv a sistemului cardiovascular în miopatiile inflamatorii idiopate, depinde în mare măsură de varianta evolutivă a bolii și, bineînțeles, de durata maladiei. Pe de o parte, manifestările cardiace semnifică evoluția severă a bolii și sunt consecințele implicării mușchiului cardiac. Pe de altă parte, afecțiunile sistemice pot fi rezultatul efectelor adverse ale tratamentului de durată administrat, inclusiv cu glicocorticosteroizi, citostatice și remedii antiinflamatorii nesteroidiene. Așa dar, rezultatele noastre s-au prezentat similare cu cele relatate de alte echipe de savanți de pe mapamond și au confirmat că tabloul clinic al manifestărilor cardiovasculare în MII este modest și doar prin cercetări paraclinice se pot releva, mai cu seamă tulburări de ritm și conductibilitate ale inimii. În literatura de specialitate nu au fost găsite dovezi certe pentru rolul MII în majorarea valorilor tensionale. Studiul nostru a conturat o rată importantă a hipertensiunii arteriale, depistată, mai frecvent, în dermatomiozite (la jumătate din pacienți), ceea ce ar induce ideea că patogenetic componentul vascular, care este primordial în dermatomiozite, ar putea fi un factor de risc pentru

HTA la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice. Merită atenție și depistarea dislipidemiilor, care s-au constatat la pacienții, inclusiv tineri, cu PM și DM. Datele proprii au demonstrat corelarea nivelului crescut al colesterolului și fracțiilor lui cu doza cumulativă de glucocorticosteroizi la această categorie de pacienți.

#### Concluzii:

- Manifestările clinice ale patologiei cardiovasculare în MII sunt modeste, iar prin cercetări paraclinice aprofundate se pot releva atingerile cardiace asimptomatice, mai cu seamă tulburări de ritm și conductibilitate ale inimii.
- Hipertensiunea arterială s-a apreciat cu o pondere semnificativă în lotul de studiu, rezultatele noastre au relevat o predominare în lotul DM – 50% versus 23,1% în PM.
- Datele proprii au constatat dislipidemia la 1/5 din pacienți cu PM și DM, manifestate prin nivel ridicat al colesterolului total și al fracției LDL-Ch.

#### Referințe bibliografice

1. Bronner I. et al. *Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis*. În: Ann Rheum Dis. 2006, vol. 65, p.1456-1461.
2. Dalakas M., Hohlfeld R. *Polymyositis and dermatomyositis*. În: Lancet. 2003, vol. 362, p. 971–982.
3. Danko K. et al. *Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases*. În: Medicine. 2004; vol. 83, p. 35-42.
4. Lundberg I. *Differential diagnosis: how to manage a patient with a high CPK?* În: Lucrări științifice EULAR. Annals of the rheumatic diseases. 2008, p. 31.
5. Lundberg I. et al *The heart in dermatomyositis and polymyositis*. În: Rheumatology. 2006, vol. 45, p. 18-21.
6. Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., Sîromeatnicov A., Mazur M. *Afectarea cardiovasculară în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv*. În: The second International Congress of Complimentary Therapies, Entomotherapy and Ionopasmotherapy. Chișinău, 2007, p. 205-208.
7. Miller F. *Inflammatory Myopathies: Polymyositis, dermatomyositis, and related conditions*. În: Arthritis and Allied Conditions - A Textbook of Rheumatology. 2005; vol. 1, p. 1593-1620.
8. Ng Kristine P. et al. *Concomitant diseases in a cohort of patient with idiopathic myositis during long term follow up*. În: Clinical Rheumatology. 2009, vol. 28, nr. 8, p. 947-953.
9. Nirmalanathan N., Holton J., Hanna M. *Is it really myositis? Consideration of the differential diagnosis*. În: Curr Opin Rheumatol. 2004; nr. 16, p. 684–691.
10. Rider L. et al. *Applicability of the paediatric rheumatology international trials organisation disease activity core set for juvenile dermatomyositis*. În: Arthritis care and research: the official journal of the Arthritis Health Professions Association. 2008, vol. 59, nr.8, p. 1197-1198.
11. Yazici Y. *Cardiac involvement in myositis*. În: Curr Opin Rheumatol. 2002, vol. 14, p. 663-665.

#### Rezumat

Afecțiunile sistemului cardio-vascular constituie o cauză majoră a mortalității prin miopatii inflamatorii idiopatice, atestată în cca 20% de cazuri [5]. Cu toate acestea, implicările cardiace clinic manifeste sunt relativ rare, iar semne patologice în biopsiile endomiocardice s-au depistat microscopic la majoritatea pacienților cu MII [9]. **Scopul studiului:** particularizarea implicărilor cardio-vasculare la pacienții cu polimiozită și dermatomiozită. **Material și metode.** Lotul de studiu a inclus 62 de pacienți cu forme primare ale MII, stabilite conform criteriilor de diagnostic emise de A. Bohan și J. Peter. Pacienții din lotul de bază au fost divizați în 2 subgrupuri – polimiozite (n=26) și dermatomiozite (n=36). Examinarea a inclus metodele standard acceptate în reumatologie și cardiologie, testul manual muscular, activitatea enzimelor serice (CPK, LDH, ALT, AST), profilul lipidic, examenul electrofiziologic al mușchilor și biopsii musculare, electrocardiografia și ecocardiografia. **Rezultate.** Datele obținute evidențiază modificări electrocardiografice traduse prin aritmii și mai rar tulburări de conducere cardiacă. Metoda EcoCG a pus în evidență hipertrofia și disfuncția diastolică a miocardului ventriculului stâng mai frecvent în DM la 13 (36,9%) și în PM la 6 (23,1%) bolnavi. Hipertensiunea arterială s-a apreciat cu o pondere semnificativă în lotul de studiu. Dislipidemiile s-au constatat la 4 (15,3%) și, respectiv, 8 (22,2%) pacienți cu PM și DM.

### Summary

Cardiovascular system diseases constitute a major cause of mortality in idiopathic inflammatory myopathies, documented in about 20% of cases [5]. However, clinically manifest cardiac involvements are relatively rare and pathological findings in endomyocardial biopsies were microscopically detected in most patients with MII [9]. **The aim of the study:** cardiovascular implications customizing patients with polymyositis and dermatomyositis.

**Materials and methods.** The study group included 62 patients with primary forms of MII established by diagnostic criteria, used by A. Bohan and J. Peter. Patients in the basic group were divided into two subgroups - polymyositis (n = 26) and dermatomyositis (n = 36). Examination included standard methods accepted in rheumatology and cardiology, manual muscle test, serum enzyme activity (CPK, LDH, ALT, AST), lipid profile, electrophysiological examination of muscles and muscle biopsies, electrocardiography and echocardiography.

**Results.** The data obtained show electrocardiographic changes translated by arrhythmias and cardiac conduction abnormalities rarely. EcoCG method revealed myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction in six (23.1%), respectively, 13 (36.9%) patients with PM and DM. Hypertension was found with a significant prevalence in the study group. Dyslipidemia were found in four (15.3%), respectively, eight (22.2%) patients with PM and DM.

### Резюме

Сердечнососудистая патология является важнейшей причиной летальности среди больных идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), отмечена в 20% случаев. Несмотря на скудные клинические проявления, в биопсии эндомиокарда патологические изменения были выявлены у большинства больных с ИВМ. **Цель исследования.** Определение особенностей поражения сердечнососудистой системы у больных полимиозитом и дерматомиозитом. **Материалы и методы исследования.** В исследовании было включено 62 больных с идиопатическими воспалительными миопатиями, согласно диагностическим критериям (Bohan A., Peter J), подразделены на две подгруппы с полимиозитом -26 и дерматомиозитом -36 больных. Обследование включило стандартные методы, признанные в ревматологии и кардиологии, мануальный мышечный тест, сывороточные ферменты, липидный профиль, электромиография, мышечная биопсия, электрокардиограмма, эхокардиограмма. **Результаты.** Полученные результаты на ЭКГ выявили аритмии и нарушения проводимости сердца. Эхокардиограмма определила гипертрофию миокарда левого желудочка и диастолическую дисфункцию у 6 (23,1%) больных с полимиозитом и 13 (36,9%) с дерматомиозитом. Артериальная гипертензия проявилась значимо в группе исследования. Нарушения липидного профиля отметились у 4 (15,3%) больных с полимиозитом и 8 (22,2%) – с дерматомиозитом.

# ANIVERSĂRI

---

## SAVANT DE FORȚĂ ÎN DOMENIUL VIRUSOLOGIEI MEDICALE

### CONSTANTIN SPÎNU LA 60 DE ANI



Un rol deosebit în dezvoltarea epidemiologiei și virusologiei medicale îi revine cunoscutului savant moldovean, profesorul universitar, doctorul habilitat în medicină Constantin Spînu.

Domnul Constantin Spînu s-a născut la 19 martie 1950 în comuna Nicoreni, raionul Râșcani din Republica Moldova. În anul 1967 absolvă cu medalie de aur școala medie din satul natal, iar în 1973 – Facultatea de sanitarie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

După absolvirea cu mențiune a facultății, lucrează în sfera de supraveghere sanitaro-epidemiologică, activând succesiv în funcțiile de cercetător științific stagiar la Institutul de Cercetări în Igienă și Epidemiologie (Chișinău, 1973-1974), doctorand la Institutul de Virusologie „D.I. Ivanovski” (Moscova, 1974-1977), cercetător științific stagiar, apoi superior, șef de laborator, șef de sector la Institutul de Cercetări în Igienă și Epidemiologie (Chișinău, 1977-1988). Din anul 1988 deține funcția de șef de laborator la Institutul de Cercetări Științifice în Medicina Preventivă și Curativă, iar începând cu 1995 până în prezent – activează în calitate de prim-vice-direc-tor, vice-direc-tor în probleme științifice și de inovare la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă.

În anul 1977 Constantin Spînu susține cu succes teza de doctor în medicină la specialitatea „Epidemiologie”, iar în anul 1991 – teza de doctor habilitat la specialitatea „Virusologie”. În anul 1996 i se conferă titlul de profesor universitar.

Pe parcursul activității științifice și manageriale, domnul Constantin Spînu s-a prezentat ca specialist de înaltă calificare, manifestând cunoștințe vaste și de mare valoare în domeniul medicinei preventive, responsabilitate, inițiativă și înalt spirit inovator. În perioada anilor 2003-2009, grație realizărilor sale valoroase în domeniul virusologiei, a fost înalt apreciat atât de comunitatea științifică din țară, cât și de cea internațională.

Profesorul universitar Constantin Spînu este autor a peste 600 de lucrări științifice, inclusiv 15 monografii, ghiduri, manuale și 100 de brevete de invenție. A obținut 85 de medalii de aur, 25 de argint și 21 de bronz, la Expozițiile Naționale și Internaționale de invenție: Bruxelles (*Belgia*), Sofia (*Bulgaria*), Chișinău (*Republica Moldova*), Iași, București, Cluj-Napoca (*România*), Casablan-

ca (Maroc), Zagreb (Croația), Moscova (Federația Rusă), Sevastopol (Ukraina), Geneva (Elveția), Novi Sad (Serbia), Seul (Coreea), Beijing (China). A creat o școală științifică: sub conducerea Domniei sale au fost pregătite și susținute 14 teze de doctor, inclusiv 2 teze de doctor habilitat.

Este conducător științific și unul dintre executanții principali ai cercetărilor științifice din cadrul Programului de Stat „Perfecționarea profilaxiei și tratamentului infecției cu herpes: aspecte clinico-epidemiologice, imunologice de profilaxie și tratament” (2007-2010), al proiectului independent „Elaborarea și valorificarea în practica medicală a produselor antigripale” (2007-2008). Participă activ la implementarea în practica medicală a Programelor Naționale de imunizări; de lichidare și combatere a poliomielitei; de combatere a hepatitelor virale B, C și D; la realizarea Proiectelor de semnificație internațională: prevenirea HIV/SIDA; prevenirea hepatitelor B și C; controlul gripei aviare, gripei (AH1N1) și gradul de pregătire în caz de pandemie umană.

Profesorul universitar Constantin Spînu a elaborat, patentat și organizat fabricarea industrială a preparatului antiviral „Pacovirină”, utilizat în tratamentul și profilaxia hepatitelor virale, gripei și a altor infecții, prin protocoale clinice naționale, ghiduri etc.

Rezultatele cercetărilor științifice generalizate în lucrarea „Performanțe în elaborarea și implementarea metodelor de profilaxie și tratament a infecțiilor cu diminuarea impactului consecințelor radiațiilor ionizante”, realizată în comun cu specialiștii Institutului de Genetică al Academiei de Științe a Moldovei, Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, S.A. „Farmaco”, au fost înaintate la Premiul de Stat în domeniul științei pentru anul 2010.

Realizările activității sale științifice și organizatorice au obținut o apreciere largă în comunitatea științifică din țară: este președinte al Comisiei Metodice de profil „Patologia infecțioasă”, specialist principal al Ministerului Sănătății în virusologie și imunologie, membru al Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății, vicepreședinte al Consiliului Științific Specializat pentru susținerea tezelor de doctor și doctor habilitat în medicină și biologie la specialitățile „Microbiologie”, „Virusologie”, „Biotehnologie”, „Boli infecțioase”, „Epidemiologie”, „Medicină Socială și Management”, membru al Asamblei Academiei de Științe a Moldovei, membru al Comisiei de Atestare a cadrelor la specialitatea „Microbiologie”.

Profesorul universitar Constantin Spînu se bucură de popularitate departe peste hotarele țării: este Coordonator Național în problemele de conținut la poliomielită (Organizația Mondială a Sănătății), Coordonator Național în activitatea de invenție și transfer tehnologic pentru saloanele internaționale (România – Cluj-Napoca, București, Iași) și membru activ al Academiei de Științe din New-York, SUA.

Pentru merite deosebite în dezvoltarea medicinei și rezultate remarcabile în activitatea profesională și de inovare a fost menționat cu distincții de stat: Diplome de Onoare ale Parlamentului și Guvernului Republicii Moldova, Titlul „Om Emerit” (1998), Medalia „Meritul Civic” (2005), Diploma „Savantul Anului în domeniul științelor reale” (2008), Laureat al Premiului Organizației Mondiale pentru Proprietatea Intelectuală, Medalia „60 de ani ai Academiei de Științe a Moldovei”, Crucea Regatului Belgia (Bruxelles) în grad de Cavaler (2007), Ofițer (2008) și Comandor (2009).

În numele Academiei de Științe a Moldovei și al întregii comunități științifice îl felicităm cordial cu ocazia onorabilei vârste și îi dorim mulți ani, sănătate și succese întru dezvoltarea științei medicale.

Academician Teodor FURDUI,  
doctor în medicină Leonid CHIȘLARU

## SAVANTUL CU RENAME ÎN DOMENIUL OBSTETRICII ȘI GINECOLOGIEI LUDMILA EȚCO



Savantul cu renume Ludmila Ețco s-a născut la 20 iunie 1945 în comuna Buțeni, raionul Hîncești. După absolvirea cu mențiune a școlii medii, în anul 1962, și a Facultății de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în 1968, a fost angajată, conform ordinului de repartizare al Ministerului Sănătății, la Spitalul clinic raional Nisporeni, în funcție de medic obstetrician-ginecolog.

Ulterior activează în domeniul obstetricii și ginecologiei, ocupând succesiv funcțiile de medic de sector în consultația de femei nr. 2 (Chișinău, 1970-1972), medic ordinator în stațiunea Maternității republicane (Chișinău, 1972-1977), medic-șef adjunct pe probleme curative la Maternitatea nr. 1 (Chișinău, 1977-1986), medic-șef adjunct pentru expertiză medicală al Centrului de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului (Chișinău, 1986-1988), șef al Departamentului științific obstetrică (Chișinău, 1988-2003) și director (Chișinău, 2003-2010) al Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.

În anul 1977 doamna Ludmila Ețco începe activitatea pedagogică la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în calitate de asistent universitar; în 1984 susține cu succes teza de doctor „Analiza comparativă a operației cezariene intra- și extraperitoneale”, iar în 1995 – teza de doctor habilitat „Metode nemedicamentoase de profilaxie a complicațiilor septico-purulente după operația cezariană” la specialitatea obstetrică și ginecologie, devenind prima femeie-obstetrician din Republica Moldova cu grad științific de doctor habilitat. În anul 2004 i se conferă titlul științific de profesor-cercetător.

În perioada de activitate, doamna Ludmila Ețco s-a prezentat ca un specialist de înaltă calificare, cu vaste cunoștințe în domeniul obstetricii și ginecologiei, responsabilă, cu inițiativă și spirit inovator. Deține categoriile superioare de calificare ca medic obstetrician-ginecolog și medic specialist în managementul sanitar, este consultant și acordă asistență medicală urgentă populației republicii.

Pe parcursul anilor 2003-2010 a gestionat activitatea uneia din cele mai prestigioase instituții – Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, inclusiv cea de cercetare-dezvoltare, asigurând realizarea calitativă și în termen a lucrărilor de cercetare științifică. Se bucură de autoritate printre colaboratori și pacienți.

În activitatea cotidiană, profesoara Ludmila Ețco participă la crearea tehnologiilor contemporane medicale adjuvante de profilaxie, diagnostic și tratament al afecțiunilor septico-purulente în obstetrică și ginecologie, reducerea morbidității și mortalității infantile și materne în Republica Moldova.

Profesoara universitară Ludmila Ețco este autoare a peste 250 de lucrări științifice, inclusiv 7 monografii, 1 compendiu, 13 ghiduri naționale, 13 elaborări metodice și 29 de brevete de invenție. A obținut 4 medalii de aur, una – de argint și 5 de bronz, la Expozițiile Naționale și Internaționale de Invenție.

Pentru merite deosebite în dezvoltarea medicinei și rezultate remarcabile în activitatea profesională, didactică și de inovare a fost decorată cu **Medalia de Aur „The WIPO Medal for Outstanding woman inventor Certificate WIPO AWORD”** a Organizației Mondiale de Protecție Intelectuală (2000), Diploma de excelență și ordinul tehnico-științific și cultural „Leonardo da Vinci” (2000), Diploma de Recunoștință a Academiei de Științe (2004), distincția onorifică „Inventator remarcabil” (2004), Premiul Național în domeniul științei și tehnicii al Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Republicii Moldova (2004). Sub conducerea științifică a profesoarei Ludmila Ețco au fost pregătite și susținute 6 teze de doctor și 4 teze de doctor habilitat.

Grație realizărilor științifice privind profilaxia complicațiilor septico-purulente în obstetrică și ginecologie, Dumneaei a devenit recunoscută și înalt apreciată de colegii de breaslă, de comunitatea științifică din țară și de cea internațională. Este membru al Consiliului Național pentru coordonarea și monitorizarea realizărilor Programului Național de promovare a modului sănătos de viață, membru al Asambleei Academiei de Științe a Moldovei, Președinte al Consiliului Științific Specializat pentru susținerea tezelor de doctor și doctor habilitat în obstetrică și ginecologie, Președinte al Consiliului Științific al Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, vicepreședinte al Consiliului de conducere a societății „Obstetrică și Ginecologie” din Republica Moldova, membru al Comisiei republicane științifico-metodice de profil „Obstetrică și ginecologie” pe lângă Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății, membru al Comisiei de Atestare pentru obstetrică și ginecologie, voluntar al Fundației „Ecolul Cernobălului” din Republica Moldova, membru al colegiilor de redacție ale revistelor științifico-practice „Buletin de perinatologie”, „Sănătate publică și managementul în medicină” și „Curierul medical”.

În numele comunității științifice și al Academiei de Științe a Moldovei, îi adresăm sincere felicitări cu ocazia onorabilei vârste și urări de sănătate, noi aspirații, bucurii de la cei dragi și succese întru dezvoltarea științei și practicii medicale.

Academician TEODOR FURDUI,  
Doctor în medicină Leonid CHIȘLARU